

# Cáncer de mama en mujeres añosas: enfoque diagnóstico y terapéutico

*Valeria Daniela Falcone*

## Resumen

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente entre las mujeres. Después del género femenino, la edad es el principal factor de riesgo para este carcinoma, riesgo que aumenta a medida que las pacientes son mayores. Al incrementarse la esperanza de vida en la población, se eleva el número de mujeres añosas y, por lo tanto, el número de pacientes con diagnóstico de esta enfermedad.

El objetivo de este trabajo es describir las características de la enfermedad, analizar las pautas de tamizaje y evaluar cuáles son las conductas terapéuticas más adecuadas en este grupo etario.

Las características histológicas del carcinoma de mama no varían con la edad; sin embargo, las pacientes añosas se caracterizan por presentar mayor porcentaje de tumores hormonosensibles y, por ende, de mejor pronóstico.

La definición de paciente añosa es controvertida, y no existe consenso internacional para definir un punto de corte. En consecuencia, tampoco está establecido hasta qué edad las pacientes deben realizarse estudios de tamizaje. Por dicho motivo, las principales publicaciones recomiendan considerar el estado general y la expectativa de vida de las pacientes.

En líneas generales, las estrategias terapéuticas no difieren de las utilizadas en pacientes jóvenes. Pero, dado que este grupo de pacientes no es incluido en la mayoría de los estudios prospectivos, controlados y randomizados, no se cuenta con la suficiente evidencia científica en la cual basar las decisiones terapéuticas. Además, estas mujeres presentan frecuentemente varias comorbilidades asociadas. Todo esto hace que la elección del tratamiento adecuado sea un desafío para el profesional tratante.

Residente de 4° año del Servicio  
de Tocoginecología del Hospital  
General de Agudos Dr. Cosme Argerich

## Palabras clave

CÁNCER DE MAMA. PACIENTES AÑOSAS. DIAGNÓSTICO. CIRUGÍA. RADIOTERAPIA. QUIMIOTERAPIA. TRATAMIENTO HORMONAL.

## Summary

Breast cancer is the most common form of cancer among women. After gender, age is the main risk factor for this carcinoma. When life expectancy grows in a population, so does the number of elderly women, and thus the amount of patients diagnosed with this illness.

The objective of this paper is to describe the characteristics of this illness, to analyze the *screening* guidelines and to weigh which therapeutic options are most adequate for this age group.

The histological characteristics of breast carcinomas do not vary with age, although elderly women seem to have a larger percentage of hormone-sensitive tumours, hence a better prognostic outcome.

Defining a patient as elderly is controversial, as there are no international guidelines to set an exact limit, which means that there is no set age at which women should undergo *screening* examinations. This is the reason why most publications recommend taking into consideration patients' life expectancy and overall health.

In general terms, the therapeutical strategies used in elderly women do not differ of those used for younger patients. Most prospective, randomised and controlled studies do not include elderly women, so there is a lack of scientific evidence on which to base therapeutic decisions. In addition, these women are usually affected by various comorbidities. All of these reasons make selecting the most appropriate treatment for breast cancer in elderly women a challenge for treating professionals.

## Key words

BREAST CANCER. ELDERLY WOMEN. DIAGNOSIS. SURGERY. RADIOTHERAPY. CHEMOTHERAPY. HORMONAL THERAPY.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente entre las mujeres. Aproximadamente 1 de cada 8 mujeres (12%) desarrollará cáncer de mama invasor durante su vida. Esta es la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres, solo superada por el cáncer de pulmón.<sup>1</sup>

El aumento de la edad es el principal factor de riesgo: específicamente, el 3,88% de las mujeres de 70 años desarrollará la enfermedad durante los siguientes 10 años.<sup>2</sup> A medida que aumenta la esperanza de vida, la población de edad avanzada representa un porcentaje cada vez mayor de la sociedad, y, por lo tanto, habrá un número creciente de dichas mujeres diagnosticadas con cáncer de mama.

Uno de los primeros problemas que surge a la hora de establecer pautas para diagnóstico y tratamiento es que no hay un límite de edad establecido a partir del cual considerar a una paciente añosa; por ello, queda a consideración de los autores de los distintos trabajos el rango de edad de las pacientes a incluir en los mismos.

El National Cancer Institute's Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) reportó que, en el período 2004-2008, alrededor del 40% de los cánceres de mama se diagnosticaron en mujeres añosas (>65 años): 19,7% entre los 65 y 74 años; 15,5% entre los 75 y 84 años; y 5,65% en mayores de 85 años. Otro dato relevante que se obtuvo de dichas estadísticas en lo que respecta a la mortalidad es que se vio un incremento de la misma relacionado con la edad: 19,7% entre los 65 y 74 años; 22,6% entre los 75 y 84 años; y 15,1% en mayores de 85 años.<sup>3</sup>

A pesar de la alta prevalencia, poco se sabe acerca de las características del cáncer de mama, las distintas opciones terapéuticas y la sobrevida en las mujeres añosas, ya que pocos ensayos controlados y randomizados incluyen mujeres de edad avanzada; y estos datos son relevantes para la toma de decisiones en torno a la detección y al tratamiento en este grupo etario.

Por lo tanto, son objetivos de la siguiente monografía:

- Desarrollar y analizar el diagnóstico oportuno de la patología.
- Establecer las pautas para realizar tamizaje o *screening* a las mujeres añosas que puedan resultar beneficiadas.
- Evaluar las características tumorales en este grupo etario.
- Determinar cuáles son las conductas terapéuticas más adecuadas para esta población.

## PACIENTE AÑOSA: DEFINICIÓN

Al comenzar la búsqueda bibliográfica para la realización de la presente monografía, se planteó el inconveniente de no encontrar un punto de corte en común para definir a la paciente añosa:

- La International Society of Geriatric Oncology establece como límite etario los 70 años.<sup>4,5</sup>
- La US Preventive Services Task Force toma como límite los 75 años,<sup>6</sup> al igual que la Canadian Task Force on Preventive Health Care.<sup>7</sup>
- La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) también toma como punto de corte los 75 años.<sup>8</sup>
- Las Naciones Unidas (ONU) acordaron como punto de corte los 60 años para referirse a la población de más edad.<sup>9</sup>

Esto hace que sea difícil establecer normas o lineamientos tanto para el diagnóstico como para el tratamiento del cáncer de mama en este grupo etario.

## SCREENING PARA CÁNCER DE MAMA EN PACIENTES AÑOSAS

Múltiples estudios controlados y randomizados han demostrado que el *screening* de cáncer de mama con mamografía reduce aproximadamente un tercio la mortalidad por dicha enfermedad, en especial entre las mujeres de 50 a 70 años. El escenario es menos claro para mujeres mayores de 70 años: algunos estudios muestran que no habría asociación entre el *screening* y la reducción de la mortalidad, mientras que otros muestran beneficios en la sobrevida por cáncer de mama.<sup>4</sup>

La American Geriatrics Society recomienda que el *screening* sea individualizado, en vez de buscar establecer directrices por edad, y que se debe realizar siempre y cuando la esperanza de vida para esa persona sea de 4 años o más. Siguiendo el mismo lineamiento, la American Cancer Society recomienda continuar con la detección para cáncer de mama mientras que la persona se encuentre en buen estado de salud y sea candidata a recibir tratamiento.<sup>4</sup>

En los Estados Unidos, la US Preventive Services Task Force establece realizar mamografía como *screening* a mujeres entre 50 y 74 años. En el caso de las mayores de 75 años, no recomienda hacer *screening* de rutina si la expectativa de vida es limitada (<5 años).<sup>6</sup>

En 2011, se publicaron las recomendaciones de la Canadian Task Force on Preventive Health Care. Las mismas se formularon tomando como base

estudios controlados y aleatorizados para determinar la eficacia de los métodos de *screening*, centrando la atención en el grupo de mujeres de entre 40-49 años y en aquellas mayores de 70 años. Para las mujeres entre 70-74 años, recomiendan realizar mamografía de *screening* rutinaria cada dos o tres años (grado de recomendación: débil, nivel de evidencia baja). La reducción del Riesgo Relativo (RR) de muerte por cáncer de mama asociado al *screening* con mamografía en este grupo etario fue estadísticamente no significativo (RR 0,68, IC 95% 0,45-1,01). Sin embargo, dado el riesgo absoluto mayor que tienen estas mujeres, se podría considerar que los beneficios absolutos de la mamografía serían similares a los observados entre las mujeres de 50-69 años. No obstante, enfatizan la importancia de considerar las preferencias del paciente a la hora de decidir realizar o no el estudio. Con respecto al intervalo pautado para efectuar las mamografías de *screening*, el grupo de estudio canadiense analizó distintos ensayos clínicos que realizaban el cribado con una frecuencia variable entre 12 a 33 meses (mediana de 22 meses). Los autores plantean que se puede determinar actualmente cuál es la frecuencia óptima en la que se debe realizar el tamizaje, pero los distintos ensayos randomizados sugieren que no hay diferencias significativas entre realizarlo de forma anual o cada 3 años. Por lo tanto, aconsejan un intervalo de *screening* de cada 2 o 3 años, lo que parecería preservar el beneficio del cribado anual y reduciría sus efectos adversos y sus costos.<sup>7</sup> En lo que respecta a las mujeres mayores de 75 años, si bien la detección temprana podría disminuir la mortalidad por cáncer de mama, esta reducción absoluta sería baja dada la esperanza de vida limitada de este grupo etario; por ello, recomiendan comunicar esta información a las pacientes y consensuar con ellas sobre la realización o no de la mamografía de *screening*.

Walter *et al.* realizaron una revisión de distintos estudios publicados en el período comprendido entre el 1º de enero de 1990 y el 1º de febrero de 2014, buscando identificar los factores de riesgo para cáncer de mama en mujeres a partir de los 65 años, para así estimar los potenciales beneficios y efectos adversos de la mamografía de *screening* a partir de los 75 años. Sin embargo, ninguno de los estudios controlados randomizados que evaluaban el impacto del *screening* sobre la mortalidad por cáncer de mama incluía mujeres mayores de 74 años; por lo tanto, se debió utilizar los datos de estudios observacionales para obtener evidencia sobre la efectividad del *screening* en mujeres añosas. En general, los estudios de cohorte retrospectivos y los estudios caso-control publicados hasta entonces observaron una reducción de la mortalidad por cáncer de mama asociada a la detección por mamografía de la enfermedad. Lo que hay que tener en cuenta es que esta reducción no es inmediata.<sup>10</sup> Por ejemplo, en el modelo de estudio publicado por Barratt *et al.*, se comparaba un grupo de mujeres que había detenido el tamizaje a los 69 años *versus*

mujeres de 70 años o más que habían continuado realizando el estudio mamográfico cada 2 años. Se observó que, a 10 años, se prevenían 2 muertes cada 1.000 por cáncer de mama (6 muertes cada 1.000 en pacientes que continuaban el *screening* versus 8 muertes cada 1.000 en pacientes que lo detenían).<sup>11</sup>

Lee *et al.* llevaron a cabo un meta-análisis de datos de supervivencia de la población para determinar cuál era el lapso de tiempo necesario para obtener el beneficio de la mamografía de *screening*; y observaron que se necesitan 3 años para evitar 1 muerte por cáncer de mama por cada 5.000 mujeres evaluadas y 10,7 años para evitar 1 muerte por cada 1.000 mujeres evaluadas. En conclusión, hay un retraso de 10 años entre el momento en el cual se realiza el estudio de cribado y el beneficio en la reducción de la mortalidad que puede ser evidenciado.<sup>12</sup>

Por otro lado, encontramos los potenciales efectos adversos de la mamografía, los cuales incluyen: el dolor, la ansiedad, los falsos positivos y el sobrediagnóstico. La probabilidad acumulada en 10 años de tener un resultado falso positivo en la mamografía (realizando la misma en forma bienal) es de entre el 14% y el 27%. Este riesgo se duplica si las mujeres son examinadas anualmente.<sup>10</sup>

El sobrediagnóstico se produce cuando, al realizar el tamizaje, se detecta una enfermedad maligna en una paciente que nunca hubiera sido afectada clínicamente por dicha patología. Distintos estudios sugieren que aproximadamente el 30% de los cánceres de mama (tanto *in situ* como invasores) detectados durante el *screening* son cánceres sobrediagnosticados.

Como conclusión de la revisión, podemos afirmar que los distintos estudios analizados coinciden en sugerir que: en mujeres sanas y con una esperanza de vida mayor a 10 años, se considere la realización de la mamografía, pero siempre informando a la paciente de los riesgos y beneficios del método; y en aquellas en las que la esperanza de vida es menor a 10 años, se debería detener el *screening*, explicándole a la paciente que sus problemas de salud aumentan los efectos adversos del método (por ejemplo, el sobrediagnóstico), y enfocarse en medidas de promoción de la salud con beneficios a corto plazo.<sup>10</sup> La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) publicó en marzo de 2013 las directrices sobre *screening* y diagnóstico en cáncer de mama. Sugiere que, ante la limitada evidencia acerca del cribado en mujeres añosas, la indicación de mamografía de *screening* debe individualizarse en cada caso, balanceando sus potenciales beneficios frente a los riesgos en el contexto de la salud general y de la longevidad estimada de la paciente. Los autores postulan que, en caso de que la paciente presente severas comorbilidades que limiten su esperanza de vida y la posibilidad de imponer tratamiento en la eventualidad

**Tabla I. Recomendaciones para realizar mamografía de *screening* en mujeres  $\geq$  75 años, basadas en las revisiones de la literatura de cada organización, consensos y opiniones de expertos**

Organización	Año de publicación	Recomendación de <i>screening</i> mamográfico
American Cancer Society	2010	No hay una edad específica en la que se deba interrumpir la mamografía de <i>screening</i> . La decisión debe ser individualizada teniendo en cuenta los beneficios y riesgos del <i>screening</i> en el contexto de la salud general y la longevidad estimada. Siempre y cuando la mujer se encuentre en buen estado de salud y pueda ser candidata a un tratamiento, se continuará el <i>screening</i> anual.
American College of Obstetricians and Gynecologists	2011	Las mujeres $\geq$ 75 años, junto con su médico, deberán decidir si continúan o no con el cribado. Se deben considerar las comorbilidades y la esperanza de vida. Si se decide realizar el <i>screening</i> , este debe ser anual.
American College of Radiology	2008	No está claro a qué edad las mujeres dejan de beneficiarse con la realización de la mamografía de <i>screening</i> . Dado que esta edad puede variar en cada caso, dependiendo de la salud general del individuo, la decisión sobre cuándo dejar de realizar el estudio debe tomarse en forma individual. Si se realiza, debe ser en forma anual.
Canadian Task Force on Preventive Health Care	2011	En mujeres $\geq$ 70 años, se justifica continuar con la mamografía de cribado si la esperanza de vida supera los 5-10 años (recomendación: débil, nivel de evidencia bajo). Si se realiza, se recomienda que sea cada 2-3 años.
National Comprehensive Cancer Network	2013	En las mujeres añosas, la mamografía debe ser individualizada, sopesando sus potenciales beneficios/riesgos, en el contexto de la salud general de la paciente y la longevidad estimada. Si la paciente tiene múltiples comorbilidades y no será candidata a recibir tratamiento, no debe someterse al estudio. Si se realiza, recomendar el cribado anual.
National Health Service, United Kingdom	2010	Las mujeres $\geq$ 74 años pueden solicitar la realización del estudio de cribado, pero no deben recibir la invitación para realizarlo de rutina. Si se realiza, recomendar que sea cada 3 años.
US Preventive Services Task Force	2009	La evidencia es insuficiente para evaluar los beneficios y riesgos de la mamografía de cribado en mujeres $\geq$ 75 años. No hay recomendaciones (si se ofrece realizar el estudio, la paciente debe comprender la incertidumbre que hay entre los riesgos y beneficios). Si se realiza, recomendar el cribado cada 2 años.

de encontrarse patología, la misma no se debe someter al estudio de *screening*.<sup>8</sup>

La sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo positivo de la mamografía para la detección del cáncer aumentan con la edad. Esto es debido a que el tejido glandular es reemplazado por grasa, los que incrementa la radiolucidez de la mama y, por lo tanto, facilita la detección de imágenes patológicas. Sin embargo, dada la falta de evidencia de ensayos clínicos, la mayoría de las guías recomiendan, como hemos visto, que la decisión sobre realizar o no mamografía de *screening* se haga de forma individualizada para cada paciente, teniendo en cuenta beneficios y daños potenciales y el estado general de salud.<sup>4</sup>

Existe evidencia que sugiere que, para algunos cánceres, especialmente de mama, próstata y pulmón, la biología del tumor difiere en los distintos grupos etarios. En general, los tejidos senescentes proporcionan un microambiente que no es capaz de soportar un rápido crecimiento tumoral, por lo que tumores histológicamente idénticos pueden comportarse de distinta forma en pacientes añosas y en pacientes jóvenes.<sup>5</sup> Está bien establecido que el estadio al momento del diagnóstico es el predictor más importante de sobrevida y que se correlaciona de manera inversamente proporcional con ella.

Malmgren *et al.* realizaron un estudio de cohorte prospectivo para evaluar las características y los resultados de las mujeres de 75 años o más con diagnóstico de cáncer de mama primario confirmado por biopsia, durante el período comprendido entre 1990 y 2011 (n= 1.162). Se dividió a las pacientes en dos grupos, según si la detección del cáncer había sido por mamografía (MamD) o por examen físico, ya sea auto-palpación de la lesión por parte de la paciente (PtD) o en el examen físico de control realizado por el médico (PhysD). El 64% (744 de 1.162) de

Fuente: Tomado de Walter LC, Schonberg MA. *Screening Mammography in Older Women. A Review. Journal of the American Medical Association* 2014; 311 (13): 1336-1347.

**Tabla II. Comparación entre las pacientes con cáncer de mama diagnosticadas mediante examen físico y las pacientes diagnosticadas a través de mamografía**

Variable	Número de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama mediante examen físico (absolutos y en %)	Número de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama mediante mamografía (absolutos y en %)	Valor de P
<i>Edad</i>			
75-79 años	207 (50)	411 (55)	0,032
80-84 años	142 (34)	248 (33)	...
>85 años	69 (16)	85 (11)	...
Promedio de edad	80,5 (75-94)	79,5 (75-93)	<0,001
<i>Raza</i>			
Blanca	375 (90)	683 (92)	0,539
Asiáticos	26 (6)	39 (5)	...
Negra	13 (3)	13 (2)	...
Otra	5 (1)	9 (1)	...
<i>Año del diagnóstico</i>			
1990-1994	61 (15)	59 (8)	<0,01
1995-1999	97 (23)	128 (17)	...
2000-2004	110 (26)	229 (31)	...
2005-2009	114 (27)	245 (33)	...
2010-2011	36 (9)	83 (11)	...
<i>Estadio TNM</i>			
0	12 (3)	139 (19)	<0,01
I	139 (33)	459 (62)	...
II	153 (37)	121 (16)	...
III	93 (22)	23 (3)	...
IV	21 (5)	2 (0,3)	...
Media del tamaño del tumor	3,02	1,53	<0,01
Nódulos linfáticos positivos	157 (38)	92 (12)	<0,01
<i>Receptores estrogénicos:</i>			
Positivos	341 (84) [341/408]	612 (93) [612/659]	<0,01
Negativos	67 (16)	41 (6)	...

Fuente: Tomado y modificado de Malmgren J *et al.* Improved Prognosis of Women Aged 75 and Older with Mammography-detected Breast Cancer. *Radiological Society of North America* 2014; 273: 13.

las pacientes fue diagnosticado por mamografía, y el 36% (418 de 1.162) por examen físico. Se vieron diferencias estadísticamente significativas en lo que respecta a: el estadio al momento del diagnóstico (las pacientes del grupo MamD se encontraban en estadios más tempranos de la enfermedad); el tamaño tumoral (la media de tamaño tumoral para las pacientes diagnosticadas por mamografía fue de 1,53 cm, mientras que en las pacientes diagnosticadas por examen físico fue de 3,02 cm); y al estado de los ganglios axilares (tenían ganglios positivos el 12% de las pacientes del grupo MamD y el 36% de las pacientes diagnosticadas por examen físico). Al comparar la sobrevida libre de recaída de la enfermedad a los 5 años para los Estadios I al III, se vio que fue significativamente mejor para los casos diagnosticados a través de mamografía (96% *versus* 87%). Y en lo que respecta a la sobrevida global a 5 años, fue del 85% para el grupo MamD en comparación con el 67% en las pacientes diagnosticadas por examen físico (Tabla II).<sup>13</sup> A partir de este estudio, se puede concluir que el diagnóstico a través de la mamografía de *screening* permite detectar cánceres en estadios más tempranos, ofreciéndoles a las pacientes la posibilidad de realizar tratamientos más conservadores y mejorar la sobrevida por cáncer de mama.

Para comparar las características del tumor y el tratamiento instaurado, Gennari *et al.* evaluaron 2.999 pacientes con cáncer de mama ya diagnosticado que habían sido derivadas al European Institute of Oncology en Milán para recibir tratamiento quirúrgico desde abril de 1997 a febrero de 2002. A fin de comparar las características tumorales, se dividió a las pacientes en 3 grupos: postmenopáusicas jóvenes (entre 50 y 64 años, n=2.052 -68,4%-), postmenopáusicas mayores (entre 65 y 74

años, n=801 -26,7%-) y postmenopáusicas de edad avanzada (mayores de 75 años, n=149 -4,9%-). Se vio que en todos los grupos etarios la estirpe histológica fue la misma -el carcinoma ductal infiltrante es el tipo his-

tológico más frecuente-, pero en las pacientes añosas se encontraron, con mayor frecuencia, subtipos de mejor pronóstico, como el carcinoma mucinoso o el carcinoma papilar. Sin embargo, quedó en evidencia que esas pacientes presentaban tumores con características biológicas más favorables en comparación con las pacientes jóvenes: mayor grado de expresión de receptores hormonales de estrógeno y progesterona, menor invasión vascular peritumoral y menor expresión de HER2/neu. A pesar de esto, las pacientes de edad avanzada tenían tumores de mayor tamaño al momento del diagnóstico, y la afectación ganglionar fue mayor comparada con las pacientes del grupo postmenopáusicas jóvenes (62,5% versus 51,3%).<sup>14</sup>

En mayo de 2013, Hartman *et al.* publicaron un trabajo en el que se llevó a cabo una revisión de las mamografías realizadas en el Presbyterian Hospital/Weill Cornell Medical Center desde 2007 a 2013, con el objetivo primario de determinar la incidencia de cáncer de mama, las características histológicas y el pronóstico de la enfermedad en mujeres de 75 años o mayores. En el análisis histológico de los carcinomas, se vio un predominio de la variante ductal (81%), con componente invasor en el 85% de los casos. Con respecto al grado histológico, el 76% eran carcinomas de intermedio-alto grado nuclear; y en relación con los receptores hormonales, el 96% eran receptores de estrógeno positivos, el 75% tenía receptores de progesterona positivos, y el 10% eran tumores HER2/neu positivos. El 88% de las pacientes se encontraban en Estadio 0 o Estadio I de la enfermedad, y el 12% restante correspondía a Estadio II.<sup>15</sup>

Es sabido que la sobreexpresión de HER2/neu está relacionada con tumores de peor pronóstico. En un estudio sobre 153 mujeres de 70 años o más con cáncer de mama Estadio I o II, Poltinnikov encontró que un 22% tenía tumores HER2/neu positivos, asociándose esto a otros factores de mal pronóstico, como alto grado nuclear, Estadios T2 y ganglios axilares positivos.<sup>16</sup>

Como conclusión, a partir de estos trabajos, podemos ver que, a diferencia de lo que ocurre en pacientes jóvenes, el cáncer de mama en mujeres añosas está asociado con tumores biológicamente más favorables, con alta sensibilidad a las hormonas, baja expresión de HER2/neu, grados histológicos nucleares e índice de proliferación bajos. A pesar de esto, encontramos estadios más avanzados al momento del diagnóstico, con mayor tamaño tumoral y un mayor compromiso ganglionar. Esto se explica, principalmente, por el diagnóstico tardío de la enfermedad en este grupo etario.<sup>17, 18</sup>

## TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA EN PACIENTES AÑOSAS

En un estudio descriptivo, publicado por Bastiaannet *et al.* con el objetivo de evaluar las distintas estrategias terapéuticas según el grupo etario, en el que se incluyeron alrededor de 120.000 mujeres, se observó que, a medida que aumentaba la edad de la paciente, había un cambio en la tendencia a elegir una u otra opción de tratamiento.<sup>17</sup>

- Disminuye la tasa de pacientes a las cuales se les realiza tratamiento quirúrgico.
- Disminuye la indicación de radioterapia (RT) adyuvante luego de una cirugía conservadora.
- Aumenta el uso de la terapia hormonal primaria, sin la realización de un tratamiento quirúrgico previo.

La alta prevalencia de tumores con características biológicas más favorables, asociada a la presencia de múltiples comorbilidades, podría explicar por qué se tiende a la elección de tratamientos que no son los estándares en el cáncer de mama. Sin embargo, la mortalidad asociada a la cirugía de cáncer de mama en pacientes añosas es baja, entre 0 y 3%, y si la paciente se encuentra en buen estado general, tolera el tratamiento de la misma forma que las pacientes jóvenes, sin mayor riesgo de complicaciones.<sup>18</sup>

### Tratamiento quirúrgico

#### Tratamiento conservador

El tratamiento conservador consiste en la realización de una cirugía conservadora (tumorectomía o cuadrantectomía) asociada a radioterapia postquirúrgica, y se considera hoy en día el tratamiento estándar para cáncer de mama en estadios tempranos en pacientes de cualquier edad.<sup>19, 20</sup>

Si se le da la opción de elegir, la mayoría de las pacientes añosas elegirá el tratamiento conservador antes que la mastectomía.<sup>20</sup> El problema que se plantea luego de realizar la cirugía conservadora es establecer qué rol tiene la radioterapia como parte del tratamiento. La radioterapia (RT) luego de una cirugía conservadora disminuye el riesgo de recurrencia ipsilateral de la enfermedad. Es generalmente bien tolerada por las pacientes añosas, por lo que la edad cronológica sola no es motivo suficiente para contraindicar el tratamiento.<sup>21</sup> Sin embargo, como hemos señalado, en algunos trabajos publicados se vio que el riesgo de recurrencia del cáncer de mama está relacionado con la edad, siendo menor en mujeres de edad avanzada.<sup>22</sup> Este hecho, sumado a la mayor prevalencia de tumores biológicamente menos agresivos y al aumento de las comorbilidades, ha lle-

vado a la investigación sobre la necesidad o no de realizar RT post cirugía conservadora en este grupo etario.

El grupo The Cancer and Leukemia Group B (CALGB) realizó un estudio randomizado para comparar la eficacia del “tamoxifeno solo” con el “tamoxifeno más radioterapia” en 636 pacientes mayores de 70 años con cáncer de mama Estadio I, receptores estrogénicos positivos y axilas clínicamente negativas, a las cuales se les había realizado una tumorectomía. Con una media de seguimiento de 12,6 años, se vio que el 90% de las pacientes del grupo “solo tamoxifeno” comparado con el 98% del grupo “tamoxifeno más RT” se encontraba libre de recurrencia locorregional. Esta diferencia es estadísticamente significativa a favor de la asociación tamoxifeno más RT; en cambio, no hubo diferencias estadísticamente significativas en lo que respecta a las metástasis a distancia y a la supervivencia libre de enfermedad. En este estudio, se llegó a la conclusión de que, en las pacientes mayores de 70 años, con Estadio I de la enfermedad y receptores hormonales positivos que fueron tratadas con cirugía conservadora más tamoxifeno, la radioterapia no añade ningún beneficio en cuanto a la supervivencia, incluso a pesar de disminuir el número de recurrencias locorregionales.<sup>23</sup>

A similares conclusiones se llegó con el estudio PRIME II, un ensayo aleatorizado que incluía 1.326 pacientes de 65 años o más (media de edad: 70) con cáncer de mama T1 o T2 (hasta 3 cm), N0, M0, receptores hormonales positivos y márgenes de resección libres ( $\geq 1$  mm), que habían sido sometidas a una cirugía conservadora y se encontraban recibiendo tratamiento hormonal adyuvante. Se randomizó a las pacientes en dos grupos: uno recibía tratamiento radiante y el otro no. Después de aproximadamente 5 años de seguimiento, la recurrencia tumoral ipsilateral fue del 1,3% (IC 95% 0,2-2,3) en las pacientes que recibían radioterapia y del 4,1% (IC 95% 2,5-4,7) en aquellas que no la recibían ( $p=0,0002$ ); pero no se vieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en lo que respecta a la recurrencia locorregional, metástasis a distancia, cáncer de mama contralateral, nuevos cánceres de mama y supervivencia global.<sup>24</sup>

La NCCN avala el tratamiento conservador asociado con tratamiento hormonal sin irradiación en pacientes mayores de 70 años con axila clínicamente negativa y receptores hormonales positivos.<sup>25</sup> Sin embargo, hay estudios retrospectivos que mostraron que las pacientes añosas tenían menor supervivencia por cáncer, menor supervivencia global y un riesgo mayor de mastectomía posterior cuando se omitía la radioterapia.<sup>26, 27</sup> Por lo que la RT solo se debe omitir en pacientes en mal estado general, con una esperanza de vida limitada, con tumores T1, N0, receptores estrogénicos positivos, que probablemente mueran por causas relacionadas con sus comorbilidades antes de que se produzca la recidiva local.<sup>28</sup>

## Mastectomía

La mastectomía sigue siendo comúnmente elegida como tratamiento en las pacientes añosas. La mastectomía radical modificada incluye la exéresis de todo el tejido mamario y la fascia del pectoral subyacente más el vaciamiento axilar. En pacientes con axila clínicamente negativa, la mastectomía radical modificada fue reemplazada por la mastectomía simple más biopsia de ganglio centinela.<sup>21</sup>

No hay diferencia en lo que respecta a las indicaciones de mastectomía en pacientes jóvenes o en añosas. Hay pacientes que prefieren la mastectomía antes que la cirugía conservadora: algunas para evitar el tratamiento radiante o por no estar en condiciones físicas de realizarlo; otras eligen esta opción quirúrgica no preocupándose por la apariencia estética postmastectomía.<sup>20</sup> Sin embargo, debe ser discutido con cada paciente en particular basándose en las opciones terapéuticas de la misma y teniendo en cuenta que algunas mujeres sí podrían estar interesadas en la preservación de su imagen corporal. La mastectomía también está indicada: en pacientes con grandes tumores primarios (en pacientes añosas el tamaño tumoral es un poco mayor que la media, lo cual puede explicar el aumento de la tasa de mastectomía en este grupo etario); para aquellos tumores que no pueden ser resecados mediante la cirugía conservadora (por ejemplo, tumores multicéntricos); en caso de recurrencia tumoral luego del tratamiento conservador; o en aquellas pacientes en las que, de realizarse un tratamiento conservador, el resultado cosmético no será bueno.<sup>4</sup>

Al tener las pacientes añosas mayor incidencia de tumores con receptores estrogénicos positivos, se plantea la posibilidad de realizar tratamiento hormonal neoadyuvante con tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa, con el objetivo de controlar la enfermedad y disminuir el estadio de la misma, para luego poder ofrecerles la chance de un tratamiento conservador, disminuyendo la morbilidad que implica la realización de una mastectomía.<sup>29</sup> El tamoxifeno ha sido tradicionalmente la terapia de elección, pero se vieron mejores resultados con la utilización de inhibidores de la aromatasa.<sup>30</sup>

El American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) llevó a cabo el ensayo Z1031, un estudio aleatorizado diseñado para seleccionar qué fármacos inhibidores de la aromatasa (exemestano, letrozol o anastrozol) debían ser elegidos para futuros ensayos de tratamiento neoadyuvante.<sup>31</sup> Se seleccionó a 377 pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama en Estadio II o III (T2-T4c, N0-3, M0) y receptores estrogénicos positivos; se las dividió en tres grupos de forma aleatoria, y cada grupo recibió una de las tres drogas como tratamiento hormonal neoadyuvante, con el fin de evaluar la respuesta clínica. Se vio que a un 51% de las pacientes que eran

candidatas a una mastectomía antes de recibir el tratamiento neoadyuvante se le pudo realizar una cirugía conservadora, siendo el letrozol y el anastrozol las drogas con mejores resultados.<sup>32</sup>

Por lo tanto, si la tumorectomía no es posible en primera instancia y el tumor de la paciente tiene receptor estrogénico positivo, el médico cirujano deberá evaluar si la terapia hormonal preoperatoria podría convertir a la paciente en candidata para la cirugía conservadora. Si esto es posible, se le debería ofrecer el tratamiento neoadyuvante. Para aquellas pacientes con cáncer de mama receptor estrogénico negativo, o a quienes no les será plausible convertirse en candidatas para dicho tratamiento, la mastectomía inmediata es el tratamiento indicado.<sup>33</sup>

La tasa de mortalidad asociada a la mastectomía a 30 días, ya sea radical modificada o simple, es muy baja, y el procedimiento suele ser bien tolerado por las pacientes añosas.

La sobrevida por cáncer de mama, tanto para la mastectomía como para el tratamiento conservador, es equivalente, aunque existe una tasa de control local de la enfermedad a largo plazo ligeramente superior para las mujeres que fueron sometidas a una mastectomía.<sup>31</sup>

### Manejo de la axila

Los ganglios linfáticos axilares son, frecuentemente, el primer sitio de metástasis en el cáncer de mama. Conocer la presencia o ausencia de metástasis en la axila es importante para establecer el estadio de la enfermedad y el pronóstico de la misma.

Antes del advenimiento del ganglio centinela, las pacientes de edad avanzada tenían, en comparación con las más jóvenes, menos probabilidad de someterse a la estadificación axilar. Ello era así por varios motivos: en primer lugar, si bien el vaciamiento axilar es un procedimiento seguro, está asociado a complicaciones postoperatorias tales como parestesias, dolor, debilidad muscular, linfedema, etc., lo que podría contribuir a una menor calidad de vida; por otro lado, se considera realizar un procedimiento de estadificación para identificar qué pacientes requerirán tratamiento adyuvante, aunque, en pacientes añosas con tumores con receptores hormonales positivos, la disección de los ganglios axilares no suele influir en la elección del tratamiento sistémico; por último, varios estudios no han mostrado diferencia en los resultados obtenidos si se compara la realización o no del vaciamiento axilar en pacientes mayores con tumores pequeños y axila clínicamente negativa.<sup>4</sup> La biopsia de ganglio centinela ha demostrado ser una técnica segura y confiable para predecir el estado de la axila en pacientes con cáncer de mama, incluidas aquellas mayores de 70 años. La tasa de éxito en la identificación del ganglio centinela es mayor al 95%. La precisión con la que el ganglio centine-

la predice el estado del resto de los ganglios axilares es de entre 95-97%; y las tasas de falsos negativos rondan entre 0-13%.<sup>31</sup> Sin embargo, en el ensayo ACOSOG Z 10, se vio que el aumento de edad de la paciente se asoció con una menor identificación del ganglio centinela: la tasa de fracaso pasó de un 1% para mujeres menores de 50 años al 2,7% para mayores de 70 años ( $p=0,0004$ ).<sup>21</sup>

En 2014, la American Society of Clinical Oncology (ASCO) publicó una guía de recomendaciones basadas en la evidencia sobre el uso de la biopsia de ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales.<sup>34</sup> Las recomendaciones formuladas fueron las siguientes:

- *Recomendación 1.* No se debería recomendar el vaciamiento axilar en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales sin evidencia de metástasis ganglionares (Nivel de evidencia: alto).
- *Recomendación 2.1.* No se debería recomendar el vaciamiento axilar en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales que tienen 1 o 2 ganglios centinelas positivos, a las cuales se les realizará cirugía conservadora más radioterapia fraccionada de todo el volumen mamario (Nivel de evidencia: alto).
- *Recomendación 2.2.* Se deberá ofrecer el vaciamiento axilar a las pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales con ganglio centinela positivo, a quienes se les realizará una mastectomía (Nivel de evidencia: bajo).
- *Recomendación 3.* Se deberá ofrecer la biopsia de ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama operable que tengan alguna de las siguientes circunstancias:
  - 3.1. Tumores multicéntricos (Nivel de evidencia: intermedio).
  - 3.2. Carcinoma ductal *in situ* (DCIS), cuando la mastectomía es la indicación quirúrgica (Nivel de evidencia: insuficiente).
  - 3.3. Cirugía previa de la mama o la axila (Nivel de evidencia: intermedio).
  - 3.4. Tratamiento neoadyuvante (Nivel de evidencia: intermedio).
- *Recomendación 4.* No se debe recomendar la biopsia de ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos que tengan alguna de las siguientes circunstancias:
  - 4.1. Cáncer de mama localmente avanzado (tamaño tumoral T3/T4) (Nivel de evidencia: insuficiente).
  - 4.2. Carcinoma inflamatorio (Nivel de evidencia: insuficiente).

#### 4.3. DCIS, cuando se plantea la cirugía conservadora como tratamiento (Nivel de evidencia: insuficiente).

En pacientes añosas, con axila clínicamente positiva que son candidatas a tratamiento quirúrgico está indicado realizar el vaciamiento axilar. La irradiación de la axila, en lugar del vaciamiento, puede ser considerada para aquellas pacientes que no tienen indicación de cirugía.<sup>33, 35</sup>

Para minimizar el número de pacientes sometidas a un vaciamiento axilar innecesario, la tendencia actual es realizar una ecografía axilar preoperatoria y, en caso de hallarse un ganglio sospechoso, completar el estudio con una punción aspiración con aguja fina del mismo. Si la punción resulta negativa, se le ofrece a la paciente una biopsia de ganglio centinela para determinar si hay o no metástasis ganglionares.<sup>36</sup>

### Tratamiento radiante

El tratamiento radiante puede ser indicado en el contexto de un tratamiento conservador o posterior a una mastectomía. En lo que respecta a la radioterapia posterior a la cirugía conservadora, ya hemos desarrollado el tema en el apartado “Tratamiento conservador”.

A diferencia de lo que ocurre en el caso del tratamiento radiante post cirugía conservadora, los efectos absolutos de la radioterapia después de una mastectomía en relación con el riesgo de recurrencia local a 5 años (principalmente en pared torácica o ganglios linfáticos) han demostrado ser independientes de la edad.<sup>37</sup>

En un análisis retrospectivo llevado a cabo por Smith *et al.* utilizando los datos de la US Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) desde 1992 hasta 1999, se identificaron 11.594 pacientes con cáncer de mama, de 70 años o más (media de edad: 77), que se habían sometido a una mastectomía como tratamiento quirúrgico. Con una media de seguimiento de 6,2 años, se vio que la radioterapia post-mastectomía se asoció con una mejoría significativa en la sobrevida global (*hazard ratio* 0,85, 95% CI 0,75-0,97,  $p=0,02$ ) en pacientes de alto riesgo (T3/4 y/o N2/3), pero no así en pacientes de riesgo intermedio (T 1/2, N1) o bajo riesgo (T1/2, N0).<sup>38</sup>

En otro estudio de cohorte retrospectivo de similares características, en el cual se analizó a 233 mujeres de 70 años o más, con cáncer de mama de alto riesgo (T  $\geq$  5 cm, 4 o más ganglios positivos), a quienes se les había realizado una mastectomía, el riesgo de recurrencia (con una media de seguimiento de 5,5 años) fue significativamente menor en las mujeres tratadas con radioterapia en comparación con las que habían recibido solo tratamiento quirúrgico (16% versus 28%,  $p=0,03$ ).

La NCCN recomienda realizar radioterapia post-mastectomía en las siguientes situaciones:<sup>25</sup>

- Pacientes con 4 o más ganglios linfáticos positivos.
- Tumores  $\geq 5$  cm.
- Márgenes de resección tumoral positivos o  $< 1$  mm.
- Pacientes con 1 a 3 ganglios positivos y tumores  $\geq 5$  cm.

Para el grupo de pacientes con tumores T1/2 con 1 a 3 ganglios positivos, la NCCN recomienda considerar la realización del tratamiento radiante, si bien es controversial.

A la hora de tomar la decisión de indicar o no el tratamiento radiante, se debe tener en cuenta la salud de la paciente y su estado funcional, la morbimortalidad por enfermedades concomitantes (en especial, la afectación cardíaca y las enfermedades vasculares) y el riesgo de recurrencia local. En pacientes con una esperanza de vida menor a 5 años, la indicación de radioterapia debe basarse en el control locorregional de la enfermedad, ya que el aumento de la supervivencia global se vio luego de 5 años de realizado el tratamiento.

### Tratamiento quimioterápico

Cuando consideramos realizar tratamiento adyuvante sistémico, debemos tener en cuenta el riesgo de recurrencia de la enfermedad luego del tratamiento quirúrgico, la magnitud del beneficio que obtendremos al indicar el tratamiento quimioterápico y la toxicidad de las drogas a utilizar. Cuando la recomendación de este tratamiento es para pacientes añosas, tomar la decisión es más complicado, y se deben evaluar otros factores, como la esperanza de vida de la paciente, los riesgos y beneficios del tratamiento propuesto y los objetivos que tanto la paciente como la familia esperan del mismo.

En general, cuando las pacientes añosas son sanas y se encuentran en buen estado general, con una esperanza de vida mayor a 10 años, los esquemas de tratamiento utilizados son los mismos que para las pacientes jóvenes.<sup>18</sup>

En Internet existen programas como el *Adjuvant!* ([www.adjuvantonline.com](http://www.adjuvantonline.com)), que permite calcular el tiempo libre de enfermedad y la supervivencia global a 10 años, a partir de la edad de la paciente, las comorbilidades, el tamaño tumoral, el grado histológico del tumor, el estado de los receptores hormonales y el número de ganglios axilares positivos, pero sin incluir la evaluación del HER2. Este tipo de herramientas ayuda a estimar objetivamente el resultado que se obtendría si solo realizamos tratamiento quirúrgico y los beneficios absolutos esperados de la terapia

hormonal y la quimioterapia.<sup>25</sup> A menos que la quimioterapia (sumada al tratamiento hormonal) mejore por lo menos el 3% de la sobrevida global a 10 años –que es el umbral para definir que los beneficios superan ampliamente los riesgos–, no debería ser ofrecida.

Para las pacientes con una esperanza de vida menor a 5 años, es probable que el beneficio de la quimioterapia sea mínimo, exceptuando aquellas con tumores de alto riesgo.

Para elegir el tratamiento, es útil dividir los tumores de mama en 3 subtipos:<sup>39</sup> tumores receptores hormonales positivos, HER2 negativos; tumores receptores hormonales negativos, HER2 positivos; y tumores receptores hormonales negativos, HER2 negativos.

### **Tumores receptores hormonales positivos, HER2 negativos**

Aproximadamente el 70% de las pacientes añosas presentan tumores con estas características, la mayoría tiene ganglios axilares negativos, y son pocas las que se beneficiarán con el tratamiento quimioterápico. Para determinar cuáles son las pacientes que sí se beneficiarán, se pueden utilizar los tests de plataformas genómicas, como el Oncotype, ofreciéndoles tratamiento adyuvante a aquellas con alta puntuación o alto riesgo de recurrencia. También se ha de considerar dicho tratamiento para las pacientes con cáncer de mama en Estadio III o para aquellas con amplia afectación ganglionar.

Las antraciclinas (doxorrubicina y epidoxorrubicina) son significativamente más eficaces que los esquemas quimioterápicos compuestos por ciclofosfamida, metotrexate y fluorouracilo (CMF), con un beneficio absoluto en la sobrevida del 3% a los 5 años y del 4% a los 10 años.<sup>40</sup> Por ello, los esquemas de elección para la terapia adyuvante son los que contienen antraciclinas asociadas a un taxano (por ejemplo, doxorrubicina más ciclofosfamida (AC) sumado a paclitaxel), independientemente de la edad de la paciente.<sup>35</sup> Sin embargo, en pacientes añosas, hay que tener en cuenta la cardiotoxicidad asociada con las antraciclinas. En un estudio retrospectivo, llevado a cabo por Pinder *et al.* para evaluar la asociación de estas drogas con la aparición de insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes entre 68 y 80 años, se observó una tasa de insuficiencia cardíaca a 10 años del 38,4% para el grupo tratado con antraciclinas, en comparación con un 32,5% para el grupo que recibió CMF y un 29% para el grupo que no recibió tratamiento adyuvante.<sup>41</sup> La epidoxorrubicina se considera menos cardiotoxica que la doxorrubicina, por lo que podría ser de elección en pacientes añosas.<sup>18</sup>

Para aquellas pacientes con contraindicación de recibir antraciclinas, el esquema de elección es docetaxel asociado con ciclofosfamida (TC).<sup>18</sup> Esta indicación está basada en un estudio randomizado, en el que se comparó

la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global entre las pacientes que recibían 4 ciclos de AC y las que recibían 4 ciclos de TC (el 16% de las pacientes eran > 65 años). Con una media de seguimiento de 7 años, se vio que tanto la sobrevida libre de enfermedad como la sobrevida global fue superior para TC (81% TC versus 75% AC y 87% TC versus 82% AC, respectivamente).<sup>42</sup>

No se recomienda el tratamiento con capecitabine (quimioterápico de administración oral), ya que en el ensayo *Cancer and Leukemia Group B 4990* se vio que, en pacientes ≥65 años tratadas con AC versus capecitabine, la terapia estándar fue ampliamente superior a la monodroga.<sup>43</sup>

### **Tumores receptores hormonales negativos, HER2 positivos**

Este tipo de tumores representan aproximadamente el 15% de los cánceres en pacientes añosas. El agregado de agentes específicos anti-HER2 (como es el trastuzumab) en este grupo de pacientes mejora notablemente la sobrevida global y disminuye el riesgo de recurrencia. La NCCN recomienda como tratamiento adyuvante AC seguido de paclitaxel y trastuzumab por 1 año. En el caso de las pacientes con factores de riesgo para desarrollar cardiotoxicidad (como enfermedad coronaria, hipertensión o fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 55%), se sugiere indicar tratamiento adyuvante con carboplatino más docetaxel junto con trastuzumab, ya que esta asociación tiene menor toxicidad, aunque también menor beneficio en la sobrevida global.<sup>18, 25</sup>

En ausencia de contraindicación cardiológica, se prefiere utilizar esquemas con antraciclinas y taxanos; y en pacientes con contraindicación para dichas drogas, se reemplazarán por esquemas como docetaxel más ciclofosfamida o CMF.<sup>4</sup>

### **Tumores receptores hormonales negativos, HER2 negativo**

Aproximadamente el 15% de las pacientes añosas presentan tumores triples negativos, y estos se caracterizan por tener el mismo comportamiento que en las pacientes jóvenes. Las metástasis a distancia suelen presentarse dentro de los 5 años del diagnóstico, por lo que se debe considerar tratamiento adyuvante siempre que la paciente tenga una esperanza de vida mayor a 5 años.<sup>39</sup> En pacientes con buen estado general, la recomendación es utilizar esquemas de tratamiento agresivos (antraciclinas más taxanos).<sup>25</sup>

A partir de lo expuesto, podemos concluir que la indicación del tratamiento adyuvante no se debe basar solo en la edad, sino que hay que tener en cuenta el beneficio estimado, la esperanza de vida, la tolerancia al tratamiento y las preferencias de cada paciente en particular. Las pacientes que presentan tumores con receptores hormonales negativos y gan-

glios positivos son las que mayor beneficio obtienen con el tratamiento adyuvante, con aumento de la supervivencia global. En ausencia de contraindicación cardiológica, se prefiere utilizar esquemas con antraciclinas y taxanos; y en pacientes con contraindicación para dichas drogas, se reemplazarán por esquemas como docetaxel más ciclofosfamida o CMF.<sup>4</sup>

### Tratamiento hormonal

Cuando se diagnostica un tumor invasor de mama, se debe hacer la determinación de los receptores hormonales de estrógenos (RE) y de progesterona (RP) mediante técnicas de inmunohistoquímica en las células de dicho tumor. Debe considerarse realizar hormonoterapia adyuvante en aquellas pacientes con cáncer de mama que sean receptores positivos, independientemente de la edad, del estado de los ganglios linfáticos o de si recibirá o no quimioterapia adyuvante.<sup>25</sup> La mayor parte de las pacientes añosas con cáncer de mama son candidatas a realizar tratamiento hormonal, ya que, en un gran porcentaje de los casos, los tumores son receptores hormonales positivos.

El tamoxifeno es un fármaco modulador selectivo de los receptores estrogénicos (SERM) que se utiliza, principalmente, como tratamiento adyuvante tanto en pacientes pre-menopáusicas como post-menopáusicas.

Un meta-análisis publicado por el Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) mostró que, para las pacientes con cáncer de mama receptores hormonales positivos, el tratamiento con tamoxifeno por 5 años reducía un 31% la tasa de mortalidad anual por cáncer, independientemente de la edad.<sup>40</sup> Se observó que, si se comparaba la administración de tamoxifeno *versus* no intervención, el riesgo de recurrencia a 10 años y la mortalidad específica por cáncer disminuían significativamente con la administración del tratamiento (23% *versus* 44%,  $p=0.001$ ; 20% *versus* 37%,  $p=0.04$  respectivamente).<sup>44</sup>

Los fármacos inhibidores de la aromatasa (IA), enzima encargada de sintetizar estrógenos a partir de andrógenos, se han convertido en una alternativa para suprimir los estrógenos endógenos en las mujeres post-menopáusicas, o en aquellas pre-menopáusicas con inhibición de la función ovárica. Dowsett *et al.* publicaron en 2010 un meta-análisis de 2 ensayos aleatorizados que comparaban el tratamiento por 5 años con tamoxifeno *versus* IA. Se incluyeron un total de 9.856 mujeres post-menopáusicas con una media de seguimiento de 5,8 años. El tratamiento con IA se asoció con una disminución absoluta del 2,9% de recurrencias de la enfermedad (9,6% para IA *versus* 12,6% para tamoxifeno;  $2P < 0,00001$ ). Desglosado por edad: en el grupo de mujeres entre 60-69 años, se observó un 12% de recurrencias con IA *versus* 14% con tamoxifeno (riesgo relativo 0,80); y en

las mujeres mayores de 70 años, se constató un 14% de recurrencias con IA *versus* un 17% con tamoxifeno (riesgo relativo 0,78).<sup>45</sup>

Con respecto a los efectos adversos y a la tolerabilidad de cada droga, el tamoxifeno está asociado con un aumento en el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio y eventos tromboembólicos, tales como la trombosis venosa profunda, el tromboembolismo pulmonar o el accidente cerebrovascular. Sin embargo, el discreto aumento de la mortalidad provocado por dichos efectos adversos no es relevante al compararlo con la marcada reducción de la mortalidad que brinda el tratamiento hormonal.<sup>4</sup> Dentro de los beneficios del tamoxifeno, encontramos también el efecto protector que produce sobre la masa ósea (efecto antirresortivo por actuar como agonista débil en los receptores estrogénicos del hueso) y la mejora del perfil lipídico.<sup>46</sup>

En comparación con el tamoxifeno, los IA se asocian con menor incidencia de cáncer de endometrio y eventos tromboembólicos, pero provocan otro tipo de efectos adversos como son la osteoporosis y el aumento de las fracturas óseas, dolores musculares y osteoarticulares, hipercolesterolemia y aumento de los eventos cardiovasculares.<sup>28</sup>

La última guía de la NCCN recomienda la utilización de IA por 5 años como tratamiento adyuvante en las pacientes post-menopáusicas (Categoría 1); y en aquellas pacientes con contraindicación para recibir IA, recomienda el tratamiento con tamoxifeno por 5 años (Categoría 1).<sup>25</sup>

En el último tiempo, se ha evaluado la posibilidad de ofrecerles a las pacientes añosas con cáncer de mama lo que se denomina “tratamiento endocrino primario”, es decir, la administración de hormonoterapia como único tratamiento a pacientes con tumores operables. En 2014, el grupo COCHRANE publicó una revisión de 7 ensayos clínicos aleatorizados que comparaban, en términos de progresión local de la enfermedad y mortalidad, el tratamiento quirúrgico (con o sin tratamiento hormonal adyuvante) *versus* el tratamiento endocrino primario con tamoxifeno en mujeres de 70 años o más con tumores de mama operables. Se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor del tratamiento quirúrgico en lo que respecta a la sobrevida libre de enfermedad (HR 0,55, IC 95% 0,39-0,77,  $p=0,0006$ ); en cambio, no se vio diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida global (HR 0,98, IC 95% 0,81-1,20,  $p=0,85$ , para cirugía sin hormonoterapia *versus* tratamiento endocrino primario, y HR 0,86, IC 95% 0,73-1,00,  $p=0,06$ , para cirugía más hormonoterapia *versus* tratamiento endocrino primario). A partir de estos datos, los autores concluyen que el tratamiento endocrino primario solo debe ser ofrecido a aquellas pacientes con tumores de mama receptores hormonales positivos que no son candidatas a la cirugía ya sea por el riesgo de complicaciones quirúrgicas graves o por el alto riesgo anestésico, o porque se niegan al trata-

miento quirúrgico. También postulan que se necesitan ensayos clínicos para evaluar la eficacia de los IA como tratamiento endocrino primario.<sup>47</sup>

## CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO EN PACIENTES AÑOSAS

El cáncer de mama metastásico, hoy en día, es una enfermedad con posibilidad de tratamiento pero no curable. Los principales objetivos de la terapéutica, tanto en pacientes añosas como en pacientes jóvenes, están relacionados con mejorar la calidad de vida, reducir los síntomas de la enfermedad y prolongar la sobrevida, manteniendo un delicado balance entre el sobretratamiento y el tratamiento insuficiente de la enfermedad.<sup>4</sup>

Al igual que en los estadios tempranos de la enfermedad, la estirpe y las características tumorales guían la elección del tratamiento. El tratamiento hormonal es de elección en pacientes con tumores receptores hormonales positivos. En las pacientes que inicialmente habían respondido a la hormonoterapia, se puede optar por cambiar la línea de tratamiento para evitar generar resistencia al mismo –por ejemplo, indicar tamoxifeno si previamente había utilizado IA o viceversa; o incluso, dentro de los IA, cambiar exemestano por anastrozol o letrozol, o viceversa.<sup>4</sup>

El trastuzumab se debe utilizar en tumores HER2 positivos, ya sea como complemento de la hormonoterapia o asociado a la quimioterapia. La combinación de los fármacos anti-HER2 con la terapia hormonal mejora la sobrevida libre de progresión, pero con mayor toxicidad y mayores costos del tratamiento.

Para los tumores triples negativos, tumores con resistencia al tratamiento hormonal, o en los casos de enfermedad rápidamente progresiva, la quimioterapia demostró mejorar los síntomas y aumentar la sobrevida. Si bien hay evidencia de que los esquemas combinados de quimioterapia, comparados con la administración de solo una droga, son superiores en términos de respuesta tumoral y tiempo de progresión de la enfermedad, la poliquimioterapia se asocia a mayor toxicidad.<sup>48</sup> A pesar de esto, para pacientes añosas, se prefiere utilizar un solo agente quimioterápico ya que con la poliquimioterapia es pobre el beneficio en lo que respecta al aumento de sobrevida.<sup>19,25</sup> Los fármacos que se han estudiado en pacientes añosas son la epidoxorrubicina, los taxanos semanales, el capecitabine y la vinorelbina; se los utiliza como tratamiento adaptando las dosis administradas, basándose en las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas que encontramos en esta población.<sup>49</sup> La elección del agente quimioterápico debe basarse en los perfiles de seguridad de la droga, la disponibilidad de la misma, las características individuales y las preferencias de cada paciente.<sup>50</sup>

El enfoque de tratamiento que se recomienda en el cáncer de mama metastásico es la terapia sistémica. Se considerara la cirugía paliativa en caso de ulceración, sangrado o dolor.<sup>25</sup>

## CONCLUSIÓN

Aunque existe una gran variabilidad en la literatura con respecto a la definición cronológica de paciente añosa, está claro que, conforme aumenta la esperanza de vida, este grupo representa una parte importante, y cada vez mayor, de las pacientes con cáncer de mama. Esto lleva a tener que definir nuevos parámetros en lo referido al diagnóstico oportuno de esta enfermedad. Si bien no hay un límite de edad establecido para detener el tamizaje, la mayoría de los autores concuerdan en que hay tener en cuenta el estado general de la paciente y su expectativa de vida para decidir si se beneficiará o no con la detección precoz del cáncer de mama.

A pesar de que este grupo etario se caracteriza por tener tumores biológicamente menos agresivos y de mejor pronóstico, encontramos un porcentaje importante de pacientes con estadios avanzados de la enfermedad, con tumores de mayor tamaño y afectación ganglionar. Esto, en parte, puede estar relacionado con el retraso en el diagnóstico.

En la medida de lo posible, el tratamiento del cáncer de mama en las pacientes añosas debe ser similar al implementado en las pacientes jóvenes. La edad en sí no debe ser una limitación a la hora de elegir la terapéutica. En pacientes con múltiples comorbilidades se debería adaptar el tratamiento, tanto quirúrgico como adyuvante, buscando la mejor alternativa para no aumentar la morbimortalidad pero ofreciéndole a la paciente la mejor calidad de vida posible.

## REFERENCIAS

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2013. *Ca: Cancer J Clin* 2013; 63: 11-30.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Breast cancer risk by age. <www.cdc.gov/cancer/. s.l.: www.cdc.gov/cancer/ 2014>.
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Altekruse SF et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009. Bethesda: National Cancer, 2009.
4. Wildiers H, Kunkler I, Biganzoli L, Fracheboud J, Vlastos G et al. Management of breast cancer in elderly individuals: recommendations of the International Society on Geriatric Oncology. *Lancet Oncol* 2007; 8: 1101-15.
5. Audisio RA, Bozzetti F, Gennari R, Jaklitsch MT, Kopernae T. The surgical management of elderly cancer patients: recommendations of the SIOG surgical task force. *European Journal of Cancer* 2004; 926-938.
6. Fuller M, Lee C y Elmore J. Breast Cancer Screening: an Evidence-Based Update. *Medical Clinics of North American* 2015; 99: 451-68.

7. The Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on *screening* for breast cancer in average-risk women aged 40–74 years. *Canadian Medical Association Journal* 2011; DOI:10.1503.
8. Bevers T y otros. NCCN Guidelines: Breast Cancer *Screening* and Diagnosis. National Comprehensive Cancer Network, version 1.2015.
9. Swaminathan V, Audisio R. Cancer in older patients: an analysis of elderly oncology. *Ecancer medical science* 2012; 6: 243.
10. Walter LC, Schonberg MA. *Screening* Mammography in Older Women. A Review. *Journal of the American Medical Association* 2014; 311 (13): 1336-1347.
11. Barratt A, Howard K, Irwig L, Salkeld G *et al.* Model of outcomes of *screening* mammography: information to support informed choices. *British Medical Journal* 2005; 330 (7497): 936.
12. Lee S y otros. Time lag to benefit after *screening* for breast and colorectal cancer: meta-analysis of survival data from the United States, Sweden, United Kingdom, and Denmark. *British Medical Journal* 2012; 345: e8441.
13. Malmgren J *et al.* Improved Prognosis of Women Aged 75 and Older with Mammography-detected Breast Cancer. *Radiological Society of North America* 2014; 273.
14. Gennari R y otros. Breast Carcinoma in Elderly Women. *Cancer* 2004; 101.
15. Hartman M, Drotman M, Kagan Arleo E. Annual *Screening* Mammography for Breast Cancer in Women 75 Years Old or Older: To Screen or Not to Screen. *American Journal of Roentgenology* 2015; 204: 1132-1136.
16. Poltinnikov I *et al.* Impact of Her-2 Neu Overexpression on Outcome of Elderly Women Treated With Wide Local Excision and Breast Irradiation for Early Stage Breast Cancer: An Exploratory Analysis. *American Journal of Clinical Oncology* 2006; 29: 71-79.
17. Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJ, Kuppen PJ, van de Water W, Portielje JE. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. *Breast Cancer Reserch and Treatment* 2010; 124 (3): 801-7.
18. Kimmick G, Seo P. General principles on the treatment of early stage and locally advanced breast cancer in older women. *UpToDate* 2015.
19. Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, Marotti L, Loibl S, Kunkler I *et al.* Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *The Lancet Oncology* 2012; 13: e148–60.
20. Sandison AJ, Gold DM, Wright P, Jones PA. Breast conservation or mastectomy: treatment choice of women aged 70 years and older. *The British Journal of Medicine* 1996; 83 (7): 994-6.
21. Rosenthal RA *et al.* Principles and Practice of Geriatric Surgery. Springer Science, 2011. Chapter 38: Breast Cancer in Elderly Women.
22. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, Greco M, Galimberti V, Merson M. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *The New England Journal of Medicine* 1993; 328 (22): 1587-91.
23. Hughes K, Schnaper L, Bellon J, Cirincione C, Berry D. Lumpectomy Plus Tamoxifen With or Without Irradiation in Women Age 70 Years or Older With Early Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of CALGB 9343. *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31: 2382-2387.
24. Kunkler I, Williams L, Jack W, Cameron D, Dixon M. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *The Lancet* 2015; (14) 7: 1221-5.
25. Gradishar WJ *et al.* Breast Cancer, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network, Versión 3.2015.
26. Truong PT, Bernstein V, Lesperance M, Speers CH, Olivotto IA. Radiotherapy omission after breast-conserving surgery is associated with reduced breast cancer-specific survival in elderly women with breast cancer. *The American Journal of Surgery* 2006; 191 (6): 749-755.
27. Albert JM, Pan IW, Shih YC *et al.* Effectiveness of radiation for prevention of mastectomy in older breast cancer patients treated with conservative surgery. *Cancer* 2012; 118 (19): 4642-4651.
28. Le Saux O, Ripamonti B, Bruyas A, Bonin O, Freyer G, Bonnefoy M and Falandry C. Optimal management of breast cancer in the elderly patient: current perspectives. *Clinical Interventions in Aging* 2015; 10: 157-174.
29. Bernardi D, Errante D, Galligioni E, Crivellari D, Bianco A. Treatment of breast cancer in older women. *Acta Oncologica* 2008; 47: 187-198.

30. Macaskill E, Renshaw L, Michael Dixon J. Neoadjuvant Use of Hormonal Therapy in Elderly Patients with Early or Locally Advanced Hormone Receptor–Positive Breast Cancer. *The Oncologist* 2006; 11: 1081-1088.
31. Swaminathana V, Spiliopoulosb MK, Audisio RA. Choices in Surgery for Older Women with Breast Cancer. *BreastCare* 2012; 7: 445-451.
32. Ellis M, Suman V, Hoog J, Lin L, Snider J *et al.* Randomized Phase II Neoadjuvant Comparison Between Letrozole, Anastrozole, and Exemestane for Postmenopausal Women With Estrogen Receptor–Rich Stage 2 to 3 Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29: 2342-2349.
33. Punglia RS, Hughes KS and Muss HB. Management of Older Women with Early-Stage Breast Cancer. *American Society of Clinical Oncology* 2015; 35: 48-55. Educational book/ ASCO.
34. Lyman G, Temin S, Edge S, Newman L, Turner R *et al.* Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32: 1365-1383.
35. Carlson RW *et al.* Breast Cancer: Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2009; 7.
36. Hall S, Brown S, Porter G, Steel J, Paisley K, Watkins R, Holgate C. Axillary ultrasound in staging breast cancer: diagnostic accuracy and effect on subsequent axillary surgery - the Plymouth experience. *Breast Cancer Research* 2009.
37. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366 (9503): 2087-106.
38. Smith BD, Haffty BG, Hurria A, Galusha DH, Gross CP. Postmastectomy radiation and survival in older women with breast cancer. *Journal on Clinical Oncology* 2006; 24 (30):4901-7.
39. Tew W, Muss H, Kimmick G, Von Gruenigen V and Lichtman S. Breast and Ovarian Cancer in the Older Woman. *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32: 2553-2561.
40. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet Journal* 2005; 365 (9472): 1687-717.
41. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, Hortobagyi GN, Giordano SH. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2007; (25): 3808-15.
42. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, Blum JL, Vukelja SJ, McIntyre KJ. 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* 2009; 27 (8): 1177-83.
43. Muss HB, Berry DA, Cirincione CT, Theodoulou M, Mauer AM *et al.* Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *The New England Journal of Medicine* 2009; (20): 2055-65.
44. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *The Lancet Journal* 2011; 378: 771-84.
45. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, Buyse M *et al.* Meta-Analysis of Breast Cancer Outcomes in Adjuvant Trials of Aromatase Inhibitors Versus Tamoxifen. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28: 509-518.
46. Ari VanderWaldea, Arti Hurriab. Early breast cancer in the older woman. *National Institutes of Health* 2012; 28 (1).
47. Morgan J, Wyld L, Collins KA, Reed MW. Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus). The COCHRANE Library, 2014.
48. Carrick S, Parker S, Thornton CE, Ghersi D, Simes J, Wilcken N. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. The COCHRANE Library, 2009.
49. Crivellari D, Apro M, Leonard R, Von Minckwitz G, Brain E *et al.* Breast Cancer in the Elderly. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25: 1882-1890.
50. Kimmick G *et al.* Treatment of metastatic breast cancer in older women. *UpToDate* 2014.