

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD DE RADIO ONCOLOGÍA
DEPARTAMENTO EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**“HIPOFRACCIONAMIENTO EN CÁNCER DE MAMA EN PACIENTES
MAYORES DE 70 AÑOS DE EDAD EN EL CENTRO ONCOLÓGICO ESTATAL
ISSEMyM MARZO 2011 – MARZO 2013”**

CENTRO ONCOLOGICO ESTATAL ISSEMyM

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD EN
RADIO ONCOLOGÍA**

PRESENTA:

M.C. ELIANA CRISTINA BUENDÍA LÓPEZ

DIRECTORES TESIS:

E. EN R.O PALEMÓN GUTIÉRREZ BALDERAS

Dr. en C. ALBERTO HARDY PÉREZ

REVISORES DE TESIS

E. en C. ONC. JUAN MANUEL MEDINA CASTRO

M. en I.C. JAVIER EDMUNDO HERRERA VILLALOBOS

Dra en C. LILIA PATRICIA BUSTAMANTE MONTES

Dr en FIS MIGUEL ANGEL CAMACHO LOPEZ

TOLUCA, ESTADO DE MEXICO 2014

Índice

Resumen	01
Marco Teórico	02
Planteamiento del Problema	33
Pregunta de Investigación	35
Hipótesis	35
Criterios de Inclusión	35
Criterios de Exclusión	35
Operacionalización de Variables	37
Unidad de Investigación	39
Aspectos éticos	39
Presentación de Datos	40
Análisis Estadístico	48
Discusión	52
Conclusiones	54
Bibliografía.....	55

Abstract

Purpose

To evaluate survival-free disease, metastases-free survival in elderly breast cancer patients receiving adjuvant normofractionated or hypofractionated radiotherapy.

Methods and Material

Between March 2011 and March 2013, 28 women aged >70 years with non metastatic breast cancer, treated with radical mastectomy or breast conserving surgery and adjuvant radiotherapy at Centro Oncologico Estatal ISSEMyM. They underwent wide resection with lymph node dissection followed by radiotherapy. They received a conventional Schedule, with total dose of 50Gy (25 fractions, 2Gy by sesion, 5 days a week), to the whole breast, followed by a boost to the tumor bed just when indicated or a hypofractionated Schedule, delivered a total dose of 32.5Gy (5 fractions, 6.5Gy by sesion, once a week) to the whole breast.

Results

A total of 28 patients were included, 18 were assigned to hypofractionated . The median follow-up was 53 months for conventinal Schedule and 27 months for hypofractionated Schedule. A total of 3 patients relapsed, 2 of them showed sistemic disease and one local recurrence. Metastases free survival rates were similar for the 2 groups.

Conclusions

According to the findings from this prospective study, the HF-RT schedule is an acceptable alternative to NF-RT for elderly patients. However, large-scale prospective randomized trials are needed to confirm these results.

Marco Teórico

Introducción

El cáncer de mama afecta cada vez más la vida de mujeres mayores, sobre todo en países desarrollados. En las últimas tres décadas las mujeres de todos los grupos de edad han experimentado una disminución en la mortalidad secundaria a un diagnóstico más temprano y tratamientos más eficaces. Estos beneficios han sido contrarrestados por la creciente incidencia. (1).

Al mismo tiempo, con el aumento de la incidencia en pacientes ancianas, que se convertirá en más pronunciada durante las próximas décadas.

Entre las pacientes ancianas con cáncer de mama, una proporción relativa 7-16% se mantiene sin estadificar. Generalmente la proporción en estadios III y IV, fue claramente mayor en comparación con pacientes jóvenes. El tratamiento en pacientes ancianas fue menos agresivo en comparación con pacientes jóvenes.

La supervivencia específica del cáncer de mama en pacientes ancianas fue generalmente más baja comparada con pacientes jóvenes, la presencia de comorbilidades es más alta en pacientes ancianas motivo por el cual se relaciona a tratamiento subóptimo (2,3,4,5).

El porcentaje de tumores menores de 2cm, es del 20 al 45%, con el constante incremento secundario a detección temprana y estrategias de tamizaje desde los años 70s. Para pacientes de 50 a los 69 años, la distribución del estadio, continua con mejoría como resultado del tamizaje en lesiones sospechosas por medio de mastografía. Una tendencia similar se observa en pacientes de 70-79 años, por la presencia de extensión hasta los 75 años en el tamizaje. Datos recientes muestran que no existe diferencia entre la distribución de los estadios clínicos en comparación de pacientes jóvenes (6).

¿Qué edad es viejo?

En años recientes se ha despertado el interés en clasificar por grupos de edad el correspondiente a una edad geriátrica, sin embargo existe una inconsistencia que se debe al hecho de la aceptación general, ya que pueden ser consideradas, con el

termino dependiente o frágil, sin embargo, la edad cronológica no determina la fragilidad de los pacientes mayores. Por lo tanto la valoración geriátrica integral que evalúa la edad funcional de un individuo, deriva una estimación de la supervivencia y la tolerancia al tratamiento, así como para reconocer los problemas de salud que puedan afectar la expectativa de vida (7,8).

Anatomía

La mama femenina descansa sobre la pared torácica superficial al músculo pectoral mayor. El tejido mamario se extiende medial y lateralmente de la línea medio axilar al músculo dorsal ancho. Los bordes superior e inferior de la mama son típicamente de la segunda a la sexta costilla. La glándula mamaria puede extenderse hacia la región axilar, este punto anatómico se conoce como Cola de Spencer. El parénquima mamario se encuentra sostenido por el ligamento suspensor de Cooper y tejido conectivo que a su vez contiene vasos sanguíneos, nervios, drenaje linfático y tejido adiposo. El límite profundo es la fascia del músculo pectoral mayor. La pared del tórax que consiste en la caja torácica, músculos interóseos y fascia se encuentran por debajo del músculos pectoral mayor. Microscópicamente, el parénquima de la mama se compone de lóbulos y ductos. El sistema ductal de la mama se divide en segmentos que convergen en grandes conductos lactíferos que desembocan en el complejo areola-pezones. El espacio entre los lobulillos y los conductos, la unidad ductal-lobulillar terminal es el lugar más común para desarrollar cáncer de mama.

La mama tiene un drenaje linfático que drena a los linfáticos de la axila, la cadena mamaria interna y fosa supraclavicular. El drenaje también puede incluir a linfáticos dentro de la mama y otros que existen entre los músculos pectorales, ganglios linfáticos de Rotter. Los ganglios axilares se dividen en tres niveles de acuerdo a su localización anatómica en relación al músculo pectoral menor. El nivel I esta conformado por los ganglios que se encuentran inferolateral al músculo pectoral menor; El nivel II se encuentra por debajo del músculo pectoral menor, y por último el nivel III son aquellos que se encuentran superior y medial al pectoral menor, pero por debajo de la clavícula.

El cáncer de mama también puede afectar a los linfáticos de la cadena mamaria interna, los canales linfáticos que drenan a la cadena mamaria interna son los que se

encuentran cerca de la fascia pectoral. (9)

Un estudio que incluyó la linfocentellografía antes de la cirugía indicó la frecuencia de afección de la cadena mamaria interna de acuerdo a la localización inicial en cada uno de los cuadrantes: de tal manera que los tumores localizados en el cuadrante inferior interno representó un 43% al momento de la presentación, seguido del cuadrante inferior externo con un 32% y finalmente los tumores centrales con un 28% (10).

Incidencia en pacientes mayores de 70 años

Es la neoplasia más frecuente en este grupo de edad, con la evidencia suficiente de no ser candidatas a recibir el estándar de tratamiento. Este infratratamiento se ha asociado a índices más altos de recurrencia y mortalidad. La elección del tratamiento adyuvante es particularmente difícil debido a que el oncólogo debe de poner en balanza el riesgo/beneficio. Algunos estudios sobre biología del cáncer de mama han demostrado que en pacientes de esta edad, la mayoría tienen receptores para estrógenos positivos, por lo tanto menor papel de la quimioterapia (1,7,8).

Algunos otros factores que confieren un pronóstico más favorable es la presencia de comorbilidades (Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensión Arterial Sistémica), que representan otras causas de muerte, no asociadas a la patología oncológica. Hasta la actualidad, solo algunos ensayos clínicos evalúan problemas específicos relacionados con el uso de la quimioterapia en pacientes con rangos de edad de 65 a 70 años, denominados como: "muy saludables". La extrapolación de estos datos a toda paciente mayor de 70 años, debe de manejarse de manera cautelosa. Aunque en pacientes jóvenes o ancianas, con etapa clínica temprana, se observa un pronóstico similar, en pacientes ancianas se observa una mayor incidencia de metástasis al momento del diagnóstico. (7,11).

Aspectos biológicos

Aunque la presentación del cáncer de mama en mujeres ancianas se encuentra en un estadio más avanzado, ambos datos clínicos y patológicos son consistentes en que es una enfermedad menos agresiva. Estudios de la biología del cáncer de mama, derivados de una gran base de datos donde muestran que la mujer anciana tiene más probabilidades de tener receptores para estrógenos positivos y una respuesta a la hormonoterapia(12,13,14).

Los resultados de un gran estudio biológico confirmaron la clínica de una enfermedad menos indolente con un resultado favorable (15,16). Estos análisis muestran que la mujer anciana tiene un fenotipo biológico más favorable, demostrado por un bajo índice de proliferación celular, baja expresión de EGFR, un más alto contenido de receptores para estrógenos y progesterona, alta frecuencia de diploidias, menor frecuencia de acumulación de p53 y lo más importante un mejor resultado (17).

Del 20-30% de las pacientes ancianas tienen un comportamiento biológico agresivo caracterizado por receptores para estrógenos y progesterona negativos, por lo que la terapia endocrina es inadecuada. La utilización de quimioterapia debe discutirse en pacientes en contexto adyuvante o metastásico. Los factores pronósticos continúan teniendo valor significativo: estado ganglionar, grado histológico, presencia y ausencia de invasión vascular, estatus de receptores para estrógeno y progesterona, her 2 estatus, índice proliferativo del tumor son todos importantes para calcular el riesgo de recaída (7).

Factores de Riesgo

Factores Reproductivos

Menarca

Representa el desarrollo de la madurez hormonal, una menarca a edad temprana, se ha asociado a un incremento en la incidencia de cáncer de mama. En un estudio donde incluyeron a 7764 pacientes premenopausicas y 16647 pacientes posmenopausicas, por cada año de retraso de la menarca, disminuyo 9% el desarrollo de cáncer de mama en pacientes premenopausicas y 4% en pacientes posmenopausicas (18).

En resumen la edad de la menarca es inversamente asociado a tumores con expresión positiva de estrógenos y progesterona y expresión negativa de estrógenos y progesterona. Aunque el efecto protector de la menarca tardía es mayor en tumores con receptores hormonales positivos (19).

La menarca temprana se asocia a ciclos ovulatorios regulares a una edad más temprana y una ventana estrogénica amplia (20).

Características del ciclo menstrual

Un ciclo menstrual corto consistentemente se ha relacionado con mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama, la duración del ciclo menstrual más corto durante las edades de 20 a 39 años, porque se presentan un mayor número de ciclos y más tiempo durante la fase lútea, cuando los estrógenos y la progesterona son más altos en comparación con ciclos largos e irregulares también se relacionan con un menor riesgo (21)

Embarazo y edad de primer embarazo a término

Mujeres nuliparas tienen mayor riesgo de cáncer de mama en comparación con mujeres que han tenido hijos. Este riesgo es más evidente después de la edad de 40 a 45 años pero no para cáncer diagnosticado en edades más tempranas. La reducción en el riesgo de embarazo en comparación con mujeres nuliparas no es inmediata, sino que tarda aproximadamente 10 a 15 años en manifestarse (22). El riesgo de cáncer se incrementa durante la primera década después del primer embarazo (23,24). El primer embarazo se encuentra asociado a cambios permanentes en el epitelio glandular con cambios biológicos propios de las células mamarias, después de la diferenciación del primer embarazo, las células pasan más tiempo en la fase G1, fase donde no se permite la reparación del ADN (25). Entre mayor sea el tiempo de la menarca al primer embarazo, mayor será el efecto adverso del embarazo. A mayor edad del primer embarazo a término existen mayores probabilidades de error en el ADN que se propaga con la proliferación durante el primer embarazo (23).

Número y espacio entre nacimientos

Un mayor número de nacimientos se relaciona a una disminución en el riesgo de desarrollar cáncer de mama; cada nacimiento adicional reduce el riesgo a largo plazo de cáncer. Además de un efecto protector a mayor paridad (26).

Lactancia

Desde 1926 se propuso que las mujeres que nunca dieron lactancia materna tenían más riesgo de desarrollar cáncer. Dos efectos biológicos lo justificaron; la lactancia materna puede ayudar a una diferenciación del epitelio terminal de la mama, así como la lactancia materna retrasa el inicio del ciclo menstrual. En general los estudios muestran una reducción asociada a mayor duración de la lactancia. Un meta análisis donde se revisaron 50 estudios en 30 países, con una disminución de 4% durante 12 meses de lactancia (26).

Edad de Menopausia

Los estudios sobre la edad de la menopausia en su mayoría se basaron en pacientes que se llevaron a ooforectomía bilateral a una edad temprana, ellas tuvieron una disminución importante de cáncer de mama. Pacientes que se les realizó la ooforectomía antes de los 45 años tuvieron una disminución de la mitad de desarrollar cáncer, comparada con pacientes que presentaron una menopausia natural a los 55 años. En general el riesgo de cáncer aumenta 3% por año de retraso en la edad de la menopausia (27).

Hormonas sexuales endógenas y el riesgo de cáncer

Estrógenos

Estradiol es considerado el estrógeno endógeno más activo circula en la sangre ya sea libre o bien unido a una proteína, la albúmina. En la menopausia la estrona es la fuente de estradiol circulante, y el sulfato de estrona es el estrógeno circulante más abundante (28).

Anticonceptivos orales

Los anticonceptivos orales fueron introducidos en 1960, son utilizados por millones de mujeres. La mayoría de los anticonceptivos son combinaciones de etinil estradiol y progestina. En un estudio se incluyeron 53,297 pacientes con cáncer y 100,239 pacientes sin cáncer, donde no fue estadísticamente significativo el tiempo de uso y el riesgo de cáncer, así como tampoco el uso después de los 45 años. En dos meta análisis, en resumen el tiempo de uso en mujeres jóvenes fue de 1.4 y en mujeres

mayores de 1.5. El incremento mayor se observó en mujeres menores de 35 años. (29,30).

El riesgo de utilización desaparece hasta después de 10 años de suspender su uso, los riesgos relativos son los siguientes de acuerdo al tiempo de utilización: 1-4 años RR 1.16, 5- 9 años RR 1.07, 10-14 años RR 0.98 y más de 15 años RR 1.03 (27).

Reemplazo hormonal en la menopausia

La posible relación entre anticonceptivos y cáncer de mama se ha investigado durante los últimos 30 años y se concluyen en 6 meta análisis, los datos de los estudios aleatorizados han confirmado las relaciones epidemiológicas de la terapia hormonal con un aumento del cáncer de mama (31). Meta análisis llegan a la conclusión que tiene poco o ningún aumento en comparación con mujeres que nunca han tenido terapia de reemplazo obteniendo los siguientes riesgos relativos desde 1.07 a 1.14, duración de 1 a 4 años RR 1.08, 5 a 9 años RR 1.31, 10 a 14 años RR 1.24 y por más de 15 años de uso RR 1.56 (32).

Susceptibilidad genética

Síndromes Hereditarios

La proporción de cáncer de mama secundaria a esta causa, es del 10% los genes más asociados son BRCA 1 y BRCA 2, ubicados en los cromosoma 17 y 13 respectivamente (32,33).

En el estudio de Nurses Health Study se incluyeron 2389 pacientes con cáncer de mama entre 1976 y 1988, el riesgo relativo por edad ajustada asociado a historia materna de cáncer de mama fue 1.8 (34). El riesgo se eleva a 2.1 si se diagnosticaba antes de los 40 años. Si se tiene una hermana con cáncer se eleva a 2.3 y si se tiene madre y hermana RR 2.5. El riesgo de desarrollar cáncer de mama a los 70 años para una mujer de 30 años con antecedente de madre y hermana se calculó del 17.5%, llegando a la conclusión de que estas familias tienen una herencia autosómica dominante (35).

Estas familias representan un grupo heterogéneo de síndromes como el Síndrome de Li-Fraumeni (predisposición para sarcomas, cáncer de pulmón, SNC, leucemias y linfomas), Síndrome de Cowden (síndrome que incluye lesiones mucocutáneas,

gastrointestinales y mamarias) y finalmente un síndrome llamado “cáncer de mama temprano” en el que se desarrolla cáncer de los 20 a 30 años (35). Las bases moleculares para el síndrome de Li-Fraumeni se encuentran en la mutación de p53, el gen mutado en el Síndrome de Cowden es PTEN, deleciones raras como CHEK2 también aumenta el riesgo de cáncer. La susceptibilidad en el cromosoma 17 fue llamada BRCA 1 en 1994, un segundo locus de susceptibilidad de se encuentra en el cromosoma 13q y clonado en 1995 llamado BRCA2 (36).

En la siguiente tabla se resumen los factores de riesgo de acuerdo a su riesgo relativo (37):

Tabla 1

Riesgo Relativo <2	Riesgo Relativo 2-4	Riesgo Relativo >4
Menarca temprana Menopausia tardía	Familiar de primer grado con cáncer	Mutación BRCA1 y BRCA 2
Nuliparidad	Mutación CHEK2	Carcinoma lobulillar in situ
Estrógenos + Progesterona	Enfermedad proliferativa	Hiperplasia Atípica
Terapia hormonal de reemplazo	Densidad Mastográfica	Exposición a radiación ionizante < 30 años
Consumo de Alcohol		
Obesidad en menopausia		

DeVita, V, Lawrence T, Rosenbert S. Cancer Principles and Practice of Oncology. 9ª ed. Cap 106 LWW 2011.

Patología de Cáncer de Mama

El cáncer de mama constituye un grupo heterogéneo, que difiere en cuanto a presentación, características radiográficas, patológicas y potenciales biológicas. El subtipo biológico más frecuente, por mucho es el carcinoma ductal. 90% del carcinoma invasor se encuentra asociado a carcinoma in situ.

Histológicamente los carcinomas se dividen en dos grandes grupos: carcinoma invasor y carcinoma in situ. Este esquema de clasificación se basa en el patrón de crecimiento y también en las características citológicas (38).

Tabla 2 Clasificación de la OMS para tumores malignos de mama

Carcinoma In Situ	Carcinoma Invasor
Carcinoma Ductal in Situ	Carcinoma Ductal Invasor
Carcinoma Lobulillar In Situ	Carcinoma lobulillar invasor Carcinoma Tubular Carcinoma invasor cribiforme Carcinoma Mucinoso Carcinoma invasor papilar Carcinoma invasor micropapilar Carcinoma Apocrino Carcinoma Secretor Carcinoma Adenoideo Quístico Carcinoma Metaplásico Carcinoma Neuroendocrino Carcinoma Inflamatorio

Beyzadeoglu M, Ozygit G, Ebruli C. Basic Radiation Oncology, 1st Ed. Cap 7. Springer 2010.

Carcinoma in situ: Células epiteliales malignas se encuentra limitadas a la membrana basal del ducto y acino.

Carcinoma invasor: Células neoplásicas atravesaron la membrana basal y muestran afección del estroma, por consiguiente el cáncer invasor puede afectar el espacio linfovascular, habilidad para metastatizar a ganglios linfáticos y finalmente órganos a distancia.

Carcinoma Ductal Infiltrante

Es el carcinoma invasor más común, constituye del 70 al 80%, con un rango amplio, que no tiene características específicas de otros subtipos. A su vez del 70-80 % del carcinoma ductal invasivo son receptores de estrógenos positivos, del 60-70% son positivos para receptores de progesterona y finalmente del 15-30% son her2neu positivos (39).

Presentación Clínica

Se presenta como tumor palpable, anormalidades mamográficas, o ambas. En raras ocasiones se acompaña de Enfermedad de Paget (9).

Curso Clínico y pronóstico

Los carcinomas ductales invasores tienen el peor pronóstico, existen subtipos con pronóstico favorable (9).

Carcinoma Lobulillar

Constituye el segundo subtipo en frecuencia, constituye 5-10% de los carcinomas invasores. Los carcinomas lobulillares invasores se caracterizan por multifocalidad ipsilateral y con más frecuencia bilateral en comparación de otros subtipos invasores con un rango amplio de 6-47% (40).

El carcinoma lobulillar in situ coexiste en carcinoma lobulillar invasor aproximadamente 70-80% de los casos (40).

Presentación Clínica

Se presenta como un tumor palpable o como una anomalía en la mastografía similares a las presentes en el carcinoma ductal, tumor de bordes mal definidos, con borde espiculado (40). Otra característica es un patrón de metástasis: peritoneal, retroperitoneal, hueso, médula ósea, leptomenígea, gastrointestinal, ovario y metástasis uterinas con más frecuencia (40).

Subtipos Histológicos

Existen varios subtipos pero en porcentaje de presentación son los siguientes: clásico 30%, 22% sólido, 19% alveolar y 29% mixto (41). Finalmente el tipo pleomórfico es el más raro (42).

Clásicamente los carcinomas lobulillares invasores muestran expresión del 70-95% de receptores de estrógenos, 60-70% de receptores de progesterona, her2neu negativo, solo en caso de subtipo pleomórfico (43). El subtipo pleomórfico frecuentemente expresa receptores para estrógenos y progesterona, pero también anomalías como her2neu, myc y p53, lo que se relaciona con mal pronóstico (44,45).

Características de carcinoma lobulillares y ductales

Una pequeña proporción de carcinomas invasores no pueden ser clasificables entre ductal y lobulillar, constituyen cerca del 4% (46). Estas lesiones se clasifican como mixtas, se deben identificar mediante inmunohistoquímica E-caderina y citoqueratina 8 (47).

Factores Pronósticos Histopatológicos

Actualmente existe interés en identificar marcadores biológicos, moleculares y genéticos que sean útiles para determinar el pronóstico de los pacientes con cáncer de mama invasor.

Estado ganglionar axilar

Actualmente se considera el factor pronóstico más importante ya que ayuda a determinar el tiempo libre de enfermedad y supervivencia global de acuerdo al número de ganglios afectados (48). Los resultados del estudio NSABP revelan una supervivencia a 5 años de 82.8% con ganglios negativos, 73% de 1 a 3 ganglios positivos, 45.7% de 4 a 12 ganglios positivos y 28.4% para más de 13 ganglios positivos (49,50,51,52).

Tamaño Tumoral

El tamaño tumoral es de los predictores más importantes para metástasis a distancia, tiempo libre de enfermedad y supervivencia global, el tamaño tumoral se correlaciona con la presencia de probabilidad de afección de ganglios axilares, Rosen et al, reportó una supervivencia libre de enfermedad del 88% para tumores menores de 1cm, 72% para tumores de 1.1cm a 3.0cm, 59% para tumores de 3.1cm a 5.0cm (53).

Micrometástasis

La influencia en enfermedad microscópica en ganglios linfáticos es objeto de estudios más recientes donde se han identificado en ganglios centinela hasta 95% de los casos, el índice de falsos negativos es menor del 10% (54).

Hasen et al. Valoró el ganglio centinela en 696 mujeres por tinción de hematoxilina y

eosina e inmunohistoquímica con una mediana de seguimiento de 38 meses, con un tamaño de metástasis de <2mm vs >2mm, que se consideró como un factor pronóstico pero sin mejoría en la supervivencia (55).

Tipo Tumoral

El subtipo histológico demostró ser un factor pronóstico, el subtipo tubular, mucinoso y medular mostraron tener un pronóstico más favorable comparado con el carcinoma ductal. Las estirpes de peor pronóstico incluyen: metaplásico, indiferenciado y otros subtipos menos frecuentes (53).

Receptores de Estrógenos y Progesterona positivos

Múltiples estudios han demostrado que los pacientes con receptores hormonales positivos tienen un aumento significativo en la supervivencia global, a 10 años la supervivencia fue de 65.9%, significativamente mejor en comparación del 56% con receptores hormonales negativos. Los tumores que expresan ambos receptores de estrógenos y progesterona tienen un mejor beneficio con la terapia normal (56).

Her2neu

El protocolo oncogen her2neu se encuentra localizado en el cromosoma 17, es una glicoproteína transmembrana que tiene actividad tirocin quinasa y es homólogo a EGFR, se sobre expresa en el 30% de los cáncer de mama. La sobre expresión de esta proteína está asociada mayor agresividad del tumor y disminución del tiempo libre de enfermedad (57).

Signos y Síntomas

El signo o anormalidad más temprana se detecta por mastografía antes que sea detectada por autoexploración o médico. Tumores de mayor tamaño cursan indoloros. Síntomas menos frecuentes son alteraciones en la arquitectura de la mama: sudoración, adelgazamiento de la piel, distorsión, enrojecimiento, descamación, alteraciones en el pezón como retracción, ulceración o descarga espontánea. Típicamente el dolor no es un indicio de una etapa temprana.

Tabla 3 signos y síntomas cáncer mama

Tumor	Móvil No Doloroso Unilateral Bordes Mal Definidos Irregular y difícil de palpar
Dolor	90% sin dolor al momento de diagnóstico Presentación en estadios avanzados.
Descarga por pezón	Infrecuente Unilateral Características sanguinolentas
Edema de piel en la mama	El tumor alcanza los linfáticos superficiales de la dermis que pasan a través de los vasos dentro de los ligamentos de Cooper. Los linfáticos son obstruidos, el drenaje linfático se encuentra dañado y el edema solo se manifiesta en la piel.
Ulceración de la piel y eritema	Las células tumorales primero invaden la fascia profunda, después el músculo pectoral y pared torácica en estadios localmente avanzados.
Adenopatías axilares	
Sudoración anormal en brazo	El drenaje linfático se encuentra dañado secundario a obstrucción con células tumorales, resultando linfedema (58).

Beyzadeoglu M, Ozygit G, Ebruli C. Basic Radiation Oncology, 1st Ed. Cap 7. Springer 2010.

Screening

Algunas naciones tienen límite de edad a los 70 años para el tamizaje de cáncer de mama, sin embargo, teniendo en cuenta la presentación clínica y biológica en pacientes ancianas, el valor predictivo positivo de la mastografía, y su sensibilidad,

que se incrementa con la edad, expertos en salud pública han sugerido que el cribado se debe extender hasta los 75 años, en aquellas mujeres que gocen de buena salud (59,60).

Por otra parte la Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica (SIOG) y la Sociedad Europea de Especialistas en Cáncer de Mama (EUSOMA) concluyeron que existen datos insuficientes sobre el efecto del tamizaje de la mastografía en la mortalidad relacionada con cáncer de mama en pacientes de 70 años o mayores. Mientras que la evidencia directa es deficiente, los estudios sugieren que la reducción de la mortalidad se puede lograr con costo-beneficio hasta los 74 años, además está recomendado en varios países de Europa. En la ausencia de un beneficio en la supervivencia global, de cualquier manera el tamizaje a los 70 años debe ser decisión del clínico que valore a la paciente, basado en riesgos y beneficios del tamizaje, preferencia de la paciente y esperanza de vida (8,61).

Diagnóstico y Biopsia

La presencia o ausencia de carcinoma en una lesión sospechosa clínica o mastográfica, se determina mediante una toma de biopsia. El estudio de más alta sensibilidad es la resonancia magnética con una sensibilidad de 88.1%, especificidad del 67.7% (62) y la mastografía con una sensibilidad del 70-75%, aunque varía de acuerdo a la densidad del tejido mamario (63).

Estadificación

La estadificación se refiere a agrupar a las pacientes de acuerdo a la extensión de su enfermedad, es útil en los siguientes casos: 1 Determinar el tratamiento individualizando a cada paciente, 2 estimar el pronóstico y 3 comparar los resultados de los diferentes tratamientos.

DEFINICIONES TNM (64)

Tabla 4 T (Tumor)

TX	Tumor no puede ser evaluado
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma In Situ
Tis DCIS	Carcinoma Ductal In Situ
Tis DLIS	Carcinoma Lobular In Situ
Tis Paget	Enfermedad de Paget del pezón, no asociado a carcinoma invasor
T1	Tumor menor de 2cm en su más grande dimensión
T1mi	Tumor menor de 1mm en su más grande dimensión
T1a	Tumor de .1cm a .5cm en su más grande dimensión
T1b	Tumor de .5cm -1cm en su más grande dimensión
T1c	Tumor de 1cm -2 cm en su más grande dimensión
T2	Tumor mayor de 2cm pero no más de 5cm en su más grande dimensión
T3	Tumor mayor de 5cm en su mas grande dimensión
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a pared torácica, ulceración de la piel
T4a	Extensión a pared torácica, no incluyendo solo músculo pectoral adherencia o invasión
T4b	Ulceración de la piel, piel de naranja
T4c	Incluye T4a y T4b
T4d	Carcinoma inflamatorio

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347-76

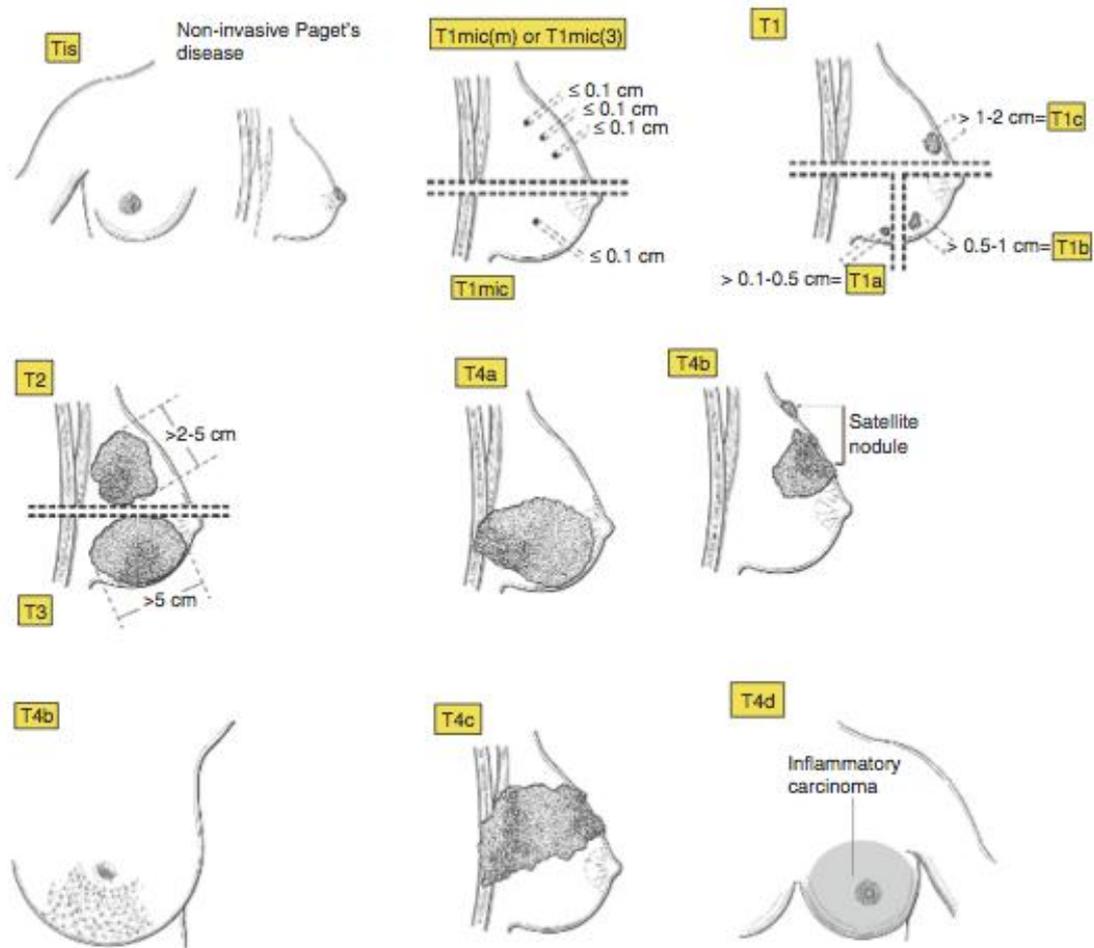


Figura 1 Definiciones de T

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347-76.

Tabla 5 Ganglios linfáticos (N)

Nx	Ganglios linfáticos regionales no se pueden valorar
N0	No se encuentran ganglios linfáticos regionales
N1	Ganglio o ganglios linfáticos móviles ipsilaterales en los niveles I y II axilares
N2a	Ganglios linfáticos ipsilaterales en los niveles I y II, clínicamente fijados a otras estructuras
N2b	Metástasis clínicamente detectadas ipsilaterales en cadena mamaria interna y ausencia clínica de ganglios axilares
N3a	Metástasis ipsilaterales infraclaviulares
N3b	Metástasis ipsilaterales en cadena mamaria interna y axila

N3c**Metástasis ipsilaterales supraclaviculares**

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347-76

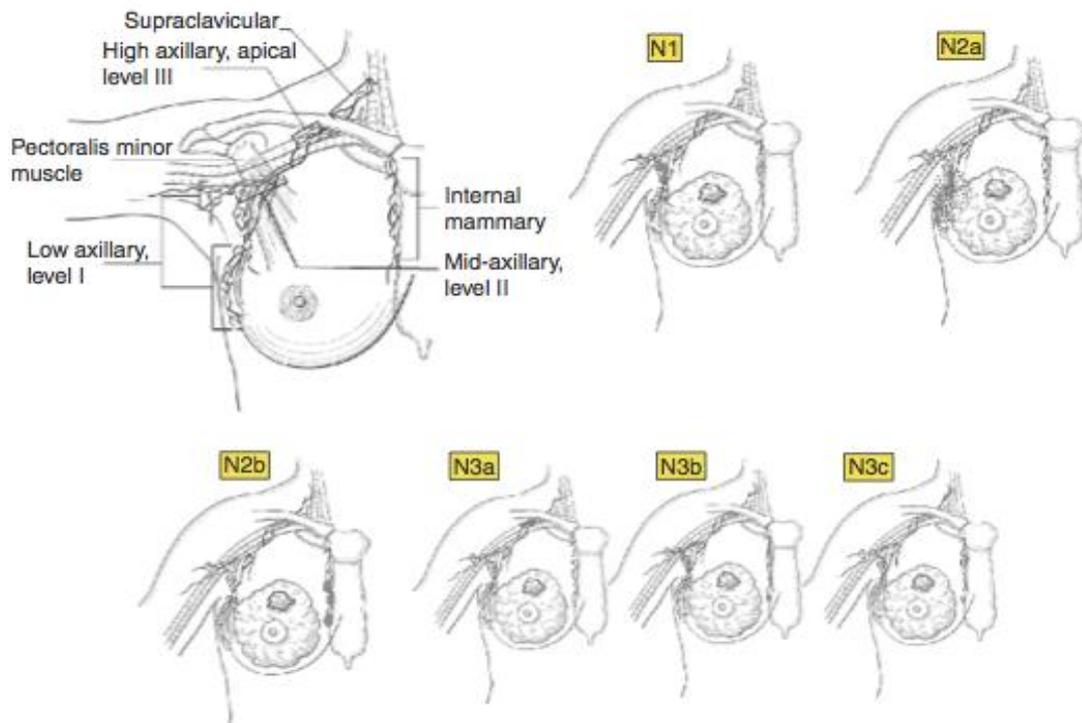


Figura 2 Definiciones de Ganglios linfáticos

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347-76

Tabla 6 Metástasis (M)

M0	Ausencia de metástasis
M1	Metástasis documentadas por estudio radiológico.

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347-76

Tabla 7 Definición de Grupos pronósticos

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

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347-76

Tabla 8 Supervivencia de acuerdo a estadio clínico (64)

	0	1	2	3	4	5
0	100	99.2	98.1	96.7	94.9	92.7
I	100	98.8	96.8	94.2	91.3	87.8
IIA	100	97.8	94.4	90.0	85.7	81.4
IIB	100	97.2	91.7	85.9	80.0	74
IIIA	100	96.5	88.8	80.9	73.5	66.7
IIIB	100	85.7	70.1	58.5	49.0	41.0
IIIC	100	93.6	80.3	68.7	58.6	49.3
IV	100	61	43.5	30.1	21.7	14.8

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347-76.

Principios de Tratamiento

Cirugía

La mayoría de las pacientes de la tercera edad toleran la cirugía conservadora de mama y mastectomía como lo hacen las pacientes jóvenes, la edad avanzada por sí misma, no es un factor de riesgo para tratamiento quirúrgico (65,66). El factor de mayor influencia para morbilidad y mortalidad anestésica es la presencia de comorbilidades no la edad (67).

La disección axilar históricamente ha establecido su rol para la estadificación y cura del cáncer. La disección alarga el tiempo de la cirugía y prolonga el período anestésico y mayor riesgo de complicaciones que la determinación del ganglio centinela (68). Se realizó un estudio por el Grupo Internacional de cáncer de mama en mujeres mayores de 60 años con axila clínicamente negativa y cáncer en estadio temprano, comparado con el resultado de axila negativa después de QT vs no realizar disección axilar. Todas las pacientes tuvieron respuesta a tratamiento hormonal con tamoxifeno, desafortunadamente por el tiempo lento de inclusión de las pacientes se cambió el objetivo a valorar la calidad de vida. En total se incluyeron a 447 pacientes con una mediana de edad de 74 años, con un índice bajo de recurrencia del 2% en pacientes que respondieron a tratamiento con tamoxifeno (69).

Tratamiento médico primario

Estudios no aleatorizados publicados en 1980 (St. George's Hospital, CRC Elderly trial, GRETA, EORTC 10851) (70,71,72,73,74) sugieren que el tratamiento con tamoxifeno era similar a la cirugía como tratamiento primario en pacientes con cáncer de mama de edad avanzada. El primer estudio fue el del Hospital San Jorge (70) que concluyó que la cirugía debía de dejarse en caso de falla del tratamiento con tamoxifeno. El estudio del hospital Nottingham (71) mostró que las mujeres tratadas con cirugía más tamoxifeno tenían hasta un 70% libre de recaída en comparación del 47% que solo recibió tamoxifeno.

El estudio aleatorizado del Grupo de trabajo para el Cáncer de Mama (72) en ancianas mostró que la calidad de vida y la supervivencia no fueron similares con solo tamoxifeno o solo cirugía, las pacientes con solo tamoxifeno necesitaron cambio de tratamiento secundario a progresión de la enfermedad.

Un estudio del grupo de investigación del tratamiento con hormonoterapia en ancianos para el tratamiento del cáncer, mostró que los índices del tiempo libre de enfermedad o tiempo libre de progresión fueron más cortos en pacientes que solo recibieron tratamiento con tamoxifeno, mientras que las tasas de supervivencia en general fueron similares (73,74).

Datos extensos sugieren que el tiempo libre de enfermedad y la calidad de vida son el objetivo en el tratamiento de cáncer de mama en mujeres ancianas. La calidad de vida puede diferir enormemente si una mujer vive con o sin desarrollo de cáncer, con síntomas de progresión o recaída, lo que debe considerarse al momento de la elección del tratamiento inicial.

Finalmente el más convincente es la revisión de Cochrane (74) que concluyó que la terapia endocrina es inferior a la cirugía, con o sin terapia endocrina, para el control local en pacientes ancianas con buena condición, aun si la cirugía no resulta significativamente mejor en la supervivencia global.

Esto sugiere que la terapia endocrina debe sugerirse para pacientes con receptores para estrógenos positivos, que no estén medicamente condicionadas o no acepten la cirugía, con el advenimiento de los nuevos inhibidores de la aromatasas, agentes más efectivos que el tamoxifeno en los escenarios de adyuvancia y enfermedad metastásica (76,77,78).

Radioterapia

La radioterapia juega un papel esencial en el manejo del cáncer de mama ya que erradica la enfermedad subclínica después de una resección de tumor macroscópico. La radiación reduce la recurrencia local e incrementa el tiempo de supervivencia específica de cáncer de mama en pacientes con estadios clínicos tempranos después de cirugía conservadora o mastectomía (79).

Objetivos de la radioterapia y probabilidad de curación

En la radioterapia radical el objetivo principal es la esterilización completa de cualquier célula tumoral. El índice de muerte celular es aleatorio, lo que significa que cada célula tumoral tiene las mismas probabilidades de sobrevivir a la radiación, esta probabilidad depende de la dosis administrada. Después de los 2 primeros Gy por fracción, el 50% de las células sobrevive, hasta llegar a 30 fracciones de 2 Gy, en donde la probabilidad de supervivencia es de 9×10^{-10} . Estas correlaciones tienen algunas implicaciones clínicas en primer lugar: no hay ninguna dosis que de una probabilidad de supervivencia cero, incluso después de una gran dosis existe una probabilidad, posiblemente pequeña de supervivencia de cada célula (80).

Modelo lineal cuadrático (58)

Este modelo fue desarrollado por Douglas y Fowler en 1972 para calcular la muerte celular secundario a tratamiento con radiación ionizante y formado por dos componentes, un componente lineal y otro cuadrático

Coefficiente α

El componente alfa es el coeficiente lineal y representa el porcentaje de células que no pueden repararse por sí mismas después de un golpe de radiación. La muerte mitótica y apoptótica son las más frecuentes.

Coefficiente β

Es el componente cuadrático, corresponde a las células que detienen su división después de más de un golpe de radiación, pero aún se pueden reparar. La muerte

mitótica es la más frecuente.

Usos del modelo lineal cuadrático

Formular fraccionamientos equivalentes

Calcular sesiones adicionales cuando existe interrupción en el tratamiento con RT

Obtener información para efectos agudos y tardíos del tratamiento

El coeficiente α/β tiene dos objetivos principales: el primero es para los cambios cosméticos que es de 3.4 y para tumores de mama 4.6, lo que justifica un tratamiento hipofraccionado.

Radiobiología Tumoral (80)

Tabla 9 5 R's de radiobiología para explicar los efectos de la radioterapia

Factor Radiobiológico	Mecanismo de efecto de respuesta	Relevancia Clínica
Radiosensibilidad	Radiosensibilidad extrínseca difiere entre células tumorales y tejidos normales y fuertemente determina la fracción final de supervivencia	Se puede contar como una respuesta variable dependiendo del tumor
Reparación	Las células pueden diferir en su capacidad para reparar el daño al DNA, en particular después de una dosis baja de radiación. Reparar es usualmente más efectivo en estado no proliferativo. El proceso de reparación que necesita al menos 6 horas.	Reparar es la respuesta más tardía de los tejidos dando pequeñas fracciones. Hiperfraccionamiento puede ser ventajoso. Los tratamientos necesitan ser separados para evitar la reparación
Repoblación	Las células supervivientes de algunos tumores y en "respuesta aguda", los tejidos normales proliferan más rápidamente.	En un tratamiento acortado en tiempo (fraccionamiento acelerado) puede tener la ventaja de que se puede evitar la fase gap.
Reoxigenación	Células con hipoxia, que se encuentran principalmente en tumores, que son relativamente resistentes a la radiación. Las células hipóxicas sobrevivientes se reoxigenan y se convierten en radiosensibles, como procedimiento de tratamiento.	Tratamientos muy cortos en tiempo, pueden conducir a persistencia de células hipóxicas. El tratamiento de la anemia es esencial para optimizar la respuesta tumoral.
Redistribución	Las células pueden encontrarse en fase proliferativa son relativamente resistentes. Entre cada fracción de tratamiento las células se redistribuyen a otras fases del ciclo celular.	Los tratamientos con un espacio estrecho entre tratamientos pueden conducirnos a una resistencia de células en fases menos sensitivas.

Barret A, Dobbs, Roques T. Practical Radiotherapy Planning. 4th Ed, cap 3, Hodder Arnold 2009

Fraccionamiento en Radioterapia (81)

Tabla 10 Tipos Fraccionamiento para Radioterapia

Fraccionamiento	Racional	Modo de entrega	Respuesta en Tumor	Efecto agudo órganos de riesgo	Efecto tardíos órganos de riesgo
Hiperfraccionamiento	Los tumores se parecen a tejidos sanos.	Múltiples sesiones diarias menores de 2Gy, dando más fracciones para incrementar dosis total	Incrementa muerte celular del tumor	Aumentado	Aumentado
Acelerado	La repoblación acelerada en tumores puede disminuir la proliferación.	Reducción del tiempo total de tratamiento. Intervalo de 6 horas entre sesión	Aumenta muerte celular tumoral	Aumentada	Mínimamente aumentada
Hiperfraccionamiento Acelerado	Combina las ventajas de hiperfraccionamiento y acelerado	Beneficio de este esquema, ya sea con una dosis total menor o un menor tiempo de tratamiento	Incremento muerte celular tumoral	Aumentada	Disminuida o igual
Hipofraccionamiento	Puede ayudar a disminuir la radioresistencia. Si es posible para algunos sitios anatómicos donde los órganos de riesgo toleran poca dosis de radiación. Reduce el tiempo global eliminando la proliferación	Disminuye el número de sesiones aumentando dosis por sesión, candidato para volúmenes de tratamiento y de alta precisión.	Igual o incremento de muerte celular	Igual o aumentado	Incrementa si dosis no se altera.

Barret A, Dobbs, Roques T. Practical Radiotherapy Planning. 4th Ed, cap 3, Hodder Arnold 2009

Biomarcadores que predicen la respuesta a la radioterapia en cáncer de mama

Los biomarcadores son factores intrínsecos que brindan información acerca del resultado global, independientemente de la terapia. Los ejemplos más conocidos incluyen los receptores de estrógenos y el factor de crecimiento epidérmico 2, los cuales predicen la respuesta al tratamiento hormonal.

Múltiples biomarcadores se han relacionado a la respuesta con radioterapia, en cáncer de mama, los niveles de expresión de la proteína de reconocimiento y unión Holliday (HJURP) y mRNA pueden predecir la supervivencia después del término de tratamiento con radioterapia, alta concentración citoplasmática de peroxirredoxina-I se correlacionó con aumento de recaída locorregional (82).

Subtipos de cáncer de mama y su respuesta a Radioterapia

Correlacionan los perfiles genéticos, que permitieron una clasificación molecular.

La expresión génica de los diferentes subtipos de lo clínico y patológico, sugieren la idea de que los subtipos de cáncer de mama tienen fuertes diferencias en cuanto a la biología celular, comportamiento tumoral y pueden tratarse como enfermedades diferentes. Aunque la expresión de los receptores sigue siendo el estándar de oro para la clasificación. El sistema de definición de los subtipos aun depende de la expresión de los 3 marcadores que son: receptores de estrógenos, progesterona y her2neu. Los subtipos luminales A y B incluyen los receptores de estrógenos y progesterona positivos. El subtipo her2neu consiste en tener una baja expresión de receptores hormonales, pero sobreexpresión de her2neu. El tipo basal es típicamente categorizado por inmunohistoquímica como triple negativo, teniendo muy bajo o niveles muy bajos de expresión de receptores de estrógenos, progesterona y her2. Aunque aún faltan más biomarcadores para poder determinar la respuesta a radioterapia, los subtipos que tienen menor respuesta a radioterapia adyuvante son her2 y triple negativo (83).

Radioterapia en Carcinoma Ductal In Situ

La eficacia de la radiación en reducir la recurrencia local se ha demostrado en múltiples artículos pero los 4 más importantes son: NSABP B-17, EORTC 1053, SweDICS, UK/ANZ DCIS, (84,85,86,87,88) comparando los resultados de las pacientes

que se les realizó lumpectomía mas radioterapia vs lumpectomía sin radioterapia. El estudio de Swe DCIS (86) incluyó a 1067 pacientes, con 8.4 años de seguimiento, con dosis mínima de 48 hasta 54Gy, con fraccionamiento convencional, con disminución del riesgo relativo de recurrencia para enfermedad in situ del 48% y 41% para enfermedad invasiva, el segundo estudio más grande fue el EORTC 10853 (84) con 1010 pacientes, seguimiento de 10.4 años, dosis de 50Gy/25 sesiones, con resultado de riesgo relativo para recurrencia local para enfermedad in situ de 48% y 42% para enfermedad invasora. Pero el estudio del NSABP B-17 (82,83) con 818 pacientes y 17.3 años de seguimiento, dosis convencional de 50Gy/ 25 sesiones con resultados similares a estudios previos, con reporte de riesgo relativo para recurrencia en enfermedad in situ 47% y enfermedad invasora de 52%.

Una reducción importante del riesgo de recaída local se observó independientemente de la edad al momento del diagnóstico, estado de los márgenes quirúrgicos, características del tumor como grado y multifocalidad (88).

Cirugía conservadora de mama

Existen 6 estudios prospectivos aleatorizados que compararon cirugía conservadora versus mastectomía. Aunque es importante mencionar que solo de los 6 estudios dos de ellos, no tenían límite de edad.

En la siguiente tabla se resumen estos estudios (89,94):

Tabla 11 Estudios que demuestran disminución de recaída local en cirugía conservadora.

	IGR	Milan	NSABP B-06	NCI	EORTC	DBCG 82TM
# pacientes	179	701	1211	237	868	793
Tumor (cm)	<2	<2	<4	<5	<5	No especificado
Axila	cN0-1 ^a	cN0	cN0-1	pN0-1	pN0	No especificado
Edad	<70	<70	Sin límite edad	Sin límite edad	<70	<70
Cirugía	MRM vs Tumorectomía + DRA + RT	Cirugía Halsted vs Cuadrantectomía + DRA + RT	Mastectomía Total + DRA vs lumpectomía + DRA + RT	MRM vs lumpectomía + DRA + RT	MRM vs lumpectomía + DRA + RT	MRM vs lumpectomía + DRA + RT
Incremento	15Gy	10Gy	No incremento	10-20Gy	25Gy	10-25Gy
Seguimiento (años)	15	20	20	18	10	20
Objetivo	RL 13% vs 18% P=.44	RL 9% vs 2% P <.001	RL 3% vs 10%	RL 22% vs 0%	RL 20% vs 12% P= .11	5% vs 7% p=.16
	OS 73 % vs 65% P=.19	OS 59% vs 58% P=1.0	OS 46% vs 47% P=.23	OS 54% vs 58% P=.67	OS 65% vs 66% P=.11	58%vs 51% p=.20

Arriagada R, Le MG, Rochard F, et al. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. J Clin Oncol 1996;14:1558-64, Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst Monogr 1992;(11):19-25. Blichert-Toft M, Nielsen M, Duing M, et al. Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-year follow-up of the Danish randomized DBCG-82TM protocol. Acta Oncol 2008;47:672-81. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med 2002;347:1233-41, Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, et al. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial. Cancer 2003;98:697-702. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. J Natl Cancer Inst 2000; 92:1143-50.

Abreviaturas: IGR Instituto Gustave- Roussy, DBCG The Danish Breast Cancer Cooperative Group, DRA Disección Radical Axila, MRM Mastectomía Radical Modificada, CC cirugía conservadora, RL Recurrencia Local, OS supervivencia global

Múltiples estudios aleatorizados demostraron que dar radioterapia a la mama después de una cirugía conservadora disminuye significativamente el riesgo de recurrencia local.

Estos beneficios se observaron en todas las pacientes independientemente del estado ganglionar. Para las pacientes con ganglios negativos la radioterapia redujo cualquier recurrencia en un 15.4% y mejoró la supervivencia 3.3%. Para las pacientes con ganglios positivos la radioterapia dio una reducción de 21.2% y mejoró la supervivencia en 8.5% (95).

En resumen las tasas de control local demostraron que las pacientes que no recibieron radioterapia adyuvante como pacientes mayores de 70 años o más, con tumores pequeños, ganglios negativos y receptores de estrógenos positivos quienes solo recibieron tratamiento hormonal. La preferencia del paciente, capacidad para tolerar la terapia hormonal, presencia de comorbilidades son factores importantes que se deben considerar para la toma de decisión (96).

Toxicidad RT (97)

Los cambios en la piel se presentan en 90% de las pacientes que reciben tratamiento con radioterapia, los cambios durante el tratamiento son el resultado de la lesión de la epidermis. El eritema es el resultado de los cambios en la permeabilidad de los capilares. La descamación es consecuencia del daño de la capa basal de la epidermis. Después de dosis de 20-25Gy existe una reducción de células en mitosis de la capa basal. Esta es la Clasificación de Radioepitelitis de acuerdo a la RTOG (Radiation Therapy Oncology Group).

Tabla 12 Descripción de la toxicidad cutánea secundaria a radioterapia para cáncer de mama

Puntaje Toxicidad	0	1	2	3	4
Descripción	Sin alteraciones	Descamación seca Eritema Leve	Eritema Moderado Descamación en parches confinados a pliegues de la piel Edema Moderado	Descamación en parches más allá de los pliegues Sangrado inducido por trauma o abrasión	Necrosis de la piel

Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31:1341–1346

Técnicas de radiación de Mama

Un tratamiento estándar de radioterapia a mama consiste de 50 a 50.4Gy en 25 a 26 sesiones de tratamiento, seguido dependiendo de las características de las pacientes de 10-16 Gy de incremento en el lecho quirúrgico. Numerosas técnicas alternativas de radiación se han desarrollado, todas con el propósito de disminuir los tiempos de tratamiento y la exposición a órganos de riesgo (96).

Hipofraccionamiento

Hipofraccionamiento se define como un aumento de las dosis por fracción, acortando el tiempo global de tratamiento. Este concepto se concibió en 1960, pero inicialmente se asoció con alto índice de efectos adversos tardíos (96).

Existen múltiples estudios pero los que se comentarán son enfocados en pacientes mayores de 70 años.

El primero de ellos es un estudio retrospectivo que se publicó en 1995 (98) el objetivo del estudio era valorar la eficacia de tratamiento combinado de

hormonoterapia con tamoxifeno y radioterapia con esquema hipofraccionado. El estudio se realizó en el Departamento de radioterapia en el Instituto Curie, se evaluó de Enero de 1988 a Febrero de 1994, con un seguimiento de 36 meses. El tratamiento se aplicó con unidades de cobalto 60. Dentro del estudio se incluyeron a 70 pacientes, con una mediana de edad de 81 años. La dosis de radioterapia fue de 27.5Gy a 30Gy, en 5 ó 6 sesiones una vez por semana junto con tamoxifeno 20mg diarios. De las 70 pacientes: 12 pacientes con tumores T1 (17%), 26 con tumor T2 (37%), 12 con tumor T3 (17%) y 19 con tumor T4 (27%). 40 pacientes con ganglios negativos al momento del diagnóstico, 25 pacientes con N1 (36%) 2 pacientes con N2. Los resultados:

Se presentó respuesta completa con hormonoterapia en 7 pacientes (11%), respuesta parcial en 11 pacientes (17%), menos de respuesta parcial en 26 pacientes (41%) y sin respuesta en 20 pacientes (31%). En cuanto a la radioterapia fue muy bien tolerada por el 87% de las pacientes, 7 pacientes radioepitelitis G2 y 2 pacientes con radioepitelitis G3. Dentro de los efectos tardíos fueron fibrosis moderada en el sitio del incremento en el lecho quirúrgico. No se documentaron casos de plexopatía braquial, 39% de las pacientes se dio tratamiento a la axila, no evidencia de fracturas costales o neumonitis. A 3 años la supervivencia global fue 87%, la supervivencia específica del 88%. Para control locorregional la mediana de seguimiento fueron 36 meses: los análisis indicaron 81% para T1, T2 con 96%, T3 con 60% y 100% para T4, es importante comentar que las pacientes con T4 a 36 meses solo eran 4. Se presentaron 11 recurrencias locales, de las cuales 8 se presentaron en parrilla costal. La conclusión de este estudio es que debido a la edad de las pacientes es difícil realizar un tratamiento combinado secundario a la presencia de comorbilidades en cuanto a la radioterapia se demuestra altos índices de control locorregional.

El segundo estudio se publicó en 2005 igualmente realizado en el Centro Antoine Lacassagne en Francia (99), el objetivo primario fue evaluar los efectos agudos y subagudos, control local, tiempo libre de enfermedad, supervivencia específica y supervivencia global en pacientes ancianas con cáncer de mama tratadas con radioterapia adyuvante hipofraccionada una vez por semana.

El estudio se realizó de 1987 a 1999, donde se incluyeron un total de 150 pacientes,

con una mediana de edad de 78 años, con enfermedad no metastásica. 43 pacientes (28.5%) se llevaron a mastectomía, por tamaño tumoral, 36% se realizó cirugía conservadora, el tratamiento neoadyuvante se dio con tamoxifeno en 22 pacientes (14.6%), solo 4 pacientes recibieron tratamiento neoadyuvante con quimioterapia.

De acuerdo al tratamiento con radioterapia se prescribió una dosis de 6.5Gy por semana, con unidad de cobalto y acelerador lineal con energía de 6MeV, con tangenciales. A 108 pacientes con cirugía conservadora se les dio un incremento a lecho quirúrgico una dosis de 6.5Gy con electrones de 7-10MeV. Solo 4 pacientes recibieron braquiterapia para el incremento con dosis de 10-15 Gy. La cadena mamaria interna fue irradiada en 48 pacientes (31.8%) si el tumor se encontraba localizado en cuadrantes internos o ganglios axilares positivos.

Los resultados para los efectos tempranos principalmente fue eritema observado en 42 pacientes, radioepitelitis Grado 1, 28 pacientes y grado 2 en 14 pacientes. No se observaron radioepitelitis G3. Los efectos tardíos fueron principalmente fibrosis subcutánea en 59 pacientes.

Para el control local solo 3 pacientes desarrollaron recurrencia local en una mediana de seguimiento mayor de 5 años. No se observó recurrencia local después de 2 años. El tiempo libre de enfermedad el índice fue de 80% a 5 años y 71.5% a 10 años muy relacionado a tumor inicial, afección ganglionar, grado histológico e inmunohistoquímica. En el análisis multivariado el subtipo histológico se consideró como factor pronóstico independiente. La supervivencia global fue 71.6% a 5 años y 46.5% a 10 años. La conclusión del estudio es que el esquema hipofraccionado tiene moderadas reacciones agudas con una aceptable toxicidad tardía, provee excelente control local.

Finalmente el tercer estudio es el más reciente publicado en 2009 (100) igualmente realizado en el Instituto Curie en Francia. El objetivo fue evaluar la supervivencia causa específica, tiempo libre de recurrencia local y supervivencia libre de metástasis en pacientes ancianas con cáncer de mama que recibieron tratamiento adyuvante con radioterapia convencional o hipofraccionada. El estudio se realizó de 1995 a 1999, en este tiempo se incluyeron 367 pacientes mayores de 70 años con enfermedad no metastásica, con estadios T1 y T2 y tratadas con cirugía conservadora de mama. De estas pacientes 317 de ellas recibieron tratamiento con fraccionamiento

convencional y las 50 pacientes restantes tratamiento hipofraccionado. En el esquema convencional recibieron dosis de 50Gy en 25 sesiones y el hipofraccionado 32.5Gy en 5 sesiones, una sesión semanal. Resultados: la mediana de seguimiento fueron 93 meses, las pacientes que se asignaron al esquema hipofraccionado fueron significativamente más ancianas con una mediana de edad de 80 año en comparación con pacientes del brazo convencional con una mediana de 73 años, 310 pacientes tenían receptores para estrógenos y progesterona positivos, 93% pacientes recibieron tamoxifeno y 3% recibieron inhibidor de la aromatasa.

En cuanto al esquema de fraccionamiento de radioterapia, 97% de las pacientes tenían de 70 a 75 años de edad, 86% de 75 a 80 años y solo 37% tenían más de 80 años. En el esquema convencional 58% de las pacientes recibió tratamiento en posición decúbito dorsal y con tangenciales y 42% con decúbito lateral. En comparación con las pacientes con hipofraccionamiento que recibió tratamiento 6% en decúbito dorsal y 94% en decúbito lateral. La supervivencia causa específica para fraccionamiento convencional a 5 años fue 95%, a 7 años 93%. Para el esquema hipofraccionado a 5 años fue de 95%, a 7 años 87%. Los factores pronósticos en el análisis multivariado fueron afección ganglionar, receptores para estrógenos y progesterona positivos e índice mitótico. La supervivencia libre de recurrencia local para tratamiento convencional a 5 años fue 95%, a 7 años 93%, para tratamiento hipofraccionado a 5 años de 94%, a 7 años 91%. La supervivencia libre de metástasis para tratamiento convencional a 5 años de 94%, a 7 años de 92%, para tratamiento hipofraccionado a 5 años fue de 95%, a 7 años 93%, los factores significativos en el análisis multivariado fue T inicial, inmunohistoquímica y SBR. Las reacciones de la piel fueron aceptables para los dos grupos, no se documentó ninguna grado 3. La conclusión de este estudio es que el esquema hipofraccionado es una alternativa aceptable para las pacientes ancianas, pero son necesarios más estudios aleatorizados y mayor seguimiento.

Planteamiento del Problema

La incidencia del cáncer se ha incrementado a nivel mundial, la última edición de cancer figures & facts 2014 (101) reporta que es la segunda causa de muerte en Estados Unidos, solo superado por enfermedades cardíacas, que se traduce en 1 de cada 4 muertes. El porcentaje relativo de supervivencia a 5 años es del 68% en

todos los cánceres en comparación del 47% en 1975. Se tiene un estimado de 232,670 casos nuevos representando 29%, con una mortalidad de 40,000 representando 15%. Hablando de estadísticas mexicanas, la última edición del Registro Histopatológico de neoplasias malignas en 2002(102) reportó 12,169 casos nuevos, los estados de la República con mayor número de casos fueron: Distrito Federal con 40.7%, Jalisco 10%, Nuevo León 9%. En pacientes mayores de 70 años se registraron un total de 1331 casos, representando 11.4%. Rizo et al. (103) realizó un registro hospitalario en el Instituto Nacional de Cancerología de 2000 a 2004, en este período se registraron 20,668 nuevos casos de cáncer, el cáncer de mama fue el más frecuente de todos y representó 17.6%, 3396 nuevos casos de en todos los grupos de edad. Específicamente en pacientes mayores de 70 años se diagnosticaron 342 nuevos casos. En el Centro Oncológico Estatal el cáncer de mama y cáncer cervicouterino son los dos cánceres con mayor incidencia. En el 2011 se tuvieron 392 nuevos casos, en pacientes mayores de 66 años representó 16.8%, en el 2012 , 638 nuevos casos en el grupo de edad de nuestro interés fueron 141, representando 22.1%. Es importante mencionar que las pacientes no solo son portadoras de cáncer, también otras comorbilidades (DM2 e hipertensión arterial sistémica entre otras), por lo que dificulta la movilización de las pacientes. De acuerdo al estadio clínico al momento del diagnóstico, estado funcional y principalmente expectativa de vida a 10 años, se decide la secuencia del tratamiento. Las características histopatológicas de pacientes según el reporte de 2013 de Vetter (104) se reclutaron 151 pacientes, donde en pacientes mayores se encontraron tumores más grandes (1.8- 2.5cm), el subtipo histológico más frecuente fue ductal invasor, con grado de diferenciación bien y moderadamente diferenciado, para la inmunohistoquímica 62% con expresión de receptores de estrógenos y progesterona, 14% con expresión para estrógenos y progesterona negativo, 14.9% con sobreexpresión de la proteína her2neu y 10% triple negativo. La radioterapia adyuvante tiene papel en todos los estadios clínicos, en cirugía conservadora, mastectomía radical, tumor mayor de 4cm, > 3 ganglios positivos, extensión extracapsular, margen quirúrgico menor de 3mm, margen quirúrgico positivo. La dosis necesaria para adyuvancia y control local son 50Gy, se justifica su aplicación porque a 5 años mejora control local hasta 19%, disminución de recurrencia local 70%, disminución a 15 años de la mortalidad 5.4%.

En base a los estudios previamente descritos y características radiobiológicas de la mama, permiten utilizar fraccionamientos alterados y aplicar más dosis por sesión. El fraccionamiento estudiado para el grupo de pacientes mayores de 70 años, permite dar una sesión por semana de 6.5Gy durante 5 semanas, dosis total 32.5Gy que equivale a una dosis biológica equivalente 53.6Gy, que permite a las pacientes mejorar calidad de vida y al mismo tiempo obtener todo el beneficio de la radioterapia. En comparación del fraccionamiento convencional en el cual se aplican 5 sesiones por semana, durante 5 semanas, dosis total 50Gy. En el Centro Oncológico, en el departamento de radioterapia se cuenta con un acelerador lineal que permite aplicar el esquema de tratamiento hipofraccionado y valorar tiempo libre de enfermedad en pacientes mayores de 70 años en comparación del esquema de tratamiento convencional.

Pregunta de investigación:

¿Es similar el tiempo libre de enfermedad y la toxicidad con el esquema de tratamiento hipofraccionado de 32.5Gy en 5 fracciones comparado con el tratamiento de fraccionamiento convencional de 50Gy, en pacientes con cáncer de mama, mayores de 70 años del Centro Oncológico Estatal ISSEMYM, en el período de Marzo de 2011 a Marzo de 2013?

Objetivo general

Valorar el tiempo libre de enfermedad y la toxicidad con el esquema de tratamiento hipofraccionado de 32.5Gy en comparación del tratamiento convencional de 50Gy en pacientes con cáncer de mama, mayores de 70 años del Centro Oncológico Estatal ISSEMYM, en el período de Marzo de 2011 a Marzo de 2013.

Objetivos Secundarios

Determinar epidemiología en centro oncológico estatal 2011-2013

Valorar sitios de recaída

Hipótesis

No existe diferencia entre el tiempo libre de enfermedad y toxicidad en pacientes con cáncer de mama con tratamiento hipofraccionado de 32.5Gy en comparación del tratamiento convencional de 50Gy en pacientes con cáncer de mama, mayores de 70 años del Centro Oncológico Estatal ISSEMYM, en el período de Marzo de 2011 a Marzo de 2013.

Material y Métodos

Diseño del Estudio:

Observacional, cohorte histórica aleatorizada

Población y muestra

El total de pacientes que asistan al Centro Oncológico Estatal durante el período de estudio y cumplan requisitos, con muestreo no probabilístico, de oportunidad y secuencial con asignación aleatoria a grupos de tratamiento. En la cohorte el grupo de expuestos será el sometido a tratamiento de hipofraccionamiento y el de no expuestos será sometido a tratamiento convencional.

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama
- Mayores de 70 años
- Estadios clínicos tempranos (I-IIA)
- Estadios clínicos localmente avanzados (IIB-IIIC)
- Pacientes con enfermedad recurrente local
- Histología ductal, lobulillar
- Subtipos moleculares: luminal A, luminal B, Basal like
- Pacientes con cirugía conservadora
- Pacientes con mastectomía radical

Criterios de no inclusión

- Pacientes que tengan diagnóstico de cáncer de mama estadio clínico IV
- Pacientes menores de 70 años
- Pacientes con antecedente de radioterapia previa a tórax
- Pacientes con enfermedades de la colágena
- Pacientes que no reciban radioterapia en contexto de adyuvancia

Criterios de exclusión

Todos los pacientes que no cumplan con los criterios de inclusión.

Operacionalización de variables

Tiempo Libre de progresión: se define como tiempo desde que inicia tratamiento hasta que produce una recaída, caracterizado por signos o síntomas locales o sistémicos

Tipo de fraccionamiento: se define como tipo de esquema de tratamiento en radioterapia. Es un tipo de variable cuantitativa. Escala de medición cantidad de fracciones.

Fraccionamiento convencional: se define como esquema de tratamiento estándar, con una dosis diaria de 1.8 a 2Gy por día de lunes a viernes, es un tipo de variable cuantitativa. La escala de medición Gy por sesión.

Hipofraccionamiento: se define como esquema de tratamiento alternativo, caracterizado por una dosis mayor por sesión en menor tiempo, es un tipo de variable cuantitativa. La escala de medición Gy por sesión.

Toxicidad: se define como efecto adverso secundario a recibir tratamiento con radioterapia, dependiendo de la dosis recibida. Es un tipo de escala ordinal. Su medición se da por la escala de la RTOG.

Radioepitelitis grado 0: se define sin lesión respecto al resto.

Grado 1: presencia de eritema, descamación seca y disminución de la sudoración.

Grado 2: eritema brillante, descamación en parches y edema moderado.

Grado 3: descamación confluyente más allá de los pliegues, sangrado por abrasión o trauma.

Grado 4: ulceración, hemorragia y necrosis de la piel.

Estado funcional: es una clasificación para medir la calidad de vida del paciente oncológico. Se divide en 5 clasificaciones:

ECOG 0: Paciente asintomático, capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.

ECOG 1: paciente que presenta síntomas que le impide realizar trabajos arduos, paciente que permanece en cama sólo durante las horas del sueño nocturno.

ECOG 2: paciente no es capaz de realizar ningún trabajo, con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de la noche pero no superan 50% del día.

ECOG 3: paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por presentar síntomas, necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria.

ECOG 4: paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, movilización de la cama e incluso alimentación.

ECOG 5: paciente fallecido.

Estatus de los receptores de estrógenos y progesterona: se define posterior a la realización de inmunohistoquímica, donde reporta si se encuentran presentes en el bloque de parafina receptores para estrógenos y progesterona.

Cirugía conservadora: se define como extirpación del tumor de la mama dando márgenes quirúrgicos positivos, conservando la mayor parte de la glándula mamaria.

Mastectomía radical: se define como extirpación total de la glándula mamaria + disección axilar.

Hormonoterapia: se define como medicamento que pertenece al grupo de antiestrogénico que tiene un mecanismo de acción que evita la unión de los estrógenos a su receptor.

Procedimientos con unidades de investigación

Grupo control o no expuesto: se medirá el tiempo libre de enfermedad con un esquema de fraccionamiento convencional para cáncer de mama de 50 ó 60Gy en 25 o 30 fracciones, de lunes a viernes, con duración de 5 semanas.

La **toxicidad aguda** se valorará clínicamente con la presencia de radioepitelitis, en tórax y región supraclavicular, de acuerdo a la escala de la RTOG para **valorar toxicidad secundaria** a teleterapia.

Grupo experimental o expuesto: en este grupo se medirá el tiempo libre de enfermedad con el esquema hipofraccionado, con dosis total de 32.5Gy, con duración de 5 semanas, una sesión por semana de 6.5Gy por sesión.

Igualmente la respuesta clínica se valorará con la presencia de radioepitelitis en tórax y región supraclavicular, de acuerdo a la escala de la RTOG para valorar toxicidad secundaria a teleterapia.

Aspectos éticos:

Se tomarán en cuenta las consideraciones éticas establecidas en la Declaración de Helsinki hasta las modificaciones en Edimburgo Escocia en octubre del 2000. Así, como las contempladas en la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos. Se guardará confidencialidad de los datos obtenidos de los pacientes en particular y firma de consentimiento informado.

RESULTADOS

Este estudio se realizó en el Departamento de Radioterapia del Centro Oncológico Estatal ISSEMyM en el período de Marzo de 2011 a Marzo de 2013. Se incluyeron pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y fueron valoradas para recibir tratamiento adyuvante con radioterapia.

En este periodo de tiempo se aleatorizaron 18 pacientes al brazo experimental de esquema hipofraccionado y 10 pacientes al tratamiento convencional.

Primero se iniciará describiendo la epidemiología que se reporta por parte del Archivo Clínico y Bioestadística del Centro Oncológico Estatal.

Como podemos observar la mayor incidencia se presenta en pacientes mayores de 40 años, además de que el número de casos nuevos se duplicó respecto al año previo.

Tabla 13 Epidemiología Cáncer Mama COE 2011

Grupos	21-	26-	31-	36-	41-	46-	51-	56-	61-	>66	Total
Edad	25	30	35	40	45	50	55	60	65		
2011	12	13	24	29	44	63	65	43	34	66	392

Tabla 14 Epidemiología Cáncer Mama COE 2012

Grupos	1-4	5-14	15-	25-	45-	<65	Total
Edad			24	44	64		
2012	0	0	22	119	356	141	638

En la tabla quince se comienza con la descripción de cada uno de los brazos de tratamiento y edades de las pacientes incluidas en el estudio

Características de las pacientes

Edad

Tabla 15 Edad de pacientes reclutadas de acuerdo al brazo de tratamiento

Hipofraccionamiento	Convencional
88	84
77	79
71	72
74	80
74	80
70	73
71	74
75	77
70	78
74	72
73	
70	
79	
77	
78	
75	
81	
81	

Tabla 16 Rango de edad de las pacientes incluidas en el estudio

Rango Edad	Convencional	Hipofraccionado
70-75	04	11
76-80	05	04
81 ó más	01	03
Total	10	18

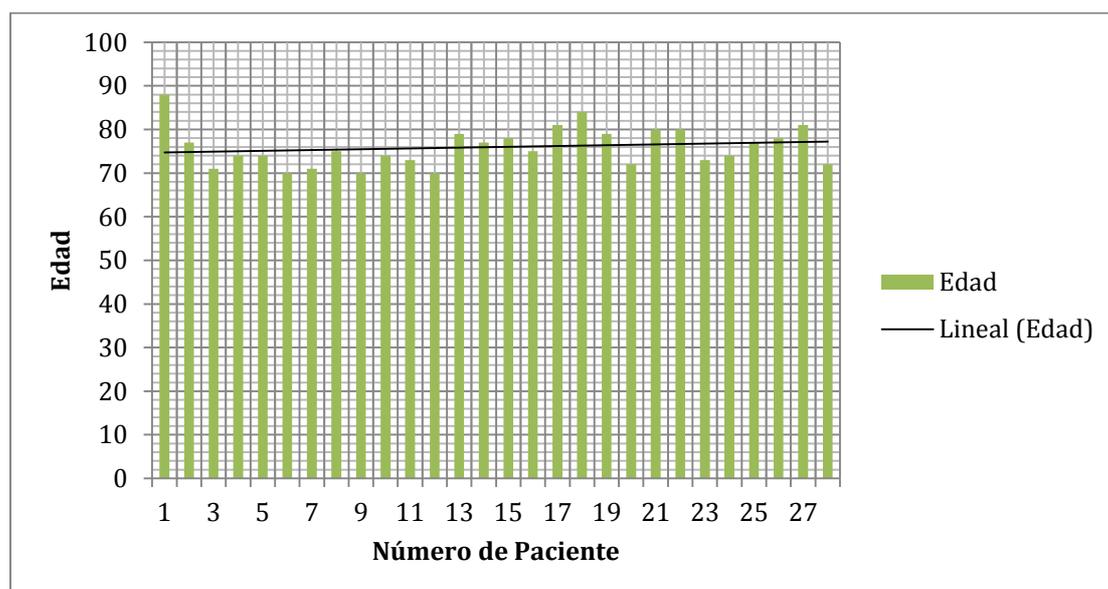
La desviación estándar para el brazo de fraccionamiento convencional es de 4.04, para esquema hipofraccionado de 4.75.

La moda para fraccionamiento convencional fue 72 y para hipofraccionamiento de 74.

La media para esquema convencional 77.5 e hipofraccionamiento de 74.5.

Para ambos esquemas la mediana fue 75 años (tabla 16)

Gráfica 1 Representación gráfica de las edades de pacientes incluidas en el estudio



Estadios Clínicos

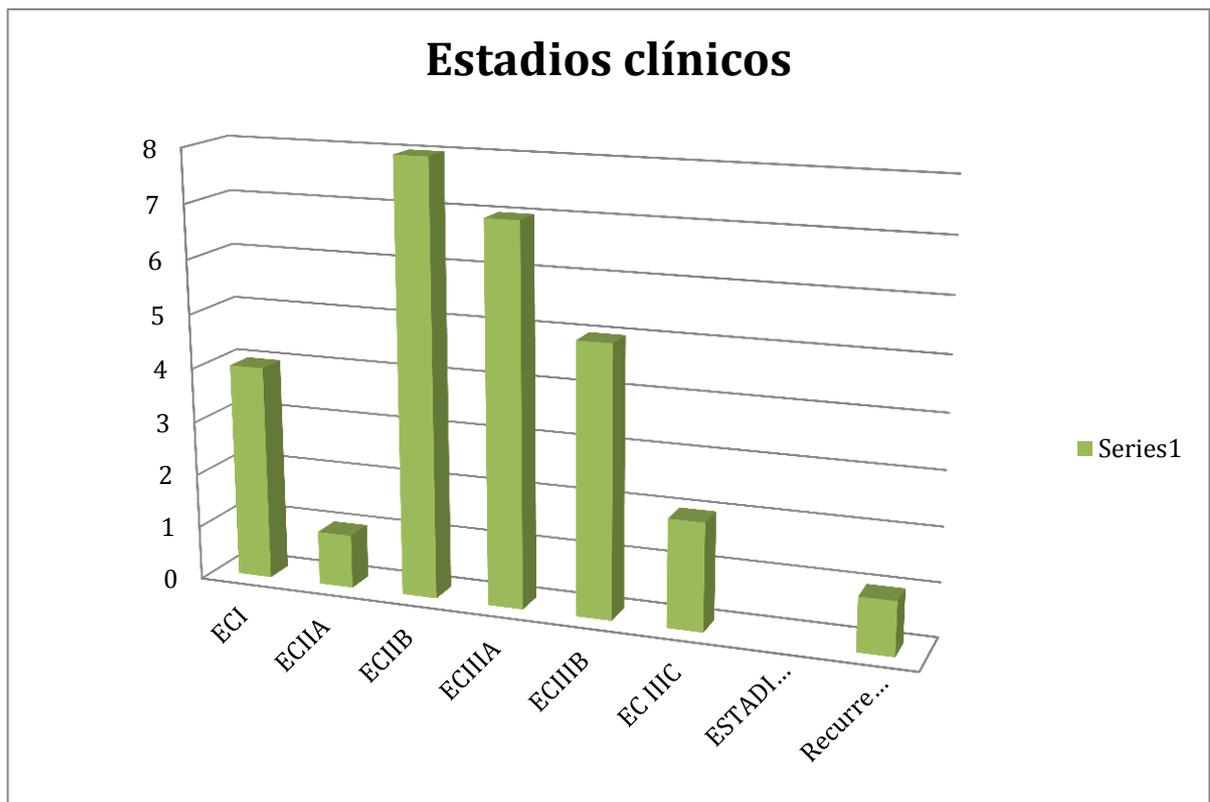
Siguiendo con la descripción de las características de las pacientes, de acuerdo a la estadificación de la séptima edición de TNM 2010, se clasificarón en estadio clínico temprano y localmente avanzado, en una sola paciente incluida presentó recurrencia. Los estadios clínicos de cada una de las pacientes se muestran en la tabla 15 de acuerdo al esquema de fraccionamiento.

Cabe mencionar que los estadios clínicos en ambos brazos de tratamiento, los más frecuentes fueron II y III.

Tabla 17 Representación de Estadios Clínicos de acuerdo a esquema de Tratamiento

Esquema Fraccionamiento	Estadios Tempranos		Estadio Localmente Avanzados	
	Estadio I	Estadio II	Estadio III	
Hipofraccionamiento	2	5	10	
Convencional	2	4	4	
Total	4	9	14	

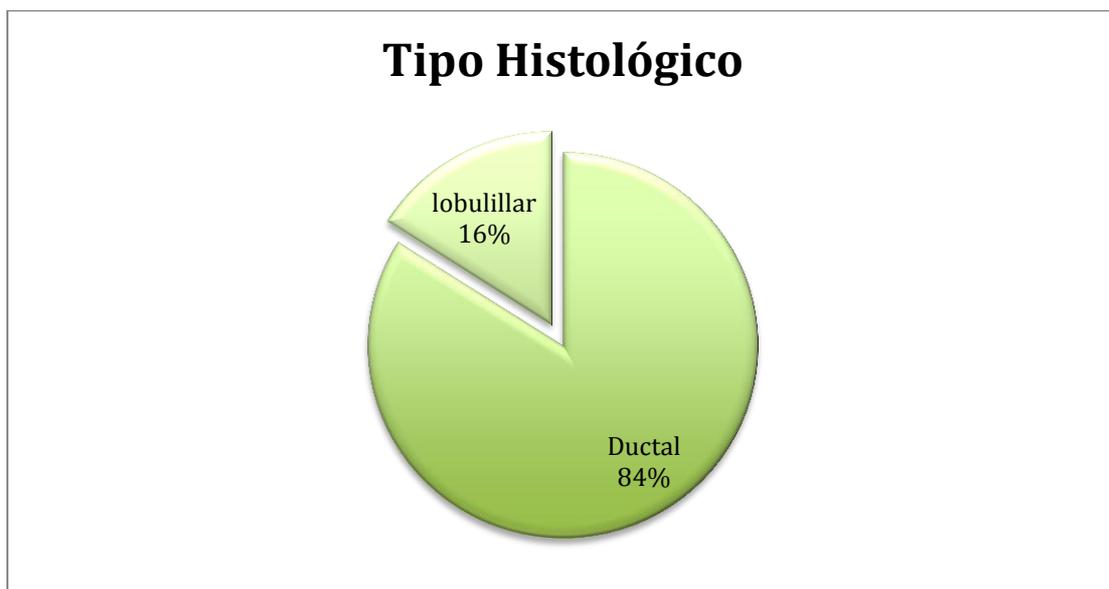
Gráfica 2 de los estadios clínicos de ambos brazos



Patología

Otra característica importante de las pacientes es el subtipo histológico para ambos brazos de tratamiento, principalmente como factor pronóstico.

Gráfica 3 Subtipo histológico de pacientes



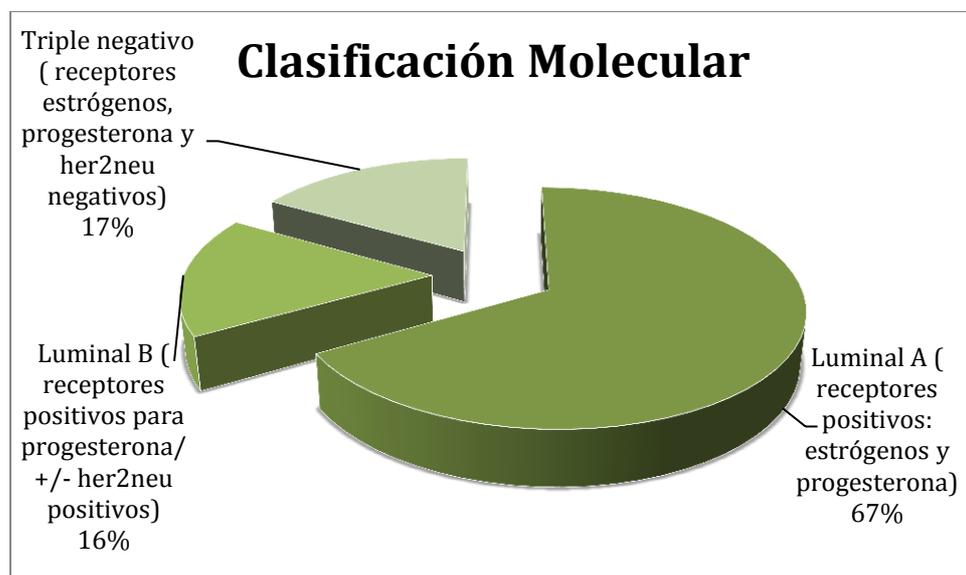
Inmunohistoquímica

De acuerdo a la inmunohistoquímica se obtuvieron los siguientes resultados de ambos brazos. Se considera como factor pronóstico independiente para radiosensibilidad en caso de ser luminal A o radioresistente en triple negativo.

En cada brazo de tratamiento tuvieron la siguiente distribución:

Tabla 18 Clasificación de las pacientes de acuerdo a Inmunohistoquímica

Brazo tratamiento	Luminal A (receptores positivos: estrógenos y progesterona)	Luminal B (receptores positivos para progesterona/ +/- her2neu positivos)	Triple negativo (receptores estrógenos, progesterona y her2neu negativos)
Hipofraccionamiento	12	3	3
Convencional	6	0	4
Total	18	3	7



Gráfica 4 Representación de la distribución molecular de las pacientes

Tratamiento

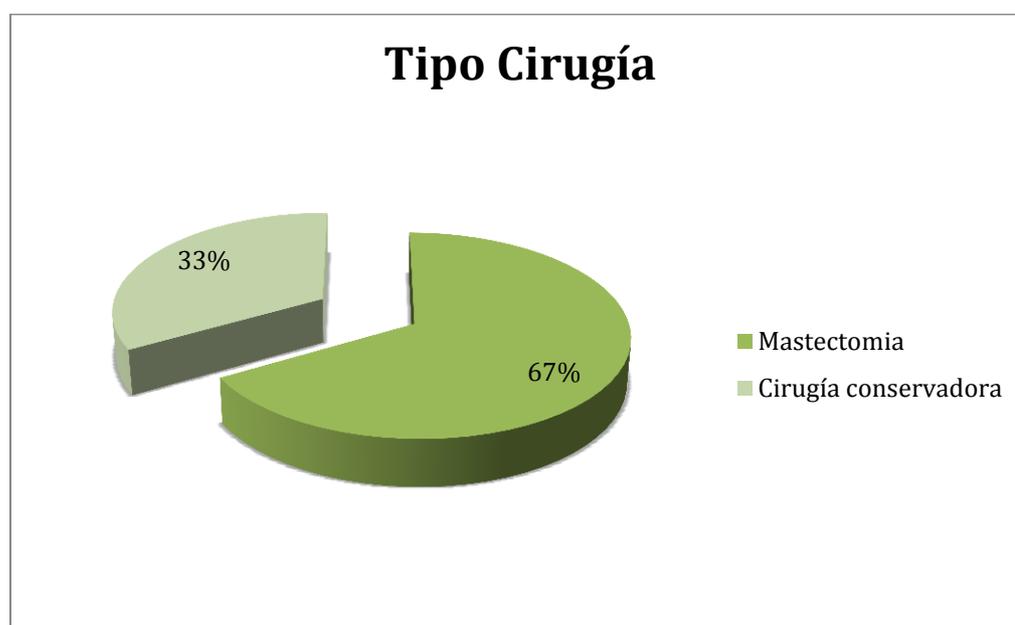
Las pacientes en ambos brazos de tratamiento que se estadificaron como estadios tempranos, como tratamiento inicial se realizó de acuerdo al criterio de cirujano oncólogo cirugía conservadora o mastectomía radical.

Es importante mencionar que solo una paciente de la cohorte no se realizó ninguna cirugía ya que consideró medicamente inoperable.

Tipo Cirugía

Tabla 19 Tipos de cirugía de acuerdo a estadio clínico

Esquema	Cirugía	Mastectomía
Fraccionamiento	Conservadora	Radical
Hipofraccionamiento	6	12
Convencional	3	7
Total	9	19



Gráfica 5 Representación gráfica de las cirugías en ambos brazos.

Quimioterapia y Hormonoterapia

De acuerdo al esquema de tratamiento en pacientes con estadios localmente avanzados (IIB-IIIIC). De las 38 pacientes incluidas en el estudio 48.3% de ellas recibió tratamiento con quimioterapia neoadyuvante. De estas pacientes el esquema más frecuente de tratamiento fue a base de taxanos y antracíclicos.

39.3% de las pacientes recibió tratamiento con hormonoterapia.

Radioterapia Adyuvante

Se aplicó el tratamiento con acelerador lineal Primus High Energy Siemens, con energías promedio de 6 MeV. De acuerdo al tamaño inicial de tumor, si fue mayor de 4cm, ganglios positivos, extensión extracapsular se prescribió ciclo mamario completo (tangenciales opuestos y campo axilosupraclavicular). En aquellas pacientes con estadios tempranos sólo se prescribió tangenciales opuestos.

Incremento a lecho quirúrgico

6 pacientes del brazo control con esquema convencional recibieron incremento a lecho quirúrgico con electrones de baja energía, la dosis promedio fue de 10 a 16Gy.
4 pacientes del brazo experimental hipofraccionado dosis de 10Gy/ 5 sesiones.

Recaídas

3 pacientes recayeron en ambos brazos de tratamiento

2 pacientes con esquema hipofraccionado

2 pacientes con esquema convencional

1 paciente (medicamente inoperable) progresó durante el tratamiento hipofraccionado.

Las pacientes que recayeron en el brazo de tratamiento convencional la primera fue a los 10 meses de seguimiento, con recaída ósea, la segunda paciente fue a los 17 meses con recaída sistémica a pulmón.

Para el brazo experimental la paciente recayó a los 4 meses de haber terminado el tratamiento con recaída local.

Las características histológicas de las 3 pacientes que recayeron (1 nivel local, 1 recaída ósea y 1 sistémica a pulmón) se muestran en la tabla 18

Tabla 20 Características de pacientes que recayeron en cada brazo de tratamiento

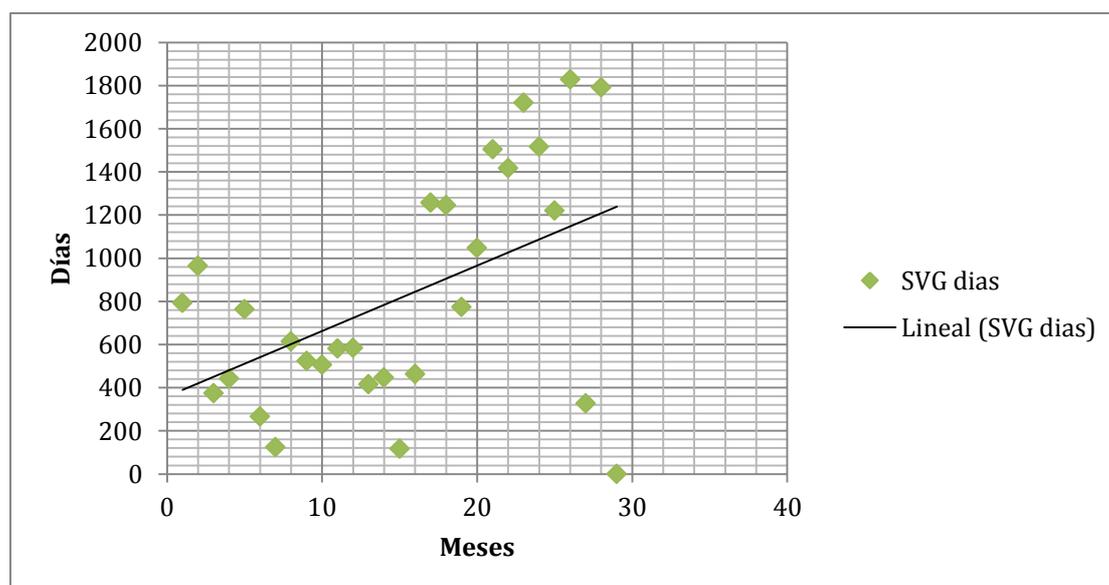
Brazo tratamiento	Edad	Fecha diagnóstico	Fecha termino RT	Fecha Recaída	Estadio Clínico	Sitio Recaída	# ganglios +
Hipo	77	10/12/2010	1/10/2011	05/02/2012	IIIB	Local	17
Conven	84	04/06/2009	10/05/2010	07/10/2011	IIB	Ósea	11
Conven	72	04/11/2008	12/12/2008	16/10/2009	IIIA	Pulmonar	01

Supervivencia

El seguimiento de las pacientes se llevo a cabo por medio de la unidad funcional de mama. Las citas posterior a termino de tratamiento se realizaron al inicio cada 3 meses, si en la valoración no se encontraba evidencia de enfermedad, hasta realizar las citas cada 6 meses o 1 año.

El brazo de tratamiento con esquema convencional es más largo en seguimiento (48 meses) en comparación del esquema hipofraccionado.

En la gráfica 6 se muestra la supervivencia de ambos brazos de tratamiento



Gráfica 6 demuestra la supervivencia global en ambos brazos del estudio.

Análisis Estadístico

Para el diseño estadístico se utilizaron porcentaje para datos cualitativos. Media, desviación estándar e intervalos al 95% para datos cuantitativos. Para determinar el promedio de tiempo de recaída del cáncer de mama se utilizó el método de sobrevivencia de Kaplan-Meier, para determinar si existe significancia estadística se utilizó la prueba de log-Rank, considerando el valor de alfa menos a 0.05. Se realizaron los cálculos con el programa estadístico SPSS versión 16.

Resultados

Tabla 21 Suma de Casos Procesados para cada brazo del estudio

TRATAMIENTO	Total N	N de Eventos	Censurados	
			N	Porcentaje
CONVENCIONAL	10	3	7	70.0%
HIPOFRACCIONADO	18	1	17	94.4%
TOTAL	28	4	24	85.7%

En este cuadro nos muestra el total de casos incluidos en el estudio, se muestran el número de recaídas en cada brazo del estudio, así como el resto de las pacientes que no recayeron. Se observaron mayor número de recaídas en el brazo con esquema de tratamiento convencional.

Tabla 22 Tabla de Supervivencia

TRATAMIENTO	Tiempo	Status	Proporción Acumulada de Supervivencia al tiempo		# Casos Acumulados	# Casos Restantes
			Estimado	Error Standard		
CONVENCIONAL	1	0	.900	.095	1	9
	2	1	.	.	1	8
	3	0	.788	.134	2	7
	4	0	.675	.155	3	6
	5	1	.	.	3	5
	6	1	.	.	3	4
	7	1	.	.	3	3
	8	1	.	.	3	2
	9	1	.	.	3	1
	10	1	.	.	3	0
HIPOFX	1	0	.929	.069	1	13
	2	1	.	.	1	12
	3	1	.	.	1	11
	4	1	.	.	1	10
	5	1	.	.	1	9
	6	1	.	.	1	8
	7	1	.	.	1	7
	8	1	.	.	1	6
	9	1	.	.	1	5
	10	1	.	.	1	4
	11	1	.	.	1	3
	12	1	.	.	1	2
	13	1	.	.	1	1
	14	1	.	.	1	0

0= Recaída 1= No Recaída

Fuente: SPSS versión 16

Esta es la tabla 20 de supervivencia donde se muestra la proporción de pacientes que no han recaído. En el brazo con tratamiento convencional a los 10, 15 y 17 meses hay una recaída y se muestra la proporción de supervivientes, el porcentaje es 90%, 78.8% y 67.5% respectivamente. Con el brazo de tratamiento hipofraccionado sólo se presentó una recaída a los 4 meses, con una supervivencia

del 92.9%.

Tabla 23 Tabla de Medias y Medianas del tiempo de supervivencias de ambos brazos

TRATAMIENTO	Media ^a				Mediana			
	Estimado	Error Std.	95% Intervalo Confianza		Estimado	Error Std.	95% Intervalo Confianza	
			Límite Sup.	Límite Inf.			Límite Inf.	Límite Sup.
CONVENCIONAL	41.050	6.177	28.944	53.156
HIPOFRACCIONADO	24.429	1.514	21.461	27.397
Total	41.931	5.360	31.426	52.436

a. La estimación es limitada al tiempo de supervivencia más largo si se censura.

En la tabla 23 se muestra el promedio que se presenta la primera complicación en cada grupo: con el tratamiento convencional en promedio la recaída se presentó a los 41.05 meses, con un intervalo de confianza del 95% de 28.94 a 53.16 meses.

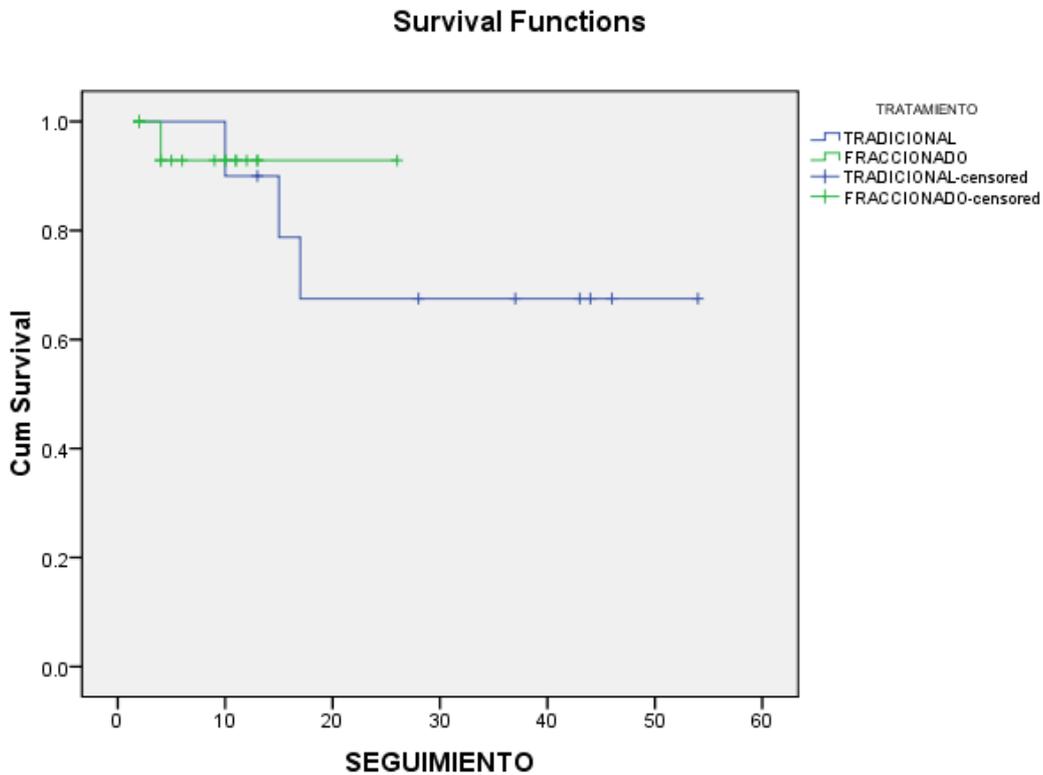
Para el brazo de esquema hipofraccionado se presenta en un promedio de 24.43 meses, con un intervalo de confianza del 95% de 21.46 a 27.38 meses

Tabla 24 Comparaciones Generales

	Chi-Cuadrada	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.100	1	.752

Test de igualdad de la distribución de los diferentes brazos de tratamiento

Mediante la prueba de long rank se determinó que no existe una significancia estadística en la presencia de recaídas entre los dos brazos de tratamiento, al obtenerse un valor $p=.752$, que es mayor al establecido de 0.05.



Gráfica 7 de supervivencia de Kaplan Meier

En esta gráfica de supervivencia se muestra que el brazo de tratamiento hipofraccionado tiene un menor número de recaídas, pero con un menor tiempo de seguimiento, casi la mitad en comparación con el brazo con tratamiento convencional.

DISCUSIÓN

Este es un estudio de una sola institución, prospectivo y cohorte histórica donde se incluyeron un total de 28 pacientes. El interés de escoger a este grupo de edad, es que se convierte en un reto para en oncólogo, la razón es porque las pacientes no sólo padecen cáncer, si no también comorbilidades que dificultan las decisiones sobre el tratamiento. Todas las decisiones respecto al manejo deben tomar en cuenta los siguientes aspectos según las guías actuales de manejo: Edad fisiológica, expectativa de vida, riesgos potenciales y beneficios absolutos, tolerancia al tratamiento, preferencia de la paciente y potenciales barreras del tratamiento. Esta creciente población mayor de 70 años, es secundario al aumento de la esperanza de vida. Según estadísticas del INEGI, la esperanza de vida en el Estado de México es de

76 años. De igual manera reportó en 2008 100,369 muertes secundarias a cáncer de mama en todas las edades, sólo en el Estado. En particular la epidemiología del Centro Oncológico Estatal ocupa el primer lugar de casos nuevos, seguido de cáncer cervicouterino, en los años de 2011- 2012 se ingresaron 1030 casos. Los resultados de este estudio muestran que las pacientes ancianas con cáncer de mama no metastásico mayores de 70 años, tienen un curso de la enfermedad menos agresivo, motivo por el cual se encuentran tumores de mayor tamaño. Respecto a las características de la estadificación inicial con 46.8% de las pacientes estadificadas como carcinoma temprano, 50% con estadios localmente avanzados y finalmente 3.2% con enfermedad recurrente. Un resultado muy similar a lo descrito en la literatura revisada. Hablando del subtipo histológico, el más frecuente fue carcinoma ductal invasor con 84%, seguido por carcinoma lobulillar infiltrante con 16%. En la clasificación molecular se encontró que el 67% presentó expresión para receptores para estrógenos y progesterona, solo una pequeña proporción de las pacientes (17%) no expresó ningún marcador. El tratamiento quirúrgico predominante fue mastectomía radical representado por 67% versus 33% de cirugía conservadora. Para los esquemas de quimioterapia representó 48.3% con esquema secuencial con taxanos y antracíclicos. 39.3% recibió hormonoterapia. Respecto al tratamiento con radioterapia, tanto el tratamiento convencional de 50Gy, como hipofraccionado de 32.5Gy ofrecieron un adecuado control local, tanto en cirugía conservadora como en mastectomía radical modificada. Los resultados se asemejan a los de otros estudios en diferentes países. La tolerancia en el brazo de esquema hipofraccionado fue buena, aunque no se incluyó dentro de los parámetros a estudiar, en ninguna pacientes se observó radioepitelitis G3. Hablando de las recaídas representó 10.7%, en general no se considera que la radioterapia no haya sido efectiva, sino que dentro de los factores que predisponentes fueron características propias del tumor y afección ganglionar (> 10 ganglios positivos). Por lo anterior si se puede contemplar al esquema hipofraccionado de 32.5Gy, 6.5Gy en una sesión una opción para pacientes mayores de 70 años, con adecuado control local, con toxicidad aceptable. Es necesario continuar seguimiento de las pacientes en el brazo experimental y hacer una nueva revisión y observar si existen efectos tardíos de la radioterapia.

CONCLUSIONES

- 1.** Respondiendo a la pregunta de investigación el tiempo libre de enfermedad fue similar en ambos brazos de tratamiento. Aunque en el brazo de tratamiento convencional recayeron 2 pacientes y 1 paciente en brazo experimental.
- 2.** De los objetivos secundarios de la investigación la epidemiología del centro oncológico representó la mayor incidencia de casos en 2011 y 2012 (1030).
- 3.** Respecto a los sitios de recaídas el 66.6% presentó recaída sistémica ambas en el brazo de tratamiento convencional. 33.3% presentó recaída local.

El esquema con hipofraccionamiento ofrece una muy buena opción para pacientes ancianas con cáncer de mama, en la mayoría de los casos no sólo padecen de cáncer, también comorbilidades como hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad pulmonar obstructiva crónica entre otras y dificulta la movilización de las mismas.

Bibliografía

- 1.- W. J. Louwman, J. C. M. Vulto, R.H.A. Verhoeven. Clinical Epidemiology of breast cancer in the elderly. *European Journal of Cancer* 43 (2007) 2242-2252.
- 2.- Bouchardy C, Rapiti E, Blagojevic S, Vlastos AT, Vlastos G. Older female cancer patients: importance, causes, and consequences of undertreatment. *J Clin Oncol* 2007;25: 1858–69.
- 3.- Eaker S, Dickman PW, Bergkvist L, Holmberg L. Differences in management of older women influence breast cancer survival: results from a population-based database in Sweden. *PLoS Med* 2006;3:e25.
- 4.- Doyle JJ, Neugut AI, Jacobson JS, et al. Radiation therapy, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in early-stage breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:82–93.
- 5.- Lavelle K, Todd C, Moran A, Howell A, Bundred N, Campbell M. Non-standard management of breast cancer increases with age in the UK: a population based cohort of women > or =65 years. *Br J Cancer* 2007;96:1197–203.
- 6.- Annual report 2005 in Dutch. 's Hertogenbosch: Stichting Bevolkingsonderzoek Borstkanker Zuid; 2006.
- 7.- Crivellari D, Matti A, Robert L, Gunter M. Breast Cancer in the Elderly. *J Clin Oncol* 25:1882-1890.
- 8.- Biganzoli L, Hans W, Oakman C, Marotti L, Loibl S, et al. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialist (EUSOMA). *Lancet Oncol* 2012; 13: e148–60.
- 9.- Breast development and anatomy. In Harris JR, Hellman S, Henderson KC (eds): *Breast Disease*. Forth Ed Philadelphia: JB Lippincott, 2011.
- 10.- Shahar KH, Buchholz TA, Delpassand E, et al: Lower and central tumor location correlates with lymphoscintigraphy drainage to the internal mammary lymph nodes in breast carcinoma, *Cancer* 103:1323-1329, 2005.
11. Freyer G, Braud AC, Chaibi P, et al: 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. " *Ann Oncol* 17:211-216, 2006 .

- 12.- Grann VR, Troxel AB, Zojwalla NJ, et al: Hormone receptor status and survival in a population-based cohort of patients with breast carcinoma. *Cancer* 103:2241-2251, 2005.
- 13.- Holmes FF: Clinical course of cancer in the elderly. *Cancer Control* 1:108-114, 1994.
- 14.- Pierga JY, Girre V, Laurence V, et al: Characteristics and outcome of 1755 operable breast cancers in women over 70 years of age. *Breast* 13:369-375, 2004.
- 15.- Daidone MG, Coradini D, Martelli G, et al: Primary breast cancer in elderly women: Biological profile and relation with clinical outcome. *Crit Rev Oncol Hematol* 45:313-325, 2003.
- 16.- Molino A, Giovannini M, Auriemma A, et al: Pathological, biological and clinical characteristics, and surgical management of elderly women with breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 59:226-233, 2006.
- 17.- Gennari R, Curigliano G, Rotmensz N, et al: Breast carcinoma in elderly women: Features of disease presentation, choice of local and systemic treatments compared with younger postmenopausal patients. *Cancer* 101:1302-1310, 2004.
- 18.- Clavel-Chapelon F. Differential effects of reproductive factors on the risk of preand postmenopausal breast cancer. Results from a large cohort of French women. *Br J Cancer* 2002;86:723-727.
- 19.- Clavel-Chapelon F, Gerber M. Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis? *Breast Cancer Res Treat* 2002;72:107-115
- 20.- Ma H, Bernstein L, Pike MC, et al. Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies. *Breast Cancer Res* 2006;8:R43
- 21.- Bernstein L, Ross RK. Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993;15:48-65.
- 22.- Garland M, Hunter DJ, Colditz GA, et al. Menstrual cycle characteristics and history of ovulatory infertility in relation to breast cancer risk in a large cohort of U.S. women. *Am J Epidemiol* 1998;147:636-643.
- 23.- Rosner B, Colditz G A. Nurses health study: log incidence mathematical model of breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:359-364.

- 24.- Bruzzi P, Negri E, La Vecchia C, et al. Short term increase in risk of breast cancer after full term pregnancy. *BMJ* 1998;297:1096-1098.
- 25.- Lambe M, Hsieh C, Trichopoulos D, et al. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Engl J Med* 1994;331:5-9.
- 26.- Ventura S, Taffel S. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer Breast Cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96,973 women without the disease. *Lancet*. 2002 Jul 20;360(9328):187-95.
- 27.- Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet*. 1996 Jun 22;347(9017):1713-27.
- 28.- Pasqualini JR, Chetrite G, Blacker C, et al. Concentrations of estrone, estradiol, and estrone sulfate and evaluation of sulfatase and aromatase activities in preand postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81: 1460-1464.
- 29.- Burkman RT. Oral contraceptives: current status. *Clin Obstet Gynecol* 2001;44: 62-72.
- 30.- Romieu I, Berlin JA, Colditz G. Oral contraceptives and breast cancer. Review and meta-analysis. *Cancer* 1990;66:2253-2263.
- 31.- Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, et al. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991;265:1985-1990.
- 32.- Schairer C, Byrne C, Keyl PM, et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and risk of breast cancer (United States). *Cancer Causes Control* 1994;5:491-500.
- 33.- Whittemore AS. The Eighth AACR American Cancer Society Award lecture on cancer epidemiology and prevention. Genetically tailored preventive strategies: an effective plan for the twenty-first century? *American Association for Cancer Research. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:649-658
- 34.- Lux MP, Fasching PA, Beckmann MW. Hereditary breast and ovarian cancer: review and future perspectives. *J Mol Med* 2006;84:16-28.

- 35.- Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ, et al. Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study. *JAMA* 1993;270:338-34.
- 36.- Walsh T, Casadei S, Coats KH, et al. Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer. *JAMA* 2006;295: 1379-1388.
- 37.- DeVita, V, Lawrence T, Rosenbert S. *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 9^a ed. Cap 106 LWW 2011.
- 38.- Ellis IO, Schnitt SJ, Sastre-Garau X, Bussolati G,. Invasive breast carcinoma. In: Tavassoli FA, Devilee P, ed. *Tumours of the breast and female genital organs* . Lyon:IARC Press, 2003:13–59.
- 39.- Yeatman TJ, Cantor AB, Smith TJ et al (1995) Tumor biology of infiltrating lobular carcinoma. Implications for management. *Ann Surg* 222 (4):549–559; discussion 559–561.
- 40.- Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, et al. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res* 2004;6(3):R149–R156.
- 41.- Dixon JM, Anderson TJ, Page DL, et al. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: an evaluation of the incidence and consequence of bilateral disease. *Br J Surg* 1983;70(9):513–51
- 42.- Bentz JS, Yassa N, Clayton F. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: clinicopathologic features of 12 cases. *Mod Pathol* 1998;11(9):814–822.
- 43.- Porter PL, Garcia R, Moe R, et al. C-erbB-2 oncogene protein in situ and invasive lobular breast neoplasia. *Cancer* 1991;68(2):331–334.
- 44.- Reis-Filho JS, Simpson PT, Jones C, et al. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: role of comprehensive molecular pathology in characterization of an entity. *J Pathol* 2005;207(1):1–13
- 45.- Radhi JM. Immunohistochemical analysis of pleomorphic lobular carcinoma: higher expression of p53 and chromogranin and lower expression of ER and PgR. *Histopathology* 2000;36(2):156–16.
- 46.- Weiss MC, Fowble BL, Solin JL, et al. Outcome of conservative therapy for invasive breast cancer by histologic subtype. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23 (5):941-947.

- 47.- Lehr HA, Folpe A, Yazij H, et al. Cytokeratin 8 immunostaining pattern and Ecadherin expression distinguish lobular from ductal breast carcinoma. *Am J ClinPathol* 2000;114(2):109-196.
- 48.- Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al. Prognostic factor in breast cancer. College of American Pathologist consensus statement 1999. *Arch Pathol LabMed* 2000;124(7):966-978.
- 49.- Fisher B, Montague E, Redmond C, et al. Findings from NSABP protocol no. B-04-comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer. I. Radiation compliance and its relation to treatment outcome. *Cancer* 1980;46(1)1-13.
- 50.- Fisher B. Some thoughts concerning the primary therapy of breast cancer. Berlin: Springer-Verlag,1976.
- 51.- Fisher B. Laboratory and clinical research in breast cancer – a personal adventure: the David A. Karnofsky memorial lecture. *Cancer Res* 1980;40(11):3863-3874.
- 52.- Fisher B, Redmond C, Fisher ER. The Contribution of recent NSABP clinical trials of primary breast cancer therapy to an understanding of tumor biology. *Cancer* 1980;46(4 suppl):1009-1025.
- 53.- Rosen PR, Groshen S, Saigo PE, et al. A long term follow up study of survival in Stage I and stage II breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1989;7(8):355-366.
- 54.- Krag DN, Julian TB, Harlow SP, et al. NSABP-32: phase III, randomized trial comparing axillary resection with centinela lymph node dissection: a description of the trial. *Ann Surg Oncol* 2004;11(3):208.
- 55.- Hansen NM, Ye X, Grube BJ, et al. Manipulation of the primary breast tumor and the incidence of centinela node metastases from invasive cancer. *Arch Surg* 2000;139(6)634-40.
- 56.- Osborne CK. Steroid hormone receptors in breast cancer Management. *Breast Cancer Res Treat* 1998;51(3)227-238.
- 57.- Hoang MP, Sahin AA, Ordonez NG, et al. HER2neu gene amplification compared with HER2neu protein overexpression and interobserver reproducibility in invasive breast carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2000;113(6):852-859.

- 58.- Beyzadeoglu M, Ozygit G, Ebruli C. Basic Radiation Oncology, 1st Ed. Cap 7. Springer 2010.
- 59.- McPherson CP, Swenson KK, Lee MW: The effects of mammographic detection and comorbidity on the survival of older women with breast cancer. *J Am Geriatr Soc* 50:1061-1068, 2002.
- 60.- Fracheboud J, Grenewoud JH, Boer R, et al: Seventy-five years is an appropriate upper age limit for population based mammography screening. *Int J Cancer* 118:2020-2025, 2006.
- 61.- Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L. Screening for breast cancer: an update for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; 151: 727–37.
- 62.- Bluemke DA, Gatsonis CA, Chen MH, et al. Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy. *JAMA* 2004;292(22):2735.
- 63.- Day PJ, O'Rourke Mg. The diagnosis of breast cancer: a clinical and mammographic comparison. *Med J Aust* 1990;152(12):635-639.
- 64.- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347-76.
- 65.- Amsterdam E, Birkenfield S, Gilad A, et al. Surgery for carcinoma of the breast in women over 70 years of age. *J Surg Oncol* 35:180, 1987.
- 66.- Svastica E, Sulyok Z, Besznyak I: Treatment of breast cancer in women older than 70 years of age. *J Surg Oncol* 41:19, 1989.
- 67.- Ramesh HS, Jain S, Audisio RA: Implications of aging in surgical oncology. *Cancer J* 11:488-494, 2005.
- 68.- Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, et al: Breast Cancer. *Lancet* 365:1727-1741, 2005.
- 69.- 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 Trial 10-93. *J Clin Oncol* 24:337-344, 2006.
- 70.- Gazet JC, Ford H, Coombes RC: Prospective randomised trial of tamoxifen versus surgery in elderly patients with breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 20:207-214, 1994.

- 71.- Robertson JFR, Todd JH, Ellis IO, et al. Comparison mastectomy with tamoxifen for treating elderly patients with operable breast cancer. *BRMJ* 297:511-514, 1998.
- 72.- Bates T, Riley DL, Houghton J, et al: Breast cancer in elderly women: A cancer Res Campaign trial comparing treatment with tamoxifen and optimal surgery with tamoxifen alone – The Elderly Breast Cancer Working Party. *Br J Surg* 78:591-594,1991.
- 73.- Mustacchi G, Ceccherini R, Dilani S, et al: Tamoxifen alone versus adjuvant tamoxifen for operable breast cancer in the elderly: Long term results of the phase III randomized controlled multicenter GRETA trial. *Ann Oncol* 14:414-420, 2003.
- 74.- Verkooijen HM, Fioretta GM, Rapiti E, et al: Patients refusal of surgery strongly impairs breast cancer survival. *Ann Surg* 242:276-280,2005.
- 75.- Hind D, Wyld L, Beverley CD, et al: Surgery versus primary endocrine therapy for operable breast cancer in elderly women (70 years plus). The Cochrane Collaboration, *Cochrane reviews*, 2007.
- 76.- Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al: Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: Analysis of survival update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 21:2101-2109, 2003.
- 77.- Paridaens R, Therasse P, Dirix L, et al: First line hormonal treatment for metastatic breast cancer with exemestane or tamoxifen in postmenopausal patients – A randomized phase III trial of EORTC Breast Group. *J Clin Oncol* 23:563s,2004.
- 78.- Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, et al: Anastrozole is superior to tamoxifen as first line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: Results of North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 18:3758-3767,2000.
- 79.- Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087–106.
- 80.- Ling CC, Humm J, Larson S (2000) Towards multi-dimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 551–60.

- 81.- Barret A, Dobbs, Roques T. Practical Radiotherapy Planning. 4th Ed, cap 3, Hodder Arnold 2009.
- 82.- Langlands F, Horgan K, Dodwell D, Smith L. Breast Cancer subtypes: response to radiotherapy and potencial radiosensitisation. Br J Radiol. 2013 Mar;86(1023):20120601.
- 83.- Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. J Clin Oncol 1998;16:441–52.
- 84.- Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. J Natl Cancer Inst 2011;103:478–88.
- 85.- Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853– a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. J Clin Oncol 2006;24:3381–7.
- 86.- Holmberg L, Garmo H, Granstrand B, et al. Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. J Clin Oncol 2008;26:1247–52.
- 87.- Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. Lancet Oncol 2011;12:21–9.
- 88.- Correa C, McGale P, Taylor C, et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. J Natl Cancer Inst Monogr 2010;2010:162–77.
- 89.- Arriagada R, Le MG, Rochard F, et al. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. J Clin Oncol 1996;14:1558–64
- 90.- Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst Monogr 1992;(11):19–25.

- 91.- Blichert-Toft M, Nielsen M, Duing M, et al. Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-year follow-up of the Danish randomized DBCG-82TM protocol. *Acta Oncol* 2008;47:672–81.
- 92.- Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233–41
- 93.- Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, et al. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial. *Cancer* 2003;98:697–702.
- 94.- van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1143–50.
- 95.- Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378:1707–16.
- 96.- Yang TJ, Ho AY. Radiation Therapy in the management of breast cancer. *Surg Clin North Am*. 2013 Apr;93(2):455-71.
- 97.- Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31:1341–1346
- 98.- 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 Feb 15;31(4):783-9.
- 99.- Ortholan C, Hannoun JM, Ferrero JM, Largillier R, et al: Long-term results of adjuvant hypofractionated radiotherapy for breast cancer in elderly patients. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 61, No. 1, pp. 154–162, 2005 .
- 100.- Kirova Y, Campana F, Savignoni A, Laki F, Muresan M, et al: Breast-conserving treatment in the elderly: long term results of adjuvant hypofractionated and

normofractionated radiotherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 75, No. 1, pp. 76–81, 2009.

101.- American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2014*. Atlanta: American Cancer Society; 2014 .

102.- Secretaría de Salud. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. México. Dirección General de Epidemiología 2002.

103.- Rizo P, Sierra M, Vázquez G, Cano M, Meneses A. Et al: Registro Hospitalario de Cáncer: Compendio de Cáncer 2000-2004. *Cancerología 2* (2007): 203-287.

104.- Vetter M, Huang DJ, Bosshard G, Güth U. Breast cancer in women 80 years of age and older: a comprehensive analysis of an underreported entity. *Acta Oncol.* 2013 Jan;52(1):57-65.