



Universidad de Santiago de Compostela

Facultad de Medicina y Odontología

Departamento de Anatomía Patológica y Ciencias Forenses

CÁNCER DE MAMA EN MUJERES MAYORES DE 70 AÑOS

M^a de los Ángeles Álvarez Fernández

Santiago de Compostela 2012

CÁNCER DE MAMA EN MUJERES MAYORES DE 70 AÑOS

Directores de la Tesis

Dr. Jorge F. Cameselle Teijeiro

Doctor en Medicina y Cirugía

Instituto de Patología e Inmunología de la Universidad de Oporto

Prof. Dr. Jerónimo Forteza Vila

Catedrático de Anatomía Patológica

Facultad de Medicina de Santiago de Compostela

Tutor

Prof. Adolfo Sobrino Nogueira

Profesor Titular de la Universidad

Departamento de Anatomía Patológica y Ciencias Forenses

Tesis realizada y presentada por

M^a de los Ángeles Álvarez Fernández

Para optar al Grado de Doctor

Dr. Jorge F. Cameselle Teijeiro y Prof. Dr. Jerónimo Forteza Vila

Doctores en Medicina y Cirugía,

CERTIFICAN:

Que el trabajo de investigación, titulado **“CARCINOMA DE MAMA EN MUJERES MAYORES DE 70 AÑOS”**, realizado por **D^a M^a de los Ángeles Álvarez Fernández**, para optar al Grado de Doctor ha sido realizado bajo nuestra dirección.

Lo que certificamos en Vigo, a 13 de Febrero de dos mil doce.

Firmado

**Dr. Jorge F.
Cameselle Teijeiro**

**Prof. Dr. Jerónimo
Forteza Vila**

**D^a M^a de los Ángeles
Álvarez Fernández**

Tutor Prof. Adolfo Sobrino Nogueira

ra

Agradecimientos

Siempre he pensado que a la labor asistencial debe unirse, la docente y la investigadora, y he tenido la gran suerte de formar parte de un equipo de trabajo de investigadores de una calidad humana y científica inmejorable, entre todos ha sido posible la conclusión de esta Tesis.

Mi agradecimiento especial:

Al Dr. Jorge F. Cameselle Teijeiro, Doctor en Medicina y Cirugía. Su entusiasmo, accesibilidad, generosidad, capacidad de trabajo e incansable dedicación en la investigación del cáncer de mama han sido los verdaderos motores para la realización de este trabajo. A su mujer, la Dra. María Emilia Cortizo Torres, por las numerosas sugerencias aportadas, y a sus hijos – Ignacio y Lucía – por la colaboración en su trabajo.

Al Prof. Dr. Jerónimo Forteza Vila Catedrático de Anatomía Patológica y Ciencias Forenses de la Facultad de Medicina de Santiago de Compostela por la confianza y el apoyo que en todo momento me ha brindado. Gracias a las facilidades que me ha dado he podido desarrollar este trabajo de investigación.

Al Prof. Dr. Fernando Carlos Schmitt, Director del Instituto de Patología e Inmunología Molecular de la Universidad de Oporto (IPATIMUP). Experto en patología mamaria de reconocido prestigio internacional, por el constante apoyo que brinda a nuestro grupo de investigación, del que es una pieza clave. Hago extensivo este agradecimiento a todo el personal de la Unidad de Investigación de Patología Mamaria del IPATIMUP (Oporto), por su trabajo y las facilidades dadas para la elaboración de este estudio.

Al Dr. Enrique Fluiters, médico de AP que con sus amplios conocimientos en estadística y gracias a su asesoramiento me ha permitido aplicar e interpretar con éxito los aspectos estadísticos de nuestra investigación.

Al Profesor Dr. Avelino Senra Varela, Catedrático de Medicina, su libro “La Tesis Doctoral en Medicina” me ha servido para iniciarme en la metodología de la investigación científica y ha sido una guía para la elaboración de mi propia Tesis Doctoral. Los médicos gallegos siempre le estaremos agradecidos.

A los Doctores Javier Valdés Pons (ginecólogo), Rosa Mallo Alonso (radióloga), Gonzalo de Castro Parga (cirujano), Magaly Anaya (cirujano vascular) y Margarita Cueto (medicina preventiva) miembros del Proyecto Águeda-Vigo-Cáncer de Mama y del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI). Su accesibilidad, capacidad de trabajo, y colaboración continúa, son estimulantes tanto para el trabajo cotidiano como para la investigación en esta materia. Hago extensivo este agradecimiento al resto de mis compañeros de Atención Primaria del grupo de investigación de enfermedades mamarias del área sanitaria del sur de Pontevedra (proyecto Águeda-Vigo-Cáncer de Mama) por los múltiples apoyos recibidos.

Al todo el personal médico, enfermeras, auxiliares y secretarías de los Servicios de Obstetricia y Ginecología, Radiología, Cirugía General y de Anatomía Patológica del Hospital Xeral-Cies, CHU de Vigo.

Al personal administrativo, de los centros de salud de Lavadores, Coia, Tomiño, Cuba, destacando en especial a la Dra. Peregrina Eiroa Patiño (CS Coia) y a las enfermeras: Milagros González Bermúdez (CS Coia), Carmen Mercedes Midón Bravo (CS Lavadores), por su colaboración desinteresada en la recogida de datos.

A Elisa Gayo Rodas, Olimpia Pérez Rodríguez, Ángeles Plaza Marcuño, personal administrativo del Servicio de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo por su constante, amable y generosa colaboración para este trabajo.

A Arancha Barbosa Pérez, Almudena Casas Lago, María Cerdeira Domínguez, María Magdalena Durán Vaz, Yolanda Gregorio Gregorio, Pilar Outes Ruso y Rebeca Rey Otero, personal citotécnico del Servicio de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo que desde hace ya casi dos décadas han estado alertas en el seguimiento de la patología ginecológica de las enfermas con cáncer de mama. Alguna ya jubilada y otras con destinos laborales diferentes, todas han colaborado intensa y desinteresadamente.

A los técnicos de autopsia Praxedes Ríos Pérez y Enrique Vázquez Santamaría, siempre amables, atentos y generosos en la búsqueda de cualquier informe o muestra de tejido.

Al resto de personas que de una mera desinteresada y anónima vienen colaborando desde hace ya muchos años en el Proyecto Águeda-Vigo-Cáncer de Mama, con la finalidad de profundizar en el conocimiento del cáncer de mama. De una manera muy especial, nuestro agradecimiento para Beatriz Fernández Pérez, Mercedes González Crespo, Amparo González Domínguez, Olga Míguez Senra, Ana Nieto Jácome, María Victoria Pombar Rodríguez, Diego Sanmartín Villar y María Souto Cortizo.

A los Servicios de Archivo General y Biblioteca del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo por las enormes facilidades dadas por todo el personal, que pese a su gran carga de trabajo colaboraron desde el anonimato con una disponibilidad excepcional.

Al Dr. Carlos Rodríguez Pascual, jefe del Servicio de Geriátrica, y a todo su equipo, por la extraordinaria labor asistencial y promoción de la salud que dedican a nuestros mayores en nuestra área sanitaria.

Para Antonio y Antón por compartir conmigo la ilusión de este trabajo.

A mi madre y a mi padre, porque siempre han estado y estarán conmigo.

A mis familiares y amigos, todos y cada uno, que con su apoyo fueron copartícipes para llevar a cabo este trabajo.

En particular a aquellas familiares y amigas, ausentes y presentes, que han padecido esta enfermedad.

Y a todas las mujeres con cáncer de mama

Investigar es ver lo que todo el mundo ha visto, y pensar lo que nadie más ha pensado.

Albert Szent-Györgi (1893-1986)

Bioquímico húngaro-estadounidense

ÍNDICE

	Página
1.-INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	13
2.-REVISIÓN CRÍTICA	16
ENVEJECIMIENTO Y CÁNCER	17
Esperanza de vida	18
Personas centenarias en el mundo	21
Personas centenarias en Galicia	23
Supervivencia del cáncer de mama en España y en el sur de Pontevedra	25
Teorías que explican el aumento del cáncer con la edad	29
VALORACIÓN CLÍNICA DE LAS PERSONAS MAYORES CON CÁNCER	31
Valoración clínica de las personas mayores	31
Actividades básicas e instrumentales de la vida diaria (ABVD y AIVD)	36
Valoración clínica de las personas con cáncer	37
¿Por qué "calidad de vida" en supervivientes del cáncer de mama?	44
Neoplasias más frecuentes en el anciano	49
CÁNCER DE MAMA EN LAS MUJERES MAYORES	50
Definición de cáncer de mama	50
Epidemiología del cáncer de mama en las personas mayores	52
¿Existen diferencias en la biología del CM en las mujeres mayores?	54
Prevención primaria	57
Prevención secundaria	57
Forma de presentación y demora diagnóstica del CM ≥ 70 años	60
Comorbilidad asociada al cáncer	61
Neoplasias malignas múltiples	62
SEGUIMIENTO DEL CM EN MUJERES MAYORES	64
Consideraciones generales	64
Definición de recidiva loco-regional y recidiva sistémica	64
Evaluación clínica para detectar recidivas	64
Seguimiento en enfermas asintomáticas	65
Detección temprana de la recidiva locorregional	67
TRATAMIENTO DE CM EN MUJERES MAYORES	68

Decisiones terapéuticas del CM en las mujeres mayores	68
Diferencias entre las mujeres jóvenes vs mayores con CM	68
Tratamiento locorregional del cm en las mujeres mayores: Cirugía	72
Cirugía oncológica y envejecimiento	72
Cirugía del tumor primario en las enfermas ≥ 70 años	73
Cirugía del cáncer de mama vs tratamiento hormonal	73
¿En qué mujeres con cáncer de mama puede proponerse un tratamiento quirúrgico ambulatorio?	74
Linfadenectomía axilar	75
Tratamiento locorregional del cm en las mujeres mayores: Radioterapia	76
Radioterapia tras tumorectomía	76
Cambios involucrados con la edad y el uso de radioterapia	78
Tratamiento adyuvante del cáncer de mama en las mujeres mayores	79
Tratamiento hormonal adyuvante	81
Tratamiento de quimioterapia adyuvante	83
Combinación quimioterapia mas tratamiento hormonal adyuvante	86
Tratamiento del CM diseminado y los cuidados paliativos en enfermas mayores	86
2.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	89
HIPÓTESIS	90
OBJETIVOS	90
3.-MATERIAL Y MÉTODOS	91
PLANTEAMIENTO METODOLÓGICO	92
Tipo de estudio	92
Grupo Control (Población General)	92
Estudio Caso-Control	92
Serie de Enfermas con Cáncer de Mama	92
POBLACIÓN A ESTUDIAR	93
Grupo Control (Población General)	93
Criterios de inclusión	93
Criterios de exclusión	93
Características	93
Estudio Caso-Control	93

Criterios de inclusión	93
Criterios de exclusión	93
Características	93
Serie de Enfermas con Cáncer de Mama	93
Criterios de inclusión	93
Criterios de exclusión	93
Características	93
MUESTRA, MUESTREO Y MARCO DEL ESTUDIO	94
Grupo Control (Población General)	94
Tamaño y características de la muestra	94
Tipo de muestreo y marco del estudio	94
Estudio Caso-Control	94
Tamaño y características de la muestra	94
Tipo de muestreo y marco del estudio	94
Serie de Enfermas con Cáncer de Mama	95
Tamaño y características de la muestra	95
Tipo de muestreo y marco del estudio	95
Confidencialidad de los datos y medidas de seguridad	95
Calidad de los datos	96
VARIABLES ESTUDIADAS	97
En el grupo control de mujeres ≥ 70 años	97
Actividades básicas de la vida diaria (ABVD).	97
Forma de evaluación del índice de Katz	97
Forma de evaluación del índice de Barthel	99
Actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD)	101
Forma de evaluación del índice de Lawton y Brody	101
En el grupo de enfermas de cáncer de mama	103
Variables clínicas	103
Variables Histopatológicas	103
Variables de estadificación	105
Clasificación de los cánceres de mama en subtipos moleculares	105

Inmunohistoquímica de los cánceres de mama	105
Variable Curvas de Supervivencia	109
Supervivencia global del Cáncer de Mama	109
EVALUACIÓN ESTADÍSTICA DE LOS RESULTADOS	111
ESTRUCTURA DEL TRABAJO Y TRATAMIENTO DE LA BIBLIOGRAFÍA	113
4.-RESULTADOS	114
SEGUIMIENTO DEL GRUPO CONTROL	115
ESTUDIO CASO-CONTROL	118
Supervivencia global	118
Seguimiento del grupo control según el grado de dependencia (Índice de Katz)	123
Seguimiento del grupo control según el grado de dependencia (Índice de Barthel)	125
Seguimiento del grupo control según con el grado de dependencia (Índice de Lawton y Brody)	129
SERIE DE ENFERMAS CON CÁNCER DE MAMA (1974 – 2009)	133
Edad al diagnóstico de cáncer de mama	133
Recidiva locorregional	135
Carga genética del cáncer de mama	135
Supervivencia global de la serie de cánceres de mama	136
Localización del cáncer de mama	141
Carcinomas <i>in situ</i> , <i>in situ</i> con microinfiltración e infiltrante	143
Grado Scarff-Bloom-Richardson	145
Tipos Histológicos	149
Inmunohistoquímica	167
Tamaño del cáncer de mama	173
Afectación axilar según categorías pN	177
Clasificación de los canceres de mama por estadios PTNM	181
Índice Pronóstico de Nottingham	185
Subtipos moleculares del cáncer de mama	187
5.-DISCUSIÓN DE RESULTADOS	197
GRUPO CONTROL	198
Esperanza de vida en relación con la edad en la población femenina ≥ 70 años	198
Prevalencia y casos acumulados de cáncer de mama en la población general	198

ESTUDIO CASO-CONTROL	200
Supervivencia Global:	200
Seguimiento del grupo control según el grado de dependencia: Índice de Katz	201
Seguimiento del grupo control según el grado de dependencia: Índice de Barthel	203
Seguimiento del grupo control según con el grado de dependencia: Índice de Lawton y Brody	204
RECOMENDACIONES PARA EL CRIBADO OPORTUNISTA DEL CÁNCER DE MAMA EN LAS MUJERES ASINTOMÁTICAS \geq 70 AÑOS	206
SERIE DE ENFERMAS CON CÁNCER DE MAMA	212
Edad al diagnóstico de la serie total	212
Supervivencia global a 10 años de la serie total de carcinomas de mama	212
Supervivencia global a 10 años por grupos de edad de los carcinomas de mama	213
Localización y bilateralidad del carcinoma de mama	214
Recidiva loco-regional en el carcinoma de mama	215
Agregación de Cáncer de Mama: Carcinoma de Mama Hereditario	216
Carcinoma de mama in situ vs carcinoma de mama infiltrante	218
Carcinoma de mama infiltrante, grado histológico de Scarff-Bloom-Richardson	219
Tipos histológicos y su relación con la supervivencia global	220
Marcadores Inmunohistoquímicos	229
pTNM	231
Índice pronóstico de Nottingham	233
Subtipos Moleculares	234
6.-CONCLUSIONES	240
7.- BIBLIOGRAFÍA	243

1.-INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La incidencia y prevalencia del cáncer de mama (CM) en mujeres mayores de 70 años es frecuente y se ha visto incrementado en las últimas décadas a medida que aumenta la esperanza de vida.

El CM en mujeres ≥ 70 años reúne una serie de características biológicas y clínicas que nos obliga a planteamientos diagnósticos y terapéuticos específicos. En estas enfermas la complejidad y la gravedad de las enfermedades acompañantes (comorbilidad) pueden resultar más importantes que el propio cáncer en cuanto al pronóstico vital e incluso puede condicionar el diagnóstico y el tipo de tratamiento.

De forma clásica, se estima que los CM en las mujeres mayores tienen un pronóstico pobre, a pesar de presentar tumores mejor diferenciados, con una mayor frecuencia de neoplasias con receptores hormonales positivos y menor velocidad de crecimiento tumoral. Por otra parte, estas enfermas suelen recibir tratamientos menos agresivos condicionados por su comorbilidad.

El término mujer mayor es un término equívoco y el concepto varía según nos estemos refiriendo a la edad biológica o la cronológica. La edad biológica hace referencia a las aptitudes físicas y psíquicas del individuo (sensación de tiempo por delante, capacidad de crear proyectos y ejecutarlos,...). En relación con la edad cronológica, no existe un acuerdo para fijar una edad de corte. Debido a la mejora de la calidad y de la expectativa de vida en nuestro entorno el límite que hemos utilizado en nuestra investigación ha sido el de mujeres ≥ 70 años, excluyendo a las enfermas de CM ≤ 69 años.

La evaluación geriátrica es imprescindible en el proceso de decisión terapéutica en una mujer mayor con un carcinoma de mama. Mediante esta evaluación es posible estimar la esperanza de vida de la enferma y la tolerancia a los tratamientos. Una esperanza de vida corta condiciona la radicalidad de un tratamiento o contraindicarlo. Independientemente de ello, un mal estado de salud y la presencia de otras enfermedades puede ocasionar una toxicidad inaceptable de algunos tratamientos.

En nuestro medio, un grupo de investigadores integrados en lo que hemos llamado “Proyecto Vigo-Águeda-Cáncer de Mama”, venimos estudiando desde hace muchos años el cáncer de mama desde diferentes perspectivas en el sur de la provincia de Pontevedra. Gracias a esta labor de equipo, coordinada por el Dr. Jorge Cameselle, y con la generosa colaboración de la Unidad de Patología Mamaria del Instituto de Patología Molecular e Inmunología de la Universidad de Oporto que dirige el Prof. Fernando C. Schmitt; hemos podido desarrollar una serie de bases de datos - muy fiables - que cuentan con un seguimiento de más de 3.500 mujeres durante más de 35 años.

Para poder mejorar cualquier aspecto diagnóstico y/o terapéutico relacionado con el CM en las mujeres mayores en nuestro medio, precisamos información sobre lo que ha venido sucediendo a lo largo de todas estas décadas.

En el momento actual, estos datos no existen, por lo que nos hemos propuesto un primer acercamiento global para conocer lo que sucede con nuestras enfermas mayores con CM (1974-2009), priorizando en nuestra investigación los siguientes objetivos:

- Medir la incidencia del CM en las mujeres mayores a lo largo de todas estas décadas (1974-2009) en nuestro medio.
- Conocer la evolución de los estadios diagnósticos (pTNM) y el porcentaje de los carcinomas in situ a lo largo de todo ese tiempo (1974-2009).
- Analizar las características biológicas (macroscópicas, histopatológicas, inmunohistoquímicas y subtipos moleculares) del CM en mujeres ≥ 70 años y su relación con el pronóstico.
- Comparar la supervivencia global (42 meses = 3,5 años) entre las enfermas de CM ≥ 70 años y un grupo control de 705 mujeres ≥ 70 años, representativo de la población general, de las que conocemos previamente su estado funcional (ABVD y AIVD), para poder estimar la mortalidad atribuible a la comorbilidad y/o al propio cáncer de mama y sentar las bases científicas para establecer una estrategia de cribado de CM entre las mujeres asintomáticas ≥ 70 años.

REVISIÓN CRÍTICA

ENVEJECIMIENTO Y CÁNCER

Está suficientemente demostrado que la edad avanzada es un factor vinculado a una mayor prevalencia de enfermedades neoplásicas¹⁻³; así pues, envejecer constituye el primer factor de riesgo para desarrollar una neoplasia maligna.

Los países desarrollados han asistido a diversos fenómenos de evolución social y económica, entre ellos destacan los cambios sociodemográficos. Nuestro país no es ajeno a esta dinámica y existe una clara tendencia al envejecimiento de la población española.

Las tasas brutas de mortalidad de España y los países desarrollados han tenido un sostenido descenso en los últimos 100 años, coexistiendo con un retraso en la edad de defunción. En España, hasta la década de 1950 las principales causas de morbilidad y mortalidad fueron las enfermedades infecciosas y carenciales. Desde entonces tomó el relevo las enfermedades crónicas y degenerativas. Durante la segunda mitad del siglo XX los avances en la terapéutica y la prevención han disminuido las tasas de mortalidad por enfermedades degenerativas.

Los patrones de morbilidad que presentan las personas mayores pueden ser esquematizados en tres situaciones⁴:

- 1.- Morbilidad debida a procesos crónicos que con frecuencia producen la muerte
- 2.- Morbilidad asociada a enfermedades raramente mortales
- 3.- Morbilidad asociada a la senescencia, que incluye un conjunto de problemas secundarios al deterioro de los mecanismos de homeostasis y a la pérdida funcional en los aspectos físico, cognitivo o sensorial.

El aumento de la esperanza de vida media origina los fenómenos epidemiológicos conocidos como rectangularización de la curva de supervivencia (la curva de supervivencia se aproxima a su máximo biológico) y la compresión de la mortalidad (la distribución de la edad de la muerte presenta una acumulación en los tramos etáreos superiores).

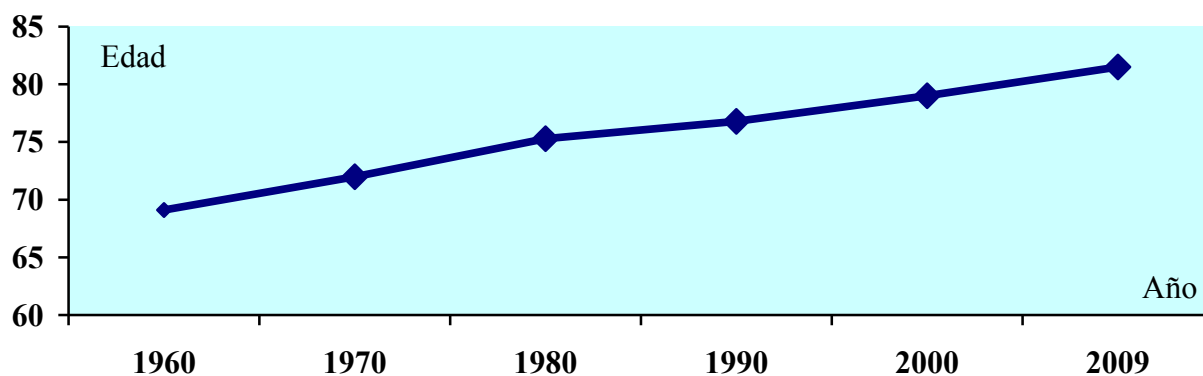
Hoy en día nos encontramos ante una población de enfermas mayores que cada día es más numerosa y a la que debemos proporcionar alternativas de tratamiento. Estas enfermas tienen - cada vez más - un alto nivel de educación, sobre todo si lo comparamos con lo que sucedía hace algunas décadas y esto las hace muy exigentes a la hora de demandar tratamientos.

Como grupo específico de riesgo desde el punto de vista geriátrico nosotros pasamos a considerar a todas las enfermas ≥ 70 años. A este respecto, conviene subrayar que la esperanza de vida de las personas mayores y ancianas es considerable y debe influir en la toma de decisiones.

ESPERANZA DE VIDA

La esperanza de vida en España ha ido aumentando desde que se iniciaron los registros de mortalidad, en 1861. A comienzos del siglo XX la esperanza de vida al nacer era de 40 años, a finales del mismo siglo ha sido de 79 años (Gráfico 1).

Gráfico1.- Esperanza de vida en España (1960-2009).



.....Fuente de datos: INE (Instituto Nacional de Estadística)

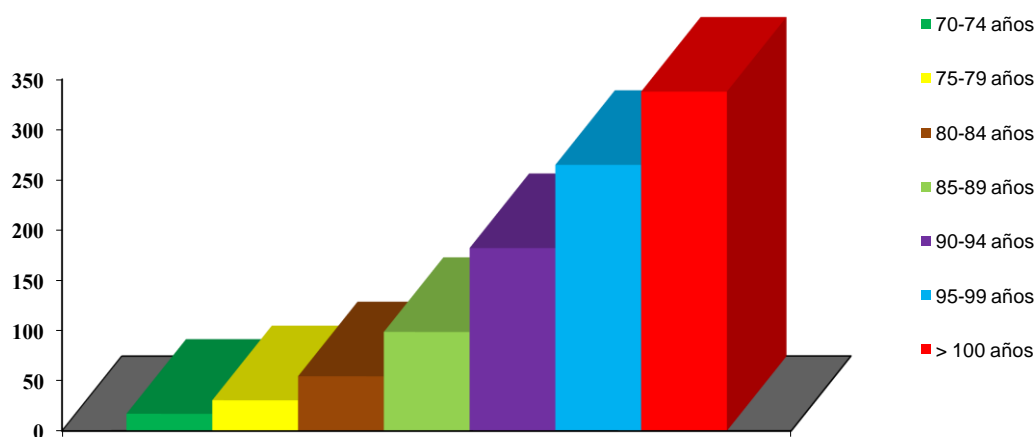
En el mundo occidental, la esperanza de vida promedio para las mujeres llega a ser de 16 años cuando se alcanzan los 70 años; de 9,8 años cuando se llegan a cumplir los 80 años, e incluso de 2,6 años si una mujer cumple los 100 años (Tabla 1).

Tabla 1.- Esperanza de vida la población femenina

EDAD (años)	OCCIDENTAL	PROVINCIA DE PONTEVEDRA		
	<i>Fuente: USA life tables 2004</i>	<i>Fuente: Instituto Nacional de Estadística</i>		
		Año	Año	Año
		1991	2000	2009
60	24,0 años			
65	20,0 años			
70	16,2 años	15,0 años	16,4 años	17,9 años
75	12,8 años	11,3 años	12,4 años	13,7 años
80	9,8 años	8,1 años	9,0 años	10,0 años
85	7,2 años	5,6 años	6,1 años	6,9 años
90	5,2 años	4,0 años	4,1 años	4,6 años
95	3,7 años	2,7 años	3,2 años	3,2 años
100	2,6 años			

En Galicia la esperanza de vida en 2009 fue de 85,1 años para las mujeres y de 78,3 años para los hombres. En la gráfica 2 podemos observar la tasa específica de mortalidad por edad para las mujeres de la provincia de Pontevedra en el año 2009.

Gráfico 2.- Tasa específica de mortalidad por grupos de edad (provincia de Pontevedra, 2009).



Fuente de datos: Instituto Galego de Estadística (IGE).

Hoy en día en Galicia por cada niño menor de cuatro años hay seis ciudadanos mayores de 65. En 2010, el 22,2 % de todo el censo lo ocupaban vecinos ≥ 65 años, por lo que Galicia tiene una población envejecida (Tabla 2) siendo una de las zonas de Europa con mayor tasa de dependencia y un alto porcentaje de la población anciana. Comparten este envejecimiento de la población otras comunidades vecinas: Asturias y Castilla y León; pero también Aragón y alguna otra en el norte de Italia o en el interior de Alemania.

En Galicia, salvo un cambio de tendencia, en el año 2031 tendremos un jubilado por cada dos trabajadores. Esta estructura de población da lugar a mayores necesidades de prestaciones sanitarias y sociosanitarias, e incide también junto con la elevada dispersión de la población en el gasto sanitario (Tabla 3).

Recientemente, debido a la llegada de inmigrantes, un estudio del IGE señala una desaceleración en el índice de envejecimiento. No obstante, la crisis actual ha vuelto a frenar esta llegada de inmigrantes.

Tabla 2.- Porcentajes de población gallega < 20 años y ≥ 60 años por año y sexo

GALICIA: PORCENTAJE DE POBLACIÓN DE < 20 años			
AÑO	TOTAL	MUJERES	HOMBRES
1975	32,3 %	30,6 %	34,1 %
1990	26,8 %	25,3 %	28,3 %
2000	18,7 %	17,5 %	19,9 %
2010	15,8 %	14,8 %	16,8 %
GALICIA: PORCENTAJE DE POBLACIÓN DE ≥ 65 años			
AÑO	TOTAL	MUJERES	HOMBRES
1975	12,2 %	14,3 %	10,0 %
1990	16,1 %	18,7 %	13,3 %
2000	20,3 %	23,1 %	17,3 %
2010	22,2 %	25,0 %	19,1 %

Fuente de datos: IGE

Tabla 3.- Proyecciones de población a corto plazo*.

POBLACIÓN DE MUJERES ≥ 70 AÑOS DEL ÁREA SUR DE LA PROVINCIA DE PONTEVEDRA		
GRUPOS DE EDAD	Año 2009:	Año 2015:
70 - 79 años	5.964	5.375
80 - 89 años	3.473	4.357
90 – 99 años	835	1.004
≥ 100 años	25	34

*Los datos del año 2009 constituyen el punto de partida para la elaboración de las proyecciones, y proceden de las estimaciones de la población actual del INE para los ámbitos geográficos de Galicia y provincias.

Fuente de datos: IGE.

PERSONAS CENTENARIAS EN EL MUNDO

En España, segundo datos del INE en Julio de 2011, existían 8.908 personas (6.549 mujeres y 2.359 varones) que tienen cien años o más; y es previsible que esta cifra continúe aumentando exponencialmente. De hecho, la Comisión de Población y Desarrollo de las Naciones Unidas calculó que en el año 2000 existían cerca de 155.000 centenarios en el mundo y prevé que en el 2050 probablemente existirán cerca de 2.189.000.

En general, solo entre el 15-25 % de estas personas que superan la barrera de los cien años son del sexo masculino. Es posible que los estrógenos de la mujer, dada su naturaleza antioxidante, ejerzan una función protectora. La dotación genética, condicionada por la doble X, es obvio que refuerza esta función. No obstante, la mayor frecuencia en los hombres de hábitos de vida desfavorables (alcohol, tabaco) y sus patologías asociadas, acompañado de factores sociales como la práctica por parte de los hombres de profesiones de riesgo, su mayor participación en conflictos bélicos y en actividades potencialmente peligrosas como el tráfico, bastarían para explicar estas diferencias.

Es importante señalar que, aunque es más fácil que las mujeres lleguen a los cien años, los hombres suelen alcanzar el centenario en mejores condiciones físicas y mentales que las mujeres, ya que al ser menos resistentes que las mujeres, los que alcanzan los cien años son los más resistentes de todos. De estos “sobrevivientes”, más de la mitad de los hombres son considerados como funcionalmente “independientes”, frente a sólo una de cada cuatro mujeres. En la tabla 4 se incluyen sólo a las personas más ancianas verificadas.

Tabla 4.- Marcas de longevidad verificadas.

MUJERES CENTENARIAS			HOMBRES CENTENARIOS		
EDAD	Nombre y apellidos (Nacionalidad)	Fecha nacimiento y defunción	EDAD	Nombre y apellidos (Nacionalidad)	Fecha nacimiento y defunción
122 años	Jeanne Calment (Francia)	2/1875 al 8/1997	118 años	Shigechiyo Izumi (Japón)	6/1865 al 6/1983
119 años	Sarah Knauss (Estados Unidos)	9/1880 al 12/1999	115 años	Christian Mortensen (Estados Unidos)	8/1891 al 4/1998
117 años	Lucy Hannah (Estados Unidos)	7/1875 al 3/1993	115 años	Emiliano M. del Toro (Puerto Rico)	8/1891 al 1/2007
117 años	Marie-Louise Meilleur (Canada)	8/1880 al 4/1998	114 años	Mathew Beard (Estados Unidos)	7/1870 al 2/1985
117 años	María Capovilla (Ecuador)	9/1889 al 8/2006	114 años	Yukichi Chuganji (Japón)	8/1880 al 4/1998
116 años	Tane Ikai (Japón)	1/1879 al 7/1995	114 años	Joan Riudavets (España)	12/1889 al 11/2004

Una persona de edad centenaria se considera “comprobada” si su solicitud ha sido aceptada por un organismo internacional competente (que se ocupe específicamente de la longevidad), como el Grupo de Investigación en Gerontología, o por una publicación conocida y exigente al respecto, como el Libro Guinness de récords mundiales.

La persona documentada que más años ha vivido es la francesa Jeanne Calment (1875-1997), quien murió a la edad de 122 años y 164 días. La investigación posterior determinó que su vida estaba documentada en los registros de su ciudad natal. De hecho, hay más pruebas fehacientes en el caso de Calment que en cualquier otro de edad centenaria.

Edna Parker, nació el 20 de abril de 1893 (Estados Unidos), y fue considerada durante quince meses la persona viva más longeva del mundo (115 años). Falleció el 26 de noviembre de 2008 a los 115 años y 220 días de edad. Posteriormente, María de Jesús dos Santos (Portugal) pasó a ser la mujer viva más longeva falleciendo a los 115 años y 114 días en enero de 2009.

Para el archivo de la república rusa, la mujer más vieja del mundo fue Varvara Seménnikova, nacida en mayo de 1890 en tiempos del zar Alejandro III. La anciana trabajó toda su vida como pastora de renos y cazadora en la remota Yakutia, presumía de su buen estado de salud y de tener una memoria prodigiosa en 2007. En caso de confirmarse los 117 años, la anciana siberiana superaría los 115 años de Edna Parker (EE UU) o los de María Jesús (Portugal).

Pero es obvio que el tema de la longevidad humana suele ser controvertido y da lugar a falsificaciones. En registros históricos antiguos, se han llegado a confundir padres e hijos con exactamente el mismo nombre, lo que resultaba en una aparente única persona que habría vivido más de un siglo.

Si tenemos en cuenta que en los certificados de nacimiento en la mayoría de los países desarrollados comenzaron a extenderse a partir del año 1870, es evidente que muchas de las marcas de longevidad excesivas no son más que puras anécdotas nada fiables.

En 2010, el Instituto Nacional del Seguro Social (INSS) de Brasil aseguraba que una mujer brasileña, María Olivia da Silva, era la persona viva más anciana del planeta con 130 años. Si esto fuera verdad - 130 años - la convertirían en la mujer de mayor edad jamás registrada; pero su repentina aparición en marzo de 2005 afirmando ser diez años mayor que cualquier persona viva documentada es altamente cuestionable, de acuerdo a los miembros del Gerontology Research Group (<http://www.grg.org/charter/>)

Tampoco parece ser reconocida internacionalmente, una anciana que recientemente cumplió en Cuba 126 años. Juana Bautista de la Candelaria Rodríguez, residente en Campechuela, municipio de Granma en Cuba, ella nació el dos de febrero de 1885 en el caserío de Santa Rosa, barrio de Ceiba Hueca Arriba, en la actual provincia de Granma, según el tomo I, folio 35, del Registro Civil municipal, donde la asentaron el día 27 de aquel mes. Su edad también quedó demostrada

científicamente en el estudio biomédico y psicosocial realizado en 2007 por un equipo multidisciplinario del Ministerio de Salud Pública de Cuba y el Centro Iberoamericano de la Tercera Edad. Si esto fuera cierto, ella vendría a ser la persona más longeva del mundo.

En Agosto 2011 existían en el mundo 86 personas supercentenarias (≥ 110 años), de las cuales 80 son mujeres y 6 hombres. Cuatro de ellas tenían 114 años: Besse Cooper (Estados Unidos), Chiyono Hasegawa (Japón), Dina Manfredini (Italia) y Jiroemon Kimura (Japón).

El Grupo de Investigación de Gerontología de Inglewood (California), verifica los casos notificados de personas con edades muy avanzadas. Estos investigadores esperan que estas personas que vivieron más de 110 años - llamados supercentenarios - ayuden a descubrir el secreto de la extrema longevidad. Hace algunos años, investigadores del New England Centenarian Study de la Universidad de Boston tomaron muestras de ADN a Edna Parker para incorporarlo a una base de datos que poseen con la información genética de otras 100 personas de todo el planeta que superaron los 110 años. La idea es encontrar en los genes a respuesta a esta “superlongevidad”.

Hay personas que alcanzan el siglo de vida con un sorprendente “buen estado de salud”. Son sobrevivientes de un siglo XX que incluye algunas décadas duras, de escasez y miserias. El reto de llegar a la vejez en buenas condiciones de autonomía radica además de tener una “adecuada” carga genética, en practicar ejercicio físico regular, una alimentación adecuada y mantenerse activo.

PERSONAS CENTENARIAS EN GALICIA

Con el aumento del nivel de vida y la mejora de los dispositivos asistenciales, son cada vez más las personas en Galicia que pasan la frontera de los cien años. Galicia contaba en 1981 con 300 centenarios, en 1998 con 359, en 2005 con 518 ancianos, de los que sólo 130 (25 %) eran hombres. En Julio de 2011, la cifra de centenarios gallegos alcanzó la cifra de 873 personas, de los cuales 640 son mujeres (73,3 % del total de centenarios).

En noviembre del 2010, Rosa Martínez Casais falleció a los 110 años, vecina de Celanova, era considerada como la mujer de mayor edad de toda España. En Mayo de 2011, el título de abuela de Galicia lo conserva María Marcote Boullosa, nacida en Fisterra en 1901. Es la tercera mujer más longeva de España, según los cálculos de las personas que se han especializado en registrar la longevidad, ya que no existe un registro especial, ni siquiera en Galicia.

El hombre más longevo de Galicia fue Antonio García Espiño (Silleda), quién falleció en febrero de 2008 a los 107 años. Nacido el 1 de junio de 1900, los años le comenzaron a pesar sobre la movilidad y sus fuerzas en los últimos tiempos, pero no así sobre su lucidez. La mantuvo hasta el final. Antonio García era consciente de su extraordinaria longevidad, a tres meses de convertirse en lo que en algunos países europeos se considera técnicamente como “supercentenarios”, una barrera que para los hombres está en los 108 años, mientras que para las mujeres, más longevas, está fijada en los 110

años. Tras la búsqueda en distintos archivos, en la actualidad, el “abuelo de Galicia” parece ser José Rodríguez Vázquez, un monfortino que en Marzo de 2.011 cumplió 107 años.

En la provincia de Pontevedra, se contabilizaron 177 mujeres centenarias en Julio de 2011. En Enero de 2011, Galicia perdió, a los 108 años, otra de sus mujeres más longevas, la simpática “abuela de Tui” Palmira Paramos Filgueira, cuando sólo le faltaban cuatro meses para alcanzar los 109 años.

En Junio de 2008, falleció en su parroquia natal, Taragoña (Rianxo), Pilar Fernández Sobradelo, de 110 años de edad. Fue una persona muy ágil y activa hasta los 106 años, desayunaba sola y salía a diario a pasear por los alrededores de su casa. Con una salud de hierro, sus visitas a los médicos eran más bien escasas. Su historial clínico, muy corto, a excepción e pequeños contratiempos y una operación de cataratas.

En Lugo, un equipo de médicos del Complejo Hospitalario Xeral-Calde, llevo a cabo un estudio⁵ de personas centenarias con el fin de poder analizar los factores relacionados con la longevidad, conocer en detalle su estado de salud y establecer programas necesarios para conseguir la máxima calidad de vida e independencia funcional de estas personas. Entrevistaron a un total de 54 centenarios, 16 hombres y 38 mujeres. Los investigadores concluyeron que la población centenaria de esta área sanitaria de Lugo estudiada es similar a la descrita en otros países: un grupo heterogéneo, con predominio de mujeres, pero con una situación clínica y funcional significativamente peor que la de los hombres. No encontraron una relación entre los parámetros hematológicos y nutricionales y el nivel de dependencia funcional de los centenarios, lo que sugiere que el mal estado funcional probablemente esté más relacionado con procesos de inflamación crónica y desnutrición.

Si se vive lo suficiente, se contraerán muchas enfermedades, como diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertensión arterial, enfermedad cardíaca pero, por sí mismas, no hacen que las personas se sientan mal de manera inmediata. Lo malo es cuando se vuelven discapacitadas, eso es una mala señal. La discapacidad es lo que interfiere con la vida y la capacidad de que le vaya bien a la persona, de ser física y mentalmente capaz de alcanzar todo el potencial. De manera que, a estas edades, esas cosas que llamamos enfermedad deberían considerarse como factores de riesgo de discapacidad. Cuando las personas se vuelven discapacitadas es cuando realmente enferman. Y es ahí cuando dejan de vivir largo tiempo.

Los científicos detectaron mecanismos de resistencia al deterioro cognitivo en individuos mayores de cien años. Deshaciendo la norma de que el deterioro cognitivo es consecuencia del paso de los años y que a cierta edad la cordura desaparece, investigadores de distintos países se mostraron sorprendidos a la hora de constatar que en no pocas personas de edad muy avanzada, por encima de los cien años, los mecanismos de reconocimiento, interpretación, memoria o lenguaje parecen misteriosamente inalterables. Así pues, la demencia senil es una enfermedad más que probable en pacientes ancianos, conforme avanzan los años, pero no se trata de una condición inevitable. Por eso

es por lo que se considera de gran interés proseguir con las investigaciones que aclaren los mecanismos de resistencia al deterioro cognitivo para elaborar, así, estrategias de prevención precoz. El principal problema del envejecimiento, es el deterioro funcional, la pérdida de autonomía. Cuando el escritor y premio Cervantes, Francisco Ayala cumplió 101 años. Atribuyó su longevidad a la curiosidad intelectual que tuvo siempre: “No cerrar los ojos al mundo es esencial para vivir mucho”.

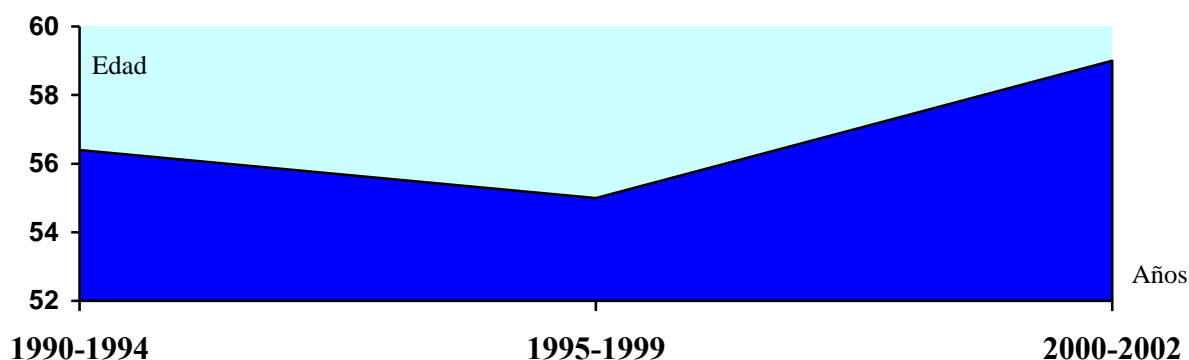
SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER DE MAMA EN ESPAÑA Y EN EL SUR DE PONTEVEDRA

Los datos de supervivencia se refieren a la proporción de supervivientes en un tiempo dado tras el diagnóstico. Es muy frecuente seguir la cifra convencional de 5 años. El estudio Eurocare 4^{6,7}, muestra datos de supervivencia a 5 años en países europeos de pacientes diagnosticados entre 1995-99 y seguidos hasta el final de 2003. El proyecto Eurocare de supervivencia del cáncer en Europa puede consultarse en <http://www.eurocare.it/>.

El estudio Eurocare incluye los datos de 23 países europeos que cuentan con registro de tumores que cubre cada uno de ellos a un porcentaje variable de población. En España el registro cubre aproximadamente un 16% de la población. Como puede observarse en este registro, la supervivencia a 5 años en España se encuentra pareja a la media europea.

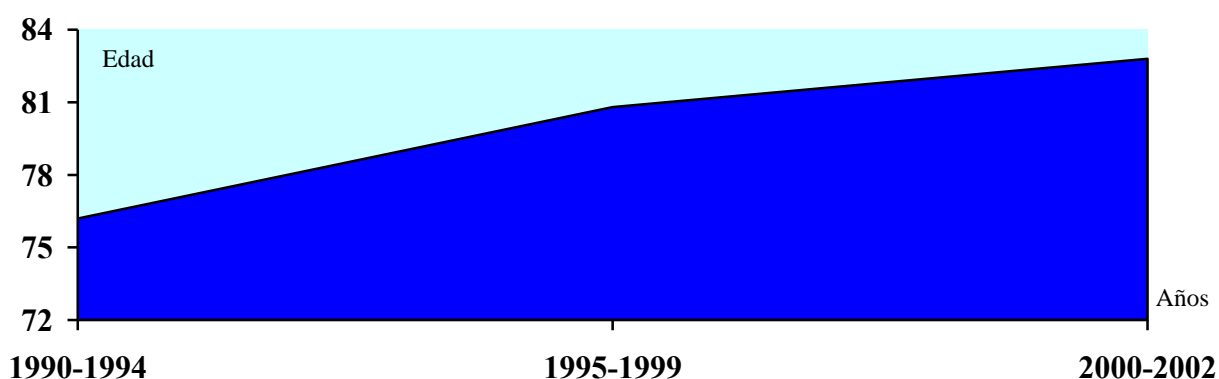
La supervivencia por cáncer en general en las mujeres españolas, según el estudio EURO CARE, sufrió un descenso durante finales de los años 90, si bien, en la actualidad se obtiene una supervivencia de un 59% (Gráfico 3).

Gráfico 3.- Evolución de la supervivencia global por cáncer en España (mujeres).



Fuente de datos: EURO CARE.

Gráfico 4.- Evolución de la supervivencia global por cáncer de mama en España (mujeres).



Fuente de datos: EUROCARE

Los índices de mortalidad específicos de cáncer de mama disminuyeron a principios del siglo XXI (Gráfico 4). Pero esta disminución es inversamente proporcional a la edad y, aunque estos índices mejoraron globalmente, el cambio para mejor se produjo preferentemente en mujeres diagnosticadas antes de los 70 años. Jatoi y cols (2007)⁸, afirman que aunque la mortalidad por CM en todos los grupos de edad sigue siendo inaceptablemente alta, se debe hacer hincapié en mejorar los resultados de los pacientes con cáncer de mama mayores de 70 años y en los cánceres de mama de todas las edades con tumores RE-negativos.

Tabla 5.- Supervivencia específica por cáncer de mama a 5 años por estadios y grupos de edad

ESTADIOS CM	GRUPOS DE EDAD			
	50-64 años	65-74 años	75-84 años	> 85 años
Estadio I	94,8%	95,1%	93,6%	82%
Estadio II	82,5%	80,8%	79,1%	68,5%
Estadio III	Resultó ser similar en los distintos grupos de edad			
Estadio IV	Resultó ser similar en los distintos grupos de edad			

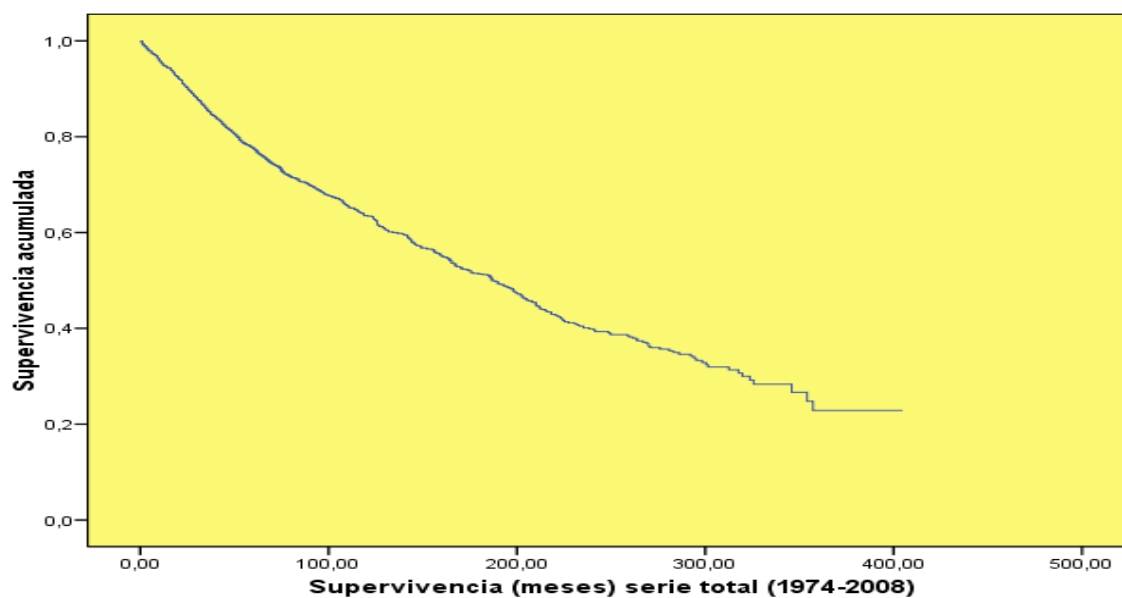
Fuente: American Society of Clinical Oncology 2001.

En el año 2009, la Doctora Rosa Mallo Alonso (miembro de nuestro grupo de investigación Vigo-Águeda-Cáncer de Mama) presentó en su Tesis Doctoral⁹ las curvas de supervivencia de las enfermas de CM diagnosticadas en el área sur de la provincia de Pontevedra (desde enero de 1974 hasta diciembre de 2008).

La supervivencia global de las 2.710 enfermas de CM seguidas de forma exhaustiva durante un máximo de 35 años se muestra en el gráfico 5. Durante este período se han registrado un total de 915 muertes (33,6 %), sin especificar la causa del fallecimiento.

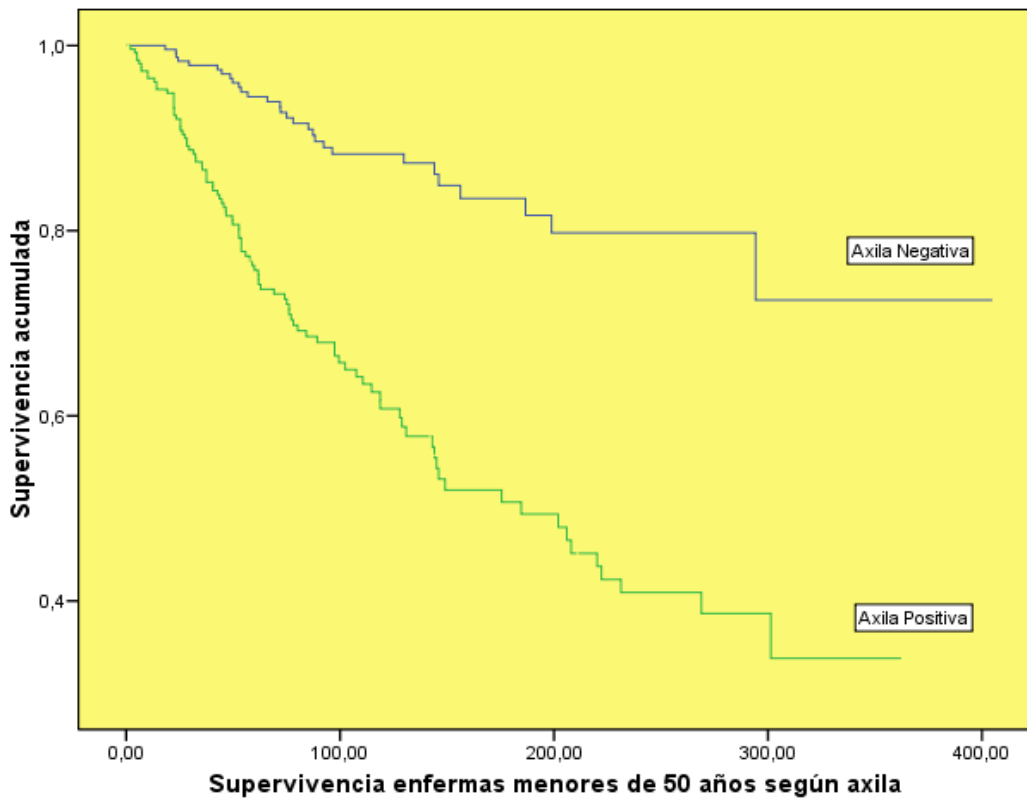
La supervivencia global de las enfermas de CM menores de 50 años durante 35 años de seguimiento en relación con el estado de afectación axilar se muestra en el gráfico 6. Obviamente, las mujeres con CM axila negativa tienen una supervivencia claramente superior a las enfermas con axila positiva ($p < 0,0001$), y estas diferencias se mantienen e incluso se incrementan de forma constante hasta el final del estudio (35 años).

Gráfico 5.- Curva de supervivencia global por cáncer de mama en el sur de la provincia de Pontevedra (1974-2008)



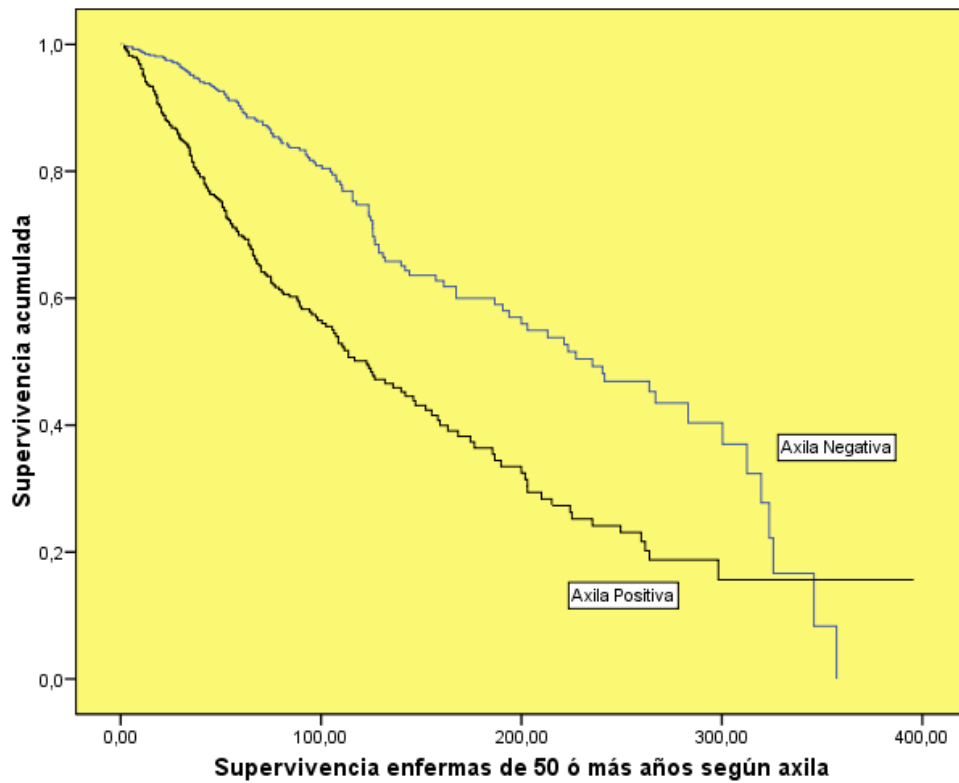
Fuente: Tesis doctoral Dra. Rosa Mallo.

Gráfico 6.- Curva de supervivencia global por cáncer de mama en mujeres < 50 años según estado axilar.



Fuente: Tesis doctoral Dra. Rosa Mallo

Gráfico 7.- Curva de supervivencia global por cáncer de mama en mujeres ≥ 50 años según estado axilar



Fuente: Tesis doctoral Dra. Rosa Mallo.

En las mujeres de 50 ó más años, las curvas se muestran en el gráfico 7 y vuelven a indicar un pronóstico mejor para las mujeres sin invasión de los ganglios linfáticos axilares ($p < 0,0001$). Estas diferencias en la supervivencia (axila negativa vs positiva) se mantienen durante años, pero después de 25 años de seguimiento ambas curvas terminan cruzándose. Este fenómeno sólo se observa en las enfermas de CM mayores de 50 años. Nosotros interpretamos que, para este grupo de enfermas mayores de 50 años, transcurrido ese tiempo - la causa de morir por otra causa distinta al cáncer de mama - es muy alta; o dicho de otro modo, las enfermas de CM mayores de 50 años que se mantienen vivas durante 25 años pasan a tener un riesgo probablemente similar al de la población femenina sin CM.

TEORÍAS QUE EXPLICAN EL AUMENTO DEL CÁNCER CON LA EDAD

Numerosas teorías¹⁰⁻¹⁶ tratan de explicar el aumento de la tasa de tumores que tiene lugar con la edad. Probablemente, este aumento en la incidencia de neoplasias malignas tenga una explicación multifactorial¹⁷:

- A medida que avanza la edad de la persona los agentes carcinogénicos (tabaco, radiaciones, alcohol, etcétera) y los agentes genéticos ligados a la aparición del cáncer tienen un **mayor tiempo de exposición**. De promedio, en los países industrializados una mujer de 65 años puede esperar vivir unos 20 años más¹⁸.
- La posibilidad de **acumular mutaciones somáticas** puede tener en el curso de las diferentes divisiones celulares. A lo largo de la vida humana tienen lugar un total de 10 elevado a 16 divisiones celulares por término medio.
- **Una mayor susceptibilidad de las células envejecidas** a la exposición de carcinógenos ambientales facilita la aparición de cambios moleculares como la formación de aductos de DNA, hipometilación del DNA e inestabilidad genética observado en cultivos celulares y tejidos de animales envejecidos¹⁹. Son cambios que se asocian a una activación de oncogenes e inhibición de genes antiproliferativos que estimulan el envejecimiento celular ante los efectos de carcinógenos ambientales, lo que explicaría en parte la relación entre cáncer y envejecimiento.
- **Alteraciones en el aclaramiento metabólico** de los agentes tóxicos, asociada a una eventual modificación metabólica ligada a la edad.
- Con la edad aumenta la **dificultad para reparar el ADN** de las células dañadas.
- **El acortamiento del telómero** tras cada división celular, es una constante dentro del proceso de envejecer. Esto determina un aumento de la inestabilidad del cromosoma y reduce la capacidad de reduplicación celular. El sistema telómero-telomerasa se ha supuesto que puede actuar como una

forma de adaptación de los organismos con una vida media prolongada para evitar la aparición de neoplasias malignas.

- En la célula anciana la **activación o amplificación de los protooncogenes** puede estar aumentada, y parece existir una **eventual pérdida de los genes supresores tumorales**.
- El envejecimiento se asocia a una **disminución de la capacidad de vigilancia inmunológica**.

VALORACIÓN CLÍNICA DE LAS PERSONAS MAYORES CON CÁNCER

VALORACIÓN CLÍNICA DE LAS PERSONAS MAYORES

El progresivo avance de la edad media en las consultas de oncología ha obligado a introducir la valoración geriátrica integral como parte de la valoración clínica en enfermos ancianos. Por una parte, surgió como respuesta a la alta prevalencia en el anciano de necesidades y problemas no diagnosticados, de disfunciones y dependencias reversibles no reconocidas, que se escapan a la valoración clínica tradicional (anamnesis y exploración física).

Tabla 6.-Valoración de la esfera clínica en las personas mayores

ASPECTOS A VALORAR	
VALORACIÓN DE LA ESFERA FUNCIONAL	Está dirigida a recoger información sobre la capacidad del anciano para realizar su actividad habitual y mantener su independencia en el medio en que se encuentra.
VALORACIÓN DE LA ESFERA MENTAL	Se centra tanto en la esfera cognitiva, como afectiva y tiene en cuenta las variables implicadas en la fragilidad de ambas áreas.
EVALUACIÓN NUTRICIONAL	Interrogamos acerca de la dieta habitual, número de comidas al día, número de alimentos por comida, dietas prescritas.

La valoración geriátrica integral es considerada la piedra angular en el día a día de la práctica geriátrica y nuestra herramienta principal de trabajo, y como tal su finalidad es, entre otras, facilitar el abordaje al paciente anciano y, en concreto, al paciente geriátrico. Es un proceso diagnóstico dinámico y estructurado que permite detectar y cuantificar los problemas, necesidades y capacidades del anciano en las esferas clínica, funcional, mental y social para elaborar basada en ellos una estrategia interdisciplinar de intervención, tratamiento y seguimiento a largo plazo con el fin de optimizar los recursos y de lograr el mayor grado de independencia y, en definitiva, calidad de vida ²⁰⁻²².

Tabla 7a.- Valoración de la esfera clínica de las personas mayores

VALORACIÓN DE LA ESFERA FUNCIONAL		
ACTIVIDADES BÁSICAS DE LA VIDA DIARIA (ABVD)	ÍNDICE DE KATZ ²³	Es uno de los test mejor conocidos, estudiados y validados.
	ÍNDICE DE BARTHEL ²⁴	Es la escala más internacionalmente conocida para la valoración funcional de pacientes con enfermedad cerebrovascular aguda.
	ESCALA DE INCAPACIDAD FÍSICA DE LA CRUZ ROJA ²⁵	Permite obtener una impresión rápida y cuantificada del grado de incapacidad. Se evalúan: AVD (actividades de la vida diaria). Ayuda instrumental para la deambulaci3n. Nivel de restricci3n de movilidad. Continencia de esfínteres.
	ESCALA PLUTCHIK ²⁶	Diseñada para distinguir pacientes poco dependientes de los independientes en un medio hospitalario para enfermos mentales. Consta de 7 ítems: Alimentaci3n. Incontinencia. Lavarse y vestirse. Caerse de la cama o sill3n sin protecciones. Deambulaci3n. Visi3n. Confusi3n.
ACTIVIDADES INSTRUMENTALES DE LA VIDA DIARIA (AIVD)	ÍNDICE DE LAWTON Y BRODY ²⁷	Específico para su uso con poblaci3n anciana. Consta de 8 ítems: Usar el tel3fono. Ir de compras. Preparar la comida. Realizar tareas del hogar. Lavar la ropa. Utilizar transportes. Controlar la medicaci3n. Manejar el dinero.
ACTIVIDADES AVANZADAS DE LA VIDA DIARIA (AAVD)	Incluye tareas más complejas que el sujeto lleva a cabo como parte de su esparcimiento y realizaci3n personal. Incluyen las aficiones, las actividades sociales, deportes, etc.	

Tabla 7b.- Valoración de la esfera clínica de las personas mayores

VALORACIÓN DE LA ESFERA MENTAL -I		
VALORACIÓN COGNITIVA	CUESTIONARIO DE PFEIFFER (Short Portable Mental Status Questionnaire, PMSQ) ²⁸	Explora orientación témporo-espacial, memoria reciente y remota, información sobre hechos recientes, capacidad de concentración y de cálculo.
	MINI-MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE) ²⁹	Valora un rango más amplio de funciones que el SPMSQ. Es útil en el screening de deterioro cognitivo moderado. Folstein
	MINI-EXAMEN COGNOSCITIVO DE LOBO (MEC) ³⁰	El MMSE ha sido adaptado y validado por Antonio Lobo a la población anciana española resultando el denominado Mini-Examen Cognoscitivo (MEC).
	TEST DEL RELOJ ³¹	Es un test de cribaje para examinar el deterioro cognitivo, aunque también se utiliza para seguir la evolución de los cuadros confusionales
	SET-TESTS ³²	Es una prueba breve y generalmente bien aceptada por los pacientes, con gran utilidad en pacientes analfabetos o con déficit sensoriales.
	TEST DE LOS SIETE MINUTOS ^{33, 34}	Consta de 4 pruebas: orientación temporal, análisis de memoria, fluidez del lenguaje y praxia constructiva. Si se objetiva deterioro cognitivo, el estudio se encamina a responder: ¿El deterioro cognitivo observado cumple criterios de demencia? ¿De qué tipo de demencia se trata? ¿Cómo repercute el deterioro cognitivo en la funcionalidad del paciente y a nivel familiar y social?

Tabla 7c.- Valoración de la esfera clínica de las personas mayores

VALORACIÓN DE LA ESFERA MENTAL -II		
VALORACIÓN AFECTIVA	ESCALA DE DEPRESIÓN GERIÁTRICA DE YESAVAGE³⁵	Compuesta en principio de 30 ítems. La versión reducida, que incluye 15 preguntas, es la escala recomendada por la British Geriatrics Society para evaluar la depresión en los ancianos. Evita los síntomas somáticos, focalizando la atención en la semiología depresiva y calidad de vida.
	INVENTARIO DE DEPRESIÓN DE HAMILTON^{36,37}	Escala más utilizada para estimar la severidad y establecer el pronóstico de la depresión.
	INVENTARIO DE DEPRESIÓN DE BECK. Beck Depression Inventory (BDI)	Escala de 21 ítems para evaluar la gravedad (intensidad sintomática) de la depresión. Adaptada y traducida al castellano por Vázquez y Sanz (1.991),
	ESCALA DE ZUNG³⁸	Se utiliza fundamentalmente en la investigación geriátrica.
	ESCALA DE CORNELL DE DEPRESIÓN EN LA DEMENCIA.	Valora el humor, las alteraciones de conducta, los signos físicos, las funciones cíclicas y la alteración de las ideas.
	ESCALA DE DEPRESIÓN Y ANSIEDAD DE GOLDBERG (EADG).	Fue desarrollado en 1988 a partir de una versión modificada de la Psychiatric Asséssment Schedule, con la finalidad de lograr una entrevista de corta duración para ser utilizado por médicos no psiquiatras como instrumento de cribaje. La versión en castellano ha sido validada por Montón C. y cols (1993).

Tabla 7d.- Valoración de la esfera clínica de las personas mayores

VALORACIÓN DE LA ESFERA MENTAL-III		
VALORACIÓN SOCIAL	ESCALA OARS DE RECURSOS SOCIALES	Adaptada por Grau en población anciana española. Proporciona información acerca de cinco áreas: estructura familiar y recursos sociales, recursos económicos, salud mental, salud física y capacidades para la realización de AVD (Duke University, 1978).
	ESCALA DE VALORACIÓN SOCIOFAMILIAR DE GIJÓN Trab soc salud 1993; 16: 137-156.	Se emplea para valorar la situación social y familiar de las personas mayores que viven en domicilio. Su objetivo es detectar situaciones de riesgo y problemas sociales para la puesta en marcha de intervenciones sociales.
	ESCALA DE FILADELFIA³⁹	Escala recomendada para la medición o cuantificación de la calidad de vida. Evalúa la actitud frente al envejecimiento, la insatisfacción con la soledad y la ansiedad con un objetivo claro, el de medir el grado subjetivo de satisfacción del anciano.
	ESCALA DE ZARIT⁴⁰	Es la escala más utilizada para valorar la sobrecarga del cuidador principal de pacientes con demencia.
EVALUACIÓN NUTRICIONAL		
MINI NUTRICIONAL ASSESMENT (MNA)⁴¹	<p>Es una herramienta simple para evaluar el estado nutricional en la que se recogen índices antropométricos, parámetros dietéticos, evaluación global y valoración subjetiva.</p> <p>Se valora con un máximo de puntuación de 30 puntos: < 17 puntos indica mal estado nutricional, de 17 a 23.5 riesgo de malnutrición y una puntuación > de 24 hace referencia a un estado nutricional satisfactorio.</p>	

ACTIVIDADES BÁSICAS E INSTRUMENTALES DE LA VIDA DIARIA

Entre las técnicas principales para valorar las Actividades de la Vida Diaria (AVD) destacan la entrevista y la observación, a utilizar directamente o a través de un informador en caso de deterioro cognitivo así como instrumentos como las escalas de valoración funcional. Se han desarrollado una gran cantidad de instrumentos de evaluación que miden diversos aspectos del funcionamiento físico, mental y social. Estos instrumentos van desde pequeñas herramientas hasta baterías múltiples que tienen en cuenta varias puntuaciones.

Una ventaja general de estas medidas, sobre las diseñadas específicamente para su uso en oncología, es su mayor poder discriminatorio en estadios avanzados de enfermedad. Una escala de este tipo debería formar parte de los parámetros de seguimiento de cualquier enfermo oncológico ⁴².

La valoración funcional en geriatría trata de detectar y cuantificar de forma objetiva la capacidad para la realización de las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) y las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD). La utilización de escalas de ABVD y AIVD añade información sustancial en la evaluación funcional de las personas mayores con cáncer, facilitando la toma de decisiones terapéuticas y permitiendo un mejor seguimiento ⁴³.

Con independencia de los diagnósticos clínicos de los que una persona mayor sea portador, **el deterioro funcional es el predictor más fiable de la mala evolución y mortalidad en las personas mayores** ⁴⁴.

ACTIVIDADES BÁSICAS DE LA VIDA DIARIA (ABVD)

Las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) son aquellas esenciales para el autocuidado. Incluyen principalmente el baño-lavado, el vestido, el aseo, la movilidad, la continencia de esfínteres y la alimentación. Las escalas más utilizadas en las ABVD en la clínica (y las que nosotros hemos aplicado en el presente trabajo) son el **Índice de Katz** y el **Índice de Barthel**.

ACTIVIDADES INSTRUMENTALES DE LA VIDA DIARIA (AIVD)

Son las actividades encaminadas a la independencia y la relación social en el seno de la comunidad. Esta categoría incluye la realización de tareas en el hogar, el control sobre los asuntos económicos y la medicación, el uso de transportes, teléfono, etc. La escala más utilizada en las AIVD en la clínica (y la que nosotros hemos aplicado en el presente trabajo) es el **Índice de Lawton y Brody**.

VALORACIÓN CLÍNICA DE LAS PERSONAS CON CÁNCER

Las especiales características de las enfermas mayores, en las que confluyen los aspectos intrínsecos del envejecimiento fisiológico y la especial forma de presentación de la enfermedad (cáncer de mama), hacen necesaria la aplicación de un sistema de valoración complejo.

Tabla 8a.- Valoración de la esfera clínica de los enfermos con cáncer

ASPECTOS A EVALUAR	
MEDIDAS DE CAPACIDAD FUNCIONAL ⁴⁵⁻⁴⁸	Evalúa la posibilidad de tratamiento quimioterápico y las consecuencias de éste sobre los enfermos. Tienen poder predictor de la supervivencia. La predicción de la supervivencia realizada con la medición de la capacidad funcional mejora cuanto más avanzado está la enfermedad cancerosa.
CUESTIONARIOS DE CALIDAD DE VIDA	La “Calidad de Vida” es difícil de definir. Aquí sólo nos referimos a la relacionada con la salud. Tiene 4 factores: Física, Social, Emocional, Espiritual. Cuando un cáncer avanzado es incurable, tenemos que potenciar los cuidados paliativos. Frente a prolongar la supervivencia de enfermos incurables, está el no perder la autonomía física y padecer el menor número de síntomas. Nuevos fármacos sólo si incrementan la supervivencia y/o tienen un beneficio sintomático apreciable.
VALORACIÓN DE LA RESPUESTA EN TUMORES SÓLIDOS	Para medir el efecto del tratamiento sobre la enfermedad, podemos medir: el tamaño del tumor, el % curaciones o el tiempo de supervivencia (y/o la calidad de vida).
ESCALAS DE SÍNTOMAS	Se hace una agrupación por síntomas, tanto subjetivos como objetivos; que afectan a todas las facetas del enfermo. Existen otras escalas que miden sólo un síntoma (depresión, ansiedad; astenia, dolor, estreñimiento, etc).
EVALUACIÓN NUTRICIONAL	Cribado: Es el primer paso y debería ser realizado a todos los enfermos oncológicos en las primeras visitas y posteriormente a intervalos regulares. Valoración completa: Sólo estaría indicada a aquellos que muestren datos relevantes en el cribado nutricional.
EVALUACIÓN PSICOONCOLÓGICA ESPECÍFICA ⁴⁹	Dada la gran prevalencia de malestar psicológico entre los enfermos de cáncer, los instrumentos de evaluación psicopatológica nos proporcionan la oportunidad de identificar los enfermos más vulnerables desde la primera semana de tratamiento.
EVALUACIÓN RIESGO DE SUICIDIO	La predictibilidad de los actos de autolesión y de la muerte por suicidio debe ser una preocupación importante para los profesionales de la Psiquiatría, pero también lo es en determinadas especialidades como la Oncología y la Medicina Paliativa.
EVALUACIÓN RIESGO DE SUFRIMIENTO	La valoración del sufrimiento es muy subjetiva. Probablemente la mejor herramienta conocida para valorar el sufrimiento es la “silla” que nos permite escuchar al enfermo. Para investigación y ensayos clínicos existen una serie de escalas.

Actualmente, los modelos de predicción de expectativa de vida suelen estar integrados por un conjunto más o menos largo de variables, pero en ellos siempre se incluye una escala de medición de la capacidad funcional. Es importante insistir en que las escalas de capacidad funcional no deben ser utilizadas como un dato aislado, pero sí debería formar parte de los parámetros de seguimiento de cualquier enfermo oncológico. La predicción de la expectativa de vida en los pacientes con cáncer en situación avanzada terminal es muy importante por razones médicas, familiares y socioeconómicas⁵⁰. La estimación de la esperanza de vida en estos pacientes precisa experiencia clínica⁵¹.

No parece existir una buena correlación entre las escalas de capacidad funcional y las escalas de calidad de vida⁵².

En cánceres en estadios avanzados, los mejores parámetros predictores de supervivencia son: las escalas de capacidad funcional y algunos síntomas. Viganó y cols⁵³ en el año 2000 consideran que la predicción es correcta si la diferencia entre el tiempo de supervivencia observado y el pronosticado es menor de un mes. En su estudio, el 25% de las predicciones son correctas, el 23% pesimistas y el 52% optimistas.

La otra gran utilidad de las escalas de valoración funcional es la ayuda en la toma de decisiones sobre tratamiento. Con frecuencia, los servicios de oncología establecen como límites para el comienzo de un tratamiento quimioterápico un Índice de Karnofsky < 60 o un Índice de ECOG > 2 : ya que no lo soportarían.

Tabla 9a.- Valoración de la esfera clínica de los enfermos con cáncer

MEDIDAS DE CAPACIDAD FUNCIONAL	
ESCALA FUNCIONAL DE KARNOFSKY⁵⁴	<p>La escala de Karnofsky fue diseñada para la evaluación de la capacidad funcional y de autonomía de los enfermos con cáncer. Su fiabilidad entre observadores ya ha sido demostrada.⁵⁵⁻⁵⁶</p> <p>La escala de Karnofsky se correlaciona con la supervivencia para un valor de 50 o inferior, especialmente para valores por debajo de 60. Es útil en cánceres en situación avanzada terminal. Para valores intermedios (60-70) la fiabilidad pasa a ser baja.⁵⁷</p>
ESCALA FUNCIONAL ECOG/OMS (Eastern Cooperative Oncology Group)	<p>Se desarrolló con el objetivo de dotar de un instrumento sencillo a los oncólogos para discriminar los enfermos susceptibles o no de recibir quimioterapia. Numerosos trabajos han mostrado también una buena correlación con la supervivencia.</p>
ESCALA FUNCIONAL PALIATIVA (Palliative Performance Scale) (PPS)	<p>Específicamente diseñada para enfermos paliativos (Es una modificación del Índice de Karnofsky).</p>
ESCALA DE EVALUACIÓN FUNCIONAL DE EDMONTON (Edmonton Functional Assessment Tool) (EFAT)	<p>Fue creada para uso específico en enfermos oncológicos terminales. Su relativa complejidad la hace casi exclusiva para estudios de investigación centrados en rehabilitación en enfermos paliativos.</p>
ÍNDICE DE KATZ. Es un índice de ABVD ²³	<p>En Oncología y Medicina Paliativa se ha usado fundamentalmente el I. de Katz en el contexto de la evaluación geriátrica integral para la toma de decisiones sobre tratamiento. También permite mejorar el seguimiento.</p>
ÍNDICE DE BARTHEL. Es un índice de ABVD ^{24,58}	<p>Fue creado para la valoración de los enfermos con ACVA; pero ha demostrado su utilidad en la evaluación de cualquier anciano. La ventaja en relación al I. de Katz es que contempla más medidas de movilidad.</p>
ÍNDICE DE LAWTON Y BRODY. Es un índice de AIVD ²⁷	<p>En Oncología y Medicina Paliativa se ha utilizado en el contexto de la valoración geriátrica integral. Combinada con alguna escala de ABVD aporta gran información sobre el estado funcional del enfermo.</p>

Tabla 9b.- Valoración de la esfera clínica de los enfermos con cáncer

CUESTIONARIOS DE CALIDAD DE VIDA	
ESCALA DE LA EORTC (European Organization for the Research and Treatment of Cancer)	Existen SUBESCALAS para diferentes cánceres. No se incluye el CM. Su valoración requiere un algoritmo de corrección, que es facilitado por la EORTC previo pago de los derechos de uso.
ESCALA FACT (Functional Assessment of Cancer Treatment)	Existen SUBESCALAS para diferentes cánceres, incluido una para CM. La versión inglesa es gratuita, pero el autor debe dar permiso para su uso y facilitar el algoritmo de corrección.
ESCALA FLIC (Functional-Living Index of Cancer)	No está validada en español. Prácticamente se ha abandonado en beneficio de las Escalas EORTC y FACT.
ESCALA Q-TWIST (TWIST: tiempo sin síntomas ni toxicidad)	Sólo sirve para cánceres cuya historia natural tenga un patrón evolutivo, como el CM o los tumores cerebrales.
CUESTIONARIO MCGILL	Es la más conocida para la evaluación del dolor. La versión española no está validada.
CUESTIONARIOS DE CALIDAD DE VIDA DE ÍNDOLE PSICOLÓGICA ⁵⁹⁻⁶⁰	“Quality of Life-Cancer Survivors questionnaire, QoL-CS” (Calidad de Vida-Cuestionario para Supervivientes de Cáncer) Long-Term Quality of Life (LTQL) instrument for female cancer survivors (Calidad de Vida a Largo Plazo).
SUBESCALAS DE CALIDAD DE VIDA PARA GRUPOS DE ENFERMOS CON PROBLEMÁTICAS CONCRETAS	Cuestionario breve de función sexual masculina. ⁶¹ Índice de Cáncer de Próstata. ⁶² Cáncer de Próstata tras tratamiento radical. ⁶³ Función intestinal y de esfínter anal tras cirugía rectal. ⁶⁴

Tabla 9c.- Valoración de la esfera clínica de los enfermos con cáncer

VALORACIÓN DE LA RESPUESTA EN LOS TUMORES SÓLIDOS		
REDUCCIÓN DE LA MASA TUMORAL	CRITERIOS	
	Criterios de RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours)	Criterios de la OMS
	Los criterios RECIST (cambio en la suma de los diámetros más largos) exigen un mayor grado de crecimiento del tumor antes de considerarlo como progresión que los de la OMS (cambio en la suma de los productos de los diámetros)	
RESPUESTA COMPLETA (RC)	Desaparición, confirmada a las 4 semanas	
RESPUESTA PARCIAL (RP)	< 30 % del tamaño tumoral	< 50 % del tamaño tumoral
	Confirmada a las 4 semanas	
ESTABILIZACIÓN (E)	No cumple criterios de respuesta parcial ni de progresión	
PROGRESIÓN (P)	> 20 %	> 25 % ó aparición de nuevas lesiones

Tabla 9d.- Valoración de la esfera clínica de los enfermos con cáncer

ESCALAS DE SÍNTOMAS EN EL ENFERMO ONCOLÓGICO		
ESAS (Edmonton Symptom Assesment Scale)		Este formato está en escalas visuales es más difícil de completar que en el propio caso de las encuestas por categorías. ⁶⁵
MDASI (MD Anderson Symptom Inventory) ⁶⁶		
MSAS (Memorial Symptom Assesment Scale) ⁶⁷⁻⁶⁹		Esta escala ha sido adaptada para ancianos y niños. ⁷⁰
RSC (Rotterdam Symptom Checklist) ⁷¹		
SDS (Symptom Distress Scale) ⁷²⁻⁷³		
ESCALAS QUE EVALÚAN UN SOLO SÍNTOMA		
Estreñimiento ⁷⁴⁻⁷⁵		
Estado mental: Confusion Assesment Method ⁷⁶		
Medición del dolor	Métodos unidimensionales De medida	Escalas descriptivas simples. Escala visual analógica de la intensidad del dolor (EVA-I). Escala numérica de la intensidad del dolor (NRS-I).
	Escalas multidimensionales	Cuestionario de dolor de McGill (Mcgill Pain Questionnaire, MPQ). Nos proporciona el Índice de valoración del dolor y el Índice de intensidad del dolor. Lázaro y cols (1993) desarrollaron la versión española de este cuestionario. ⁷⁷⁻⁷⁸ Wisconsin Brief Pain Questionnaire (Brief Pain Inventory) o Cuestionario breve del dolor (CBD). También tenemos una versión española. ⁷⁹
	Métodos de valoración psicológica del dolor	Existen varios inventarios estructurados: Psychosocial Pain Inventory, McGill Comprehensive Pain Questionnaire, Westhaven-Yale Multidimensional Pain Inventory y el Pain Profile (un método computerizado). Pruebas psicométricas para evaluar a los enfermos con dolor: MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory), el Symptom Checklist 90; el Millon Behavioral Health Inventory o el Beck Depression Inventory.
ASTENIA	Cuestionario LASA o CLAS ⁸⁰	
	ESCALA FACT	Con sus variantes FACT-G y FACT-An y FACT-F. ⁸¹⁻⁸⁵

Tabla 9e.- Valoración de la esfera clínica de los enfermos con cáncer

EVALUACIÓN NUTRICIONAL (CRIBADO Y VALORACIÓN COMPLETA)	
MST (Malnutrition Screening Tool) ⁸⁶	Cribado nutricional: Se desarrolló para identificar de forma fácil, rápida y fiable los enfermos agudos que ingresaban en un hospital t están en riesgo de malnutrición. Este instrumento ha sido también validado en enfermos oncológicos que van a recibir radioterapia.
También se pueden utilizar otras técnicas sencillas para el CRIBADO NUTRICIONAL.	Relación peso real/ideal Índice de masa corporal Pérdida de peso involuntaria (> 5% en un mes ó > 10 % en los últimos 6 meses) y albúmina sérica.
VALORACIÓN NUTRICIONAL COMPLETA: VSG-GP	La Valoración Subjetiva Global Generada por el Paciente (VSG-GP) en un método bastante simple de realizar, no necesita equipamiento o pruebas complejas de laboratorio y requiere un mínimo entrenamiento por el personal sanitario encargado de su realización. Se considera el gold estándar (patrón de oro) de las medidas nutricionales. Ottery adaptó el método al enfermo oncológico y fue validado posteriormente. ⁸⁷⁻⁸⁸
En la Valoración Nutricional Completa también se pueden utilizar otras técnicas clásicas.	Medidas Antropométricas: Peso. Talla. Índice de Masa Corporal (IMC). Pliegue cutáneo tricípital ó subescapular. Circunferencia muscular del brazo (CMB = circunferencia del brazo en cm – 0,314 pliegue cutáneo tricípital). Datos de Laboratorio: Albúmina. Prealbúmina. Transferrina. Proteína transportadora del retinol. Colesterol. Balance nitrogenado. Índice de creatinina-altura. Medidas de Composición Corporal: Análisis de bioimpedancia. Medidas Inmunológicas: Recuento linfocitario y la respuesta cutánea a Ags celulares (hipersensibilidad cutánea retardada). Índices Nutricionales: La mayoría no han sido validadas en enfermos oncológicos: Índice Pronóstico Nutricional, Índice de riesgo nutricional, MNA (Mini Nutritional Assesment). Test Funcionales: Valoran la función muscular en respuesta a un estímulo eléctrico. Calorimetría: Valora el gasto energético mediante el consumo de O2 y la producción de CO2.

Tabla 9f.- Valoración de la esfera clínica de los enfermos con cáncer

EVALUACIÓN PSICOONCOLÓGICA ESPECÍFICA	
One-Question Interview ⁸⁹⁻⁹⁰	Herramienta útil para el screening de trastornos adaptativos y depresión en enfermos con cáncer.
Distress Thermometer ⁹¹ (Termómetro de Aflicción)	
Brief Symptom Inventory ⁹² (Inventario Breve de Síntomas)	
Evaluación Riesgo de Suicidio	
Escala de Ideación Suicida (Ssi) ⁹³	
Escala de Riesgo Suicida de Plutihik ⁹⁴	
Evaluación Riesgo de Sufrimiento	
Termómetro Clínico	
Percepción Subjetiva del Paso del Tiempo de Bayés	
Escala de Adaptación la Enfermedad Crónica (Pacis)	<p><i>“ El secreto del cuidado del enfermo estriba en interesarse por él ”</i></p> <p>Francis Peabody (1907)</p>
Instrumento para la Identificación y Alivio del Sufrimiento	
Seguimiento Multidimensional: Escala ESAS o Escala POS	

¿POR QUÉ “CALIDAD DE VIDA” EN SUPERVIVIENTES DEL CÁNCER DE MAMA?

Para medir la capacidad funcional de enfermos oncológicos contamos con diferentes instrumentos que son prácticos por su fácil aplicación, tales como la escala Karnofsky o la elaborada por la ECOG de la OMS. Sin embargo, estas escalas no permitían valorar dimensiones concretas en supervivientes al cáncer.

En un intento de objetivar la calidad de vida de la población de supervivientes a largo plazo del cáncer, Ferrell y col. (1995) desarrollaron un instrumento, el “Quality of Life-Cancer Survivors questionnaire, QoL-CS” (Calidad de Vida-Cuestionario para Supervivientes de Cáncer)⁹⁵, con el que a través de un nuevo modelo conceptual identificaban cuatro áreas de medición: bienestar físico, bienestar psicológico, bienestar social, y bienestar espiritual. Este estudio de la doctora Ferrell y cols fue utilizado únicamente en un grupo de mujeres que llevaba entre cuatro meses y 28 años sin evidencia de enfermedad. Por lo tanto, ya que no se recogieron posibles diferencias entre supervivientes a corto y largo plazo, no se puede considerar esta escala como específica para supervivientes a largo plazo.

Un año más tarde, Wyatt y cols⁹⁶ (1996), identificaron aspectos relacionados con la calidad de vida en mujeres supervivientes a largo plazo de cáncer y desarrollaron un nuevo instrumento, llamado “Long-Term Quality of Life, LTQL” (Calidad de Vida a Largo Plazo) diseñado para medir la calidad de vida de cuatro dominios diferentes: el físico, el psicológico, el social, y el espiritual/filosófico. Los autores descubrieron que las mujeres que tenían una supervivencia larga padecían cambios físicos mínimos pero que éstas tenían importantes secuelas en las áreas psicológica, social, y espiritual. Es decir, la disminución de la calidad de vida de estas mujeres se debía fundamentalmente a cambios en las áreas emocional, social, y espiritual/filosófico. Por el contrario, se observó que las mujeres que habían padecido una recidiva del cáncer manifestaban una reducción de la calidad de vida debido a los cambios físicos.

Así pues, Wyatt y Friedman⁹⁶ concluyeron que las intervenciones de enfermería dirigidas a las supervivientes a largo plazo debían estar encaminadas a satisfacer las necesidades sociales y espirituales y no tantas las físicas, que resultaron ser mínimas en estas pacientes.

En otro estudio, Wyatt y cols⁹⁷ utilizaron la misma muestra empleada por los autores Wyatt y Friedman⁹⁶ para validar la escala LTQL. Estos autores condujeron un análisis factorial y un análisis de la consistencia interna del instrumento. Cabe resaltar que hasta la fecha, éste es el único instrumento específico desarrollado y validado para medir la calidad de vida de los supervivientes a largo plazo de cáncer. Estos estudios terminaron demostrando que las medidas de calidad de vida en supervivientes a largo plazo debían diferenciarse de las utilizadas en supervivientes a corto plazo, puesto que el instrumento LTQL refleja que los pacientes con una supervivencia larga tienen prioridades diferentes.

Gran parte de la bibliografía relacionada con la calidad de vida en mujeres supervivientes a largo plazo de cáncer de mama es descriptiva y transversal y presenta las vivencias de las mujeres. No cabe duda de que estos estudios han contribuido a mejorar el entendimiento sobre las experiencias de esta población. Sin embargo, resulta de interés llevar a cabo estudios longitudinales así como estudios comparativos que permitan identificar diferencias en la calidad de vida entre supervivientes y mujeres sanas.

Ganz y cols⁹⁸ realizaron un estudio longitudinal prospectivo para determinar la calidad de vida de las mujeres que habían sobrevivido al cáncer de mama durante más de cinco años. Los autores examinaron los cambios que las mujeres habían experimentado durante ese periodo, así como el impacto de las terapias antitumorales en éstas. También éstos proporcionaron algunas predicciones sobre la calidad de vida de las participantes. Este es uno de los estudios más importantes en el ámbito de la supervivencia ya que recoge la opinión de un número elevado de mujeres que habían superado la enfermedad. Los resultados de esta investigación demostraron que el bienestar físico y emocional en estas mujeres era excelente. Únicamente se detectaron un aumento de síntomas físicos, tales como la incontinencia urinaria y la sequedad vaginal además de problemas sexuales. Sin embargo, según los autores, esto fue asociado al envejecimiento de la población seleccionada y no al cáncer. Por consiguiente, estos resultados sugieren que la calidad de vida de las mujeres supervivientes al cáncer de mama es alta, mostrando en una mayoría de mujeres niveles de calidad equivalentes a la población sana.

En el mismo estudio se valoró el impacto de los tratamientos y se identificó que los niveles de calidad de vida en mujeres que habían recibido quimioterapia o tamoxifeno eran más bajos. En particular, se determinó un cambio sustancial con relación al funcionamiento físico. Por lo tanto, de estos datos se interpreta que los efectos adversos de los tratamientos antitumorales empeoran el estado físico de salud a lo largo del tiempo. Considerando que un número elevado de enfermas con cáncer de mama recibe este tipo de tratamientos, se supone que una gran mayoría de mujeres supervivientes a largo plazo tienen una calidad de vida inferior a la de las mujeres sanas.

Amir y cols⁹⁹ valoraron en el 2002 los efectos psicológicos de mujeres supervivientes al cáncer de mama, comparando el grado de estrés post-traumático, la calidad de vida y las estrategias de afrontamiento utilizadas en 39 mujeres que habían vencido la enfermedad con 39 mujeres que nunca habían sido expuestas a una enfermedad crónica, observando que las mujeres supervivientes padecían niveles más altos de estrés post-traumático así como una disminución de la calidad de vida en comparación con el grupo control.

Mahon y cols¹⁰⁰ (1997) compararon la opinión de enfermas de CM que habían sobrevivido ocho años con la de una población control sana, y hallaron que la calidad de las supervivientes era

similar a la de las mujeres sanas, a excepción de algunos aspectos, como por ejemplo, variaciones en la satisfacción sexual.

Otro aspecto a tener en cuenta es el miedo a una recidiva¹⁰¹⁻¹⁰² y la incertidumbre sobre el futuro¹⁰³ que conlleva un sentimiento permanente de vulnerabilidad que modifica calidad de vida de estas mujeres.

Así pues, la calidad de vida de las mujeres que han superado el cáncer no es equivalente a la de la población sana. Parece, además, que sobrevivir al cáncer de mama no afecta únicamente a aspectos físicos sino también a aspectos psicológicos y emocionales. De hecho, Saleeba y cols¹⁰⁴ al comparar los efectos subclínicos de mujeres que habían padecido cáncer de mama con los de mujeres que estaban en grupos de cribado, y por lo tanto no habían recibido ningún diagnóstico detectaron que las supervivientes experimentaban una incidencia de estrés psicológico relativamente mayor al grupo control. Además, los resultados mostraron que el estrés psicológico ocasionado tras el diagnóstico de cáncer de mama persistía durante años en las mujeres supervivientes.

Así pues, parece demostrado que las supervivientes a largo plazo de cáncer de mama, a pesar de estar libres de enfermedad, presentan niveles de calidad de vida más bajos que el resto de la población sana. Por ello, es fundamental que los profesionales de la salud identifiquemos las necesidades de estas mujeres con el objetivo de proporcionarles una atención de calidad.

Las dificultades inherentes a los estudios de calidad de vida asociada a la salud han llevado a pensar en alternativas para analizar el beneficio subjetivo de los tratamientos. En este contexto se desarrolló el concepto de *“beneficio clínico”*: una evaluación centrada en los principales síntomas que produce el tumor a lo largo del tiempo. Las ventajas de este sistema son la sencillez de aplicación e interpretación y que cada enfermo puede ejercer como su propio control. Este concepto *“beneficio clínico”* ha sido duramente criticado por los acérrimos defensores de la calidad de vida y no ha llegado a extenderse. El problema, básicamente surge con los cánceres que pueden dar lugar a multitud de síntomas, como el de mama: en tales casos no se pueden elaborar tablas sencillas de beneficio clínico¹⁰⁵.

La utilidad de los Cuestionarios de Calidad de Vida también se fundamenta en el hecho de que, el cáncer ya no se percibe tanto como una enfermedad aguda terminal, sino como un proceso crónico de larga duración. Considerando que un número importante de mujeres con cáncer de mama pueden vivir durante largos períodos del tiempo, llevar a cabo una valoración de su calidad de vida a largo plazo es fundamental. Este hecho ha conllevado paralelamente un cambio de perspectiva en la valoración de los enfermos. Como consecuencia de este cambio, la investigación oncológica ha adoptado un enfoque holístico que se traduce en la introducción de un concepto amplio, definido como calidad de vida.

La indicación de los estudios de calidad de vida sólo está justificada – de momento - en el contexto de ensayos clínicos. Por ahora, la determinación formal de la calidad de vida tiene escasa relevancia en el día a día. Pero, debido al aumento de enfermas con cáncer de mama que sobreviven durante muchos años surge la necesidad de investigar aspectos relacionados con la calidad de vida de esta población, ya que no existe todavía suficiente información al respecto.

De una manera artificial, se definió¹⁰⁶ como “una superviviente a largo plazo de cáncer de mama” a aquella persona que ha vivido más de cinco años sin evidencia de enfermedad tras haber sido diagnosticada de cáncer y que a pesar de estar libre de síntomas, puede padecer secuelas físicas, psicológicas, sociales, espirituales y sexuales debido al propio cáncer. Se identifican los cinco años como punto de referencia para hablar de superviviente a largo plazo porque se ha demostrado que las recidivas del cáncer son más frecuentes en los primeros cinco años post-diagnóstico¹⁰⁷.

Holzner y cols¹⁰⁸ (2001) insisten en fomentar la investigación en esta área, ya que – por una parte - la identificación de las secuelas físicas y psicosociales presentes tras un período largo de remisión del cáncer podrían ayudar a los profesionales de la salud a conocer posibles efectos tardíos que necesiten de una atención especializada en el seguimiento de enfermas oncológicas. Además, la adquisición de información detallada sobre la calidad de vida de esta población podría orientar a los gestores de la sanidad a planificar que servicios son más necesarios en el futuro. Estos autores¹⁰⁹ realizaron un estudio transversal para identificar los cambios de la calidad de vida desde el inicio de los tratamientos antitumorales en pacientes oncológicos a los que dividieron en tres, según el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento:

Grupo I: 1-2 años; Grupo II: 2-5 años; Grupo III: más de cinco años. Los resultados demostraron una reducción de la calidad de vida, especialmente visible en las áreas del funcionamiento emocional, social, y sexual en los grupos I y III. Asimismo, se identificó una disminución de la calidad de vida debido a cambios emocionales, cognitivos, sexuales, y sociales en las pacientes con más de cinco años de supervivencia además de cambios de rol. Los autores de este estudio atribuyeron la reaparición de problemas emocionales a dos factores principales: en primer lugar, a pesar de que las mujeres podían estar libres de enfermedad, éstas debían de enfrentarse a la incertidumbre de padecer una recidiva del cáncer; y en segundo lugar, podía ser que las enfermas no recibiesen el apoyo social necesario debido a la falta de conocimiento de los profesionales sobre las necesidades de esta población.

Otro estudio de Vacek y cols (2003)¹⁰⁹, presentó los resultados de 195 supervivientes de cáncer de mama que fueron entrevistadas anualmente durante un periodo de cuatro años tras haber finalizado todo tipo de tratamientos. Los autores midieron la calidad de vida de las participantes y concluyeron que éstas experimentaron una reducción de la calidad de vida que persistía a lo largo de los años.

Todos estos resultados llevan a sugerir que el impacto psicológico del cáncer de mama en las enfermas no es efímero. Los supervivientes a largo plazo de cáncer de mama también experimentan preocupaciones físicas, emocionales y sociales años más tarde¹¹⁰⁻¹¹².

Es obvio que existen variaciones individuales con respecto al tipo y grado de necesidad de estas mujeres, pues cada persona es única. Por ello, es muy importante considerar la percepción individual de cada paciente con respecto a su calidad de vida.

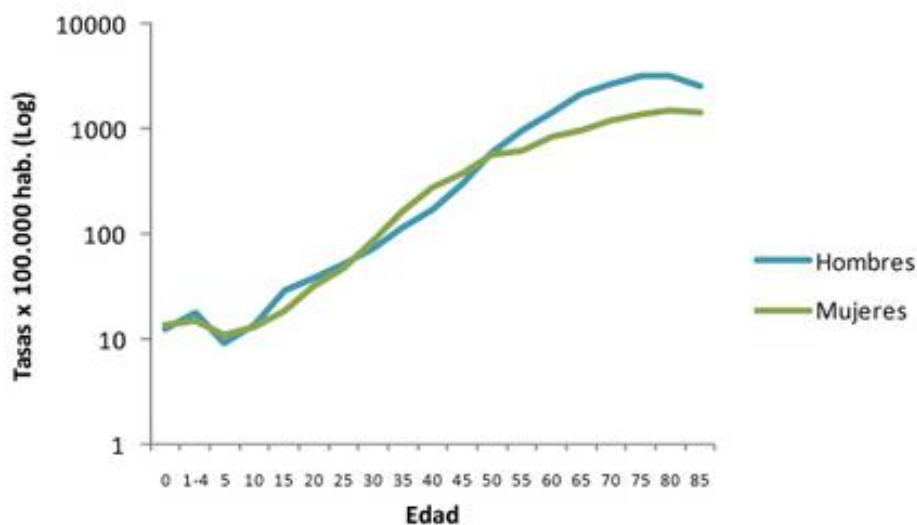
NEOPLASIAS MÁS FRECUENTES EN EL ANCIANO

La patología tumoral en el anciano puede tener unas formas de presentación clínica bastante diferentes y variadas. Considerados globalmente, los cánceres en las personas mayores crecen a la misma velocidad y metastatiza en las mismas localizaciones que en las personas más jóvenes¹¹³. Aunque muchos médicos lo piensan, es falso creer que los cánceres son menos agresivos cuando aparecen en las personas de edad avanzada¹¹⁴; de hecho, el melanoma tiene un comportamiento agresivo en el anciano o el carcinoma anaplásico de tiroides se presenta prioritariamente en personas mayores.

Los cánceres más frecuentes en el anciano son el de próstata en el varón y el de mama en la mujer, seguidos del colorrectal y el broncopulmonar en ambos. Los tumores que presentan un aumento creciente en este grupo de población son los del sistema nervioso central y los linfomas. En España el 50% de todos los diagnósticos de cáncer que se realizan afectan a mayores de 70 años y el 65% de los fallecimientos por cáncer ocurre en mayores de 65 años¹¹⁵. En Europa, en el hombre anciano, la incidencia es del 59% y la mortalidad del 67%; en la mujer anciana la incidencia es del 58% y la mortalidad del 72%¹¹⁶. En los mayores de 65 años acontecen entre el 66 y el 75 % de los casos de cáncer colorrectal y, al menos, el 75% de las muertes por este cáncer. Estos datos se incrementarán en las próximas décadas a medida que aumente el envejecimiento de la población¹¹⁷.

El cáncer es una enfermedad que afecta fundamentalmente a adultos de edad avanzada. En ambos sexos, las tasas específicas de incidencia son más elevadas a medida que aumenta la edad, siguiendo un patrón diferente en hombres y mujeres. A partir de los 50 años, continúa el incremento de las tasas en los hombres y se inicia una estabilización en las mujeres (Gráfico 8).

Gráfico 8.- Tasas específicas de incidencia de cáncer para todas las localizaciones por sexo y grupos de edad (Granada 2002-2006).



Fuente: Registro de cáncer de Granada.

CÁNCER DE MAMA EN LAS MUJERES MAYORES

DEFINICIÓN DE CÁNCER DE MAMA

Bajo el concepto de cáncer de mama (CM) se engloba a los tumores malignos de estirpe epitelial, que se originan en el epitelio ductal y lobulillar de la glándula mamaria. Se consideran de un modo general todos los tumores epiteliales. Los tumores de estirpe conectiva son muy raros, representando menos del 1% de los tumores malignos de la mama.

En el siglo XX hubo un adelanto sin precedentes en la comprensión de la biología del cáncer, en especial del CM y durante las últimas décadas hemos constatado como la anatomía patológica convencional del CM se ha visto complementada con las técnicas de la inmunohistoquímica (IHQ), inmunofluorescencia, biología molecular y citometría de flujo, logrando mejorar la obtención de factores pronósticos y predictivos.

Así mismo, se han desarrollado patrones de expresión genómica que, aplicados a las enfermas que han recidivado y a las que están libres de enfermedad, pueden predecirnos la evolución clínica con más precisión que los factores clinicopatológicos habituales. La moderna genómica, expresión de la revolución “ómica” que nos invade, nos permite comprender mejor la biología tumoral del CM y plantear una reclasificación molecular, distinguiendo cuatro tipos: luminal A, luminal B, basal y HER2 positivo, mérito de los investigadores Perou¹¹⁸ y Sorlie¹¹⁹.

En el año 2010, el Doctor Gonzalo de Castro Parga (miembro del nuestro grupo de investigación Vigo-Águeda-Cáncer de Mama) analizó la frecuencia de los subtipos moleculares en su Tesis Doctoral¹²⁰ (Tabla 10) utilizando una batería de marcadores inmunohistoquímicos (receptores hormonales, HER-2 y de diferenciación basal: CK5, CK14, p-Cadherina y EGFR) sobre una serie de microarrays de 443 carcinomas mamarios.

Tabla 10.- Clasificación molecular del CM

Luminal A	Luminal B	HER-2	Tipo Basal	Triple negativo
68,8 %	11,4 %	10,4 %	5,9 %	3,6 %

Fuente: Tesis Doctoral Dr. Gonzalo de Castro Parga.

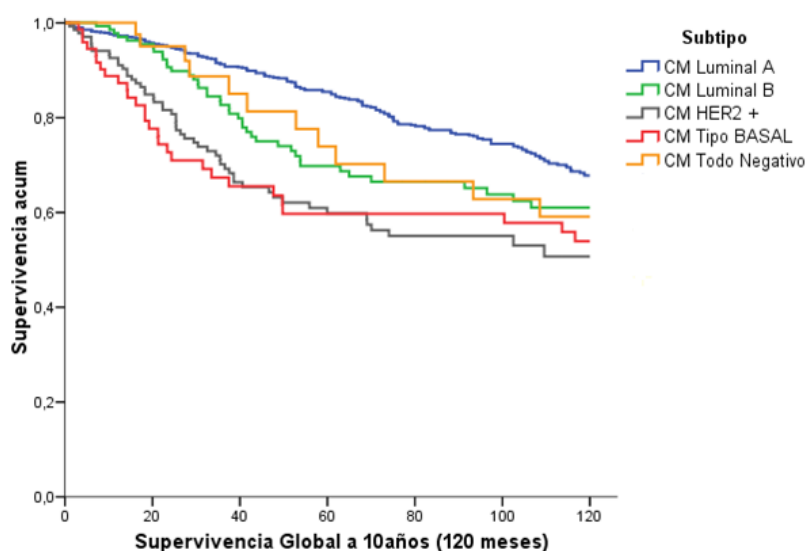
En el año 2001, Sorlie y cols¹¹⁹ publicaron el primer estudio donde se demostraron diferencias significativas en cuanto a supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, entre los distintos subtipos moleculares de CM clasificados mediante perfiles de expresión génica. Los subtipos HER2 y Basal se asociaron a supervivencias 169 más cortas, Luminal A fue el grupo de pronóstico más favorable y Luminal B tuvo un pronóstico intermedio (Figura 6).

En el Carolina Breast Cancer Study, Carey y cols¹²¹, clasificando los subtipos moleculares en base a patrones inmunohistoquímicos, describen que las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de

los subtipos HER-2 y basales tienen una pendiente pronunciada, que parece estabilizarse en el CM de Tipo Basal después de los 5 años. Esto refleja un patrón de recurrencias diferente para los CMTB, en los que la mayoría de las recaídas tienden a producirse precozmente en los cinco primeros años de seguimiento.

En el gráfico 9, podemos observar las curvas de supervivencia global a 10 años de las enfermas de la serie de Gonzalo de Castro Parga (Tesis Doctoral 2010)¹²⁰, catalogadas en función de sus marcadores inmunohistoquímicos en los diferentes subtipos de la clasificación molecular: los CM Tipo Basal y HER-2 tuvieron las medias de supervivencia más cortas (79,8 y 79,1 meses respectivamente) y las tasas de mayor mortalidad a 10 años (37,3 % y 39 %). En un futuro próximo, será interesante investigar si el mal pronóstico que ahora mismo comparten los subtipos: CM HER-2 y CM Tipo Basal, se ve modificado cuando se incluyan en estas investigaciones a un número mayor de enfermas con subtipo HER-2 que hayan recibido tratamiento con trastuzumab (aprobado para tratamiento adyuvante desde el año 2006). Los CM triple negativos sin diferenciación basal, tuvieron un pronóstico intermedio (93 meses de supervivencia media y tasa de mortalidad de 25,5 %) entre los subtipos Luminal A (los de mejor pronóstico: 101,7 meses de supervivencia y 20,6 % de tasa de mortalidad), y los de peor pronóstico (HER-2 y Subtipo Basal). El subtipo Luminal B también presentó un pronóstico intermedio ligeramente superior a los CM triple negativos sin diferenciación basal. En esta investigación, se encontraron diferencias significativas entre los CM de Tipo Basal y los CM Triple Negativo sin diferenciación basal.

Gráfico 9.- Curva de supervivencia global CM a 10 a. En función de los subtipos de la clasificación molecular



Fuente: Gonzalo de Castro Parga. Tesis doctoral, 2010

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA EN LAS PERSONAS MAYORES

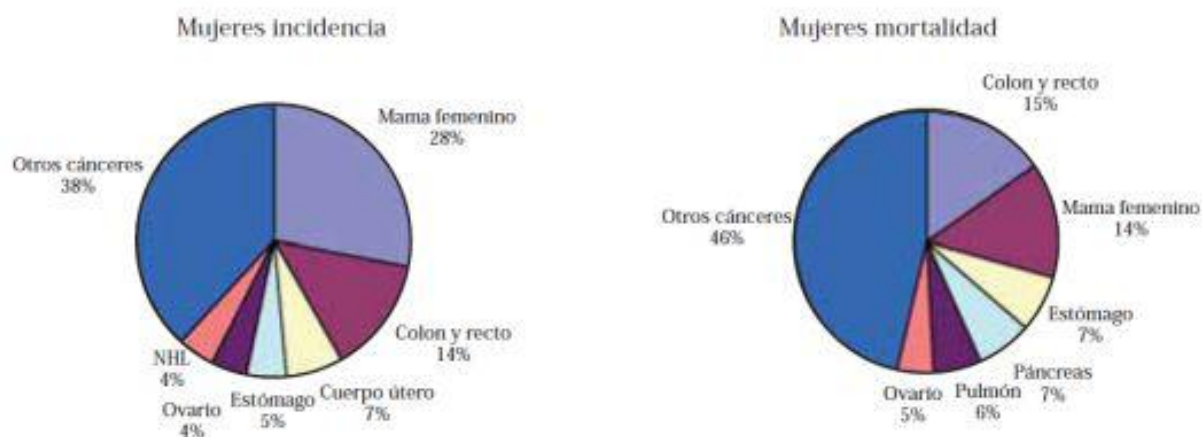
El cáncer de mama es el tumor más frecuente en las mujeres, diagnosticándose más de un millón de casos cada año. En España, se diagnostican anualmente más de 16.000 casos y la incidencia global prevista de cáncer de mama en mujeres españolas en el año 2015 es de 18.329 enfermas.

La tasa de incidencia de cáncer de mama en España, según las estimaciones de la International Agency for Research on Cancer (IARC) en el año 2000, fue de 73,7 casos/100.000 mujeres. En mujeres, el cáncer de mama es seguido en incidencia por el colorrectal y los tumores ginecológicos entre los que se incluyen los tumores de útero, ovario, trompas de Falopio y cáncer de cérvix.

Se considera la primera causa de muerte por cáncer entre las mujeres y, según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) del año 2008, provocó 6.034 defunciones (en el año 2000 fueron 5.677 casos), lo que supone casi el 20% del total de muertes por cáncer.

Según datos del Registro de Tumores de Navarra, casi el 30% de los casos de cáncer en mujeres y casi el 15% de las muertes por tumores malignos corresponden a esta localización. Su incidencia muestra una tendencia creciente de forma constante.

Gráfico 10.- Incidencia y mortalidad por cáncer en la población femenina



Fuente: Registro de tumores de Navarra

Envejecer es un factor clave de riesgo para desarrollar cáncer de mama. El riesgo relativo de contraer un cáncer de mama aumenta exponencialmente con la edad, llegando a un pico a los 80 años, con estabilización de los 80 a los 85 años, y descendiendo a partir de los 85 años. En varones su incidencia es del 1%, y también aumenta con la edad.

Tabla 11.- Estimación de la frecuencia de cánceres de mama. Entre 2001 y 2003 según grupos de edad, en Estados Unidos¹²²

RIESGO DE CÁNCER DE MAMA/AÑO SEGÚN LA EDAD DE LA MUJER				
> 30 años	> 50 años	> 60 años	> 70 años	> 80 años
1 entre 2.525	1 entre 50	1 entre 24	1 entre 14	1 entre 10

SUFIRÁ UN CÁNCER DE MAMA DESDE 2001 AL 2003			
< 39 años	40-49 años	60-69 años	> 70 años
1 entre 210	1 entre 45	1 de cada 27	1 de cada 15

Se estima que en Estados Unidos más de 180.000 mujeres fueron diagnosticadas de cáncer de mama en 2008, y alrededor del 50% tenían 65 años o más (American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2008). En mujeres mayores españolas es la primera causa de mortalidad por cáncer en enfermas de 65 a 79 años, y la segunda en mayores de 80 años (después del cáncer colorrectal) (Instituto Nacional de Estadística, año 2000. Disponible en: <http://www.ini.es>).

Aunque los ejemplos de mujeres famosas con cáncer de mama (con gran repercusión mediática) suelen ser generalmente jóvenes o de mediana edad, más de la mitad de los cánceres de mama se diagnostican en mujeres mayores de 65 años y casi el 45 por ciento se diagnostica en mujeres mayores de 70 años¹²³⁻¹²⁴.

Muchas mujeres e incluso algunos médicos subestiman el riesgo de cáncer de mama a medida que se envejece. El riesgo del cáncer de mama aumenta con la edad y no disminuye – al menos - hasta después de los 84 años. Por ello, nos tenemos que plantear en primer lugar como primera recomendación que las mujeres continúen recibiendo las medidas preventivas de cáncer anuales más allá de los 70 años de edad. Muchas mujeres a medida que envejecen creen que si lo iban a tener cáncer de mama ya lo habrían tenido, y infravaloran su riesgo de padecerlo, por lo que no participan en ninguna opción de prevención secundaria (mamografía cada año, examen clínico anual con un profesional de la salud y autoexamen mensual de los pechos). Esta es una de las razones de que las mujeres mayores tienen con mayor frecuencia CM en estadios más avanzados.

También las mujeres que han recibido un tratamiento por cáncer de mama, frecuentemente descuidan el control y los exámenes a medida que envejecen.

Se admite que, en los países desarrollados, en las personas mayores de 65 años las neoplasias malignas constituyen la segunda causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares. Su incidencia y prevalencia aumentan de manera progresiva a lo largo de la vida, sin detenerse al menos hasta alcanzar las personas los 85 años.

Una peculiaridad de las personas mayores con cáncer son las dificultades existentes a la hora de registrar la verdadera incidencia y prevalencia, donde todo indica que muchos casos no terminan figurando en las estadísticas, especialmente cuando se trata de personas muy mayores.

Stenbeck y cols (1999)¹²⁵ atribuyen el incremento de la prevalencia del cáncer durante los últimos 30 años en Suecia a una mayor supervivencia (30%), a un incremento de los riesgos (23-29 %) y a la mayor expectativa de vida de la población (40-47 %).

Entre los factores de riesgo se encuentran: la edad, la historia personal o familiar de neoplasia de mama, el tratamiento sustitutivo con estrógenos, la obesidad abdominal, la menarquia precoz, la menopausia tardía, la ausencia de embarazo o embarazo tardío y las radiaciones ionizantes, entre otras.

Hoy día, se estima que la mitad de las enfermas diagnosticadas de cáncer de mama vivirán el resto de su vida sin recurrencias, y una tercera parte morirá a causa de la enfermedad.

¿EXISTEN DIFERENCIAS EN LA BIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA EN LAS MUJERES MAYORES?

Desde 1990 hasta 2003, la tasa global de mortalidad específica por cáncer de mama en Estados Unidos disminuyó un 24%. Entre las mujeres > 70 años de edad, esta tasa relativa de riesgo se redujo un 14% en los CM receptores estrogénicos positivos, no observándose ninguna disminución en la mortalidad en los CM con receptores hormonales negativos¹²⁶. Resulta complicado hallar una explicación para esta peor supervivencia en las mujeres mayores. Se especula que esto puede ser debido a: CM en estadios más avanzados¹²⁷, menor participación en programas de cribado, tratamientos menos agresivos y la comorbilidad asociada de limita algunos tratamientos.

Lo cierto es que, los datos que aporta la bibliografía sugieren que las mujeres ≥ 70 años con enfermedad avanzada o con receptores hormonales negativos tienen una mayor mortalidad específica por cáncer de mama, lo que nos debe llevar al estudio de patrones terapéuticos.

El CM en las mujeres ≥ 70 años no es infrecuente y acostumbra a tener unas características biológicas diferentes respecto a otros grupos de edad:

Menos agresivas:

- Mayor expresión de receptores hormonales. El CM en las mujeres mayores acostumbra a tener una mayor sensibilidad a los tratamientos hormonales.
- Crecimiento más lento: los índices de proliferación celular son menores.
- Grado histológico menor.
- Algunos tipos histológicos de buen pronóstico: el carcinoma mucinoso y el carcinoma papilar se asocian con más frecuencia en las enfermas mayores.
- Diploides con mayor frecuencia.

- Alteraciones genéticas: expresión normal de p53. Menor expresión de EGF-1 (expresión del receptor 1 del factor de crecimiento epidérmico) y de EGF-2 (HER-2, CERB-B2).

Más agresivas:

- Presentación clínica con estadios más avanzados y en fase sintomática y menor frecuencia de carcinomas in situ y de carcinomas microinvasivo por ausencia de programas de cribado.
- En mujeres > 85 años: menor expresión de receptores de progesterona y mayor expresión de receptores de andrógenos¹²⁸.

Se acepta que los cánceres de mama en mujeres jóvenes suelen ser más agresivos¹²⁹⁻¹³⁰, pero cuando afectan a mujeres de edad avanzada no todos los autores coinciden en estas apreciaciones e incluso se han señalado las variaciones geográficas como condicionantes de la mortalidad en las mujeres mayores.

A pesar de este aparente fenotipo menos agresivo en las enfermas de CM de mayor edad, Singh y cols (2004)¹³¹ de la Universidad de Chicago, demostraron sobre una serie de 2136 enfermas de CM (251 eran > 70 años) que el potencial metastático de las mujeres mayores no difiere del de las más jóvenes. Fisher y cols (1997)¹³² han visto que en las mujeres mayores predominan los carcinomas lobulillares, con menor afección axilar, invasión vascular y reacción estromal linfo-plasmocítica conforme aumenta la edad, por lo cual la agresividad es menor. Chung y cols (1996)¹³³, Gatta y cols (1997)¹³⁴ comprobaron que el intervalo libre de cáncer a los 5 años fue peor en las mujeres jóvenes (< 41 años), seguido de aquellas con edades superiores a los 80 años. Gruenberger y cols¹³⁵ consideran que la edad superior a 70 años es un factor pronóstico independiente de peor evolución, manteniéndose este efecto en los estadios T1 y en ausencia de adenopatías axilares.

Ruibal y cols (2002)¹³⁶ analizan las posibles diferencias clinicobiológicas de los carcinomas ductales infiltrantes de mama entre las mujeres mayores de 70 años y aquellas entre los 60 y 70 años, consideradas globalmente y en función de su procedencia: consulta de mama (CM) y campaña de cribado, distantes geográficamente. Estos autores encuentran que sólo los carcinomas ductales infiltrantes de mama en mujeres mayores de 70 años y procedentes de una CM (consulta de mama) parecen tener un peor comportamiento y evolución. De confirmarse estos hallazgos, posiblemente explicarían la necesidad de mayor agresividad en el tratamiento de esas enfermas. Asimismo, las mujeres que acuden a una consulta de mama parecen presentar tumores «más agresivos» que las que asisten a una consulta de cribado independientemente de la edad.

En cuanto al tipo histológico, si bien el CDI NOS es el más frecuente de los tipos histológicos; en las mujeres mayores se observan con mayor frecuencia: los carcinomas mucinoso y los carcinomas papilar¹³⁷⁻¹³⁸ (Tabla 12a-b).

Tabla 12a.- Tipos histológicos en relación con la edad

HISTOLOGÍA	GRUPOS DE EDAD EN AÑOS			
	55-64	65-74	75-84	> 85
C.D.I. tipo NOS	85 %	83 %	82 %	79 %
C. Lobulillar	8 %	9 %	9 %	10 %
C. Mucinoso	1 %	2 %	4 %	6 %
C. Tubular	1 %	1 %	1 %	1 %
C. Medular	2 %	1 %	1 %	1 %

Fuente: Diab SG cols¹³⁷

Tabla 12b.- Tipos histológicos en relación con la edad

HISTOLOGÍA	GRUPOS DE EDAD EN AÑOS						
	< 35	35-44	45-54	55-64	65-74	75-84	≥ 85
C.D.I. tipo NOS	80,9 %	82,5 %	83,1 %	84,3 %	83,3 %	82,2 %	80,8 %
C. Mucinoso	1,1 %	1,1 %	1,1 %	1,5 %	2,8 %	4,4 %	5,9 %
C. Papilar	0,3 %	0,3 %	0,4 %	0,5 %	0,9 %	1,3 %	1,6 %
C. Medular	9.6 %	5.8 %	3.6 %	2.5 %	2.0 %	1.6 %	1.4 %

Fuente: Yancik R y cols¹²⁴

Honma y cols (2003)¹²⁸ proponen que el patrón de expresión de receptores hormonales (receptores de progesterona y receptor alfa-estrogénico) es diferente entre las mujeres > 85 años y las mujeres premenopáusicas, sugiriendo que en las enfermas de edad muy avanzada los niveles de estrógenos endógenos son extraordinariamente bajos y que los receptores de estrógenos y andrógenos puede jugar algún papel en la patogenia del cáncer¹³⁹.

Cho y cols (2008)¹⁴⁰ estudian la expresión de receptores hormonales (andrógenos, estrógenos y progesterona) entre los carcinomas mucinosos puros y los carcinomas ductales infiltrantes no mucinosos. Los carcinomas mucinosos mostraron una menor expresión de receptores androgénicos (21,7% vs 51,4%, p = 0,01), pero más expresión de receptores estrogénicos (78,3% vs 52,4%, p = 0,02). Además, la expresión del receptor androgénico también se asoció con co-expresión del receptor estrogénico y/o de progesterona en el carcinoma ductal infiltrante.

Sancho y cols (2008)¹⁴¹ analizaron retrospectivamente las características histológicas e inmunohistoquímicas de los carcinomas de mama (n=483) diagnosticados durante los años 2003 a 2005 en el Servicio de Ginecología del Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid) intervenidas entre los años 2003 y 2005, y compararon a las enfermas ≥ 70 años (n= 153) con las enfermas de

menor edad. Observaron que los carcinomas in situ y microinvasivos fueron menos frecuentes y la media del tamaño de los carcinomas infiltrantes fue mayor (debido a la falta de cribado mamográfico).

Algunos autores señalan que la frecuencia de recidiva local tras un carcinoma ductal in situ es menor en las mujeres mayores. Esto se podría explicar, al menos en parte, con los hallazgos de Rodrigues y cols (2003)¹⁴² quienes demostraron que los carcinomas ductales in situ en la población joven con cáncer de mama (edad media: 38,9 años) sobreexpresa HER-2 en el 65 % frente a sólo el 38,2 % de una población de enfermas mayores (edad media: 68,7 años) ($p = 0,006$).

CÁNCER DE MAMA. PREVENCIÓN PRIMARIA

En la actualidad, los estudios actuales sobre el uso preventivo del Tamoxifeno o del Raloxifeno como medidas de quimiopprofilaxis del cáncer de mama entre las mujeres ≥ 70 años no aportaron, de momento, ninguna conclusión definitiva sobre la relación existente entre los riesgos (mayor riesgo de trombosis venosas profundas, embolias pulmonares y de adenocarcinoma endometrial) y sus posibles beneficios (menor incidencia de cáncer de mama, menor incidencia de fracturas).

Existen ensayos clínicos que tratan de valorar el papel de los inhibidores de la aromatasa en la prevención del cáncer de mama¹⁴³.

CÁNCER DE MAMA. PREVENCIÓN SECUNDARIA

Las mujeres ≥ 70 años también pueden beneficiarse de la realización periódica de mamografías, pues se logra reducir la mortalidad por el cáncer de mama incluso cuando se superan los 85 años¹⁴⁴.

Para Kimmick y cols (2010)¹⁴⁵ la mamografía (cada 2 ó 3 años) estará correctamente indicada en una mujer ≥ 70 años siempre que su esperanza de vida sea > 5 años, su estado mental esté intacto y tenga movilidad.

En esta decisión, el médico de familia puede jugar un papel clave, ya que su cercanía a la población le permite recomendar y estimular la participación de la mujer mayor en el cribado por mamografía. Aunque podamos cuestionarnos si a estas edades podemos ganar “años de vida”, lo que parece claro es que si el cáncer lo diagnosticamos en etapas más tempranas podremos, tal vez, ofrecer tratamientos menos agresivos y con ello, mejorar la calidad de vida.

La mayoría de los ensayos clínicos sobre cribado en el mundo excluyen a las mujeres $>$ de 70 ó de > 75 años.

Todavía no existe un Consenso Internacional que establezca unos criterios bien definidos para la prevención secundaria en el caso de las mujeres mayores (Tabla 13). Hasta el final de la década del 90s, algunos grupos recomendaban el cese del cribado a los 70 años¹⁴⁶. Posteriormente, diferentes autores comenzaron a recomendar el cribado mamográfico para las mujeres mayores¹⁴⁷⁻¹⁴⁸.

La Sociedad Americana del Cáncer recomienda que, debido a la heterogeneidad de la población ≥ 70 años, la edad cronológica no sea utilizada como un criterio aislado para el cese del screening mamográfico, debiendo considerar también otros factores como esperanza de vida, comorbilidad y capacidad funcional¹⁴⁹⁻¹⁵⁰.

Tabla 13.- Recomendaciones sobre la prevención del Cáncer de mama específicamente para las mujeres mayores

RECOMEDACIONES	
American Cancer Society Guidelines for Early Breast Cancer Detection. ¹⁵¹	La decisión de continuar el cribado debería ser individualizada, teniendo en cuenta el estado de salud y la esperanza de vida. Si el estado de salud es razonablemente bueno y es candidata al tratamiento, se le debería seguir ofreciendo la mamografía de cribado
United States Preventive Services Task Force. ¹⁵²	Mamografía anual cada 1 o 2 años, a no ser que la mujer presente una enfermedad grave que probablemente le reduzca la esperanza de vida
American Geriatrics Society. ¹⁵³	Mamografía anual cada 1 o 2 años hasta los 75 años, y cada 2 ó 3 años a partir de esa edad, sin un límite de edad en las mujeres con una esperanza de vida de 4 años ó más. Exploración clínica mamaria anual y autoexploración mensual.

Kimnick y cols (2011)¹⁴⁵ se plantean una serie de interrogantes sobre el cribado en las mujeres mayores:

- ¿Viven más las enfermas ≥ 70 años cuando a través del cribado diagnosticamos el cáncer de mama en estadio más localizado?
- ¿Mejora la calidad de vida de estas enfermas ≥ 70 años al poder ofrecerles un tratamiento más conservador?
- Si como se supone, la velocidad de crecimiento del cáncer de mama es más lento en estas edades, ¿cuál ha de ser la frecuencia adecuada del cribado: anual o bianual?
- ¿Existe una edad en la cual ya no debemos realizar la mamografía de cribado?.
- Existe relativamente poca información sobre el cribado mamográfico en las mujeres ≥ 70 años. Y los ensayos clínicos en marcha siguen sin fijar el límite óptimo de edad superior para entrar en un programa de cribado por mamografía.

Wilson y cols (1994)¹⁵⁴ y Fiel y cols (1998)¹⁵⁵ demostraron que los cánceres de mama diagnosticados por mamografía en las mujeres mayores estaban en estadios más iniciales que los cánceres sintomáticos, lo que permitía tratamientos menos agresivos.

En Brasil, Novaes y Mattos (2009)¹⁵⁶, analizando los factores asociados a la no utilización de la mamografía en las mujeres > 60 años que de una u otra forma sí utilizaban el sistema público de salud por otras causas (campaña de vacunación de la gripe, 2006), encontraron que la no realización de la

mamografía estaba asociada a un peor nivel socioeconómico y a la inaccesibilidad a los servicios de salud. Una característica fuertemente asociada a la no participación en el cribado con mamografía fue la de no tener realizado ningún control ginecológico (citología ginecológica). Esto puede sugerir una disminución del autocuidado con relación al aparato reproductor, que puede ser atribuida a la pérdida de esta función derivada del envejecimiento.

Obviamente, el mayor o menor desarrollo económico de un país también condiciona esta participación. Así, en siete ciudades de América Latina y el Caribe, las prevalencias del cribado mamográfico varían entre el 8,2% (Havana, Cuba) y el 30,2% (São Paulo) para las mujeres ≥ 65 años¹⁵⁷.

En general, en los países occidentales, los menores índices de participación en el cribado entre las mujeres mayores se asocian directamente al escaso nivel de actividad funcional y/o a las limitaciones en las actividades cotidianas, a un estado general de salud deficiente, a los antecedentes de ACVA y/o de fractura de cadera y/o demencia, a la edad avanzada, o a un nivel de formación bajo, o a servicios sanitarios deficientes y a la escasa concienciación del médico de familia¹⁴⁵.

En Estados Unidos, diversos estudios reflejan una disminución de la prevalencia del cribado mamográfico con el aumento de la edad (Tabla 14): El Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS)¹⁵⁸ y el National Health Interview Survey (NHIS)¹⁵⁹ encontraron una prevalencia de utilización de la mamografía entre el 70% y el 80 % en las mujeres de ≥ 65 años. En una muestra de 1111 mujeres con edades entre 50 y 75 años¹⁶⁰, fue encontrada una prevalencia de la mamografía del 75 %. Sin embargo, basándonos en los datos aportados por Surveillance Epidemiology and End Results (SEER)¹⁶¹ esta prevalencia se reduce al 47,9 % entre las mujeres de ≥ 65 años (Muestra de 146.669 mujeres).

Los datos del Health and Retirement Study (HRS), con una muestra de 5.942 mujeres entre 50 a 61 años, y los del Asset and Health Dynamics Among the Oldest Old (AHEAD), con una muestra de 4.543 mujeres ≥ 70 años, mostraron unas prevalencias del 71% al 78% entre los 60-64 años; 65% a 77% entre los 70 – 74 años; 59% a 65% entre los 75 – 79 años; 43% a 54% en la franja etaria de 80 a 84 años y de un 37% a 42% para las mujeres con edades entre los 85 y 89 años¹⁶².

Tabla 14.- Cribado mamográfico en relación a grupos de edad

REFERENCIA	PREVALENCIA DEL CRIBADO MAMOGRÁFICO	GRUPO ETARIO
May DS y cols ^{160,163}	75 %	50-75 años
Kagay CR y cols ^{161,164}	47,9 %	≥ 65 años
Ostbye T y cols ^{162,165}	65-77 %	70-74 años
	59-65 %	75-79 años
	43-54 %	80-84 años
	37-42 %	85-89 años

FORMA DE PRESENTACIÓN Y DEMORA DIAGNÓSTICA DEL CM ≥70 AÑOS

Ante una tumoración mamaria palpable o una mamografía sugestiva, deberá realizarse un estudio cito y/o histológico de la lesión sospechosa, mediante punción-aspiración con aguja fina de la lesión (PAAF), con una sensibilidad del 94%, o de una biopsia de la lesión en el caso de que el resultado de la PAAF sea negativo o no concluyente. Obviamente, si se dispone de ello, deberíamos irnos directamente a la realización de un BAG – biopsia con aguja gruesa – o a una BAV – biopsia por aspirado por vacío -. Otros síntomas y/o signos, que pueden aparecer, pueden ya ser sugestivos de metástasis: hipercalcemia, fracturas óseas, ascitis, insuficiencia hepática y alteraciones neurológicas.

El diagnóstico del cáncer de mama (Tabla 15) en las mujeres mayores generalmente es más tardío que en las enfermas más jóvenes, presentando, al momento del diagnóstico, una masa palpable en más del 90% de los casos, lo cual posiblemente se deba a una menor utilización del cribado con mamografía en estas mujeres ¹⁶⁰⁻¹⁶⁹.

Tabla 15.- Estadio del cáncer en el momento del diagnóstico

Grupo de edad	CM diseminado en el momento del diagnóstico	CM localmente avanzado (T4 y/o N1-N3)
65-74 años (n = 500)	39 %	22 %
≥ 75 años (n = 509)	52 %	26 %

Fuente: Freyer G y cols ¹²⁷.

Un aspecto interesante y bastante debatido todavía, es si existe un retraso en el diagnóstico de la enfermedad tumoral en el anciano o no. De una forma bastante extendida se considera que sí existe

un retraso considerable en el momento del diagnóstico de la enfermedad tumoral, y que ésta se encuentra en un estadio más avanzado que en otros grupos de pacientes más jóvenes, vinculándose este retraso a una falta de reconocimiento por parte del propio enfermo y/o del médico de las nuevas manifestaciones clínicas, tanto como a una serie de factores médicos (comorbilidad), deterioro funcional (incapacidad mental), limitaciones socio-familiares y consumo de polifarmacia, etc.¹⁷⁰.

Aunque son escasos los estudios que específicamente analizan esta circunstancia, sí que se ha comunicado, sobre todo en la patología tumoral colo-rectal, que los pacientes mayores de 70 años tienen un mayor riesgo de que la neoplasia se manifieste a través de una obstrucción intestinal o de una perforación, así como por una situación abdominal urgente¹⁷¹.

Otro aspecto a considerar son las alteraciones cognitivas asociadas a procesos de aterosclerosis cerebrales, demencias o cuadros depresivos que pueden condicionar la percepción e interpretación de las manifestaciones clínicas del cáncer en las personas mayores.

Como ocurre a cualquier edad, también en la mujer mayor, cuando se sospecha un CM, una buena historia clínica y una correcta exploración física constituyen los pilares básicos a partir de los cuales deberá orientarse el diagnóstico

COMORBILIDAD ASOCIADA AL CÁNCER

La patología asociada - comorbilidad - desempeña un papel crucial en la situación clínica y funcional de las personas mayores con cáncer. De hecho¹⁷², entre las enfermas de cáncer de mama, al comparar por grupos de edad, las enfermas mayores tienen más probabilidades de fallecer por causas no relacionadas con el propio cáncer (20 % > 65 años vs 3 % < 65 años, p = 0,001).

Satarino y cols (1994)¹⁷³ evaluaron la comorbilidad de 463 enfermas de cáncer de mama, con un rango de edad entre 55 y 84 años. A los 3 años de seguimiento, las enfermas que presentaban ≥ 2 enfermedades asociadas a su cáncer de mama tenían un mayor riesgo de morir (RR: 2,2). Así pues, parece demostrada la influencia de esta “comorbilidad” sobre la supervivencia, habiéndose identificado como un factor predictor independiente en los enfermos con cáncer¹⁷¹⁻¹⁷⁷.

Para Ashkanani y cols (1999), las principales patologías coexistentes en estas personas mayores en el momento del diagnóstico de una enfermedad neoplásica maligna son: artrosis, hipertensión arterial, enfermedades digestivas y cardiovasculares¹⁷¹. Yancik y cols (2001)¹⁷⁴ estudiando la comorbilidad en las enfermas postmenopáusicas de cáncer de mama observaron que las cardiopatías y las enfermedades cerebrovasculares eran responsables cada vez de más muertes; es decir a mayor edad más muertes por estas causas.

También parece obvio que la comorbilidad y las alteraciones funcionales en las personas mayores aumentan el riesgo de algunas de las complicaciones relacionadas con el tratamiento.

NEOPLASIAS MALIGNAS MÚLTIPLES

Sorkin y cols¹⁷⁸, observaron que el 8 % de 5073 enfermas con cáncer de mama, después de 20 años de seguimiento, fueron diagnosticadas de tumores malignos primarios múltiples, 26 % sincrónicos y 74 % metacrónicos, con una mayor frecuencia de localización genital y digestiva.

Si tomamos como referencia el registro de 800.000 tumores malignos primarios realizado en Suecia¹⁷⁹, entre 1958 y 1988, el 11% de todos los cánceres diagnosticados son múltiples.

Los cánceres múltiples pueden ser de dos tipos: sincrónicos cuando se diagnostican al mismo tiempo, o aquellos en que el diagnóstico esté distanciado por lo menos 6 meses. Un miembro de nuestro grupo de investigación ha comenzado a estudiar en profundidad y de una manera específica a estas enfermas de CM con neoplasias primarias múltiples y a su agregación familiar de cáncer.

El carcinoma basocelular es el tumor cutáneo maligno más frecuente y supone el 60% de los tumores de piel. Su incidencia aumenta con la edad, el 80% de los pacientes son mayores de 50 años.

El cáncer de colon es uno de los tumores malignos más prevalentes, parece lógico pensar que la posibilidad de desarrollar varias neoplasias en un mismo individuo reunirá en las enfermas los cánceres más prevalentes de la población.

En la literatura médica se destaca la posible relación entre en tratamiento hormonal y la patología endometrial asociada. El ginecólogo Javier Valdés Pons, miembro de nuestro equipo de investigación “Proyecto Agueda”, estudió específicamente la patología endometrial de las enfermas con CM en su Tesis Doctoral (2011)¹⁸⁰, y encontró que el 90,5 % de las enfermas de CM (2205 de 2436) nunca llegó a desarrollar patología endometrial proliferativa a lo largo de su vida. El 7,26 % fueron diagnosticadas de pólipos endometriales, un 0,57 % de hiperplasia endometrial, un 0,16 % (4 de 2436) tuvieron metástasis en el endometrio y el 1,47 % (36 de 2436) de las enfermas de CM fueron también diagnosticadas de un cáncer de endometrio. Curiosamente, en la serie total de enfermas con CM también observó un Leiomioma de útero y una enferma con un Adenocarcinoma de Cérvix. El 1 % (24 de 2436) del total de enfermas con CM desarrolló el Cáncer de Endometrio con posterioridad al diagnóstico del CM. Los cánceres de cuerpo uterino en las enfermas diagnosticadas de CM presentaron diferencias en el tipo histológico ($p < 0,0001$), eran tipos más agresivos, con grados histológicos más indiferenciados ($p = 0,02$) y parecidos Estadios FIGO ($p > 0,05$), que las enfermas de cáncer de cuerpo uterino sin CM

El riesgo relativo de desarrollar un cáncer de endometrio en las enfermas de CM tratadas con tamoxifeno fue de 2,4 veces superior a las que no recibieron Tamoxifeno ($p = 0,05$). Cronológicamente, el riesgo relativo más alto para desarrollar un cáncer de endometrio alcanza dos picos: uno entre el noveno y décimo año y otro entre el segundo y quinto año posteriores al diagnóstico del CM.

La asociación del cáncer de ovario y de mama a mutaciones en los genes BRCA1/2 sugiere la idea de que una parte importante de estas mujeres con neoplasias primarias múltiples puede tener una base genética en el contexto de algún Síndrome de Cáncer Hereditario.

Barrera y cols¹⁸¹ analizan de manera retrospectiva una serie de 132 enfermos a los que se les realizó nefrectomía por el diagnóstico de cáncer renal entre 1987 y el 2004. La frecuencia de otra neoplasia maligna fue de 14.4 %. Los pacientes con cáncer renal presentan con mayor frecuencia otras neoplasias malignas que una población general de referencia. Existe una frecuencia de tumores distinta por géneros. En su serie, las neoplasias con una frecuencia estadística mayor fueron vejiga en el hombre y linfoma de Hodgkin y leucemia granulocítica crónica en la mujer.

SEGUIMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA EN MUJERES MAYORES

CONSIDERACIONES GENERALES

Globalmente, del 10 al 30 % de las recidivas de cáncer de mama son loco-regionales, un 60-70 % son a distancia y del 10-30 % son loco-regionales y a distancia¹⁸²⁻¹⁸⁴. Aunque la mayoría (75-80 %) de las recidivas ocurren durante los primeros tres años después del tratamiento¹⁸⁵⁻¹⁸⁶ el CM puede continuar oculto e inactivo durante muchos años y reaparecer hasta 20 años después del tratamiento del tumor primario.

Romsdahl y cols (1970)¹⁸⁷ estudió el porcentaje de recidivas en función del tiempo de seguimiento tras el tratamiento del tumor primario, en base a una serie de 177 enfermas con CM recidivado (Tabla 16).

Tabla 16.-Porcentaje de recidivas Cancer de Mama

Primer Año	Segundo Año	Tercer Año	Cuarto al Undécimo Año	Duodécimo Año o Posteriores
29 %	30 %	13 %	27 %	5 %

Fuente: Romsdahl y cols¹⁸⁷

DEFINICIÓN DE RECIDIVA LOCO-REGIONAL Y RECIDIVA SISTÉMICA

- La **recidiva local** es la reaparición del cáncer en la región mamaria, en el remanente de tejido mamario, la cicatriz, la piel, la pared del tórax, las partes blandas o los músculos subyacentes.
- La **recidiva regional** es la presencia del tumor en la cuenca de los ganglios linfáticos regionales, incluidos los ganglios mamaros internos, axilares, supraclaviculares y de Rotter.
- La **enfermedad diseminada o sistémica** es la enfermedad con metástasis en sitios alejados.

EVALUACIÓN CLÍNICA PARA DETECTAR RECIDIVAS

La evaluación clínica en el contexto de un seguimiento rutinario es el método más importante para detectar una recidiva. Pivot y cols (2000)¹⁸⁸ detectaron recidivas asintomáticas mediante pruebas radiológicas y/o serológicas sólo en el 10,3 % de las enfermas de CM.

La detección temprana de una recidiva asintomática no afecta a la supervivencia, por lo tanto es de mínima importancia¹⁸⁹⁻¹⁹¹.

De Joseph y cols (1998)¹⁸⁹, tras comparar una serie de enfermas de CM con seguimiento intensivo con otra serie de enfermas de CM con un enfoque con mínimos controles, concluyeron que los regímenes de seguimiento intensivo no modifican el tiempo hasta la detección de la recidiva y no ofrecían ninguna mejora de la supervivencia. Dos estudios prospectivos italianos: Roselli del Turco y cols (1994)¹⁹⁰ y los investigadores del GIVIO de Milán (1994)¹⁹¹ tampoco observaron ventajas en la supervivencia con un programa de vigilancia intensiva frente a un control mediante evaluación clínica y mamografía.

Sin embargo, Tomin y Donegan (1987)¹⁹² observaron una supervivencia significativamente mayor en las enfermas cuya recidiva se diagnosticó en una fase asintomática frente a las enfermas en las que los síntomas fueron el primer signo de recidiva; sin embargo, los propios investigadores concluyen que esta mejor supervivencia puede ser resultado del denominado “sesgo de adelanto del diagnóstico (lead-time bias)”.

Todavía existen controversias sobre cuál es la mejor estrategia de seguimiento de las enfermas con CM.

SEGUIMIENTO EN ENFERMAS ASINTOMÁTICAS

El seguimiento está condicionado por el riesgo de recidiva local y sistémica, cáncer de mama bilateral, segundo cáncer no mamario (cáncer múltiple) y por las complicaciones a largo plazo por la quimioterapia y/o radioterapia (síndromes mielodisplásicos y/o cánceres secundarios inducidos: leucemia aguda y sarcomas).

El seguimiento debe ser individualizado en función del estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico, de los factores de riesgo asociados y de la conformidad de la enferma.

GAMMAGRAFÍA ÓSEA.- La localización de la recidiva sistémica más frecuente en el CM es la metástasis ósea. Éstas son casi siempre osteolíticas, siendo las mixtas (osteolíticas y osteoblásticas) menos frecuentes.

Para que una metástasis sea visible radiológicamente ha de alcanzar un diámetro superior a los 1,5 cm y una desmineralización superior al 50 %. Por ello, a menudo las metástasis óseas son asintomáticas y no se detectan hasta que la metástasis invade el periostio y provoca dolor intenso.

La gammagrafía ósea es más sensible que los estudios radiográficos esqueléticos y permite la detección de metástasis óseas asintomáticas. Pero ello exige una correlación clínica-radiológica para descartar falsos positivos causados por otras enfermedades no neoplásicas.

En 1984, Wickerham, Fisher y Cronin¹⁹³ evaluaron mediante el ensayo B-09 del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project's (NSABP) a un total de 2697 enfermas de CM con ganglios positivos (estadio II) siguiéndolas mediante gammagrafías óseas cada 6 meses durante los tres primeros años y posteriormente una vez al año. Sólo 0,6 % de estas exploraciones detectaron

lesiones en enfermas asintomáticas. Dada la falta de evidencia de que el diagnóstico y el tratamiento temprano de estas metástasis óseas mejoraran la supervivencia, estos investigadores sugirieron que las gammagrafías óseas se realizaran en enfermas sintomáticas.

Probablemente, la gammagrafía ósea puede ser más útil cuando se utiliza de manera selectiva en enfermas que corren alto riesgo de metástasis óseas.

Kunkler y Merrick (1986)¹⁹⁴ encontraron gammagrafías óseas positivas en el 37 % de las enfermas con recidivas loco-regionales y en el 54 % de las enfermas con metástasis no óseas. Dado que la gammagrafía ósea permite detectar enfermedad ósea metastásica asintomática en enfermas con recidivas ya documentadas en otros sitios; podemos concluir que la gammagrafía ósea se puede indicar en enfermas sintomáticas (sospecha de dolor óseo) o en quienes presentan recidivas documentadas no óseas.

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX.- El 89 % de las recidivas intratorácicas pleurales son sintomáticas, mientras que los nódulos pulmonares – múltiples o aislados - sólo lo son el 35 % y el 5 %, respectivamente. Las radiografías de tórax sistemáticas permiten detectar recidivas pleuropulmonares en enfermas asintomáticas, pero aun no se ha demostrado que la detección temprana de la enfermedad intratorácica tenga influencia sobre la supervivencia¹⁹⁵.

TAC TÓRACO-ABDOMINAL.- Existe una clara evidencia de que la TAC tóraco-abdominal puede revelar enfermedad insospechada en un alto porcentaje de enfermas que presentan recidivas locorreionales: hasta en un 67 % en los estudios de Rosenman y cols (1988)¹⁹⁶. No obstante, no existen evidencias para recomendarlo en el seguimiento de las enfermas de CM asintomáticas.

DETECCIÓN DE METÁSTASIS HEPÁTICAS.- No se ha demostrado que la evaluación hepática sistemática mediante TAC o gammagrafía hepática, tras el tratamiento del CM primario, sea eficaz en las enfermas asintomáticas.

Bedrosian, Bland y Hunt (2004)¹⁹⁷ consideran que el enfoque más rentable es utilizar la TAC como primer examen cuando, debido a la sintomatología o a hallazgos de la bioquímica, se sospeche la presencia de metástasis hepáticas.

DETECCIÓN DE METÁSTASIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.- La aparición de metástasis encefálicas tras el tratamiento del CM es relativamente poco frecuente: menor del 10 %. La evaluación mediante TAC del SNC tras el tratamiento del CM primario sólo está indicada en las enfermas sintomáticas.

TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES.- La PET es una técnica que mediante la detección de los fotones producidos en la aniquilación de positrones, permite registrar y cuantificar la distribución de un radio-núclido emisor de positrones en el interior del organismo. El análisis semicuantitativo de las imágenes se basa en índices como el SUV (standardized uptake value) que relaciona la actividad de la lesión con la dosis inyectada y el peso corporal¹⁹⁸⁻²⁰¹.

DETECCIÓN TEMPRANA DE LA RECIDIVA LOCORREGIONAL

La American Cancer Society plantea que mientras que una persona mayor tenga buena salud y pueda ser una candidata al tratamiento del cáncer de mama, debe realizarse una mamografía cada año²⁰².

No obstante, el National Cancer Institute sugiere que el perjuicio del examen es mayor que los beneficios si la esperanza de vida de la mujer mayor es menor de 5 años²⁰³. Un extenso estudio mostró que una mamografía anual para los supervivientes del cáncer de mama > 65 años disminuye el riesgo de morir de una reaparición de dicho cáncer u otro tumor primario en un 31% por cada sucesiva mamografía anual²⁰⁴.

TRATAMIENTO DE CÁNCER DE MAMA EN MUJERES MAYORES

DECISIONES TERAPÉUTICAS DEL CM EN LAS MUJERES MAYORES

El abordaje del tratamiento del cáncer de mama en las enfermas mayores es de suma relevancia, dado que la esperanza de vida femenina en nuestro país es especialmente alta y la incidencia de este tumor va en aumento.

En la actualidad, contamos con relativamente poca información bibliográfica sobre este tema. De hecho, revisando los grandes Tratados sobre Enfermedades Mamarias – tanto en español como en inglés -, son pocos los que le han dedicado específicamente un capítulo al cáncer de mama de las mujeres mayores. Destacamos entre ellos: Diseases of the Breast, 4th edition, de los autores: Harris JR, Lippman ME, Osborne CK y Morrow M; editado por Lippincott Williams & Wilkins en junio de 2009 en inglés y en 2001 en español, en donde se puede leer una magnífica monografía sobre este tema.

Las mujeres mayores no tienen preferencia por cualquiera de las opciones de tratamiento que se le ofrezca, pero les preocupa que el tratamiento sea eficaz y que produzca la mínima interrupción en su calidad de vida e independencia²⁰⁵.

Diferencias entre las mujeres jóvenes vs mayores con Cáncer de Mama

Al compararlas con las enfermas más jóvenes, las enfermas mayores con cáncer de mama:

- Tienen menos posibilidades de ser tratadas con cirugía conservadora.
- Tienen menos posibilidades de recibir radioterapia tras la cirugía conservadora.
- Tienen menos posibilidades de recibir tratamiento adyuvante (sobre todo de quimioterapia).

Las posibles causas que explicarían que las mujeres de edad avanzada tengan infratratamientos:

- Se piensa que el cáncer de mama es menos agresivo cuando las enfermas son mayores.
- Más probabilidades de tener otros problemas médicos – comorbilidad -, lo que conlleva una esperanza de vida limitada por cualquiera de esos motivos.
- Otra preocupación importante es que las mujeres de edad avanzada pueden experimentar efectos secundarios más tóxicos al ser tratadas con quimioterapia. Esto se debe a que los riñones con frecuencia funcionan con menos efectividad a medida que se envejece y deja de haber suficiente reserva de médula ósea para generar nuevas células de la sangre en personas de edad avanzada.
- Falta de datos por escasa participación de las enfermas mayores en los ensayos clínicos.

En la bibliografía internacional²⁰⁶⁻²⁰⁷, se considera que las mujeres mayores son un factor de riesgo para aplicar un tratamiento menos intenso que el habitual, incluso tras controlar factores como la comorbilidad, estado cognitivo, apoyo social y situación funcional de la enferma.

En España (2005), Estrella y cols en un estudio de casos y controles (mayores y menores de 75 años) ajustados por histología, estadio tumoral y escala ECOG en pacientes con cáncer de mama observó las mujeres jóvenes con cáncer de mama recibieron con más frecuencia tratamiento con quimioterapia curativa y radioterapia curativa y las mujeres mayores de 75 años recibieron más frecuentemente hormonoterapia curativa. La prescripción de opiáceos y la derivación a la unidad de medicina paliativa fueron similares en ambos grupos de edad²⁰⁸.

La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomienda la utilización de una herramienta multidisciplinar de valoración comprensiva geriátrica para todos los pacientes de cáncer de 70 años o mayores. Las pautas de la NCCN de la oncología adulta recomiendan varias herramientas de valoración para este propósito²⁰⁹.

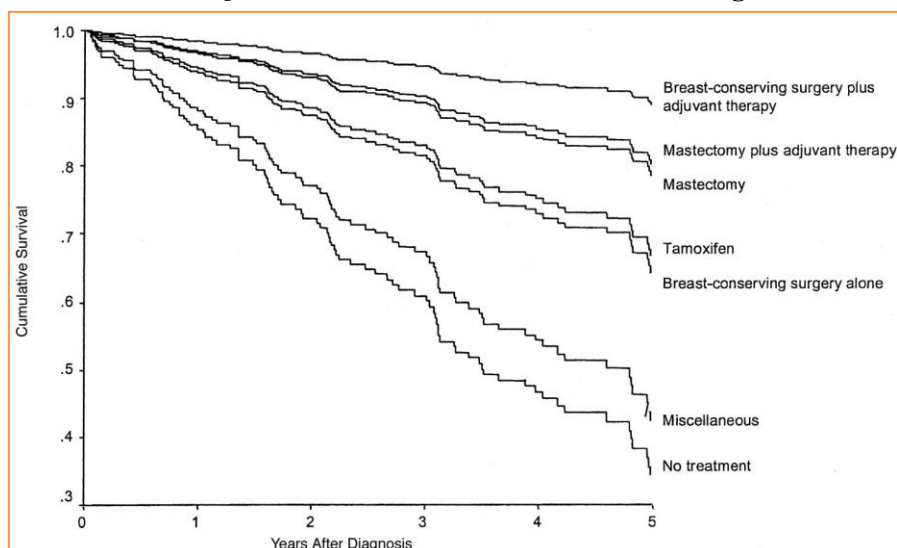
El tratamiento con intención curativa en tumores localizados es la mastectomía parcial o tumorectomía con disección ganglionar de toda la axila si la biopsia del ganglio centinela es positiva, y la radioterapia externa.

Ideas preconcebidas “algunas de ellas: equivocadas” sobre el envejecimiento, la esperanza de vida y la capacidad de tolerar el tratamiento pueden dar como resultado el infratratamiento del cáncer de mama en mujeres ancianas. Por ejemplo, la terapéutica sistémica es la menos recomendada a las mujeres de más de 75 años²¹⁰⁻²¹¹.

Dos estudios aparecidos en 2003: el GRETA Trial²¹² y el EORTC Study²¹³⁻²¹⁴ demuestran que las mujeres con cáncer de mama de mayor edad sólo obtienen peores resultados cuando no están recibiendo un tratamiento adecuado, es decir, cuando este tratamiento se queda corto tanto desde el punto de vista quirúrgico como desde el punto de vista de la terapia adyuvante (quimioterapia u hormonoterapia). Si las pacientes de edad avanzada siguen un tratamiento rutinario correcto, su esperanza de vida es idéntica a la de la mujer más joven. La comorbilidad, según estos autores, carece de la importancia que se le ha atribuido.

En un estudio de Bouchardy y cols (2003) del Registro de Cáncer de Ginebra²¹⁵ incluyó a 407 enfermas con cáncer de mama \geq 80 años diagnosticadas entre 1989 y 1999. De éstas, el 12 % no recibió ningún tratamiento, otras fueron tratadas sólo con tamoxifeno (32 %), sólo cirugía conservadora (7 %), sólo mastectomía (14 %), mastectomía + tratamiento adyuvante (19 %) y en un 14 % además de cirugía conservadora se administró un tratamiento adyuvante. Como puede observarse en las curvas de supervivencia específicas de cáncer de mama a los 5 años (Gráfico 11), son diferentes según la modalidad terapéutica. Los autores concluyen que la mitad de las enfermas de su estudio fueron infratratadas y esto repercutió en su supervivencia.

Gráfico 11.-Curvas de supervivencia de cáncer de mama >80 años según tratamiento



Fuente: Bouchardy y cols del Registro de Cáncer de Ginebra²¹⁵

En Madrid, en septiembre de 2004, los oncólogos Miguel Martín, presidente del GEICAM (Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama), Emilio Alba, del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, Edgardo Rivera, del MD Anderson Cancer Center de Texas (EE UU), y Matti Aapro, de la Clínica de Genolier (Suiza), alertaron que no existe un consenso en la terapia dirigida a las mujeres con cáncer de mama mayores de 70 años y que la mitad de estas pacientes con cáncer de mama no recibe el tratamiento adecuado.

En ensayos clínicos, la proporción de mujeres mayores de 70, en especial las mayores de 75 años, es muy reducida, por lo que es difícil conocer los beneficios y los riesgos.

Así que a la pregunta: ¿se le debería ofrecer el mismo tratamiento que a mujeres más jóvenes? La contestación, es que resulta muy difícil sacar inferencias de los ensayos clínicos si la proporción de mujeres mayores es muy reducida.

El Dr. Hyman Muss (2005) , profesor de medicina en la Universidad de Vermont y del Centro Contra el Cáncer de Vermont en Burlington, afirma que la edad en sí misma no debería ser una razón para regular la quimioterapia en mujeres mayores que gozan de una buena salud general. En su artículo, Muss y cols²¹⁶ analizaron datos de 6.487 enfermas con cáncer de mama axila positiva que formaron parte de ensayos clínicos entre 1975 y 1999. Los investigadores compararon la quimioterapia menos agresiva con tratamientos más agresivos. El ocho por ciento (542) de las enfermas tenían 65 años o más, y sólo el 2 por ciento (159), 70 o más. Los investigadores no encontraron ninguna relación entre la edad y la supervivencia libre de la enfermedad. Aunque hallaron que la supervivencia general era peor para las mujeres de 65 años o más, y determinaron que se debía a muertes causadas por otros problemas médicos y no al cáncer de mama. Además, las mujeres mayores eran más propensas a morir de complicaciones relacionadas con el tratamiento de quimioterapia (1,5%) en comparación con las más jóvenes (0,2 a 0,7%). Pero tanto las mujeres

mayores como las jóvenes presentaron reducciones similares en el índice de mortalidad a causa del cáncer de mama, y en la recurrencia cuando estaban bajo regímenes de terapias más agresivas. Para estos autores, el mensaje, al menos para enfermas mayores libres de enfermedad, es que si se está considerando la quimioterapia y se considera que es apropiado, entonces es perfectamente razonable administrarla.

Estos resultados no nos están indicando que es mejor ofrecer la quimioterapia a todas las mujeres mayores. La decisión más acertada para ofrecer el mejor tratamiento es un proceso muy complicado. No existe una respuesta correcta sobre el hecho de que la quimioterapia sea un tratamiento bueno o no para las mujeres mayores; es muy importante, tener en cuenta el estado general de la paciente antes de recomendar o no la quimioterapia.

No es fácil para el médico decir que un tratamiento concreto pueda mejorar la supervivencia o la calidad de vida de una mujer mayor. Tal vez la cantidad de mejoría sea tan poco significativa que a lo mejor decida considerar que no vale la pena. En estos casos, la mujer mayor con cáncer de mama y su médico se enfrentan a las decisiones de tratamiento. Comprender las metas y objetivos del tratamiento son necesarios, pero en ocasiones, las enfermas mayores - a menudo - no entienden por qué van a recibir ese tratamiento en cuestión, es decir el propósito del mismo. No hay una sola respuesta correcta pero sí múltiples opciones.

Es posible que tomar esas decisiones será más fácil para las mujeres mayores en el futuro. Cada vez más investigadores estudian activamente a la población de gente mayor y mientras más estudios se hagan sobre ese enfoque, más información tendremos para tomar decisiones razonadas. Nuestro trabajo va orientado en este camino.

Las diferencias en el tratamiento del cáncer de mama de las mujeres mayores vienen condicionadas por la evaluación geriátrica que nos proporciona:

- Una estimación de la esperanza de vida (si es corta, condiciona la radicalidad de un tratamiento o lo contraindica)
- Diferente tolerancia a los tratamientos por la edad (la toxicidad es dependiente del estado de salud y de la comorbilidad).

Hamerman 1999²¹⁷, definió cuatro “4” tipos de enfermas según la valoración geriátrica:

1.- Completa independencia y buen estado de salud.

2.- Independencia parcial: es el grupo más frecuente entre los 75 y 85 años. La escala VES 13 permite detectar las enfermas vulnerables que no deben ser sometidas a tratamiento con quimioterapia²¹⁸.

3.- Enfermas frágiles: tratamiento paliativo. En casos excepcionales, las esperanza de vida prolongada, plantea que el mejor tratamiento paliativo es una terapia antitumoral.

4.- Gran dependencia y cercanas a la muerte: tratamiento paliativo.

TRATAMIENTO LOCORREGIONAL DEL CÁNCER DE MAMA EN LAS MUJERES MAYORES: CIRUGIA

El tratamiento de la enfermedad locorregional en los estadios iniciales no está claramente establecido. El tratamiento quirúrgico permite reducir el riesgo de progresión local en comparación con el tratamiento primario sólo con hormonoterapia o bien con radioterapia.

Cirugía oncológica y envejecimiento

La principal preocupación de la cirugía en enfermas de edad avanzada es el riesgo operatorio y la posibilidad de necesitar una rehabilitación funcional posterior, por lo que es necesario realizar una adecuada valoración perioperatoria para conocer los factores de riesgo y estabilizar a la enferma antes de la intervención.

La decisión de operar o no a un enfermo a veces puede ser difícil. En el enfermo oncológico geriátrico la evaluación preoperatoria es fundamental. La clasificación de riesgo del ASA (American Society of Anesthesiology physical status system) no ha sido específicamente diseñado para evaluar enfermos añosos²¹⁹.

El PACE (Preoperative Assessment of Cancer in the Elderly project)²²⁰ ha sido definido para evaluar la condición de salud general de enfermos oncológicos candidatos a cirugía; se basa en varias herramientas validadas usadas en la evaluación del riesgo quirúrgico: mini test mental, score de actividades de la vida diaria, escala de depresión geriátrica, ECOG performance status, ASA, POSSUM y otros. Permite conocer la morbimortalidad a 30 días postoperatorio y aplicarlo conlleva unos 20 minutos. Sabemos que 2 componentes del PACE se correlacionan con una mayor morbilidad a 30 días: el performance status y la reducción de la capacidad de desarrollar las actividades de la vida diaria, que se asocian a un aumento de las complicaciones post quirúrgicas graves en forma significativa. La evaluación según los criterios ASA, tan usada en nuestro medio, por sí sola no se relaciona con morbilidad postoperatoria.

Otro hecho conocido es que no habría mucha diferencia en someter a cirugía oncológica a un enfermo mayor o menor de 70 años. Esto ha sido comprobado en cirugía resectiva mayor como esofagogastrectomía, pancreatoduodenectomía, o resección hepática mayor en forma electiva²²¹. Sin embargo la situación cambia radicalmente frente a una situación de emergencia, al incrementarse marcadamente la morbimortalidad en una cirugía oncológica de urgencia²²². La edad no es un factor de riesgo para la cirugía electiva, pero sí lo es para la cirugía de urgencia, donde se aumenta el riesgo de las complicaciones y de mortalidad, siendo el shock séptico la causa más frecuente de mortalidad en cirugía abdominal urgente.

Cirugía del tumor primario en las enfermas ≥ 70 años

La elección del tratamiento quirúrgico debe basarse en las características individuales de la enferma y no tanto en su edad. La cirugía debe considerarse el tratamiento estándar, a menos que la mujer tenga una comorbilidad específica o el cáncer se haya extendido más allá de la mama y a los ganglios. Lo adecuado es individualizar el tratamiento, y las decisiones deben tomarse según las preferencias de la enferma, el estado general de salud (situación funcional y enfermedades coexistentes), el estadio pTNM y la biología del cáncer.

También la enferma de ≥ 70 años tienen derecho a ser tratada con una cirugía que le permita conservar su mama, ya que la imagen corporal y la pérdida de la mama son cuestiones importantes para todas las mujeres, con independencia de su edad. Ya ha sido demostrado en 1985 que el tratamiento conservador de la mama con tumorectomía más exploración de los ganglios linfáticos axilares (con exéresis si fuera necesario) más radioterapia, equivale en términos globales de supervivencia a una mastectomía radical modificada (Protocolo B-06 del NSABP).

La cirugía del cáncer en mujeres ancianas en buen estado de salud puede ser tan segura como lo es en mujeres jóvenes²²⁵. En el caso de la cirugía del cáncer de mama los índices de mortalidad quirúrgica de las enfermas ≥ 70 años oscilan entre el 1% y el 2%²²⁶⁻²²⁷.

La tumorectomía resulta una cirugía menos cruenta que una mastectomía. Sin embargo, la opción de una cirugía conservadora se ofrece en una menor proporción a las enfermas mayores. Un estudio mostró que sólo el 25% de mujeres ≥ 80 años recibían un tratamiento conservador frente al 42% de las mujeres de menos de 50 años²²⁸.

Cirugía del cáncer de mama vs tratamiento hormonal

No existen diferencias en la supervivencia entre la cirugía y el tratamiento hormonal; sin embargo, con la cirugía se reducen de manera significativa la tasa de recidivas locales. Por ello, si no existen contraindicaciones, deben ser tratadas con cirugía²²³⁻²²⁴.

En el año 2003, el ensayo clínico EORTC 10851 confirmó la superioridad del tratamiento quirúrgico²²⁹. No está bien establecido el tipo de cirugía más óptimo. El estudio EORTC 10850 demostró que la mastectomía radical era superior a una tumorectomía combinada con tratamiento con tamoxifeno: la cirugía radical, se acompañó de un menor número de recidivas locales aunque las enfermas tratadas con tamoxifeno tuvieron una menor incidencia de metástasis. La supervivencia global fue igual en ambos grupos²³⁰.

¿En qué mujeres con cáncer de mama puede proponerse un tratamiento quirúrgico ambulatorio?

Las candidatas a un posible tratamiento quirúrgico en régimen ambulatorio deben cumplir 3 requisitos básicos: los relacionados con el estado físico de la mujer, los vinculados con sus condiciones domésticas y los derivados de la complejidad de la técnica quirúrgica.

Tabla 17.-Riesgo anestésico Clasificación de la ASA

Grado	Calificación	Características
I	Sano	Paciente sin afectación orgánica, fisiológica, bioquímica o psiquiátrica. El proceso patológico para la intervención está localizado y no produce alteración sistémica
II	Enfermedad sistémica leve	Afectación sistémica es causada por el proceso patológico u otra afectación fisiopatológica
III	Enfermedad sistémica grave	Sin limitación funcional. Afectación sistémica grave o severa de cualquier causa.
IV	Enfermedad sistémica grave con amenaza de la vida	Las alteraciones sistémicas no son siempre corregibles con la intervención.
V	Paciente moribundo	Situación desesperada en la que el paciente. Pocas posibilidades de sobrevivir

Respecto al primer requisito, deben ser mujeres incluidas en las categorías ASA I y II de la Asociación Americana de Anestesia (Tabla 17), así como aquellas ASA III que han permanecido estables al menos 3 meses antes de la intervención y que no se alteren por la intervención propuesta. Se valorará individualmente a las pacientes con alteraciones psiquiátricas, de edad avanzada, con obesidad o sobrepeso superior al 30%, diabéticas, alérgicas al látex, que reciban anticoagulación, o con déficit físico (sordera, sordomudez, ceguera) y psíquico (retraso mental no muy profundo). Con relación a los aspectos domésticos, se deberá seleccionar a aquellas mujeres con disponibilidad de un adulto responsable durante las 24-48 horas del post-operatorio, con domicilio a menos de 60 minutos en vehículo convencional y que dispongan de teléfono en el domicilio o en su vecindario. Finalmente, desde el punto de vista quirúrgico la biopsia escisional, la biopsia radioquirúrgica y la tumorrectomía/cuadrantectomía han sido las técnicas que tradicionalmente se han realizado de forma ambulatoria, mientras que otras (linfadenectomía axilar, mastectomía) no se han considerado tributarias de esta modalidad asistencial, ya que necesitan un mayor control analgésico, presentan una mayor probabilidad de hemorragia aguda durante el período postoperatorio y precisan un control de los drenajes aspirativos²³¹.

Linfadenectomía axilar

El valor del vaciamiento axilar no está bien establecido en las enfermas ≥ 70 años, (Tabla 18) por diversas razones:

- En contra de la disección ganglionar axilar: La linfadenectomía axilar precisa una anestesia más prolongada, siendo ésta un factor de riesgo en mujeres mayores y puede causar morbilidad en el brazo y otras complicaciones, especialmente en las mujeres mayores.
- A favor de la disección ganglionar axilar: En ocasiones, la morbilidad del brazo (dolor o movilidad) sólo es a corto plazo y desaparece al año del tratamiento.

La técnica del ganglio centinela (GC) que puede practicarse con anestesia local, puede ser utilizada en estas mujeres para conocer el estado axilar, practicándole una disección axilar diferida, si el ganglio centinela es positivo.

Tabla 18.- Recomendaciones de la linfadenectomía axilar en el CM de las mujeres ≥ 70 años

Linfadenectomía necesaria	Sí existe contraindicación para la cirugía	
	Radioterapia	Tamoxifeno sí RE +
Toda mujer ≥ 70 años con afectación clínica de los ganglios axilares que pueda tolerar la cirugía.	Cualquiera de estos dos tratamientos puede controlar la enfermedad durante un período corto en mujeres demasiado enfermas para la cirugía.	
Biopsia del Ganglio Centinela		
Mujer ≥ 70 años con: CM > 2 cm y/o RE y RP negativos.	Valor predictivo: La biopsia con GC es útil para determinar si está indicada la quimioterapia.	
Linfadenectomía innecesaria		
Mujer ≥ 70 años con axila clínicamente negativa y receptores hormonales (+).	La recidiva axilar es poco frecuente en las mujeres mayores con tumores pequeños (≤ 2 cm) y receptores hormonales positivos.	
	CM ≤ 2 cm tratado con Radioterapia: Ninguna presentó recidiva axilar.	
	CM tratado con Cirugía+Tamoxifeno: el % de Recidiva axilar fue a los 5 años (4,3%) y a los 10 años (5,9 %).	

Fuente: Kimick GG¹⁴⁵, Waze DE²³², Prece PE²³², International Breast Cancer Study Group²³⁴, Slamon D²³⁵

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA EN LAS MUJERES MAYORES: RADIOTERAPIA

Radioterapia tras tumorectomía

Las técnicas de dosimetría más depuradas y el empleo de aceleradores lineales o la irradiación parcial pueden minimizar la toxicidad de la radioterapia. En general, las mujeres mayores toleran la radioterapia mamaria igual que las jóvenes²⁴⁰.

La radioterapia asociada al tamoxifeno ha demostrado inducir una reducción de la incidencia de recidiva local en las mujeres mayores tratadas con tumorectomía.

En las mujeres mayores con tumores con baja probabilidad de recurrencia, la adición de radioterapia al tamoxifeno tras una tumorectomía no ha demostrado obtener un beneficio claro.

La indicación de la radioterapia postoperatoria es cuestionada, ya que la tasa de recurrencia local en el cáncer de mama disminuye con la edad y por la incomodidad de administración casi diaria durante varias semanas.

La duración de la irradiación y la necesidad de desplazarse hasta el hospital durante 4 a 6 semanas plantea una limitación en el cumplimiento de las enfermas con dificultades para desplazarse. En base a este motivo, se ensayaron otro tipo de pautas más cómodas para las mujeres mayores^{239,241-243}. En las enfermas de alto riesgo para recidiva locorregional la radioterapia con dosis hipofraccionadas acompañadas o no de Tamoxifeno, han demostrado un excelente control locorregional, con una baja morbilidad²³⁹⁻²⁴⁴.

El tratamiento conservador puede ser una buena opción. No está tan claro si se debe irradiar después de una cuadrantectomía. Varios estudios²⁴⁵⁻²⁴⁷ intentaron conocer el papel de la radioterapia en enfermas ancianas que conservaban la mama, con resultados contradictorios:

En el estudio NSABP 21, la combinación de radioterapia y tamoxifeno fue superior a la radioterapia y tamoxifeno por separado, en términos de reducción de recidiva local²⁴⁵.

Hughes y cols (2004)²⁴⁶, observaron a los 5 años de seguimiento que la recidiva local fue del 1% en las enfermas tratadas con Tamoxifeno + Radioterapia, mientras que en el grupo de enfermas de CM tratadas sólo con Tamoxifeno este porcentaje alcanzó el 4 %. Schnaper y cols (2007)²⁴⁷, observaron los mismos porcentajes en la misma serie tras 8 años de seguimiento. Aunque ellos observan que este impacto del Tamoxifeno + Radioterapia sólo afecta a la recidiva local, y no tiene repercusión sobre la supervivencia. De hecho, se observan muchas muertes en ambos grupos, que en su mayoría no están relacionadas con el cáncer de mama.

La radiación disminuye la posibilidad de recidiva local en mujeres mayores de 70, pero no tiene impacto sobre la supervivencia global o en la supervivencia libre de enfermedad. A los 10 años, posibilidad de recidiva local es del 8,8% para todas las mujeres que reciben radiación, frente al 27,2% para las que no la reciben²⁴⁸⁻²⁴⁹.

Algunos autores²⁵⁰⁻²⁵³, encontraron que el porcentaje de recidiva local después de una mastectomía parcial disminuía con la edad de las enfermas, ya sea con o sin radioterapia.

Veronesi y cols (1990)²⁵¹, en un estudio europeo prospectivo que englobó CM menores de 2,5 cm, tratados con cuadractomía, encontraron que la recidiva local disminuía drásticamente después de los 55 años: del 19% al 3% en ausencia de irradiación postoperatoria. Pero, las conclusiones del estudio están limitadas por el tamaño del tumor y pueden no ser válidas para las mujeres con tumores más grandes o mujeres que se someten a un procedimiento menor. Sin embargo, Morrow y cols. (1995)²⁵⁴ en Estados Unidos, encontró que la incidencia de recidivas locales en ausencia de radioterapia fue del 16 %: en una población de 90 mujeres con una edad media de 67 años, con tumores pequeños (T<1 cm) y axila negativos; después de una media de 16 meses.

Dado que la tasa de recurrencia local del cáncer de mama disminuye con la edad y la irradiación postoperatoria puede no ser necesaria en mujeres mayores, la indicación de la radioterapia debe basarse en una valoración individual del riesgo y los beneficios por parte de la enferma con la ayuda de sus médicos.

Otros estudios prospectivos²⁵⁶⁻²⁵⁸ analizaron la necesidad de radioterapia postoperatoria después de una mastectomía parcial. El National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-21, comparó los porcentajes de recidiva local en enfermas de cualquier edad con tumores ≤ 1 cm de diámetro tratados postoperatoriamente con: radioterapia + placebo, radioterapia + tamoxifeno ó sólo con tamoxifeno²⁵⁶. Los resultados iniciales del estudio NSABP B-21 fueron publicados en el año 2000 y muestran que la combinación de radioterapia + tamoxifeno fue superior a las otras modalidades de tratamientos “aislados” en la prevención de recidivas sistémicas y locales.

El estudio 9343 del Cancer and Leukemia Group B (CALGB)²⁵⁷ incluyó mujeres ≥ 70 años con tumores < 4 cm y axila clínicamente negativa y comparó la tumorectomía + tamoxifeno + radioterapia postoperatoria frente tumorectomía + tamoxifeno sin radioterapia. Entre Julio 1994 y Febrero de 1999 asignaron dos grupos de enfermas de cáncer de mama (estadio I “T1N0M0” y receptor estrogénico positivo) tratadas con cirugía conservadora: uno de los grupos recibió tamoxifeno + radioterapia (n = 317) y otro grupo (n = 319) sólo tamoxifeno. Al analizar la frecuencia de recidiva loco-regional, la frecuencia de mastectomía por recurrencia, la supervivencia global y la supervivencia específica por CM, así como el intervalo libre de metástasis a distancia; sólo encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos al analizar los porcentajes de recidiva loco-regional a los 5 años (1% en el grupo de tamoxifeno + radioterapia frente al 4% del grupo con tamoxifeno solamente, $p < 0.001$). En las otras variables estudiadas no se observaron diferencias significativas, siendo los porcentajes de supervivencia global a los 5 años: del 87% “tamoxifeno + radioterapia” frente al 86 % del grupo sólo con “tamoxifeno”, $p = 0,94$).

Vinh-Hung V y Claire Verschraegen C (2004)²⁵⁸ llevaron a cabo un análisis conjunto de 15 ensayos clínicos aleatorios publicados (9422 enfermas de CM) que comparaban el uso de sólo cirugía conservadora vs cirugía conservadora más radioterapia. Esta revisión incluye enfermas de todas las edades. Los resultados estudiados fueron los porcentajes de recidiva en la mama ipsilateral y muerte de la enferma por cualquier causa (supervivencia global): el riesgo relativo de recidiva en la mama ipsilateral en las enfermas tratadas sin radioterapia fue de 3.0 (con un intervalo de confianza del 95%: 2.65 - 3.40). Los datos relativos a la mortalidad se obtuvieron de 13 ensayos clínicos (8.206 enfermas de CM), observándose un pequeño incremento en el riesgo de mortalidad cuando se omitía la radioterapia, siendo el riesgo relativo de mortalidad de 1,086 (95% IC: 1,003-1,175).

Cambios involucrados con la edad y el uso de radioterapia

Son importantes para el paciente anciano los efectos secundarios que ocasiona la radioterapia, pero cada vez son menos graves y frecuentes debido a las nuevas técnicas radioterapéuticas que confieren más precisión para la irradiación.

La radioterapia es segura y eficaz en pacientes mayores de 65 años, sin asociarse a un aumento de mortalidad si se realiza una planificación y dosimetría correctas para cada individuo, según la localización y el tipo tumoral.

La radioterapia se puede usar como tratamiento curativo o como tratamiento sintomático para disminuir el dolor por compresión o en metástasis óseas, obstrucción o sangrado. También se utiliza como tratamiento coadyuvante a la cirugía para la reducción del tamaño del tumor. La dosis de radioterapia de los pacientes ancianos con efecto curativo no difiere de los más jóvenes. La radioterapia se puede utilizar como tratamiento único o formando parte de la estrategia integral del cáncer de mama. También se utiliza como coadyuvante a la quimioterapia.

La toxicidad de la radioterapia después de la mastectomía no parece estar relacionada con la edad de la enferma. Wyckoff y cols (1994)²⁵⁰, observaron que las mujeres de 65 ó más años toleran la irradiación de la mama tan bien como las enfermas más jóvenes, pero la evaluación de los beneficios de la radioterapia es más compleja.

Hay 2 grandes series²³⁶⁻²³⁷ de enfermos que demostraron la seguridad en la administración de radioterapia en pacientes de cualquier edad.

En la actualidad es frecuente administrar tratamientos de quimioterapia y radioterapia a pacientes mayores de 70 años, por ejemplo: cáncer de cabeza y cuello, pulmón, esófago, recto y aparentemente son bien toleradas; sin embargo la braquiterapia parece estar especialmente indicada en enfermos ancianos, ya que reduce las complicaciones sobre los tejidos no tumorales. En algunos casos debido a múltiples patologías crónicas que determinan una contraindicación formal para una cirugía se convierte en el único tratamiento alternativo que tiene un enfermo geriátrico con cáncer. En un meta-

análisis²³⁸ la radioterapia mejoró la tasa de recidivas y de muertes por cáncer pero no redujo la mortalidad por otras causas, de manera que la supervivencia global no mejoró de forma ostensible, especialmente en las mujeres de más edad en las que la mortalidad por alteraciones vasculares y cardíacas es más elevada.

TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL CA EN LAS MUJERES \geq 70 AÑOS

En las enfermas mayores, el objetivo del tratamiento complementario debe ser fundamentalmente la supervivencia libre de enfermedad más que la supervivencia global que se encuentra influida por otras variables diferentes a la enfermedad neoplásica.

El tratamiento complementario de elección de las enfermas con tumores con receptores hormonales positivos es la hormonoterapia, si bien en algunas circunstancias se puede plantear la administración de quimioterapia previa.

No se ha podido demostrar un beneficio de la quimioterapia complementaria en el conjunto de enfermas mayores de 70 años con un cáncer de mama.

Tabla 19.-Tratamiento adyuvante del cáncer de mama en relación a afectación axilar y marcadores tumorales

CM AXILA NEGATIVA y HER-2 NEGATIVO			
Categoría	Definición		Tratamiento
RIESGO MÍNIMO	< 1cm RE ó RP positivos Grado BR: bien diferenciado		Ningún tratamiento ó tratamiento hormonal
RIESGO MODERADO	> 1cm y < 2 cm RE ó RP positivos Grado BR: bien o moderado		Tto Hormonal ± Quimioterapia La Quimioterapia dependerá del perfil genético
RIESGO ELEVADO	> 2 cm Grado BR: moderado o pobre	RE ó RP positivo	Tto Hormonal ± Quimioterapia
		RE ó RP negativo	Quimioterapia
CM AXILA POSITIVA y HER-2 NEGATIVO			
Categoría	Definición		Tratamiento
RE ó RP POSITIVO	Cualquier situación		Tto Hormonal ± Quimioterapia
RE ó RP NEGATIVO	Cualquier situación		Quimioterapia
CM HER-2 POSITIVO			
Categoría	Definición	Tratamiento	
RE ó RP POSITIVO	≥ 1cm	Considerar Tto Hormonal + Quimioterapia y tratamiento con Trastuzumab	
RE ó RP NEGATIVO	≥ 1cm	Considerar Tto con Quimioterapia y tratamiento con Trastuzumab	

Fuente: Kimmick GG¹⁴⁵

Sin duda los ancianos son los grandes marginados de la oncología y probablemente de casi todas las especialidades médicas. Los enfermos mayores de setenta y cinco años se excluyen de los estudios médicos como los protocolos de investigación y ensayos clínicos. Esto provoca que en numerosas ocasiones no sea posible saber si un determinado fármaco funciona bien en el anciano. Habitualmente se hacen extrapolaciones de los resultados en las enfermas más jóvenes.

En las enfermas de CM >70 años con ganglios positivos o con ganglios negativos con alto riesgo de metástasis a distancia, siempre que sus receptores hormonales sean positivos, debe ser administrado el Tamoxifeno como terapia adyuvante de primera línea²⁵⁹.

El uso de quimioterapia en las enfermas de CM >70 años es difícil de definir, ya que estas enfermas han sido excluidas de la mayoría de los estudios de investigación. Aún así, parece haber consenso en que la quimioterapia debe aplicarse en aquellas mujeres que presentan recurrencias con el uso de Tamoxifeno, en las enfermas con ganglios positivos y receptores hormonales negativos, en

enfermedad localmente avanzada y en aquellas mujeres con metástasis viscerales que pongan en riesgo la vida de la mujer²⁵⁹⁻²⁶¹.

Tratamiento hormonal adyuvante

El Tamoxifeno fue introducido en la clínica en los años setenta y tras demostrar su utilidad en el tratamiento paliativo del cáncer de mama metastásico fue evaluado inmediatamente como tratamiento adyuvante.

En la primera Conferencia Consenso promovida por el Instituto Nacional de la Salud de los EE.UU. celebrada en 1985 se consideró que la evidencia disponible permitía establecer el Tamoxifeno como tratamiento adyuvante estándar para las mujeres postmenopáusicas con ganglios positivos y receptores de estrógenos (RE) positivos²⁶². Desde entonces se han publicado múltiples estudios prospectivos pequeños que han venido a confirmar el beneficio del Tamoxifeno en el tratamiento adyuvante en cáncer de mama (EBCTG, 1992; Scottish Trial, 1992; NSABP B-14, 1996; CRC Adjuvant Breast Trial, 1992; NATO, 1985)²⁶³⁻²⁶⁷.

El uso de hormonoterapia con Tamoxifeno en las enfermas mayores con tumores con receptores hormonales positivos lograba una reducción del 28% de las recurrencias tumorales y de un 21% en la tasa de mortalidad^{263, 268}. La actualización de este metaanálisis de 1992, publicada en 1998 y que incluía a 37.000 mujeres procedentes de 55 ensayos aleatorizados²⁶⁹ de Tamoxifeno frente a no Tamoxifeno mostró que en mujeres con RE positivos, la administración de Tamoxifeno adyuvante ofrece un claro beneficio tanto en la reducción de recurrencias como de mortalidad:

- No sólo para las mujeres con ganglios positivos, sino también para aquéllas con ganglios negativos.
- Incluso si han recibido también quimioterapia.
- Para mujeres mayores de 50 años.
- En contraste con estudios previos, también es beneficioso para mujeres menores de 50 años.

Este metaanálisis también proporcionó unas evidencias indirectas de que cinco años con Tamoxifeno es más efectivo que tratamientos más cortos, y que la adición de Tamoxifeno a quimioterapia mejora los resultados de recidiva y mortalidad.

Por último, se encontraron dos efectos colaterales del Tamoxifeno:

- Un beneficio terapéutico en cuanto a reducción del riesgo de cáncer de mama contralateral, hallazgo que ha impulsado los estudios de quimiopprofilaxis.
- Un efecto no deseable: el incremento en la incidencia de cáncer de endometrio (base para el desarrollo de la nueva generación de moduladores selectivos de receptores estrogénicos).

En los últimos años la tercera generación de inhibidores de la aromatasa (IA) se ha convertido en el foco de diversos ensayos clínicos en el cáncer de mama avanzado en pre y postmenopáusicas. Los inhibidores no esteroideos como el anastrozol o el letrozol, no sólo son muy potentes inhibidores periféricos de la aromatización, sino que también disminuyen los niveles de estrógenos a límites de detección.

Otra vía de investigación es el desarrollo de los nuevos moduladores selectivos de receptores estrogénicos (SERM). El potencial clínico de estos fármacos depende de las diferencias en el perfil de efectos secundarios frente al Tamoxifeno, y en las diferencias en las propiedades como agonistas y antagonistas tanto en tejidos normales como en tejidos tumorales. Entre los agentes hormonales utilizados actualmente, tenemos: Antiestrógenos (tamoxifeno, toremifeno), Progestágenos (acetato de medroxiprogesterona), Inhibidores de la aromatasa (aminoglutetimida, letrozol, anastrozol).

La hormonoterapia es eficaz en las neoplasias de mama y es muy utilizada en el grupo de enfermas mayores, dado su alto porcentaje de hormonosensibilidad tumoral y tolerancia. También es útil en el cáncer metastásico.

El tratamiento hormonal adyuvante constituye frecuentemente el tratamiento de elección en las mujeres > 70 años por dos razones básicas: El alto porcentaje de CM con receptores hormonales positivos y la escasa toxicidad del tratamiento hormonal.

Si bien el tratamiento hormonal adyuvante es el tratamiento de elección para las mujeres mayores con tumores con receptores hormonales positivos, en algunas circunstancias se puede plantear la administración de quimioterapia previa.

Hasta fechas recientes, el tamoxifeno ha sido el tratamiento hormonal más empleado. Administrado durante 1, 2 o 5 años, es capaz de reducir el riesgo anual de recidiva y muerte en enfermas de más de 70 años²⁶⁹.

El riesgo de trombosis en las mujeres mayores no es despreciable en tratamientos prolongados con tamoxifeno²⁷⁰.

Recientemente, el anastrozol se ha mostrado más eficaz que el tamoxifeno en la adyuvancia hormonal de las mujeres postmenopáusicas y con menos riesgo de carcinoma de endometrio, trombosis y sofocos por lo que probablemente sea una opción razonable para las enfermas ancianas. El letrozol ha mostrado unos resultados similares²⁷¹.

Silliman y cols (2002) observaron que a medida que el tratamiento se prolonga aumenta el porcentaje de enfermas mayores que no realizan bien el tratamiento, siendo mayor el riesgo en aquellas mujeres mayores de 80 años²⁷².

Tratamiento de quimioterapia adyuvante

La quimioterapia coadyuvante en mujeres ancianas es controvertida. Cuando se proporciona, esas mujeres suelen recibir dosis más bajas y están pobremente representadas en las pruebas clínicas. No se ha podido demostrar un beneficio de la quimioterapia complementaria en el conjunto de mujeres con un cáncer de mama una edad superior a los 69 años. Sólo estaría indicada en enfermas con receptores hormonales negativos y tras realizar una valoración geriátrica adecuada antes de iniciar el tratamiento.

Una serie de condicionantes como son los síndromes geriátricos asociados o una alta comorbilidad, en general presentes por encima de los ochenta años, pueden contraindicar el tratamiento de quimioterapia. A pesar de esto, en conjunto, todos los pacientes que mantienen un estado general aceptable pueden ser tratados con quimioterapia, ya que la edad por sí sola no debe ser una contraindicación.

En aquellas mujeres cuya esperanza de vida esté limitada por enfermedades distintas al cáncer, la utilidad del tratamiento adyuvante puede estar muy reducida²⁷³.

Cada enferma requiere evaluación individualizada para seleccionar un régimen de quimioterapia. La quimioterapia también puede utilizarse en tumores más extensos o metástasis. La quimioterapia antes de la cirugía es eficaz en los pacientes con cáncer de mama primarios grandes para reducir el tumor, lo que permite una intervención menos extensa y potencialmente más curativa.

Los efectos fisiológicos del envejecimiento – reducción de la función renal, disfunción cardíaca y disminución de la reserva de la médula ósea– pueden incrementar el riesgo de toxicidad. En general, las mujeres mayores tienen menos concentración de grasas, están más desnutridos y en algunos casos existen alteraciones funcionales de órganos importantes que pueden dificultar la administración de ciertos fármacos:

Disminución del Volumen de Distribución, debido a la frecuente desnutrición (representada por la disminución de la albúmina plasmática), anemia y reducción del porcentaje de agua corporal total que presentan el paciente geriátrico oncológico. Esto es especialmente relevante por ejemplo en el uso de antraciclinas y taxanos usados frecuentemente en cáncer de mama²⁷⁴.

Disminución del Volumen Minuto de Filtrado Glomerular (VFG), es uno de los cambios más predecibles asociados al envejecimiento, altera la toxicidad de drogas antineoplásicas por 2 mecanismos: por disminución de la excreción de droga activa como por ejemplo, el metotrexato, bleomicina y carboplatino; y por disminución de excreción de metabolitos activos, por ejemplo el idarubicinol, metabolito activo de idarubicina. Un buen ejemplo de estos efectos lo representa el trabajo clásico de Gelman y Taylor²⁷⁵ en que demostraron que la toxicidad de CMF (ciclofosfamida, metotrexato y fluoruracilo) se reducía significativamente sin perder efectividad como esquema

oncológico cuando metotrexato y ciclofosfamida se ajustaban al VFG en mujeres mayores de 65 años tratadas por cáncer de mama.

Alteración del metabolismo hepático; hay 2 tipos de reacciones: de tipo I o de óxido-reducción que generan metabolitos inactivos de droga. Son influenciadas por interacciones con otras drogas como por ejemplo la cimetidina o barbitúricos (usados frecuentemente en pacientes añosos) y de tipo II o reacciones de conjugación, originan compuestos hidrosolubles excretados por la bilis o la orina. Algunos de estos cambios en la función hepática incluyen, en los enfermos con cáncer, la pérdida de tejido hepático funcionante por infiltración tumoral metastásica o por la disminución fisiológica de la actividad de enzimas del citocromo P450 descrita en pacientes "frágiles"²⁷⁶, por lo tanto fármacos que requieren la activación intrahepática como ciclofosfamida e ifosfamida debieran evitarse en este grupo de pacientes²⁷⁷⁻²⁷⁸.

La absorción intestinal de nutrientes se afecta con la edad, por disminución de la superficie de absorción y de la motilidad y secreción gástrica²⁷⁹, pero aparentemente la absorción de drogas como capecitabina no se altera, por ende los fármacos vía oral son muy adecuados para el uso en pacientes añosos por su fácil administración y ajuste de dosis.

No está claro cuál es la mejor combinación terapéutica. La más utilizada ha sido el esquema CMF en cualquiera de sus variantes, aunque no fue efectivo en enfermas ancianas en el primer estudio (1995) de Milán²⁸⁰.

Algunos autores plantean que la menor intensidad de dosis en relación con las enfermas más jóvenes puede justificar el descenso en la efectividad del tratamiento, señalando que debería mantenerse la intensidad de las dosis aunque sea preciso administrar factores estimuladores de colonias.

Otros regímenes de quimioterapia con adriamicina, aunque más eficaces que el CMF, presentan una toxicidad inaceptable en mujeres mayores por la comorbilidad asociada (insuficiencia cardíaca, hipertensión,...). La sustitución por mitoxantrona o por antraciclina liposomales puede disminuir la toxicidad cardíaca y permitir el tratamiento, aunque debe monitorizarse el riesgo de mielotoxicidad.

Hurria y cols. (2002) estudiando los patrones de toxicidad (CMF, AC y TAC) en enfermas de CM de > 65 años encuentran que los regímenes con adriamicina tienen niveles de toxicidad superiores y se asocian con una mayor demora en la administración de los sucesivos ciclos de tratamiento²⁸¹.

Desh y cols. (1993) observaron que el coste de año de vida ganado en enfermas mayores resulta ser el doble para las mujeres de 80 años comparándolas con enfermas de 60 años²⁸².

Siguiendo el modelo de Markow, se estudió el nivel de recaída y de muerte según el cual un tratamiento adyuvante con hormonoterapia o quimioterapia produjera un beneficio en mujeres de ≥ 85 años con o sin enfermedades concomitantes: el valor del tratamiento en reducción de riesgo de

recidiva local es similar al que se obtiene en mujeres más jóvenes, pero es necesario un riesgo de muerte mucho más elevado para ganar un 1 % de supervivencia a 10 años en mujeres de 85 años cuando se trata con tamoxifeno y mucho mayor riesgo cuando el tratamiento adyuvante es con quimioterapia o cuando hay enfermedades concomitantes²⁸³.

Evron y cols²⁸⁴, miembros de los Institutos de Oncología de Zerifin, Haifa y Petah Tiqwa, Israel, se propusieron analizar la evolución natural del cáncer de mama en las mujeres octogenarias y los resultados del tratamiento aplicado. Los autores llevaron a cabo una revisión retrospectiva de las historias clínicas, con un completo seguimiento, correspondientes a 135 mujeres diagnosticadas de cáncer localizado de mama a la edad de 80 o más años, que entre los años 1991 y 2001, recibieron un tratamiento local estándar (mastectomía radical modificada, o extirpación del tumor -tumorectomía- y disección de los ganglios de la axila, seguido de radioterapia) o bien un tratamiento por debajo de las exigencias del tratamiento estándar, sin radioterapia, sin disección axilar o sin ambas. La edad media de las mujeres en el momento del diagnóstico fue de 83 años.

En 60 pacientes (44%) el tratamiento inicial consistió en una mastectomía radical modificada o una tumorectomía, con disección de los ganglios de la axila, seguida de radioterapia (tratamiento estándar); en 75 pacientes (56%) el tratamiento aplicado estuvo por debajo del estándar. En el 90% de los casos los tumores fueron clasificados en el estadio evolutivo T1-T2; el 76% de los tumores se comportaban como positivos a los estrógenos. Predominaron (90 casos) los carcinomas ductales infiltrantes y se detectaron metástasis en los ganglios de la axila en el 44% de las pacientes en las que se practicó la disección axilar.

Transcurrida una media de 70 meses después de establecido el diagnóstico, en el 13% de las pacientes se había producido una recidiva de la enfermedad y el 25% había fallecido. La aparición de ganglios invadidos en la axila solo ocurrió en aquellas pacientes en las que se había aplicado un tratamiento por debajo del estándar. Los autores comentan que hasta ahora se había asumido por muchos que los cánceres de mama en mujeres octogenarias eran menos virulentos, y que, cuando ocurrían otras enfermedades asociadas en estas edades tenían prioridad en lo que se refería a la salud y a la vida. Incluso se aceptaba que el tratamiento del cáncer de mama en estas edades podía ser más peligroso y menos beneficioso. En consecuencia, los médicos se resisten, a menudo, a aplicar a estas pacientes muy ancianas con cáncer de mama un tratamiento estándar. No hay que olvidar que la esperanza de vida en Israel para una mujer que ha alcanzado los 80 años es de 89 años, mayor que la de la población femenina general.

Los resultados de la revisión llevada a cabo por los investigadores israelíes demuestran que la mayoría de las pacientes octogenarias con cáncer de mama son insuficientemente tratadas. También demuestran que el cáncer de mama en las mujeres octogenarias no es menos agresivo que en edades más jóvenes.

En una revisión²¹⁵ de 407 pacientes con 80 o más años de edad diagnosticadas de cáncer de mama, ha puesto de manifiesto que muchas de ellas han sido sometidas a un tratamiento muy por debajo de lo óptimo (desde sin tratamiento alguno, a solamente tratamiento con tamoxifeno), lo que se ha traducido en una reducción de la supervivencia, cuando se compara con los resultados del tratamiento estándar (cirugía más radioterapia).

La conclusión es que una edad por encima de los 80 años no debe ser el único factor a tener en cuenta a la hora de escoger el tratamiento más apropiado para un cáncer de mama. Si se aplica un tratamiento por debajo del estándar hay que considerar el riesgo de que se desarrollen metástasis en los ganglios de la axila.

Combinación de quimioterapia con tratamiento hormonal adyuvante

Un meta-análisis confirmó una discreta ventaja en la administración de tamoxifeno a las enfermas tratadas con quimioterapia. La ventaja se observa en las enfermas con una edad superior a los 50 años y es tanto mayor cuanto mayor es el tiempo de tratamiento. El beneficio de añadir quimioterapia al tratamiento con tamoxifeno en mujeres de más de 65 años es relativamente pobre.

Un estudio aleatorizado en el que se comparó el tamoxifeno con tamoxifeno + 3 ciclos de CMF, no mostró mejoría en la supervivencia libre de enfermedad para las enfermas de más de 65 años en las que se vio una mayor toxicidad que en las enfermas postmenopáusicas más jóvenes²⁸⁵.

La combinación de quimioterapia y hormonoterapia puede ser un tratamiento adecuado en enfermas con receptores positivos. La combinación de epirrubicina y tamoxifeno produce una supervivencia libre de enfermedad significativamente mejor que el tamoxifeno sólo²⁸⁶.

En otro estudio, la combinación de CAF y tamoxifeno fue superior al tamoxifeno sólo en términos de supervivencia libre de enfermedad. Por otra parte, la administración secuencial de quimioterapia seguida de la hormonoterapia mejora los resultados en comparación con la administración concomitante²⁸⁷. Se han comunicado resultados similares con la combinación en enfermas mayores de 70 años²⁸⁸.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA DISEMINADO Y LOS CUIDADOS PALIATIVOS EN LAS ENFERMAS MAYORES

En las mujeres mayores con un cáncer de mama diseminado debe efectuarse una valoración geriátrica, evaluar las enfermedades concomitantes y el hipotético beneficio antes de plantear una opción terapéutica.

La valoración del tipo de tratamiento se fundamenta en los mismos criterios que se utilizan para las enfermas de otros grupos de edad. Debe evaluarse según criterios individuales de la enferma, siendo recomendable la utilización de esquemas secuenciales y a dosis plenas.

La geriatría y los cuidados paliativos son ramas diferentes de la medicina que, sin embargo, comparten una serie de características: ambas nacieron en el Reino Unido como una manera de dar respuesta a una necesidad de atención adecuada a un grupo de pacientes desatendidos por la medicina tradicional. Ambas han tenido un desarrollo creciente en las últimas décadas, intentan mejorar la calidad de vida, una atención integral y un manejo interdisciplinario a los enfermos²⁸⁹.

El problema del anciano con cáncer avanzado traspasa el ámbito meramente sanitario para convertirse en un problema social y económico. Se pierde progresivamente la capacidad de autovalencia. Esto se traduce en una falta de seguimiento del tratamiento, desnutrición, higiene defectuosa, aparición de escaras entre otras. Afortunadamente, es frecuente que el anciano reciba ayuda de la familia o los vecinos, y se evita una buena parte de estos problemas.

Sin embargo, cada vez existe una mayor presión para que el anciano con cáncer pase el período terminal ingresado en el hospital, con la consiguiente sobrecarga asistencial. Esto da lugar a ingresos repetidos, a menudo innecesarios, para controlar o paliar las complicaciones que surgen y otras veces sólo por motivos sociales.

Las razones que se aducen para ello son variadas, pero hay dos que se repiten con frecuencia: la imposibilidad de la familia para atenderlo, por problemas laborales, falta de espacio, presencia de niños, y por la sensación de falta de atención médica en el domicilio²⁹⁰.

De este modo una atención integral por parte de la medicina paliativa, a través de un equipo multi-disciplinario, es esencial para estos pacientes y su familia, extendiendo la atención hacia el hogar del anciano; así se maneja mejor un factor que aumenta el sufrimiento, como es estar fuera de su entorno y sin sus seres queridos.

Los síntomas que presenta el anciano con cáncer avanzado pueden ser secundarios al cáncer que padece, al tratamiento, a los fármacos, a la desnutrición, y/o a la comorbilidad.

El dolor es el síntoma más frecuente y más temido en los pacientes ancianos con cáncer avanzado, al igual que para la población general. Puede producir por sí mismo ansiedad, depresión, insomnio, astenia, anorexia, agitación y cambio en el estado mental; algunos factores, como el cansancio y la falta de sueño disminuyen el umbral del dolor, mientras que otros, como el dormir bien, la comprensión por parte de su entorno, la mejora del humor, las distracciones y el conocimiento de su situación, elevan dicho umbral²⁹¹⁻²⁹³.

Otras situaciones como la ansiedad y la depresión son generalmente subvaloradas por el personal sanitario, siendo muy frecuentes en este grupo etario y hay que tratarlas, no solo con medidas farmacológicas sino también con apoyo psicológico, social y espiritual²⁹⁴. El estreñimiento es un

problema frecuente en los anciano, aproximadamente un tercio de los pacientes lo presenta al diagnóstico del cáncer y se agrava por diversas razones, como por ejemplo el uso de opioides. Otros síntomas como el delirium toman relevancia en el paciente anciano con cáncer terminal; así su incidencia llega a un 83% la última semana de vida²⁹⁵.

Finalmente otro aspecto a considerar es el lugar de atención del enfermo terminal. Va a depender de varios factores como el grado de avance de la enfermedad, las preferencias del enfermo y su familia y de que su sistema de salud le otorgue una asistencia adecuada. Lo ideal es contar con varios niveles asistenciales (unidad de hospitalización, hospital de día, consultas externas y atención domiciliaria) todos ellos relacionados entre sí y coordinados con la atención primaria, para asegurar la continuidad de los cuidados. El domicilio ofrece una serie de ventajas como el poder permanecer cerca de los seres queridos; el hospital debido a la presión asistencial y a la falta de formación en cuidados paliativos de su personal contribuyen bien al abandono del paciente como al encarnizamiento terapéutico. Hay situaciones que pueden resolverse ambulatoriamente a través del hospital de día como son las transfusiones de sangre, paracentesis, toracocentesis u hospitalizaciones por horas para evaluación y estabilización de situaciones agudas. El equipo prepara a la familia para el momento de la agonía y refuerza el apoyo emocional para hacer frente al momento de la muerte, por tanto es muy importante la presencia de un equipo de especialistas en terreno²⁹⁶.

En un informe reciente de la OMS sobre cuidados paliativos se afirma que hay evidencia de que la gente envejecida sufre innecesariamente debido a una carencia en la evaluación y tratamiento de sus problemas y por falta de acceso a cuidados paliativos. Como dijimos previamente, desde un punto de vista integrador los principios básicos de la geriatría y los cuidados paliativos coinciden: el paciente es el centro de los cuidados y la perspectiva de manejo es multidisciplinaria, holística y comprensiva. Este enfrentamiento es especialmente válido en el paciente geriátrico sometido a una terapia oncológica y que finaliza su proceso de enfermedad al amparo de una unidad de cuidados paliativos oncológicos²⁹⁷.

2.-HIPOTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS:

Se parte de la base de que el CM en mujeres ≥ 70 años muestran un perfil hormonal (estrógenos y progesterona) diferente al de las mujeres más jóvenes. En estas edades la falta de secreción ovárica, es compensada por la conversión periférica a partir de los esteroides adrenales. El cáncer de mama es un tumor hormonodependiente. Por otra parte, la esperanza de vida es más corta y la estrategia diagnóstica difiere a la utilizada frente a mujeres más jóvenes las cuales participan en programas de cribado.

Formulamos como hipótesis nula que no existen diferencias en la forma de presentación (rasgos clínicos, morfológicos y pronósticos) del CM entre diferentes grupos de edad de las enfermas de CM).

La hipótesis alternativa es que el CM de las enfermas ≥ 70 años está condicionada por alguna/s variable/s (forma de presentación, tipo histológico, perfil inmunohistoquímico y/o molecular, recidiva local, estrategia diagnóstica y supervivencia global) asociadas al CM.

OBJETIVOS:

Estudiar el CM en las mujeres mayores de 70 años:

- Medir la incidencia del CM en las mujeres mayores a lo largo de todas estas décadas (1974-2009) en nuestro medio.
- Conocer la evolución de los estadios diagnósticos (pTNM) y el porcentaje de los carcinomas in situ a lo largo de todo ese tiempo (1974-2009).
- Analizar las características biológicas (macroscópicas, histopatológicas, inmunohistoquímicas y subtipos moleculares) del CM en mujeres ≥ 70 años y su relación con el pronóstico.
- Comparar la supervivencia global (42 meses = 3,5 años) entre las enfermas de CM ≥ 70 años y un grupo control de 705 mujeres ≥ 70 años, representativo de la población general, de las que conocemos previamente su estado funcional (ABVD y AIVD), para poder estimar la mortalidad atribuible a la comorbilidad y/o al propio cáncer de mama y sentar las bases científicas para establecer una estrategia de cribado de CM entre las mujeres asintomáticas ≥ 70 años.

3.-MATERIAL Y MÉTODOS

PLANTEAMIENTO METODOLÓGICO

TIPO DE ESTUDIO

Esta investigación consiste en un estudio observacional de carácter prospectivo-retrospectivo y de tipo longitudinal. Hemos estructurado esta investigación con tres diseños diferentes y complementarios:

1. Grupo Control (Población General)
2. Estudio Caso-Control
3. Serie de Enfermas con Cáncer de Mama

Grupo Control

El grupo control está formado por 705 mujeres (≥ 70 años de edad) seleccionadas de forma aleatoria en el área sur de la provincia de Pontevedra. Esta muestra viene a representar a la población femenina en general de este grupo de edad de nuestra área geográfica. Fueron seguidas, desde el punto de vista clínico, de manera prospectiva y exhaustiva durante tres años y medio.

Estudio Caso-Control

Enfermas de CM ≥ 70 años (diagnosticadas entre 2000-2009) vs Grupo Control constituido por 705 mujeres (Población femenina ≥ 70 años, en general).

Serie de Enfermas con Cáncer de Mama

Han sido intensamente investigadas durante un período máximo superior a los 20 años un total de 3434 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama, entre enero de 1974 y diciembre de 2009, en el Hospital Xeral del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.

POBLACIÓN A ESTUDIAR:

GRUPO CONTROL (POBLACIÓN GENERAL)

Criterios de inclusión: Mujeres ≥ 70 años pertenecientes a cuatro Centros de Salud del área sur de la provincia de Pontevedra.

Criterios de exclusión: Se excluyeron a aquellas mujeres en las que no hemos podido realizar ningún tipo de seguimiento clínico posterior por cambio de residencia.

Características: La población de mujeres del grupo control (n = 705) del presente estudio tienen su residencia habitual en la zona sur de la provincia de Pontevedra (Galicia).

ESTUDIO CASO-CONTROL

Criterios de inclusión: Todas las enfermas de CM ≥ 70 años cuyo diagnóstico histológico de carcinoma de mama fue realizado entre enero de 2000 y diciembre de 2009. Para el grupo control, ver el apartado anterior.

Criterios de exclusión: Aquellas enfermas cuyo diagnóstico de CM fuera realizado antes de Enero del 2000 en el Hospital Xeral de Vigo, para evitar el sesgo relacionado con la diferente esperanza de vida que presenta la población general en relación con la década de estudio.

Características: La población de enfermas de cáncer de mama (n= 343) y los mujeres del grupo control (n = 705) del presente estudio tienen su residencia habitual en la zona sur de la provincia de Pontevedra (Galicia).

SERIE DE ENFERMAS CON CÁNCER DE MAMA

Criterios de inclusión: Enfermas de CM cuyo diagnóstico histológico de carcinoma de mama fuera realizado entre enero de 1974 y diciembre de 2009.

Criterios de exclusión: Aquellas enfermas diagnosticadas de CM en el Hospital Xeral de Vigo, en las que no hayamos podido realizar ningún tipo de seguimiento clínico posterior.

Características: La población de enfermas de cáncer de mama (n= 3434) del presente estudio tienen su residencia habitual en la zona sur de la provincia de Pontevedra (Galicia).

MUESTRA, MUESTREO Y MARCO DEL ESTUDIO.

GRUPO CONTROL (POBLACIÓN GENERAL)

Tamaño y características de la muestra.

La muestra se compone 705 mujeres ≥ 70 años pertenecientes a cuatro Centros de Salud del área sur de la provincia de Pontevedra (dos de localización urbana: Coia y Vigo-Centro y dos de localización rural: Lavadores y Tomiño).

Tipo de muestreo y marco del estudio.

Todas estas mujeres fueron seleccionadas aleatoriamente y entrevistadas por profesionales de atención primaria, altamente motivados y entrenados para cumplimentar los cuestionarios para calcular los Índices de Actividades Básicas e Instrumentales de la Vida Diaria, así como para recoger datos clínicos de su historial médico (presencia de neoplasias malignas).

A todas estas mujeres se las ha seguido de forma intensiva y prospectiva a través de entrevistas con la enferma y de revisiones periódicas de su historial clínica (en papel y/o electrónica a través de IANUS) del Centro de Salud y/o Hospital, durante los tres años y medio que duró la investigación.

ESTUDIO CASO-CONTROL

Tamaño y características de la muestra.

Para el grupo de enfermas: Se incluyeron sólo a las enfermas de CM ≥ 70 años ($n = 343$) cuyo diagnóstico histológico de carcinoma de mama fuera realizado entre enero de 2000 y diciembre de 2009. Para el grupo control: ver apartado anterior.

Tipo de muestreo y marco del estudio.

Al excluir a las enfermas de CM diagnosticadas antes de enero de 2000, hemos evitado el sesgo de la temporalidad: ya que conocemos que con el paso de las décadas la esperanza de vida en la población general viene aumentando paulatinamente. Este incremento de la esperanza de vida también afectará – lógicamente - a la población femenina con cáncer de mama libre de enfermedad metastásica.

Para el grupo control: ver apartado anterior.

SERIE DE ENFERMAS CON CÁNCER DE MAMA

Tamaño y características de la muestra.

La muestra se compone 3434 enfermas de cáncer de mama (CM) diagnosticadas entre enero de 1974 y diciembre de 2009. A todas estas enfermas se las ha seguido de forma intensiva y prospectiva durante los años posteriores a su diagnóstico, y de manera retrospectiva hemos investigado su historial clínico previo al diagnóstico de CM: analizando sus historiales clínicos y/o a través de entrevistas personales.

Tipo de muestreo y marco del estudio.

Hemos recogido todos los registros de CM del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Xeral-Ciés de Vigo, desde el 1 de enero de 1974 hasta el 31 de diciembre de 2009. Este primer paso nos proporcionó el diagnóstico histológico del tumor.

Desde hace años venimos revisando las historias clínicas, y en muchos casos entrevistamos a las propias enfermas para completar sus historiales clínicos. El seguimiento exhaustivo de las mismas se está llevando a cabo por un equipo multidisciplinar que incluye ginecólogos, cirujanos, oncólogos, radiólogos y médicos de atención primaria.

Además del Archivo General del Hospital y los Historias Clínicas de los Centros de Salud, nos está siendo de gran utilidad el archivo informatizado del Servicio de Anatomía Patológica que nos permite recopilar de forma sencilla las biopsias y citologías ginecológicas previas y posteriores al diagnóstico del CM.

Confidencialidad de los datos y medidas de seguridad.

Los investigadores que contribuyeron a los Registros empleados en este trabajo de investigación mantienen y respetan los niveles de confidencialidad que tradicionalmente se aplica en la relación médico-enfermo; esta obligación se extiende, incluso después del fallecimiento de los enfermos incluidos en nuestras bases de datos. El ámbito de la confidencialidad se extiende no sólo a los datos identificables sobre las personas y los proveedores de datos, sino también a otros datos directa o indirectamente identificables, almacenados en nuestro Registro.

Las normas sobre confidencialidad siguen lo establecido en la Ley Orgánica 15/99 de 13/12/99 de Protección de Datos de carácter personal y en la Ley 14/2007, de 3 de Julio, de Investigación Biomédica.

Uno de los miembros del equipo investigador del Proyecto Agueda-Vigo Cáncer de Mama se asegura de que todas las personas que colaboran en estas bases de datos sean conscientes de la responsabilidad individual respecto a la confidencialidad y como medida de seguridad sólo esta persona dispone de copia informatizada de dichos Registros. El personal investigador que utiliza estas bases de datos es responsable de la confidencialidad de toda la información que se encuentre durante la búsqueda de datos.

Calidad de los datos

Los registros de cáncer requieren un tiempo de maduración. Se estima que se requieren varios años (entre 10 y 15) para declarar con confianza que un registro se halla en condiciones de monitorizar con precisión la situación epidemiológica del cáncer. En nuestro caso, el trabajo en equipo y la constancia con la que hemos mantenido estos registros desde 1987 hasta la actualidad, nos permiten garantizar la calidad de la información recogida desde múltiples fuentes.

VARIABLES ESTUDIADAS

EN EL GRUPO CONTROL DE MUJERES ≥ 70 AÑOS

La valoración funcional en geriatría trata de detectar y cuantificar de forma objetiva la capacidad para la realización de las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) y de las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD). Con independencia de los diagnósticos clínicos de los que una persona mayor sea portador, el deterioro funcional es el predictor más fiable de la mala evolución y mortalidad en las personas mayores²⁹⁸⁻³⁰⁶.

Actividades básicas de la vida diaria (ABVD)

Son aquellas esenciales para el autocuidado. Incluyen principalmente el baño-lavado, el vestido, el aseo, la movilidad, la continencia de esfínteres y la alimentación. Las escalas más utilizadas en las ABVD en la clínica (y las que nosotros hemos realizado en el presente trabajo) son el Índice de Katz y el Índice de Barthel.

Forma de evaluación del índice de Katz²⁹⁸⁻³⁰²:

Consta de 6 ítems en los que se evalúan las actividades de la vida diaria proporcionando un índice de autonomía-dependencia. Para cada actividad de la vida diaria la opción de respuesta puede ser independiente o dependiente. Evalúa como es el estado actual de la persona mayor y no su capacidad de hacer actividades. Un anciano que rehúsa ejecutar una actividad se considera que no la ejecuta aunque sea capaz.

Finalmente, el resultado se informa utilizando la letra adecuada en cada caso: Siendo: A (máxima independencia) y G (máxima dependencia). Existe otro método de corrección que proporciona una puntuación que oscila entre 0 (independiente en las 6 actividades evaluadas) y 6 (dependiente de todas ellas). La puntuación consiste en asignar 1 punto a cada actividad en la que el enfermo sea dependiente. De una manera convencional se asume el baremo de la tabla siguiente:

Incapacidad	Grados
Ausencia de incapacidad o incapacidad leve	Grados A-B (0-1 puntos)
Incapacidad moderada	Grados C-D (2-3 puntos)
Incapacidad severa	Grados E-G (4-6 puntos)

Índice de Katz de actividades de la vida diaria

Baño-Lavado	Independiente	Se baña enteramente sola, o bien requiere ayuda únicamente en alguna zona concreta (p. ej., espalda).
	Dependiente (1 punto)	Necesita ayuda para lavarse en más de una zona del cuerpo, o bien para entrar o salir de la bañera o ducha.
Vestido	Independiente	Coge la ropa y se la pone ella sola, puede abrocharse (Se excluye atarse los zapatos o ponerse las medias).
	Dependiente (1 punto)	No se viste por sí misma, o permanece parcialmente vestida.
Uso del WC	Independiente	Va al WC sola, se arregla la ropa, se limpia ella solo.
	Dependiente (1 punto)	Precisa ayuda para ir al WC y/o para limpiarse.
Movilidad Cama /Sillón	Independiente	Se levanta y se acuesta de la cama ella sola, se levanta y se sienta de una silla ella sola, se desplaza sola.
	Dependiente (1 punto)	Necesita ayuda para levantarse y/o acostarse, de la cama y/o de la silla. Necesita ayuda para desplazarse o no se desplaza.
Alimentación	Independiente	Come sola, lleva alimento sola desde el plato a la boca (se excluye cortar los alimentos).
	Dependiente (1 punto)	Necesita ayuda para comer, no come solo o requiere alimentación enteral.
Continencia	Independiente	Control completo de la micción y defecación.
	Dependiente (1 punto)	Incontinencia parcial o total de la micción o defecación.

Índice de Katz de actividades de la vida diaria

A	Independiente en alimentación, continencia, movilidad, uso del retrete, vestirse y bañarse.
B	Independiente para todas las funciones anteriores excepto una.
C	Independiente para todas excepto: bañarse y otra actividad
D	Independiente para todas excepto: bañarse y vestirse y otra actividad
E	Independiente para todas excepto: bañarse, vestirse, uso del retrete y otra actividad
F	Independiente para todas excepto: bañarse, vestirse, uso del retrete movilidad y otra actividad
G	Dependiente en las 6 actividades.
H	Dependiente en al menos dos funciones, pero no clasificable como C , D , E o F .

Forma de evaluación del índice Barthel³⁰³⁻³⁰⁴

Se trata de asignar a cada paciente una puntuación en función de su grado de dependencia para realizar una serie de actividades básicas. Evalúa las siguientes 10 actividades básicas de la vida cotidiana: comer, lavarse, vestirse, arreglarse, deposiciones, micción, usar el retrete, trasladarse, deambular y escalones.

El clínico, con la ayuda del cuidador, ha de asignar una puntuación a cada una de las actividades. El 0 corresponde a dependiente y el 5/10 o 15 a totalmente independiente, según el ítem evaluado. Proporciona una puntuación total suma de las puntuaciones en cada uno de los ítems. La puntuación oscila entre 0 y 100 (90 en el caso de que el sujeto vaya en silla de ruedas). Los puntos de corte propuestos son:

La interpretación sugerida por Shah y cols³⁰³ es:

Puntuación	Dependencia
0 – 20	Dependencia total
21 – 60	Dependencia severa
61 – 90	Dependencia moderada
91 – 99	Dependencia escasa
100	Independencia

El marco de referencia es el momento actual, excepto en el ítem de deposiciones y micción en que es preciso valorar la semana pasada.

Índice de Barthel de actividades de la vida diaria

Función	Puntuación	Aspecto a evaluar
COMIDA	10	Independiente para comer incluyendo capacidad para untar mantequilla, pelar fruta, etc.
	5	Necesita ayuda en algunas actividades para comer
	0	Necesita ayuda para alimentarse
ASEO	5	Independiente para lavarse la cara y los dientes, peinarse y afeitarse
	0	Necesita ayuda.
DEFECACIÓN	10	Continente
	5	Incontinente ocasional (una vez por semana o menos).
	0	Incontinente
MICCIÓN	10	Continente o capaz de mantener bolsa o catéter de orina sin ayuda
	5	Incontinente ocasional (una vez al día o menos) o precisa ayuda para el manejo del catéter y/o bolsa de orina
	0	Incontinente
BAÑO	5	Independiente entrar y salir: baño/ducha, capaz de lavarse sin ayuda
	0	Dependiente para el uso del baño o ducha
VESTIDO	10	Independiente para ponerse todas las ropas (incluyendo abrocharse botones, cremalleras, zapatos, etc.)
	5	Necesita alguna ayuda pero puede ponerse la mitad de la ropa.
	0	Necesita ayuda para ponerse más de la mitad de sus prendas.
USAR EL RETRETE	10	Independiente para entrar y salir del baño, desvestirse y vestirse suficientemente y limpiarse
	5	Necesita mínima ayuda para algunas actividades en la utilización del retrete
	0	Precisa gran ayuda para todas las actividades ligadas a la utilización del retrete
TRASLADO CAMA SILLA	15	Puede levantarse de la cama y sentarse sin ayuda
	10	Necesita supervisión o mínima ayuda para desplazarse de la cama al sillón
	5	Necesita la ayuda de 2 personas (o una fuerte y bien entrenada) para trasladarse de la cama al sillón pero puede estar sentado sin ayuda de dispositivos especiales
	0	Necesita ayuda de 2 personas o grúa para desplazarse. No puede estar sentado
CAMINAR	15	Independiente para caminar. Puede utilizar la ayuda de un bastón o andador
	10	Necesita supervisión o la ayuda de una persona para caminar
	5	Independiente en silla de ruedas
	0	Necesita más ayuda que la descrita para caminar
ESCALERAS	10	Independiente para subir y bajar escaleras
	5	Necesita ayuda para subir y bajar escaleras
	0	Incapaz de subir y bajar escaleras

Actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD)

Son las actividades encaminadas a la independencia y la relación social en el seno de la comunidad. Esta categoría incluye la realización de tareas en el hogar, el control sobre los asuntos económicos y la medicación, el uso de transportes, teléfono, etc. La escala más utilizada en las AIVD en la clínica (y la que nosotros hemos realizado en el presente trabajo) es el Índice de Lawton Y Brody.

Forma de evaluación del índice de Lawton y Brody^{305,306}

Se determinó la capacidad para realizar actividades instrumentales de la vida diaria (usar el teléfono, ir de compras, preparar la comida, cuidar la casa, lavar la ropa, utilizar medios de transporte, responsabilizarse de la medicación y manejo del dinero) mediante el índice de Lawton y Brody, valorando la independencia, la necesidad de cierta ayuda o de mucha ayuda.

Los puntos de corte propuestos son:

Puntuación	Dependencia
0	Totalmente dependiente
1-3	Dependencia elevada
4 -6	Dependencia moderada
7	Dependencia leve
8	Totalmente independiente

Índice de Lawton y Brody de actividades instrumentales de la vida diaria

Función	Puntuación	Aspecto a evaluar
CAPACIDAD DE USAR TELÉFONO	1	Utiliza el teléfono por iniciativa propia
	1	Es capaz de marcar bien algunos números familiares
	1	Es capaz de contestar al teléfono, pero no de marcar
	0	No es capaz de usar el teléfono
HACER COMPRAS	1	Realiza todas las compras necesarias independientemente
	0	Realiza independientemente pequeñas compras
	0	Necesita ir acompañado para hacer cualquier compra
	0	Totalmente incapaz de comprar
PREPARACIÓN DE LA COMIDA	1	Organiza, prepara y sirve las comidas por sí solo adecuadamente
	0	Prepara adecuadamente las comidas si se le proporcionan los ingredientes
	0	Prepara, calienta y sirve las comidas, pero no sigue una dieta adecuada
	0	Necesita que le preparen y sirvan las comidas
CUIDAR CASA	1	Mantiene la casa solo o con ayuda ocasional (para trabajos pesados)
	1	Realiza tareas ligeras, como lavar los platos o hacer las camas
	1	Realiza tareas ligeras, pero no puede mantener un adecuado nivel de limpieza
	1	Necesita ayuda en todas las labores de la casa
	0	No participa en ninguna labor de la casa
LAVADO DE ROPA	1	Lava por sí sola toda su ropa
	1	Lava por sí sola pequeñas prendas
	0	Todo el lavado de ropa debe ser realizado por otro
USO DE MEDIOS DE TRANSPORTE	1	Viaja sola en transporte público o conduce su propio coche
	1	Es capaz de coger un taxi, pero no usa otro medio de transporte
	1	Viaja en transporte público cuando va auxiliado con otra persona
	0	Sólo utiliza el taxi o el automóvil con ayuda de otros
	0	No viaja
MEDICACIÓN	1	Es capaz de tomar su medicación a la hora y con la dosis correcta
	0	Toma su medicación si la dosis le es preparada previamente
	0	No es capaz de administrarse su medicación
MANEJO DE SUS ASUNTOS ECONÓMICOS	1	Se encarga de sus asuntos económicos por sí solo
	1	Realiza las compras de cada día, pero necesita ayuda en las grandes compras, bancos...
	0	Incapaz de manejar dinero

EN EL GRUPO DE ENFERMAS DE CÁNCER DE MAMA

Variables clínicas:

- **Edad** en el momento del diagnóstico.
- **Localización** tumoral, lateralidad, bilateralidad y multifocalidad / multicentricidad.
- **Agregación familiar** de cáncer de mama. Debemos diferenciar entre Cáncer de Mama esporádico, Cáncer de Mama familiar y Cáncer de Mama hereditario.

Existe un pequeño porcentaje de enfermas con un CM menos necesitado de la influencia de factores ambientales para su desarrollo, porque tienen un mayor trasfondo hereditario. En nuestra investigación hemos seguido los criterios propuestos por Cortizo y cols³⁰⁷ para definir el Cáncer de Mama Familiar y el Hereditario, los cuales pueden ser usados con sencillez para identificar a estas familias:

- Definición de CM hereditario: Historia familiar de CM en 3 ó más parientes de primer o segundo grado (incluida la probando) en diferentes generaciones. En aquellas familias en las que los CM se concentran en la misma generación, solo se clasificaron como hereditarios si el CM de la probando correspondía a un CM bilateral y/o su edad de presentación era inferior o igual a 40 años.
- Definición de CM Familiar: Enfermas con CM con antecedentes familiares de CM que no se ajusten a la definición de CMH. En estos casos, los familiares tienen un riesgo excesivo (triple) de CM durante toda la vida comparados con la población sin antecedentes de CM.
- Definición de CM Esporádico: Enfermas con CM sin antecedentes familiares de CM.

Variables Histopatológicas:

- **Tipo Histológico:** El tipo histológico de los tumores malignos de la mama (Peter Rosen y por Juan Rosai) fue determinado en consonancia con los criterios expuestos por Fattaneh A. Tavassoli y Peter Devilee en la Clasificación Histológica de los Tumores de Mama y Órganos Genitales Femeninos, editada por la Organización Mundial de la Salud³⁰⁸.
- **Grado de diferenciación de los cánceres de mama:** En los carcinomas de mama, seguimos el sistema más utilizado en la actualidad, que es el de Scarff-Bloom-Richardson con la modificación de Nottingham introducida por Elston y Ellis. Este sistema de gradación combina la evaluación arquitectural (formación de túbulos-glándulas), el grado de atipia nuclear y el recuento de figuras de mitosis. A cada uno de los conceptos se le asigna una puntuación de 1-2-3.:
 - Formación tubular: (1: Túbulos en > del 75 % del tumor); (2: Túbulos en 10 % a 75 % del tumor) y (3: Túbulos en < del 10 % del tumor).

- Pleomorfismo nuclear: (1: Núcleos con mínima variación en tamaño y forma); (2: Núcleos con moderada variación en tamaño y forma) y (3: Núcleos con marcada variación en tamaño y forma).
- Contaje de mitosis por 10 campos de gran aumento: Las mitosis deben contarse solamente en la periferia del tumor y se comenzó por el área mitóticamente más activa. La puntuación según el número de mitosis está en relación con el objetivo y el tamaño del campo visual, así como con el tipo de microscopio utilizado, en nuestro caso se utilizó un microscopio Olympus BX 40, con un objetivo (x 40), con un diámetro de campo de 0,65 mm y un área del campo de 0,17 mm²:

MICROSCOPIO	<i>Leitz Ortholux</i>	<i>Nikon Labophot</i>	<i>Leitz Diaplan</i>
Objetivo.	x 25	x 40	x 40
Diámetro del campo (mm.)	0,59	0,44	0,63
Área del campo (mm²)	0,274	0,152	0,312
Contaje de mitosis			
1	0-9	0-5	0-11
2	10-19	6-10	12-22
3	> 20	>11	>23

El resultado final es una puntuación de 3-9 que nos da el grado histológico final siguiendo la siguiente relación:

GRADO	DIFERENCIACIÓN	PUNTUACIÓN
Grado I	Bien diferenciado	3 a 5 puntos
Grado II	Moderadamente diferenciado	6 a 7 puntos
Grado III	Pobremente diferenciado	8 a 9 puntos

- **Índice Pronóstico de Nottingham**

Seguimos los parámetros de finidos por el Grupo de Nottingham y modificado por Elston.

Índice Pronóstico de Nottingham (IPN).		
IPN = tamaño del tumor (cm) x 0,2 + grado del tumor (I a III) + axila (1: ganglios libres; 2:hasta tres ganglios con metástasis y 3:cuatro o más ganglios afectados)		
Pronóstico	Índice	Supervivencia a los 15 años
Bueno	<3,4	80%
Intermedio	3,41-5,41	42%
Malo	>5,41	13%

Variables de estadificación³⁰⁹:

- **Tamaño tumoral** (medición macro-microscópica del componente infiltrativo). En aquellos casos (< 5 % de la serie total) que no disponíamos del tamaño por anatomía patológica se consideró el tamaño estimado por ecografía y/o otras técnicas de imagen (mamografía y RM)
- **Afectación metastásica axilar:** positiva, negativa o no evaluada (pN)
- **Estadificación tumoral pTNM.**

Clasificación de los cánceres de mama en subtipos moleculares:

Fueron seleccionados en base a los perfiles de expresión inmunohistoquímicos. La clasificación molecular de los tumores se realizó mediante la estimación del porcentaje de células que mostraban una tinción característica, de acuerdo con el esquema que se muestra a continuación. En esta valoración sólo se ha tenido en cuenta el componente infiltrante

CLASIFICACIÓN DE LOS CM EN SUBTIPOS MOLECULARES				
SUBTIPO	MARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS			
	RE	RPg	HER-2	Diferenciación basal
Luminal A	+	+	-	+/-
	+	-		
	-	+		
Luminal B	+	+	+	+/-
	+	-		
	-	+		
HER-2	-	-	+	+/-
Tipo Basal	-	-	-	+ (≥1)
Todo Negativo	-	-	-	-

Inmunohistoquímica de los Cánceres de Mama

Estudio de los perfiles moleculares:

Gracias a trabajos previos de nuestro grupo de investigación pudimos conocer el perfil de expresión inmunohistoquímico de 1389 enfermas de la serie total de 3434 enfermas de cáncer de mama seguidas intensamente durante nuestro estudio.

La generosa colaboración de todo el equipo de investigación de patología mamaria del IPATIMUP (Instituto de Patología Molecular de la Universidad de Oporto) y en especial a su Director, el Profesor F.C. Schmitt, nos permitió construir, con nuestras muestras de tejido en parafina, microarrays de tejidos (TAM) que facilitaron el análisis de la expresión de múltiples marcadores inmunohistoquímicos de una manera simultánea. Estudiamos mediante esta técnica muestras de tejido tumoral mamario (fijadas con formol y posteriormente conservadas en parafina) de 431 enfermas (de

28 a 96 años) diagnosticadas de CM infiltrante entre los años 1978 y 1992. Todos estos casos han sido cuidadosamente revisados por dos patólogos con especial dedicación a la patología mamaria, sobre secciones teñidas con hematoxilina-esosina (H&E).

Con estos tejidos neoplásicos, se construyeron 12 bloques de tissue microarrays (TMA) con un grosor de 0,06 mm. de diámetro (Manual Tissue Arrayer, Beecher Instruments Inc.). Previamente habíamos seleccionado áreas representativas del tumor mediante la visualización de la sección teñida con H&E de cada bloque de parafina donante. Al menos dos cilindros de tejido se obtuvieron de cada espécimen y se depositaron en el bloque recipiente de parafina. En cada bloque TMA se incluyeron además otros tejidos diferentes al mamario que nos sirvieron como controles.

Después de la construcción de los TAM, se cortaron secciones tisulares de 2 μ m del tumor y se adhirieron a láminas de cristal (Polysine TM, Menzel-Glasse, Germany), para poder realizar el estudio inmunohistoquímico. Una sección teñida con H&E de cada bloque de TMA fue revisada para confirmar la presencia de áreas morfológicamente representativas de las lesiones originales.

Para poder aplicar la clasificación molecular a todos los CM, se evaluó la expresión de los marcadores de CM más frecuentemente estudiados, utilizando los anticuerpos descritos a continuación.

Anticuerpos utilizados en la tinción inmunohistoquímica de los Tissue Microarrays						
Antígeno	Anticuerpos primarios				Buffer recuperador antígeno	Método detección
	Clon	Origen	Incubación tiempo (min)	Dilución		
RE	SP1	Neomarkers	30	1:200	Citrato	Envision DAKO
RP	SP2	Neomarkers	30	1:300	Citrato	HRP-Polymer
HER-2	CB11	Neomarkers	30	1:400	Citrato	Envision DAKO
CK5	XM26	Neomarkers	30	1:50	Citrato	Envision DAKO
EGFR	31G7	Zymed	60	1:100	Pepsina	HRP-Polymer
P-cadherin	C56	BD Transduction	60	1:50	Tris-EDTA	HRP-Polymer
CK14	NCL- L- LL002	Novocastra	60	1:400	Tris-EDTA	HRP-Polymer

El anticuerpo primario fue detectado utilizando un anticuerpo secundario con HRP polymer, el Envision Detection System (DAKO Cytomation Envision System HRP; DAKO Corporation, Carpinteria, CA, USA) o un anticuerpo secundario biotinilado y complejo streptavidin-peroxidada de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes; ambos métodos utilizando el DAB como cromógeno.

La expresión de RE y RPg fue graduada midiendo su intensidad (Intensidad: 0 = negativa; 1 = débil; 2 = moderada; 3 = fuerte) y la extensión (Extensión: 0 = negativa; 1 = 1-10%; 2 = 11-20%; 3 = 21-30%; 4 = 31-40%; 5 = 41-50%; 6 = 51-60%; 7 = 61-70%; 8 = 71-80%; 9 = 81-90%; 10 = 91-100% de los núcleos teñidos). Los casos fueron considerados negativos si el score (intensidad+extensión era igual a tres), y positivos si el score (era mayor de tres).

La tinción HER-2 fue graduada de acuerdo al score Dako, y los marcadores EGFR, P-cadherina, CK 14 y CK 5 fueron considerados positivos si al menos un 10% de las células tumorales estaban teñidas.

El resto de los CM de los que conocemos su perfil de expresión molecular (n = 958) se debe a series caracterizadas en otros proyectos previos de nuestro grupo de investigación (n = 150) o bien dentro de la propia actividad asistencial de rutina de nuestro hospital (n = 808).

De cada uno de los carcinomas estudiados se seleccionó un bloque de parafina para estudio inmunohistoquímico, procurando que incluyese neoplasia y tejido mamario sano. Siguiendo los pasos habituales y el método de estreptavidina peroxidasa se utilizaron los siguientes anticuerpos: Receptor Estrogénico (Novo Castra, clon SP1, dilución 1: 50). Receptor de Progesterona (Novo Castra, clon 1E2, dilución 1:50). Proteína p53 (Novo Castra, clon DO-7, dilución 1: 50). HER-2 (Novo Castra, clon 4B5, dilución 1: 50). Ki-67 (Mib-1) (Master Diagnóstico, clon 30-9, dilución 1: 50). E-cadherina (Dako, clon NCH-38, dilución: 1:50).

La expresión de Receptores de Estrógenos y de Progesterona fue graduada por métodos inmunohistoquímicos, siguiendo para su cuantificación el sistema de cinco grados propuesto por Sannino y Shousa y recomendado por Schmitt y Ponsa, que tiene en cuenta la intensidad y el porcentaje de tinción. En este sistema, la intensidad de marcaje está dividida en: 1 punto (moderada) y 2 puntos (fuerte). El porcentaje de células tumorales marcadas se valora en: 1 punto (Si las células marcadas son ocasionales o hasta 1/3), 2 puntos (Si las células marcadas son hasta 2/3) y 3 puntos (Si las células marcadas son más de 2/3). Siguiendo este sistema, aunque tenga sus limitaciones, hemos considerado:

Negativo	No se observan células tumorales marcadas
Positivo +	Presencia de células ocasionales marcadas
Positivo ++	Grado 1 = Porcentaje (1) x Intensidad (1) Hasta 1/3 de células marcadas con intensidad moderada
Positivo +++	Grado 2 a 4 = 2 x 1, 2 x 2 ó 3 x 1. Hasta 2/3 de células marcadas con intensidad moderada o fuerte, o intensidad moderada en más de 2/3.
Positivo ++++	Grado 6 = 3 x 2. Tinción de intensidad fuerte en más de 2/3.

Para Schmitt y cols este método ha demostrado la siguiente equivalencia:

Receptores	Método inmunohistoquímico
Recep. Hormonales negativos	Todos los casos negativos o positivos (+).
Recep. Hormonales positivos	El 80 % de los casos positivos (+++) Casi el 100% de los casos positivos (++++)

Los casos positivos (++) son los que ofrecen mayor discordancia, pero estos casos son infrecuentes.

Para la valoración de la expresión p53 se siguió un sistema idéntico al descrito para los receptores hormonales.

Para la valoración del índice de proliferación, hemos decidido escoger como puntos de corte para el anticuerpo monoclonal Ki-67 (MIB-1):

Índice proliferativo	Cuantificación
Bajo	Menos del 10 %
Moderado	Entre el 11 y el 20 %
Alto	Mayor del 20 %

La determinación de la expresión de HER-2/neu (c-erbB-2) por inmunohistoquímica presenta una gran ventaja sobre el estudio de productos de otros genes, ya que en la casi totalidad de los casos en que existe una tinción de membrana para el HER-2 está asociada a una amplificación real del gen demostrado por técnicas de biología molecular. El HER-2 solo se consideró POSITIVO, cuando la tinción (moderada o intensa: +++) de la membrana era positiva en más del 80 % de las células neoplásicas. Sólo en aquellos casos que fueron considerados como dudosos (++) se realizaron estudios mediante técnicas de hibridación *in situ* fluorescente (FISH) empleando sondas específicas para el gen ERBB-2 (17q12-21) y para el centrómero del cromosoma 17 (D17Z1). Se realizó un recuento de señales sobre al menos 20 núcleos interfásicos en las áreas de carcinoma infiltrante. Se consideró que el gen está amplificado si la *ratio* media ERBB-2/Media D17Z1 fue $> 2,2$.

La expresión de CK 5 fue considerada positiva si al menos un 10% de las células tumorales estaban teñidas.

En un pequeño porcentaje de casos, diagnosticados recientemente (2008 y 2009), la inmunotinción comenzó a ser valorada mediante el VIAS (Sistema de Análisis de Imagen de Ventana).

Variable Curvas de Supervivencia

Para optimizar el seguimiento, y así perder el menor número de casos posible, nos hemos ayudado de la:

- Creación de un registro de esquelas que hemos informatizado y mantenemos actualizado desde 1974 hasta la actualidad. En nuestro medio no existen registros públicos de este tipo a los que pudiésemos tener acceso.
- En nuestra base de datos, figura el médico de familia de cada una de las enfermas. Cuando nos fue necesario, contactamos personalmente con los médicos de atención primaria para completar datos clínicos del seguimiento.
- En un porcentaje significativo de enfermas que habían fallecido hemos tenido acceso y revisado la historia clínica electrónica IANUS y/o en papel del propio centro de salud. por supuesto, además de revisar la propia historia del hospital.
- En aquellos casos en los que hubo cambios en la domiciliación, en el número de teléfono, fallos en la identificación de las enfermas en los registros, agravados cuando ésta había fallecido, fueron solucionados mediante consulta telefónica a algún familiar directo localizado a través de nuestro registro de esquelas, preguntando a los vecinos de la última dirección conocida o consultando los archivos de otros hospitales de la zona (Hospital do Meixoeiro y Centro Médico POVISA). En último término consultamos el registro de las empresas funerarias de la localidad.
- Nos está siendo muy útil revisar todos los resultados de las citologías y/o biopsias ginecológicas que llevan a cabo todas las enfermas de CM en el contexto de las revisiones oncológicas. Esto se ha hecho de manera prospectiva desde 1989 al revisar periódicamente los historiales clínicos. Posteriormente, y ya de una manera sistemática y protocolizada, las citotécnicas de anatomía patológica del Hospital Xeral de Vigo vienen colaborando – generosa y desinteresadamente – facilitando esta información casi de manera automática- lo que nos permite registrar en nuestra base de datos cualquier hallazgo patológico en relación con la patología ginecológica. Esta colaboración tan valiosa la venimos manteniendo activa desde hace casi dos décadas.

Supervivencia global del Cáncer de Mama

Las curvas analizadas en relación con la serie de CM fue la supervivencia global para el cáncer de mama. En las diferentes curvas analizadas, el tamaño de la muestra (siempre superior a las 1000 enfermas) lo consideramos suficiente para excluir la existencia de sesgos de relevancia pronóstica.

Se consideró el tiempo de vida de la enferma desde que entró en el estudio (fecha del diagnóstico anatomopatológico) hasta la fecha en que la enferma fallece, de forma que no se distinguió

entre muertes por cáncer de mama y muertes por otras causas. En aquellos casos en los que la enferma continuaba viva, se registró la fecha del último control clínico en el que se tuviese constancia del estado de la misma. Aclaramos que más del 95 % de las 2434 enfermas incluidas en este estudio han podido ser monitorizadas - desde el momento del diagnóstico – hasta Junio 2011, de una manera muy intensa y exhaustiva. Los resultados se comunican con los intervalos de confianza además de los niveles de significación estadística.

E -EVALUACIÓN ESTADÍSTICA DE LOS RESULTADOS

Los datos obtenidos en este estudio se introdujeron en una base elaborada en el programa Microsoft Excel. El análisis y tratamiento estadístico de los datos se realizó mediante el paquete informático SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Inc., Chicago, Illinois, USA) versión 15.0 para Windows, con licencia de la Facultad de Informática de la Universidad de La Coruña.

El estudio estadístico comprendió tres aspectos. Un primer apartado descriptivo, un segundo apartado centrado en la estadística comparativa y un tercero, dedicado al análisis de supervivencia y la aparición de metástasis o recidiva tumoral.

En el apartado descriptivo se realizó un análisis de la distribución de frecuencias en el caso de variables cualitativas, y se realizó el estudio sobre las medidas de posición central y dispersión en el tratamiento de las variables cuantitativas

La comparación entre variables cualitativas se realizó mediante el test del chi-cuadrado; cuando los casos esperados fueron menor que 5, se aplicó el test exacto de Fisher si la tabla era de 2x2 o la corrección de Yates en tablas de más de 2x2.

La comparación entre variables cuantitativas, previa verificación de normalidad mediante prueba de Kolmogórov-Smirnov, mediante el test t-Student si la variable categórica es dicotómica o el test ANOVA (análisis de la varianza) en caso de presentar más categorías. Para la prueba de homogeneidad de las varianzas utilizamos el estadístico de Levene. En caso de que $p > 0,05$ asumíamos varianzas iguales, aplicando entonces el Test de Bonferroni. En caso contrario, no asumiendo varianzas iguales ($p < 0,05$) aplicamos el test T2 de Tamhane. La comparación entre variables continuas se realizó mediante el test de correlación de Pearson.

El primer paso para determinar la función de supervivencia fue el cálculo del tiempo de supervivencia de todas las enfermas. Con estos datos se pudo confeccionar las curvas de supervivencia. Como las mujeres con Cáncer de Mama y las del Grupo Control (Población General) entraron en el estudio en distintos momentos, otras fallecieron y otras continúan vivas cuando se hace el análisis final del estudio, el tiempo de observación de cada una de ellas es distinto.

El método que hemos seguido para estimar la función de supervivencia $S(t)$ y obtener la probabilidad de sobrevivir a lo largo del tiempo dependiendo de cada una de las variables estudiadas, fue el método del producto límite de Kaplan-Meier, útil para cualquier número de enfermos. Este método al igual que el método actuarial o tabla de vida, utiliza el concepto de probabilidad condicionada, esto es, se agrupa el tiempo en intervalos (en nuestro caso en meses) y tomando uno de ellos, los cálculos de la supervivencia miden la probabilidad de que habiendo llegado vivo al final de uno de esos intervalos de tiempo, sobreviva al final del siguiente, lo cual depende a su vez de la probabilidad del haber llegado vivo al comienzo de dicho intervalo.

Posteriormente, para detectar las diferencias entre las curvas de supervivencia según las variables analizadas hemos utilizado el test de Log Rank.

El test de Log Rank se basa en la asignación a los casos del estudio de unas puntuaciones dependientes del logaritmo de la función de supervivencia. Para ello utilizamos el programa estadístico informático SPSS.15, quien de forma automática confecciona una tabla que recoge los datos necesarios para el cálculo de un valor estadístico, que bajo la hipótesis de diferencia nula se demuestra que se distribuye según una ley normal tipificada. Una vez obtenido, bastará con comprobar que es mayor de 1,96 para rechazar la hipótesis nula y poder afirmar, por tanto, que ambos grupos se comportan de una forma significativamente distinta ($p < 0,05$).

Para que nuestros resultados fueran lo más rigurosos posibles, hemos logrado hacer un seguimiento exhaustivo de todas las mujeres incluidas en la cohorte original: 3434 enfermas de cánceres de mama y 705 mujeres del grupo control, representando a la población general.

Hemos tratado de evitar los sesgos más habituales en los estudios pronósticos:

- **Sesgo de agrupamiento.**- Mediante el diseño y el análisis de los resultados hemos tratado de evitar que existan variables que se asocien a la aparición del evento (recidiva y/o *éxitus*). En algunos casos, eliminando los carcinomas in situ, conseguimos hacer la serie más homogénea.
- **Sesgo de migración.**- Las pérdidas (censuras) en el seguimiento son aleatorias, sin relación con ninguna variable pronóstica.
- **Sesgo de medición.**- En estudios como el nuestro, sobre cáncer de mama y/o población general, este sesgo es mínimo y sólo suele afectar a la supervivencia libre de enfermedad. Pero en relación a esto: se realizaron los mismos esfuerzos diagnósticos en todas las enfermas y en la población general en quienes se sospechaba un nuevo diagnóstico de cáncer, una posible recidiva local o sistémica, dado que fueron atendidas en los mismos departamentos hospitalarios (Complejo Hospitalario Universitario de Vigo).
- **Fenómeno de Will Rogers.** Este sesgo pudo evitarse parcialmente, ya que todas las enfermas fueron tratadas en el mismo hospital. Aunque para los análisis realizados en nuestra Tesis este fenómeno de Will Rogers carece de significación estadística, si debemos señalar que, el mero hecho de que todas las enfermas fueron diagnosticadas y tratadas durante un período tan largo (enero de 1974 a septiembre de 2010) - podría considerarse como una cohorte histórica -, ya que ha habido medios diagnósticos y/o tratamientos sustancialmente diferentes a lo largo de estos 36 años.
- **Sesgo de temporalidad.** En el estudio caso-control, al excluir a las enfermas de CM diagnosticadas antes de enero de 2000, hemos evitado el sesgo de la temporalidad: ya que conocemos que con el paso de las décadas la esperanza de vida en la población general viene

aumentando paulatinamente. Este incremento de la esperanza de vida también afectará – lógicamente - a la población femenina con cáncer de mama libre de enfermedad metastásica.

F.- ESTRUCTURA DEL TRABAJO Y TRATAMIENTO DE LA BIBLIOGRAFÍA

La estructura completa de esta tesis doctoral, redacción y edición, obedecen a lo recomendado para tesis doctorales en medicina. La bibliografía utilizada para la presente investigación procede de los archivos de las Bibliotecas del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Facultad de Medicina de Santiago, del IPATIMUP (Oporto) y del SERGAS. Así mismo se consultó el Medline (PubMed) a través de Internet.

La bibliografía se clasificó por orden de aparición en el texto, siguiendo las normas actualizadas del grupo de Vancouver.

4.-RESULTADOS

SEGUIMIENTO DEL GRUPO CONTROL

Tabla 20.-Mortalidad global a los tres años y medio de la serie control por grupos de edad

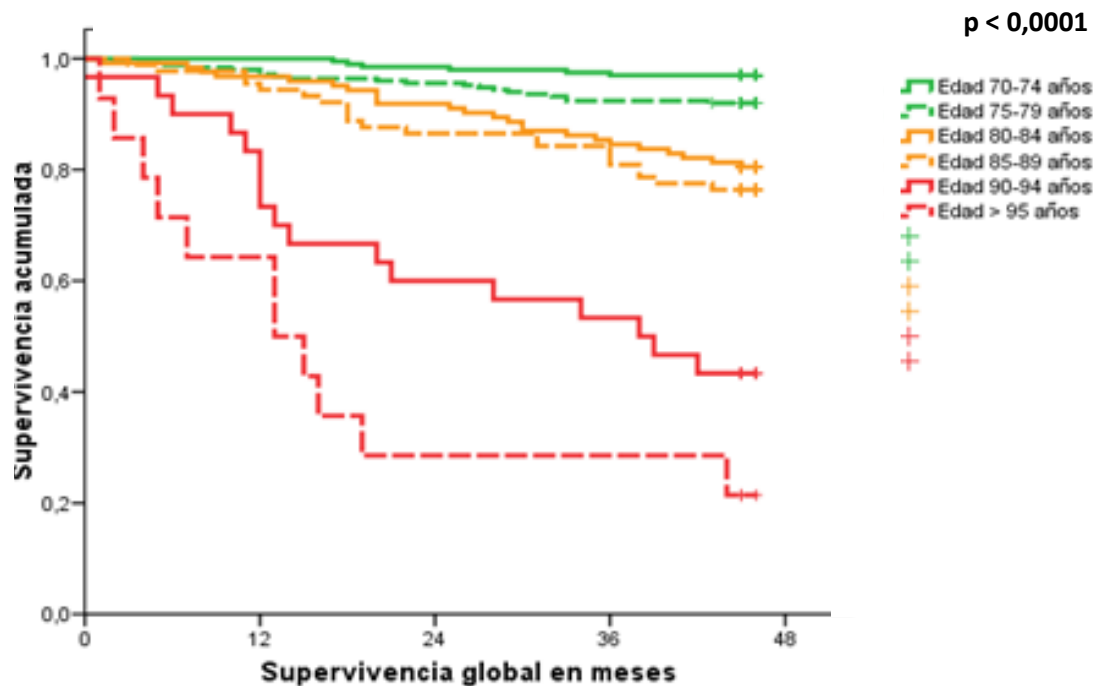
GRUPOS DE EDAD	N° total	N° de fallecidas	Censurado	
			N°	Porcentaje
70-74 años	199	6	193	97,0%
75-79 años	250	20	230	92,0%
80-84 años	123	24	99	80,5%
85-89 años	89	21	68	76,4%
90-94 años	30	17	13	43,3%
≥ 95 años	14	11	3	21,4%
Total	705	99	606	86,0%

Tabla 21.-Supervivencia en meses por grupos de edad de la serie control

GRUPOS DE EDAD	Media (a)			
	Estimación en meses	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
70-74 años	45,357	,274	44,819	45,895
75-79 años	43,920	,492	42,955	44,885
80-84 años	42,008	,874	40,294	43,722
85-89 años	40,719	1,184	38,398	43,040
90-94 años	30,500	3,017	24,588	36,412
≥ 95 años	19,786	4,562	10,845	28,726
Total	42,538	,367	41,818	43,257

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

Gráfica 12.- Curva de supervivencia de la población general estratificada por grupos de edad (n = 705 mujeres ≥ 70 años)



El grupo control está constituido por 705 mujeres ≥ 70 años. Representa a la población femenina en general y fue obtenido de forma aleatoria en el área sur de la provincia de Pontevedra.

En el análisis de la supervivencia de este grupo control, se estratificó la edad en grupos de 5 años y fueron seguidas durante tres años y medio. Como puede observarse la mortalidad aumenta con la edad y a partir de los 90 años la mortalidad alcanza el 56,7% a los 3 años y medio de seguimiento.

De la misma forma, las curvas de supervivencia permiten observar de manera muy gráfica como la supervivencia estimada en meses resulta ser inferior en relación a los grupos de edad, de manera que cuanto mayor es la edad de la mujer menor es la curva de supervivencia ($p < 0,0001$).

Tabla 22.-Prevalencia de cáncer de mama en la población general (Grupo Control)

GRUPO CONTROL mujeres ≥ 70 años	Nº de mujeres	Nº mujeres con CM previo	% de CM previo
70 – 79 años	449	16	3,5 %
80 – 89 años	212	8	3,7 %
≥ 90 años	44	3	6,8 %
TOTAL	705	27	3,8 %

La prevalencia del CM en la población general, en este grupo de edad (mujeres ≥ 70 años), estimada a través del estudio de este grupo control fue del 3,8 % CM. Por grupos de edad, las mujeres ≥ 90 años presentan la mayor acumulación de CM: con una prevalencia del 6,8 %.

Tabla 23.-Casos acumulados de cáncer de mama en la población general (Grupo Control)

GRUPO CONTROL SIN CM PREVIO Mujeres ≥ 70 años	Nº de mujeres	Casos acumulados de CM al seguimiento		
		1 año %(n)	2 años %(n)	3 años y medio %(n)
70 – 79 años	433	0,4 %(2)	0,9 %(4)	1,3 %(6)
80 – 89 años	204	0 % (0)	1,4 %(3)	2,4 %(5)
≥ 90 años	41	2,4 %(1)	2,4 %(1)	2,4 %(1)
TOTAL	678	0,4 % (3)	1,1% (8)	1,7% (12)

Al excluir a aquellas mujeres del grupo control que previamente habían sido diagnosticadas de CM (n= 27), establecimos el seguimiento durante 3 años y medio de las 678 mujeres sin CM para estudiar la frecuencia de aparición del CM. Cuantificamos los nuevos diagnósticos de CM en relación con el seguimiento: al año, a los dos años y al final del seguimiento (3 años y medio). Además, los pudimos estudiar estratificándolos por grupos de edad de 10 años.

El 1,7% del total de mujeres fueron diagnosticadas de CM durante los 3 años y medio que duró el seguimiento. Llama la atención que las mujeres ≥ 80 años tienen casi el doble de CM (2,4 %) que las mujeres de la franja etárea 70-79años (1,3%).

ESTUDIO CASO-CONTROL

SUPERVIVENCIA GLOBAL

Tabla 24.-Supervivencia global entre el grupo control vs grupo CM, a los tres años y medio de seguimiento, entre las mujeres ≥ 70 años

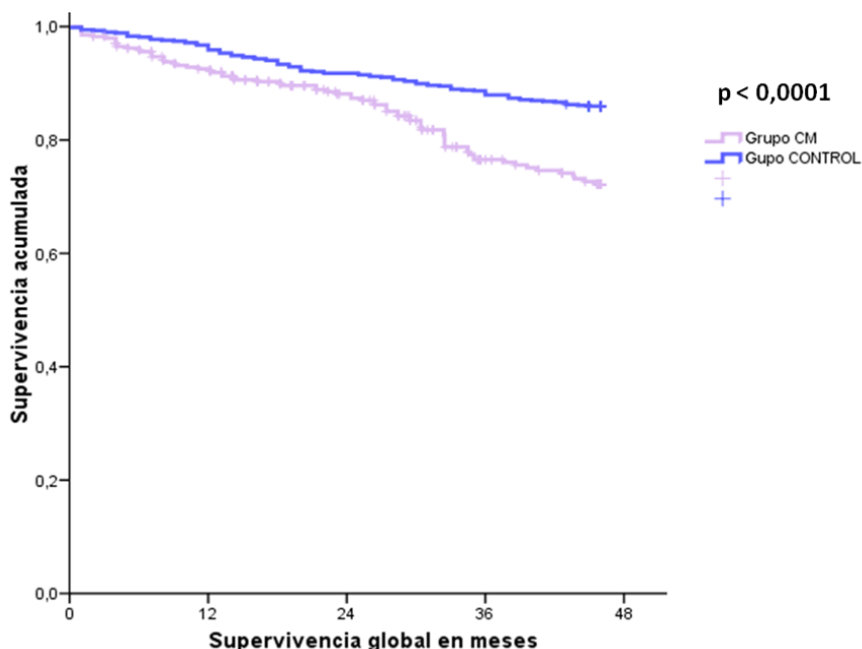
Mujeres ≥ 70 años	N° total	N° de fallecimientos	Censurado	
			N°	Porcentaje
Grupo CM	343	75	268	78,1%
Grupo CONTROL	705	99	606	86,0%

Tabla 25.-Supervivencia en meses del grupo control vs grupo CM

Mujeres ≥ 70 años	Media (a)			
	Estimación en meses	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
Grupo CM	39,741	,700	38,369	41,113
Grupo CONTROL	42,538	,367	41,818	43,257

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

Gráfica 13.- Curva de supervivencia del grupo control vs grupo cáncer de mama



Al comparar la mortalidad - por cualquier causa - de la población general (grupo control) frente a la mortalidad del grupo de las enfermas con CM, se observa que la mortalidad de las enfermas con CM es mayor que la del grupo control: registrándose un 14 % de muertes en el grupo control frente al 22 % en el grupo con cáncer de mama ($p < 0,001$).

Tabla 26.-Supervivencia global a los tres años y medio: grupo control vs cáncer de mama

GRUPO DE EDAD	Mujeres ≥ 70 años	N° total	N° de fallecimientos	Censurado	
				N°	Porcentaje
70-79 años	Grupo CM	219	35	184	84,0%
	Grupo CONTROL	449	26	423	94,2%
80-89 años	Grupo CM	112	32	80	71,4%
	Grupo CONTROL	212	45	167	78,8%
≥ 90 años	Grupo CM	12	8	4	33,3%
	Grupo CONTROL	44	28	16	36,4%

Tabla 27.-Supervivencia en meses: grupo control vs cáncer de mama

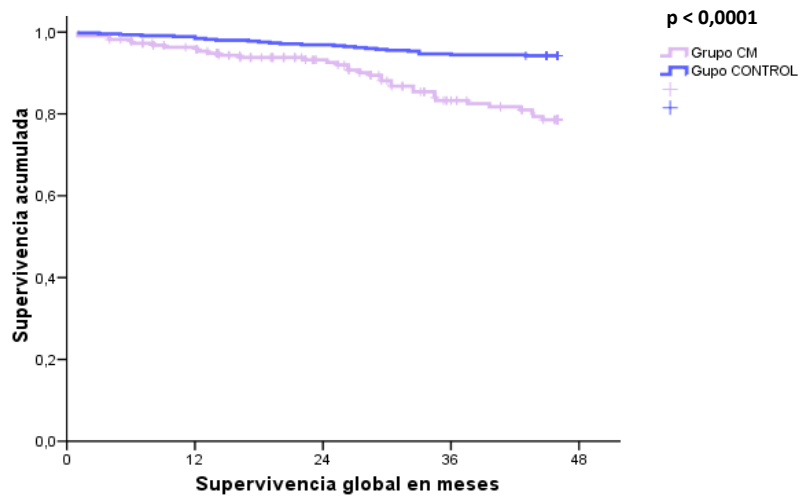
GRUPOS DE EDAD	Mujeres ≥ 70 años	Media (a)			
		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
				L. inferior	L. superior
70-79 años	Grupo CM	41,780	,724	40,360	43,199
	Grupo CONTROL	44,557	,302	43,965	45,148
80-89 años	Grupo CM	37,452	1,398	34,712	40,192
	Grupo CONTROL	41,467	,712	40,072	42,862
≥ 90 años	Grupo CM	23,496	4,648	14,386	32,605
	Grupo CONTROL	27,091	2,627	21,941	32,240

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

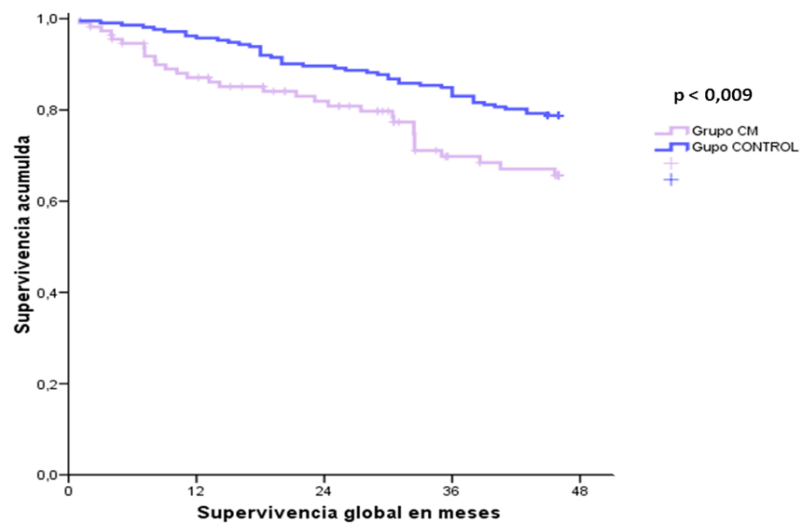
Esta mayor mortalidad del grupo con CM vs grupo control se mantiene en todos los grupos de edad, estratificados en 10 años, excepto en las mayores de 90 años.

A partir de los 90 años: la esperanza de vida disminuye por la comorbilidad asociada (múltiples patologías) lo que conlleva que las curvas de supervivencia se igualen a las que presentan las mujeres con CM (Gráficos 14-16).

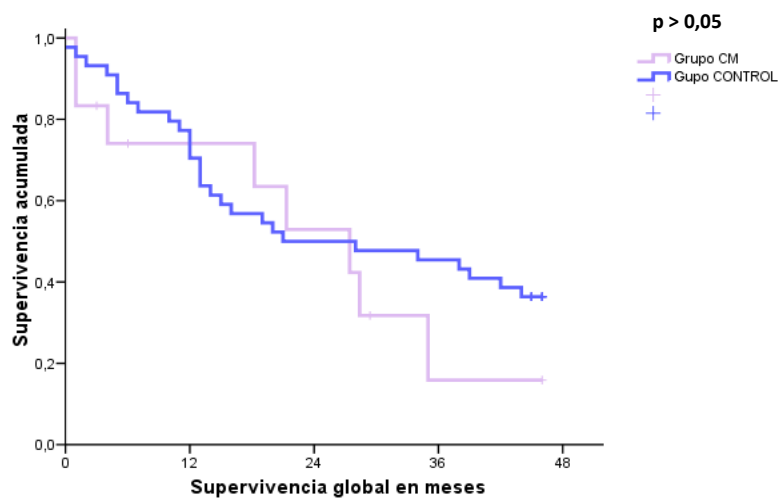
Gráfica 14.- Curva de supervivencia mujeres entre 70-79 años: grupo control vs CM



Gráfica 15.- Curva de supervivencia mujeres entre 80-89 años: grupo control vs CM



Gráfica 16.- Curva de supervivencia mujeres mayores de 90 años: grupo control vs CM



SEGUIMIENTO DEL GRUPO CONTROL EN RELACIÓN CON EL GRADO DE DEPENDENCIA (ÍNDICE DE KATZ)

Tabla 28.-Mortalidad global grupo control – según I. de Katz - vs grupo total de CM

Índice de KATZ	N° total	N° de fallecimientos	Censurado	
			N°	Porcentaje
Ausencia de incapacidad o incapacidad leve (0-1)	582	34	548	94,2%
Incapacidad moderada (2-3)	50	18	32	64,0%
Incapacidad severa (4-6)	73	47	26	35,6%
CM	343	75	268	78,1%

Tabla 29.- Supervivencia en meses: grupo control – según I. de Katz - vs grupo total de CM

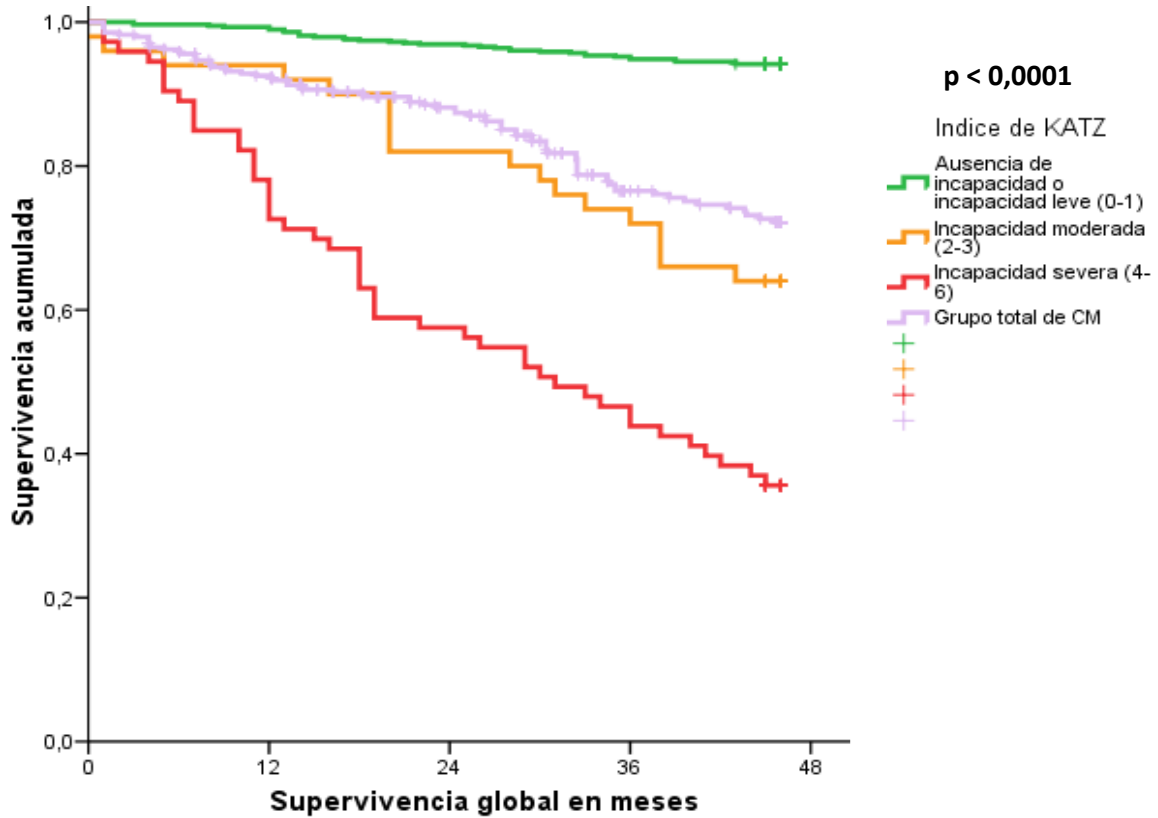
Índice de KATZ	Media (a)			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			L. inferior	L. superior
Ausencia de incapacidad o incapacidad leve (0-1)	44,649	,251	44,157	45,142
Incapacidad moderada (2-3)	38,040	1,857	34,400	41,680
Incapacidad severa (4-6)	28,781	1,918	25,021	32,541
CM	39,741	,700	38,369	41,113

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

Al analizar el grado de dependencia (I. de KATZ) en el grupo control se observa que la mortalidad aumenta con el nivel de dependencia: siendo del 64,3 % entre las que presentan una incapacidad severa frente a sólo el 5,8 % que presentan aquellas que no tienen incapacidad o es de grado leve.

Cuando comparamos a las mujeres del grupo control con incapacidad severa y moderada frente al grupo de CM – consideradas globalmente -; las mujeres con incapacidad severa o moderada tienen una mayor mortalidad que las del grupo del cáncer de mama ($p < 0,0001$).

Gráfica 17.- Curva de supervivencia grupo control – según I. de Katz - vs grupo total de CM



Al analizar las curvas de supervivencia, podemos observar gráficamente como la mortalidad aumenta con el nivel de dependencia - estratificado por índice de KATZ – en el grupo control. En color violeta se representa la curva de supervivencia del grupo total de CM - sin estratificar por Índice de Katz -. La mortalidad es mayor en el grupo control con incapacidad severa ($<0,0001$).

Seguimiento del grupo control en relación con el grado de dependencia (Índice de KATZ) estratificado por grupos de edad

Tabla 30.- Mortalidad estratificada por edad: grupo control – I. de Katz - vs grupo con CM

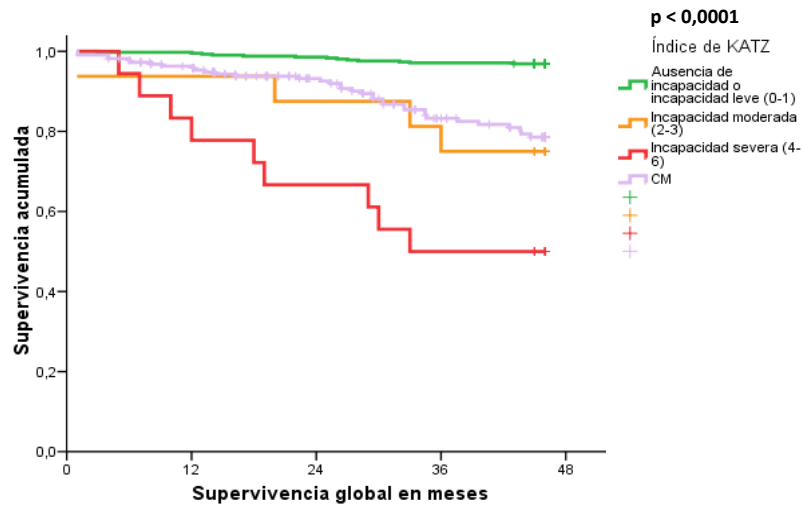
GRUPOS DE EDAD	Índice de KATZ	N° total	N° de fallecimientos	Censurado	
				N°	Porcentaje
70-79 años	Ausencia o incap. leve (0-1)	415	13	402	96,9%
	Incapacidad moderada (2-3)	16	4	12	75,0%
	Incapacidad severa (4-6)	18	9	9	50,0%
	CM	219	35	184	84,0%
80-89 años	Ausencia o incap. leve (0-1)	152	16	136	89,5%
	Incapacidad moderada (2-3)	26	9	17	65,4%
	Incapacidad severa (4-6)	34	20	14	41,2%
	CM	112	32	80	71,4%
≥ 90 años	Ausencia o incap. leve (0-1)	15	5	10	66,7%
	Incapacidad moderada (2-3)	8	5	3	37,5%
	Incapacidad severa (4-6)	21	18	3	14,3%
	CM	12	8	4	33,3%

Tabla 31.- Supervivencia global por edad: grupo control – Í. de Katz - vs grupo con CM

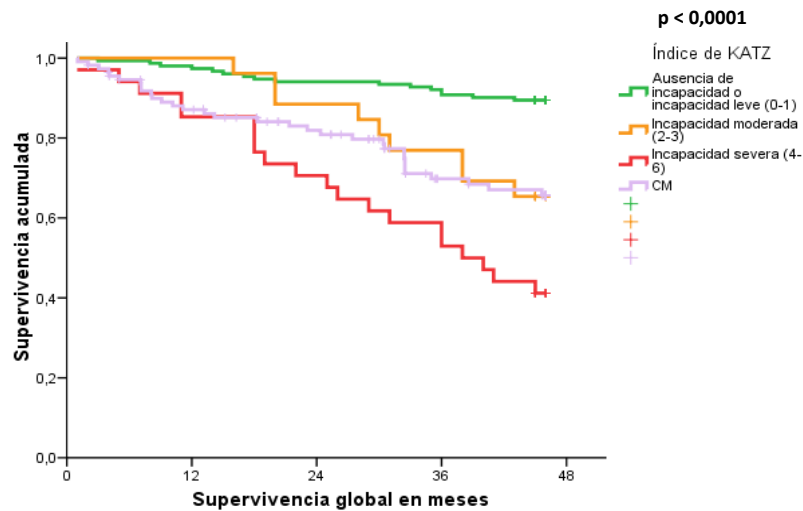
GRUPOS DE EDAD	Índice de KATZ	Media (a)			
		Estimación en meses	Error típico	I de confianza al 95%	
				L. inferior	L. superior
70-79 años p < 0,0001	Ausencia o incap. leve (0-1)	45,270		44,842	45,698
	Incapacidad moderada (2-3)	40,125	3,073	34,102	46,148
	Incapacidad severa (4-6)	32,056	3,677	24,848	39,263
	CM	41,780	,724	40,360	43,199
80-89 años p < 0,0001	Ausencia o incap. leve (0-1)	43,579	,658	42,288	44,870
	Incapacidad moderada (2-3)	40,231	1,856	36,593	43,869
	Incapacidad severa (4-6)	32,971	2,503	28,064	37,877
	CM	37,452	1,398	34,712	40,192
≥ 90 años p < 0,006	Ausencia o incap. leve (0-1)	38,333	3,148	32,164	44,503
	Incapacidad moderada (2-3)	26,750	6,449	14,111	39,389
	Incapacidad severa (4-6)	19,048	3,403	12,378	25,717
	CM	23,496	4,648	14,386	32,605

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

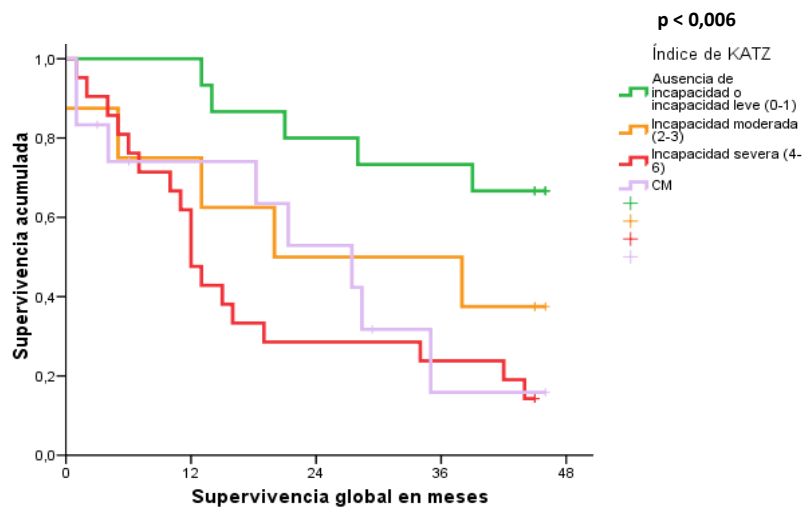
Gráfica 18.- Curva de supervivencia 70-79 años: grupo control -I. Katz -vs grupo CM



Gráfica 19.- Curva de supervivencia 80-89 años: grupo control -I. Katz -vs grupo CM



Gráfica 20.- Curva de supervivencia ≥ 90 años: grupo control -I. Katz -vs grupo CM



SEGUIMIENTO DEL GRUPO CONTROL EN RELACIÓN CON EL GRADO DE DEPENDENCIA (ÍNDICE DE BARTHEL)

Tabla 32.- Mortalidad global grupo control – según I. de Barthel - vs grupo total de CM

Índice de BARTHEL	N° total	N° de fallecidas	Censurado	
			N°	Porcentaje
Totalmente dependiente (<20)	28	20	8	28,6%
Dependiente grave (20-60)	46	29	17	37,0%
Dependiente moderado (61-90)	105	29	76	72,4%
Dependiente leve (91-99)	110	5	105	95,5%
Totalmente independiente (100)	410	16	394	96,1%
CM	343	75	268	78,1%

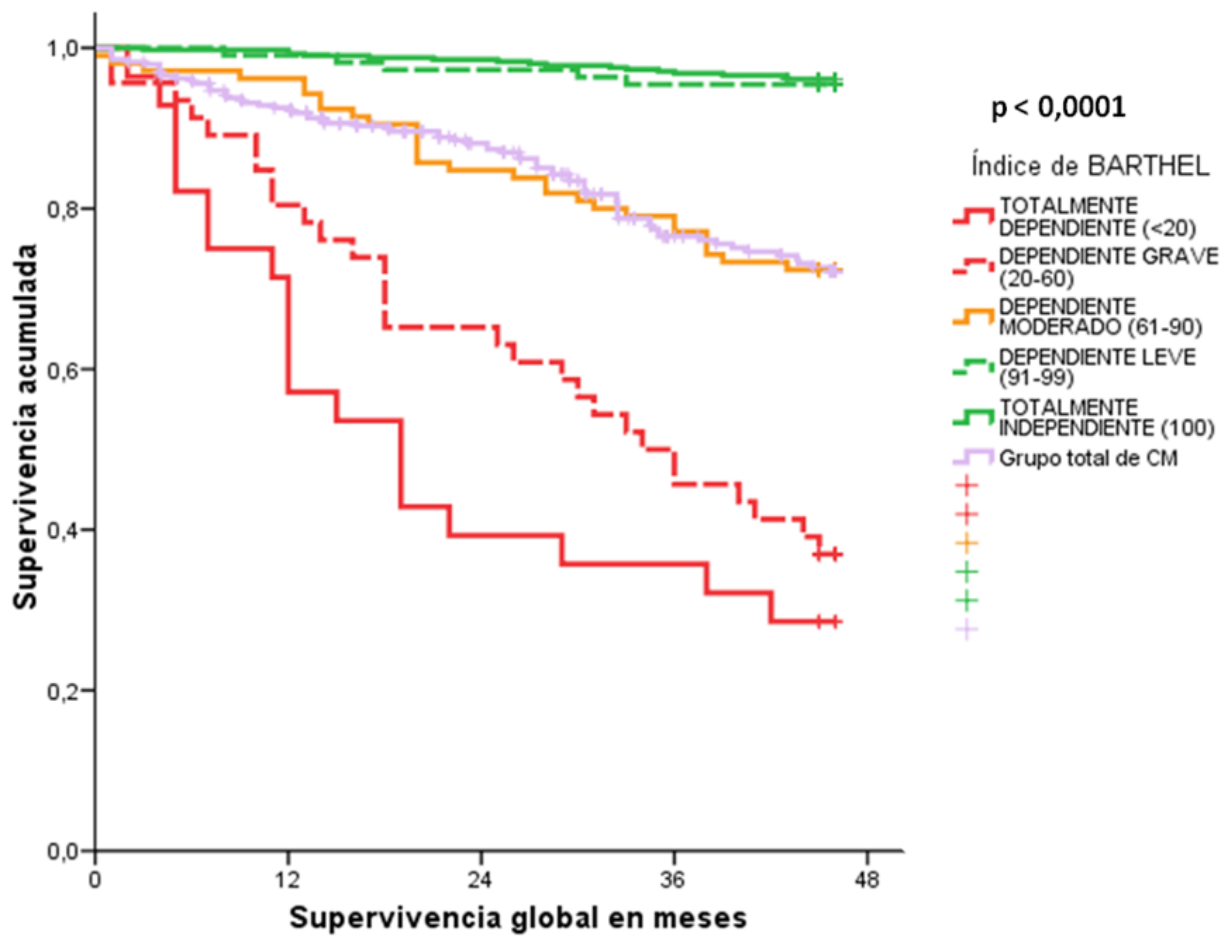
Tabla 33.- Supervivencia en meses: grupo control – según Í. de Barthel - vs grupo total CM.

Índice de BARTHEL	Media (a)			
	Estimación	Error típico	Int. de confianza al 95%	
			L. inferior	L. superior
Totalmente dependiente (<20)	23,750	3,167	17,542	29,958
Dependiente grave (20-60)	30,630	2,318	26,088	35,173
Dependiente moderado (61-90)	39,638	1,173	37,338	41,938
Dependiente leve (91-99)	44,855	,535	43,805	45,904
Totalmente independiente (100)	45,227	,222	44,793	45,661
CM	39,741	,700	38,369	41,113

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

De igual forma observamos una mayor mortalidad en relación directa grado de dependencia establecido por índice de BARTHEL en los diferentes estratos de edad al compararlo con el grupo del cáncer sin estratificar (<0,0001).

Gráfica 21.- Curva de supervivencia mujeres grupo control en relación a los índices de dependencia -I. Barthel- vs grupo con cáncer de mama



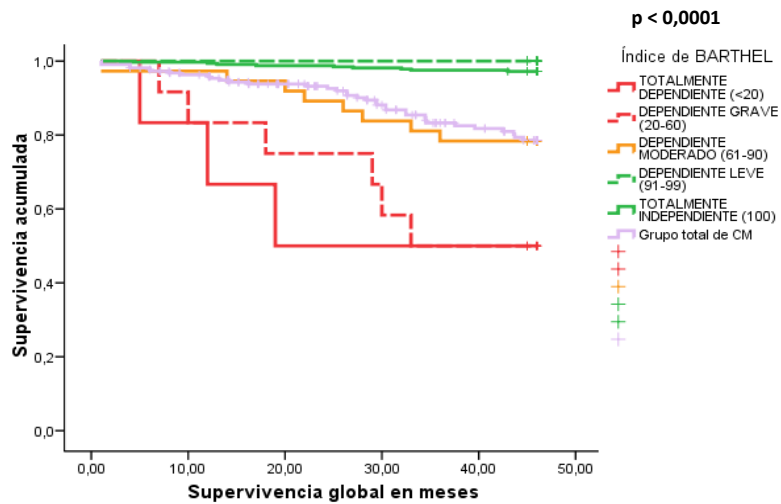
Al analizar las curvas de supervivencia, podemos observar gráficamente como la mortalidad aumenta con el nivel de dependencia - estratificado por índice de BARTHEL – en el grupo control. En color rosa se representa la curva de supervivencia del grupo total de CM - sin estratificar -. La mortalidad es mayor en los grupo control con dependencia grave o totalmente dependientes (<0,0001)

Seguimiento del grupo control en relación con el grado de dependencia (Índice de BARTHEL) estratificado por grupos de edad

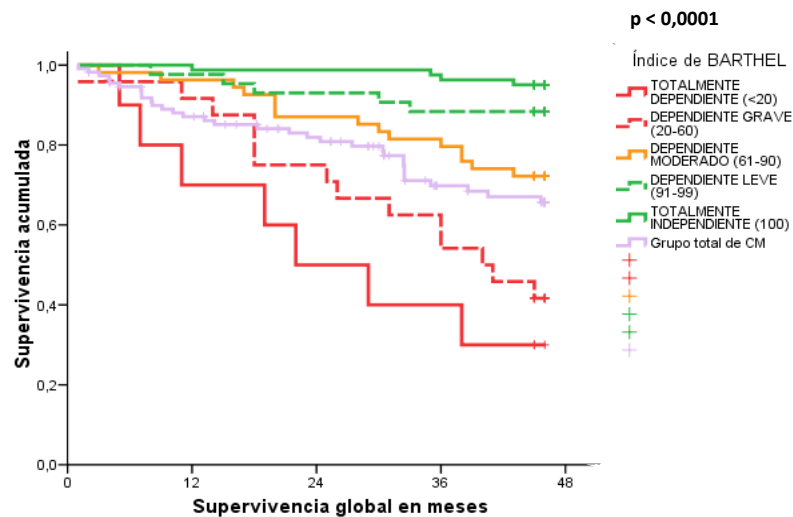
Tabla 34.- Mortalidad estratificada por edad: grupo control -I. Barthel- - vs grupo CM

GRUPOS DE EDAD	Índice de BARTHEL	N° total	N° de fallecidas	Censurado	
				N°	Porcentaje
70-79 años	Totalmente dependiente (<20)	6	3	3	50,0%
	Dependiente grave (20-60)	12	6	6	50,0%
	Dependiente moderado (61-90)	37	8	29	78,4%
	Dependiente leve (91-99)	65	0	65	100,0%
	Totalmente independiente (100)	323	9	314	97,2%
	CM	219	35	184	84,0%
80-89 años	Totalmente dependiente (<20)	10	7	3	30,0%
	Dependiente grave (20-60)	24	14	10	41,7%
	Dependiente moderado (61-90)	54	15	39	72,2%
	Dependiente leve (91-99)	43	5	38	88,4%
	Totalmente independiente (100)	81	4	77	95,1%
	CM	112	32	80	71,4%
≥ 90 años	Totalmente dependiente (<20)	12	10	2	16,7%
	Dependiente grave (20-60)	10	9	1	10,0%
	Dependiente moderado (61-90)	14	6	8	57,1%
	Dependiente leve (91-99)	2	0	2	100,0%
	Totalmente independiente (100)	6	3	3	50,0%
	CM	12	8	4	33,3%

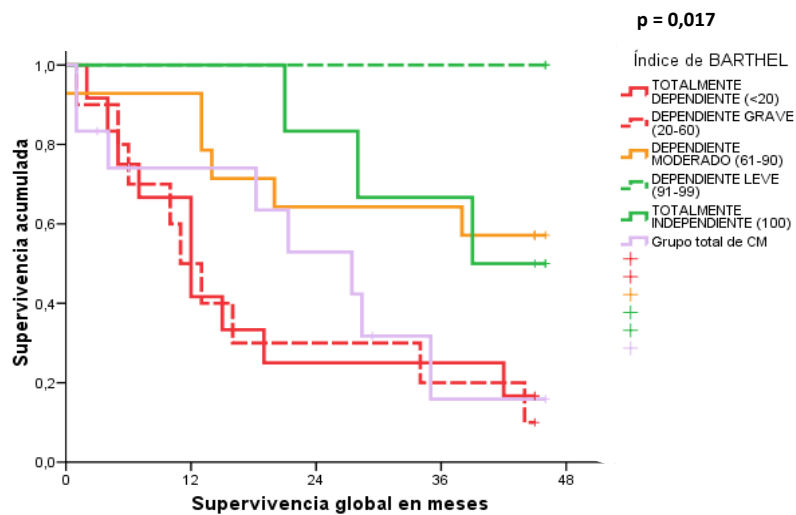
Gráfica 22.- Curva de supervivencia 70-79 años: grupo control -I. Barthel- vs grupo CM



Gráfica 23.- Curva de supervivencia 80-89 años: grupo control -I. Barthel- vs grupo CM



Gráfica 24.- Curva de supervivencia ≥ 90 años: grupo control -I. Barthel- vs grupo CM



SEGUIMIENTO DEL GRUPO CONTROL EN RELACIÓN CON EL GRADO DE DEPENDENCIA (ÍNDICE DE LAWTON Y BRODY)

Tabla 35.- Mortalidad global grupo control – I. de Lawton y Brody - vs grupo total de CM.

Índice de LAWTON Y BRODY	Nº total	Nº de fallecidas	Censurado	
			Nº	Porcentaje
Totalmente dependiente (0)	54	39	15	27,8%
Dependencia elevada (1-3)	75	26	49	65,3%
Dependencia moderada (4-6)	78	15	63	80,8%
Dependencia leve (7)	57	4	53	93,0%
Totalmente independiente (8)	433	14	419	96,8%
CM	343	75	268	78,1%

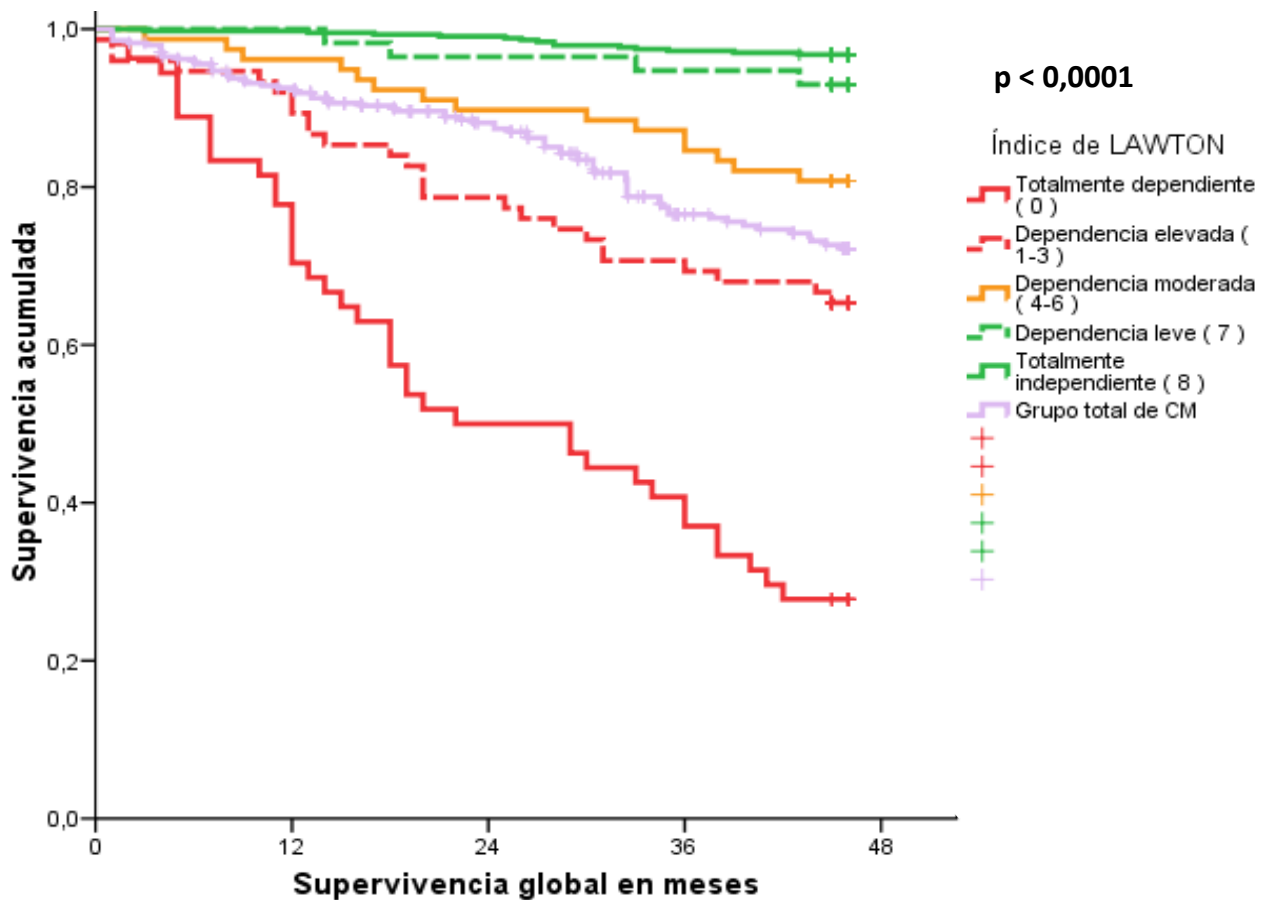
Tabla 36.- Supervivencia en meses: grupo control – Í. de Lawton y Brody - vs grupo total CM.

Índice de LAWTON Y BRODY	Media (a)			
	Estimación	Error típico	Int. de confianza al 95%	
			L. inferior	L. superior
Totalmente dependiente (0)	26,500	2,172	22,243	30,757
Dependencia elevada (1-3)	37,027	1,656	33,781	40,272
Dependencia moderada (4-6)	41,833	1,147	39,585	44,082
Dependencia leve (7)	44,667	,762	43,174	46,159
Totalmente independiente (8)	45,367	,188	44,999	45,736
CM	39,741	,700	38,369	41,113

(a): estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Al establecer el nivel de dependencia mediante el índice de Lawton y Brody la mortalidad se relaciona directamente con un grado de dependencia total y elevada al compararlo con el grupo del cáncer sin estratificar ($<0,0001$).

Gráfica 25.- Curva de supervivencia mujeres grupo control en relación a los índices de incapacidad – I. de Lawton y Brody - vs grupo con cáncer de mama



Al analizar las curvas de supervivencia, podemos observar gráficamente como la mortalidad aumenta con el nivel de dependencia - estratificado por índice de Lawton y Brody – en el grupo control. En color rosa se representa la curva de supervivencia del grupo total de CM - sin estratificar -. La mortalidad es mayor en los grupo control con dependencia elevada o totalmente dependientes (<math>< 0,0001</math>).

Tabla 37.-Mortalidad estratificada por edad: grupo control en relación a los índices de incapacidad – I. de Lawton y Brody - vs grupo con cáncer de mama

GRUPOS DE EDAD	Índice de LAWTON y BRODY	Nº total	Nº de fallecimientos	Censurado	
				Nº	Porcentaje
70-79 años	Total dependiente (0)	13	8	5	38,5%
	Dep. elevada (1-3)	21	4	17	81,0%
	Dep. moderada (4-6)	34	3	31	91,2%
	Dependencia leve (7)	36	2	34	94,4%
	Independiente total (8)	338	9	329	97,3%
	CM	219	35	184	84,0%
80-89 años	Total dependiente (0)	25	16	9	36,0%
	Dep. elevada (1-3)	37	14	23	62,2%
	Dep. moderada (4-6)	41	11	30	73,2%
	Dependencia leve (7)	20	2	18	90,0%
	Independiente total (8)	89	2	87	97,8%
	CM	112	32	80	71,4%
≥ 90 años	Total dependiente (0)	16	15	1	6,3%
	Dep. elevada (1-3)	17	8	9	52,9%
	Dep. moderada (4-6)	3	1	2	66,7%
	Dependencia leve (7)	1	0	1	100,0%
	Independiente total (8)	6	3	3	50,0%
	CM	12	8	4	33,3%

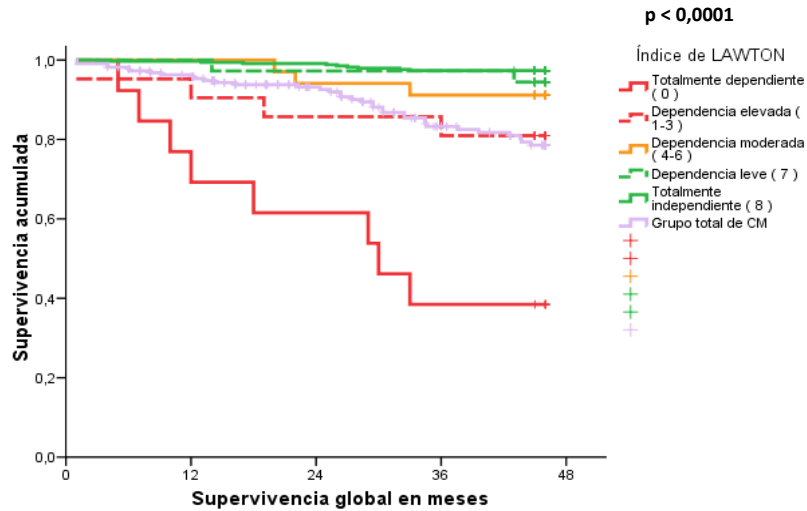
Tabla 38.- Supervivencia en meses: grupo control – según Í. de Lawton - vs grupo total CM.

GRUPOS DE EDAD	Índice de LAWTON y BRODY	Media (a)			
		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
				L. inferior	Límite superior
70-79 años	Total dependiente (0)	28,769	4,414	20,118	37,420
	Dep. elevada (1-3)	40,476	2,764	35,059	45,894
	Dep. moderada (4-6)	44,147	1,062	42,065	46,229
	Dependencia leve (7)	45,028	,878	43,307	46,749
	Independ. total (8)	45,379	,220	44,947	45,810
	CM	41,780	,724	40,360	43,199
80-89 años	Total dependiente (0)	31,880	2,896	26,203	37,557
	Dep. elevada (1-3)	37,919	2,007	33,986	41,852
	Dep. moderada (4-6)	39,805	1,937	36,009	43,601
	Dependencia leve (7)	43,950	1,474	41,061	46,839
	Independ. total (8)	45,843	,127	45,594	46,092
	CM	37,452	1,398	34,712	40,192

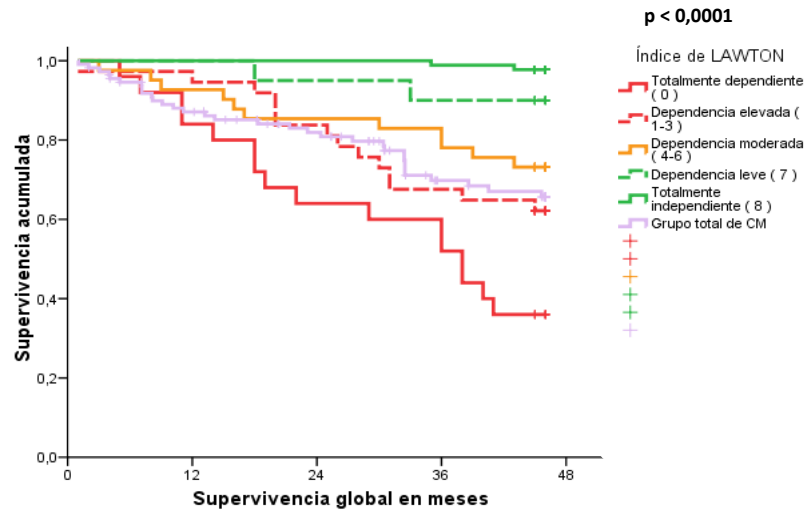
(a): La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Nota.- En el grupo ≥ 90 años se han censurado todos los casos

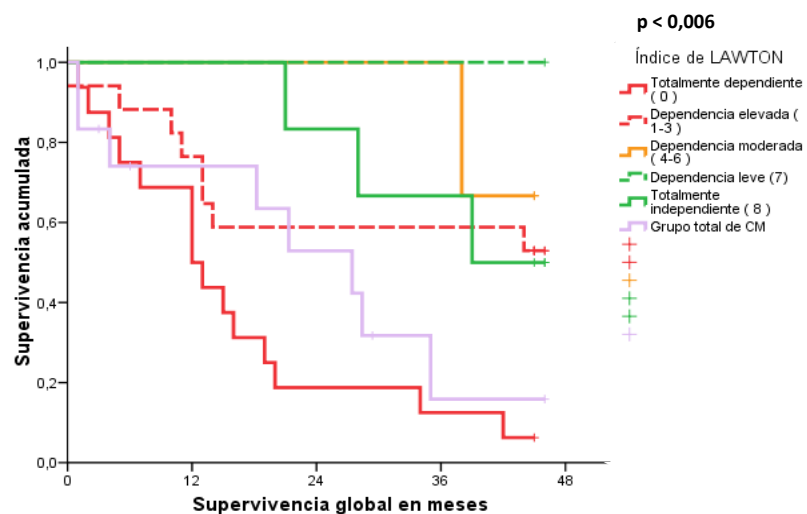
Gráfica 26.- Curva de supervivencia mujeres entre 70-79 años: grupo control en relación a los índices de incapacidad – I. de Lawton y Brody - vs grupo con cáncer de mama



Gráfica 27.- Curva de supervivencia mujeres entre 80-90 años: grupo control en relación a los índices de incapacidad – I. de Lawton y Brody - vs grupo con cáncer de mama



Gráfica 28.- Curva de supervivencia mujeres mayores de 90 años: grupo control en relación a los índices de incapacidad – I. de Lawton y Brody - vs grupo con cáncer de mama



SERIE DE ENFERMAS CON CÁNCER DE MAMA (1974 – 2009)

EDAD AL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA

Tabla 39.- Edad media al diagnóstico de la serie total de cáncer de mama

AÑOS	N	Media de edad	Desviación típica	Edad Mínima	Edad Máxima
				Límite inferior	Límite superior
1974-1989	985	56,52	13,590	21	96
1990-1999	1059	58,28	13,763	26	96
2000-2009	1390	59,31	14,123	27	98
Total	3434	58,19	13,904	21	98

La edad media de la serie total de CM es de 58,19 años. Como se puede observar en la tabla 42, esta edad media va aumentando ($p < 0,05$) en las diferentes etapas del estudio (1974-89, 1990-99 y 2000-09).

Tabla 40.- Distribución del porcentaje de mujeres con cáncer de mama por edades, según las diferentes épocas (1974-89, 1990-99 y 2000-09)

GRUPOS DE EDAD	Cánceres de mama agrupados por etapas			Total
	1974-1989 % (n)	1990-1999 % (n)	2000- 2009 % (n)	
< 70 años	80,6% (794)	77,0%(815)	73,5% (1021)	76,6% (2630)
≥ 70-79 años	15,2% (150)	16,2% (172)	17,1% (237)	16,3% (559)
≥ 80 años	4,2% (41)	6,8% (72)	9,5% (132)	7,1% (245)
Total	n = 985 CM	n = 1059 CM	n = 1390	n = 3434 CM (100%)

p < 0001

Un total de 804 enfermas de CM tenían ≥ 70 años en el momento del diagnóstico, lo que representó el 23,4 % de la serie total. De los 3434 enfermas con CM diagnosticadas desde enero de 1974 a diciembre de 2009 en el Hospital Xeral de Vigo (Complejo Hospitalario Universitario de Vigo): en las mujeres de 70-79 años, el aumento fue del $>1\%$ en cada etapa; sin embargo en aquellas enfermas de ≥ 80 años el incremento fue un 2,5 % y 3% respectivamente.

Tabla 41.- Supervivencia global de la serie de cánceres de mama período 1974-2009

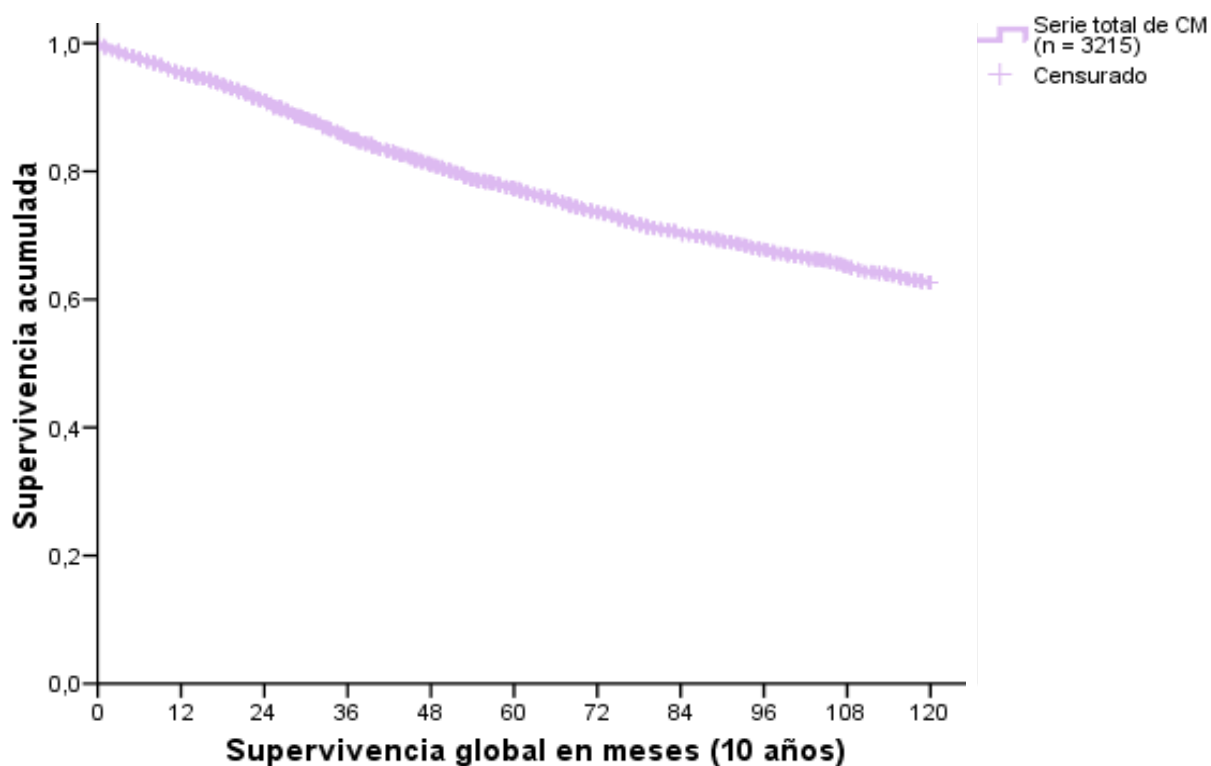
SERIE TOTAL	N° de fallecidas	Censurado	
		N	Porcentaje
n = 3215	983	2232	69,4%

Tabla 42.- Supervivencia global (meses) de la serie total de canceres de mama (1974-2009)

Media (a)			
Estimación en meses	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
94,604	,722	93,190	96,019

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

Gráfica 29.- Curva de supervivencia global, en meses, del cáncer de mama (1974-2009)



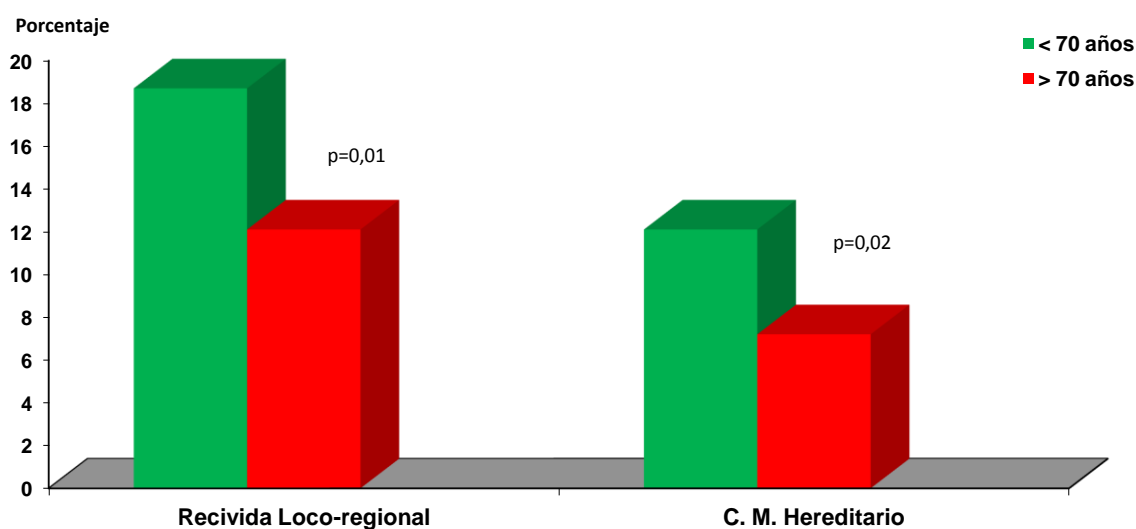
RECIDIVA LOCOREGIONAL

Tabla 43.- Recidiva loco-regional

GRUPOS DE EDAD	RECIDIVA LOCO-REGIONAL		Nivel de significación
	NO	SI	
< 70 años	81,3 % (606)	18,7 % (139)	p = 0,01
≥ 70 años	87,9 % (240)	12,1 % (33)	
Total	83,1 % (846)	16,9 % (172)	
GRUPOS DE EDAD	RECIDIVA LOCO-REGIONAL		Nivel de significación
	NO	SI	
70-79 años	88,4 % (168)	11,6 % (22)	N. S
≥ 80 años	86,7 % (72)	13,3 % (11)	

N.S: No significativo

Gráfica 30.- Recidiva loco-regional y Agregación de cáncer de mama (CM Hereditario) de la serie total de cáncer de mama (1974-2009)



CARGA GENÉTICA DEL CÁNCER DE MAMA

Tabla 44.-Carga genética del cáncer de Mama en serie total por grupos de edad

CARGA GENÉTICA	GRUPOS DE EDAD		Total
	< 70 años	≥ 70 años	
Hereditario	12,1% (95)	7,2% (18)	10,9%(113)
No Hereditario	87,9% (690)	92,8% (233)	89,1% (923)
Total	100,0% (785)	100,0% (251)	100,0% (1036)

p = 0,02

SUPERVIVENCIA GLOBAL DE LA SERIE DE CÁNCERES DE MAMA

Tabla 45.- Supervivencia global de la serie de CM: período 1974-2009, por grupos de edad

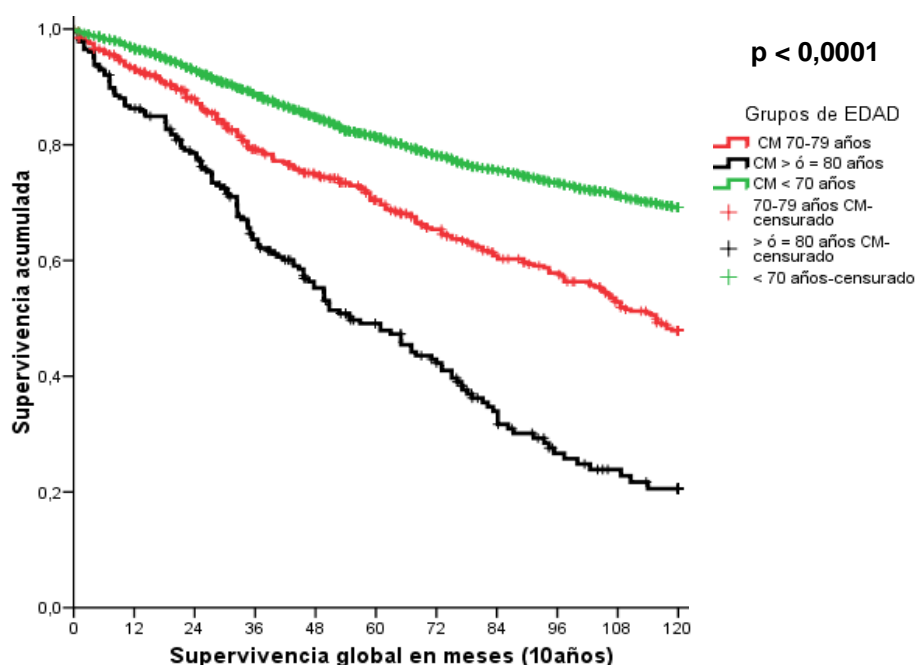
GRUPOS DE EDAD	N° total	N° de muertes	Censurado	
			N°	Porcentaje
< 70 años	2459	625	1834	74,6%
70-79 años	529	214	315	59,5%
≥ 80 años	227	144	83	36,6%
Total	3215	983	2232	69,4%

Tabla 46.- Supervivencia global de la serie total de CM (1974-2009), por grupos de edad

GRUPOS DE EDAD	Media (a)			
	Estimación en meses	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
< 70 años	99,267	,766	97,765	100,768
70-79 años	86,040	1,942	82,234	89,846
≥ 80 años	62,135	2,899	56,453	67,818
Total	94,604	,722	93,190	96,019

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

Gráfica 31.- Curva de supervivencia global a 10 años del CM en relación a grupos de edad



Como resulta obvio, los grupos de enfermas de mayor edad tienen una menor supervivencia ($p < 0,0001$), en consonancia con la menor esperanza de vida asociada a cada grupo de edad.

Tabla 47.- Mortalidad (Supervivencia global a 10 años) en relación a grupos de edad

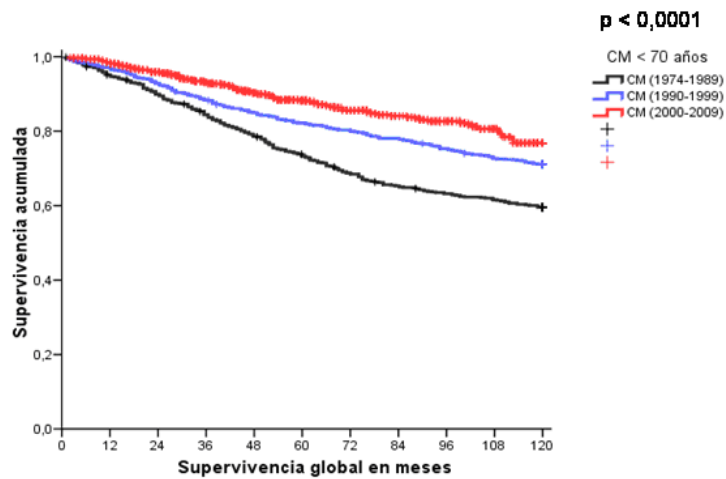
GRUPOS DE EDAD	ETAPAS	N° total	N° de eventos	Censurado	
				N°	Porcentaje
< 70 años	1974 - 1989	684	275	409	59,8%
	1990 - 1999	799	230	569	71,2%
	2000 - 2009	976	120	856	87,7%
	Total	2459	625	1834	74,6%
70-79 años	1974 - 1989	127	68	59	46,5%
	1990 - 1999	165	85	80	48,5%
	2000 - 2009	237	61	176	74,3%
	Total	529	214	315	59,5%
≥ 80 años	1974 - 1989	27	21	6	22,2%
	1990 - 1999	68	56	12	17,6%
	2000 - 2009	132	67	65	49,2%
	Total	227	144	83	36,6%

Tabla 48.- Tiempo medio de Supervivencia Global a 10 años en relación a grupos de edad

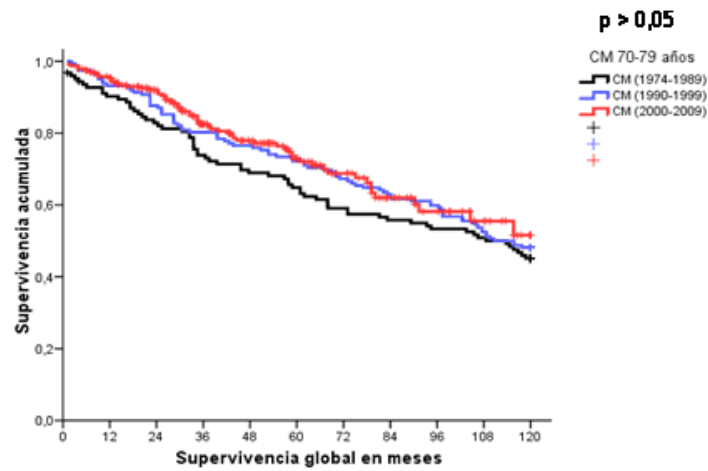
GRUPOS DE EDAD	ETAPAS	Media (a)			
		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
< 70 años	1974-1989	90,660	1,552	87,618	93,702
	1990-1999	100,372	1,263	97,896	102,849
	2000-2009	106,187	1,163	103,908	108,466
	Total	99,267	,766	97,765	100,768
70-79 años	1974-1989	80,340	4,028	72,445	88,234
	1990-1999	86,623	3,225	80,301	92,945
	2000-2009	88,737	3,236	82,395	95,080
	Total	86,040	1,942	82,234	89,846
≥ 80 años	1974-1989	62,102	7,292	47,810	76,395
	1990-1999	55,141	4,872	45,591	64,691
	2000-2009	66,644	4,122	58,564	74,723
	Total	62,135	2,899	56,453	67,818

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

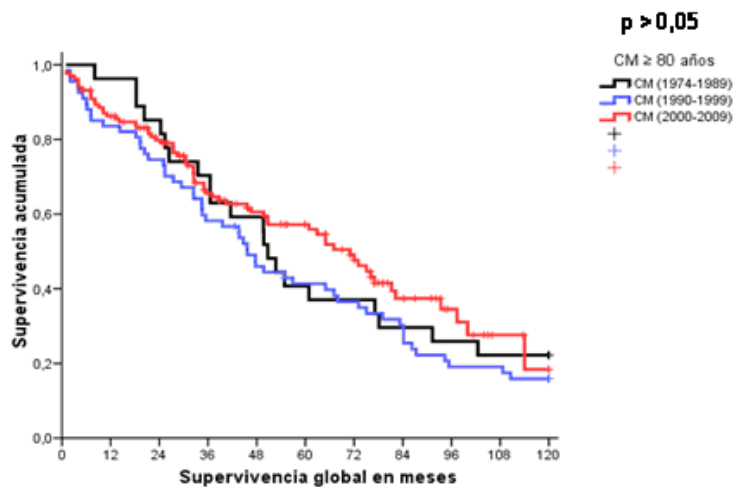
Gráfica 32.- Curva de supervivencia global a 10 años del cáncer de mama en mujeres <70 años por etapas



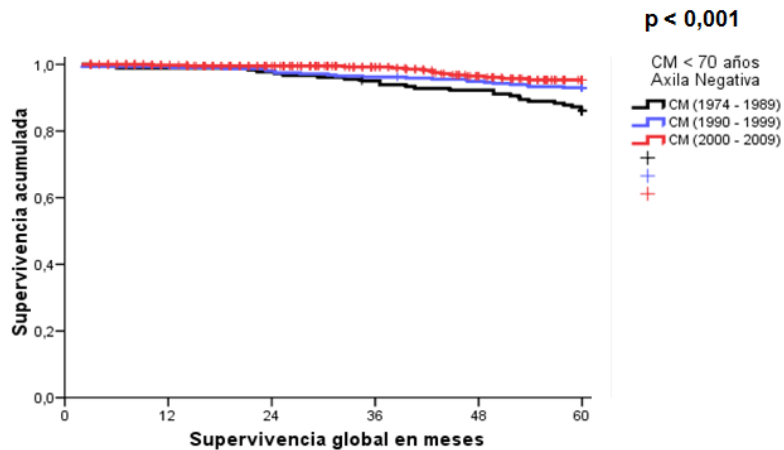
Gráfica 33.- Curva de supervivencia global a 10 años del cáncer de mama en mujeres de 70-79 años por etapas



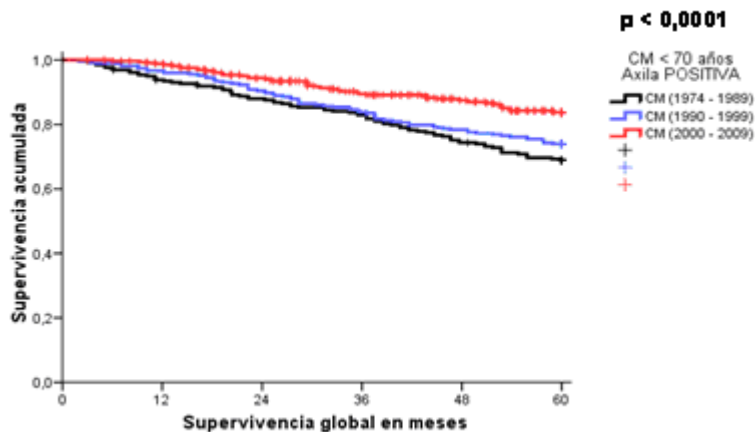
Gráfica 34.- Curva de supervivencia global a 10 años del cáncer de mama en ≥ 80 años por etapas



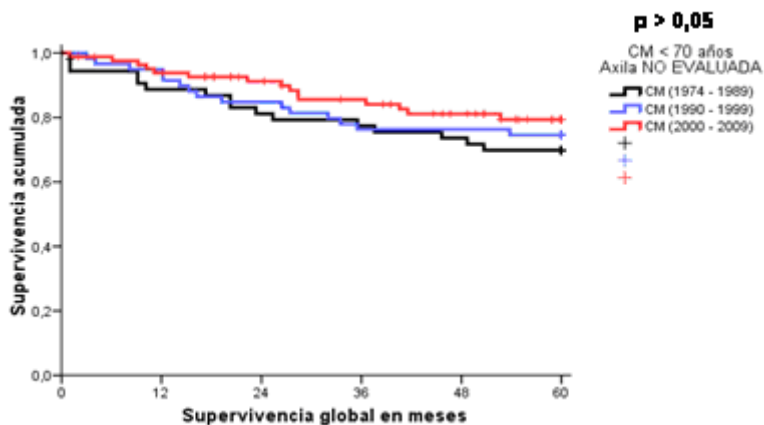
Gráfica 35.- Curva de supervivencia global a 5 años del cáncer de mama (Axila Negativa) en mujeres < 70 años por etapas



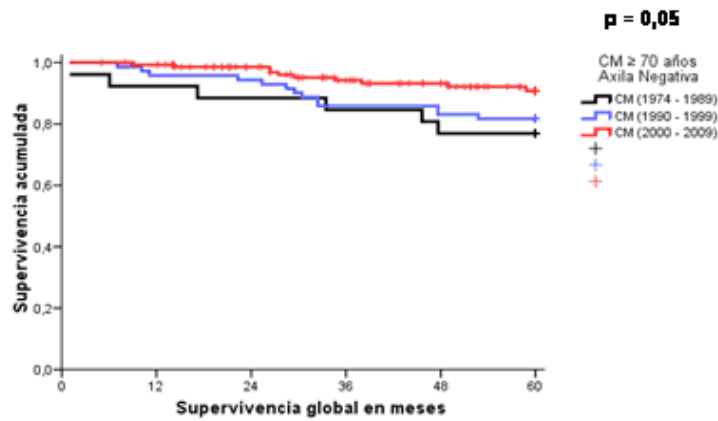
Gráfica 36.- Curva de supervivencia global a 5 años del cáncer de mama (Axila Positiva) en mujeres < 70 años por etapas



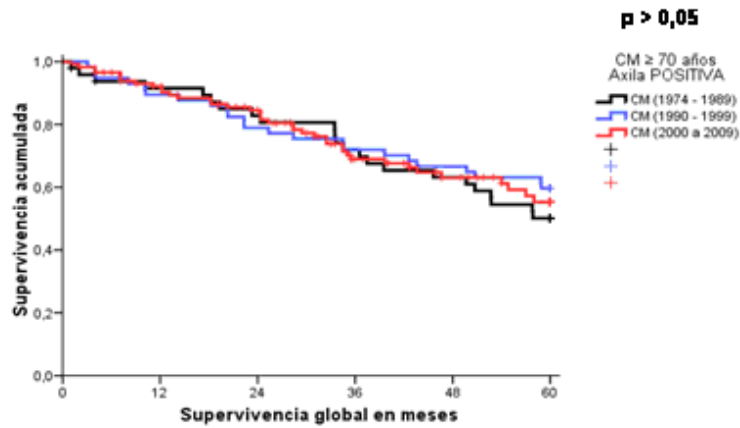
Gráfica 37.- Curva de supervivencia global a 5 años del cáncer de mama (Axila No Evaluada) en mujeres < 70 años por etapas



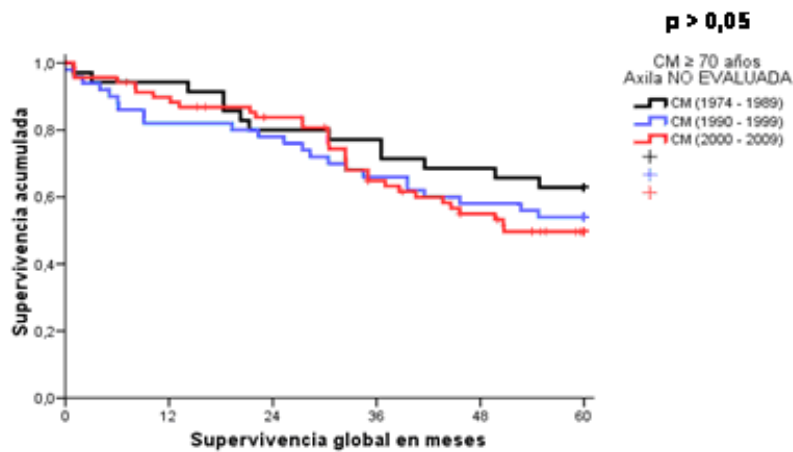
Gráfica 38.- Curva de supervivencia global a 5 años del cáncer de mama (Axila Negativa) en ≥ 70 años por etapas



Gráfica 39.- Curva de supervivencia global a 5 años del cáncer de mama (Axila Positiva) en ≥ 70 años por etapas



Gráfica 40.- Curva de supervivencia global a 5 años del cáncer de mama (Axila No evaluada) en ≥ 70 años por etapas



LOCALIZACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

Tabla 49.- Localización del cáncer de mama por grupos de edad

GRUPOS DE EDAD	Localización Mama		Nivel de significación
	Mama Derecha	Mama Izda.	
< 70 años	48,6 % (1007)	51,4 % (1063)	p = 0,03
≥ 70 años	43,9 % (277)	56,1 % (354)	
Total	47,5 % (1284)	52,5 % (1417)	

Tabla 50.- Localización por cuadrantes del cáncer de mama por grupos de edad

LOCALIZACIÓN EN LA MAMA POR CUADRANTES	< 70 años (n = 1768)	70-79 años (n = 370)	≥ 80 años (n = 158)
CSE y prolongación axilar	31,7 % (561)	31,1 % (115)	34,2 % (54)
Cuadrante Inferior Externo	7,7 % (137)	6,2 % (23)	3,8 % (6)
Cuadrante Supero Interno	8,8 % (155)	7,0 % (26)	8,9 % (14)
Cuadrante Inferior Interno	3,3 % (59)	5,9 % (22)	5,7 % (9)
Central o Subareolar	8,5 % (151)	11,4 % (42)	12,0 % (19)
Difuso (dos ó más cuadrantes)	4,6 % (82)	7,3 % (27)	10,1 % (16)
Unión Cuadrantes Inferiores	2,8 % (50)	2,4 % (9)	1,3 % (2)
Unión Cuadrantes Internos	3,0 % (53)	3,0 % (11)	3,2 % (5)
Unión Cuadrantes Superiores	9,7 % (171)	10,0 % (37)	3,8 % (6)
Unión Cuadrantes Externos	7,1 % (125)	8,4 % (31)	12 % (19)
No se pudo precisar localización	0,1 % (2)	0 %	0 %
MULTIFOCAL (Focos en mismo cuadrante)	5,9 % (105)	3,2 % (12)	2,5 % (4)
MULTICÉNTRICO (Focos independientes)	6,3 % (112)	4,1 % (15)	2,5 % (4)
No Tumor (Ganglios Axila Positivos)	0,2 % (4)	0 %	0 %
Tumor Axila vs T. G. Sudorípara Apocrina	0,1 % (1)	0 %	0 %

p = 0,003

Tabla 51.- Multifocal y/o Multicéntrico

GRUPOS DE EDAD	MULTIFOCAL y/o MULTICÉNTRICO		Nivel de significación
	NO	SÍ	
< 70 años	86,9 % (1532)	13,1 % (231)	p < 0,0001
≥ 70 años	93,2 % (494)	6,8 % (36)	
Total	88,4 % (2026)	11,6 % (267)	
GRUPOS DE EDAD	MULTIFOCAL y/o MULTICÉNTRICO		Nivel de significación
	NO	SÍ	
70-79 años	92,8 % (346)	7,2 % (27)	N. S.
≥ 80 años	94,3 % (148)	5,7 % (9)	

N.S: No significativo

Tabla 52.- Multifocalidad

GRUPOS DE EDAD	MULTIFOCAL		Nivel de significación
	NO	SÍ	
< 70 años	93,6 % (1645)	6,4 % (113)	p = 0,002
≥ 70 años	97,0 % (520)	3,0 % (16)	
Total	94,4 % (2165)	5,6 % (129)	
GRUPOS DE EDAD	MULTIFOCAL		Nivel de significación
	NO	SÍ	
70-79 años	96,8 % (365)	3,2 % (12)	N. S.
≥ 80 años	97,5 % (155)	2,5 % (4)	

Tabla 53.- Multicentralidad

GRUPOS DE EDAD	MULTICÉNTRICO		Nivel de significación
	NO	SÍ	
< 70 años	93,4 % (1643)	6,6 % (116)	p = 0,01
≥ 70 años	96,3 % (516)	3,7 % (20)	
Total	94,1 % (2159)	5,9 % (136)	
GRUPOS DE EDAD	MULTICÉNTRICO		Nivel de significación
	NO	SÍ	
70-79 años	96,0 % (362)	4,0 % (15)	N. S.
≥ 80 años	96,9 % (154)	3,1 % (5)	

Tabla 54.- Bilateralidad del cáncer de mama por grupos de edad

CM BILATERAL	GRUPOS DE EDAD			Total
	< 70 años	70-79 años	≥ 80 años	
SÍ	5,6%(140)	3,7%(19)	1,8%(4)	5,0% (163)
NO	94,4%(2345)	96,3%(500)	98,2%(222)	95,0%(3067)
Total	100,0%(2485)	100,0%(519)	100,0%(226)	100,0%(3230)

p = 0,01

CARCINOMAS *IN SITU*, *IN SITU* CON MICROINFILTRACIÓN E INFILTRANTE

Tabla 55.- Carcinoma de mama *in situ*, *in situ* con microinfiltración e infiltrante por grupos de edad de la serie total (1974-2009)

1974-2009	GRADO DE INFILTRACIÓN			Nivel de significación
	Carcinoma <i>in situ</i>	C. <i>in situ</i> con microinfiltración	Carcinoma Infiltrante	
< 70 años	9,4 % (239)	1,0 % (25)	89,7 % (2289)	p < 0,001
≥ 70 años	3,3 % (26)	0,1 % (1)	96,6 % (758)	
Total	7,9 % (265)	0,8 % (26)	93,3 % (3047)	
	Carcinoma <i>in situ</i>	C. <i>in situ</i> con microinfiltración	Carcinoma Infiltrante	Nivel de significación
70-79 años	3,9 % (21)	0,2 % (1)	96,0 % (523)	N. S.
≥ 80 años	2,1 % (5)	0 %	97,9 % (235)	

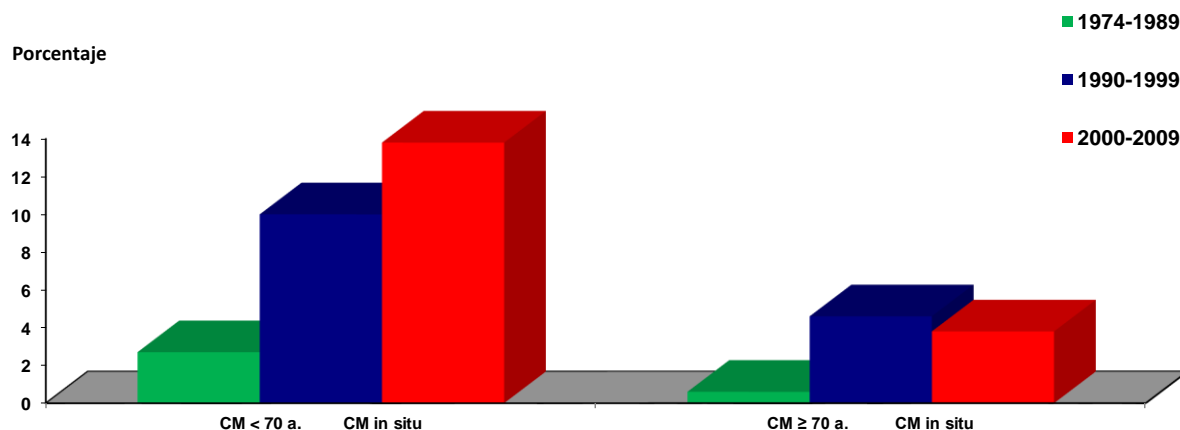
N.S: No significativo

Tabla 56.- Carcinoma de mama *in situ*, *in situ* con microinfiltración e infiltrante por grupos de edad durante las diferentes etapas: 1974-1989, 1990-1999 y 2000-2009

1974-1989	GRADO DE INFILTRACIÓN			Nivel de significación
	Carcinoma <i>in situ</i>	C. <i>in situ</i> con microinfiltración	Carcinoma Infiltrante	
< 70 años	2,7 % (20)	1,1 % (8)	96,3 % (723)	N. S.
≥ 70 años	0,6 % (1)	0 %	99,4 % (178)	
Total	2,3 % (21)	0,9 % (8)	96,9 % (901)	
1990-1999	Carcinoma <i>in situ</i>	C. <i>in situ</i> con microinfiltración	Carcinoma Infiltrante	Nivel de significación
< 70 años	10,0 % (79)	1,1 % (9)	88,9 % (704)	p = 0,008
≥ 70 años	4,6 % (11)	0 %	95,4 % (229)	
Total	8,7 % (265)	0,9 % (9)	90,4 % (933)	
2000-2009	Carcinoma <i>in situ</i>	C. <i>in situ</i> con microinfiltración	Carcinoma Infiltrante	Nivel de significación
< 70 años	13,8 % (140)	0,8 % (8)	85,4 % (863)	p < 0,001
≥ 70 años	3,8 % (14)	0,1 % (1)	95,9 % (351)	
Total	11,2 % (154)	0,7 % (9)	88,2 % (1214)	

N.S: No significativo

Gráfica 41.- Porcentajes de carcinomas de mama *in situ* en mujeres < 70 años y ≥ 70 años, según diferentes etapas: 1974-1989, 1990-1999 y 2000-2009



GRADO HISTOLÓGICO SCARFF-BLOOM-RICHARDSON

Tabla 57. - Grado B-R (Diferenciación Tubular)

GRUPOS DE EDAD	DIFERENCIACIÓN TUBULAR			Nivel de significación
	Túbulos > 75 %	Túbulos 10-75 %	Túbulos < 10 %	
< 70 años	12,4 % (113)	31,2 % (284)	56,4 % (513)	N. S.
≥ 70 años	14,4 % (45)	31,0 % (97)	54,6 % (171)	
Total	12,9 % (158)	31,2 % (381)	55,9 % (684)	
GRUPOS DE EDAD	DIFERENCIACIÓN TUBULAR			Nivel de significación
	Túbulos > 75 %	Túbulos 10-75 %	Túbulos < 10 %	
70-79 años	12,2 % (27)	33,5 % (74)	54,3 % (120)	N. S.
≥ 80 años	19,6 % (18)	25,0 % (23)	55,4 % (51)	

N.S: No significativo

Tabla 58.- Grado B-R (Pleomorfismo Nuclear)

GRUPOS DE EDAD	PLEOMORFISMO NUCLEAR			Nivel de significación
	Mínimo	Moderado	Marcado	
< 70 años	7,5 % (68)	31,1 % (283)	61,4 % (559)	N. S.
≥ 70 años	11,5 % (36)	30,0 % (94)	58,5 % (183)	
Total	8,5 % (104)	30,8 % (377)	60,7 % (742)	
GRUPOS DE EDAD	PLEOMORFISMO NUCLEAR			Nivel de significación
	Mínimo	Moderado	Marcado	
70-79 años	11,3 % (25)	29,4 % (65)	59,3 % (131)	N. S.
≥ 80 años	12,0 % (11)	31,5 % (29)	56,5 % (52)	

Tabla 59.- Grado B-R (Contaje de mitosis x 10 campos de gran aumento)

GRUPOS DE EDAD	NÚMERO DE MITOSIS POR 10 CGA			Nivel de significación
	mitosis (0-5) x 10 CGA	mitosis (6-10) x 10 CGA	mitosis (> 11) x 10 CGA	
< 70 años	39,7 % (361)	22,4 % (204)	37,9 % (345)	N. S.
≥ 70 años	42,8 % (134)	25,9 % (81)	31,3 % (98)	
Total	40,5 % (495)	23,3 % (285)	36,2 % (443)	
GRUPOS DE EDAD	NÚMERO DE MITOSIS POR 10 CGA			Nivel de significación
	mitosis (0-5) x 10 CGA	mitosis (6-10) x 10 CGA	mitosis (> 11) x 10 CGA	
70-79 años	40,7 % (90)	26,7 % (59)	32,6 % (72)	N. S.
≥ 80 años	47,8 % (44)	23,9 % (22)	28,3 % (26)	

Tabla 60.- Grado Histológico de Scarff-Bloom-Richardson

GRUPOS DE EDAD	GRADO BLOOM-RICHARDSON			Nivel de significación
	Grado I Bien Diferenciado	Grado II Moderadamente Diferenciado	Grado III Pobrementemente Diferenciado	
< 70 años	20,6 % (321)	37,4 % (581)	42,0 % (653)	p = 0,002
≥ 70 años	25,2 % (125)	41,3 % (205)	33,5 % (166)	
Total	21,7 % (446)	38,3 % (786)	39,9 % (819)	
GRUPOS DE EDAD	GRADO BLOOM-RICHARDSON			Nivel de significación
	Grado I Bien Diferenciado	Grado II Moderadamente Diferenciado	Grado III Pobrementemente Diferenciado	
70-79 años	24,6 % (87)	40,5 % (143)	34,8 % (123)	N. S.
≥ 80 años	26,6 % (38)	43,4 % (62)	30,1 % (43)	

Tabla 61.- Supervivencia del cáncer de mama según el grado histológico de Bloom-Richardson y grupos de edad

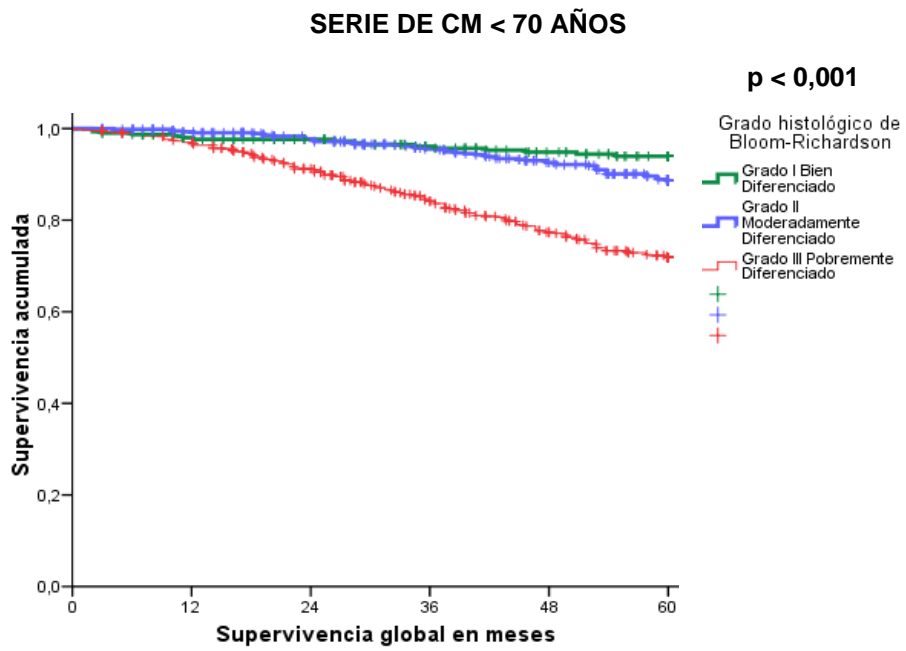
GRUPOS DE EDAD	GRADO BLOOM-RICHARDSON	n	N° de fallecidas	Censurado	
				N°	%
< 70 años	Grado I (Bien Diferenciado)	304	16	288	94,7%
	Grado II (Moderadamente Diferenciado)	567	54	513	90,5%
	Grado III (Pobrementemente Diferenciado)	639	157	482	75,4%
	Total	1510	227	1283	85,0%
≥ 70 años	Grado I (Bien Diferenciado)	123	20	103	83,7%
	Grado II (Moderadamente Diferenciado)	203	50	153	75,4%
	Grado III (Pobrementemente Diferenciado)	165	65	100	60,6%
	Total	491	135	356	72,5%

Tabla 62.- Tiempo medio de supervivencia del cáncer de mama según el grado histológico de Bloom-Richardson y grupos de edad

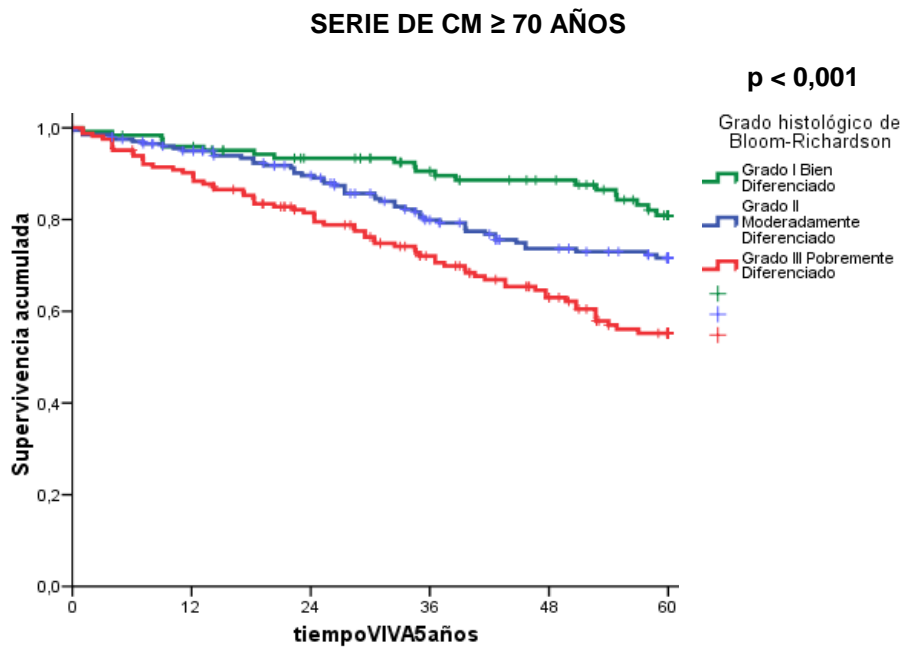
GRADO BLOOM-RICHARDSON		Media (a)			
		Estimación	Error típico	Intervalo confianza 95%	
				L. inferior	L. superior
< 70 años	Grado I (Bien diferenciado)	57,983	,535	56,934	59,032
	Grado II (Moderadamente)	57,606	,368	56,884	58,328
	Grado III (Pobrementemente)	52,261	,606	51,073	53,450
	Total	55,391	,321	54,762	56,019
≥.70 años	Grado I (Bien diferenciado)	55,193	1,209	52,824	57,562
	Grado II (Moderadamente)	50,968	1,198	48,620	53,316
	Grado III (Pobrementemente)	45,799	1,555	42,751	48,848
	Total	50,296	,799	48,730	51,862

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

Gráfica 42.- Curva de supervivencia global del cáncer de mama según el grado histológico de Bloom-Richardson en las enfermas < 70 años



Gráfica 43.- Curva de supervivencia global del cáncer de mama según el grado histológico de Bloom-Richardson en las enfermas ≥ 70 años



TIPOS HISTOLÓGICOS

Tabla 63.- Carcinoma Ductal Infiltrante (CDI) tipo NOS vs otros tipos histológicos

GRUPOS DE EDAD	TIPO HISTOLÓGICO		Nivel de significación
	CDI tipo NOS	Otros Tipos	
< 70 años	81,8 % (1830)	18,2 % (406)	p < 0,0001
≥ 70 años	75,3 % (549)	24,7 % (180)	
Total	80,2 % (2379)	19,8 % (586)	
GRUPOS DE EDAD	CDI tipo NOS	Otros Tipos	Nivel de significación
70-79 años	78,1 % (393)	21,9 % (110)	p = 0,008
≥ 80 años	69,0 % (156)	31,0 % (70)	

Tabla 6.4.- Supervivencia global a 5 años: CDI tipo NOS vs otros tipohistológicos

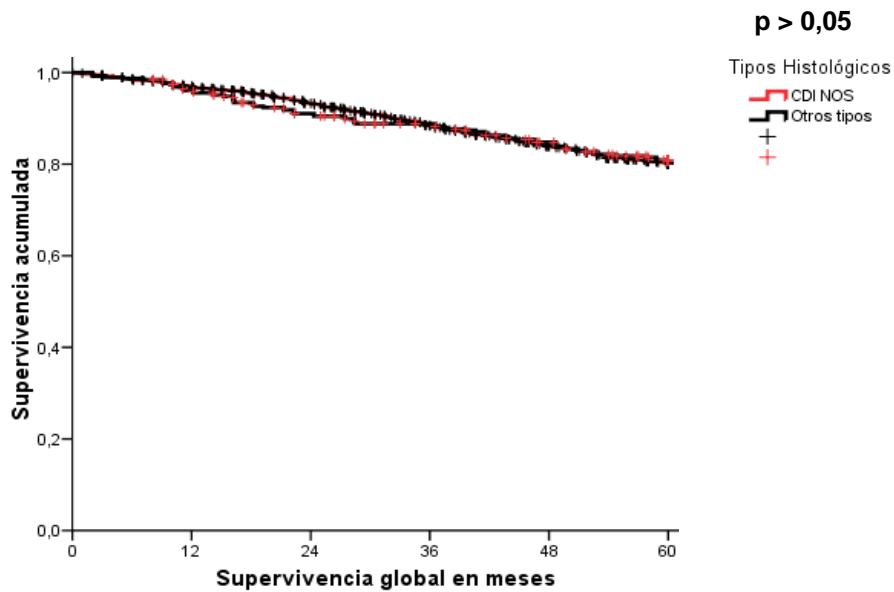
GRUPOS DE EDAD	TIPOS HISTOLÓGICOS	n	Nº de fallecidas	Censurado	
				n	Porcentaje
< 70 años	CDI tipo NOS	1719	311	1408	81,9%
	Otros	389	69	320	82,3%
	Total	2108	380	1728	82,0%
≥ 70 años	CDI NOS	514	172	342	66,5%
	Otros	174	58	116	66,7%
	Total	688	230	458	66,6%

Tabla 65.- Tiempo medio de supervivencia global: CDI tipo NOS vs otros tipos histológicos

GRUPOS DE EDAD	TIPOS HISTOLÓGICOS	Media (a)			
		Estimación	Error típico	Intervalo confianza 95%	
				L. inferior	L. superior
< 70 años	CDI tipo NOS	54,354	,331	53,705	55,003
	Otros	54,033	,739	52,584	55,482
	Total	54,295	,303	53,702	54,888
≥.70 años	CDI tipo NOS	47,835	,853	46,163	49,506
	Otros	48,010	1,456	45,156	50,864
	Total	47,878	,736	46,436	49,320

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

Gráfica 44.- Curvas de supervivencia global del cáncer de mama < 70 años, según tipo histológico: CDI tipo NOS vs otros tipos en grupos de edad



Gráfica 45.- Curvas de supervivencia global del cáncer de mama \geq de 70 años, según tipo histológico: CDI tipo NOS vs otros tipos en grupos de edad

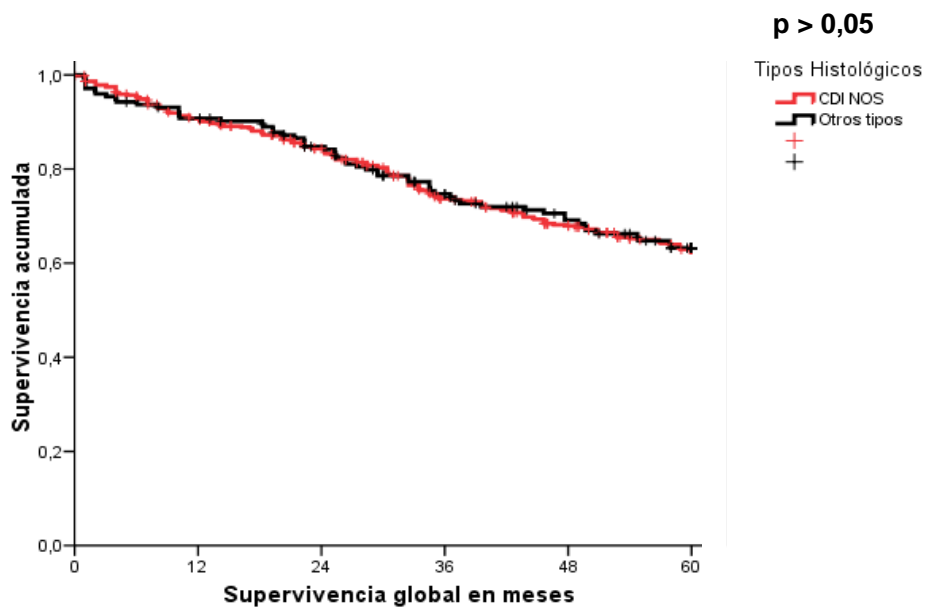


Tabla 66.-Carcinoma Lobulillar infiltrante vs otros tipos histológicos

GRUPOS DE EDAD	TIPO HISTOLÓGICO		Nivel de significación
	C. Lobulillar Infiltrante	Otros Tipos	
< 70 años	6,9 % (154)	93,1 % (2082)	N. S.
≥ 70 años	8.0 % (58)	92,0 % (671)	
Total	7,2 % (212)	92,8 % (2753)	
GRUPOS DE EDAD	C. Lobulillar Infiltrante	Otros Tipos	Nivel de significación
70-79 años	6,8 % (34)	93,2 % (469)	N. S.
≥ 80 años	10,6 % (24)	89,4 % (202)	

N.S: No significativo

Tabla 67.- Supervivencia global a 5 años: Carcinoma Lobulillar Infiltrante de mama vs otros tipos histológicos

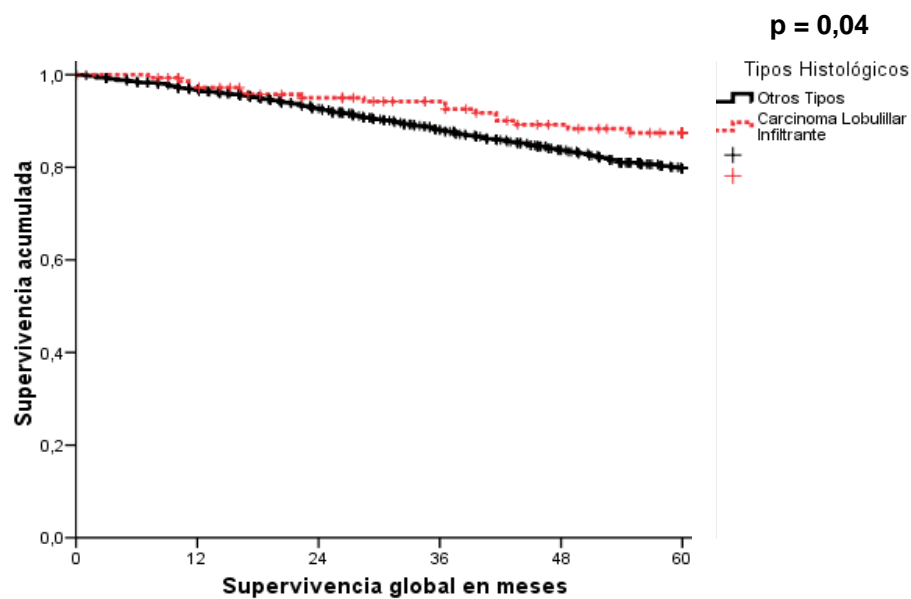
GRUPOS DE EDAD	TIPOS HISTOLÓGICOS	n	N° fallecidas	Censurado	
				N°	Porcentaje
< 70 años	C Lobulillar Infiltrante	147	16	131	89,1%
	Otros	1961	364	1597	81,4%
	Total	2108	380	1728	82,0%
≥ 70 años	C Lobulillar Infiltrante	57	19	38	66,7%
	Otros	631	211	420	66,6%
	Total	688	230	458	66,6%

Tabla 68.- Tiempo medio de supervivencia global: Carcinoma Lobulillar Infiltrante de mama vs otros tipos histológicos

GRUPOS DE EDAD	TIPOS HISTOLÓGICOS	Media (a)			
		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
				L. inferior	L. superior
< 70 años	C Lobulillar Infiltrante	56,282	,957	54,405	58,159
	Otros	54,152	,317	53,531	54,773
	Total	54,295	,303	53,702	54,888
≥ 70 años	C Lobulillar Infiltrante	47,691	2,624	42,548	52,834
	Otros	47,897	,766	46,395	49,399
	Total	47,878	,736	46,436	49,320

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

Gráfica 46.- Curvas de supervivencia global del cáncer de mama < 70 años, según tipo histológico: Carcinoma Lobulillar Infiltrante de mama vs otros tipos histológicos



Gráfica 47.- Curvas de supervivencia global del cáncer de mama ≥ de 70 años, según tipo histológico: Carcinoma Lobulillar Infiltrante de mama vs otros tipos histológicos

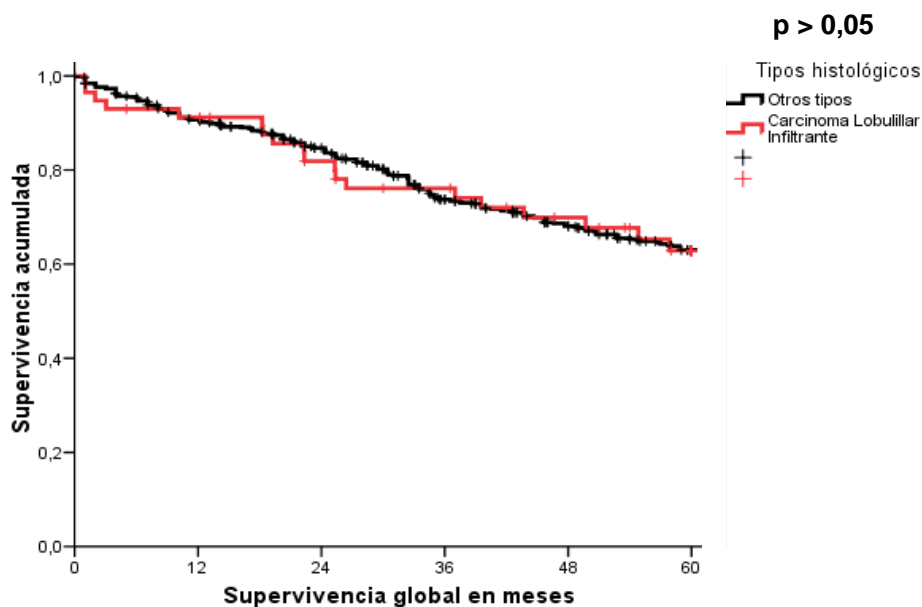


Tabla 69.- Carcinoma Tubular Puro vs otros tipos histológicos

GRUPOS DE EDAD	TIPO HISTOLÓGICO		Nivel de significación
	Carcinoma Tubular Puro	Otros Tipos	
< 70 años	1,1 % (25)	98,9 % (2211)	N. S.
≥ 70 años	0,7 % (5)	99,3 % (724)	
Total	1,0 % (30)	99,0 % (2935)	
GRUPOS DE EDAD	Carcinoma Tubular Puro	Otros Tipos	Nivel de significación
70-79 años	0,6 % (3)	99,4 % (500)	N. S.
≥ 80 años	0,9 % (2)	99,1 % (224)	

N.S: No significativo

Tabla 70- Supervivencia global a 5 años: Carcinoma Tubular Puro vs otros tipos histológicos

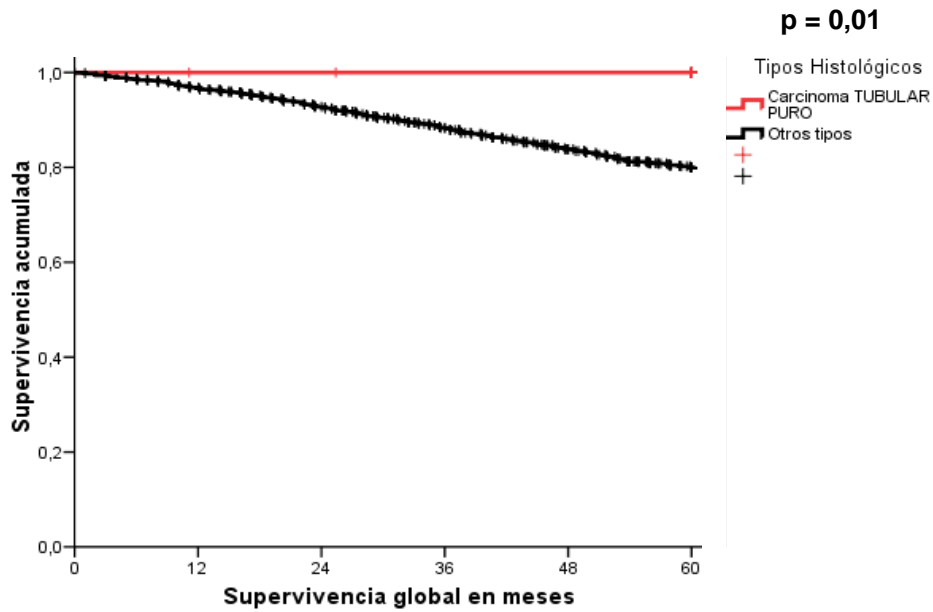
GRUPOS DE EDAD	TIPOS HISTOLÓGICOS	n	N° fallecidas	Censurado	
				N°	Porcentaje
< 70 años	Carcinoma Tubular Puro	25	0	25	100,0%
	Otros	2083	380	1703	81,8%
	Total	2108	380	1728	82,0%
≥70 años	Carcinoma Tubular Puro	4	1	3	75,0%
	Otros	684	229	455	66,5%
	Total	688	230	458	66,6%

Tabla 71.- Tiempo medio de supervivencia global: Carcinoma Tubular Puro vs otros tipos histológicos

GRUPOS DE EDAD	TIPOS HISTOLÓGICOS	Media (a)			
		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
≥70 años	Carcinoma Tubular Puro	56,408	3,110	50,312	62,505
	Otros	47,827	,740	46,377	49,277
	Total	47,878	,736	46,436	49,320

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

Gráfica 48.- Curvas de supervivencia global del cáncer de mama < 70 años, según tipo histológico: Carcinoma Tubular Puro vs otros tipos histológicos



Gráfica 49.- Curvas de supervivencia global del cáncer de mama ≥ de 70 años, según tipo histológico: Carcinoma Tubular Puro vs otros tipos histológicos

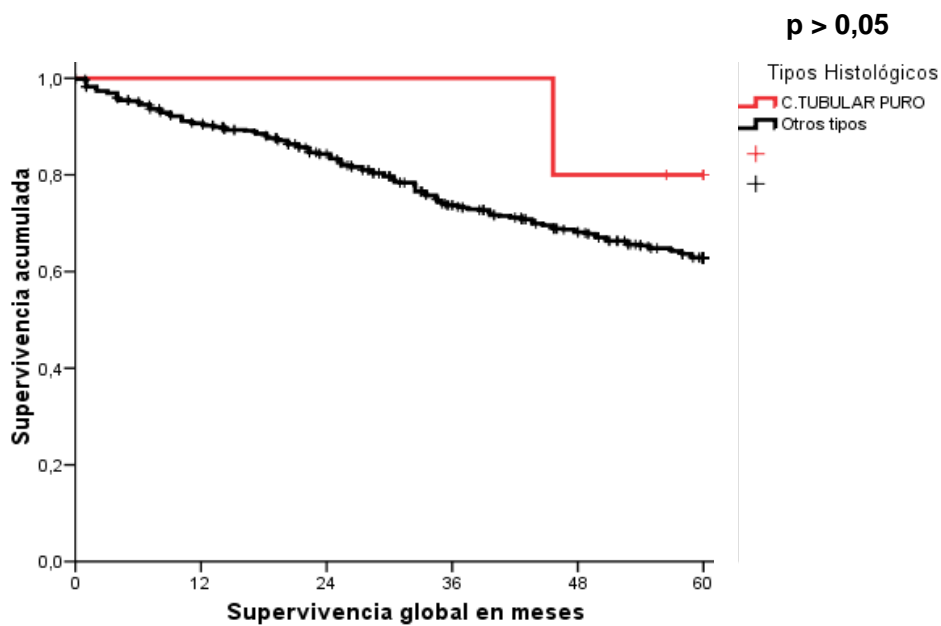


Tabla 72.- Carcinoma Medular Puro vs otros tipos histológicos

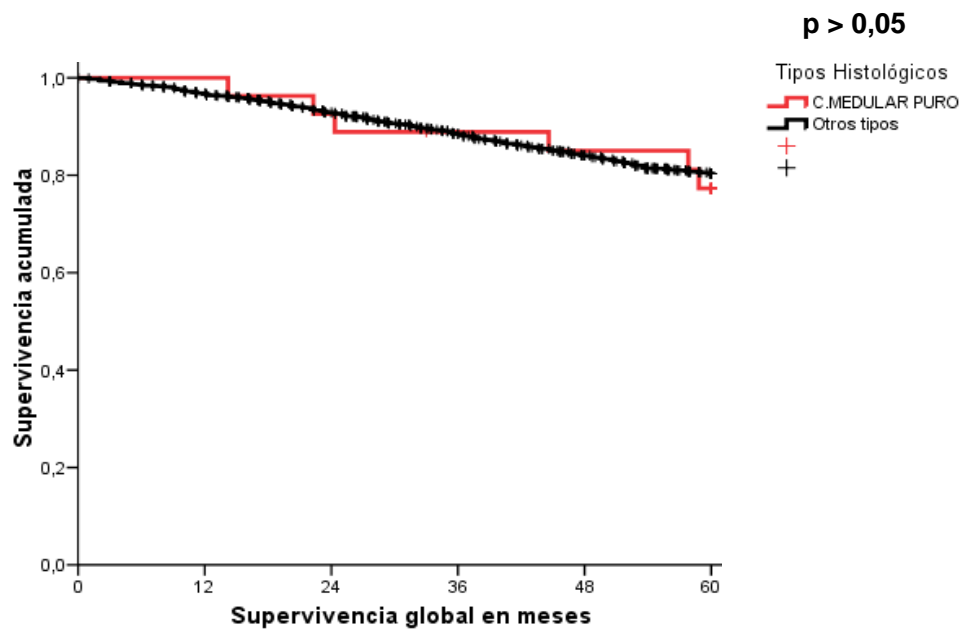
GRUPOS DE EDAD	TIPO HISTOLÓGICO		Nivel de significación
	Carcinoma Medular Puro	Otros Tipos	
< 70 años	1,3 % (29)	98,7 % (2207)	p = 0,04
≥ 70 años	0,4 % (3)	99,2 % (726)	
Total	1,1 % (32)	98,9 % (2933)	
GRUPOS DE EDAD	Carcinoma Medular Puro	Otros Tipos	Nivel de significación
70-79 años	0,6 % (3)	99,4 % (500)	N. S.
≥ 80 años	0 % (0)	100 % (226)	

N.S: No significativo

Tabla 73.- Supervivencia global a 5 años: Carcinoma de mama Medular Puro vs otros tipos histológicos

GRUPOS DE EDAD	TIPOS HISTOLOGICOS	n	N° de fallecidas	Censurado	
				N°	Porcentaje
< 70 años	C.Medular Puro	27	6	21	77,8%
	Otros Tipos	2081	374	1707	82,0%
	Total	2108	380	1728	82,0%
≥.70 años	C.Medular Puro	3	1	2	66,7%
	Otros tipos	685	229	456	66,6%
	Total	688	230	458	66,6%

Gráfica 50.- Curvas de supervivencia global del cáncer de mama < 70 años, según tipo histológico: Carcinoma Medular Puro vs otros tipos histológicos



Gráfica 51.- Curvas de supervivencia global del cáncer de mama ≥ de 70 años, según tipo histológico: Carcinoma Medular Puro vs otros tipos histológicos

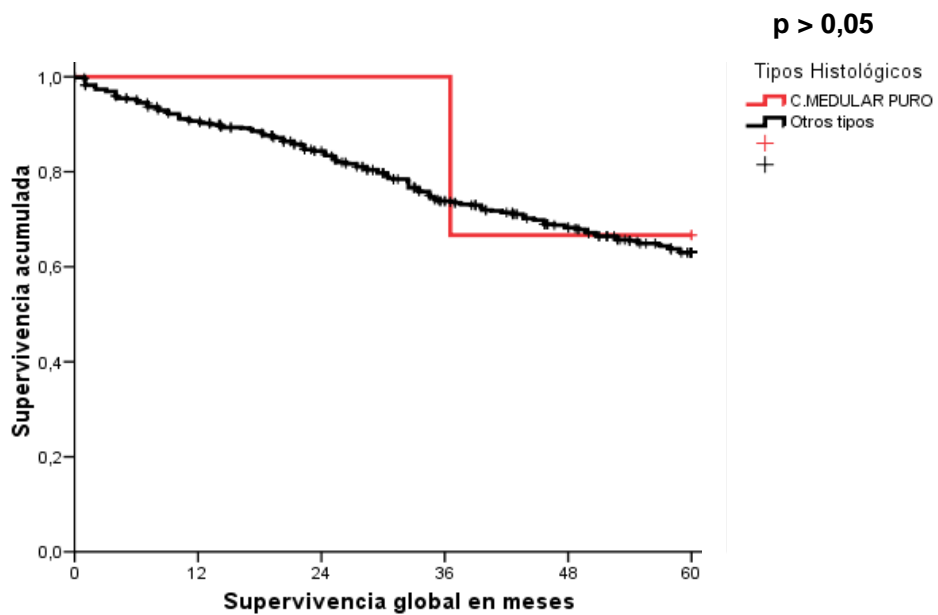


Tabla 74.- Carcinoma Mucinoso Puro vs otros tipos histológicos

GRUPOS DE EDAD	TIPO HISTOLÓGICO		Nivel de significación
	C. Mucinoso Puro	Otros Tipos	
< 70 años	1,6 % (35)	98,4 % (2201)	p > 0,0001
≥ 70 años	5,1 % (37)	94,9 % (692)	
Total	2,4 % (72)	97,6 % (2893)	
GRUPOS DE EDAD	C. Mucinoso Puro	Otros Tipos	Nivel de significación
70-79 años	3,4 % (17)	96,6 % (486)	p = 0,002
≥ 80 años	8,8 % (20)	91,2 % (206)	

Tabla 75- Supervivencia global a 5 años: Carcinoma Mucinoso Puro vs otros tipos histológicos

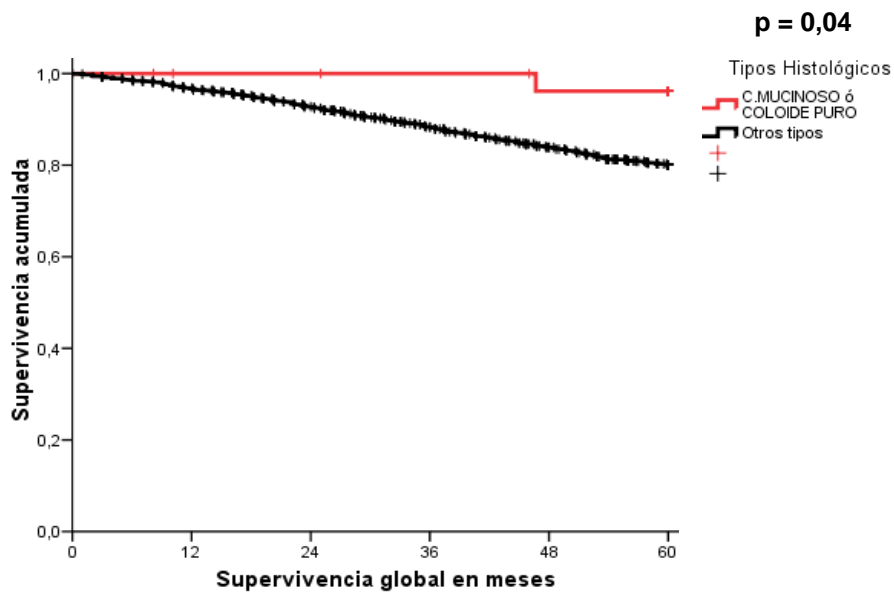
GRUPOS DE EDAD	TIPOS HISTOLOGICOS	n	N° de fallecidas	Censurado	
				N°	Porcentaje
< 70 años	C.Mucinoso o Coloide Puro	30	1	29	96,7%
	Otros Tipos	2078	379	1699	81,8%
	Total	2108	380	1728	82,0%
≥ 70 años	C.Mucinoso o Coloide Puro	34	10	24	70,6%
	Otros tipos	654	220	434	66,4%
	Total	688	230	458	66,6%

Tabla 76.- Tiempo medio de supervivencia global: Carcinoma de mama Mucinoso o Coloide puro vs otros tipos histológicos

GRUPOS DE EDAD	TIPOS HISTOLOGICOS	Media (a)			
		Estimación	Error típico	Intervalo confianza 95%	
				L. inferior	L. superior
< 70 años	C.Mucinoso o Coloide Puro	59,487	,503	58,502	60,473
	Otros Tipos	54,221	,306	53,620	54,822
	Total	54,295	,303	53,702	54,888
≥ 70 años	C.Mucinoso o Coloide Puro	49,984	3,137	43,835	56,132
	Otros tipos	47,769	,756	46,287	49,252
	Total	47,878	,736	46,436	49,320

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

Gráfica 52.- Curvas de supervivencia global del cáncer de mama < 70 años, según tipo histológico: Carcinoma de mama Mucinoso o Coloide puro vs otros tipos histológicos



Gráfica 53.- Curvas de supervivencia global del cáncer de mama ≥ de 70 años, según tipo histológico: Carcinoma de mama Mucinoso o Coloide puro vs otros tipos histológicos

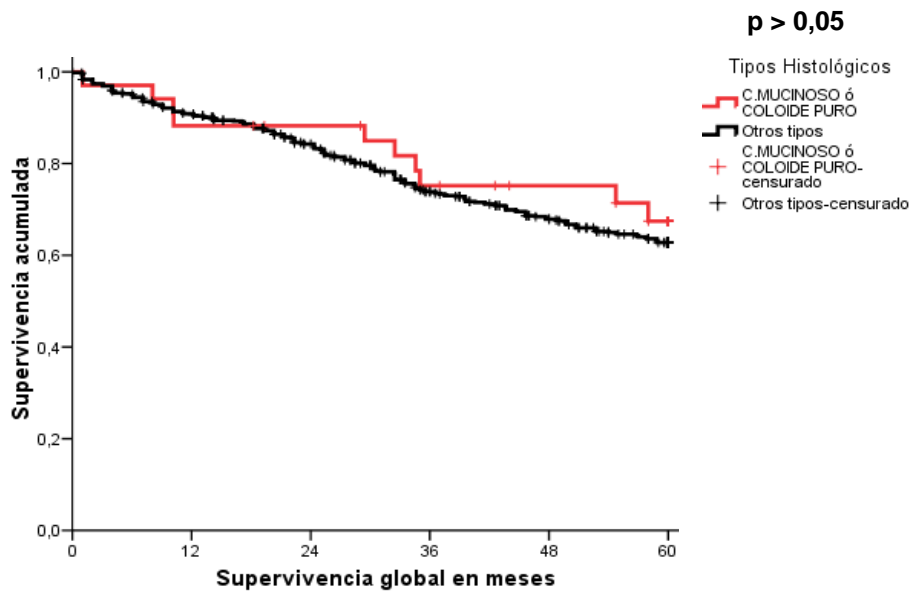


Tabla 77.- Carcinoma Papilar Infiltrante vs otros tipos histológicos

GRUPOS DE EDAD	TIPO HISTOLÓGICO		Nivel de significación
	C. Papilar Infiltrante	Otros Tipos	
< 70 años	0,5 % (11)	99,5 % (2225)	p = 0,001
≥ 70 años	1,8 % (13)	98,2 % (716)	
Total	0,8 % (24)	99,2 % (2941)	
GRUPOS DE EDAD	C. Papilar Infiltrante	Otros Tipos	Nivel de significación
70-79 años	1,4 % (7)	98,6 % (496)	N. S.
≥ 80 años	2,7 % (6)	97,3 % (220)	

N.S: No significativo

Tabla 78.- Supervivencia global a 5 años: Carcinoma Papilar Infiltrante vs otros tipos histológicos

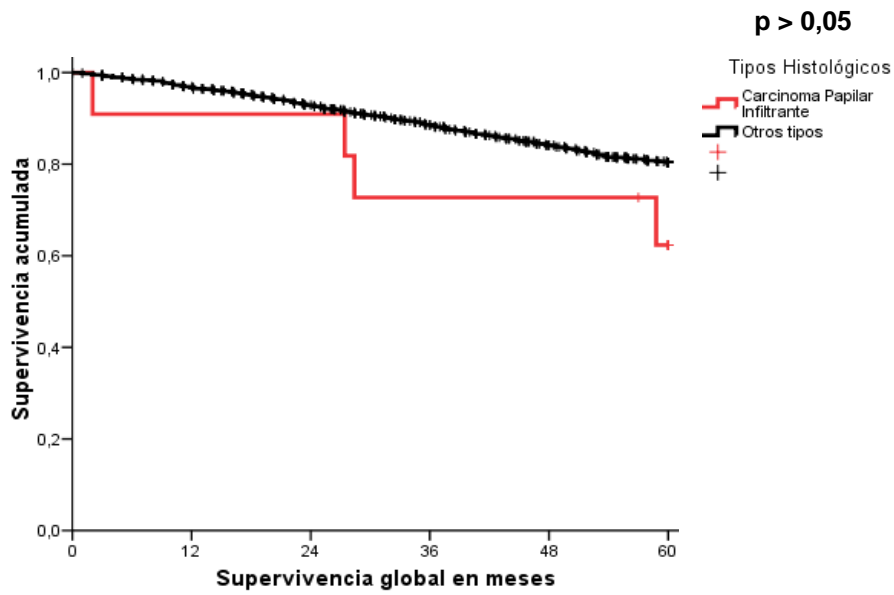
GRUPOS DE EDAD	TIPOS HISTOLOGICOS	n	N° de fallecidas	Censurado	
		N°	Porcentaje	N°	Porcentaje
< 70 años	C. Papilar Infiltr.	11	4	7	63,6%
	Otros	2097	376	1721	82,1%
	Total	2108	380	1728	82,0%
≥70 año	C. Papilar Infiltr.	13	2	11	84,6%
	Otros	675	228	447	66,2%
	Total	688	230	458	66,6%

Tabla 79.- Tiempo medio de supervivencia global: Carcinoma Papilar Infiltrante vs otros tipos histológicos

GRUPOS DE EDAD	TIPOS HISTOLOGICOS	Media (a)			
		Estimación	Error típico	Intervalo confianza al 95%	
				L. inferior	L. superior
< 70 años	C. Papilar Infiltr.	48,772	5,774	37,455	60,090
	Otros	54,325	,302	53,732	54,918
	Total	54,295	,303	53,702	54,888
≥70 años	C. Papilar Infiltr.	51,315	5,655	40,231	62,400
	Otros	47,828	,741	46,375	49,282
	Total	47,878	,736	46,436	49,320

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

Gráfica 54.- Curvas de supervivencia global del cáncer de mama < 70 años, según tipo histológico: Carcinoma Papilar Infiltrante vs otros tipos histológicos



Gráfica 55.- Curvas de supervivencia global del cáncer de mama ≥ de 70 años, según tipo histológico: Carcinoma Papilar Infiltrante vs otros tipos histológicos

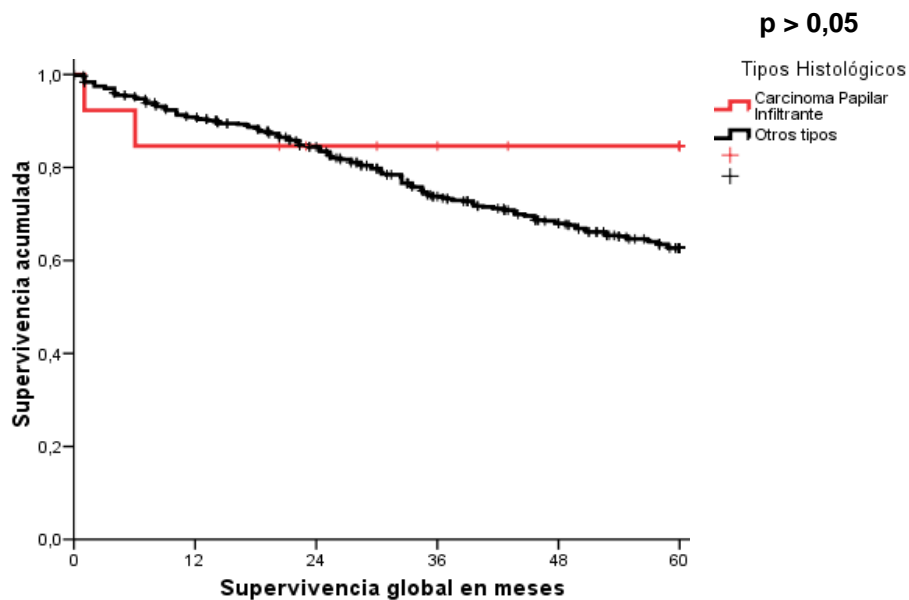


Tabla 80.- Carcinoma Metaplásico vs otros tipos histológicos

GRUPOS DE EDAD	TIPO HISTOLÓGICO		Nivel de significación
	Carcinoma Metaplásico	Otros Tipos	
< 70 años	0,8 % (17)	99,2 % (2219)	N. S.
≥ 70 años	0,8 % (6)	99,2 % (723)	
Total	0,8 % (23)	99,2 % (2942)	
GRUPOS DE EDAD	Carcinoma Metaplásico	Otros Tipos	Nivel de significación
70-79 años	1,0 % (5)	99,0 % (498)	N. S.
≥ 80 años	0,4 % (1)	99,6 % (225)	

N.S: No significativo

Tabla 81.- Supervivencia global a 5 años: Carcinoma Metaplásico vs otros tipos histológicos

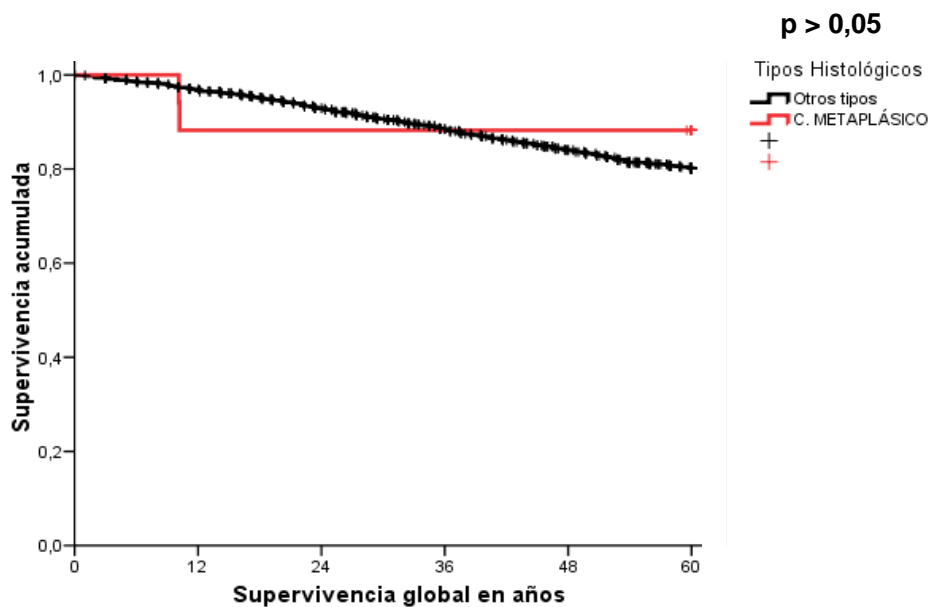
GRUPOS DE EDAD	TIPOS HISTOLOGICOS	n	N° fallecidas	Censurado	
				N°	Porcentaje
< 70 años	Carcinoma Metaplásico	17	2	15	88,2%
	Otros	2091	378	1713	81,9%
	Total	2108	380	1728	82,0%
≥70 años	Carcinoma Metaplásico	6	5	1	16,7%
	Otros	682	225	457	67,0%
	Total	688	230	458	66,6%

Tabla 82.- Tiempo medio de supervivencia global: Carcinoma Metaplásico vs otros tipos histológicos

GRUPOS DE EDAD	TIPOS HISTOLOGICOS	Media(a)			
		Estimación	Error típico	Intervalo confianza 95%	
				L. inferior	L. superior
< 70 años	Carcinoma Metaplásico	54,137	3,894	46,505	61,770
	Otros tipos	54,294	,303	53,700	54,889
	Total	54,295	,303	53,702	54,888
≥ 70 años	Carcinoma Metaplásico	33,867	8,326	17,548	50,186
	Otros tipos	48,011	,737	46,566	49,455
	Total	47,878	,736	46,436	49,320

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

Gráfica 56.- Curvas de supervivencia global del cáncer de mama < 70 años, según tipo histológico: Carcinoma Metaplásico vs otros tipos histológicos



Gráfica 57.- Curvas de supervivencia global del cáncer de mama ≥ de 70 años, según tipo histológico: Carcinoma Metaplásico vs otros tipos histológicos

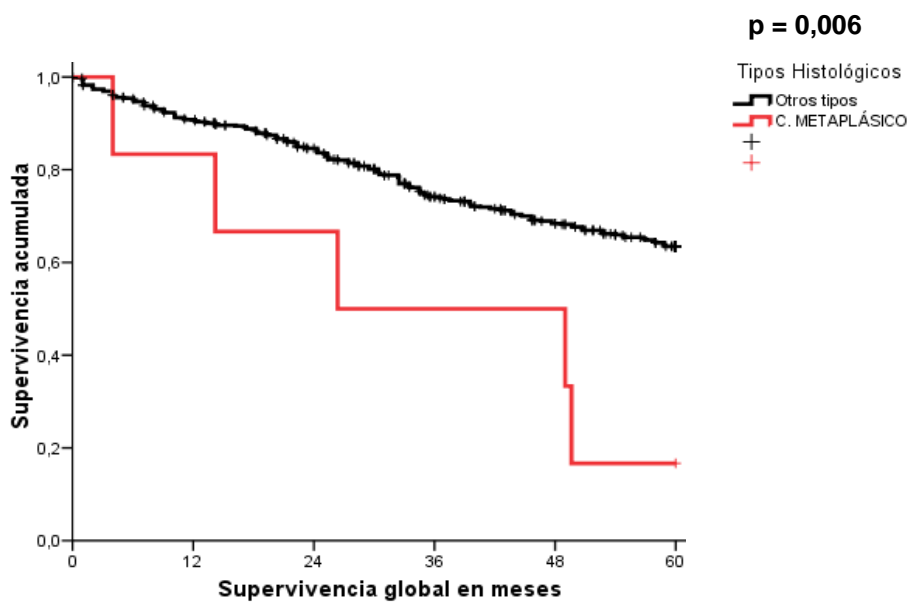


Tabla 83.- Carcinoma Inflamatorio vs otros tipos histológicos

GRUPOS DE EDAD	TIPO HISTOLÓGICO		Nivel de significación
	Carcinoma Inflamatorio	Otros Tipos	
< 70 años	1,2 % (27)	98,8 % (2209)	N. S.
≥ 70 años	1,4 % (10)	98,6 % (719)	
Total	1,2 % (37)	98,8 % (2928)	
GRUPOS DE EDAD	Carcinoma Inflamatorio	Otros Tipos	Nivel de significación
70-79 años	1,6 % (8)	98,4 % (495)	N. S.
≥ 80 años	0,9 % (2)	99,1 % (224)	

N.S: No significativo

Tabla 84.- Supervivencia global a 5 años: Carcinoma Inflamatorio vs otros tipos histológicos

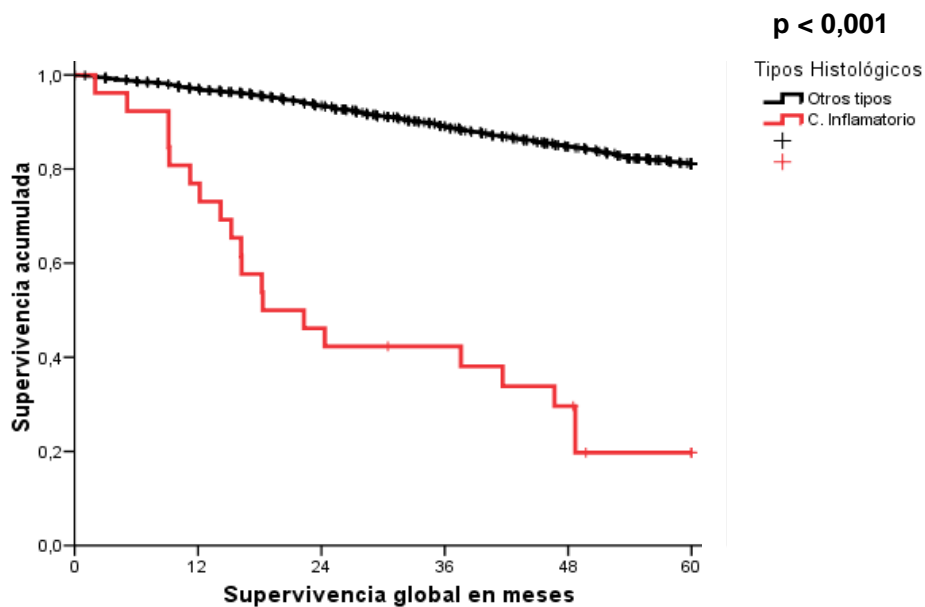
GRUPOS DE EDAD	TIPOS HISTOLOGICOS	n	N° de fallecidas	Censurado	
				N°	Porcentaje
< 70 años CM	C. Inflamatorio	26	20	6	23,1%
	Otros tipos	2082	360	1722	82,7%
	Total	2108	380	1728	82,0%
≥ 70 años CM	C. Inflamatorio	10	8	2	20,0%
	Otros tipos	678	222	456	67,3%
	Total	688	230	458	66,6%

Tabla 85.- Tiempo medio de supervivencia global: Carcinoma Inflamatorio vs otros tipos histológicos

GRUPOS DE EDAD	TIPOS HISTOLOGICOS	Media (a)			
		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
< 70 años CM	C. Inflamatorio	29,785	3,986	21,973	37,598
	Otros tipos	54,609	,296	54,029	55,188
	Total	54,295	,303	53,702	54,888
≥ 70 años CM	C. Inflamatorio	23,967	6,577	11,077	36,857
	Otros tipos	48,244	,731	46,811	49,677
	Total	47,878	,736	46,436	49,320

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

Gráfica 58.- Curvas de supervivencia global del cáncer de mama < 70 años, según tipo histológico: Carcinoma Inflamatorio vs otros tipos histológicos



Gráfica 59.- Curvas de supervivencia global del cáncer de mama ≥ de 70 años, según tipo histológico: Carcinoma Inflamatorio vs otros tipos histológicos

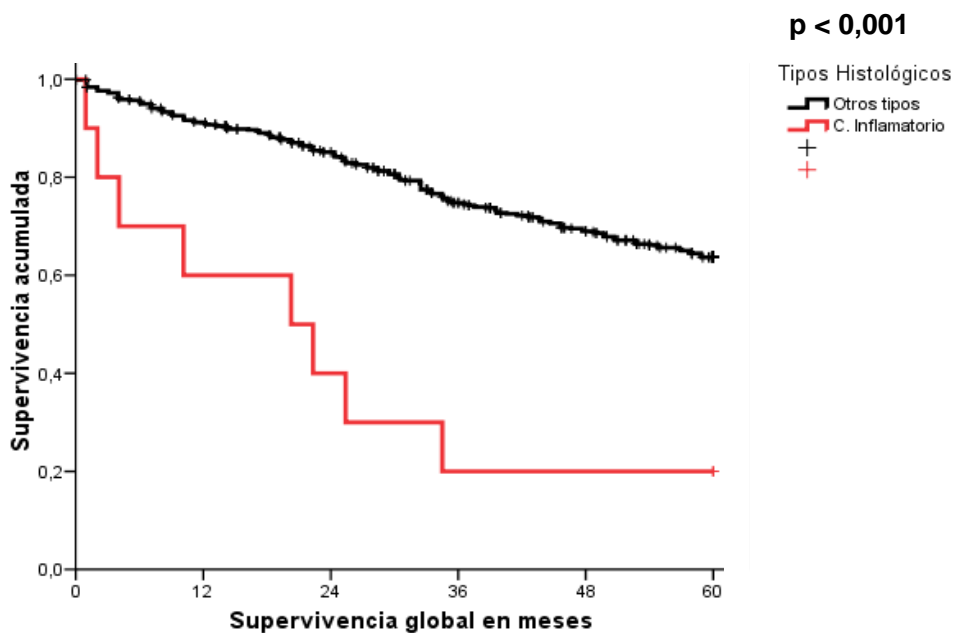


Tabla 86.- Carcinoma Apocrino vs otros tipos histológicos

GRUPOS DE EDAD	TIPO HISTOLÓGICO		Nivel de significación
	C. Apocrino	Otros Tipos	
< 70 años	0,4 % (10)	99,6 % (2226)	p = 0,003
≥ 70 años	1,5 % (11)	98,5 % (718)	
Total	0,7 % (21)	99,3 % (2944)	
GRUPOS DE EDAD	C. Apocrino	Otros Tipos	Nivel de significación
70-79 años	1,6 % (8)	98,4 % (495)	N. S.
≥80 años	1,3 % (3)	98,7 % (223)	

N.S: No significativo

Tabla 87.- Carcinoma Papilar de Tipo Sólido vs otros tipos histológicos

GRUPOS DE EDAD	TIPO HISTOLÓGICO		Nivel de significación
	C. Papilar de tipo Sólido	Otros Tipos	
< 70 años	0,04 % (1)	99,96 % (2235)	p < 0,001
≥ 70 años	1,4 % (10)	98,6 % (719)	
Total	0,4 % (11)	99,6 % (2954)	
GRUPOS DE EDAD	C. Papilar de tipo Sólido	Otros Tipos	Nivel de significación
70-79 años	1,2 % (6)	98,8 % (497)	N. S.
≥ 80 años	1,8 % (4)	98,2 % (222)	

Tabla 88.- Carcinoma Neuroendocrino vs otros tipos histológicos

GRUPOS DE EDAD	TIPO HISTOLÓGICO		Nivel de significación
	Carcinoma Neuroendocrino	Otros Tipos	
< 70 años	0,1 % (3)	99,9 % (2232)	p = 0,01
≥ 70 años	0,7 % (5)	99,3 % (724)	
Total	0,3 % (8)	99,7 % (2956)	
GRUPOS DE EDAD	Carcinoma Neuroendocrino	Otros Tipos	Nivel de significación
70-79 años	0,6 % (3)	99,4 % (500)	N. S.
≥ 80 años	0,9 % (2)	99,1 % (224)	

N.S: No significativo

Tabla 89.- Carcinoma Cribiforme Infiltrante vs otros tipos histológicos

GRUPOS DE EDAD	TIPO HISTOLÓGICO		Nivel de significación
	C. Cribiforme I.	Otros Tipos	
< 70 años	0,2 % (5)	99,8 % (2231)	N. S.
≥ 70 años	0,3 % (2)	99,7 % (727)	
Total	0,2 % (7)	99,8 % (2958)	
GRUPOS DE EDAD	C. Cribiforme I.	Otros Tipos	Nivel de significación
70-79 años	0,2 % (1)	99,8 % (502)	N. S.
≥ 80 años	0,4 % (1)	99,6 % (225)	

INMUNOHISTOQUÍMICA

Tabla 90.- Inmunohistoquímica: Sobreexpresión de HER-2 en CM: Según grupos de edad

GRUPOS DE EDAD	INMUNOHISTOQUIMICA SOBREEXPRESIÓN DE HER-2		Nivel de significación
	Positiva	Negativa	
< 70 años	23,2 % (341)	76,8 % (1132)	p < 0,001
≥ 70 años	14,8 % (72)	85,2 % (413)	
Total	21,1 % (413)	78,9 % (1545)	
GRUPOS DE EDAD	Positiva	Negativa	Nivel de significación
70-79 años	17,3 % (58)	82,7 % (278)	p = 0,02
≥ 80 años	9,4 % (14)	90,6 % (135)	

Tabla 91.- Supervivencia de las mujeres con cáncer de mama según la sobreexpresión de HER-2 y grupos de edad

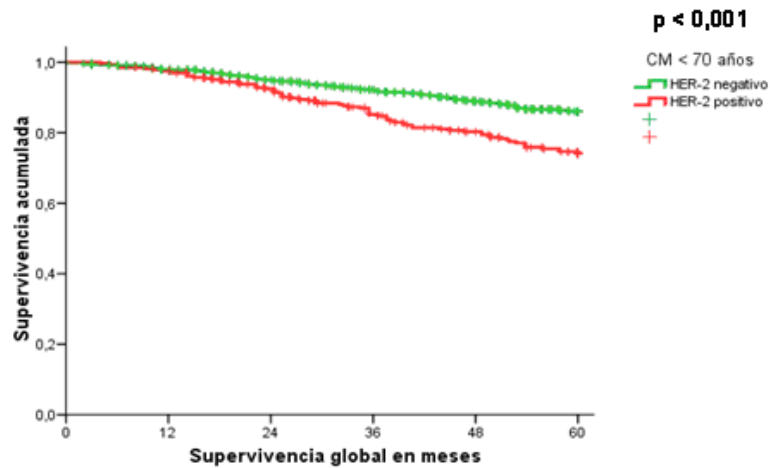
GRUPOS DE EDAD	SOBREEXPRESIÓN DE HER-2	n	N° de fallecidas	Censurado	
				N°	Porcentaje
< 70 años	Negativa	1098	132	966	88,0%
	Positiva	329	73	256	77,8%
	Total	1427	205	1222	85,6%
70-79 años	Negativa	277	51	226	81,6%
	Positiva	58	24	34	58,6%
	Total	335	75	260	77,6%
≥ 80 años	Negativa	133	54	79	59,4%
	Positiva	13	7	6	46,2%
	Total	146	61	85	58,2%

Tabla 92.-Tiempo medio de supervivencia (Serie Total) según la sobreexpresión de HER-2

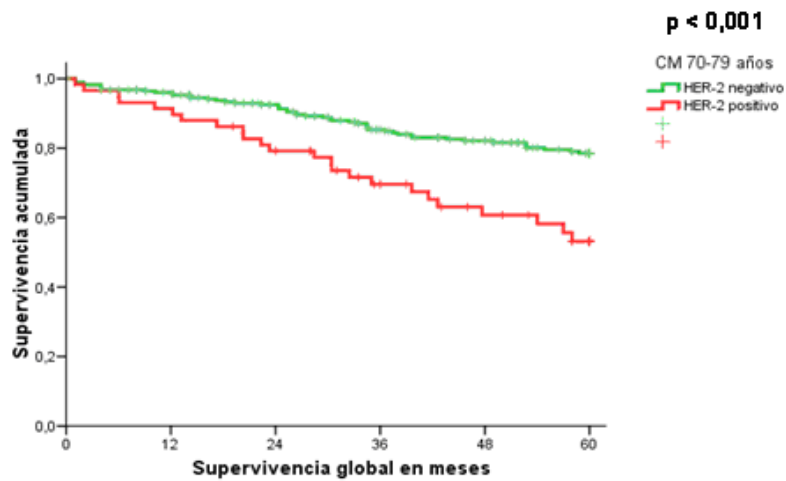
SOBREEXPRESIÓN DE HER-2		Media (a)			
		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
< 70 años	Negativo	56,077	,359	55,373	56,781
	Positivo	52,983	,812	51,392	54,575
70-79 años	Negativo	53,171	,948	51,313	55,029
	Positivo	45,660	2,591	40,582	50,738
≥ 80 años	Negativo	45,218	1,742	41,804	48,633
	Positivo	34,722	6,763	21,467	47,977
Total		53,885	,334	53,229	54,540

(a): La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado

Gráfica 60.- Curvas de supervivencia globales según sobreexpresión de HER-2 en enfermas de CM < de 70 años



Gráfica 61.- Curvas de supervivencia globales según sobreexpresión de HER-2 en enfermas de CM de 70 – 79 años



Gráfica 62.- Curvas de supervivencia globales según sobreexpresión de HER-2 en enfermas de CM. ≥ 80 años

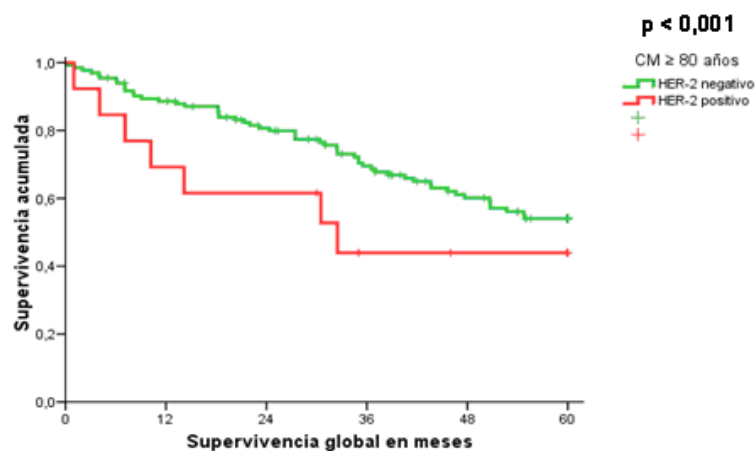


Tabla 93.- Inmunohistoquímica: Receptores de Estrógenos en CM: según grupos de edad

GRUPOS DE EDAD	INMUNOHISTOQUIMICA RECEPTORES ESTROGÉNICOS		Nivel de significación
	Positivos	Negativo	
< 70 años	72,0 % (1242)	28,0 % (483)	p < 0,001
≥ 70 años	80,3 % (448)	19,7 % (110)	
Total	74,0 % (1690)	26,0 % (593)	
GRUPOS DE EDAD	Positivos	Negativo	Nivel de significación
70-79 años	78,6 % (305)	21,4 % (83)	p < 0,01
≥ 80 años	84,1 % (143)	15,9 % (27)	

Tabla 94.- Supervivencia de las enfermas con cáncer de mama según la expresión de Receptores de Estrógenos y grupos de edad

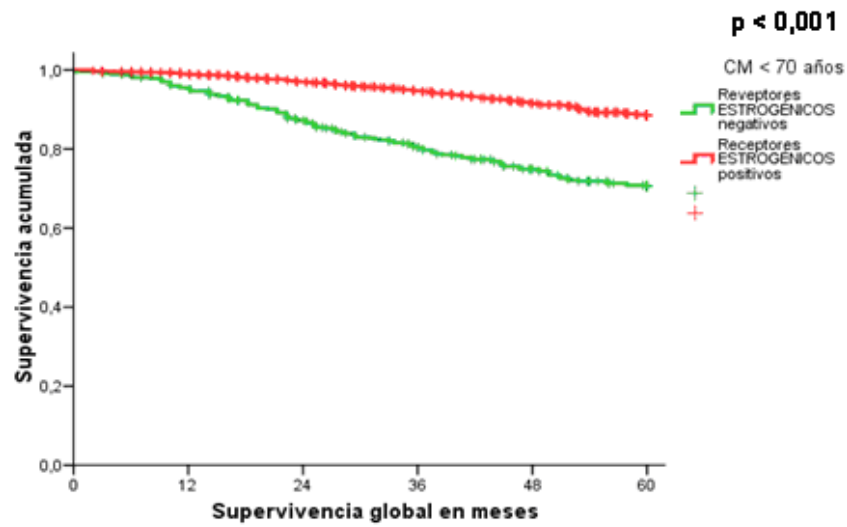
GRUPOS DE EDAD	RECEPTORES ESTROGÉNICOS	n	N° de fallecidas	Censurado	
				N°	Porcentaje
< 70 años	Negativos	474	129	345	72,8%
	Positivos	1200	116	1084	90,3%
	Total	1674	245	1429	85,4%
70-79 años	Negativos	83	33	50	60,2%
	Positivos	302	54	248	82,1%
	Total	385	87	298	77,4%
≥ 80 años	Negativos	26	15	11	42,3%
	Positivos	141	59	82	58,2%
	Total	167	74	93	55,7%

Tabla 95.-Tiempo medio de supervivencia (Serie Total) según la expresión de Receptores de Estrógenos

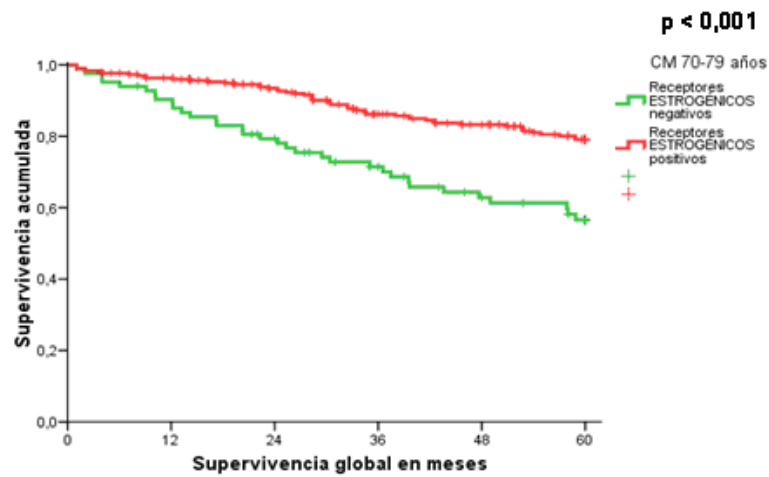
GRUPOS DE EDAD	RECEPTORES ESTROGÉNICOS	Media (a)			
		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
< 70 años	Negativo	50,758	,773	49,244	52,272
	Positivo	57,212	,282	56,658	57,765
70-79 años	Negativo	45,602	2,233	41,225	49,979
	Positivo	53,813	,854	52,139	55,488
≥ 80 años	Negativo	35,124	4,612	26,084	44,164
	Positivo	45,139	1,676	41,853	48,424
Total		53,876	,308	53,271	54,480

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

Gráfica 63.- Curvas de supervivencia globales según expresión de Receptores Hormonales (Estrógenos) en enfermas de CM < de 70 años



Gráfica 64.- Curvas de supervivencia globales según expresión de Receptores Hormonales (Estrógenos) en enfermas de CM de 70 - 79 años



Gráfica 65.- Curvas de supervivencia globales según expresión de Receptores Hormonales (Estrógenos) en enfermas de CM ≥ 80 años

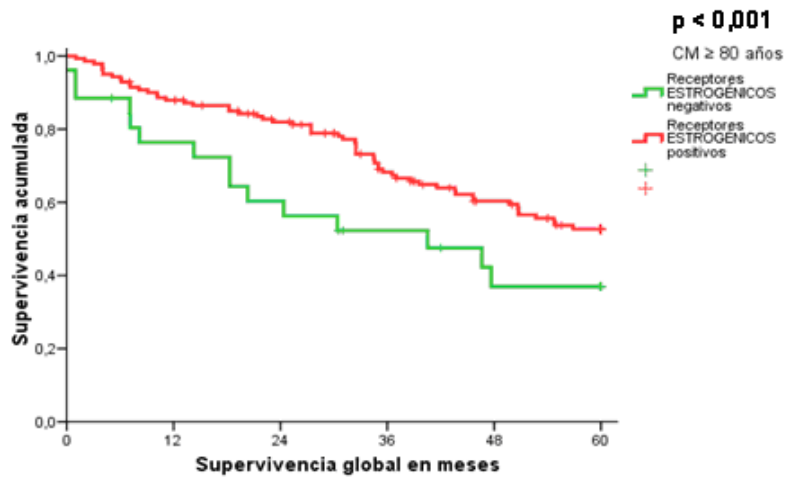


Tabla 96.- Inmunohistoquímica: Expresión de al menos 1 marcador de diferenciación mioepitelial en CM: según grupos de edad

GRUPOS DE EDAD	INMUNOHISTOQUÍMICA Diferenciación MIOEPITELIAL		Nivel de significación
	Positiva	Negativa	
< 70 años	22,9 % (141)	77,1 % (475)	p > 0,05
≥ 70 años	17,1 % (38)	82,8 % (183)	
Total	21,4 % (179)	78,6 % (658)	
GRUPOS DE EDAD	Positiva	Negativo	Nivel de significación
70-79 años	17,3 % (28)	82,7 % (134)	p > 0,05
≥ 80 años	16,9 % (10)	83,1 % (49)	

Tabla 97.- Supervivencia de las enfermas con cáncer de mama según la expresión de al menos 1 marcador de diferenciación mioepitelial y grupos de edad

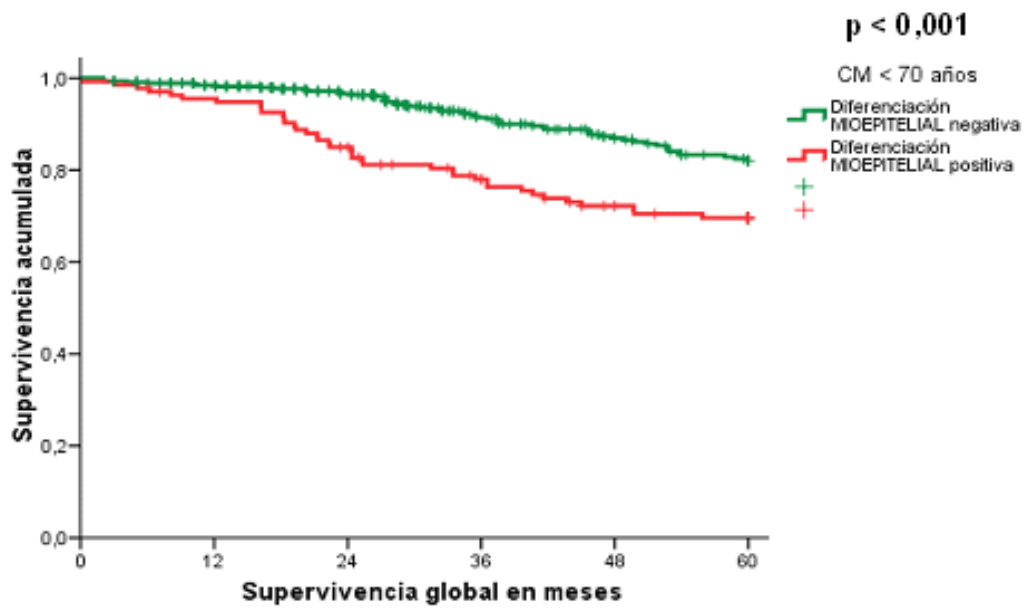
GRUPOS DE EDAD	Diferenciación MIOEPITELIAL	n	Nº de fallecidas	Censurado	
				Nº	Porcentaje
< 70 años	Negativos	453	54	399	88,1%
	Positivos	135	39	96	71,1%
	Total	588	93	495	84,2%
≥ 70 años	Negativos	178	40	138	77,5%
	Positivos	38	16	22	57,9%
	Total	216	56	160	74,1%

Tabla 98.-Tiempo medio de supervivencia (Serie Total) según la expresión de al menos 1 marcador de diferenciación mioepitelial

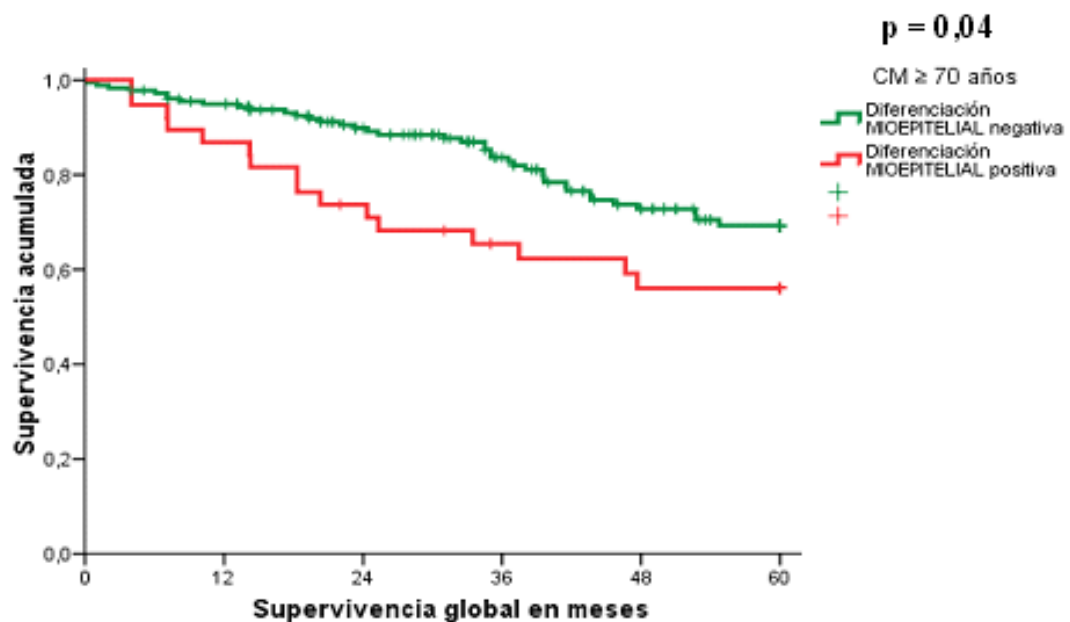
GRUPOS DE EDAD	Diferenciación MIOEPITELIAL	Media (a)			
		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
< 70 años CM	Negativo	55,745	,591	54,586	56,904
	Positivo	49,665	1,517	46,692	52,638
≥ 70 años CM	Negativo	51,090	1,293	48,556	53,623
	Positivo	43,133	3,469	36,333	49,933
Total		52,950	,556	51,861	54,039

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

Gráfica 66.- Curvas de supervivencia globales según expresión de ≥ 1 Marcador de Diferenciación Mioepitelial en enfermas de CM < de 70 años



Gráfica 67.- Curvas de supervivencia globales según expresión de ≥ 1 Marcador de Diferenciación Mioepitelial en enfermas de CM de ≥ 70 años



TAMAÑO TUMORAL (CÁNCER DE MAMA INFILTRANTE)

Nota.- Para la valoración del tamaño tumoral, sólo se incluyeron los Carcinomas Infiltrantes. Se excluyeron los carcinomas *in situ* y los *in situ* con microinfiltración.

Tabla 99.- Tamaño tumoral en relación a grupos de edad

GRUPOS DE EDAD (n)	TAMAÑO TUMOR (D.S.)	Significación bilateral	Valor de t	G. de libertad	Diferencia de Medias
< 70 años (n = 1665)	2,67 cm (1,77)	p < 0,001	-4,199	898,1	-0,3901
≥ 70 años (n = 564)	3,06 cm (1,95)				

Tabla 100.- Tamaño medio del cáncer de mama según grupos de edad para ≥ 70 años

GRUPOS DE EDAD (n)	TAMAÑO TUMOR (D.S.)	Significación bilateral	Valor de t	G. de libertad	Diferencia de Medias
70-79 años (n = 402)	2,99 cm (2,01)	p > 0,05	- 1,373	562	-0,2490
≥ 80 años (n = 162)	3,24 cm (1,78)				

Tabla 101.-Porcentaje del tamaño tumoral según categorías pT del cáncer de mama agrupado por diferentes grupos de edad

TAMAÑO TUMORAL (pT)	GRUPOS DE EDAD			Total
	< 70 años	70-79 años	≥ 80 años	
pT1 (hasta 2 cm)	47,3% (800)	37,2% (152)	27,7% (46)	44,0% (998)
pT2 (>2 cm y ≤5cm)	43,2% (731)e	48,7% (199)	53,0% (88)	44,9% (1018)
pT3 (>5 cm)	6,4% (109)	7,3% (30)	9,0% (15)	6,8% (154)
pT4 (extensión directa pared tórax o piel ó Inflamatorio)	3,1%(52)	6,8%(28)	10,2% (17)	4,3% (97)
Total	100,0% (1692)	100,0% (409)	100,0% (166)	100,0% (2267)

p < 0,001

Tabla 102.- Supervivencia del cáncer mama (Serie Total) en relación al tamaño tumoral (pT)

TAMAÑO TUMOR (pT)	n	N° de fallecidas	Censurado	
			N°	Porcentaje
pTis (<i>in situ</i>)	246	17	229	93,1%
pT1 mic	22	2	20	90,9%
pT1 (hasta 2 cm)	990	175	136	55,5%
pT2 (>2 cm y ≤5cm)	1025	347	1916	80,2%
pT3 (>5 cm)	146	76	968	91,9%
pT4 (extensión directa pared tórax o piel ó Inflamatorio)	99	75	812	74,4%
Total	2528	692	1836	72,6%

Tabla 103.-Tiempo medio de supervivencia (Serie Total) según el tamaño tumoral (pT)

TAMAÑO TUMOR (pT)	Media (a)			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
pTis (<i>in situ</i>)	115,156	1,314	112,580	117,733
pT1 mic	112,621	5,257	102,317	122,925
pT1 (hasta 2 cm)	106,105	1,012	104,121	108,090
pT2 (>2 cm y ≤5cm)	93,072	1,261	90,599	95,544
pT3 (>5 cm)	72,939	3,878	65,339	80,540
pT4 (extensión directa pared tórax o piel ó Inflamatorio)	50,210	4,190	41,997	58,423
Total	97,329	,779	95,802	98,855

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

Gráfica 68.- Curvas de supervivencia globales en relación con el tamaño tumoral (pT) de la Serie Total de enfermas con CM (1974-2009)

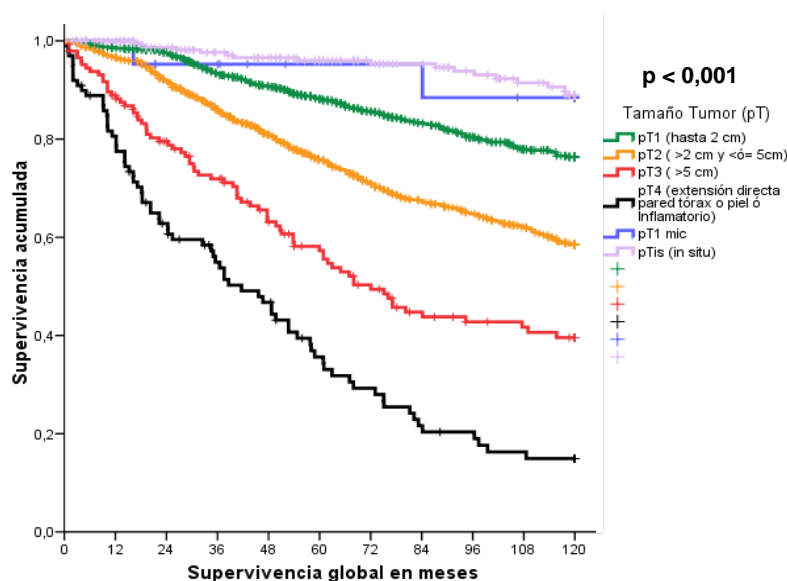
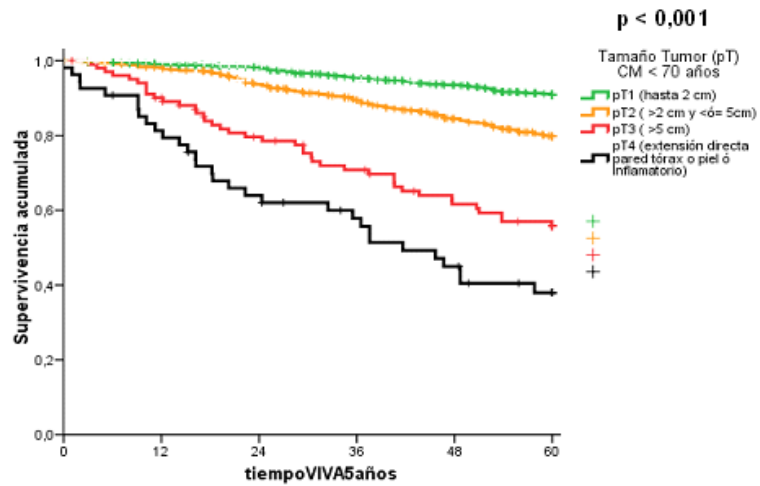


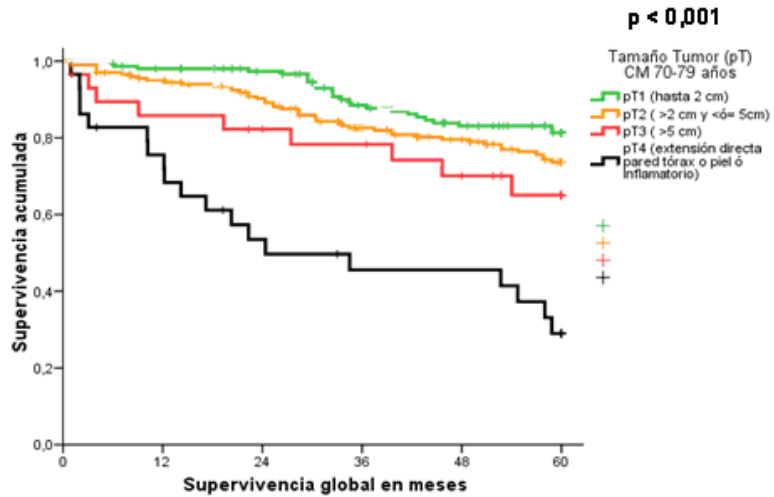
Tabla 104.- Supervivencia de las enfermas con cáncer de mama según el tamaño tumoral (pT) y grupos de edad

GRUPOS DE EDAD	AFECTACIÓN AXILAR	n	N° de fallecidas	Censurado	
				N°	Porcentaje
< 70 años	pT1 (hasta 2 cm)	154	25	129	83,8%
	pT2 (>2 cm y ≤5cm)	203	47	156	76,8%
	pT3 (>5 cm)	29	9	20	69,0%
	pT4 (extensión directa pared tórax o piel o Inflamatorio)	29	19	10	34,5%
	Total	437	102	335	76,7%
70-79 años	pT1 (hasta 2 cm)	45	15	30	66,7%
	pT2 (>2 cm y ≤5cm)	92	43	49	53,3%
	pT3 (>5 cm)	15	7	8	53,3%
	pT4 (extensión directa pared tórax o piel o Inflamatorio)	16	9	7	43,8%
	Total	173	74	99	57,2%
≥ 80 años	pT1 (hasta 2 cm)	791	62	729	92,2%
	pT2 (>2 cm y ≤5cm)	730	135	595	81,5%
	pT3 (>5 cm)	102	41	61	59,8%
	pT4 (extensión directa pared tórax o piel o Inflamatorio)	54	31	23	42,6%
	Total	1918	276	1642	85,6%

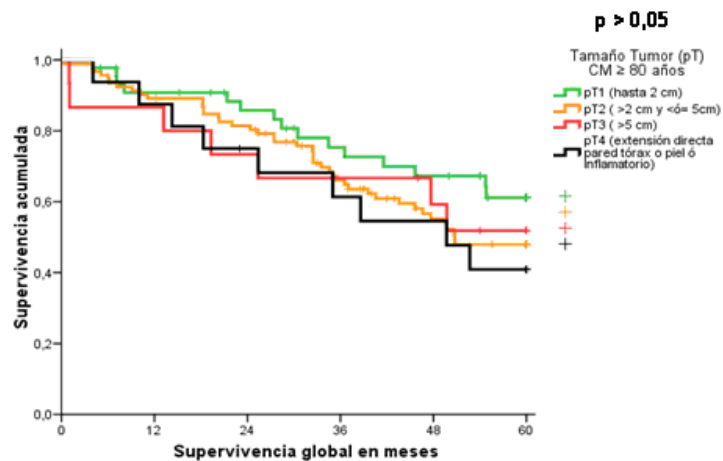
Gráfica 69.- Curvas de supervivencia globales según Tamaño del Tumor (pT) en enfermas de CM < de 70 años



Gráfica 70.- Curvas de supervivencia globales según Tamaño del Tumor (pT) en enfermas de CM de 70 – 79 años



Gráfica 71.- Curvas de supervivencia globales según Tamaño del Tumor (pT) en enfermas de CM ≥ 80 años



AFECTACIÓN AXILAR DEL CÁNCER DE MAMA

Tabla 105.-Porcentaje de la afectación axilar según categorías pN del cáncer de mama agrupada por diferentes grupos de edad

Afectación axilar	GRUPOS DE EDAD			Total
	< 70 años	70-79 años CM	≥80 años CM	
Axila Negativa	45,6% (838)	42,8%(178)	25,7% (45)	43,7% (1061)
Axila Positiva	48,2%(885)	41,6% (173)	29,7% (52)	45,7% (1110)
Axila No evaluada	6,2%(113)	15,6% (65)	44,6% (78)	10,5% (256)
Total	100,0% (1836)	100,0% (416)	100,0% (175)	100,0% (2427)

p < 0,001

Tabla 106.- Supervivencia del cáncer mama en relación a la afectación axilar

AFECTACIÓN AXILAR	n	N° de fallecidas	Censurado	
			N°	Porcentaje
Axila Negativa	1053	85	968	91,9%
Axila Positiva	1091	279	812	74,4%
Axila No evaluada	245	109	136	55,5%
Total	2389	473	1916	80,2%

Tabla 107.-Tiempo medio de supervivencia según afectación axilar

AFECTACIÓN AXILAR	Media (a)			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
Axila Negativa	57,729	,275	57,189	58,268
Axila Positiva	51,685	,491	50,723	52,648
Axila No evaluada	43,866	1,326	41,268	46,464
Total	53,487	,304	52,890	54,083

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

Gráfica 72.- Curvas de supervivencia globales del CM (Serie Total) según afectación axilar

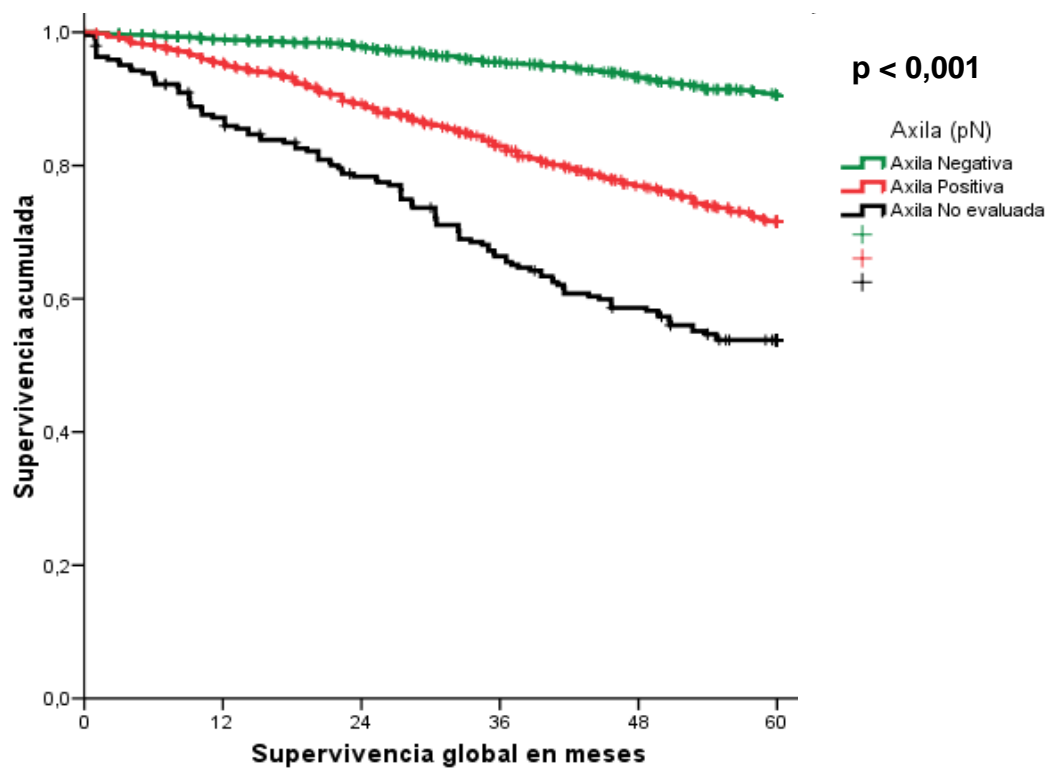


Tabla 108.- Supervivencia de las enfermas con cáncer de mama según afectación axilar y grupos de edad

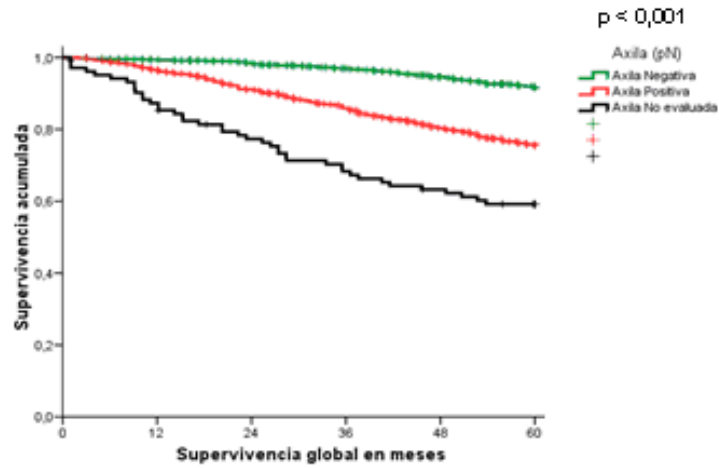
GRUPOS DE EDAD	AFECTACIÓN AXILAR	n	N° de fallecidas	Censurado	
				N°	Porcentaje
< 70 años	Axila Negativa	815	58	757	92,9%
	Axila Positiva	852	190	662	77,7%
	Axila No evaluada	104	41	63	60,6%
	Total	1771	289	1482	83,7%
70-79 años	Axila Negativa	175	21	154	88,0%
	Axila Positiva	169	56	113	66,9%
	Axila No evaluada	62	25	37	59,7%
	Total	406	102	304	74,9%
≥80 años	Axila Negativa	44	5	39	88,6%
	Axila Positiva	50	28	22	44,0%
	Axila No evaluada	74	42	32	43,2%
	Total	168	75	93	55,4%

Tabla 109.- Tiempo medio de supervivencia según afectación axilar y grupos de edad

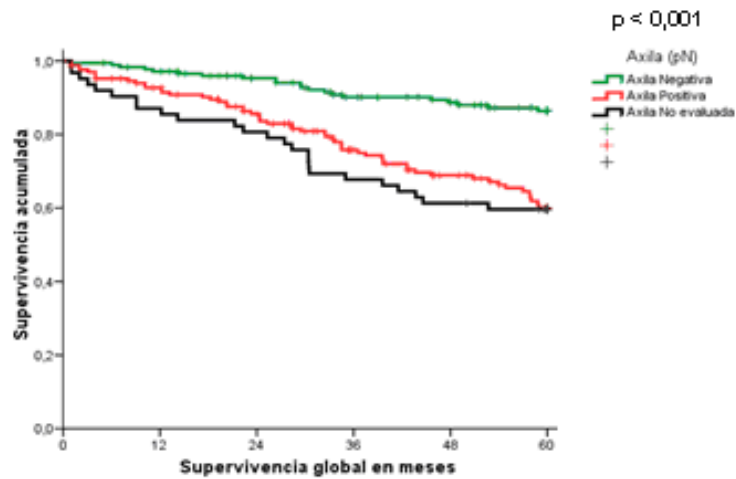
GRUPOS DE EDAD	AFECTACIÓN AXILA	Media (a)			
		Estimación	Error típico	Intervalo confianza 95%	
				L. inferior	L. superior
< 70 años	Axila Negativa	58,213	,271	57,682	58,743
	Axila Positiva	53,030	,510	52,030	54,030
	Axila No evaluada	44,861	2,057	40,829	48,893
	Total	54,893	,314	54,277	55,509
70-79 años	Axila Negativa	55,843	,940	54,001	57,684
	Axila Positiva	48,426	1,461	45,563	51,289
	Axila No evaluada	44,919	2,636	39,753	50,085
	Total	51,081	,862	49,392	52,770
≥ 80 años	Axila Negativa	56,349	1,667	53,081	59,617
	Axila Positiva	39,815	2,900	34,130	45,499
	Axila No evaluada	40,965	2,357	36,345	45,585
	Total	44,479	1,524	41,491	47,467

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

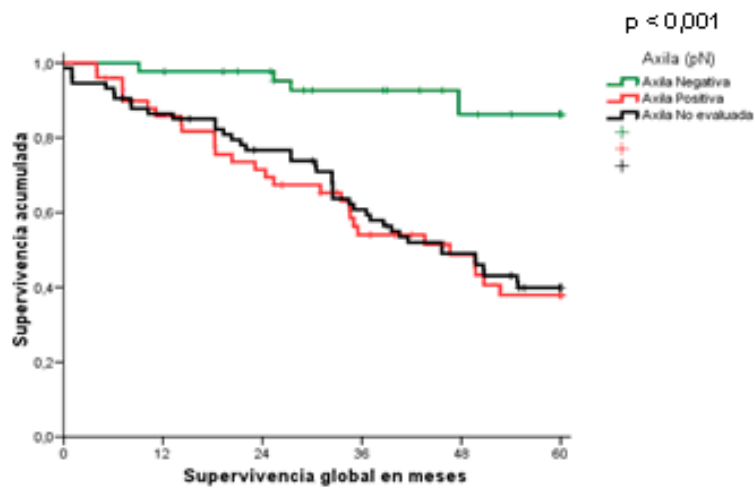
Gráfica 73.- Curvas de supervivencia globales de las enfermas con carcinoma mama según afectación axilar en < de 70 años



Gráfica 74.- Curvas de supervivencia globales de las enfermas con carcinoma mama según afectación axilar en 70-79 años



Gráfica 75.- Curvas de supervivencia globales de las enfermas carcinoma mama según afectación axilar en ≥ 80 años



CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA POR ESTADIOS PTNM

Tabla 110.-Clasificación del cáncer de mama por estadios pTNM y grupos de edad

ESTADIOS pTNM	GRUPOS DE EDAD			Total
	< 70 años	70-79 años	≥80 años	
Estadio O (Tis No Mo)	12,4% (240)	5,0% (20)	3,8% (5)	10,8% (265)
Estadio I (T1No)	27,0% (521)	24,4% (98)	15,4% (20)	26,0% (639)
Estadio IIA (ToN1/T1N1/T2No)	23,9% (460)	27,9% (112)	35,4% (46)	25,1% (618)
Estadio IIB (T2N1/T3No)	13,1%(253)	13,2% (53)	14,6% (19)	13,2% (325)
Estadio IIIA (ToN2/T1N2/T2N2/T3N1ó2)	12,3% (238)	12,2% (49)	13,1% (17)	12,4% (304)
Estadio IIIB (T4 N0ó1ó2)	1,7% (32)	5,2% (21)	10,8% (14)	2,7% (67)
Estadio IIIC (cualquier T y N3)	7,3% (140)	8,5% (34)	5,4% (7)	7,4% (181)
Estadio IV (cualquierTyN,M1)	2,3% (44)	3,5% (14)	1,5% (2)	2,4% (60)
Total	100 % (1928)	100 % (401)	100 % (130)	100 %(2459)

p < 0,001

Tabla111.-Supervivencia del cáncer de mama por estadios pTNM y grupos de edad

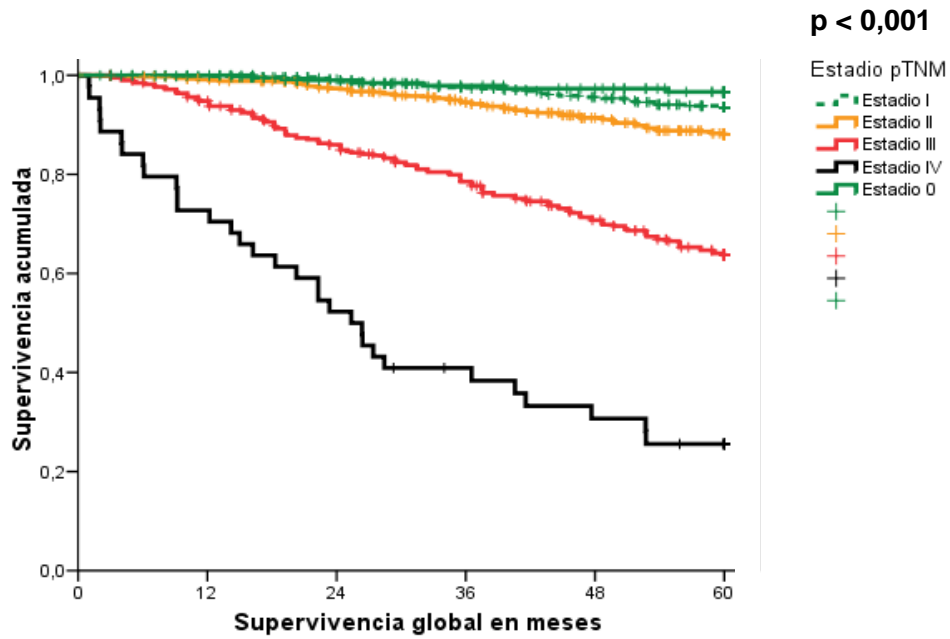
GRUPOS DE EDAD	ESTADIOS TNM	n	N° de fallecidas	Censurado	
				N°	Porcentaje
< 70 años	Estadio 0	221	6	215	97,3%
	Estadio I	504	27	477	94,6%
	Estadio II	693	74	619	89,3%
	Estadio III	389	130	259	66,6%
	Estadio IV	44	32	12	27,3%
	Total	1851	269	1582	85,5%
≥ 70 años	Estadio 0	25	2	23	92,0%
	Estadio I	116	10	106	91,4%
	Estadio II	229	53	176	76,9%
	Estadio III	136	62	74	54,4%
	Estadio IV	16	11	5	31,3%
	Total	522	138	384	73,6%

Tabla112.-Media del tiempo de supervivencia según estadios pTNM y grupos de edad

GRUPOS DE EDAD	ESTADIOS TNM	Media (a)			
		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
< 70 años	Estadio 0	59,080	,400	58,296	59,863
	Estadio I	58,652	,291	58,082	59,222
	Estadio II	57,183	,356	56,485	57,881
	Estadio III	49,477	,881	47,751	51,203
	Estadio IV	30,335	3,321	23,825	36,844
	Total	55,467	,291	54,897	56,037
≥ 70 años	Estadio 0	56,846	2,199	52,535	61,156
	Estadio I	57,448	,851	55,781	59,115
	Estadio II	52,210	1,061	50,131	54,289
	Estadio III	43,762	1,772	40,289	47,235
	Estadio IV	25,818	5,731	14,585	37,051
	Total	50,651	,768	49,146	52,156

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

Gráfica 76.-Curva de supervivencia global de mujeres < 70 años con CM según estadios pTNM



Gráfica 77.- Curva de supervivencia global de mujeres ≥70 años con CM según estadios pTNM

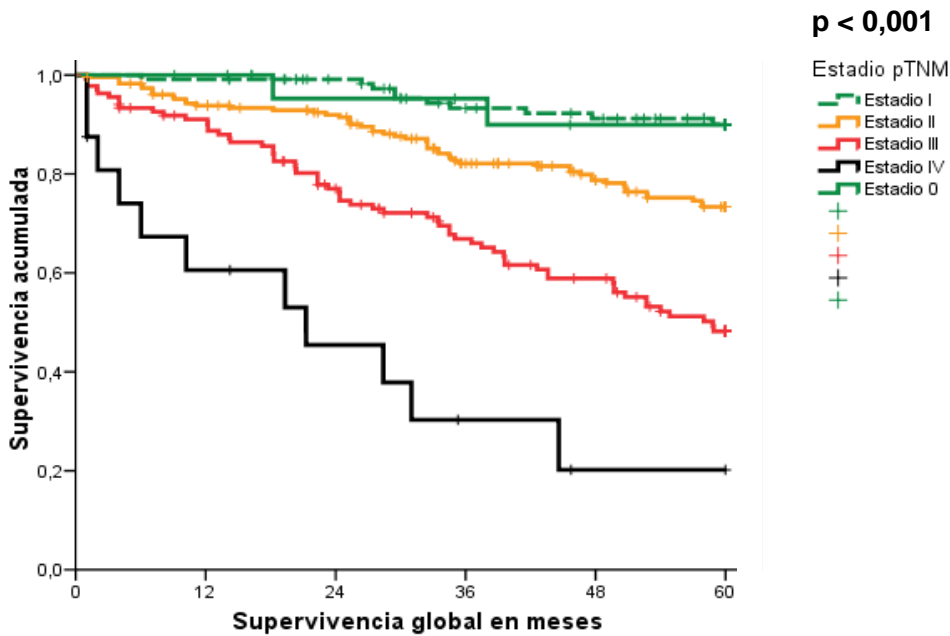


Tabla 113.-Clasificación de los cánceres de mama por estadios pTNM, grupos de edad y etapas (1974-1989, 1990-1999 y 2000-2009)

ETAPAS	ESTADIOS pTNM	GRUPOS DE EDAD			Total
		< 70 años	70-79 años	≥ 80 años	
De 1974 a 1989	Estadio 0	4,4%(20)	1,2%(1)	,0%(0)	3,8%(21)
	Estadio I	19,4%(89)	15,3%(13)	16,7%(2)	18,7%(104)
	Estadio II	43,1%(198)	42,4%(36)	25,0%(3)	42,6%(237)
	Estadio III	30,7%(141)	35,3%(30)	58,3%(7)	32,0%(178)
	Estadio IV	2,4%(11)	5,9%(5)	,0%(0)	2,9%(16)
	Total	100%(459)	100%(85)	100%(12)	100%(556)
De 1990 a 1999	Estadio 0	13,4%(80)	8,9%(10)	,0%(0)	12,2%(90)
	Estadio I	25,5%(152)	25,0%(28)	3,4%(1)	24,5%(181)
	Estadio II	37,5%(224)	35,7%(40)	65,5%(19)	38,3%(283)
	Estadio III	21,6%(129)	29,5%(33)	31,0%(9)	23,2%(171)
	Estadio IV	2,0%(12)	,9%(1)	,0%(0)	1,8%(13)
	Total	100%(597)	100%(112)	100%(29)	100%(738)
De 2000 a 2009	Estadio 0	16,1%(140)	4,4%(9)	5,6%(5)	13,2%(154)
	Estadio I	32,1%(280)	27,9%(57)	19,1%(17)	30,4%(354)
	Estadio II	33,4%(291)	43,6%(89)	48,3%(43)	36,3%(423)
	Estadio III	16,1%(140)	20,1%(41)	24,7%(22)	17,4%(203)
	Estadio IV	2,4%(21)	3,9%(8)	2,2%(2)	2,7%(31)
	Total	100%(872)	100%(204)	100%(89)	100%(1165)

Tabla 114.- Pruebas de Chi-cuadrado

ETAPAS		Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
De 1974 a 1989	Chi-cuadrado de Pearson	10,463	8	,234
De 1990 a 1999	Chi-cuadrado de Pearson	21,113	8	,007
De 2000 a 2009	Chi-cuadrado de Pearson	40,743	8	,000

ÍNDICE PRONÓSTICO DE NOTTINGHAM

Tabla 115.- Índice pronóstico de Nottingham según grupos de edad

Índice pronóstico de Nottingham	GRUPOS DE EDAD			Total
	< 70 años	70-79 años	≥ 80 años	
Bueno	27,4%(356)	31,3%(90)	27,0%(20)	28,1%(466)
Intermedio	46,8%(607)	39,6%(114)	43,2%(32)	45,4%(753)
Malo	25,8%(335)	29,2%(84)	29,7%(22)	26,6%(441)
Total	100,0%(1298)	100,0%(288)	100,0%(74)	100,0%(1660)

p > 0,05

Tabla 116.- Supervivencia de cáncer de mama según; Índice pronóstico de Nottingham y grupos de edad

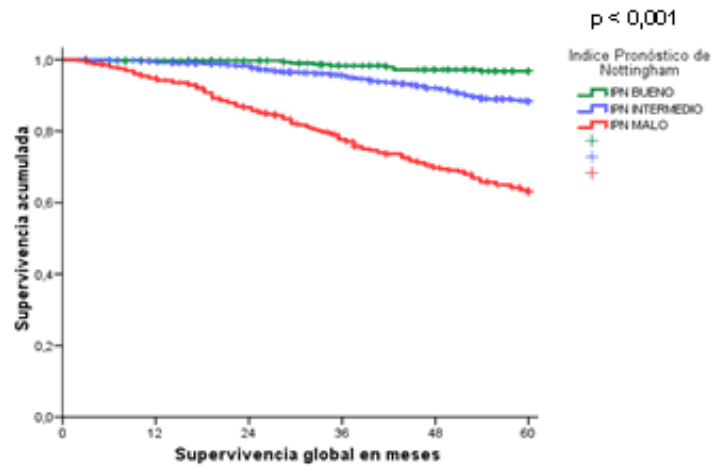
GRUPOS DE EDAD	Índice pronóstico de Nottingham	n	Nº de fallecimientos	Censurado	
				Nº	Porcentaje
< 70 años	Bueno	345	9	336	97,4%
	Intermedio	597	61	536	89,8%
	Malo	332	111	221	66,6%
	Total	1274	181	1093	85,8%
70-79 años	Bueno	90	7	83	92,2%
	Intermedio	114	19	95	83,3%
	Malo	83	28	55	66,3%
	Total	287	54	233	81,2%
≥ 80 años	Bueno	19	3	16	84,2%
	Intermedio	31	7	24	77,4%
	Malo	22	10	12	54,5%
	Total	72	20	52	72,2%

Tabla 117.- Media de tiempo de supervivencia de mujeres con CM según Índice pronóstico de Nottingham y grupos de edad

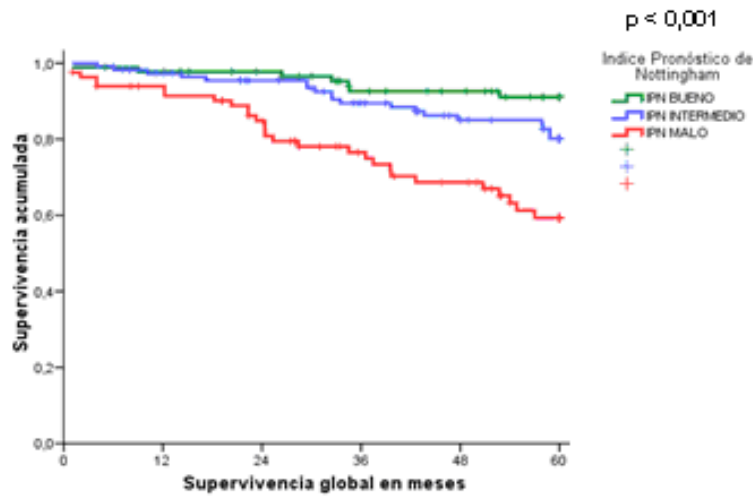
GRUPOS DE EDAD	Índice pronóstico de Nottingham	Media(a)			
		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza 95%	
				L. inferior	L. superior
< 70 años	Bueno	59,215	,278	58,669	59,761
	Intermedio	57,443	,358	56,741	58,145
	Malo	49,403	,949	47,542	51,263
70-79 años	Bueno	57,222	1,096	55,073	59,371
	Intermedio	55,230	1,197	52,885	57,575
	Malo	47,824	2,104	43,701	51,947
≥ 80 años	Bueno	52,660	3,996	44,828	60,491
	Intermedio	50,461	3,318	43,957	56,964
	Malo	43,652	4,175	35,469	51,834

(a): La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado

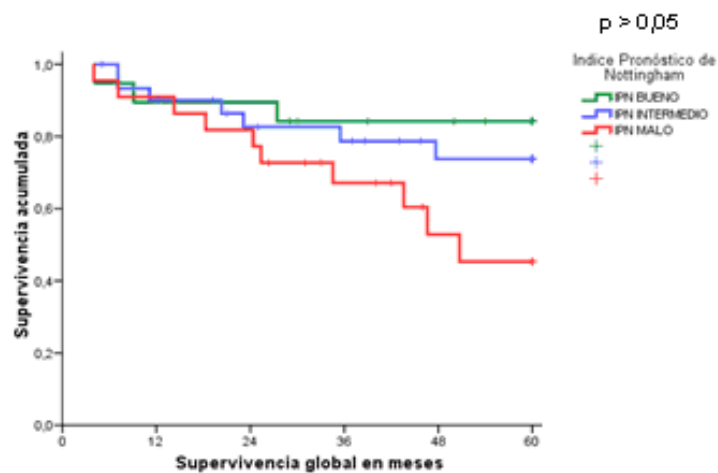
Gráfica 78.- Curva de supervivencia global de mujeres < 70 años con CM según Índice pronóstico de Nottingham



Gráfica 79.- Curva de supervivencia global de mujeres 70-79 años con CM según Índice pronóstico de Nottingham



Gráfica 80.- Curva de supervivencia global de mujeres ≥ 80 años con CM según Índice pronóstico de Nottingham



SUBTIPOS MOLECULARES DEL CÁNCER DE MAMA

Tablas 118.- Subtipo Molecular del cáncer de mama (Luminal A), por grupos de edad vs otros subtipos moleculares

SUBTIPOS MOLECULARES	GRUPOS DE EDAD			Total
	< 70 años	70-79 años	≥ 80 años	
Luminal A	65,4% (653)	74,5% (204)	82,9% (97)	68,7% (954)
Otros	34,6% (345)	25,5% (70)	17,1% (20)	31,3% (435)
Total	100,0% (998)	100,0% (274)	100,0% (117)	100,0% (1389)

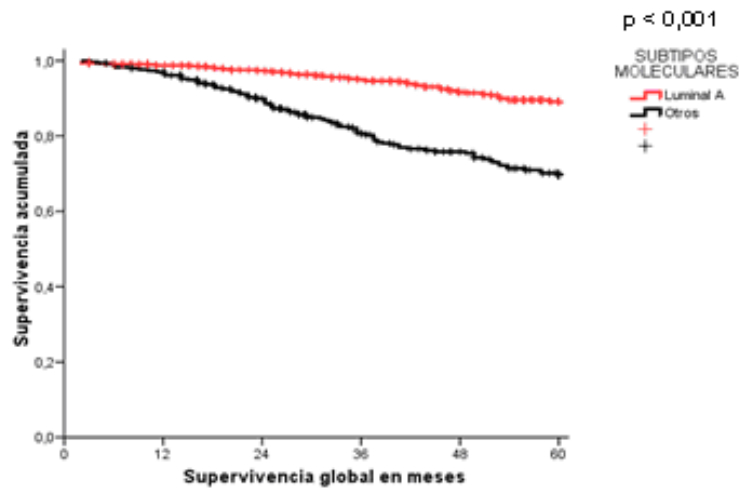
p < 0,001

Tabla 119.- Tiempo medio de supervivencia de las enfermas con CM del subtipo molecular (Luminal A) por grupos de edad vs otros subtipos moleculares

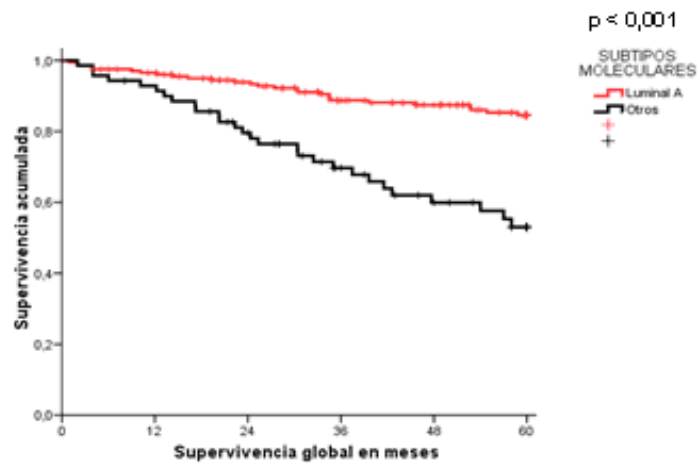
GRUPOS DE EDAD	SUBTIPOS MOLECULARES	Media (a)			
		Estimación	Error típico	Intervalo confianza 95%	
				L. inferior	L. superior
< 70 años	Luminal A	57,305	,385	56,549	58,060
	Otros	51,220	,885	49,485	52,954
	Total	55,180	,410	54,376	55,983
70-79 años	Luminal A	55,045	,978	53,128	56,963
	Otros	45,483	2,367	40,843	50,123
	Total	52,579	,986	50,647	54,511
≥ 80 años	Luminal A	46,335	2,006	42,404	50,267
	Otros	33,155	5,085	23,188	43,122
	Total	44,174	1,933	40,384	47,963

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

Gráfica 81.- Curva supervivencia global de mujeres < 70 años con CM subtipo Luminal A vs otros subtipos moleculares



Gráfica 82.- Curva de supervivencia global de mujeres de 70-79 años: CM tipo Luminal A vs otros subtipos moleculares



Gráfica 83.- Curva supervivencia global de mujeres ≥ 80 años: CM subtipo Luminal A vs otros subtipos moleculares

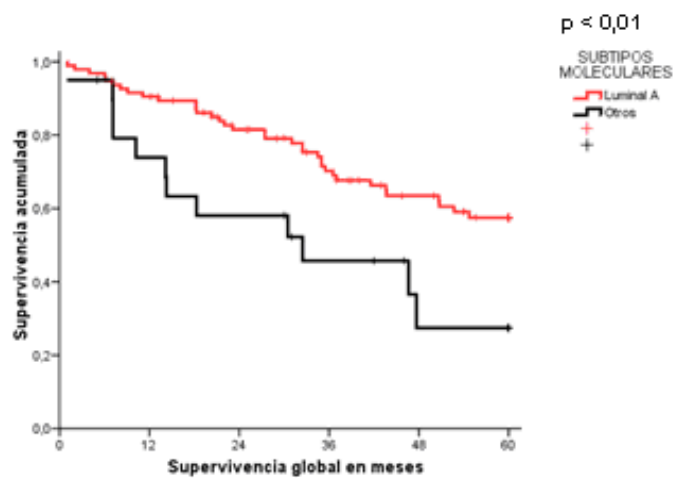


Tabla 120.- Subtipo Molecular del cáncer de mama (Luminal B), por grupos de edad

SUBTIPOS MOLECULAR	GRUPOS DE EDAD			Total
	< 70 años	70-79 años	≥80 años	
Luminal B	13,9% (139)	8,0% (22)	6,8% (8)	12,2% (169)
Otros	86,1% (859)	92,0% (252)	93,2% (109)	87,8% (1220)
Total	100,0%(998)	100,0%274	100,0%117	100,0%1389

p = 0,006

Tabla 121.-Supervivencia del cáncer de mama subtipo Molecular (Luminal B) por grupos de edad vs otros subtipos moleculares

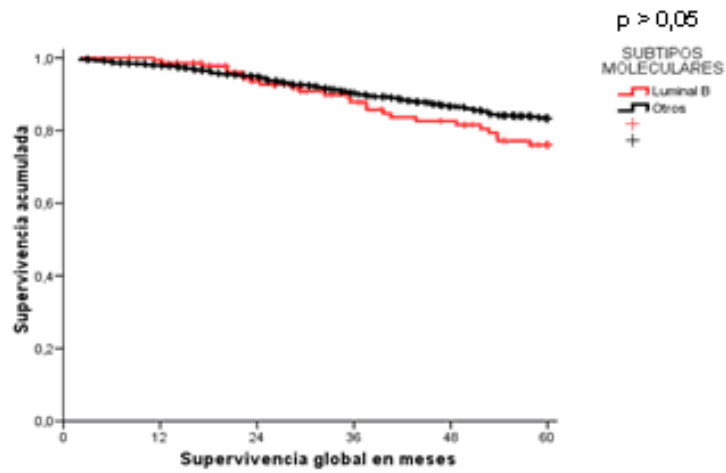
GRUPOS DE EDAD	SUBTIPO MOLECULAR	n	N° de fallecidas	Censurado	
				N°	Porcentaje
< 70 años	Luminal B	136	25	111	81,6%
	Otros	849	121	728	85,7%
	Total	985	146	839	85,2%
70-79 años	Luminal B	22	7	15	68,2%
	Otros	251	48	203	80,9%
	Total	273	55	218	79,9%
≥ 80 años	Luminal B	8	5	3	37,5%
	Otros	107	42	65	60,7%
	Total	115	47	68	59,1%

Tabla 122.- Tiempo medio de supervivencia del subtipo Moleculares del cáncer de mama (Luminal B) por grupos de edad vs otros subtipos moleculares

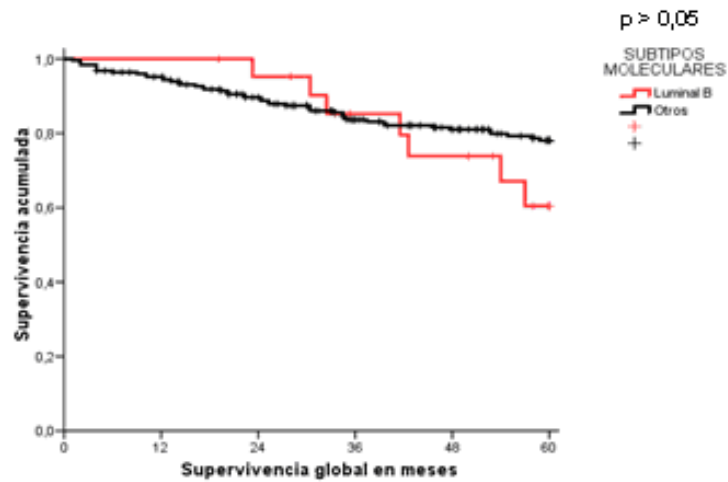
GRUPOS DE EDAD	SUBTIPOS MOLECULARES	Media (a)			
		Estimación	Error típico	Intervalo confianza 95%	
				L. inferior	L. superior
< 70 años	Luminal B	54,190	1,147	51,941	56,439
	Otros	55,315	,440	54,452	56,177
	Total	55,180	,410	54,376	55,983
70-79 años	Luminal B	52,748	2,606	47,640	57,857
	Otros	52,570	1,047	50,517	54,623
	Total	52,579	,986	50,647	54,511
≥80 años	Luminal B	32,526	7,528	17,771	47,282
	Otros	45,042	1,973	41,174	48,910
	Total	44,174	1,933	40,384	47,963

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

Gráfica 84.- Curva supervivencia global de las enfermas < 70 años con CM Luminal B vs otros subtipos moleculares



Gráfica 85.- Curva supervivencia global de las enfermas 70-80 años con CM Luminal B vs otros subtipos moleculares



Gráfica 86.- Curva supervivencia global de las enfermas ≥ 80 años con CM Luminal B vs otros subtipos moleculares

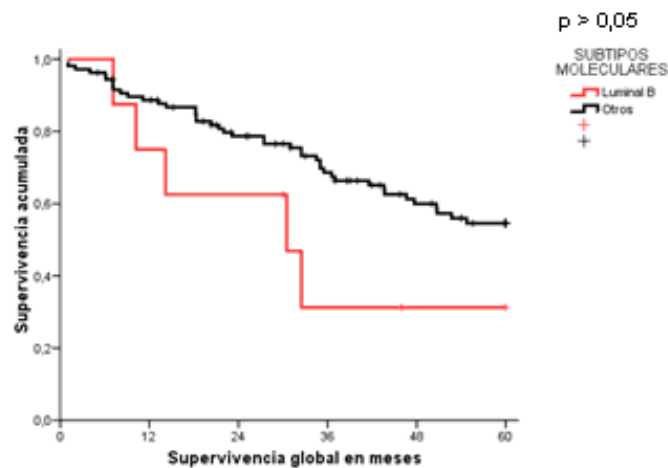


Tabla 123.- Subtipo Molecular del CM del tipo (Sobreexpresión de HER-2) vs otros subtipos moleculares

SUBTIPO MOLECULAR	GRUPOS DE EDAD			Total
	< 70 años	70-79 años	≥ 80 años	
CM subtipo Sobreexpresa HER-2	11,0% (110)	9,5% (26)	1,7% (2)	9,9% (138)
Otros	89,0% (888)	90,5% (248)	98,3% (115)	90,1% (1251)
Total	100,0% (998)	100,0% (274)	100,0% (117)	100,0% (1389)

p = 0,006

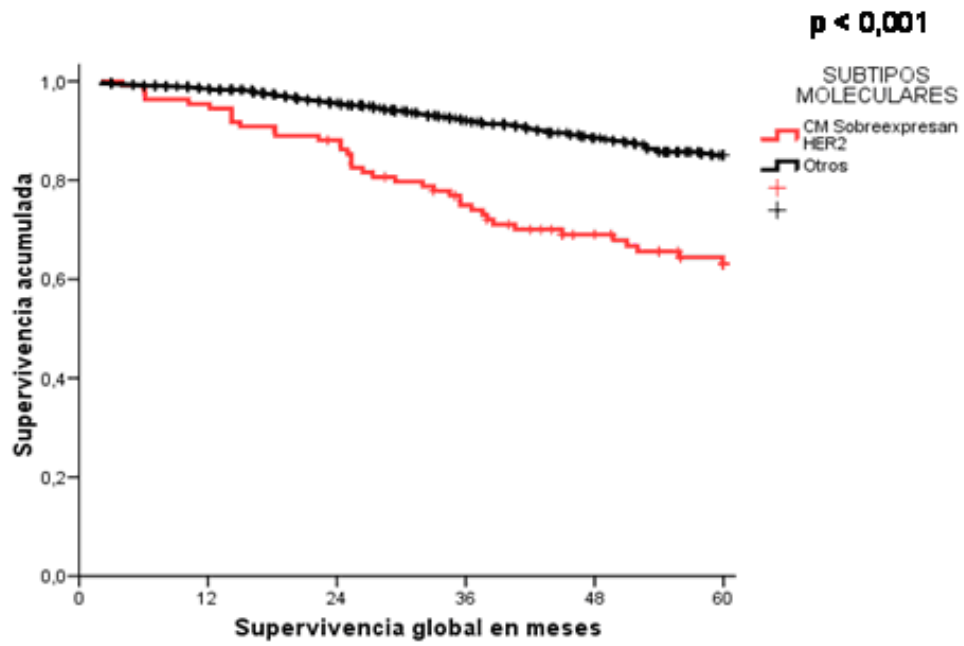
Tabla 124.-Supervivencia del cáncer de mama: Subtipo Molecular del tipo (Sobreexpresión de HER-2), por grupos de edad vs otros subtipos moleculares

Grupos de edad	SUBTIPOS MOLECULARES	n	N° de fallecidas	Censurado	
				N°	Porcentaje
< 70 años	CM subtipo Sobreexpresa HER-2	109	38	71	65,1%
	Otros	876	108	768	87,7%
	Total	985	146	839	85,2%
70-79 años	CM subtipo Sobreexpresa HER-2	26	13	13	50,0%
	Otros	247	42	205	83,0%
	Total	273	55	218	79,9%
≥ 80 años	CM subtipo Sobreexpresa HER-2	2	1	1	50,0%
	Otros	113	46	67	59,3%
	Total	115	47	68	59,1%

Tabla 125.- Tiempo de supervivencia media: Subtipo Molecular del CM del tipo (Sobreexpresión de HER-2), por grupos de edad vs otros subtipos moleculares

GRUPOS DE EDAD	SUBTIPOS MOLECULARES	Media(a)			
		Estimación	Error típico	Intervalo confianza 95%	
				L. inferior	L. superior
< 70 años	CM subtipo Sobreexpresa HER-2	48,654	1,679	45,363	51,946
	Otros	56,075	,396	55,298	56,851
	Total	55,180	,410	54,376	55,983
70-79 años	CM subtipo Sobreexpresa HER-2	40,518	4,254	32,179	48,856
	Otros	53,885	,951	52,021	55,748
	Total	52,579	,986	50,647	54,511
≥ 80 años	CM subtipo Sobreexpresa HER-2	30,433	20,813	,000	71,226
	Otros	44,397	1,925	40,624	48,171
	Total	44,174	1,933	40,384	47,963

Gráfica 87.- Curva de supervivencia global de enfermas < 70 años con CM Sobreexpresan HER-2 vs otros subtipos moleculares



Gráfica 88.- Curva de supervivencia global de enfermas 70-79 años con CM Sobreexpresan HER-2 vs otros subtipos moleculares

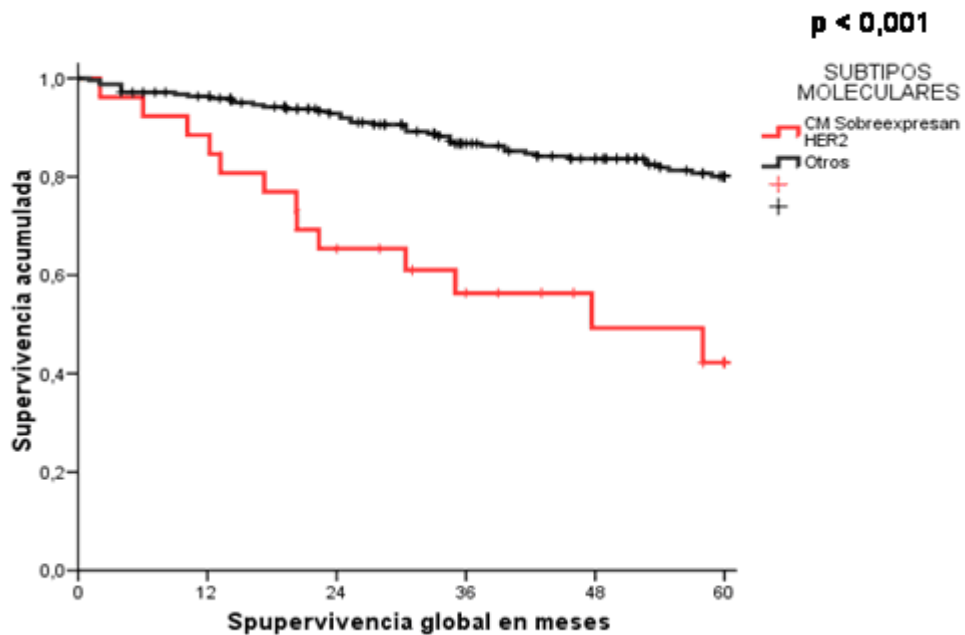


Tabla 126.-Subtipo molecular cáncer de mama Basal por grupos de edad vs otros subtipos moleculares

SUBTIPOS MOLECULARES	GRUPOS DE EDAD			Total
	< 70 años	70-79 años	≥80 años	
CM Basal	6,3% (63)	3,6% (10)	6,0% (7)	5,8% (80)
Otros	93,7% (935)	96,4% (264)	94,0% (110)	94,2% (1309)
Total	100,0% (998)	100,0% (274)	100,0% (117)	100,0% (1389)

p > 0,05

Tabla 127.- Carcinoma mama subtipo molecular (Basal) por grupos de edad vs otros subtipos moleculares

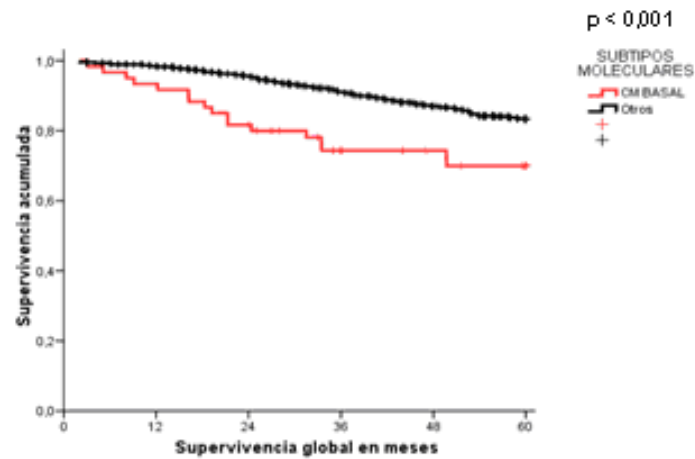
GRUPOS DE EDAD	SUBTIPO MOLECULARES	N° total	N° de fallecidas	Censurado	
				N°	Porcentaje
< 70 años	CM Basal	60	17	43	71,7%
	Otros	925	129	796	86,1%
	Total	985	146	839	85,2%
70-79 años	CM Basal	10	6	4	40,0%
	Otros	263	49	214	81,4%
	Total	273	55	218	79,9%
≥ 80 años	CM Basal	7	6	1	14,3%
	Otros	108	41	67	62,0%
	Total	115	47	68	59,1%

Tabla 128.-Tiempo medio de supervivencia enfermas con cáncer de mama subtipo molecular (Basal) vs otros subtipos moleculares

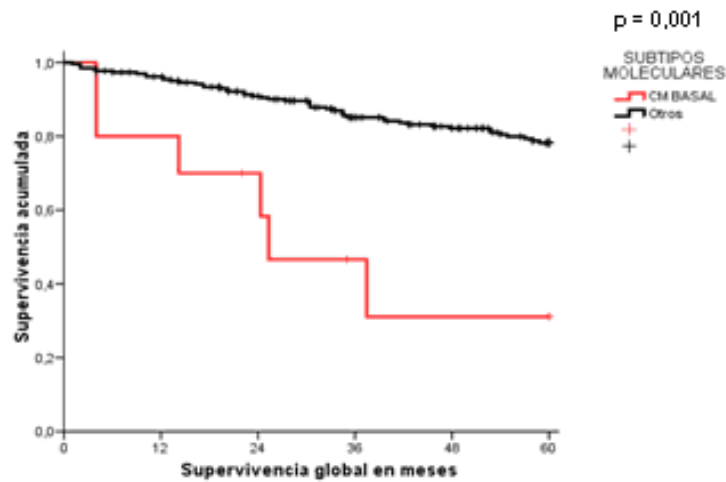
GRUPOS DE EDAD	SUBTIPOS MOLECULARES	Media(a)			
		Estimación	Error típico	Intervalo confianza 95%	
				L. inferior	L. superior
< 70 años	CM Basal	48,906	2,424	44,154	53,658
	Otros	55,612	,401	54,826	56,399
	Total	55,180	,410	54,376	55,983
70-79 años	CM Basal	32,509	7,056	18,679	46,340
	Otros	53,312	,957	51,437	55,188
	Total	52,579	,986	50,647	54,511
≥ 80 años	CM Basal	26,893	7,419	12,351	41,435
	Otros	45,322	1,956	41,487	49,156
	Total	44,174	1,933	40,384	47,963

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

Gráfica 89.- Curva de supervivencia global de mujeres < 70 años con CM Basal vs otros subtipos moleculares



Gráfica 90.- Curva de supervivencia global de mujeres 70-79 años con CM Basal vs otros subtipos moleculares



Gráfica 91.- Curva de supervivencia global de mujeres ≥ 80 años con CM Basal vs otros subtipos moleculares

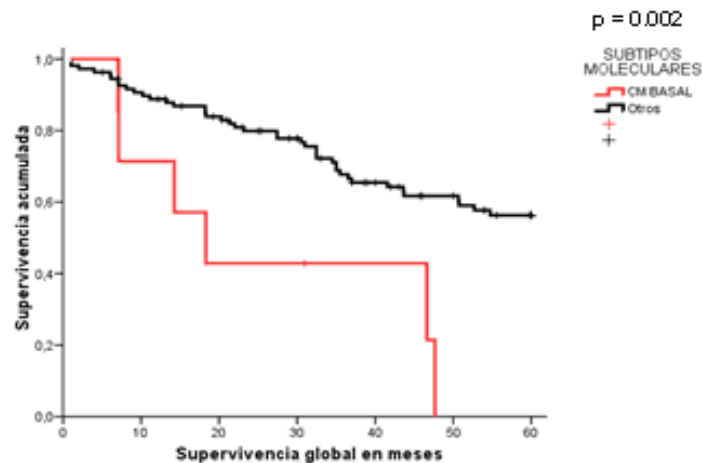


Tabla 129.- Cáncer de mama subtipo molecular Todo Negativo vs otros subtipos moleculares

SUBTIPOS MOLECULARES	Grupos de edad			Total
	< 70 años	70-79 años	≥.80 años	
Todo Negativo	3,3% (33)	4,4% (12)	2,6% (3)	3,5% (48)
Otros	96,7% (965)	95,6% (262)	97,4% (114)	96,5% (1341)
Total	100,0% (998)	100,0% (274)	100,0% (117)	100,0% (1389)

p > 0,05

Tabla 130.-Supervivencia de las mujeres con cáncer mama subtipo Todo Negativo por grupos de edad vs otros subtipos moleculares

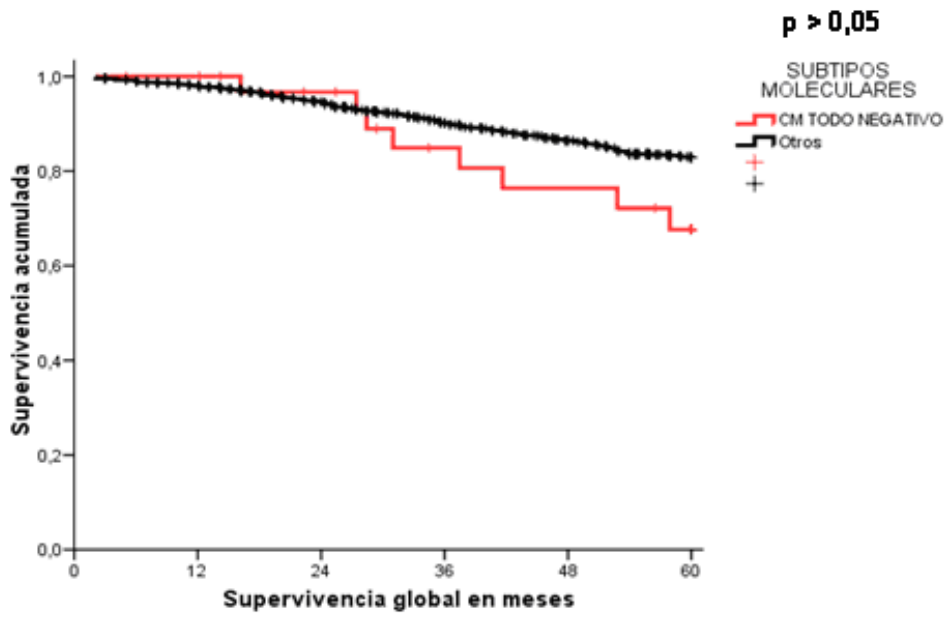
GRUPOS DE EDAD	SUBTIPOS MOLECULARES	n	N° de fallecidas	Censurado	
				N°	Porcentaje
< 70 años	Todo Negativo	33	8	25	75,8%
	Otros	952	138	814	85,5%
	Total	985	146	839	85,2%
70-79 años	Todo Negativo	12	2	10	83,3%
	Otros	261	53	208	79,7%
	Total	273	55	218	79,9%
≥ 80 años	Todo Negativo	3	0	3	100,0%
	Otros	112	47	65	58,0%
	Total	115	47	68	59,1%

Tabla 131.- Tiempo medio de supervivencia de las enfermass con cáncer mama subtipo Todo Negativo por grupos de edad vs otros subtipos moleculares

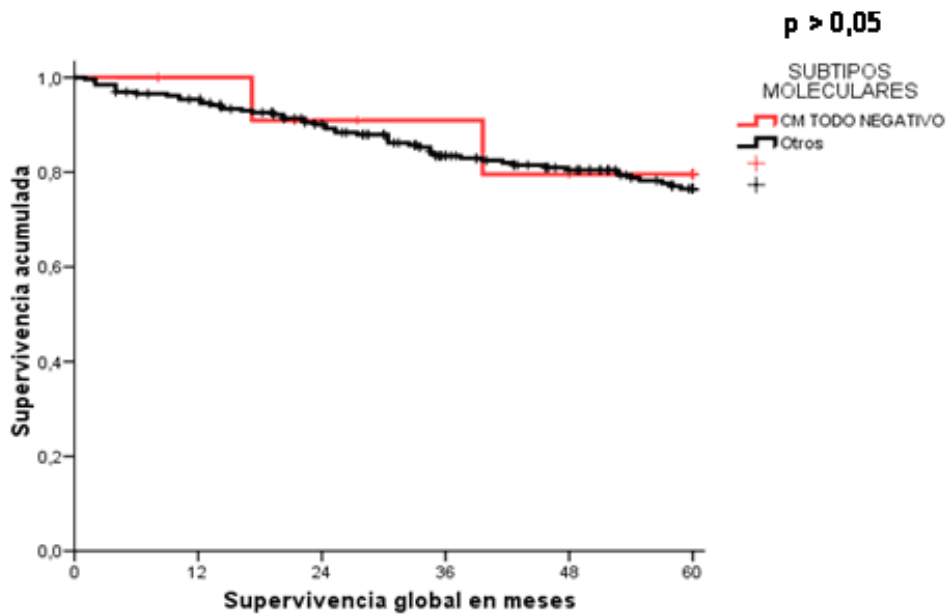
GRUPOS DE EDAD	SUBTIPOS MOLECULARES	Media (a)			
		Estimación	Error típico	Intervalo confianza 95%	
				L. inferior	L. superior
< 70 años	Todo Negativo	52,750	2,498	47,854	57,647
	Otros	55,253	,416	54,438	56,068
	Total	55,180	,410	54,376	55,983
70-79 años	Todo Negativo	53,791	4,108	45,740	61,842
	Otros	52,529	1,013	50,544	54,514
	Total	52,579	,986	50,647	54,511

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

Gráfica 92.- Curva de supervivencia global de mujeres < 70 años con CM subtipo Todo Negativo vs otros subtipos moleculares



Gráfica 93.- Curva de supervivencia global de mujeres 70-79 años con CM subtipo Todo Negativo vs otros subtipos moleculares



5.-DISCUSIÓN DE RESULTADOS

GRUPO CONTROL

Población femenina ≥ 70 años, en general

Esperanza de vida en relación con la edad en la población femenina ≥ 70 años

El grupo control está formado por 705 mujeres (≥ 70 años de edad) seleccionadas de forma aleatoria en el área sur de la provincia de Pontevedra. Esta muestra viene a representar a la población femenina en general de este grupo de edad de nuestra área geográfica. Fueron seguidas, desde el punto de vista clínico, de manera prospectiva y exhaustiva durante tres años y medio.

Las tablas de mortalidad constituyen un modelo fundamental para representar numéricamente la forma en que una población experimenta el cambio de estado (de vivo a muerto) de sus individuos a lo largo del tiempo. Gracias a este tipo de tablas, podemos estimar la esperanza de vida de la población en un momento dado. En Galicia, según datos del Instituto Nacional de Estadística, la esperanza de vida en 2009 fue de 85,1 años para las mujeres. Al estudiar las tasas específicas de mortalidad (defunciones teóricas x 1000 mujeres/año) por grupos de edad para las mujeres de la provincia de Pontevedra estimada para el año 2009, extraídas del Instituto Nacional de Estadística mostraron – como era previsible - un incremento en las tasas de la mortalidad en relación con la edad: 70 años (10,5 muertes x1000 mujeres/año), 75 años (21,7 muertes x1000 mujeres/año), 80 años (46,4 muertes x1000 mujeres/año), 85 años (94,8 muertes x1000 mujeres/año), 90 años (175,1 muertes x1000 mujeres/año), 95 años (310,2 muertes x 1000 mujeres/año).

Estos datos están en consonancia con lo observado en el análisis de supervivencia de nuestro grupo control, como se puede observar en las tablas 20 y 21, así como en el gráfico 12: la mortalidad (estratificando la edad en grupos de 5 años) aumenta con la edad, pasando del 3 % para el grupo de mujeres de 70-74 años hasta alcanzar el 64 % entre las mujeres mayores de 90 años ($p < 0,0001$).

Prevalencia y casos acumulados de cáncer de mama en la población general

Descartando el sexo, la edad es el principal factor de riesgo para el cáncer de mama. En el momento de inclusión en el grupo control, la prevalencia de cáncer de mama alcanzó el 3.8% (27 de 705), siendo este porcentaje similar para los grupos de edad: 70-79 y 80-89 años. Pero a partir de los 90 años este porcentaje se duplica, alcanzando el 6.8% (Tabla 22).

Al excluir a aquellas mujeres del grupo control que previamente habían sido diagnosticadas de

CM (n= 27), establecimos el seguimiento durante 3 años y medio de las 678 mujeres sin CM para estudiar la frecuencia de aparición de nuevos CM. Cuantificamos los diagnósticos recientes de CM en relación con el seguimiento: al año, a los dos años y al final del seguimiento (3 años y medio). Además, los pudimos estudiar estratificándolos por grupos de edad de 10 años (Tabla 23).

Un total del 1,7 % de mujeres fueron diagnosticadas de CM durante estos 3 años y medio que duró el seguimiento. Llama la atención que las mujeres ≥ 80 años tienen casi el doble de CM (2,4 %) que las mujeres de la franja etárea 70-79años (1,3%), lo cual viene a confirmar que el riesgo de cáncer de mama aumenta con la edad y este incremento se mantiene incluso entre las edades más avanzadas.

ESTUDIO CASO-CONTROL

Enfermas de CM \geq 70 años (diagnosticadas entre 2000-2009) vs Grupo Control (Población femenina \geq 70 años, en general)

Supervivencia Global

Al comparar la mortalidad global - por cualquier causa - entre la población general (grupo control) frente a la mortalidad global del grupo de las enfermas con CM (Tablas 24 y 25), observamos que la mortalidad de las enfermas con CM (22 %: 75 de 343) fue mayor que la del grupo control (14 %: 99 de 705) ($p < 0,001$); siendo la supervivencia media de 39,7 meses frente a los 42,5 meses del grupo control. En la gráfica 13, se ilustran las diferentes curvas de supervivencia de ambos grupos con una mejor supervivencia entre la población general ($p < 0,0001$).

Esta mayor mortalidad del grupo con CM vs grupo control se mantiene en todos los grupos de edad, estratificados en franjas de 10 años, excepto en las mayores de 90 años (Tablas 26 y 27, Gráficas 14 a 16).

De alguna manera, el hecho de que la mortalidad global de las enfermas por cáncer de mama sea superior a la de la población general nos abre la posibilidad de incorporar el diagnóstico precoz del CM a este grupo de edad – exentas en la actualidad de participar en los planes de casi todos los programas de cribado (screening) poblacional existentes.

En el siguiente apartado, donde investigamos la relación entre la mortalidad y los niveles de dependencia nos proporcionó las pistas definitivas para seleccionar un grupo de mujeres \geq 70 años que si se podrían beneficiar de entrar en los programas de cribado (screening) mamográfico oportunista.

A partir de los 90 años: la esperanza de vida disminuye por la comorbilidad asociada (múltiples patologías) lo que conlleva que las curvas de supervivencia se igualen a las que presentan las mujeres con CM (Gráficos 14-16).

Seguimiento del grupo control en relación con el grado de dependencia:

Índice de KATZ

El aumento de la edad se considera un factor determinante del estado de salud en sí, aunque la situación funcional, la discapacidad y otras enfermedades también son importantes determinantes de la mortalidad. A medida que aumenta la edad, se produce una disminución constante de la actividad funcional y los índices de discapacidad aumentan³¹⁰⁻³¹¹. Una mala situación funcional es un indicador sólido e importante de un mayor índice de mortalidad³¹²⁻³¹³.

Analizamos el grado de dependencia, según el Índice de Katz, en el grupo control formado por 705 mujeres (≥ 70 años de edad) seleccionadas de forma aleatoria en el área sur de la provincia de Pontevedra. En esta muestra de mujeres, que representan la población femenina en general, pudimos observar (Tablas 28 y 29) que la mortalidad aumenta según se incrementa el nivel de dependencia: siendo a los tres años y medio de seguimiento del 64,3 % (47 de 73) entre las que presentan una incapacidad severa frente a sólo el 5,8 % (34 de 582) que presentan aquellas que no tienen incapacidad o es de grado leve ($p < 0,0001$).

Cuando comparamos a las mujeres del grupo control con incapacidad severa y moderada frente al grupo de CM – consideradas globalmente - (Tablas 28 y 29): las mujeres con incapacidad severa o moderada tienen una mayor mortalidad (52,8 %: 65 de 123) que las del grupo del cáncer de mama (21,8 %: 75 de 343) ($p < 0,0001$).

Al analizar las curvas de supervivencia (Gráfico 17), podemos observar gráficamente como la mortalidad, en el grupo control, aumenta con el nivel de dependencia - estratificado por índice de Katz -. La mayor mortalidad se registró en el grupo control con incapacidad severa ($< 0,0001$). En color rosa se representa la curva de supervivencia del grupo total de CM - sin estratificar por Índice de Katz.

Estratificado por grupos de edad (70-79, 80-89 y ≥ 90)

Cuando estructuramos a las mujeres por grupos de edad (70-79, 80-89 y ≥ 90 años) observamos que la proporción de mujeres totalmente capaces o con una incapacidad leve va disminuyendo con la edad: 92,4 % (415 de 449) entre las mujeres de 70-79 años, 71,7 % (152 de 212) entre las mujeres de 80-89 años, y sólo el 34,1 % (15 de 44) entre las mujeres de ≥ 90 años (Tabla 30).

Cuando las estudiamos por grupos de edad (70-79, 80-89 y ≥ 90 años) observamos que continúa existiendo en todos los grupos de edad una clara relación entre nivel de dependencia y los porcentajes de mortalidad (Tablas 30 y 31, Gráficos 18 a 20): registrándose los niveles de mortalidad más bajos entre el grupo de mujeres de 70-79 años con ausencia de incapacidad o incapacidad leve

(3,1 %: 13 de 415) y los más altos entre las mujeres ≥ 90 años con incapacidad severa (85,7 %: 18 de 21).

Así pues, si intentamos responder al interrogante anterior ¿a qué mujeres ≥ 70 años deberíamos seleccionar para un cribado (screening) oportunista? La estratificación por grupos de edad nos aclara un poco más la respuesta:

Dado el hecho de que la mortalidad global de las enfermas (70-89 años) con cáncer de mama es superior a la mortalidad de la población general (gráficos 14 y 15), probablemente esté justificado que todas las mujeres entre los 70 y 89 años – sin cáncer de mama – que no tienen ninguna incapacidad o presentan tan sólo una incapacidad leve – medida por el Índice de Katz – deberían ser seleccionadas para ofrecerles la posibilidad de participar en un cribado (screening) mamográfico oportunista.

En el momento actual, en las mujeres mayores de 90 años no está indicado el cribado oportunista. A partir de los 90 años: la esperanza de vida disminuye por la comorbilidad asociada (múltiples patologías) lo que conlleva que las curvas de supervivencia se igualen a las que presentan las mujeres con CM (Gráficos 16).

Seguimiento del grupo control en relación con el grado de dependencia:

Índice de BARTHEL

Al analizar el grado de dependencia, según el Índice de Barthel, nos encontramos con unos hallazgos similares a los que observamos al analizar el Índice de KATZ.

En el grupo control formado por 705 mujeres (≥ 70 años de edad) (Tablas 32 a 34) la mortalidad aumenta según se incrementa el nivel de dependencia: siendo a los tres años y medio de seguimiento del 66,2 % (49 de 74) entre las que son totalmente dependientes o dependientes graves frente a sólo el 4 % (21 de 520) de las que son totalmente independientes o dependientes leves ($p < 0,0001$).

Cuando comparamos a las mujeres del grupo control totalmente dependientes o dependientes graves frente al grupo de CM – consideradas globalmente - (Tablas 32 a 34): las mujeres totalmente dependientes o dependientes graves tienen una mayor mortalidad 66,2 % (49 de 74) que las del grupo del cáncer de mama (21,8 %: 75 de 343) ($p < 0,0001$).

Al analizar las curvas de supervivencia (Gráfico 21), podemos observar gráficamente, como la mortalidad en el grupo control aumenta con el grado de dependencia - estratificado por Índice de Barthel -. En color rosa se representa la curva de supervivencia del grupo total de CM - sin estratificar por Índice de Barthel -.

La mayor mortalidad se registró en el grupo control con incapacidad severa ($< 0,0001$). La curva de supervivencia del grupo de enfermas con CM es muy similar a la de las mujeres del grupo control con un nivel de dependencia moderado.

Estratificado por grupos de edad (70-79, 80-89 y ≥ 90)

Cuando estructuramos a las mujeres por grupos de edad (70-79, 80-89 y ≥ 90 años) observamos (Tabla 34) que la proporción de mujeres totalmente independientes o con una dependencia leve va disminuyendo con la edad: 87,5 % (388 de 443) entre las mujeres de 70-79 años, 58,4 % (124 de 212) entre las mujeres de 80-89 años, y sólo el 18,2 % (8 de 44) entre las mujeres de ≥ 90 años.

Cuando las estudiamos por grupos de edad (70-79, 80-89 y ≥ 90 años) observamos que continúa existiendo en todos los grupos una clara relación entre grado de dependencia y los porcentajes de mortalidad (Tablas 32 - 34, Gráficos 22 a 24): registrándose los niveles de mortalidad más bajos entre el grupo de mujeres de 70-79 años totalmente independientes o dependientes leves (2,3 %: 9 de 388) y los más altos entre las mujeres ≥ 90 años totalmente dependientes o dependientes graves (86,4 %: 19 de 22).

Así pues, si intentamos responder al interrogante anterior ¿a qué mujeres ≥ 70 años deberíamos seleccionar para un cribado (screening) oportunista? La estratificación por grupos de edad nos aclara un poco más la respuesta, que será similar a la que ya vimos al estudiar el Índice de Katz:

Dado el hecho de que la mortalidad global de las enfermas (70-89 años) con cáncer de mama es superior a la mortalidad de la población general (gráficos 14 y 15), probablemente esté justificado que todas las mujeres entre los 70 y 89 años – sin cáncer de mama – que sean totalmente independientes o una dependencia leve – medida por el Índice de Barthel – deberían ser seleccionadas para ofrecerles la posibilidad de participar en un cribado (screening) mamográfico oportunista.

En el momento actual, en las mujeres mayores de 90 años no está indicado el cribado oportunista, dado que a partir de los 90 años: la esperanza de vida disminuye por la comorbilidad asociada (múltiples patologías) - lo que conlleva que las curvas de supervivencia se igualen a las que presentan las mujeres con CM (Gráficos 16).

Seguimiento del grupo control en relación con el grado de dependencia:

Índice de LAWTON Y BRODY

Las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) son las actividades encaminadas a la independencia y la relación social en el seno de la comunidad. Esta categoría incluye la realización de tareas en el hogar, el control sobre los asuntos económicos y la medicación, el uso de transportes, teléfono, etc. La escala más utilizada en las AIVD en la clínica (y la que nosotros hemos aplicado en el presente trabajo) es el Índice de Lawton y Brody.

Al establecer el nivel de dependencia mediante el Índice de Lawton y Brody (Tablas 35 a 37) la mortalidad alcanza los niveles máximos (50,4 %: 65 de 129) entre las mujeres con un grado de dependencia total y/o elevada muy superior al 3,2 % (14 de 433) que presentan las mujeres totalmente independientes ($<0,0001$).

Al analizar las curvas de supervivencia (Gráfico 25), podemos observar gráficamente, como la mortalidad en el grupo control aumenta con el grado de dependencia - estratificado por Índice de Lawton y Brody -. En color rosa se representa la curva de supervivencia del grupo total de CM - sin estratificar por Índice de Lawton y Brody -.

Estratificado por grupos de edad (70-79, 80-89 y ≥ 90)

Cuando estructuramos a las mujeres por grupos de edad (70-79, 80-89 y ≥ 90 años) observamos (Tablas 37 y 38) que la proporción de mujeres totalmente independientes o con una

dependencia leve va disminuyendo con la edad: 84,6 % (374 de 442) entre las mujeres de 70-79 años, 51,4 % (109 de 212) entre las mujeres de 80-89 años, y sólo el 16,2 % (7 de 43) entre las mujeres de \geq 90 años (Tabla 37).

Cuando las estudiamos por grupos de edad (70-79, 80-89 y \geq 90 años) observamos que continúa existiendo en todos los grupos una clara relación entre grado de dependencia y los porcentajes de mortalidad (Tablas 37 y 38, Gráficos 26 a 28): registrándose los niveles de mortalidad más bajos entre el grupo de mujeres de 70-79 años totalmente independientes o dependientes leves (2,9 %: 11 de 374) y los más altos entre las mujeres \geq 90 años totalmente dependientes o dependientes graves (69,7 %: 23 de 33).

Así pues, si intentamos responder al interrogante anterior ¿a qué mujeres \geq 70 años deberíamos seleccionar para un cribado (screening) oportunista? La estratificación por grupos de edad nos aclara un poco más la respuesta, que será similar a la que ya observamos al estudiar el índice de Katz o el índice de Barthel.

Dado el hecho de que la mortalidad global de las enfermas (70-89 años) con cáncer de mama es superior a la mortalidad de la población general (gráficos 14 y 15), probablemente esté justificado que todas las mujeres entre los 70 y 89 años – sin cáncer de mama – que sean totalmente independientes o presenten una dependencia leve o moderada para las actividades instrumentales de la vida diaria – medido por el Índice de Lawton y Brody – deberían ser seleccionadas para ofrecerles la posibilidad de participar en un cribado (screening) mamográfico oportunista.

En el momento actual, en las mujeres mayores de 90 años no está indicado el cribado oportunista. A partir de los 90 años: la esperanza de vida disminuye por la comorbilidad asociada (múltiples patologías), lo que conlleva que las curvas de supervivencia se igualen a las que presentan las mujeres con CM (Gráficos 16).

RECOMENDACIONES PARA EL CRIBADO OPORTUNISTA DEL CÁNCER DE MAMA EN LAS MUJERES ASINTOMÁTICAS ≥ 70 AÑOS

La prevención secundaria constituye el diagnóstico precoz. La mamografía es el *gold estándar* del cribado del cáncer de mama. La exploración clínica de la mama permite colaborar en este diagnóstico precoz, pero con una repercusión menor en términos de supervivencia³¹⁴.

El objetivo principal de un programa de cribado de CM es detectar precozmente la enfermedad en su fase asintomática, con el fin de disminuir su morbimortalidad. Conviene subrayar, sin embargo, que aunque la probabilidad de metástasis es sensiblemente más baja mientras la mujer se encuentre asintomática, la ausencia de manifestaciones clínicas no implica necesariamente que estemos ante un carcinoma *in situ* o un cáncer de mama «mínimo».

El diagnóstico precoz, tanto en el ámbito individual como poblacional, se basa en dos principios: el de la hipótesis del punto crítico y el de los criterios de Wilson.

Según la *hipótesis del punto crítico*³¹⁵, debe existir un momento en la patocronia del cáncer antes del cual el proceso tumoral puede ser tratado con más probabilidades de curación que después del mismo; ello implica que antes de llegar a ese momento habría un período de tiempo, más o menos dilatado, durante el cual el tumor estaría localizado en su lugar de origen. Tabár y cols (1999)³¹⁶, llegan a la conclusión de que el punto en el cual se detiene la progresión del tumor es crucial. La detección de cánceres infiltrantes menores de 15 mm y con ganglios negativos permite salvar vidas y da la oportunidad de tratamientos menos radicales.

El segundo principio se fundamenta en los *criterios establecidos por Wilson*³¹⁷ en 1966 que siguen actualmente vigentes, sobre todo a la hora de programar campañas de diagnóstico precoz: *a)* la enfermedad ha de ser un problema importante de salud pública; *b)* debe disponerse de un tratamiento aceptado para los casos diagnosticados; *c)* deben existir medios para el diagnóstico y tratamiento; *d)* la enfermedad debe tener una fase de latencia o de síntomas incipientes; *e)* debe existir un test o examen apropiado para el diagnóstico; *f)* debe haber una buena aceptabilidad de este test por parte de la población; *g)* la patocronia de la enfermedad debe ser conocida; *h)* se deben establecer normas para el tratamiento de los casos diagnosticados; *i)* el método debe ser económico, y *j)* debe haber una continuidad de los exámenes periódicos. El CM cumple estos criterios y constituye un importante problema de salud pública. Existe una relación lineal entre el volumen tumoral y el riesgo de diseminación; la afectación ganglionar se correlaciona directamente con el tamaño tumoral (menos del 20% de los ganglios afectados en lesiones inferiores a 1 cm. y más del 60% en lesiones superiores a 5 cm), y la mamografía es el test indicado, con una eficacia ya comprobada.

Desde el desarrollo del primer ensayo clínico que comenzó en 1963 en Estados Unidos, el Health Insurance Plan of Greater New York (HIP), y el iniciado en ese mismo país en 1973, y conocido como Breast Cancer Detection Demonstration Projects (BCDDP), numerosos estudios aleatorizados demostraron que la mamografía de cribado – anual o bianual – en las mujeres asintomáticas de 50 a 75 años se asocia con una reducción de la mortalidad relacionada con el cáncer del 25 al 30 % a los 5-6 años del inicio³¹⁸⁻³²².

Resulta controvertido si la detección por mamografía beneficia a las mujeres mayores. Ninguno de los ensayos valoró a mujeres mayores de 74 años, y como los números de las mayores de 70 años en los ensayos son muy bajos el poder estadístico es muy pequeño³²³. En la actualidad, continúa sin fijarse el límite de edad superior óptimo para realizar el cribado mamográfico.

Nosotros proponemos, basándonos en los datos de nuestra investigación que se realice cribado oportunista con mamografía bianual y exploración clínica anual a todas las mujeres asintomáticas entre los 70 y los 85 años, que sean totalmente independientes o con una dependencia leve (en términos de actividades - básicas o instrumentales - de la vida diaria). La selección de este grupo de mujeres ha de realizarla el profesional de atención primaria por su mayor accesibilidad a la población general.

Basamos esta propuesta en los siguientes puntos, que detallamos a continuación:

1. Las mujeres postmenopáusicas mayores tienen una mayor probabilidad de desarrollar un cáncer de mama que las mujeres postmenopáusicas más jóvenes, y este aumento del riesgo es todavía mayor en las mujeres ≥ 80 años cuando las comparamos con las mujeres de 70-79 años.
2. Ante un signo y/o síntoma sospechoso mamográfico y/o clínico de ser un cáncer de mama, las probabilidades de que en realidad se trate de un cáncer (verdadero positivo) son mayores conforme avanza la edad de la mujer. Dicho de otro modo, la probabilidad de falsos positivos disminuyen con la edad. Faulk y cols³²⁴ demostraron que la mamografía tenía un valor predictivo positivo superior entre las enfermas > 65 años al compararlas con los resultados de las mamografías de 50 a 64 años. Este hecho puede ser explicado por la mayor proporción de tejido adiposo y menor proporción de tejido fibroso en las mamas de las mujeres mayores, lo cual facilita la interpretación de los hallazgos mamográficos. Estos cambios morfológicos del parénquima mamario también pueden extrapolarse a la exploración clínica de la mama.
3. Con nuestros hallazgos, se demuestra que las enfermas de cáncer de mama ≥ 70 años tienen una supervivencia más corta que las mujeres de la población general, de la misma edad y sin cáncer de mama. Si tenemos en cuenta que la comorbilidad asociada (múltiples patologías) condiciona tanto la

supervivencia como el grado de dependencia (medido a través de los Índices de Actividad Básica e Instrumental), podremos identificar grupos de mujeres de la población general – sin cáncer de mama – que tienen un pronóstico similar o peor al grupo total de enfermas con cáncer de mama. Esto nos permite seleccionar a aquellas mujeres que de verdad si se podrían beneficiar de un diagnóstico precoz, mejorando su pronóstico e igualándolo al de la población sin cáncer de mama. Así, este grupo podría participar en un cribado mamográfico oportunista formado por mujeres entre los 70 y 89 años, totalmente independientes o con una dependencia leve. Dado que a partir de los 90 años las curvas de mortalidad por cáncer de mama se igualan a las de la población general, no sería posible obtener ningún beneficio con la mamografía en términos de supervivencia superados los 89 años.

4. Pero, tenemos que tener en cuenta que los beneficios del cribado mamográfico sobre la supervivencia son evidentes tras 5-6 años de seguimiento. Así pues, hemos de incorporar un nuevo criterio: la esperanza de vida, que nos limita el límite de edad recomendado. Según ello, podría ser razonable limitar la mamografía de cribado oportunista en torno los 85 años para asegurarnos beneficios en la supervivencia. Algunos autores³²⁵, siguiendo otros criterios, han llegado a la misma conclusión: recomendar hacer las mamografías de cribado sólo hasta los 85 años.

Esperanza de vida en Galicia	Año 1991	Año 2000	Año 2009
Si Alcanza 70 – 74 años	15,0 años	16,4 años	17,9 años
Si Alcanza 75 – 79 años	11,3 años	12,4 años	13,7 años
Si Alcanza 80 – 85 años	8,1 años	9,0 años	10,0 años
Si Alcanza 85 – 89 años	5,6 años	6,1 años	6,9 años
Si Alcanza \geq 90 años	4,0 años	4,1 años	4,6 años

Fuente: Instituto Nacional de Estadística

5. La mayor acumulación de cánceres de buen pronóstico (tubular, mucinoso, papilar) y la menor frecuencia de carcinomas pobremente diferenciados, permiten suponer que en un porcentaje significativo de casos, los cánceres de mama crecen más lentamente que en las enfermas más jóvenes. Este hecho justificaría que la frecuencia del cribado mamográfico se hiciera bianual, pudiendo recomendarse la exploración clínica de la mama – más económica – como una herramienta de detección con una periodicidad anual.

6. El médico de atención primaria debería ser la pieza clave para seleccionar a las mujeres entre 70 y 85 años - en función de la puntuación obtenida en los diferentes índices de actividad de la vida diaria aplicados – para que puedan beneficiarse de la participación en programas de cribado oportunista.

7. Kopans³²³ resalta que, aunque la mamografía es el método más valioso en el cribado del CM, hay algunos tumores (incluso pequeños) que son palpables, pero no visibles mamográficamente. Aunque la

exploración clínica como único método de cribado no ha sido bien estudiada, es probable que pudiera salvar algunas vidas detectando cánceres precoces. Barton y cols³²⁶, en un metaanálisis, se preguntan si debería utilizarse el examen clínico en el cribado del CM y de qué manera debería realizarse. Estos autores concluyen que existen evidencias indirectas que apoyan la efectividad de la exploración clínica de la mama en el cribado del CM. Además de consideraciones técnicas, advierten que la duración de la exploración ha de ser de al menos 3 minutos por mama. Para Kopans³²⁷, cualquier médico que lleve a cabo una exploración clínica de la mama debe saber que se necesitan 5-15 minutos para realizarla de forma minuciosa. Utilizar menos tiempo indica probablemente que el examen no se hizo de forma adecuada. Cameselle y Puente³²⁸ destacan la utilidad de la exploración clínica de la mama en el contexto de la atención primaria, como una técnica barata e inocua, complementaria de la mamografía; recomiendan la práctica anual de la misma a toda mujer asintomática a partir de los 35 años, incrementando su frecuencia en mujeres de alto riesgo. Para las mujeres asintomáticas de 20-35 años, bastaría una exploración clínica cada 3 años. La American Cancer Society, la American Academy of Family Physicians, el American College of Obstetricians and Gynecologists, la Canadian Task Force of the Periodic Health Examination y el US Preventive Services Task Force siguen recomendando el uso rutinario de la exploración clínica de la mama.

8. Los médicos de atención primaria pueden tener una gran influencia en el incremento de las tasas de detección con mamografía. Existen pruebas³²⁹ de que, cuando los médicos recomiendan determinadas medidas de detección de cáncer, las mujeres superan con más facilidad las barreras que les dificultan su participación (falta de interés, desconocimiento de las campañas de detección, temor a los resultados, molestias, olvidos de citas, etc.). Compartimos la opinión, ya expresada por otros, de que una explicación breve por parte de los médicos aumentaría el cumplimiento de las recomendaciones de detección del cáncer y del CM en particular. La detección oportunista como alternativa al cribado poblacional de CM, permite el beneficio individual, indiscutible para las mujeres en las que se detecta una lesión mamaria precoz susceptible de curación, este argumento bastaría para no generar inmovilismo³³⁰.

9. Un diagnóstico precoz no sólo permite reducir la mortalidad, sino que conlleva la detección de tumores más pequeños, como ya fue demostrado por algunos autores³³¹⁻³³². El manejo terapéutico de estas lesiones es mucho más sencillo, lo que puede conllevar una mejora substancial en la calidad de vida de las enfermas.

10. Está documentado³³³⁻³³⁵ que las mujeres ≥ 75 años muestran poco interés por participar en los cribados mamográficos financiados: en torno al 25 %. Las causas de esta escasa participación radican fundamentalmente en la comorbilidad, la escasez de recursos y en la falta de explicaciones por parte de los médicos. Existe una percepción por parte del médico y de la mujer mayor de que los beneficios

el cribado disminuyen al aumentar la edad. En el futuro resultará interesante, comprobar en nuestro medio, como el grado participación en los cribados oportunistas de estas mujeres entre 70-85 años, totalmente independientes o dependientes leves, podría aumentar significativamente si existen médicos de atención primaria motivados y adecuadamente formados en este campo.

11. Nuestras conclusiones están acordes con las recomendaciones dadas por la Sociedad Americana de Geriatria³³⁶: realización de mamografías a las mujeres > 75 años, cada 2 ó cada 3 años, en aquellas cuya esperanza de vida sea de ≥ 4 años. Recomendando además la exploración clínica anual y la autoexploración mamaria mensual.

Nosotros estamos de acuerdo en recomendar la exploración clínica anual e este grupo de mujeres. Es sorprendente que haya algunos médicos que piensan que la exploración clínica de la mama ha pasado a la historia en el contexto del diagnóstico del CM, al ser la mamografía el único medio diagnóstico que logra detectar lesiones subclínicas. La falta de correlación entre las características del tejido mamario en la exploración clínica y las encontradas en la mamografía explica la importancia de la exploración clínica de la mama como parte del cribado. Ambos estudios miden diferentes características del tejido. Por este motivo son estudios complementarios y cada uno de ellos puede encontrar cánceres que no son evidentes con el otro método.

La mamografía, incluso en manos de expertos y con equipos modernos, tiene hasta un 10% de falsos negativos en cánceres que ya se han hecho palpables. Por otra parte, aun en los programas mejor diseñados, un 20-30% de las mujeres de 50-64 años deciden no participar, por diversos motivos, en las exploraciones mamográficas. Tanto para estas mujeres como para aquellas no comprendidas en esa franja de edad, la exploración clínica de la mama puede ser un instrumento útil y válido en manos del médico de atención primaria y del especialista, ya que todavía es relativamente frecuente, encontrarnos con tumores de 2 o más centímetros de diámetro, obviamente palpables. De hecho, en nuestra serie dos de cada tres carcinomas de mama infiltrantes entre las enfermas ≥ 70 medían más de 2 cm. Por supuesto, que también se evitarían aquellos tumores en estadios localmente avanzados.

Probablemente en el futuro tengamos que ser más flexibles respecto a pensar donde pondremos los límites de edad para considerar a una persona como “mayor”. Esta frontera se irá retrasando conforme pase el tiempo, lográndose mayores niveles de independencia en edades más avanzadas. Si hemos de especular sobre donde estará el límite, quizá sea bueno recurrir a los hallazgos del Grupo de Investigación de Gerontología de Inglewood (California), que verifica los casos notificados de personas con edades muy avanzadas. Siguiendo los datos de estos registros, es probable que la edad límite para el ser humano esté entre los 115-120 años. El reto de llegar a la vejez en buenas condiciones de autonomía radica además de tener una “adecuada” carga genética, en practicar ejercicio físico regular, una alimentación adecuada y mantenerse activo.

12. A modo de anécdota, a la vez que curiosidad histórica, probablemente resulte de interés recordar la respuesta que William Halsted (1852-1922), pionero de la cirugía moderna, dio a los que criticaban la morbilidad que ocasionaba la mastectomía radical por el diseñada. Él respondió: “La invalidez carece de importancia comparada con la vida de la enferma. Además estas pacientes son viejas. Tienen de media, casi 55 años”. Si ponemos la frase en su contexto, hemos de informar que estamos refiriéndonos a los primeros años del siglo XX, probablemente al año 1902: en ese momento, la esperanza de la vida media para las mujeres era de 33 años. En el año 2009, en Galicia, la esperanza de vida para las mujeres alcanzó los 85,1 años, y continúa aumentando.

SERIE DE ENFERMAS CON CÁNCER DE MAMA

Evolución del CM femenino entre 1974 y 2009

Edad al diagnóstico de la serie total (n = 3434 enfermas de CM).

La edad media de la serie total (n = 3434 mujeres) fue de 58,2 años (D.S. 13,9), oscilando las edades entre los 21 años y 98 años. La edad media en las diferentes épocas estudiadas (1974-89, 1990-99 y 2000-09) ha venido aumentando, en consonancia con el envejecimiento de la población gallega, pero sin alcanzar significación estadística ($p < 0,05$) (Tabla 39 y 40).

De la serie total, el 23,4 % de los carcinomas (804 de 3434) fueron diagnosticados en mujeres ≥ 70 años. Su proporción sobre el global de casos ha venido aumentando paulatinamente, pasando del 19,4 % (1974-1989) al 23 % (1990-1999) alcanzando el 26,6 % durante la última década. Así pues, en el momento actual, uno de cada cuatro cánceres de mama es diagnosticado en mujeres con ≥ 70 años, y uno de cada diez carcinomas de mama se diagnostica en mujeres ≥ 80 años (Tabla 40).

Al estudiar la distribución del porcentaje de mujeres ≥ 70 años, en las diferentes etapas (1974-89, 1990-99 y 2000-09), podemos observar un aumento significativo ($p < 0,0001$) de enfermas con CM entre 70-79 años: 15,2% a 16,2% a 17,1 %, y de enfermas ≥ 80 años: 4,2% a 6,8 % a 9,5 %; también en clara correlación con el envejecimiento observado entre la población gallega entre los años 1974 y 2009.

Supervivencia global a 10 años de la serie total de carcinomas de mama.

La media de supervivencia de la serie total fue de 94,6 meses, registrando tras un seguimiento intensivo un total de 983 muertes – por cualquier causa – (Tablas 41 y 42).

En el gráfico 29 se representa la curva de supervivencia global en meses de todos los CM diagnosticados entre 1974 y 2009. Al estratificar por grupos de edad, observamos como la supervivencia media (en meses) va disminuyendo a medida que aumenta la edad: 99,3 meses (CM < 70 años), 86 meses (CM 70-79 años) y 62,1 meses (CM ≥ 80 años); en clara relación con la diferente esperanza de vida asociada a la edad. Así mismo, y por las mismas razones, el porcentaje de fallecimientos registrados también aumentó con la edad de la enferma: 25,4 % (CM < 70 años), 40,4 % (CM 70-79 años) y 63,4 % (CM ≥ 80 años) (Tablas 43 y 44).

Este mismo fenómeno se recoge gráficamente a través de las curvas de supervivencia (gráfico 29): en donde podemos observar como la esperanza de vida de las enfermas decrece de manera significativa ($p < 0,0001$) a medida que se incrementa la edad de la enferma.

Supervivencia global a 10 años por grupos de edad de los carcinomas de mama.

Al estudiar la esperanza de vida y el porcentaje de fallecidas – por cualquier causa - en los diferentes grupos de edad (< 70 años, 70-79 años y ≥ 80 años) en relación con las diferentes etapas del estudio (1974-1989, 1990-1999 y 2000-2009) (Tablas 45 y 46 y Gráficos 31 a 39) encontramos unos hallazgos muy interesantes:

Aunque nuestro estudio se centra en las mujeres ≥ 70 años, también pudimos estudiar al grupo de enfermas de CM < 70 años y observar como en este grupo de edad vienen mejorando las curvas de supervivencia en cada una de las etapas estudiadas (Gráfico 31) ($p < 0,0001$), con unas medias de supervivencia de 90,7 meses (1974-1989), 100,4 meses (1990-1999) y 106,2 meses (2000-2009) (Tabla 46).

El aumento de la supervivencia en estas enfermas de CM < 70 años a lo largo de estas décadas quedó claramente demostrado. Sin embargo, mediante esta investigación no podemos demostrar cuáles son las causas reales de este incremento en la supervivencia, ya que este estudio no fue diseñado para ese objetivo. No obstante, el hecho de registrar los mayores incrementos en la supervivencia entre las mujeres < 70 años con CM axila positiva (1974-1999 vs 2000-2009) ($p < 0,0001$) nos hace suponer que al menos en parte, esta mejoría se debe a los avances en los tratamientos y/o al diagnóstico precoz. Los CM con la axila negativa tienen un mejor pronóstico, y debido a ello, se hace más difícil evidenciar cualquier cambio en las curvas de supervivencia; no obstante, en el gráfico 34 podemos observar una discreta mejoría en dichas curvas a lo largo de estos años en el grupo de mujeres más jóvenes (< 70 años), cambios que rozaron la significación estadística ($p = 0,05$) y no podemos precisar si se deben a mejoría en los tratamientos y/o en el diagnóstico precoz, o simplemente son atribuibles a la mayor esperanza de vida registrada en la población general.

Como resulta obvio, los grupos de enfermas de mayor edad (≥ 70 años) tienen una menor supervivencia ($p < 0,0001$), en consonancia con la menor esperanza de vida asociada a las mujeres de mayor edad.

En las tablas 45 y 46 y en los gráficos 32 y 33 queda claramente reflejado que la mortalidad y las curvas de supervivencia permanecen constantes a lo largo de todos los años del estudio (1974 a 2009). Solamente se observa una discreta mejoría en las curvas de supervivencia ($p = 0,05$) en el grupo de enfermas ≥ 70 años con CM Axila negativa (Gráfico 37).

Al contrario de lo que sucedía entre las enfermas < 70 años con CM axila positiva; en las enfermas ≥ 70 años con CM y la axila infiltrada no se observan cambios en la evolución de supervivencia a lo largo de estos años de estudio (1974-2009) (Gráfico 37), lo cual podría ser

explicado porque este grupo de edad no se beneficia de los posibles avances terapéuticos o bien la comorbilidad asociada a la edad diluye estos posibles beneficios.

Una mención aparte merecen los casos de CM en donde – por diferentes motivos – la axila no es evaluada quirúrgicamente (Nx). Globalmente, estos casos tienen peor pronóstico que los CM axila negativa y axila positiva, ya que suele incluir CM con muy mal pronóstico donde se obvia - por diferentes motivos – el estadiaje axilar. Tanto las curvas de supervivencia en las enfermas < 70 años (Gráfico 36) como en las ≥ 70 años (Gráfico 39) permanecen sin cambios a lo largo de estos años: 1974-2009 ($p > 0,05$).

Localización y bilateralidad del carcinoma de mama.

Existe una ligera tendencia a localizarse el cáncer de mama en la mama izquierda (52,5 % vs 47,5 %). Cuando estudiamos por grupos de edad, nos llamó la atención el observar que para las mujeres ≥ 70 años con CM esta tendencia era más acusada (56,1 % vs 43,9 %) ($p = 0,03$) (Tabla 47).

En relación a la localización por cuadrantes (Tabla 48) llama la atención una mayor tendencia a localizarse en la región central (subareolar) a medida que avanza la edad: del 8,5 % en < 70 años al 12 % en las enfermas ≥ 80 años. Este hecho puede ser explicado en base a la involución fisiológica del parénquima mamario, persistiendo una mayor proporción del tejido mamario subareolar en las mujeres de mayor edad.

También se registró una tendencia a encontrar tumores de localización difusa (dos ó más cuadrantes): 4,6 % en < 70 años al 10,1 % en las enfermas ≥ 80 años ($p = 0,003$). Esto está condicionado en parte a la mayor presencia de tumores localmente avanzados en las mujeres de más edad.

Al mismo tiempo (Tabla 49 al 51), conforme avanza la edad de la mujer se registra una menor incidencia de multifocalidad (del 5,9 % en < 70 años al 2,5 % en las enfermas ≥ 80 años) y de multicentricidad (del 6,3 % en < 70 años al 2,5 % en las enfermas ≥ 80 años).

Si comparamos globalmente el porcentaje de CM multifocales y/o multicéntricos (Tabla 49) observamos que de manera muy significativa ($p < 0,0001$) las enfermas < 70 años tienen casi el doble de casos (13,1 %) que las mujeres ≥ 70 años (6,8 %). Esta tendencia se manifiesta también al estudiar los porcentajes encontrados entre las enfermas de CM con 70-79 años (7,2 %) y ≥ 80 años (5,7 %), aunque esta última comparación no alcanza significación estadística.

Al estudiar la bilateralidad del CM (Tabla 52) volvemos a encontrar el mismo fenómeno que encontramos con la multicentricidad y/o multifocalidad y que probablemente compartan la misma explicación anatómica y fisiopatológica (Tabla 55). De una manera significativa ($p = 0,01$), la bilateralidad disminuye conforme avanza la edad de la enferma con CM: del 5,6 % en < 70 años,

pasamos al 3,7 % entre las enfermas de 70 a 79 años, para afectar sólo al 1,8 % de las enfermas \geq 80 años.

Recidiva loco-regional en el carcinoma de mama.

En general, se acepta que las mujeres mayores tienen un menor riesgo de recidiva en la mama homolateral que las mujeres más jóvenes, con radioterapia o sin ella.

La incidencia de recidiva loco-regional posterior a la mastectomía radical modificada³³⁷⁻³⁴¹ oscila entre el 3 % y el 48 %. Su frecuencia depende de la magnitud inicial de la enfermedad, del tipo de tratamiento y de la duración del seguimiento.

Clemons y cols³³⁸⁻³³⁹ informan tras una extensa revisión de una incidencia del 13 % de recidivas loco-regionales 10 años después de la mastectomía. Mencionan también que el 35 % de las mujeres que sufren la recidiva local o regional posterior a la cirugía se presentan con enfermedad sistémica previa o sincrónica

En nuestra serie (Tabla 43), observamos un total de 16,9 % (172 de 1018) recidivas loco-regionales, siendo éstas menos frecuentes entre las enfermas \geq 70 años (12,1 % vs 18,7 %) ($p = 0,01$).

Son varias las razones que podrían explicar esta menor frecuencia de recidivas loco-regionales en las enfermas de mayor edad:

- Las enfermas \geq 70 años muestran una menor frecuencia de carcinomas multifocales y/o multicéntricos (6,8 % vs 13,1 %) (Tabla 51) ($p < 0,001$).
- Los carcinomas de las enfermas \geq 70 años muestran una menor frecuencia de sobreexpresión de HER-2 (14,8 % vs 23,2 %) (Tabla 90) ($p < 0,001$).
- Aunque el seguimiento es más prolongado en las enfermas de CM más jóvenes, por su mayor esperanza de vida, lo que facilitaría una mayor acumulación de recidivas loco-regionales; tenemos que tener en cuenta que entre el 80 % y 90 % de las recidivas locales y regionales aparecen en los primeros 5 años posteriores a la cirugía y el 10 % restante lo hacen entre los 5 y 10 años sucesivos. Posterior a los 15 años se informan recidivas en un menor porcentaje.
- Por otra parte, en nuestra serie el 44,6 % de las enfermas de CM \geq 80 años, el 16,6 % de las enfermas entre 70-79 años y el 6,2 % de las mujeres $<$ 70 años no son tratadas mediante linfadenectomía (Tabla 105), lo que podría aumentar el riesgo de recidivas loco-regionales. Aunque tenemos que considerar el mal pronóstico de este grupo de enfermas con la axila no evaluada (Gráficas 72 a 75).

En nuestra serie (Tabla 44), el 10,2% (106 de 1036) carcinomas de mama fueron clasificados como CM Hereditarios (CMH). Este porcentaje tan elevado (1 de cada 10 CM) pudo ser registrado gracias al prolongado tiempo de seguimiento de las enfermas, lo que nos permite registrar la agregación familiar de cáncer y no sólo los antecedentes familiares.

Cuando analizamos la frecuencia de CM por grupos de edad (Tabla 44), observamos que este porcentaje de CM Hereditarios se eleva al 12,1 % entre las < 70 años frente al 7,2 % entre las \geq 70 años ($p = 0,02$). Este hecho se correlaciona con la edad media más precoz (promedio: 45 años). Sin embargo, no debemos despreciar que un 7,2 % de las enfermas \geq 70 años pueden ser clasificadas como CM Hereditarios. Aunque no era un objetivo de este estudio, con frecuencia algunas de estas familias tenían un número importante de miembros afectados con edades avanzadas, lo que apoya la teoría del sincronismo (cronobiología) en la aparición del CM cuando éste tiene un fuerte componente genético.

Cameselle y cols³⁴²⁻³⁴³, observaron un par de gemelas monocigóticas que fueron diagnosticadas de cáncer de mama (CM), una de ellas a los 55 y 61 años (CM bilateral) y la otra a los 60 años (CM derecha). Previamente, habían observado en nuestro medio a dos hermanas gemelas monocigóticas diagnosticadas de carcinoma ovárico con la misma edad.

A la médica en relación con el carcinoma de mama les llamó la atención el hecho de que tanto en los 19 casos de CM en gemelas idénticas como en el suyo, los intervalos fuesen tan cortos entre el establecimiento del diagnóstico del CM en cada una de las hermanas gemelas monocigóticas, ya que siete (35%) de los veinte pares de gemelas publicadas desarrollaron su CM exactamente a la misma edad; y 55% del total, con un intervalo igual o inferior a los tres años. Esta concordancia en el momento del diagnóstico en estas parejas de gemelas monocigóticas, las cuales probablemente representen genotipos de alto riesgo, evidencia una programación genética determinante de la simultaneidad en el momento del comienzo del tumor.

Cáncer de Mama Hereditario, Familiar y Esporádico

Debemos diferenciar entre Cáncer de Mama Esporádico, Cáncer de Mama Familiar y Cáncer de Mama Hereditario. Existe un pequeño porcentaje de enfermas con un CM menos necesitado de la influencia de factores ambientales para su desarrollo, porque tienen un mayor trasfondo hereditario.

Cortizo ME y cols^{307,344-346} han propuesto unos conceptos clínicos para definir el Cáncer de Mama Familiar y el Hereditario, los cuales pueden ser usados con sencillez para identificar a estas familias.

Los CM Hereditarios cumplen una serie de criterios: Mínimo 3 CM (incluida la probando) en su familia. Edad media promedio: 45 años, mayor frecuencia de CM Bilateral y de Cáncer primario múltiple. Presentando un patrón de herencia autosómica dominante para la susceptibilidad al cáncer.

- Definición de CM Hereditario³⁰⁷: Historia familiar de CM en 3 ó más parientes de primer o segundo grado (incluida la probando) en diferentes generaciones. En aquellas familias en las que los CM se concentran en la misma generación, solo se clasificaron como hereditarios si el CM de la probando correspondía a un CM bilateral y/o su edad de presentación era inferior o igual a 40 años.
- Definición de CM Familiar³⁴⁷: Enfermas con CM con antecedentes familiares de CM que no se ajusten a la definición de CMH. En estos casos, los familiares tienen un riesgo excesivo (triple) de CM durante toda la vida comparados con la población sin antecedentes de CM.
- Definición de CM Esporádico: Enfermas con CM sin antecedentes familiares de CM.

Frecuencia de los CM Esporádico, Familiar y Hereditario

Cameselle³⁴⁸ observó que 60 mujeres gallegas de una serie consecutiva de 254 enfermas de CM tenían el antecedente de CM en familiares de primer y/o segundo grado, por lo tanto, el 23,6% de estas enfermas caían en la categoría de CMF. Al comparar estos antecedentes en un grupo control de mujeres sin CM pudo constatar que estos mismos antecedentes familiares de CM sólo se observaban en el 12,2% (24 de 198) de las mujeres sanas ($p < 0,05$). El concepto de CMF, al no especificar los casos de CM Hereditarios, engloba a las enfermas con CMF y con CMH.

Siguiendo los conceptos definidos con anterioridad, Lynch HT y Lynch JF³⁴⁹ observaron que el 18% de sus enfermas eran catalogadas como CMF en una cohorte de 225 CM, pasando a alcanzar el 31% de CMF cuando a las familias de las probando se les hace un seguimiento en el tiempo. Estos mismos autores³⁴⁹ clasificaron a estas 225 enfermas de CM, en el momento del diagnóstico, como: CM Esporádicos (82%), Familiares (13%) y Hereditarios (5%). Estos autores añadieron 103 mujeres a la cohorte original, sumando un total de 328 CM, tras un seguimiento intensivo en el tiempo de sus familias, la frecuencia respectiva de estas tres categorías de CM se modificó y pasó a ser la siguiente: CM Esporádico (68%), Familiar (23%) y Hereditario (8%):

El seguimiento de familias propensas al desarrollo del CM (o a adquirir otra forma de cáncer hereditario) es un proceso dinámico que requiere una actualización constante.

En una serie de enfermas de CM diagnosticadas en Vigo, la Dra. Cortizo y colaboradores³⁵⁰⁻³⁵¹ observaron los siguientes porcentajes de CM Hereditarios: Cohorte original (n: 149): En el momento del diagnóstico (8 casos: 5,37% CMH). A los 5 años de seguimiento (9 casos: 6,04% CMH). Cohorte actualizada a los 12 años de seguimiento (n: 149: 12 casos: 8,05% CMH).

Carcinoma de mama *in situ* vs carcinoma de mama infiltrante.

La frecuencia de carcinoma de mama *in situ* en toda la serie (1974-2009) es tres veces superior entre las enfermas < 70 años (9,4 % vs 3,3 %) ($p < 0,001$). Si bien esta tendencia a disminuir la frecuencia de carcinomas *in situ* se mantiene conforme avanza la edad de las enfermas: 3,9 % entre las de 70-79 años y 2,1 % entre las ≥ 80 años; esta última diferencia no alcanza significación estadística ($p > 0,05$) (Tabla 55).

Curiosamente, es a partir de los años 1990 cuando comenzamos a registrar un número significativo de carcinomas *in situ* (igual o superior al 10 %) al menos en las mujeres < 70 años. Este suceso coincide con la implantación en España de los primeros cribados mamográficos poblacionales y un cambio en el estado del arte del diagnóstico precoz del cáncer de mama. Así, en el grupo de mujeres más jóvenes (< 70 años) el porcentaje de carcinomas de mama *in situ* durante los años 1974-1989 sólo alcanza al 2,7 % de los CM. A partir de entonces, este porcentaje viene incrementándose paulatinamente, pasando del 10 % entre 1990-1999 al 13,8 % durante los años 2000-2009 (Tabla 56).

Desgraciadamente, hasta la actualidad, las mujeres ≥ 70 años vienen quedando fuera de todos los programas de cribado mamográfico poblacional, e incluso del cribado oportunista con independencia de su grado de salud y autonomía, lo que se viene reflejando en las bajas tasas de carcinomas de mama *in situ*: del 3,8 % en la última década, muy por debajo del 13,8 % alcanzado en las enfermas menores de 70 años (Tabla 56 y gráfica 41).

Son pocos los datos sobre el carcinoma de mama *in situ* en las mujeres mayores; los que existen nos indican que tras el diagnóstico del carcinoma *in situ* la recidiva es menos probable³⁵²⁻³⁵⁵. Nosotros pensamos que este hecho puede ser explicado por la menor frecuencia de multifocalidad y/o multicentricidad que muestran los tumores de las mujeres mayores, tal y como hemos comentado previamente. Rodrigues y cols³⁵³ sugieren que la mayor sobreexpresión de HER-2 en enfermas más jóvenes puede explicar este mayor riesgo de recurrencia.

Carcinoma de mama infiltrante, grado histológico de Scarff-Bloom-Richardson y su relación con la supervivencia global a 5 años.

Al analizar individualmente: la formación de túbulos, el pleomorfismo nuclear o el conteo de mitosis por 10 campos de gran aumento, no hemos encontrado diferencias significativas ($p > 0,05$) entre las enfermas de CM y los diferentes grupos de edad (Tablas 57 a 59)

Sin embargo, al estudiar la combinación de las tres variables, es decir, al analizar el Grado Histológico de Scarff-Bloom-Richardson encontramos que en la serie global de casos un 39,9 % (819 de 2501) de los CM eran de grado III (pobrementemente diferenciados); y esta frecuencia mostraba una clara relación estadísticamente significativa con la edad ($p = 0,002$) (Tabla 60). Así, a medida que aumenta la edad de las enfermas de CM disminuye la frecuencia de CM pobrementemente diferenciados: 42 % entre las enfermas < 70 años, 34,8 % entre las de 70-79 años y sólo del 30 % en las ≥ 80 años.

Con independencia de la edad, el Grado Histológico de Scarff-Bloom-Richardson se comportó como un magnífico marcador pronóstico (Tabla 61 y 62), separando tres grupos de pronóstico independiente en las enfermas de CM, tanto en las menores como mayores de 70 años, lo que se puede ver reflejado de manera muy gráfica a través de las curvas de supervivencia (Gráficos 42 y 43)

El carcinoma de mama (CM) infiltrante constituye un grupo heterogéneo de lesiones que presentan diferencias en su presentación clínica, características radiográficas, histológicas y potencial biológico. Desde un punto de vista patológico^{308, 356-370}, se trata de tumores epiteliales malignos caracterizados por la invasión de tejidos adyacentes y por una marcada tendencia a metastatizar a distancia. La gran mayoría de estos tumores son adenocarcinomas supuestamente derivados del epitelio del parénquima mamario, particularmente de las células de la unidad terminal ducto-lobular.

Todo comenzó en 1889, durante el Congreso Alemán de Cirugía, cuando el cirujano alemán Friedrich von Esmarch, profesor de cirugía en Kiel, sentó las bases científicas acerca de la necesidad de establecer un diagnóstico microscópico (histológico) previo a la intervención de casos sospechosos de tumores malignos que requieren operaciones extensas y/o mutilantes. El diagnóstico del cáncer se realiza mediante el examen anatomopatológico. Aunque existen limitaciones evidentes en el examen histológico y citológico de las muestras tumorales, este procedimiento es esencial para excluir procesos inflamatorios, hiperplásicos o tumores benignos. El estudio anatomopatológico constituye una guía muy útil del comportamiento tumoral y la base para un tratamiento razonable. Se desarrollaron numerosas clasificaciones destinadas a agrupar el CM según el patrón de crecimiento histológico y las características estructurales del tumor³⁷¹. La clasificación más utilizada en el momento actual es la de la O.M.S^{308,356}.

Carcinoma ductal infiltrante sin otra especificación (CDI tipo NOS)

En nuestra serie global (Tabla 63), el CDI tipo NOS representó el 80,2 % (2379 de 2965). Probablemente exista una pequeña infraestimación de los carcinomas de tipos especiales. En el momento actual, dos patólogos expertos en patología mamaria continúan reevaluando la serie total de casos para estandarizar la muestra en este sentido. No obstante, más de 400 CM del total ya han sido reevaluados.

El diagnóstico del Carcinoma Ductal Infiltrante sin ninguna otra especificación (CDI tipo NOS) se hace por exclusión al no presentar suficientes características de otro tipo. Es el tipo histológico más frecuente de CM, en la literatura internacional la frecuencia oscila entre el 70 y el 80 %³⁵⁶⁻³⁷⁰.

Con los datos actuales, observamos en nuestra serie (Tabla 63) una mayor frecuencia de CDI tipo NOS entre las enfermas < 70 años, o lo que es lo mismo una mayor frecuencia de tipos especiales cuanto mayor es la edad de la enferma (CDI tipo NOS: 81,8 % < 70 años; 78,1 % entre 70-79 años y 69 % ≥ 80 años). Estos cambios son más significativos a partir de los 80 años.

Dentro de los CDI tipo NOS queremos destacar, como curiosidad y por su importancia, la observación realizada¹²⁰ por dos patólogos expertos en patología mamaria (Dr. Jorge Cameselle y el Prof. Fernando C Schmitt de Oporto), quienes tras una revisión específica de una serie de 443 CM pudieron separar un pequeño grupo de tumores (44 casos) que denominaron CDI NOS “con hileras y necrosis” y que representaron el 10,2 % del total de los carcinomas mamarios.

Estos cánceres muestran unas imágenes histológicas con extensas áreas de tejido necrótico y grupos de células neoplásicas sin diferenciación tubular. Estas células neoplásicas presentan un marcado pleomorfismo nuclear y numerosas figuras de mitosis atípicas, dispuestas con un patrón sincitial (en hileras o bandas) y bordeando extensas áreas de necrosis. Los CM con estos rasgos morfológicos¹²⁰ (Figura 1) tienden a ser CM de Tipo Basal (asociación muy significativa ($p < 0,001$) con el CM de Tipo Basal): un 49,1 % (27 de 55) frente a sólo el 8,5 % (13 de 388) del resto de CM no basales.

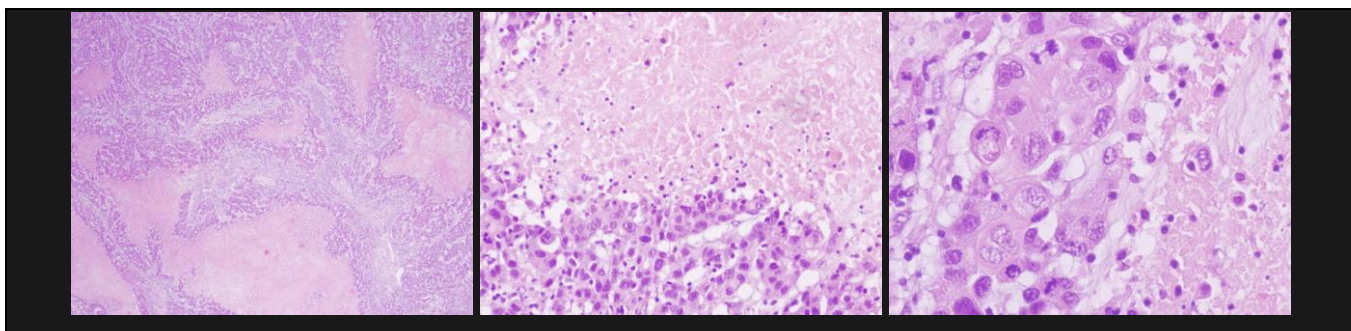


Figura 1.- CDI NOS “con hileras y necrosis”

Aunque esto no se refleja en la literatura médica de una manera tan específica, si ha sido descrita la asociación del CM de Tipo Basal con la necrosis geográfica central o tipo comedo³⁷²⁻³⁷⁴.

Al comparar la supervivencia global de los CDI tipo NOS de nuestra serie frente al grupo total de carcinomas con algún rasgo específico (Tabla 64 y 65) no observamos diferencias en la supervivencia global ($p > 0,05$) a 5 años, tanto en el grupo de enfermas de CM $<$ de 70 años como en las de \geq 70 años (Gráficas 44 y 45).

Tipos histológicos especiales de carcinoma

Según Rosai³⁷⁵, las variantes morfológicas de CDI con un pronóstico más favorable son: Carcinoma Tubular ($<$ 2 % al 5 % de todos los CM); Carcinoma Cribiforme, Carcinoma Medular “Puro ó Típico” ($<$ 5 al 7 % de todos los CM); Carcinoma Mucinoso o Coloide Puro ($<$ 2 al 4 % de todos los CM), Carcinoma Papilar (0,3 al 1,5 % de todos los CM), Carcinoma Adenoide Quístico ($<$ 0,1 % de todos los CM) y Carcinoma Secretor (o Juvenil). Por el contrario, las variantes morfológicas de CM asociadas a un pronóstico muy malo³⁷⁵ son: Carcinoma de Células en Anillo de Sello (Variante del Carcinoma Lobulillar - a veces del Ductal -) y Carcinoma Inflamatorio.

Desde hace muchos años³⁷⁶⁻³⁷⁷ se conoce el pronóstico pobre del Carcinoma Inflamatorio; aquellas enfermas con Carcinoma Inflamatorio que no reciben tratamiento fallecen en 4 a 6 meses, con tratamiento los resultados mejoran pero siguen siendo malos.

Existen una serie de variantes morfológicas del CM que han sido asociados con un comportamiento más agresivo que el CDI de tipo NOS (sin otra especificación), pero en la actualidad se sabe que las diferencias reales en los porcentajes de supervivencia son pequeñas³⁷⁵: Carcinoma de Célula Escamosa., Carcinoma Metaplásico y Carcinoma con rasgos Neuroendocrinos.

Carcinoma Lobulillar Infiltrante (CLI)

En nuestra serie, el Carcinoma Lobulillar Infiltrante (CLI) representó el 7,2 % de toda la serie (212 de 2965), y no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) en relación con la edad del CM (Tabla 66). Este porcentaje es acorde con lo que se refleja en la literatura médica internacional, donde el CLI representa en torno al 10 % de todos los carcinomas, oscilando estos porcentajes según diferentes autores entre el 5 % de Fisher y cols³⁵⁷, el 6 % de Donegan & Spratt³⁷⁸, el 8 % para Azzopardi³⁷⁹ y para Yancik³⁸⁰, el 9 % para Haagensen³⁸¹, el 10 % tanto para Rosen³⁸² como para Page³⁸³ y el 14 % para Wallgren³⁸⁴.

Con respecto al pronóstico de este tipo especial de carcinoma (Tablas 67 y 68), las enfermas con CLI ≥ 70 años no mostraron diferencias en la supervivencia global a 5 años al compararlas frente al resto del total de carcinomas (Gráfico 47). Sin embargo, el CLI de las enfermas < 70 años si mostraron una mejor supervivencia ($p = 0.04$) con un porcentaje de muertes del 10,9 % (16 de 177) frente al 18,6 % (364 de 1961) (Gráfico 46).

Carcinoma Tubular Puro

En nuestra serie, el Carcinoma Tubular Puro representó el 1 % (30 de 2965) del total de CM. (Tabla 69). Este porcentaje coincide con el reportado por Fisher y cols (3110) y Rosen³⁸². Otros autores señalan unos porcentajes ligeramente superiores: Donegan y Spratt³⁷⁸ el 3 %, Azzopardi³⁷⁹ el 2,4 %, Haagensen³⁸¹ el 2 %. Sin embargo, Wallgren³⁸⁴ y Page³⁸³ señalan un 7 %, aunque este último autor engloba en este apartado a los Carcinomas Cribiformes Infiltrantes Puros.

No existen diferencias en la distribución del Carcinoma Tubular Puro en relación a los grupos de edad ($p > 0,05$), y su pronóstico es excelente, no registrándose ningún fallecimiento durante los 5 años de seguimiento entre las 25 enfermas menores de 70 años, y sólo una muerte entre las 5 mujeres ≥ 70 años que no fue atribuible al propio cáncer (Tablas 70 y 71 y Gráficas 48 y 49).

Carcinoma Medular Puro

En la bibliografía internacional, el carcinoma medular puro representa menos del 5 % de los CM. En nuestra serie este porcentaje alcanzó el 1,1 % (Tabla 72). Para Haagensen³⁸¹ este porcentaje alcanzó el 2 %. Otros autores establecen porcentajes superiores, no obstante, es muy importante ajustarse de manera estricta a los criterios histopatológicos específicos, ya que actualmente este tipo histológico está sobrediagnosticado en muchas series.

Existió una clara asociación ($p = 0,04$) entre el Carcinoma Medular Puro y las enfermas más jóvenes (< 70 años). De hecho, en nuestra serie no se registró ningún caso entre los 226 carcinomas de mama de las mujeres ≥ 80 años (tabla 72).

La variante medular tiene un pronóstico similar a los CDI de tipo NOS, lo que se confirmó tanto en nuestra serie global (Tabla 73) como en las estratificadas por grupos de edad (Gráficas 50 y 51).

Los Carcinomas Medulares suelen ser negativos para RE (positivos sólo entre el 0 y el 33 %). La mayoría se asocian a acumulación de la proteína p53, y sólo se ha encontrado sobreexpresión de HER-2 en el 0-14 % de los Carcinomas Medulares. En la bibliografía se describe una clara asociación entre el fenotipo basal y la mayoría de los Carcinomas Medulares³⁸⁵⁻³⁸⁷.

Para De Castro¹²⁰, es muy representativo que 3 de los 4 CM clasificados como carcinomas medulares mostraran un fenotipo basal. Dada la escasa frecuencia de Carcinomas Medulares de su serie, no se alcanzó significación estadística ($p < 0,05$). No obstante, el 5,5 % de los CM de Tipo Basal (3 de 55) fueron medulares frente al 0,3 % de los CM no basales (1 de 388).

Carcinoma Mucinoso (Coloide) Puro

El Carcinoma Mucinoso o Coloide representó el 2,4 % (72 de 2965) de los CM de nuestra serie (Tabla 74), lo cual coincide con el mismo porcentaje por Azzopardi³⁶⁴. La mayoría de los autores señalan un 2 %, Fisher y cols³⁵⁷, Rosen³⁵⁹, Page³⁶², mientras que para Donegan & Spratt³⁶⁵ este porcentaje alcanza el 3 %.

En consonancia con lo que se señala en la literatura, el Carcinoma Mucinoso tiene una edad media de presentación clínica tardía: en torno a los 70-80 años, aunque pueden presentarse a cualquier edad. De hecho, en nuestra serie (Tabla 74) podemos comprobar cómo a medida que avanza la edad de la enferma los porcentajes de este tipo histológico se incrementan: 1,6 % en enfermas de CM < 70 años, 3,4 % en enfermas de 70-79 años y 8,8 % entre las que tienen ≥ 80 años ($p = 0,002$).

Honma y cols³⁸⁸ estudiando una serie de 37 enfermas de CM ≥ 85 años encontraron una proporción de Carcinomas Mucinosos significativamente más alta en las mujeres mayores. Yancik y cols³⁸⁹ estudiando el cáncer en mujeres mayores, también observan una mayor frecuencia de

Carcinomas Mucinoso conforme avanza la edad: 1,5 % (55 a 64 años), 2,8 % (65-74 años), 4,4 % (75-84 años) y 5,9 % (\geq 85 años).

Aunque el Carcinoma Mucinoso o Coloide también se asocia a un pronóstico relativamente favorable. Al estudiar la supervivencia global a 5 años, sólo se pudo demostrar un mejor pronóstico ($p = 0,04$) entre las mujeres < 70 años; registrándose un solo fallecimiento entre las 30 enfermas con Carcinomas Coloides. Sin embargo, en el grupo de mayor edad (≥ 70 años) el pronóstico del Carcinoma Mucinoso fue similar al resto de los CM considerados globalmente (Tablas 75 y 76, Gráficos 52 y 53).

Carcinoma Papilar Infiltrante Puro

Para Rosen³⁸² son clasificados como Carcinomas Papilares Puros el 0,5 % de todos los Carcinomas Infiltrantes de mama. En nuestra serie, El Carcinoma Papilar Infiltrante representó el 0,8 % (24 de 2965), mostrando una significativa ($p= 0,001$) asociación con la edad: siendo menos frecuente entre las enfermas menores de < 70 años (0,5 %) y alcanzando el 2,7 % entre las enfermas con ≥ 80 años (Tabla 77). Los hallazgos de Yancik y cols³⁸⁹, estudiando el cáncer en mujeres mayores, confirman también una mayor frecuencia de Carcinomas Papilares conforme avanza la edad: 0,5 % (55 a 64 años), 0,9 % (65-74 años), 1,3 % (75-84 años) y 1,6 % (≥ 85 años).

Sabemos que cerca del 50 % de los Carcinomas Papilares surgen en la parte central (subareolar) de la mama. Ya hemos visto previamente, en nuestra serie (Tabla 48), como existe una mayor tendencia a medida que avanza la edad de la mujer a localizarse el cáncer en la región central (subareolar): del 8,5 % en < 70 años pasamos al 12 % en las enfermas ≥ 80 años. Este hecho que puede ser explicado en base a la involución fisiológica del parénquima mamario, persistiendo una mayor proporción de tejido mamario en la región subareolar en las mujeres de mayor edad, podría - en parte - justificar el mayor porcentaje de tumores papilares conforme avanza la edad de la mujer.

Cerca del 20 al 35 % de las enfermas con Carcinomas Papilares presentan derrame por el pezón^{381,390} y aunque existen evidencias clínicas indirectas de que la mayoría de los carcinomas papilares tienen una velocidad de crecimiento lenta, publicándose casos en los que las enfermas refieren síntomas (bulto y/o derrame por el pezón y/o retracción cutánea) durante largos períodos de tiempo; en nuestra serie (Tablas 78 y 79 y Gráficas 54 y 55), no hemos podido demostrar un mejor pronóstico asociado al Carcinoma Papilar ni en la serie global ni al estudiarlo por grupos de edad.

Carcinoma Metaplásico

Con una frecuencia $< 1\%$ el Carcinoma Metaplásico representa un grupo heterogéneo de CM invasivos, en los cuales una proporción variable de células glandulares epiteliales han sufrido una transformación en otro tipo celular, ya sea un tipo celular epitelial no glandular (célula escamosa) o

mesenquimal (célula fusiforme, condroide, ósea o mioide). En nuestra serie, los Carcinomas Metaplásicos representan el 0,8 % (23 de 2965) de la serie total, y no se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación con la edad del CM (Tabla 80).

En general, los Carcinomas Metaplásicos tienden a ser tumores relativamente grandes. Se suele asociar a una alta tasa de recidivas locales, pero no a metástasis a distancia. Suelen ser negativos para RE y no suelen sobreexpresión HER-2. En la bibliografía³⁹¹ se describe una clara asociación entre el fenotipo basal y la mayoría de los Carcinomas Metaplásicos.

Si bien entre las mujeres más jóvenes (< 70 años) no evidenciamos diferencias pronosticas; en el grupo de enfermas \geq 70 años los Carcinomas Metaplásicos mostraron un significativo ($p < 0,006$) peor pronóstico (Tabla 81 y 82, Gráficos 56 y 57)

El primer problema que se plantea es de nomenclatura ya que no está bien definida y varía según los autores. La OMS ha propuesto que se clasifiquen como:

- Carcinomas Metaplásicos Epiteliales Puros:
 - Carcinoma Escamoso, es la forma más frecuente de presentación. Existe la variante de célula grande queratinizante, de célula fusiforme y acantolítica.
 - Adenocarcinoma con Metaplasia de Célula Fusiforme.
 - Adenocarcinoma Adenoescamoso, con su variante Mucoepidermoide.
- Carcinomas Metaplásicos Mixtos Epiteliales / Mesenquimales: Existe una amplia variedad de tumores. Algunos de los cuales son designados como Carcinomas Productores de Matriz, los cuales muestran al carcinoma infiltrante entremezclado con elementos mesenquimales heterólogos (áreas condroides, con diferenciación ósea o sarcomas evidentes: condrosarcomas, osteosarcomas, rabdomyosarcomas, liposarcomas o fibrosarcomas). Cuando el componente mesenquimal es maligno se usa el término de Carcinosarcoma. Elementos de células fusiformes indiferenciadas pueden formar parte del tumor, y algunos autores se refieren a éste como Carcinoma de Células Fusiforme.

Recientemente (2011), Sara Ricardo, investigadora del Ipatimup, estudió la expresión de claudinas, cadherina E, vimentina, marcadores de células madres (CD44 CD24) y el infiltrado linfoide de una serie de 13 Carcinomas Metaplásicos, y observa que la heterogeneidad de estos cánceres y los diferentes patrones de expresión dentro de sus componentes puede sugerir un estado de transición a partir del epitelio hacia el estado mesenquimal³⁹².

Es importante mencionar, que el Carcinoma Adenoescamoso de bajo grado, muy poco frecuente, parece ser una variedad un tanto diferenciada de los Carcinomas Metaplásicos y casi el 50% de ellos sobreexpresan HER-2.

Carcinoma Inflamatorio

El Carcinoma Inflamatorio es una entidad clínico patológica poco frecuente que representa menos del 4 % de la totalidad de los carcinomas mamarios, presentando un comportamiento biológico agresivo, una diseminación sistémica precoz, alta posibilidad de recidiva locorregional y poca respuesta al tratamiento, lo que se traduce en un mal pronóstico.

En nuestra serie, los Carcinomas Inflamatorios representan el 1,2 % (37 de 2965) de la serie total, y no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) en relación con la edad del CM (Tabla 83).

En cuanto al pronóstico, el Carcinoma Inflamatorio mostró un pronóstico pobre alcanzando diferencias significativas ($p < 0,001$) al compararlos con el resto de los carcinomas, tanto en la serie global como al estudiarlo por grupos de edad (Tablas 84 y 85 y Gráficas 58 y 59). El 77 % de las enfermas < 70 años y el 80 % de las enfermas ≥ 70 años con Carcinomas Inflamatorios fallecieron durante los 5 años siguientes al diagnóstico.

El carcinoma inflamatorio de la mama fue descrito por primera vez por Charles Bell en 1814 quien lo describió como un tumor mamario, en el cual la piel presenta un color púrpura, con dolor severo, relacionando estos hallazgos clínicos con una enfermedad de mal pronóstico³⁹³. Lee y Tannenbaum³⁹³, en 1924, son los primeros en utilizar el término de Carcinoma Inflamatorio y señalan que puede afectar a cualquier mujer y no sólo a mujeres embarazadas o a mujeres jóvenes, como se creía hasta ese momento. En 1938 Taylor y Metzger³⁹⁴, describen una gama mayor de signos clínicos: presencia de tumor palpable pero en forma difusa y extensa, piel rojo púrpura y la presencia de un borde eritematoso ligeramente elevado de tipo erisipeloide.

El Carcinoma Inflamatorio de la mama es una entidad clínico patológica distinta al cáncer de mama localmente avanzado no inflamatorio, y mucho más cuando este último se presenta con características clínicas inflamatorias secundarias, donde su diferenciación se hace difícil³⁹⁴⁻³⁹⁵. La distinción entre estas dos entidades es necesaria. Haagensen³⁸¹ describe los criterios clásicos para establecer el diagnóstico de carcinoma inflamatorio: incluyen el eritema difuso, el edema que envuelve más de los dos tercios de la mama, piel de naranja, palpación de tumor o induración (en ausencia de tumor) y presencia de émbolos tumorales en linfáticos subdérmicos.

Saltzstein³⁹⁶, define el Carcinoma Inflamatorio Oculto de la mama cuando el estudio histológico informa de émbolos tumorales en los vasos linfáticos de la dermis, sin signos de inflamación.

La American Joint Committee on Cancer (AJCC)³⁹⁷, incluye al Carcinoma Inflamatorio como T4d, pudiendo pertenecer las enfermas a los estadios clínicos III B, III C o IV, dependiendo del compromiso ganglionar, presencia de enfermedad metástasis a distancia y, sobre todo, basada en la descripción clínico patológica original de Haagensen.

Para algunos, los factores clínicos son considerados diagnósticos de Carcinoma Inflamatorio³⁹⁸⁻⁴⁰⁰. Sin embargo, continúa existiendo controversia en su definición: unos siguen criterios clínicos, otros criterios patológicos, y otros una combinación de ambos, y esto se evidencia en los diversos artículos publicados^{393, 398-402}.

Carcinoma Apocrino Infiltrante

Aunque muchos Carcinomas Infiltrantes de distintos tipos muestran rasgos apocrinos, menos del 1 % de los Carcinomas Infiltrantes presentan rasgos apocrinos puros (es decir, unas características citológicas que recuerdan a las glándulas sudoríparas apocrinas)⁴⁰³.

En nuestra serie (Tabla 86) sólo el 0,7 % de carcinomas fue clasificado como Carcinoma Apocrino Infiltrante Puro. Al igual que Matsuo y cols⁴⁰⁴, nosotros encontramos que este tumor era más frecuente en las mujeres mayores: 0,4 % en las menores de 70 años y 1,5 % ($p = 0,003$).

Honma y cols³⁸⁸ estudiando una serie de 37 enfermas de CM ≥ 85 años también encontraron una proporción de Carcinomas Apocrinos significativamente más alta en las mujeres mayores.

Carcinoma Papilar de Tipo Sólido

El Carcinoma Papilar Sólido (CPS) es un tumor de mama poco frecuente que se presenta principalmente en mujeres de edad avanzada⁴⁰⁵. En nuestra serie (Tabla 87), sólo el 0,4 % (11 de 2965) de los carcinomas pudieron ser catalogados como Carcinoma Papilar de tipo Sólido; pero llama la atención que sólo uno de ellos fue diagnosticado en una enferma menor de 70 años. Así pues, esta variante histológica está claramente asociada a la edad avanzada: 0,04 % en mujeres < 70 años, 1,2 % entre 70-79 años y 1,8 % entre las ≥ 80 años.

El CPS se compone de grandes nódulos bien delimitados de células de bajo grado con diferenciación neuroendocrina (con formación de tipo rosetas y expresión de sinaptofisina y cromogranina), que están separados por ejes fibrovasculares hialinizados. La producción de mucina es otro rasgo característico de esta lesión. El CPS ha sido considerado un ejemplo de carcinoma de mama no invasivo, una variante del Carcinoma Ductal *in situ* afectando a conductos más grandes, y puede estar asociado con el Carcinoma Infiltrante en más de la mitad de los casos. El Carcinoma Invasivo que surgen en el fondo de un CPS son generalmente de bajo grado, ya sea Coloide o tipo Neuroendocrino son positivos para receptores de estrógeno y receptores de progesterona y negativos para HER-2. En general, el CPS tiende a exhibir un comportamiento indolente. La invasión de los ganglios linfáticos y las metástasis a distancia suceden pocas veces, pero generalmente se limitan a los casos de CPS con Carcinoma Infiltrante o a los CPS con áreas sospechosas para invasión.

Carcinoma Neuroendocrino

Aunque el Carcinoma Neuroendocrino de mama o también llamado carcinoma de mama con diferenciación neuroendocrina es una entidad rara⁴⁰⁶⁻⁴¹¹, el 10 % de los CM muestran expresión para más de un marcador inmunohistoquímico endocrino (Enolasa neuronal específica, Cromogranina A, Sinaptofisina), pero ninguno presenta más de un 50 % de células tumorales positivas. Por ello, se propuso que estos CM se separen según el porcentaje de tinción: en diferenciación endocrina focal o mayoritaria. La OMS lo define como un grupo de tumores de características morfológicas similares a los encontrados en tracto gastrointestinal y pulmonar, que expresan marcadores neuroendocrinos en más del 50% de la población celular

Los CM con diferenciación endocrina mayoritaria suponen menos del 1% de los CM, y se suelen presentar en enfermas mayores. Suelen ser positivos para RE y cadherina E y negativos para HER-2.

En nuestra serie (Tabla 88) fueron clasificados, siguiendo los criterios descritos previamente, como Carcinomas Neuroendocrinos el 0,3 % (8 de 2965) de la serie total. Pese a tratarse de pocos casos, al analizar las frecuencias por grupos de edad se observó una predisposición significativa ($p = 0,01$) de este tumor a afectar a las enfermas de mayor edad: 0,1 % entre las menores de 70 años, 0,6 % entre las de 70-79 años y 0,9 % entre las enfermas de $CM \geq 80$ años (Tabla 88).

Carcinoma Cribiforme Infiltrante Puro

El Carcinoma Cribiforme Puro es una variante histológica poco frecuente entre los Carcinomas Infiltrantes. Nuestros datos (Tabla 89) de la serie global (0,2 %: 8 de 2965) son similares a los publicados por Mazrullo y cols⁴¹² quiénes encuentran 3 Carcinomas Cribiformes Puros sobre una serie de 1759 Carcinomas de mama Infiltrantes lo que supone un 0,17 %.

El Carcinoma Cribiforme Infiltrante Puro es un cáncer bien diferenciado que comparte algunos rasgos morfológicos con el Carcinoma Tubular y que también se asocia a un pronóstico favorable. Aproximadamente entre el 5 y el 6 % de los Carcinomas de mama Infiltrantes muestra como mínimo un componente parcial Cribiforme Invasor.

Nosotros no hemos encontrado ninguna asociación con la edad ($p > 0,05$) en nuestra serie (Tabla 89).

Otros tipos especiales poco frecuentes

Otros tipos especiales poco frecuentes como el Carcinoma Hipersecretor Infiltrante, el Carcinoma Pleomórfico Infiltrante, o el Carcinoma Secretor no fueron diagnosticados entre las enfermas de CM ≥ 70 años.

Sólo dos carcinomas fueron clasificados como Carcinoma Adenoide Quístico, sólo uno de ellos en una mujer mayor de 70 años (a los 88 años), lo que representa una frecuencia de 1,3 por mil carcinomas de mama entre las enfermas ≥ 70 años.

De los 10 Carcinomas Micropapilares Infiltrantes identificados, sólo uno de ellos fue diagnosticado en una mujer mayor de 70 años (a los 81 años), lo que representa una frecuencia de 1,3 por mil carcinomas de mama entre las enfermas > 70 años.

Entre los 7 Carcinomas clasificados como Tubulo-Lobulillares sólo 3 correspondían a mujeres ≥ 70 años (a los 70, 71 y 72 años), lo que representa una frecuencia aproximada de 4 por mil carcinomas de mama entre las enfermas ≥ 70 años.

Marcadores Inmunohistoquímicos

Sobreexpresión / amplificación de HER-2

La frecuencia de carcinomas HER-2 positivo por IHQ (inmunotinción +++) en la bibliografía internacional varía entre el 20 y 30 %⁴¹³⁻⁴¹⁹, con un rango de 9 a 39 %. En nuestra serie (Tabla 90) el porcentaje de CM que sobreexpresó HER-2 fue del 21,1 %, existiendo una clara correlación con la edad – estadísticamente significativa -, de manera que a mayor edad menor sobreexpresión de HER-2 (en las enfermas menores de 70 años: 23,2 %; en las enfermas entre 70 y 79 años: 17,3 % y entre las enfermas ≥ 80 años sólo un 9,4 %. Otros autores ya habían señalado que la sobreexpresión del HER-2 está asociada a la premenopausia (45% vs. 39%)⁴²⁰.

En nuestra serie (Tablas 91 y 92, Gráficas 60 a 62) se confirmó este peor pronóstico de los CM que sobreexpresan HER-2 en todos los grupos de edad ($p < 0,001$).

La amplificación y sobreexpresión del HER-2 en el carcinoma de mama están asociadas a un peor pronóstico⁴²¹⁻⁴²², con un menor tiempo de supervivencia global y libre de enfermedad; pero con una mejor respuesta al tratamiento con el anticuerpo específico contra el HER-2 o trastuzumab.

HER-2 es un acrónimo de receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2. Éste activa una tirosina quinasa que modula la respuesta celular de proliferación, resistencia a la apoptosis y aumento de la angiogénesis. El protooncogén del HER-2 se localiza en el cromosoma 17q21⁴²³, el cual produce un receptor de membrana⁴²⁴ de 185Kd. En la transformación maligna, aumenta el

número de copias del gen HER-2 por célula (amplificación), con un aumento de la transcripción de ARNm y un aumento de diez a cien veces del número de receptores HER-2 expresados en la membrana celular por célula (sobreexpresión).

Se considera que el 90 % de la sobreexpresión de HER-2 se debe en general a amplificación del gen y que si bien se ha reportado una fuerte asociación entre la sobreexpresión de la proteína determinada por IHQ y la amplificación del gen determinada por FISH ("fluorescence in situ hybridization"), puede ocurrir una discordancia entre la expresión y amplificación⁴²⁵ entre el 3 y el 15%.

La hibridización *in situ* detectada por fluorescencia (FISH, de sus siglas en inglés *fluorescence in situ hybridization*)⁴²⁰ es la prueba estándar de referencia para determinar la amplificación del gen HER-2 con una sensibilidad de 96,5% y una especificidad de 100%. La sobreexpresión de la proteína HER-2 es determinada por inmunohistoquímica. No obstante, existen en el mercado muchos anticuerpos para determinar la sobreexpresión del HER-2, que difieren en su sensibilidad y están sujetos a variación por el procesamiento.

La principal ventaja de la inmunohistoquímica sobre el FISH es que es más rápida, más económica y puede ser hecha de rutina en cualquier laboratorio de patología. Sin embargo, su precisión está sujeta a la sensibilidad de la prueba y el método de evaluación utilizado para interpretar los resultados⁴²⁷.

Positividad del receptor estrogénico (RE)

En el cáncer de mama de las mujeres postmenopáusicas es más probable la expresión de receptores hormonales^{428-429,430}. En nuestra serie (Tabla 93), la positividad para los receptores estrogénicos fue aumentando a medida que avanza la edad de las enfermas: 72 % (< 70 años), 78,6 % (70 -79 años), llegando al 84,1 % entre las enfermas de CM \geq 80 años.

La edad tiene un efecto importante en la morfología y la incidencia de tumores RE positivos en la mama. La expresión de RE se correlaciona con el grado histológico: esto es, los CM de bajo grado muestran una frecuencia superior al 95 % de positividad de RE, los de grado intermedio de más del 90 % y los pobremente diferenciados de algo menos del 50 %⁴³¹. Los carcinomas de mama en las enfermas mayores tienen más posibilidades de ser mejor diferenciados (grado I): en nuestra serie el 25,2 % de los CM en las enfermas \geq 70 años fueron de grado I vs el 20,6 % en las < 70 años (Tabla 60). De momento, no nos hemos parado a analizar si la mayor incidencia de positividad de RE entre las mujeres mayores se debe al mayor porcentaje de CM bien diferenciados o es un parámetro independiente.

En nuestra serie, la positividad para los receptores de estrógeno le confirió al CM un mejor pronóstico en todos los grupos de edad (Tablas 94 y 95, Gráficas 63 a 65). Los receptores de estrógenos tienen valor pronóstico y predictivo. En general, la ausencia de positividad para RE se asocia con tasas de recidiva temprana y una peor supervivencia. Esto se debe probablemente a que los CM con RE positivos suelen ser con mayor frecuencia bien diferenciados, diploides y con tasas de proliferación más bajas que los CM que presentan receptores negativos⁴³¹⁻⁴³².

Positividad de ≥ 1 marcador de diferenciación mioepitelial

La glándula mamaria está formada por unidades funcionales, denominadas unidades terminales ducto-lobulillares (UTDL), constituidas por dos grupos principales de células: las células epiteliales (luminales) y las mioepiteliales (basales). Las células mioepiteliales se caracterizan por expresar una serie de moléculas (marcadores) propios como citoqueratinas (CK) 5 y 14, receptor de EGF (EGFR), p-cadherina o actina del músculo liso.

En nuestra serie, al investigar globalmente los CM según la expresión positiva de al menos 1 marcador de diferenciación mioepitelial, incluyendo entre estos marcadores la citoqueratina 5 y 14, la p-cadherina y el EGFR; pudimos observar que no existían diferencias estadísticamente significativas en relación con los grupos de edad (Tabla 96).

No obstante, los CM que mostraron positividad en al menos 1 de estos marcadores de diferenciación mioepitelial positivo se comportaron peor en relación con la supervivencia, tanto en las enfermas < 70 años como en las ≥ 70 años, alcanzando las diferencias significación estadística (Tablas 97 y 98, Gráficas 66 y 67).

pTNM

Tamaño Tumoral (en cm.) y pT

Tras el estado de la axila, el tamaño del tumor es uno de los factores pronósticos de recidiva sistémica más consistentes y potentes, en especial en las enfermas con axila negativa. Son muchos los estudios que han demostrado una relación entre la supervivencia y el tamaño del tumor⁴³³⁻⁴³⁴.

En nuestra serie, las mujeres ≥ 70 años mostraron un mayor tamaño tumoral (3,1 cm. vs 2,7 cm.) en el momento del diagnóstico del CM ($p < 0,001$) (Tablas 99 y 100).

Al estudiar el tamaño del tumor según las categorías pT, también se pudo demostrar una asociación entre las enfermas de mayor edad y tumores de mayor tamaño. Esta asociación alcanzó

significación estadística: con una mayor frecuencia de pT4 (10,2 % entre las ≥ 80 años vs 3,1 % entre las < 70 años) y una menor frecuencia de tumores menores (pT1): 27,7 % vs 47,3 % (Tabla 101).

En las tablas 102 y 103 y en la Gráfica 68, podemos observar al estudiar la supervivencia global a 10 años de la serie total de CM, como el tamaño tumoral (pT) se comportó como excelente factor pronóstico. De hecho, sólo el 6,9 % de la serie de CM *in situ* habían fallecido – por cualquier causa – a los 10 años frente al 17,7 % (pT1), al 33,8 % (pT2), al 52 % (pT3) y al 75,7 % (pT4) ($p < 0,001$).

Por grupos de edad, al estudiar la supervivencia global a 5 años: el tamaño tumoral siguió comportándose como un excelente marcador pronóstico entre las enfermas < 70 años y entre las enfermas de CM de 70-79 años (Gráfica 69 y 70).

Sin embargo, cuando hacemos referencia a las enfermas ≥ 80 años, el tamaño tumoral no se comportó como un buen factor pronóstico, ya que no pudo separar grupos con diferente supervivencia (Gráfica 71).

Ganglios linfáticos axilares y pN

El grado de compromiso de los ganglios linfáticos axilares por las células neoplásicas metastásicas es el factor pronóstico dominante para la enfermedad metastásica a distancia⁴³⁵.

En las tablas 106 y 107 y en la gráfica 72, podemos observar al estudiar la supervivencia global a 10 años de la serie total de CM, como la afectación axilar (axila negativa vs positiva) se comportó como un excelente factor pronóstico. De hecho, sólo el 8,1 % de la serie de CM con axila negativa habían fallecido – por cualquier causa – a los 10 años frente al 25,6 % de los CM axila positiva ($p < 0,001$).

Al tratar de estudiar la afectación axilar por grupos de edad, nos hemos encontrado con un hecho que interfiere en parte esta posible comparación. A medida que aumenta la edad, el porcentaje de enfermas con CM en las que no evalúa la axila aumenta: 6,2 % en las > 70 años, 15,6 % en las enfermas entre 70-79 años, y en el 44,6 % de las ≥ 80 años. La no evaluación quirúrgica de la axila está relacionada con múltiples motivos: principalmente con infratratamientos por la comorbilidad asociada con la edad, pero también con la presencia de metástasis a distancia (M1) en el momento del diagnóstico, con CM localmente avanzados, y en algún caso, con negativas a la realización de linfadenectomías axilares.

Cuando se analiza la supervivencia global a 5 años por grupos de edad (Tablas 108 y 109, Gráficas 73 a 75), el grado de afectación axilar continúa separando dos grupos pronósticos (axila negativa y positiva) en todos los grupos de edad. Pero mientras en las enfermas < 70 años, el grupo de las enfermas de CM con la axila no evaluada mostró un pronóstico todavía peor que el grupo de CM

axila negativa; para las enfermas ≥ 70 años no se evidenciaron diferencias pronosticas entre los CM axila negativa y axila no evaluada.

Dada la extensión de nuestro trabajo, trataremos de investigar las correlaciones entre tamaño y grado de la axila en proyectos posteriores a la lectura de esta Tesis.

Estadios pTNM

El desarrollo histórico de la estadificación del CM comenzó a principios del siglo XX. A pesar de la aceptación que tuvo en sus inicios la Clasificación Clínica de Columbia (CCC) su uso se ha ido sustituyendo paulatinamente por el Sistema TNM.

Los recientes avances de la biología molecular, las técnicas inmunohistoquímicas y la técnica del ganglio centinela ya han tenido una implicación muy importante en la sexta edición de la clasificación TNM de la UICC que entró en vigencia en enero de 2003 hasta que en 2010 se publicó la séptima edición TNM de la UICC

En las tablas 111 y 112 y en las gráfica 76 y 77, podemos observar al estudiar la supervivencia global a 10 años de la serie total de CM, como el extensión del tumor en el momento del diagnóstico (pTNM) se comportó como un excelente factor pronóstico, tanto en las enfermas < 70 años como en las de mayor edad (≥ 70 años).

Durante la última década (Tabla 113 y 114) existe una mayor proporción de estadios II y III entre las enfermas ≥ 70 años vs enfermas < 70 años, y por el contrario un menor porcentaje de CM en estadios precoces (O y I), lo que nos viene a confirmar que las enfermas ≥ 70 años, en nuestro medio, no se están beneficiando de los avances en el diagnóstico precoz o temprano logrado por las mujeres de menor edad (< 70 años).

Índice pronóstico de Nottingham

Este índice desarrollado por el grupo de Nottingham es una de las formas más simples de reagrupar los carcinomas de mama según los índices de supervivencia. Al estar basado en el tamaño del tumor, el grado histológico y el estado de los ganglios axilares, el Índice Pronóstico de Nottingham (IPN) puede ser determinado en cualquier laboratorio de anatomía patológica. Grado histológico I=Bien diferenciado; II= Moderadamente diferenciado y III=Pobrementemente diferenciado (1 si I); (2 si II) (3 si III). Axila: 1= negativa; 2= (1 a 3 ganglios metastásicos) y 3= (≥ 4 ganglios).

$$\text{IPN} = \text{tamaño (cm)} \times 0,2 + \text{grado histológico (1,2 ó 3)} + \text{axila (1, 2 ó 3)}$$

Un CM será considerado como de buen pronóstico cuando la suma total (IPN) sea $< 3,4$. Será un CM de pronóstico intermedio cuando el IPN esté comprendido entre 3,41 y 5,41. Y será de mal pronóstico si la suma total $> 5,41$.

En nuestra serie (Tabla 115), el Índice Pronóstico de Nottingham (IPN) mostró una distribución similar en los grupos de edad estudiados ($p > 0,05$). No obstante, tenemos que tener en cuenta que a medida que avanza la edad de la enferma de CM, el porcentaje de mujeres cuya axila no fue evaluada aumentó considerablemente; con lo que en estas enfermas (axila sin linfadenectomía) no se calculó el IPN.

Al estudiar a las enfermas de CM por grupos de edad, excluyendo dentro de éstas a las enfermas de CM con axila no evaluada - de las que nos consta que han tenido un pronóstico infausto- , pudimos observar que el IPN se comportó como un buen marcador pronóstico entre las enfermas < 70 años y las de 70-79 años (Tablas 116 y 117, Gráficas 78 y 79). Por el contrario, entre las ≥ 80 años las diferencias encontradas no alcanzaron significación estadística ($p > 0,05$) (Gráfica 80).

Subtipos moleculares

La secuenciación completa del genoma humano y el desarrollo paralelo de métodos de alta tecnología como los microarrays de cDNA (ADN complementario) han abierto una nueva era de aproximación a la medicina molecular oncológica, para tratar de caracterizar el CM de acuerdo a sus características moleculares y genéticas. Particularmente, los microarrays de cDNA, permiten analizar en una simple muestra tumoral la expresión de miles de genes simultáneamente. De esta manera se puede obtener una “fotografía” de los genes que están activados en una célula tumoral, obteniéndose una información mucho más completa y detallada, ya que proviene no de un único marcador o gen, sino de multitud de ellos. Así se obtiene el perfil de expresión de ARNm de un tumor, incluso aunque ignoremos las relaciones o la función de los genes examinados. Con la ayuda de programas informáticos se pueden agrupar aquellos genes cuya expresión esté alterada (agrupamiento jerárquico) y representar los resultados en un dendrograma.

Los perfiles de expresión génica han revelado la diversidad biológica que existe en el CM. Las diferencias de comportamiento y de respuesta a terapias de casos semejantes en cuanto a factores pronósticos habituales, pueden ser explicadas por los perfiles de expresión génica, y por tanto, en base a estos, se puede reclasificar el CM en diferentes subgrupos que deben ser conocidos y manejados como entidades diferentes.

La primera clasificación del CM basada en los perfiles de expresión génica fue publicada por Perou y cols⁴³⁶, de la Universidad de Stanford, en el año 2000.

En 2003, en la Universidad de Cambridge Callagy y cols⁴³⁷, plantean el salto de la genómica a la proteómica. Analizando los patrones de expresión de proteínas (13 biomarcadores evaluados mediante inmunohistoquímica) en secciones de tejido parafinado (TMA: Tissue Micro Arrays) en una muestra de 107 CM, sugieren unos marcadores de proteínas (RE, RP, HER-2, HER-1 y Citoqueratinas Basales) que pueden ser utilizados para estratificar los distintos subgrupos de CM. Proponen una clasificación basada en los perfiles inmunohistoquímicos de los CM que puede predecir su comportamiento biológico de forma similar a los perfiles de expresión génica. De esta forma, aunque el “*gold standard*” para identificar los subtipos de CM sea el estudio de los perfiles de expresión génica, mediante el estudio del inmunofenotipo (más asequible en la práctica clínica habitual y que permite el empleo de tejido en parafina) podremos extrapolar de una manera bastante aproximada los casos de CM a los diferentes grupos de la clasificación molecular.

CM subtipo Luminal A

El subtipo Luminal A se caracteriza por una expresión alta de genes que codifican receptores hormonales, representa el tipo de CM menos agresivo y también se correlaciona con una baja inestabilidad genómica.

En este grupo se pueden incluir casi todos los Carcinomas Tubulares, Cribiformes, Coloides, Lobulillares Infiltrantes y Ductales Infiltrantes bien diferenciados (Grado I). También los Carcinomas Ductales Infiltrantes moderadamente diferenciados e indiferenciados (Grados II y III, respectivamente) que expresan RE y/o RP, pueden ser incluidos en este subgrupo, aunque quizás el grado de diferenciación tumoral junto a otras características como el nivel de expresión de receptores hormonales o la tasa de proliferación podrían ayudar a subclasificar este heterogéneo grupo de tumores⁴³⁸. Son tumores con bajos índices de recurrencia, buena respuesta al tratamiento con hormonoterapia, y que en general no se van a beneficiar del uso de agentes quimioterápicos.

En nuestra serie (Tabla 118) los porcentajes de CM subtipo Luminal A fueron aumentando a medida que aumentaba la edad: 65,4 % (< 70 años), 74,5 % (70-79 años) y 82,9 % entre las \geq 80 años ($p < 0,001$).

En todos los grupos de edad, el subtipo Luminal A se comportó como un tumor poco agresivo, con curvas de supervivencias más prolongadas que el resto de los CM considerados globalmente (Tabla 119 y Gráficas 81 a 83).

CM subtipo Luminal B

El subtipo Luminal B podría derivar de células progenitoras diferenciadas o de células cáncer stem RE negativo. Presenta una mayor inestabilidad genómica, y una mayor expresión de genes de proliferación, lo que parece correlacionarse con un pronóstico peor. Su respuesta a la hormonoterapia no es tan efectiva como en el Luminal A, pero sí responden a la quimioterapia convencional. Existe un posible beneficio para el uso de inhibidores de aromatasas para este subtipo de pacientes, sin embargo faltan estudios que lo confirmen⁴³⁹.

En nuestra serie (Tabla 120) los porcentajes de CM subtipo Luminal B fueron disminuyendo a medida que aumentaba la edad: 13,9 % (< 70 años), 8 % (70-79 años) y 6,8 % entre las \geq 80 años ($p = 0,006$).

En relación al pronóstico, el subtipo Luminal B no mostró diferencias - en ninguno de los grupos de edad estudiados - al ser comparados con el resto de los CM considerados globalmente (Tabla 121 y 122 y Gráficas 84 a 86).

CM subtipo con HER-2 amplificado o sobre-expresado

El subtipo HER-2, o sea, los tumores con HER-2 amplificado o sobre-expresado poseen una importante complejidad de alteraciones moleculares y genéticas y se asocian con una enfermedad metastática agresiva. Aunque la sobre-expresión de HER-2 afecta al crecimiento tumoral y a los procesos de invasión y metástasis, los mecanismos implicados no están claramente definidos en la actualidad. La mayoría de los CM HER-2 son CDI grados 2/3 sin hallazgos morfológicos específicos. Un importante porcentaje de estos tumores presentan cambios apocrinos, lo que concuerda con la mayor frecuencia descrita de sobre-expresión/amplificación de HER-2 en los CM Apocrinos con respecto a los otros tipos histológicos.

De acuerdo a los diferentes estudios de perfiles de expresión génica, los carcinomas HER-2 se clasificados tradicionalmente como un subgrupo independiente de tumores RE negativos^{436,440-444}.

En la actualidad se han definido dos grupos diferentes de tumores HER-2, uno de los cuales expresa RE (subgrupo más próximo a Luminal B) y otro no (considerado el verdadero HER-2). De hecho ambos subtipos muestran alteraciones cromosómicas diferentes y mientras que la amplificación de HER-2 se detecta en un 35% de tumores RE-, sólo está presente en un 10-15% de tumores RE positivos. Es, por tanto importante, hacer la salvedad de que este subtipo de tumores no se debe de confundir con los tumores que sobreexpresan clínicamente el receptor para HER-2 por inmunohistoquímica o bien por FISH, ya que muchos de éstos no expresan el gen para el array de HER-2 que define el grupo. En la práctica clínica, podemos considerar que son tumores con receptores hormonales negativos, y que en un 40–80% presentan mutación del TP53. Tienen una alta sensibilidad

a agentes quimioterápicos tipo Antraciclinas y Taxanos, obteniendo en neoadyuvancia una alta tasa de respuestas patológicas completas en comparación con los Luminales. Este subtipo de tumores cuenta con una terapia diana específica con anticuerpos monoclonales; el Trastuzumab que ha tenido un impacto positivo en la sobrevida de estas pacientes, a pesar de que su pronóstico no es bueno.

Resulta curioso comprobar cómo las enfermas < 70 años tenían un porcentaje 11% de CM subtipo HER-2 muy similar al de las enfermas de 70-79 años: 9,5 % (Tabla 123). Sin embargo, entre los carcinomas de mama de las enfermas ≥ 80 sólo fueron clasificadas como subtipo HER-2 el 1,7 % ($p = 0,006$).

Al analizar las curvas de supervivencia (Gráficas 87 y 88) los tumores con HER-2 amplificado o sobre-expresado mostraron peor pronóstico ($p < 0,001$), tanto entre los < 70 años como en el grupo de 70-79 años. Entre las 117 enfermas ≥ 80 años, al haber sólo 2 de CM que sobreexpresaron HER-2 la sobrevida no pudo ser analizada.

CM subtipo Basal

El CM subtipo basal representó el 5,8 % (80 de 1389) de los carcinomas de la serie total (Tabla 126). En un trabajo previo de un miembro de nuestro grupo (Gonzalo de Castro, Tesis Doctoral 2010)¹²⁰ utilizando cuatro marcadores inmunohistoquímicos de diferenciación basal (CK5, CK14, p-Cadherina y EGFR) pudo clasificar como CM de Tipo Basal a un porcentaje mayor de CM: 12,4 % (55 de 443) de los CM.

El hecho de disponer en nuestra serie de los resultados de la inmunohistoquímica - en un pequeño porcentaje de CM - de los receptores hormonales (Estrógenos y Progesterona) negativos y no disponer en estos mismos casos de los marcadores de diferenciación mioepitelial y de HER-2, nos ha obligado a excluirlos del presente análisis, con lo que probablemente obtenemos una discreta infraestimación en los porcentajes de CM de tipo basal y CM todo negativo.

No obstante, no hemos observado diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) con respecto a la frecuencia del CM tipo basal en relación con los diferentes grupos de edades estudiadas (Tabla 126).

En cuanto al pronóstico del CM subtipo basal, la mayoría de estudios le confieren a este subtipo un pronóstico adverso, y tan sólo una pequeña proporción de trabajos encuentran un pronóstico similar o mejor que el resto de subtipos de CM⁴⁴⁵⁻⁴⁴⁷. Las mayores discrepancias en cuanto al pronóstico parecen debidas, en su mayor parte, a las diferentes definiciones inmunohistoquímicas, algunas de las cuales engloban conjuntamente al CM de tipo basal con el CM “todo negativo”.

En nuestra serie (Tablas 127 y 128, Gráficas 89 a 91), el CM de tipo basal ha mostrado un significativo peor pronóstico en todos los grupos de edad: < 70 años, 70-79 y ≥ 80 años.

Gonzalo de Castro (Tesis Doctoral 2010)¹²⁰ observó en su serie que los CM de Tipo Basal presentan un predominio casi absoluto de tumores pobremente diferenciados: más del 96 % de los CM Basales fueron grado III frente a menos del 50 % en el resto de la serie de CM. Los CM de Tipo Basal presentan una menor diferenciación tubular, un mayor pleomorfismo nuclear y un recuento de mitosis más elevado con respecto a los CM no basales ($p < 0,001$). Al estudiar la proliferación celular mediante la expresión de Ki-67 comprobó que todas las neoplasias con fenotipo basal (100%) presentaron un índice de proliferación elevado ($\geq 20\%$) frente a sólo el 40 % en el resto de los CM no basales ($p < 0,001$).

CM subtipo Todo Negativo

Un 3,5 % de los CM (48 de 1382 enfermas) fueron clasificados como CM Todo Negativo es decir, como: Triples Negativos en los que no se pudo demostrar diferenciación basal.

Como ya mencionamos previamente, el hecho de disponer en nuestra serie de los resultados de la inmunohistoquímica - en un pequeño porcentaje de CM - de los receptores hormonales (Estrógenos y Progesterona) negativos y no disponer en estos mismos casos de los marcadores de diferenciación mioepitelial y de HER-2, nos ha obligado a excluirlos del presente análisis, con lo que probablemente obtenemos una discreta infraestimación en los porcentajes de CM de tipo Basal y CM Todo Negativo. No obstante, podemos afirmar que no existen diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) con respecto a la frecuencia del CM tipo Todo Negativo en relación con los diferentes grupos de edades estudiadas (Tabla 126).

Gonzalo de Castro (Tesis Doctoral 2010)¹²⁰ observó en su serie que si bien los CM de tipo Basal presentaban una supervivencia global media menor que los CM no basales (79,8 meses vs 97,6 meses) ($p < 0,004$), y una mayor tasa de mortalidad, los CM triple negativos sin diferenciación basal tenían un pronóstico claramente mejor que los CM de tipo Basal. Los CM Triple Negativos sin diferenciación basal presentaron un pronóstico intermedio entre los subtipos Luminal A y los de peor pronóstico (HER-2 y Subtipo Basal). El subtipo Luminal B presentó en su serie un pronóstico intermedio ligeramente superior a los CM Triple Negativos sin diferenciación basal.

En nuestra serie (Tablas 130 y 131, Gráficas 92 y 93), el CM subtipo Todo Negativo no mostró diferencias en los grupos de edad (< 70 años y 70-79 años) al ser comparados con el resto de los CM considerados globalmente. En el grupo ≥ 80 años, al existir catalogados como CM subtipo Todo Negativo sólo 3 de las 117 enfermas CM, la comparación pronóstica no pudo ser evaluada en este subgrupo de edad. No obstante, hemos de señalar que las tres enfermas permanecían vivas al final del estudio.

Reseñar finalmente, la importancia de separar – por sus connotaciones pronósticas – los subtipos CM tipo Basal del CM Todo Negativo, por el pronóstico significativamente peor del primero de ellos.

6.-CONCLUSIONES

PRIMERA.- La prevalencia del cáncer de mama (CM) en las mujeres de la población general ≥ 70 años alcanzó el 3.8%, siendo este porcentaje similar para los grupos de edad: 70-79 y 80-89 años. A partir de los 90 años este porcentaje se duplica, alcanzando el 6.8%. Al excluir a aquellas mujeres del grupo control que previamente habían sido diagnosticadas de CM: un total de 1,7 % de mujeres fueron diagnosticadas de CM durante los 3 años y medio que duró el seguimiento. Llama la atención que las mujeres ≥ 80 años tienen casi el doble de CM que las mujeres de la franja etárea 70-79 años, lo cual viene a confirmar que el riesgo de CM aumenta con la edad y este incremento se mantiene incluso entre las edades más avanzadas.

SEGUNDA.- A partir de los años 1990 se incrementó el porcentaje de carcinomas in situ sólo entre las enfermas < 70 años. Este suceso coincide con la implantación en España de los primeros cribados mamográficos poblacionales y un cambio en el estado del arte del diagnóstico precoz del CM: del 2,7 % durante los años 1974-1989 pasamos al 13,8 % durante los años 2000-2009. Sin embargo, las mujeres ≥ 70 años – sin cobertura en los programas de cribado mamográfico poblacional e incluso sin la oportunidad de un cribado oportunista- continúan manteniendo unas bajas tasas de carcinomas in situ: 3,8 % en la última década.

TERCERA.- Registramos un aumento, estadísticamente significativo, de la supervivencia en las enfermas de CM < 70 años a lo largo de los años 1974-2009. Sin embargo, entre las enfermas de mayor edad (≥ 70 años) la mortalidad y las curvas de supervivencia permanecen constantes a lo largo de todos estos años, lo cual puede ser explicado porque este grupo de edad no se beneficia de los posibles avances terapéuticos y/o bien la comorbilidad asociada a la edad diluye los posibles beneficios. Solamente se observa una discreta mejoría en las curvas de supervivencia en el grupo de enfermas ≥ 70 años con CM Axila negativa, que sí podría ser atribuido a una mejoría en la esperanza de vida de la población general.

CUARTA.- En el momento actual, uno de cada cuatro carcinomas de mama es diagnosticado en mujeres ≥ 70 años, y uno de cada diez CM se diagnostica en mujeres ≥ 80 años. Con el progresivo envejecimiento de la población gallega, es previsible que durante la próxima década vivamos en Galicia un llamativo incremento del número de CM en nuestra práctica asistencial entre las mujeres ≥ 70 años.

QUINTA.- En base a los datos obtenidos del estudio caso-control, existen evidencias científicas para recomendar un cribado oportunista con mamografía bianual y exploración clínica anual a todas las mujeres asintomáticas entre los 70 y los 85 años, que sean totalmente independientes o con una dependencia leve (medido a través de los índices de actividad - básica o instrumental - de la vida diaria). La selección de este grupo de mujeres ha de realizarla el profesional de atención primaria por su mayor accesibilidad a la población general.

SEXTA.- Los CM de las enfermas ≥ 70 años muestran una menor frecuencia de CM que sobreexpresan HER-2, de CM pobremente diferenciados, de carcinomas medulares puros, de carcinomas micropapilares infiltrantes, así como una menor incidencia de bilateralidad, multifocalidad y de multicentricidad. Las recidivas loco-regionales también disminuyen con la edad. Sin embargo, con el aumento de la edad el CM tiene una mayor tendencia a localizarse en la región central (subareolar) y existe una mayor frecuencia de tipos especiales: carcinoma mucinoso, carcinoma papilar infiltrante puro, carcinoma papilar sólido, carcinoma apocrino infiltrante, carcinoma neuroendocrino. En el CM de las mujeres postmenopáusicas mayores es más probable la expresión de receptores hormonales. Y en cuanto al subtipo molecular, son más frecuentes el Luminal A (buen pronóstico) y menos frecuentes los Luminal B y los que sobreexpresan HER-2.

SÉPTIMA.- En nuestra serie, las mujeres ≥ 70 años mostraron en el momento del diagnóstico del CM un mayor tamaño tumoral, un mayor porcentaje de enfermas sin estudio de la axila (6,2 % en las > 70 años al 15,6 % en las enfermas entre 70-79 años y en el 44,6 % de las ≥ 80 años). La no evaluación quirúrgica de la axila está relacionada con múltiples motivos: principalmente infratratamientos por la comorbilidad asociada con la edad, pero también con la presencia de metástasis a distancia (M1) en el momento del diagnóstico, con CM localmente avanzados, y en algún caso, con negativas a la realización de linfadenectomías axilares. Durante la última década existe una mayor proporción de estadios II y III entre las enfermas ≥ 70 años vs enfermas < 70 años, y por el contrario un menor porcentaje de CM en estadios precoces (Estadios 0 y I), lo que nos viene a confirmar que las enfermas ≥ 70 años, en nuestro medio, no se están beneficiando de los avances en el diagnóstico precoz o temprano logrado por las mujeres de menor edad (< 70 años).

7.-BIBLIOGRAFÍA

1. Crawford J, Cohen HJ. Relationship of cancer and aging. *Clin Geriatr Med* 1987; 3:419-432.
2. Byrne A, Carney DN. Cancer in the elderly. *Curr Probl Cancer* 1993; 17:145-220.
3. Balducci L, Lyman GH. Cancer in the Elderly: epidemiologic and clinical implications. *Clin Geriatric Med* 1997; 13:1-14.
4. Vellas BJ, Albaredo JL, Garry PJ. Diseases and aging: patterns of morbidity with age; relationship between aging and age-associated diseases. *Am J Clin Nutr.* 1992; 55: 1225-1230.
5. Rabuñal R, Monte Secades R, Veiga MD, Rigueiro MT, López MJ, Casariego EJ, Guerrero J. Lombardía Estado de salud de los muy ancianos: situación clínica y funcional de la población centenaria. *An. Med. Interna* 2004; 21:35-41.
6. Berrino F.; De Angelis R.; Sant M.; Rosso S.; Lasota M.B.; Coebergh J.W.; et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO CARE-4 study. *Lancet Oncology* 2007, 8:773-783.
7. Sant M.; Allemani C.; Santaquilani M.; Knijn A.; Marchesi F.; Capocaccia R.; the EURO CARE Working Group. EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *European Journal of Cancer* 2009, 45:931-991.
8. Jatoi I, Chen BE, Anderson WF, Rosenberg PS. Breast Cancer Mortality Trends in the United States. According to Estrogen Receptor Status and Age at Diagnosis. *J Clin Oncol* 2007; 25:1683-1690.
9. Mallo-Alonso R. Evolución de los métodos diagnósticos del cáncer de mama en el sur de Galicia durante 35 años (1974-2008). Facultad de Medicina. Universidad de Santiago de Compostela, (Tesis Doctoral) 2009.
10. Vaughn DJ, Glick JH. Cancer. En *Principles and practice of geriatric medicine* (ed. MSJ Pathy). John Wiley & Sons. Chichester. 1988 pp 1457-1465.
11. Cohen HJ. Oncology and aging: General principles of cancer in the elderly. En Hazzard WR, Halter J, Bierman RL, Blass JP (eds). *Principles of Geriatric Medicine*. McGraw Hill. New Cork. 1988. pp 117-130.
12. Birnabaun LS. Age-related changes in carcinogen metabolism. *J Am Geriatric* 1987; 35:51.
13. Neidermullar H. Age dependency of DNA repair in rats alter DNA damage by carcinogens. *Mech Ageing Dev* 1982; 19: 259-271.
14. Mera SL. The role of telomeres in ageing and cancer. *Br J Biomed Sci* 1998; 55:221-225.
15. Barnett YA, Barnett CR. DN damage and mutation: contributors to the age-related alterations in T cell-mediated immune responses? *Mech Ageing Dev* 1998; 102: 165-175.
16. Di Lorenzo G, Balistreri GR, Condore G et al. Granulocyte and natural killer activity in the elderly. *Mech Ageing Dev* 1999; 108: 25-38.
17. Bórquez P, Romero C. El paciente oncológico geriátrico. *Rev. Chilena de Cirugía.* 2007; 59:467-471.
18. Dellapasqua S, et al. New criteria for selecting elderly patients for breast cancer adjuvant treatment studies. *Oncologist.* 2007; 12:952-959.
19. Repetto L, Venturino A, Fralino L, Serraino D, Troisi G, Gianni W et al. Geriatric oncology: a clinical approach to the older patient with cancer. *European Journal of Cancer* 2003; 39: 870-880.
20. Rubenstein LZ. Geriatric assesment. *Clin Geriatr Med* 1987; 3: 1-15.
21. Kane RA, Bayer AJ. Assessment of functional status. In: Pathy MSJ, editor. *Principles and practice of geriatric medicine*. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons; 1991. p. 265-271.
22. Sociedad Española de Geriatria y Gerontologia. *Tratado de Geriatria para residentes*. Madrid 2006 (ISBN: 84-689-8949-5).
23. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA* 1963; 185: 914-919.
24. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel Index. *Arch Phys Med Rehabil* 1965; 14:61-65.
25. Guillén Llera F, García Antón MA. Ayuda a domicilio. Aspectos médicos en geriatría. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1972; 7:339-346.

26. Plutchik R, Conte H, Lieberman M, Bakur M, Grossman J, Lehrman N. Reliability and validity of a scale for assessing the functioning of geriatric patients. *J Am Geriatr Soc* 1970; 18:491-500.
27. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969, 9:179-186.
28. Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1975; 23:433-441.
29. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975 Nov; 12:189-98.
30. Lobo A, Escoba V, Exquerra J, Sevar-Díaz A. El Mini-Examen Cognoscitivo: un test sencillo, práctico, para detectar alteraciones intelectuales en pacientes psiquiátricos. *Actas Luso Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines*, 1979; 3: 189-202.
31. Sunderland T, Hill JL, Mellow AM, et al. Clock drawing in Alzheimer's disease: a novel measure of dementia severity. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37:725-729.
32. Isaacs B, Akhtar Aj. The Set Test: A Rapid Test of Mental Function In Old People. *Age Ageing* 1972; 1:222-226 (doi:10.1093/ageing/1.4.222).
33. Solomon PR, Pendlebury WW. Recognition of Alzheimer's disease: the 7-Minute Screen. *Fam Med.* 1998; 30:265-271.
34. Solomon PR, Hirschhoff A, Kelly B, et al. A 7 minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer's disease. *Arch Neurol.* 1998; 55:349-355.
35. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 1983; 39:37-49.
36. Hamilton MA. A rating scale for depression. *The Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1960; 23:56-62.
37. Hamilton, M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967; 6:278-296.
38. Zung WW. A self-rating depression scale. *Archives of General Psychiatry* 1965; 12:63-70.
39. Lawton MP. The Philadelphia Geriatric Center Morale Scale: A revision. *Journal of Gerontology*; 1975; 30:85-89.
40. Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly: Correlates of feelings of burden. *Gerontologist* 1980; 20: 649-654.
41. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Mini Nutritional Assessment: a practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. *Facts Res Gerontol* 1994; 4:15-59.
42. González-Barón M, Lacasta MA, Ordóñez. Valoración clínica en el paciente con cáncer. Madrid, Editorial Médica Panamericana, 2006.
43. Repetto L, Fratino L, Audisio RA, Venturino A, Gianni W, Vercelli M, Parodi S, Dal Lago D, Gioia F, Monfardini S, Aapro MS, Serraino D, Zagonel V. Comprehensive Geriatric Assessment Adds Information to Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status in Elderly Cancer Patients: An Italian Group for Geriatric Oncology Study. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20:494-502.
44. Applegate WB, Blass JP, Williams TF. Instruments for the functional assessment of older patients. *New Engl J Med* 1990; 322:1207-1214.
45. McMillen C, FEIGL P, Metch B, Hayden K, Meyskens F, Crowley J. Quality of life and points in cancer clinical trials: review and recommendations. *Journal of the National Cancer Institute* 1989; 81:485-495.
46. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JCM, Kaasa S, Klee M, Osoba D, Razavi D, Rofe PB, Schraub S, Sneeuw K, Sullivan M, Takeda F. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *J. Natl. Cancer Inst.* 1993; 85:365-376.
47. Cella DS, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, Silberman M, Yellen SB, Winicour P, Brannon J, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993; 11:570-579.

48. Maltoni M., Nanni O., Derni S., et al: Clinical prediction of survival is more accurate than the Karnofsky performance status in estimating life span of terminally ill cancer patients. *Eur J Cancer* 1994; 30A:764-766.
49. Ferré F, Vilches Y. Valoración de los síntomas cognitivos y afectivos. En: González-Barón M, Lacasta MA, Ordóñez A. Valoración clínica en el paciente con cáncer. Editorial Médica Panamericana (Madrid), 2006:89-105.
50. Feliu J, Rodríguez JR. Doctor: ¿cuánto me queda de vida? *Med Clin (Barc)* 1999; 112:658-659.
51. Tanneberger KS, Pannuti F, Malavasi I, Mariano P, Strocchi E. New challenges and old problems: end of life care and the dilemma of prognostic accuracy. *Adv Gerontol* 2002; 10:131-135.
52. Schaafsma J, Osoba D. The Karnofsky performance status scale re-examined: a cross-validation with the EORTC-C30. *Qual Life Res* 1994; 3:413-424.
53. Viganò A, Dorgan M, Buckingham J, Bruera E, Suarez-Almanzor ME. Survival prediction in terminal cancer patients: a systematic review of the medical literature. *Palliat Med* 2000; 14:363-374.
54. Karnofsky DA, Ablemann WH, Craver LF, Burchenal JG. The use of nitrogen mustard in the palliative treatment of carcinoma. *Cancer* 1948; 1:634-656.
55. Conill C, Verger E, Salamero M. Performance status assessment in cancer patients. *Cancer* 1990; 65:1984-6.
56. Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky performance status scale: An examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer* 1984; 53:2002-2007
57. Conill C, Verger E, Garrigós A. Predicción de la supervivencia en los pacientes con cáncer avanzado. *Med Clin (Barc)*. 2003; 121:635.
58. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J* 14:61-65, 1965.
59. Wyatt G, Kurtz ME, Friedman LL, Given B, Given CW. Preliminary testing of the Long-Term Quality of Life (LTQL) instrument for female cancer survivors. *Journal of Nursing Measurement*, 1996; 4:153-170.
60. Ferrell BR, Dow KH, Grant M. Measurement of the quality of life in cancer survivors. *Quality of Life Research*, 1995; 4:523-531.
61. Rosen RC. Sexual dysfunction as an obstacle to compliance with antihypertensive therapy. *Blood Press* 1997; 1(Suppl 1):47-51.
62. Litwin MS, Hays RD, Fink A, Ganz PA, Leake B, Brook RH. The UCLA Prostate Cancer Index: development, reliability, and validity of a health-related quality of life measure. *Med Care*. 1998; 36:1002-1012.
63. Soderdahl DW, Davis JW, Schellhammer PF, Given RW, Lynch DF, Shaves M, Burke BL, Fabrizio MD: Prospective longitudinal comparative study of health-related quality of life in patients undergoing invasive treatments for localized prostate cancer. *J Endourol* 2005, 19:318-326.
64. Temple LK, Bacik J, Savatta SG, Gottesman L, Paty PB, Weiser MR, et al. The development of a validated instrument to evaluate bowel function after sphincter-preserving surgery for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1353-1365.
65. Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, Selmser P, Macmillan K. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. *J Palliat Care* 1991; 7:6-9.
66. Cleeland CS, Mendoza TR, Wang XS, Chou C, Harle M, Morrissey M, Engstrom MC. Assessing symptom distress in cancer: The M. D. Anderson Symptom Inventory. *Cancer* 2000; 89:1634-1646.
67. Portenoy RK, Thaler HT, Kornblith AS, et al: The Memorial Symptom Assessment Scale: An instrument for the evaluation of symptom prevalence, characteristics and distress. *Eur J Cancer* 1994; 30A:1326-1336.
68. Chang VT, Hwang SS, Kasimis B, Thaler HT. Shorter symptom assessment instruments: The Condensed Memorial Symptom Assessment Scale (CMSAS). *Cancer Investigation* 2004; 22:526-536.
69. Hwang SS, Chang VT, Fairclough DL, et al: Longitudinal quality of life in advanced cancer patients: Pilot study results from a VA medical cancer center. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25:225-235.

70. Collins JJ, Devine TD, Johnson EA, Pinkerton CR, Thaler HT. The measurement of symptoms in young children with cancer: the validation of the memorial symptom assessment scale in children aged 7-12. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23:10-16.
71. de Haes JC, van Knippenberg FC, Neijt JP. Measuring psychological and physical distress in cancer patients: structure and application of the Rotterdam Symptom Checklist. *Br J Cancer* 1990; 62:1034-8.
72. Lauri A., Linder MS. Measuring Physical Symptoms in Children & Adolescents W/Cancer: Statement of the Problem. *Cancer Nurs* 1978; 1:373-378.
73. Peruselli C, Camporesi E, Colombo AM, Cucci M, Mazzon G, Paci E. Quality-of-life assessment in a home care program for advanced cancer patients: A study using the symptom distress scale. *J Pain Symptom Manage* 1993; 8:306-311.
74. Mills M, Davies HTO, Macrae WA. Care of dying patients in hospital. *BMJ* 1994; 309:583-586.
75. McMillan SC, Williams FA. Validity and reliability of the Constipation Assessment Scale. *Cancer Nurs*. 1989; 12:183-188.
76. Inouye SK, Leo-Summers L, Zhang Y, Bogardus ST, Jr, Leslie DL, Agostini JV. A chart-based method for identification of delirium: Validation compared with interviewer ratings using the confusion assessment method. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53:312-318.
77. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. *Pain* 1975; 1:277-299.
78. Lázaro C, Bosch F, Torrubia R y Baños. The development of a spanish questionnaire for assesing pain: preliminary data concerning reliability and validity. *Eur J Psychol Assessment* (1994);10: 141-151.
79. Badía X. et al & Grupo VESBPI: "Validation of the spanish version of the Brief Pain Inventory in patients with oncologic pain" *Med Clin (Barcelona)* (2003); 120:52-59.
80. R. Stuart-Harris R, Simes RJ, Coates AS, Raghavan D, Devine R, Tattersall MHN. Patient treatment preference in advanced breast cancer: A randomized cross-over study of doxorubicin and mitozantrone. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology* 1987; 23:557-561.
81. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, Silberman M, Yellen SB, Winicour P, Brannon J, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993; 11:570-579.
82. Yellen SB, Cella DF, Webster MA et al. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13:63-74.
83. Kojiro Shimosuma. Quality of life assessment. *Breast Cancer* 2002; 9:100-106.
84. Cella D, Eton DT, Lai JS, Peterman AH, Merkel DE. Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24:547-561.
85. Dalakas MC, Mock V, Hawkins MJ. Fatigue: definitions, mechanisms, and paradigms for study. *Semin Oncol* 1998; 25:48-53.
86. Ferguson M, Capra S, Bauer J, Banks M. Development of a valid and reliable malnutrition screening tool for adult acute hospital patients. *Nutrition* 1999; 15: 458-464.
87. Ottery FD. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition* 1996; 12: S15-S19.
88. Thoresen L, Fjeldstad I, Krogstad K, Kaasa S, Falkmer UG. Nutritional status of patients with advanced cancer: the value of using the subjective global assessment of nutritional status as a screening tool. *Palliative Med*. 2002; 16:33-42.
89. Akizuki N, Akechi T, Nakanishi T et al. Development of a brief screening interview for adjustment disorders and major depression in patients with cancer. *Cancer* 2003; 97:2605-2613.
90. Almanza MJJ, Juárez IR, Ortiz JS; Huerta R. Trastornos adaptativos en pacientes con cáncer. *An Med (Mex)* 2010; 55 (1): 15-23.
91. Holland JC. NCCN Practice guidelines for the management of psychosocial distress. *Oncology* 1999; 13:113-147.

92. Derogatis L, Melisaratos N. The brief symptom inventory: an introductory report. *Psychol Med* 1983; 13:595-605.
93. Beck AT, Kovacs M, Weissman A. Assessment of suicidal intention: the Scale for Suicide Ideation. *J Consult Clin Psychol* 1979; 47:343-352.
94. Plutchik R, Van Praag H, Conte HR, Picard S. Correlates of suicide and violence risk, I: The suicide risk measure. *Compr Psychiatry* 1989; 30:296-302.
95. Ferrell BR, Dow KH, Grant M. Measurement of the quality of life in cancer survivors. *Quality of Life Research*, 1995; 4:523-531.
96. Wyatt G, Friedman LL. Long-term female cancer survivors: quality of life issues and clinical implications. *Cancer Nursing* 1996; 19:1-7
97. Wyatt G, Kurtz ME, Friedman LL, Given B, Given CW. Preliminary testing of the Long-Term Quality of Life (LTQL) instrument for female cancer survivors. *Journal of Nursing Measurement*, 1996; 4:153-170.
98. Ganz PA, Desmond KA, Leedham B, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR. Quality of life in long-term, disease-free survivors of breast cancer: a follow-up study. *Journal of the National Cancer Institute*, 2002; 94:39-49.
99. Amir M, Ramati A. Post-traumatic symptoms, emotional distress and quality of life in long-term survivors of breast cancer: a preliminary research. *Journal of Anxiety Disorders*, 2002; 16:195-206.
100. Mahon SM, Casperson DM. Exploring the psychosocial meaning of recurrent cancer: a descriptive study. *Cancer Nursing*, 1997; 20:178-186.
101. Sammarco A. Quality of life among older survivors of breast cancer. *Cancer Nursing*, 2003; 26: 431-438.
102. Sammarco A. Perceived social support, uncertainty, and quality of life of younger breast cancer survivors. *Cancer Nursing*, 2001; 24: 212-219.
103. Tomich PL, Helgeson VS. Five years later: a cross-sectional comparison of breast cancer survivors with healthy women. *Psycho-oncology*, 2002; 11:154-169.
104. Saleeba AK, Weitzner MA, Meyers CA. Subclinical psychological distress in long-term survivors of breast cancer: a preliminary communication. *Journal of Psychosocial Oncology*, 1996; 14:83-93.
105. Espinosa E, Zamora P, Palomo I. Cuestionarios de calidad de vida. En: González-Barón M, Lacasta MA, Ordóñez A. Valoración clínica en el paciente con cáncer. Ed. Médica Panamericana (Madrid); 2006, páginas: 17-28.
106. Leigh S. Preface: The culture of survivorship. *Seminars in Oncology Nursing* 2001; 17:234-235.
107. Gotay CC, Muraoka MY. Quality of Life in long-term survivors of adult-onset cancers. *Journal of the National Cancer Institute*, 1998; 90:656-667.
108. Holzner B, Kemmler G, Kopp M, Moschen R, Schweigkofler H, Dünser M, Margreiter R. et al. Quality of life in breast cancer patients- not enough attention for long-term survivors? *Psychosomatics* 2001; 42:117-123.
109. Vacek PM, Winstead-Fry P, Secker-Walker RH, Hooper GJ. Factors influencing quality of life in breast cancer survivors. *Quality of Life Research* 2003; 12:527-537.
110. Dow KH, Ferrell BR, Leigh S, Ly J, Gulasekaram P. An evaluation of the quality of life among long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Research & Treatment*, 1996; 39: 261-273.
111. Utley R. The evolving meaning of cancer for long-term survivors of breast cancer. *Oncology Nursing Forum*, 1999; 26(9): 1519-1523.
112. Wyatt G, Friedman LL. Long-term female cancer survivors: quality of life issues and clinical implications. *Cancer Nursing*, 1996; 19 (1): 1-7. 27-29.
113. Patterson WB, Yancik R, Carbone PP. Malignant diseases. En Calkins E, Ford AB, Katz PR (eds). *Practice of Geriatrics* (2nd ed.). Saunders Company. Philadelphia. 1992.
114. Joseph RR. Aggressive management of cancer in the elderly. *Clin Geriatr Med* 1988; 4:29-42.
115. Byrne A, Carney DN. Cancer in the elderly. *Curr Prob Cancer*. 1993; 17:145-218.
116. Ferlay J, Black RJ, Pisani P, Valdivieso MT, Parkin MD. EUROCAN 90: Can-cer in the European Union. Lyon: IARC Cancer Base n.o 1, IARC Press; 1996.
117. Muss HB. Older age. Not a barrier to cancer treatment. *N Engl J Med*. 2001; 345:1128-1129.

118. Perou C, Sorlie T, Eisen M, van de Rijn M, Jeffrey S, Rees C, et al. Molecular portraits of human tumors. *Nature* 2000; 406: 747-52.
119. Sorlie T, Perou C, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression of breast carcinomas distinguishes tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 10869-10674.
120. Castro-Parga G. "Carcinoma de Mama de Tipo Basal. Perfil genético, clínico, histológico e inmunohistoquímico". Facultad de Medicina. Universidad de Santiago de Compostela (Tesis Doctoral), 2010.
121. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006; 295: 2492–2502.
122. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun Mj. Cancer statistics, 2007. *Ca Cancer J Clin* 2007; 57:43-66.
123. Balducci L, Schapira DV, Cox CE, Greenberg HM, Lyman GH. Breast cancer of the older woman: an annotated review. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39:1113-1123.
124. Yancik R, Ries LG, Yates JW. Breast cancer in aging women: population based study of contrast in stage, surgery and survival. *Cancer* 1989; 63:976-981.
125. Stenbeck M, Rosen M, Sparen P. Causes of increasing cancer prevalence in Sweden. *Lancet* 1999; 354:1093-1094.
126. Jatoi I, Chen BE, Anderson WF, Rosenberg PS. Breast Cancer Mortality Trends in the United States. According to Estrogen Receptor Status and Age at Diagnosis. *J Clin Oncol* 2007; 25:1683-1690.
127. Freyer G, Braud AC, Chaibi P, Spielmann M, Martin JP, Vilela G; Guerin D, Zelek L. Dealing with metastatic breast cancer in elderly women: results from a French study on a large cohort carried out by the 'Observatory on Elderly Patients'. *Annals of Oncology* 2006; 17:211–216.
128. Honma N, Sakamoto G, Akiyama F, Esaki Y, Sawabe M, Arai T, Hosoi T, Harada N, Younes M, Takubo K. Breast carcinoma in women over the age of 85: distinct histological pattern and androgen, oestrogen, and progesterone receptor status. *Histopathology* 2003; 42:120–127.
129. Yildirim E, Dalgic T, Berberoglu U. Prognostic significance of young age in breast cancer. *J Surg Oncol* 2000; 74:267.
130. Chan A, Pintilie M, Vallia K, Girourd C, Gross P. Breast cancer in women \leq 35 years: review of 1002 cases from a single institution. *Ann On-col* 2000; 11:1255-1262.
131. Singh R, Hellman S y Heimann R. The Natural History of Breast Carcinoma in the Elderly. Implications for Screening and Treatment. *CANCER* 2004; 100:1808-1813.
132. Fisher CJ, Egan MK, Smith P, Wicks K, Millis RR, Fentiman IS. Histopathology of breast cancer in relation to age. *Br J Cancer* 1997; 75:593-567.
133. Chung M, Chang HR, Bland KI, Wanebo HJ. Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. *Cancer* 1996; 77:97-103.
134. Gatta G, Buiatti E, Conti E, De Lisi V, Falcini F, Fe-derico M, et al. Variations in the survival of adult cancer patients in Italy. *Tumori* 1997; 83:497-504.
135. Gruenberger T, Gnant M, Mittboeck M, Axner L, Kandioler S, Taucher S, et al. Age as an independent risk factor for relapse after primary breast cancer treatment [abstract]. *Proc ASCO* 1997; 17:1359.
136. Ruibal A, Arias JI, Aldecoa B. Carcinoma ductal infiltrante de mama. Diferencias clinicobiológicas entre mujeres. *Med Clin (Barc)* 2002; 119:761-764.
137. Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*; 2000; 92:550-556.
138. Yancik R, Ries LG, Yates JW. Breast Cancer in Aging Women. A Population-Based Study of Contrasts in Stage, Surgery, and Survival. *Cancer* 1989; 63:976-981.
139. Birrell SN, Butler LM, Harris JM, Buchanan G, Tilley WD. Disruption of androgen receptor signaling by synthetic progestins may increase risk of developing breast cancer. *The FASEB Journal*. 2007; 21:2285-2293.

140. Cho LC, Hsu YH. Expression of Androgen, Estrogen and Progesterone Receptors in Mucinous Carcinoma of the Breast. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences* 2008; 24:227-232.
141. Sancho B, Campos E, Ballestin C, Noguero MR, Gallego M, Carpintero R, Sanz C, Hernández JM. Histología e inmunohistoquímica de los carcinomas de mama en pacientes intervenidas de más de 70 años de edad. *Prog Obstet Ginecol.* 2008; 51:124-135.
142. Rodrigues NA, Dillon D, Carter D, Parisot N, Haffty BG. Differences in the Pathologic and Molecular Features of Intraductal Breast Carcinoma between Younger and Older Women. *Cancer* 2003; 97:1393-1403.
143. Cuzick J. Aromatase Inhibitors for Breast Cancer Prevention. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1636-1643.
144. McCarthy EP, Burns RB, Freund KM, Ash AS, Sh-wartz M, Marwill SL, et al. Mammography use, breast cancer stage at diagnosis, and survival among older women. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48:1226-1337.
145. Kimmick GG, Hughes KV y Muss HB. Cáncer de mama en las mujeres de edad avanzada. En *Enfermedades de la mama 4ª edición*, de los autores: Harris JR, Lippman ME, Osborne CK y Morrow M; editado por Lippincott Williams & Wilkins en junio de 2009 en inglés y en 2001 en español.
146. Miller AB. An epidemiological perspective on cancer screening. *Clin Biochem* 1995; 28:41-48.
147. Amodeo C, Caglià P, Gandolfo L, Veroux M, Brancato G, Immè A. Breast cancer screening in the elderly. *Tumori* 2003; 89(4 Suppl):173-174.
148. Zappa M, Visioli CB, Ciatto S. Mammography screening in elderly women: efficacy and cost-effectiveness. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 46:235-239.
149. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: recommendations and rationale. *Ann Intern Med* 2002; 137:344-360.
150. Smith RA, Saslow D, Sawyer KA, Burke W, Costanza ME, Evans WP 3rd, et al. American cancer society guidelines for breast cancer screening: update 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53:141-169.
151. American Cancer Society Guidelines for Early Breast Cancer Detection. *CA Cancer J Clin* 2003; 53:141-169.
152. United States Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 137:347-360.
153. American Geriatrics Society Clinical Practice Committee. Breast cancer screening in older women. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 842-844.
154. Wilson TE, Helvie MA, August DA. Breast cancer in the elderly patient: early detection with mammography. *Radiology* January 1994 190:203-207.
155. Field LR, Wilson TE, Strawderman M, Gabriel H, Helvie MA. Mammographic screening in women more than 64 years old: a comparison of 1- and 2-year intervals. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170:961-965.
156. Novaes CO, Mattos IE. Prevalência e fatores associados a não utilização de mamografia. *Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro*; 2009; 25:S310-S320.
157. Reyes-Ortiz CA, Freeman JL, Pelaez M, Markides KS, Goodwin JS. Mammography use among older women of seven Latin American and Caribbean cities. *Prev Med* 2006; 42:375-80.
158. Blackman DK, Benet EM, Miller DS. Trends in self reported use mammograms (1989-1997) and Papanicolaou tests (1991-1997): Behavioral Risk Factor Surveillance System. *MMWR Surveill Summ* 1999; 48:1-22.
159. Breen N, Wagener DK, Brown ML, Davis WW, Ballard-Barbash R. Progress in cancer screening over a decade: results of cancer screening from the 1987, 1992 and 1998 National Health Interview Surveys. *J Nat Cancer Inst* 2001; 93:1704-1713.
160. May DS, Kiefe CI, Funkhouser E, Fouad MN. Compliance with mammography guidelines: physician recommendation and patient adherence. *Prev Med* 1999; 28:386-394.
161. Kagay CR, Quale C, Smith-Bindman R. Screening mammography in the American elderly. *Am J Prev Med* 2006; 31:142-149.
162. Ostbye T, Greenberg GN, Taylor Jr. DH, Lee AM. Screening mammography and Pap tests among older American women 1996-2000: results from the Health and Retirement Study (HRS) and Asset and Health Dynamics Among the Oldest Old (AHEAD). *Ann Fam Med* 2003; 1:209-217.

163. Cummings DM, Whetstone L, Shende A, Weismiller D. Predictors of Screening Mammography. Implications for Office Practice. *Arch Fam Med*. 2000; 9:870-875.
164. Vinikoor LC, Lavinder E, Marsh GM, Steffes SM, Schenck AP. Predictors of Screening Mammography Among a North and South Carolina Medicare Population *American Journal of Medical Quality* 2011 26: 364-371.
165. McFall SL, Davila M. Gender, Social Ties, and Cancer Screening Among Elderly Persons. *J Aging Health* 2008; 20:997-1011.
166. Marchal C, Spaeth D, Verhaeghe JL, Depardieu C, Netter E, Luporsi E, Bernou A. Diagnostic and therapeutic characteristics of breast cancer in elderly women. *Groupe Sein du Centre Alexis vautrin. Press Med*; 1996; 25:1636-1642.
167. Harris R, Fletcher S, González J, et al. Mammography and Age: Are WE Targeting the Wrong Women? *Cancer*; 1991; 67:2010.
168. Martín LM, le Pechoux C, Calitchi E, et al. Management of Breast Cancer in the Elderly. *Eur J Cancer*; 1994; 30^a:590.
169. Singletary S, Shallenberg R, Guinee V. Breast Cancer in Elderly Women. *Ann Surg*; 1993; 218:667.
170. Clinical aspects of cancer in the elderly. Treatment decisions, treatment choices, and follow-up. Robert J. McKenna M.D. *Cancer* 1994; 74 (S7): 2107-2117. 1994.
171. Ashkanani F, Heys SD, Eremin O. The management of cancer in the elderly. *J R Coll Surg Edinb* 1999; 44:2-10.
172. Fish EB, Chapman JA, Link MA. Competing causes of death for primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998; 54:368-375.
173. Satariano WA, Ragland DR. The Effect of Comorbidity on 3-Year Survival of Women with Primary Breast Cancer. *Ann Intern Med* 1994; 120:104-110.
174. Yancik R, Wesley MN, Ries LAG, Havlik RJ, Edwards BK, Yates JW. Effect of Age and Comorbidity in Postmenopausal Breast Cancer Patients Aged 55 Years and Older. *JAMA* 2001; 285: 885-892.
175. Patterson WB, Yancik R, Carbone PP. Malignant diseases. En Calkins E, Ford AB, Katz PR (eds). *Practice of Geriatrics* (2nd ed.). Saunders Company. Philadelphia. 1992.
176. Joseph RR. Aggressive management of cancer in the elderly. *Clin Geriatr Med* 1988; 4:29-42.
177. Cohen HJ. Oncology an aging general principles of cancer in the elderly. En Hazzard WR, Blass JP, Ettinger WT, Halter JB, Ouslander JG. Eds *Principles of Geriatric Medicine an Gerontology* 4th edition. New York. Mc Graw-Hill 1988; 117-130).
178. Sorkin VM. The primary multiple malignant tumors in patients with mammary gland cancer. *Klin-Khir* 2000; 5:41-43.
179. Frodin JE, Ericsson J, Barlow L. Multiple primary malignant tumors in a national cancer registry-reliability of reporting. *Acta Oncol* 1997; 36:465-9.
180. Valdés Pons J. "Patología endometrial en el Cáncer de Mama". Facultad de Medicina. Universidad de Santiago de Compostela (Tesis Doctoral), 2011.
181. Barrera M, Palacios P, León F, Figueroa V, Feria G, Gabilondo F. Incidencia de otras neoplasias malignas en una cohorte de pacientes nefrectomizados por carcinoma renal. *Rev Mex Urol* 2005; 65: 177-182.
182. Hietanen P. Relapse pattern follow-up of breast cancer. *Ann Clin Res* 1986; 18:134.
183. Pivot X et al. A retrospective study of first indicators of breast cancer recurrence. *Oncology* 2000; 58:185.
184. Valagussa P, Bonadonna G, Veronesi U. Patterns of relapse and survival following radical mastectomy: análisis of 716 consecutive patients. *Cancer* 1978, 41:1170.
185. Donegan W. Local and regional recurrence. In Donegan W, Spratt (eds). *Cancer of the Breast*, ed 3, Philadelphia, 1988, Year-Book Medical.
186. Broyn T, Froyen J. Evaluation of routine follow-up alter surgery for breast carcinoma. *Acta Chir Scand* 1982; 148:401.

187. Romsdahl M, Sears M, Eckles N. Posttreatment evaluation of breast cancer. UT MD Anderson Hospital and Tumor Institute. In breast cancer: early and late, Chicago, 1970, Yeark Book Medical.
188. Pivot X, Asmar L, Hortobagyi GN, Theriault R, Pastorini F, Buzdar A. A retrospective study of first indicators of breast cancer recurrence. *Oncology* 2000; 58:185-190.
189. Joseph E et al. Evaluation of an intensive strategy for follow-up and surveillance of breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998; 5:522.
190. Roselli del Turco M et al. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer: A randomized trial. Nacional research Council Project on Breast Cancer follow-up. *JAMA* 1994; 271:1593.
191. GIVIO Investigators, Interdisciplinary Group for Cancer Care Evaluation, Milan, Italy. Impact of follow-up testing on survival and health related quality of life in breast cancer patients: a multicenter randomized controlled trial. *JAMA*; 271:1587.
192. Tomin R, Donegan W. Screening for recurrent breast cancer: its effectiveness and prognostic value. *J Clin Oncol* 1987; 5: 62.
193. Wickerham L, Fisher B, Cronin W. The efficacy of bone scanning in the follow-up of patients with operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treta* 1984; 4:303.
194. Kunkler H, Merrick M. The value of nonstaging skeletal scintigraphy in the breast cancer. *Clin Radiol* 1986; 37:561.
195. Ciatto S, Herd-Smith A. The role of chest X-ray in the follow-up of primary breast cancer. *Tumori* 1983; 69:151.
196. Rosenman et al. The role of computed tomography in the evaluation of post-mastectomy locally recurrent breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 57.
197. Bedrosian I, Bland KI, Hunt KK. Consideraciones generales del seguimiento. En: Bland KI, Copeland EM. *La Mama. Manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas*. Editorial Médica Panamericana (2007) pp 1593-1616.
198. Ruiz G, Jiménez A, Pérez MJ, Montz R, González M, Carreras JL PET- FDG en cáncer oculto primario de mama. *Cir Esp* 2001; 70: 105-107.
199. Danforth DN Jr, Aloj L, Carrasquillo JA, Bacharach SL, Chow C, Zujewski J et al. The role of 18F-FDG-PET in the local / regional evaluation of women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 75:135-146.
200. Bombardieri E, Crippa F. PET imaging in breast cancer. *Q J Nucl Med* 2001; 45:245-256.
201. Gil EM, Sánchez A, Moya F, González P. Hallazgo con PET de cáncer de mama primario en mujer con tumor de origen desconocido. *Rev Esp Med Nucl*, 2004; 23:206.
202. Smith RA, Cokkinides, V, Eyre, H. J. Cancer screening in the United States, 2007: A review of current guidelines, practices, and prospects. *CA-Cancer J Clin*. 2007; 57(2):90-104).
203. National Cancer Institute. Breast Cancer (PDQ): Screening HealthProfessional Version.<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/breast/HealthProfessional>.
204. Lash TL, et al. Mammography surveillance and mortality in older breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2007; 25:3001-3006.
205. Choices in cancer treatment: a qualitative study of the older women's (> 70 years) perspective *Psycho-oncology* 2008; 17:410-416.
206. 195.- Giordano SH, Hortobagyi GN, Kau SWC, Theriault RL, Bondy ML. Breast Cancer Treatment Guidelines in Older Women. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23:783-791.
207. Enger SM, Thwin SS, Buist DSM, Field T, Frost F, Geiger AM, Lash TL, Prout M, Yood MU, Wei F, Silliman RA. Breast Cancer Treatment of Older Women in Integrated Health Care Settings. *J Clin Oncol* 2006; 24:4377-4383.
208. Estrella JD, Sánchez-Jurado PM, Abizanda P, Romero L, Maicas L, Alonso C, Martín E, León M. Discriminación por edad en los tratamientos oncológicos de ancianos con cáncer de colon y mama. Estudio de casos y controles. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2005; 40:78-84.
209. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Practice Guidelines in Oncology: Senior Adult Oncology, 2007. http://nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/senior.pdf.

210. Dellapasqua S, et al. New criteria for selecting elderly patients for breast cancer adjuvant treatment studies. *Oncologist* 2007; 12:952-959.
211. Gennari R, et al. Breast carcinoma in elderly women: Features of disease presentation, choice of local and systemic treatments compared with younger postmenopausal patients. *Cancer* 2004; 101:1302-1310.
212. Mustacchi G, Ceccherini R, Milani S, Pluchinotta A, De Matteis A, Maiorino L, et al. Tamoxifen alone versus adjuvant tamoxifen for operable breast cancer of the elderly: long-term results of the phase III randomized controlled multicenter GRETA trial. *Ann Oncol* 2003; 14:414-420.
213. Fentiman IS, Van Zijl J, Karydas I, Chaudary MA, Margreiter R, Legrand C, et al. Treatment of operable breast cancer in the elderly: a randomised clinical trial EORTC 10,850 comparing modified radical mastectomy with tumorectomy plus tamoxifen. *Eur J Cancer* 2003; 39:300-383.
214. Fentiman IS, Christiaens MR, Paridaens R, Van Geel A, Rutgers E, Berner J, et al. Treatment of operable breast cancer in the elderly: a randomised clinical trial EORTC 10851 comparing tamoxifen alone with modified radical mastectomy. *Eur J Cancer* 2003; 39:309-316.
215. Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, Laissue P, Neyroud-Caspar I, Schäfer P, Kurtz J, Sappino AP, Vlastos G. Undertreatment Strongly Decreases Prognosis of Breast Cancer in Elderly Women. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21:3580-3587.
216. Muss HB, Woolf S, Berry D, Cirrincione C, Weiss RB, Budman D, Wood WC, Henderson IC, Hudis C, Winer E, Cohen H, Wheeler J, Norton L; Cancer and Leukemia Group B. Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. *JAMA*. 2005; 293(9):1073-81.
217. Hamerman D. Toward an understanding of frailty. *Ann Intern Med* 1999; 130:945-950.
218. Saliba D, Elliot M, Rubenstein LZ et al. The Vulnerable Elders Survey a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49:1691-1699.
219. New Classification of Physical Status. American Society of Anesthesiologists. *Anesthesiology* 1963; 23:111. En <http://www.asahq.org>.
220. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Geriatric assessment methods for clinical decision making. *J Am Geriatr Soc* 1988; 36: 342-347.
221. Karl R, Smith S, Fabri P. Validity of major cancer operations in elderly patients. *Ann Surg Oncol* 1995; 2: 107-113.
222. Kreisler E, Biondo S, Martí-Ragué J. La cirugía en el cáncer de colon complicado. *Cir Esp* 2006; 80: 9-15.
223. Bates T, Riley De, Houghton J et al. Breast cancer in elderly women: a cancer research campaign trial comparing treatment with tamoxifen and optimal surgery with tamoxifen alone. The elderly breast cancer working party. *Br J Surg* 1991; 78:591-596.
224. Mustacchi G, Milan S, Pluchinotta A et al. Tamoxifen or surgery plus tamoxifen as primary treatment for elderly patients with operable breast cancer: the GRETA trial. Group for research on endocrine therapy in the elderly. *Anticancer Res* 1994; 14:2197-2201.
225. O'Connell JB, et al. Cancer-directed surgery for localized disease: Decreased use in the elderly. *Ann Surg Oncol* 2004; 11:962-969.
226. Amsterdam E, Birkenfield S, Gilad A, Krispin M. Surgery for carcinoma of the breast in women over 70 years of age. *J Surg Oncol* 1987; 35: 180.
227. Svastics E, Sulyok Z, Besznyak I. Treatment of breast cancer in women older than 70 years. *J Surg Oncol* 1989; 41:19-21.
228. Holmes CE, Muss HB. Diagnosis and treatment of breast cancer in the elderly. *CA-Cancer J Clin* 2003; 53:227-244.
229. Fentiman IS, Christiaens MR, Paridaens R, Van Geel A, Rutgers E, Berner J, de Keizer G, Wildiers J, Nagadowska M, Legrand C, Therasse P; EORTC. Treatment of operable breast cancer in the elderly: a randomised clinical trial EORTC 10851 comparing tamoxifen alone with modified radical mastectomy. *Eur J Cancer* 2003; 39:309-316.

230. Fentiman IS, van Zijl J, Karydas I, Chaudary MA, Margreiter R, Legrand C, Therasse P; EORTC. Treatment of operable breast cancer in the elderly: a randomised clinical trial EORTC 10850 comparing modified radical mastectomy with tumorectomy plus tamoxifen. *Eur J Cancer* 2003 39:300-308.
231. Acea B. Cáncer de mama y cirugía ambulatoria. ¿Quién, cómo, dónde y por qué? *Cir Esp* 2004; 75:64-68.
232. Wazer DE, Erban JK, Robert NJ et al. Breast conservation in elderly women for clinically negative axillary lymph nodes without axillary dissection. *Cancer* 1994; 74:878-883.
233. Prece PE, Wood RA, Mackie CER et al. Tamoxifen as initial sole treatment of localized breast cancer in elderly women: a pilot study. *Br Med J*. 1982; 284:869-872.
234. International Breast Cancer Study Group. Randomized Trial Comparing Axillary Clearance Versus No Axillary Clearance in Older Patients With Breast Cancer: First Results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. *J Clin Oncol* 2006; 24:337-344.
235. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Pawlicki M, Chan A, Smylie M, Liu M, Falkson C, Pinter T, Fornander T, Shiftan T, Valero V, Von Minckwitz G, Mackey J, Tabah-Fisch I, Buyse M, Lindsay MA, Riva A, Bee V, Pegram M, Press M, Crow J: Phase III randomized trial comparing Doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study [abstract 1]. *Breast Cancer Res Treat* 2005, 100(suppl 1):S5.
236. Olmi P, Ausili Cefaro GP, Baldazi M. Radiotherapy in the aged. *Clin Geriatr Med* 1997; 13: 143-168.
237. Zachariah B, Balducci L. Radiation therapy of the older patient. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14: 131-167.
238. Early Breast Cancer Trialists' collaborative Group: Favourable and unfavourable effects on long term survival of radiotherapy for early breast cancer an overview of the randomized trials. *Lancet* 2000; 355:1757-1770.
239. Maher M, Campana F, Mosseri V, et al. Breast Cancer in Elderly Women: A Retrospective Analysis of Combined Treatment with Tamoxifen and Once weekly Irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:783.
240. Wyckoff J, Greenberg H, Sanderson R, et al. Breast irradiation in the older woman: a toxicity study. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42:150-154.
241. Rostom AY, Pradhan DG, White WF. Once weekly irradiation in breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13:551-555.
242. Marsiglia H, Widakowich C, Rivera R. Radioterapia adyuvante en el cáncer de mama. *Oncología* 2004; 27:55-63.
243. Kozak KR, Smith BL, Adams J et al. Accelerated partial-breast irradiation using proton beams: initial clinical experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66:691-698.
244. Rostrom AY, Pradhan DG, White WF. Once Weekly Irradiation in Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 551.
245. Fisher B, Bryant J, Dignam et al. Tamoxifen, radiation therapy or both for prevention ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancer in women of 1cm of less. *J Clin Oncol* 2002; 20:4141-4149.
246. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 971-977.
247. Schnaper LA, Hughes KS. The use of radiation in the elderly. *Breast Cancer Online*, 2007, 10(1):1-3. doi: 10.1017/S1470903107003677.
248. Holmes CE, Muss HB. Diagnosis and treatment of breast cancer in the elderly. *CA-Cancer J Clin* 2003; 53:227-244.
249. National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer,2008. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf.

250. Wyckoff J, Greenberg H, Sanderson R, et al. Breast irradiation in the older woman: a toxicity study. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42:150-152.
251. Veronesi U, Banfi A, Salvadori B, et al. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long term-results of a randomized trial. *Eur J Cancer*. 1990; 26:668-670.
252. Harris JR. Postmastectomy radiotherapy. In: Harris JR, Hell-man S, Henderson IC, et al. *Breast Diseases*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers; 1992:383-387.
253. Nemoto T, Patel JK, Rosner D, et al. Factors affecting recur-rence in lumpectomy without irradiation for breast cancer. *Cancer*. 1991; 67:2079-2082.
254. Clark RM, McCulloch PB, Levine MN. Randomized clinical trial to assess the effectiveness of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84:683-689.
255. Morrow M, Harris JR, Schnitt SJ. Local control following breast-conserving surgery for invasive cancer: results of clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1669-1673.
256. Wolmark N, Dignam J, Margolese R, et al. The role of radiotherapy and tamoxifen in the management of node-negative breast cancer $\leq 1.0\text{ cm}$ treated with lumpectomy: preliminary results of NSABP protocol B-21. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*. 2000; 19:A271. Abstract.
257. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, Cirincione C, McCormick B, Shank B, Wheeler J, Champion LA, Smith TJ, Smith BL, Shapiro C, Muss HB, Winer E, Hudis C, Wood W, Sugarbaker D, Henderson IC, Norton L; Cancer and Leukemia Group B; Radiation Therapy Oncology Group; Eastern Cooperative Oncology Group. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351:971-977.
258. Vinh-Hung V, Claire Verschraegen C. Breast-Conserving Surgery With or Without Radiotherapy: Pooled-Analysis for Risks of Ipsilateral Breast Tumor Recurrence and Mortality. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:115–121.
259. Murray T, Hesketh PJ, Porter KA, LawnTsao L., McAnaw R, López MJ. Breast Cancer in Elderly Women. Presentation, Survival and Treatment Options. *Sur Clin North Am*; 1996; 76:289-308.
260. Muss HB. Breast cancer in older women. *Eur J Cancer* 1997; 33:2315-2320.
261. Balducci L, Phillips DM. Breast cancer in older men. *Am Fam Physician*; 1998; 58:1163-1172.
262. National Institutes of Health's Consensus Development Conference Sta-tement: adjuvant chemotherapy for breast cancer. *JAMA* 1985; 254:3461-3463.
263. Early Breast Cancer Triallists' Collaborative Group: Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet* 1992; 339:1-15.
264. Stewart HJ. The Scottish trial of adjuvant tamoxifen in node-negative breast cancer. *J Ntl Cancer Inst Monogr* 1992; 11:1529-1542.
265. Fisher B, Dignam J, Bryant J, et al. Five versus more than five years oftamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogens receptor-positive tumours. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1529-1542.
266. Cancer Research Campaign Breast Cancer Trials Group. The effect of adjuvant tamoxifen: the latest results from the Cancer Research Campaign Adjuvant Breast Trial. *Eur J Cancer* 1992; 28:904-907.
267. Baum M, Brinkley DM, Dossett JA, et al. Controlled trial of tamoxifen as single adjuvant agent in management of early breast cancer. Analysis at six years by Nolvadex Adjuvant Trial Organisation. *Lancet* 1985; 1:836-840.
268. Expósito J, Aguado E, Rodríguez M. Tratamientos oncológicos basados en la evidencia científica. *Med Clin* 1999; 112:465-469.
269. Early Breast Cancer Triallists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351:1451-1467.
270. Anonymous. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant tratment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomized trial. *Lancet* 2002; 359:2131-2140.

271. Thürliman BJ, Kehaviah A, Mouridsen H et al. BIG 1-98: Randomized double-blind phase III study to evaluate letrozole versus tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23:16s (abstract 511).
272. Silliman RA, Guadagnoli E, Rakowski et al. Adjuvant tamoxifen prescription in women 65 years and oldest with primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:2680-2688.
273. Extermann M, Balducci L, Lyman GH. What threshold for adjuvant therapy in older breast cancer patients? *J Clin Oncol* 2000; 18:1709-1717.
274. Balducci L, Corcoran MB. Antineoplastic chemotherapy of the older cancer patient. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14: 193-212.
275. Gelman RS, Taylor SG. Cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil chemotherapy in women more than 65 years old with advanced breast cancer: the elimination of age trends in toxicity by using doses based on creatinine clearance. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1406-1414.
276. Durnas C, Loi CM, Cusack BJ. Hepatic drug metabolism and aging. *Clin Pharmacokinet* 1990; 19: 359-389.
277. Montamat SC, Cusack BJ, Vestal RE. Management of drug therapy in the elderly. *N Engl J Med* 1989; 321: 303-309.
278. Vestal RE. Aging and pharmacology. *Cancer* 1997; 80: 1302-1310.
279. Balducci L, Carreca I. Oral chemotherapy of cancer in the elderly. *Am J Cancer* 2002; 1:101-108.
280. Bonadonna G, Vaagussa P, Moliterni A et al. Adjuvant Cyclophosphamide, methotrexate and Fluorouracil in node positive breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 332:901-906.
281. Hurria A, Brogan K, Norton L et al. Patterns of toxicity in breast cancer patients age 65 years or older receiving adjuvant chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:359.
282. Desh CE, Hillner BE, Smith TJ et al. Should elderly receive chemotherapy for node negative breast cancer? A cost effectiveness analysis examining total and active life-expectancy outcome. *J Clin Oncol* 1993; 11:777-782.
283. Kimmick GC, Muss HB. Breast cancer in older women. En: Harris JR, Lippman ME, Morrow M Osborne CK (eds.). *Diseases of the Breast*, 2^a ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins 2000, p. 945-954.
284. Evron E, Goldberg H, Kuzmin A, Gutman R, Rizel S, Sella A, Gutman H. Breast cancer in octogenarians. *Cancer* 2006; 106:1664-1668.
285. Crivelari D, Bonetti M, Castiglione-Gertsch M et al. Burdens and benefits of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil and tamoxifen for elderly patients with breast cancer: the International breast cancer study group trial VII. *J Clin Oncol* 2000; 18:1412-1422.
286. Fargeot P, Roche H, Bonnetterre JM et al. Disease-free survival advantage of weekly epirubicin plus tamoxifen versus tamoxifen alone as adjuvant treatment of operable node positive elderly breast cancer patients: 5 year follow-up results of French adjuvant study Group, FASG-08 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:37.
287. Albain KS, Green SJ, Ravdin PM et al. Adjuvant chemohormonal therapy for primary breast cancer should be sequential instead of concurrent: initial results from intergroup trial 0100 (SWOG 8814). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:37.
288. Pico C, Martin M, Jara C et al. Epirubicin Cyclophosphamide chemotherapy plus tamoxifen administered concurrent versus sequential: randomized phase III trial in postmenopausal node positive breast patients. GEICAM 9401 study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21 (abstr. 37).
289. Jimenez Rojas C. Cuidados paliativos y geriatría. En el paciente anciano, Madrid, España. McGraw Hill 2000; 255-264.
290. Jiménez Páez JM, Guerrero Frías F, Salcedo Camacho MJ, Carrasco Meza VH, Guillen Llera F. Neoplasias en una unidad geriátrica de agudos durante 1999. *Rev Esp Geront* 2000; 15:36.
291. Ahronhei J, Morrison RS, Bassin SA, Morris J, Meier DE. Treatment of the dying in the acute care hospital. *Arch Intern Med* 1996; 156:2094-2100.
292. Balducci L. P Do we need geriatric oncology? *Cancer Control* 1992; 1:91-93.

293. Balducci L. Perspectives on quality of life of older patients with cancer. *Drugs Aging* 1994; 4:313-324.
294. Jimenez J. Cáncer en el anciano. En: *Manual de Geriátria*, Santiago Alba. 3a ed, Masson, Madrid 2002; 507-523.
295. Yancik R. Cancer in the older person. Magnitude of the problem. *Cancer (Suppl)* 1997; 17:1995-2003.
296. García L. Asistencia domiciliaria. La muerte en casa. En: Gémez Sancho M. ed. *Cuidados Paliativos e Intervención Psicosocial en Enfermos Terminales*. España: Las Palmas de Gran Canaria, 1994: 12:231-254.
297. Pessini L, Bertachini L. Nuevas perspectivas en cuidados paliativos. *Acta Bioética* 2006; 12:231-241.
298. Montorio, I. (1994). *La persona mayor: Guía aplicada de la evaluación psicológica*. INSERSO.
299. Wallace M, Shelkey M. (2007). Katz Index of Independence in Activities of Daily Living (ADL). <http://www.hartfordign.org/publications/trythis/issue02.pdf>.
300. Alvarez M, Alaiz AT, Brun E y cols. Capacidad funcional de pacientes mayores de 65 años, según el índice de Katz. Fiabilidad del método. *Aten Primaria* 1992; 10:812-815.
301. Toscani R, Brunelli C, Miccinesi G, et al. Predicting survival in terminal cancer patients: clinical observation or quality-of-life evaluation. *Palliat Med* 2005; 19:220-227.
302. Cruz Jentolt AJ (1991). «El índice de Katz». *Rev. Española de Geriátria y Gerontología*, 1991; 26: 338-348.
303. Shah S, Vanclay F, Cooper B. Improving the sensitivity of the Barthel Index for stroke rehabilitation. *J Clin Epidemiol* 1989; 42:703-709.
304. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Ms State Med J* 1965; 14:61-65.
305. Gutiérrez Rodríguez J, Galeano Arbo-leya R y Solano Jaurrieta J (1998). «Evaluación de las actividades instrumentales de la vida diaria. Análisis de algunas variables que influyen en su medición». *Rev Gerontología* 1998, 13-19.
306. Lawton MP, Moss M, Fulcomer M, Kleban MH. A research and service oriented multilevel assessment instrument. *J Gerontol* 1982; 37:91-99.
307. Cortizo-Torres ME, Cameselle-Teijeiro JF, Duarte F, Schmitt FC, López-Touza A. Criteria for definition of Hereditary Breast Cancer in clinic perspective. *Breast J* 2002; 8:402-403.
308. Tavassoli and Devilee. *Word Health Organization Classification of Tumour. Pathology and Genetics Tumours of the breast and female genital organs*. Tavassoli FA and Devilee P ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer Press; 2003.
309. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010.
310. Bild DE, Fitzpatrick A, Fried LP, et al: Age-related trends in cardiovascular morbidity and physical functioning in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 1047-1056.
311. Strawbridge WJ, Kaplan GA, Camacho T, et al. The dynamics of functional change and disability in an elderly cohort: results from the Alameda County Study. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40:799-806.
312. Reuben DB, Rubenstein LV, Hirsch SH, Hays RD. Value of functional status as a predictor of mortality: Result of a prospective study. *Am J Med* 1992; 93: 663-669.
313. Inouye SK, Peduzzi PN, Robison JT, Hughes JS, Horwitz RI, Concato J. Importance of functional measures in predicting mortality among older hospitalized patients. *JAMA*. 1998; 279:1187-1193.
314. Cameselle, JF; Cortizo ME; López A; Gómez M; Pousa L; Senra A. Prevención del cáncer de mama en atención primaria. *Aten Primaria*. 2000; 26:419-427).
315. Eddy DM. Secondary prevention of cancer: an overview. *Bull WHO* 1986; 64: 421-429.
316. Tabár L, Duffy SW, Vita KB, Chen HH, Prevost TC. The natural history of breast carcinoma. We have we learned from screening? *Cancer* 1999; 86: 449-462).
317. Wilson JMG. Some principles of early diagnosis and detection. En: Teeling-Smith G, editor. *Surveillance and early diagnosis in general practice*. Londres. Office of Health Economics 1996; 84-97.
318. Kerlikowske K, Grady D; Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL. Efficacy of Screening Mammography. A Meta-analysis. *JAMA* 1995; 273:149-154.
319. Day NE, Miller AB. *Screening for breast cancer*. UICC. Hans Huber Publishers. Toronto, 1988.

320. IARC. Breast Cancer Screening. IARC Handbooks on Cancer Prevention Vol 7. Lyon: IARC Press, 2002
321. Fletcher SW, BlackW, Harris R, et al. Report of the International Workshop on Screening for Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:1644–1656.
322. Tabar L, Fagerberg G, Duffy SW, et al. Update of the Swedish two county program of mammographic screening for breast cancer. *Radiol Clin N Am* 1992; 30:187–210
323. Kopans DB. *La mama en imagen* (2ª ed.). Madrid: Marbán Libros, 1999.
324. Faulk R, Sickles E, Sollitto R, et al. Clinical efficacy of mammographic screening in the elderly. *Radiology* 1995;194:193-197.
325. Van Dijk J, Breeders M, Verbeek A. Mammographic screening in older women: is it worthwhile? *Drugs Aging*. 1997;10:69-79.
326. Barton MB, Harris R, Fletcher SW. Does this patient have breast cancer? The screening clinical breast examination: should it be done? How? *JAMA* 1999; 282: 1270-1280.
327. Kopans DB. *La mama en imagen* (2ª ed.). Madrid: Marbán Libros, 1999.
328. Cameselle JF, Puente JL. Exploración clínica de la mama y atención primaria. *Rev Senología Patol Mam* 1999; 12: 57-58.
329. Schapira DV, Levine RB. Detección de cáncer mamario, apego a las indicaciones y valoración de las lesiones. *Clin Med Nort Am* 1996; 1: 15-25.
330. Cameselle, JF; Cortizo ME; López A; Gómez M; Pousa L; Senra A. Prevención del cáncer de mama en atención primaria. *Aten Primaria*. 2000; 26:419-427.
331. Wilson TE, Helvie MA, August DA. Breast cancer in elderly patient: early detection with mammography. *Radiology* 1994; 190:203-207.
332. Peer PG, Holland R, Hendriks JH, Mravunac M, Verbeek ALM. Age-specific effectiveness of Nijmegen population-based breast cancer-screening program: assessment of early indicators of screening effectiveness. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:436-441.
333. Blustein J, Weiss LJ. Use of mammography by women aged 75 and older: Factors related to health, functioning and age. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46:941-946.
334. Mara A Schonberg MA, McCarthy EP, York M, Davis RB, Marcantonio ER. Factors influencing elderly women's mammography screening decisions: implications for counseling. *BMC Geriatr*. 2007; 7: 26.
335. Mara A. Schonberg, Rebecca A. Silliman, Edward R. Marcantonio. Weighing the Benefits and Burdens of Mammography Screening Among Women Age 80 Years or Older. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 1774–1780.
336. American Geriatrics Society Clinical Practice Committee. ACS Position Statement: Breast cancer screening in older women. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:842-844
337. Spinetti D, Betancourt L, Martínez P, Romero G, Díaz F, Sánchez R, Bermúdez C, González C, Hernández J. Cáncer de mama. Recurrencias locales y regionales múltiples en el tiempo sin extensión sistémica. *Rev Venez Oncol* 2009; 21:225-228.
338. Clemons M, Danson S, Hamilton T, Goss P. Locoregionally recurrent breast cancer: Incidence, risk factor and survival. *Cancer Treat Rev*. 2001; 27:67-82.
339. Clemons M, Hamilton T, Goss P. Does treatment at the time of locoregional failure of breast cancer alter prognosis? *Cancer Treat Rev*. 2001; 27:83-97.
340. Elder E, Kennedy C, Gluch L, Carmalt H, Janu N, Joseph M, et al. Patterns of breast cancer relapse. *Eur J Surg Oncol*. 2006; 32:922-927.
341. Arratzoa J. Recidivas locales en cáncer de mama. En: Arratzoa J, editor. *La mama, diagnóstico y tratamiento*. 2ª edición. Chile: Editorial Mediterráneo LTDA; 2004.p.436-461.
342. Cortizo-Torres ME, Cameselle-Teijeiro JF, López-Touza A, Duarte F, Schmitt FC. Chronobiology and breast cancer. *Breast J* 2003; 9:443-444.
343. Cameselle-Teijeiro J F; Cortizo-Torres ME; Schmitt FV. Cronobiología médica: herencia y cáncer. *Rev Clin Esp* 2006; 206:60-61
344. López-Touza A, Cameselle-Teijeiro JF, Senra-Varela A. Familial Breast Cancer Proposal of new criteria. *Breast J* 2001; 7:70-71.

345. Joseph N, Marcus JN, Watson P, Page DL, Narod SA, Lenoir GM, Tonin P, Stephenson LL, Salerno G, Conway TA, Lynch HT. Hereditary breast cancer: Pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. *Cancer* 1996; 77:697-709.
346. Schmitt FC, Reis Fiho JS, Milanezi F, Soares R, Duarte F, Seixas C, Cameselle-Teijeiro JF. Patología del cáncer de mama hereditario. *Rev. Senología y Patol Mam* 2001; 14:29-35.
347. Cameselle Teijeiro JF, Cortizo Torres ME, Fluiters E, Blanco-Ferro A, Blanco-González R, Schmitt FC. Predicción del cáncer de mama con una mayor carga hereditaria, en el momento del diagnóstico. IX Conferencia Española de Biometría, A Coruña, 2003, pp 5-8.
348. Cameselle-Teijeiro JF. Epidemiología factores de riesgo del cáncer de mama en el sur de Galicia. Facultad de Medicina. Universidad de Santiago de Compostela, 1989.
349. Lynch HT, Lynch JF. Breast cancer genetics in an oncology clinic: 328 consecutive patients. *Cancer Genet Cytogenet* 1986; 22:369-371
350. Cortizo-Torres ME, Cameselle-Teijeiro JF, López-Touza A, Duarte F, Schmitt FC. Cáncer de mama. De la consulta al genoma. Premio Fundación Barrié de la Maza 2001. Real Academia de Medicina y Cirugía de Galicia.
351. Cortizo-Torres ME. Cáncer de mama hereditario, familiar y esporádico. Perfil genético, histológico e inmunohistoquímico. Facultad de Medicina. Universidad de Santiago de Compostela, 2001.
352. Frank A, Vicini FA, Recht A. Age at Diagnosis and Outcome for Women With Ductal Carcinoma-In-Situ of the Breast: A Critical Review of the Literature. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2736-2744.
353. Rodrigues NA, Dillon D, Carter D, Parisot N, Haffty BG. Differences in the pathologic and molecular features of intraductal breast carcinoma between younger and older women. *Cancer* 2003; 97:1393-1403.
354. Solin LJ, Fourquet A A, Vicini FA, Haffty B, Taylor M, McCormick B, McNeese M, Pierce LJ, Landmann C, Olivotto IA, Borger J, Kim J-S; Rochefordiere A, Schultz DJ. Mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving surgery and definitive breast irradiation: long-term outcome and prognostic significance of patient age and margin status. *International Journal of Radiation Oncology*; 2001; 50: 991-1002.
355. Smith BD, Gross CP, Smith GL, Galusha DH, Bekelman JE, Haffty BG. Effectiveness of Radiation Therapy for Older Women With Early Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:681-690.
356. Tavassoli and Devilee. World Health Organization Classification of Tumour. Pathology and Genetics Tumours of the breast and female genital organs. Tavassoli FA and Devilee P ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer Press; 2003.
357. Fisher B, Gregorio RM, Fisher ER et al. The pathology of invasive breast cancer. A syllabus derived from findings of the national surgical adjuvant breast project (protocol nº 4) *Cancer* 1975; 36:1-85.
358. Wallgren A, Silverward S, Eklund G. Prognostic factors in mammary carcinoma. *Acta Radiol* 1976; 5:1.
359. Rosen PP. The pathological classification of human mammary carcinoma: past, present and future. *Ann Clin Lab Sci* 1979; 9:144-156.
360. Sakamoto G, Sugano H, Hartmann WH. Comparative pathological study of breast carcinoma among American and Japanese women. In: McGuire WL (ed) *Breast cancer. Advances in research and treatment*, vol. 4, Plenum New York, 1981, p 211-231.
361. Fu Y et al. The relationship of breast cancer morphology and estrogen receptor protein status. *Progr Surg Pathol* 1981; 51:1.
362. Page DL, Anderson TJ, Sakamoto G. Infiltrating carcinoma: major histological types. In Page DL, Anderson TJ (eds): *Diagnostic histopathology of the breast cancer*, Edinburgh, 1987, Churchill Livingstone.
363. Ellis Io, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey Rw, Elston Cw. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological Type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1992; 20:479-489.
364. Azzopardi JG. Problems in Breast Pathology. Vol 11 in the Series Major Problems in Pathology. Edinburgh, 1979, WB Saunders Company Ltd.
365. Donegan WL, Spratt JS. Cáncer de mama (2ª ed). Buenos Aires, 1982, Editorial Médica Panamericana.

366. Sloane JP. Biopsy Pathology of the breast. Biopsy Pathology Series. Ed. Chapman and Hall Ltd. London, 1985.
367. Feiner H, Moezzi M. Pathology of special forms of breast cancer. In Roses DF (eds): Breast Cancer, New York 1999, Churchill Livingstone.
368. Simpson JF, Wilkinson EJ. Neoplasias malignas de la mama: carcinomas infiltrantes. En Bland KI, Copeland EM III (3ª ed): La Mama. Manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas, Buenos Aires, 2007, Editorial Médica Panamericana (Edición en inglés: 2004).
369. Rosen PP. Rosen's Breast Pathology (3ª ed). New York 2009, Lippincott Williams & Wilkins.
370. Dillon DA, Guidi AJ, Schnitt S. Anatomía patológica del cáncer de mama invasor. En Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (4ª ed): Enfermedades de la mama, Philadelphia 2011, Lippincott Williams & Wilkins (Edición en inglés: 2010).
371. Cameselle-Teijeiro JF, Cortizo-Torres ME. Lectura clínica del informe anatomopatológico. En: Senra Varela A. Problemas médicos del enfermo de cáncer en asistencia primaria. Colegio Oficial de Médicos de Pontevedra 2000. p. 103-123.
372. Livasy CA, Karaca G, Nanda R, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. Mod Pathol 2006; 19:264–271.
373. Fulford LG, Reis-Filho JS, Ryder K, et al. Basal-like grade III invasive ductal carcinoma of the breast: patterns of metastasis and long-term survival. Breast Cancer Res 2007; 9:R4.
374. Rakha EA, El-Sayed ME, Reis-Filho J, Ellis IO. Patho-biological aspects of basal-like breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2009; 113:411-422.
375. Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology. 8th ed. St Louis, MO, Mosby, 1996. p. 1623-1626.
376. Bell CA. A system of operative surgery. 1814; Vol. II: 136.
377. Leitch A. Peau d'orange in acute mammary carcinoma: Its causes and diagnostic value. Lancet 1909; 1:861.
378. Donegan WL, Spratt JS. Cáncer de mama (2ª ed). Buenos Aires, 1982, Editorial Médica Panamericana.
379. Azzopardi JG. Problems in Breast Pathology. Vol 11 in the Series Major Problems in Pathology. Edinburgh, 1979, WB Saunders Company Ltd.
380. Yancik R, Ries LG, Yates JW. Breast cancer in aging women. A population-based study of contrasts in stage, surgery, and survival. Cancer 1989; 63:976-981.
381. Haagensen CD. Enfermedades de la mama. 3ª edición. Editorial Médica Panamericana 1987.
382. Rosen PP. The pathological classification of human mammary carcinoma: past, present and future. Ann Clin Lab Sci 1979; 9:144-156.
383. Page DL, Anderson TJ, Sakamoto G. Infiltrating carcinoma: major histological types. In Page DL, Anderson TJ (eds): Diagnostic histopathology of the breast cancer, Edinburgh, 1987, Churchill Livingstone.
384. Wallgren A, Silverward S, Eklund G. Prognostic factors in mammary carcinoma. Acta Radiol 1976; 5:1.
385. Jacquemier J, Padovani L, Rabayrol L, et al. Typical medullary breast carcinomas have a basal/myoepithelial phenotype. J Pathol 2005; 207:260–268.
386. Bertucci F, Finetti P, Cervera N, et al. Gene expression profiling shows medullary breast cancer is a subgroup of basal breast cancers. Cancer Res 2006; 66:4636–4644.
387. Rodriguez-Pinilla SM, Rodriguez-Gil Y, Moreno-Bueno G, et al. Sporadic invasive breast carcinomas with medullary features display a basal-like phenotype: an immunohistochemical and gene amplification study. Am J Surg Pathol 2007; 31:501–508.
388. Honma N, Sakamoto G, Akiyama F, Esaki Y, Sawabe M, Arai T, Hosoi T, Harada N, Younes M, Takubo K. Breast carcinoma in women over the age of 85: distinct histological pattern and androgen, oestrogen, and progesterone receptor status. Histopathology 2003; 42:120-127.
389. Yancik R, Ries LG, Yates JW. Breast cancer in aging women. A population-based study of contrasts in stage, surgery, and survival. Cancer 1989; 63:976-981.
390. Carter D. Intraductal papillary tumours of the breast. A study of 76 cases. Cancer 1977; 39: 1689-1692.

391. Reis Filho JS, Milanezi F, Steele D, Savage K, Simpson PT, Nesland JM, Pereira EM, Lakhani SR, Schmitt FC. Metaplastic breast carcinomas are basal-like tumours. *Histopathology* 2006; 49:10-21.
392. Ricardo S. Identifying cancer stem cells in breast tumours: Searching for cancer origins (Tesis Doctoral). Facultad de Medicina. Universidad de Porto, 2011.
393. Lee BJ, Tannenbaum EN. Inflammatory carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obst.* 1924; 39:580-595.
394. Taylor G, Meltzer A. Inflammatory breast cancer. *Am J Cancer.* 1938; 33:33-49
395. Mainero F, Figueroa V, Romero J. Carcinoma inflamatorio de la mama. En: Perez-Lopez F, editor. *Cáncer de mama: biología, diagnóstico y tratamiento.* Zaragoza, España: Editorial SEISGE; 2000.p.245-259.
396. Saltzstein SL. Clinically occult inflammatory carcinoma of the breast. *Cancer* 1974; 34:382-388.
397. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, Morrow M. *AJCC Cancer Staging Handbook. From the AJCC Staging Manual.* 6ª edición. Filadelfia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2002.
398. Mainero F, Figueroa V, Romero J. Carcinoma inflamatorio de la mama. En: Perez-Lopez F, editor. *Cáncer de mama: biología, diagnóstico y tratamiento.* Zaragoza, España: Editorial SEISGE; 2000.p.245-259.
399. Droulias CA, Sewell CW, Mcsweeney MB, Powell RW. Inflammatory carcinoma of the breast: A correlation of clinical, radiologic and pathologic findings. *Ann Surg* 1976; 184: 217–222.
400. Sarrazin D, Lacour J, Juret P. Protocole Schematique de traitement des cancers du sein en phase evolutive. *Revue du Practicien.* 1968; 25: 3617-3622.
401. Anderson WF, Chu KC, Chang S. Inflammatory breast cancer and noninflammatory locally advanced breast carcinoma: Distinct clinicopathologic entities? *J Clin Oncol.* 2003; 21(12):2254-2259.
402. Ruíz A, Climent MA, Lluch A, Llombart A, Moya V, Fernández-Matos C, Porta G. Inflammatory breast carcinoma: Pathological or clinical entity? *Breast Cancer Res Treat.* 2000; 64(3):269-273.
403. Mossler JA, Barton TK, Brinkhous AD, McCarty KS, Moylan JA, McCarty KS. Apocrine differentiation in human mammary carcinoma. *Cancer* 1980; 46: 2463-2471
404. Matsuo K, Fukutomi T, Hasegawa T, Akashi-Tanaka S, Nanasawa T, Tsuda H. Histological and immunohistochemical analysis of apocrine breast carcinoma. *Breast Cancer.* 2002; 9:43-9.
405. Nassar H. Solid Papillary Carcinoma of the Breast. *Pathology Case Reviews:* 4 (14): 157-161. doi: 10.1097/PCR.0b013e3181b6ad5d.
406. Mariscal A, Balliu E, Díaz R, Casas JD, Gallart AM. Primary oat cell carcinoma of the breast: Imaging features. *AJR* 2004; 183: 1169-1171.
407. Günhan-Bilgen I, Zekioglu O, Ustün EE, Memis A, Erhan Y. Neuroendocrine differentiated breast carcinoma: imaging features correlated with clinical and histopathological findings. *Eur Radiol* 2003; 13: 788-793.
408. Jochems L, Tjalma WAA, Primary small cell neuroendocrine tumour of the breast. *European journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2004; 115: 231-233.
409. Yamasaki T, Shimazaki H, Aida S et al. Primary small cell (oat cell) carcinoma of the breast: report of a case and review of the literature. *Pathology international* 2000; 50: 914-918.
410. Wade PM, Mills SE, Read M, Cloud W, Lambert MJ, Smith RE. Small cell neuroendocrine (oat cell) carcinoma of the breast. *Cancer* 1983; 52: 121-125.
411. Valdes EK, Feldman SM, Krassilnik N. Neuroendocrine tumor of the breast. *Am Surg* 2006; 72 (2): 185-187.
412. Marzullo F, Zito FA, Marzullo A, Labriola A, Schittulli F, Gargano G, De Girolamo R, Colonna F. Infiltrating cribriform carcinoma of the breast. A clinico-pathologic and immunohistochemical study of 5 cases. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1996; 17:228-31.
413. Onitilo AA, Engel JM, Greenlee RT, Mukesh BN. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. *Clin Med Res* 2009; 7: 4-13.
414. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called

- triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. *Cancer* 2007; 109: 1721-1728.
415. Kwan ML, Kushi LH, Weltzien E, Maring B, Kutner SE, Fulton RS, et al. Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. *Breast Cancer Res* 2009; 11: R31.
 416. Aziz SA, Pervez S, Khan S, Kayani N, Azam SI, Rahbar MH. Significance of immunohistochemical c-ErbB-2 product localisation pattern for prognosis in human breast cancer. *Pathol Oncol Res*. 2001; 7:190-196.
 417. Ho GH, Calvano JE, Bisogna M, Borgen PI, Rosen PP, Tan LK, et al. In microdissected ductal carcinoma in situ, HER-2/neu amplification, but not p53 mutation, is associated with high nuclear grade and comedo histology. *Cancer*. 2000; 89:2153-2160.
 418. Birner P, Oberhuber G, Stani J, Reithofer C, Samonigg H, Hausmaninger H, et al. Evaluation of the United States food and drug administration-approved scoring and test system of HER-2 protein expression in breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2001; 7:1669-1675.
 419. Diaz NM. Laboratory testing for HER2/neu in breast carcinoma: an evolving strategy to predict response to targeted therapy. *Cancer Control*. 2001; 8:399-406.
 420. Menard S, Balsari A, Casalini P, Tagliabue E, Campiglio M, Bufalino R, et al. HER-2-positive breast carcinomas as a particular subset with peculiar clinical behaviors. *Clin Cancer Res*. 2002; 8:520-525.
 421. Zarbo RJ, Hammond EH. Conference summary, strategic science symposium. Her-2/neu testing of breast cancer patients in clinical practice. *Arch Pathol Lab Med*. 2002; 127:549-553.
 422. el-Ahmady O, el-Salahy E, Mahmoud M, Wahab MA, Eissa S, Khalifa A. Multivariate analysis of bcl-2, apoptosis, p53, and HER-2/neu in breast cancer: a short-term follow-up. *Anticancer Res*. 2002; 22:2493-2499.
 423. Ross JS, Fletcher JA, Linette GP, Stec J, Clark E, Ayers M, et al. The HER-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy. *Oncologist*. 2003; 8:307-325.
 424. Bhargava R, Naeem R, Marconi S, Luszcz J, Garb J, Gasparini R, et al. Tyrosine kinase activation in breast carcinoma with correlation to Her-2/neu gene amplification and receptor overexpression. *Hum Pathol*. 2001; 32:1344-1350.
 425. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 118-145.
 426. Gupta D, Middleton LP, Whitaker MJ, Abrams J. Comparison of fluorescence and chromogenic in situ hybridization for detection of HER-2/neu oncogene in breast cancer. *Am J Clin Pathol*. 2003; 119:381-387.
 427. College of American Pathologists. Clinical laboratory assays for HER-2/neu amplification and overexpression. quality assurance, standardization, and proficiency testing. *Arch Pathol Lab Med*. 2002; 126:803-808.
 428. Lyman GH, Lyman S, Balducci L, Kuderer N, Reintgen D, Cox C, Baekey P, Greenberg H, Horton J. Age and the Risk of Breast Cancer Recurrence. *Cancer Control*. 1996; 3:421-427.
 429. Pierga JY, Girre V, Laurence V, Asselain B, Diéras V, Jouve M, Beuzeboc P, Fourquet A, Nos C, Sigal-Zafrani B, Pouillart P; Institut Curie Breast Cancer Study Group. Characteristics and outcome of 1755 operable breast cancers in women over 70 years of age. *Breast*. 2004; 13:369-375.
 430. Clark GM, Osborne CK, Maguire WL. Correlations between estrogen receptor, progesterone receptor, and patient characteristics in human breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1984; 2:102-1109.
 431. Hill K, Wiley E, Badve S. Histologic grade and ER/PgR status in breast carcinoma. *Breast Cancer Treat Res* 2000; 64:18, (Abstract).
 432. Clark GM. McGuire WL. Steroid receptors and other prognostic factors in primary breast cancer. *Semin Oncol* 1988;15:20-25.
 433. Adair F, Berg J, Joubert L, Robbins GF. Long-term followup of breast cancer patients: The 30-year report. *Cancer* 1974; 33:1145-1150.

434. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of Tumor Size, Lymph Node Status, and Survival in 24,740 Breast Cancer Cases. *Cancer* 1989; 63:181-187.
435. Henderson IC, Pate K. The relationship between prognostic and predictive factor in the management of breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 1998, 52:261-288
436. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey S, Rees C, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406:747-752.
437. Callagy G, Cattaneo E, Daigo Y, Happerfield L, Bobrow L, Pharoah PD, Caldas C. Molecular classification of breast carcinomas using tissue microarrays. *Diagn Mol Pathol* 2003; 12: 27-34.
438. Adélaïde J, Finetti P, Bekhouche I et al. Integrated profiling of basal and luminal breast cancers. *Cancer Res* 2007; 67: 11565–11575.
439. Brenton JD, Carey LA; Ahmed AA, Caldas C. Molecular Classification and Molecular Forecasting: Ready for Clinical Application?. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7350-7360.
440. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, Martiat P, Fox SB, Harris AL, Liu ET. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003; 100:10393–10398.
441. Charafe-Jauffret E, Ginestier C, Monville F et al. Gene expression profiling of breast cell lines identifies potential new basal markers. *Oncogene* 2006; 25: 2273–2284.
442. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 10869–10874.
443. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 10393–10398.
444. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression datasets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 8418-8423.
445. Potemski P, Kusinska R, Watala C, et al. Prognostic relevance of basal cytokeratin expression in operable breast cancer. *Oncology* 2005; 69: 478–485.
446. Kim MJ, Ro JY, Ahn SH, et al. Clinicopathologic significance of the basal-like subtype of breast cancer: a comparison with hormone receptor and Her2/neu-overexpressing phenotypes. *Hum Pathol* 2006; 37: 1217–1226.
447. Fulford LG, Reis-Filho JS, Ryder K, et al. Basal-like grade III invasive ductal carcinoma of the breast: patterns of metastasis and long-term survival. *Breast Cancer Res* 2007; 9:R4.