



ORIGINAL BREVE

Características y manejo del cáncer de mama primario en pacientes octogenarias: estudio retrospectivo

José Luis Lobato Miguelez*, Julio Moreno Domingo, Tania Arriba Olivenza, Saioa Ajuriagogeasca Andrada y Miguel López Valverde

Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Basurto, Bilbao, Vizcaya, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de enero de 2012

Aceptado el 29 de marzo de 2012

On-line el 4 de agosto de 2012

Palabras clave:

Cáncer de mama

Comorbilidad

Octogenarias

RESUMEN

Objetivo: El número de pacientes ancianas con cáncer de mama está en aumento y, una proporción elevada de estas pacientes mayores no recibe el tratamiento convencional. Analizamos las características clínicas y biológicas de los tumores a esta edad y la supervivencia en función del tratamiento local o sistémico.

Material y método: Estudiamos retrospectivamente a 96 pacientes consecutivas de 80 o más años con cáncer primario de mama diagnosticadas en nuestra Unidad entre enero del 2002 y septiembre del 2008. De ellas, 54 se sometieron a cirugía con o sin tratamiento hormonal adyuvante y 42 recibieron hormonoterapia primaria.

Resultados: Las pacientes de más de 80 años tuvieron tumores con características biológicas más favorables, incluyendo tumores que expresaban receptores esteroideos y ausencia de expresión de c-erb B2. La supervivencia global fue de 50 meses para el grupo sometido a cirugía y 44 meses para el grupo no sometido a cirugía. La supervivencia libre de recaída local en el grupo operado fue de 44 meses, mientras que la supervivencia libre de progresión local fue de 18 meses en el grupo no operado.

Conclusiones: En una cohorte de mujeres octogenarias, la supervivencia fue similar en las que recibieron tratamiento hormonal o quirúrgico, aunque las primeras tuvieron un período de supervivencia libre de progresión o recidiva local menor.

© 2012 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Characteristics and management of early breast cancer in patients aged 80 years and older: Retrospective study

ABSTRACT

Keywords:

Breast cancer

Comorbidity

Aged 80 and over

Background: The number of elderly patients with breast cancer is increasing, and a large proportion of these older patients do not receive conventional treatment. Clinical and biological characteristics of tumours at this age and survival according to local or systemic therapy were analysed.

Material and method: A total of 96 consecutive early breast cancer patients over 80 years of age diagnosed in our Unit between January 2002 and September 2008 were retrospectively investigated. Of them, 54 underwent surgery with or without adjuvant hormonal treatment, and 42 received primary hormonal therapy.

Results: Tumours of patients 80 years old or older had more favourable biological characteristics, including expression of steroid receptors, and absence of c-erb B2 expression. Overall survival was 50 months for the group subjected to surgery, and 44 months for the group who did not undergo surgery. The survival free of local recurrence in the surgery group was 44 months, whereas it was 18 months in the non-surgery group.

Conclusion: In a cohort of patients aged 80 years and older, survival was similar in those who received hormonal or surgical therapy, although the former had a shorter period of progression-free survival or local recurrence.

© 2012 SEGG. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lobatomiguezjl@yahoo.es (J.L. Lobato Miguelez).

Introducción

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente entre las mujeres y también la primera causa de muerte por cáncer en la población femenina. Su incidencia aumenta a medida que lo hace el nivel de desarrollo económico lo cual, junto al aumento progresivo de la esperanza de vida ha tenido como consecuencia el hecho indiscutible de que este tumor se diagnostica cada vez con más frecuencia en la mujer anciana. De hecho, algunos estudios indican que para el año 2035 el 60% de los nuevos casos se diagnosticarán en pacientes de más de 70 años¹.

La mujer anciana diagnosticada de cáncer de mama representa un subgrupo especial de pacientes con unas peculiaridades singulares ya que por una parte los tumores malignos a esta edad tienen unos rasgos clínicos y biológicos propios, y por otro lado, el manejo diagnóstico y terapéutico debe ajustarse a la situación individual de cada paciente. La presencia constante de factores de comorbilidad añadidos al cáncer de mama, sobre todo enfermedades cardiovasculares, diabetes y segundas neoplasias, confieren a estas pacientes un peor pronóstico vital con una disminución de la supervivencia global, independientemente de la supervivencia específica para el cáncer de mama.

Analizamos las características propias del cáncer de mama en este grupo de edad y las implicaciones en cuanto a la elección del tratamiento apropiado.

Material y métodos

Realizamos un estudio retrospectivo de pacientes de 80 o más años diagnosticadas de cáncer de mama comparando la supervivencia del grupo sometido a cirugía como tratamiento primario con la del grupo no sometido a cirugía.

Entre el 1 de enero del 2002 y el 31 de diciembre del 2008, 110 pacientes de más de 80 años de edad fueron diagnosticadas de cáncer de mama en la Unidad de Patología Mamaria del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Basurto, Bilbao. Se excluyeron a 14 pacientes por distintos motivos: 9 presentaban una enfermedad en fase terminal en el momento del diagnóstico, 3 pacientes fueron tratadas con radiofrecuencia y 2 pacientes que rechazaron inicialmente la cirugía fueron intervenidas posteriormente tras varios meses de tratamiento hormonal. Finalmente, 96 pacientes fueron incluidas en el estudio y se dividieron en 2 grupos según fueran o no sometidas a tratamiento quirúrgico.

Para verificar si los 2 grupos eran comparables, establecimos parámetros clinicohistológicos (edad media, estadio tumoral, expresión de receptores hormonales, etc.) y valoramos la comorbilidad utilizando el índice de Charlson² (considerando una comorbilidad alta cuando el índice era superior a los 2 puntos).

Hemos considerado la «supervivencia global» como el tiempo transcurrido, en meses, desde el tratamiento inicial hasta el fallecimiento de la paciente; «supervivencia libre de enfermedad» en el grupo operado como el período entre el tratamiento inicial y la reaparición de la enfermedad; y «supervivencia libre de progresión local» en el grupo no operado como el tiempo entre el tratamiento inicial y el momento en el que se observa progresión de la enfermedad.

En cuanto al análisis estadístico, a la hora de realizar el estudio descriptivo, las variables cualitativas vienen expresadas por el número de casos y el porcentaje respecto al total de casos de la variable estudiada; y las variables cuantitativas mediante la media. Para comparar variables cualitativas hemos utilizado la prueba de la Chi-cuadrado de Pearson con corrección de Yates y para la comparación de variables cuantitativas la prueba de la *t* de Student, considerando significación cuando el valor de *p* era menor de 0,05.

Tabla 1

Distribución por estadios TNM (UICC/AJCC, 2010), tipos histológicos y factores pronósticos

	Número de pacientes	Porcentaje
<i>Estadio</i>		
Estadio I	10	9%
Estadio II	80	73%
Estadio III	15	13,5%
Estadio IV	5	4,5%
<i>Tipo histológico</i>		
Ductal infiltrante	84	76,3%
Lobulillar infiltrante	16	14,5%
Mucinoso	7	6,4%
Otros	3	2,8%
<i>Grado tumoral</i>		
G1	30	27,0%
G2	64	58,5%
G3	16	14,5%
<i>Expresión de RE</i>		
RE+	97	88%
RE-	13	12%
<i>Sobreexpresión c-erb B2</i>		
Negativo	101	91,8%
Positivo	9	8,2%

RE: receptores estrogénicos.

Resultados

Entre enero del 2002 y diciembre del 2008, 1.295 mujeres fueron diagnosticadas de un cáncer de mama en nuestra Unidad. De ellas, 110 pacientes (8,5%) tenían 80 o más años de edad en el momento del diagnóstico, con una media de 84,7 años.

La práctica totalidad de estas pacientes (108), referían la presencia de un nódulo en la mama como síntoma principal con un tamaño medio de 33 mm de diámetro, mientras que solo un 49% de nuestras enfermas menores de 80 años referían este síntoma y con un tamaño medio de 19 mm. Entre las pacientes octogenarias, 26 (el 23,6%) tenían afectación axilar clínica y/o ecográfica, frente al 33% en las pacientes de menos de 80 años. En 5 (4,5%) se demostró la presencia de metástasis a distancia en el estudio de extensión inicial, porcentaje similar al de las pacientes más jóvenes (5%).

La distribución por estadios, tipos histológicos y factores pronósticos se detallan en la tabla 1, que muestra que casi tres cuartas partes de estas pacientes se encontraban en estadio II, a expensas del gran tamaño del tumor en el momento del diagnóstico, y que el tumor prototípico en la paciente octogenaria sería un carcinoma ductal infiltrante moderadamente diferenciado que expresa receptores esteroideos y sin sobreexpresión de c-erb B2.

De las 96 pacientes seleccionadas para el estudio, 54 se sometieron a cirugía como tratamiento primario, que consistió en una mastectomía en el 55,5% de estas enfermas y en una tumorectomía amplia en el 45,5% restante. La linfadenectomía axilar se practicó en el 65% de las pacientes operadas (la técnica de ganglio centinela solo se practicó en una paciente siendo positivo en la biopsia intraoperatoria). Tras la cirugía, 13 pacientes (24%) recibieron radioterapia adyuvante, 48 (89%) hormonoterapia y ninguna quimioterapia.

Las 42 pacientes restantes no se sometieron a cirugía, la mayoría de las veces (39 casos) por deseo expreso de la paciente consensuado con su familia, y en solo 3 casos por indicación médica. Todas estas mujeres iniciaron tratamiento hormonal con inhibidores de la aromatasa. En la tabla 2 se comparan las características de ambos grupos.

Hasta finales de septiembre del 2011 habían fallecido 55 pacientes (57,3%), 17 de las cuales (el 17,7% del total) debido a la mortalidad específica de la neoplasia mamaria, y 38 (el 39,6% del total) por otras causas ajenas al cáncer de mama (tabla 2). Tras

Tabla 2

Características de ambos grupos, evolución de la mortalidad y control local

	Cirugía	No cirugía	Valor de p
N.º de pacientes	54	42	
Edad media	83,6	86,2	0,12
Grado tumoral			0,66
G1	14 (26%)	12 (28,5%)	
G2	32 (59%)	25 (59,5%)	
G3	8 (15%)	5 (12%)	
Expresión RE			
RE+	48 (88,8%)	40 (95,2%)	0,45
RE-	6 (11,2%)	2 (4,8%)	
Sobreexpresión c-erb B2			0,91
Negativo	51 (94,5%)	39 (92,8%)	
Positivo	3 (5,5%)	3 (7,2%)	
Índice de comorbilidad de Charlson ²			0,63
Bajo ≤ 2	40 (74%)	28 (66,6%)	
Alto > 2	14 (26%)	14 (33,4%)	
Mortalidad			
Global	28 (51,8%)	27 (64,2%)	0,22
Cáncer de mama	9 (16,6%)	8 (19%)	0,84
Otras causas	19 (35,2%)	19 (45,2%)	
Supervivencia media global	50 meses	44 meses	
Control local*			
Fracaso	4 (7,4%) ^a	35 (83,3%) ^b	<0,001
Supervivencia libre de fracaso local	44 meses ^a	18 meses ^b	0,014

RE: receptores estrogénicos.

^a Recaída local (grupo cirugía).^b Progresión local (grupo no cirugía).

* p < 0,05.

un período de seguimiento de entre 33 y 105 meses después del diagnóstico, la supervivencia media global fue de 50 meses para el grupo sometido a cirugía y de 44 meses para el grupo no sometido a cirugía. En cuanto al control local, la supervivencia media libre de recidiva local para el grupo operado fue de 44 meses, pues solamente 4 pacientes han presentado recaída local durante el período de seguimiento. Por el contrario, la supervivencia libre de progresión local en el grupo no operado fue de solo 18 meses de media ya que más de un 83% de las pacientes de este grupo han presentado progresión de la enfermedad y en 5 de estas mujeres se optó por una mastectomía paliativa para lograr el control local de tumoraciones ulceradas o sangrantes.

Discusión

Es ampliamente admitido en la literatura que el cáncer de mama en ancianas tiene una serie de peculiaridades clínicas y biológicas que hacen que el curso de la enfermedad sea más indolente. Así, la expresión de receptores hormonales y la falta de sobreexpresión de c-erb B2, que observamos en la mayoría de las pacientes de nuestra serie es una constante en todos los estudios de este tipo de pacientes^{3,4}. La observación clínica de estas pacientes muestra una evolución del cáncer más lenta y menos agresiva. Daidone et al.⁵ resumen las características del cáncer de mama a esta edad: tumoración bien o moderadamente diferenciada con bajas tasas de afectación ganglionar, mayor tasa de receptores hormonales positivos y mayor porcentaje de negatividad para el oncogen HER-2. Por el contrario, las pacientes mayores se diagnostican con tumores de mayor tamaño, 33 mm de media en nuestra serie, y son más propensas a presentar enfermedad localmente avanzada en el momento de la primera consulta⁶.

La existencia de enfermedades concurrentes constituye un factor fundamental a tener en cuenta a la hora de diseñar el

tratamiento más adecuado para este grupo de pacientes. Su incidencia aumenta con la edad de tal manera, que en una revisión de Yancik et al.⁷, calcularon que las mujeres que se encontraban con una edad entre 70 y 80 años tenían una media de entre 3 y 4 factores de comorbilidad, lo cual coincide con nuestra experiencia, siendo la hipertensión, los trastornos artrodegenerativos y las enfermedades cardiovasculares, las afecciones que encontramos con mayor frecuencia.

La simplificación del tratamiento en este grupo de edad, evitando la utilización de alguna de las terapias incluidas en las guías de actuación, es una opción adoptada por muchos expertos. Así, Hughes et al.⁸ en un estudio randomizado sobre más de 600 mujeres de más de 70 años con cáncer de mama tratadas con lpectomía, llegan a la conclusión de que la omisión de la radioterapia adyuvante no tenía ningún impacto sobre la supervivencia. La supresión del abordaje axilar es una actitud asumida por algunos autores, que indican que este proceder puede ser apropiado para aquellas mujeres mayores que presenten tumores biológicamente poco agresivos y para las que presentan una expectativa de vida reducida debido a su edad o a factores asociados de comorbilidad⁹. Nosotros no realizamos linfadenectomía en el 35% de las pacientes operadas sin que ello tuviera efectos en el resultado final. De hecho, Rudenstam et al.¹⁰ demostraron que no realizar la linfadenectomía en pacientes con cáncer de mama mayores de 75 años, no tenía ningún impacto sobre la supervivencia de estas mujeres, y Gajdos et al.¹¹, en una revisión retrospectiva de 20 años de pacientes tratadas de un cáncer de mama comprobaron que el 54% de sus pacientes de más de 70 años habían sido infratratadas según las pautas convencionales, pero verificaron que la omisión de la disección axilar, la radioterapia y la quimioterapia no tenía ningún impacto sobre el control local, ni sobre la aparición de metástasis a distancia, ni sobre la supervivencia.

Además, a medida que avanza la edad, la mortalidad específica por cáncer de mama se reduce considerablemente, independientemente del estadio de la enfermedad. Según Schairer et al.¹², tras realizar un estudio epidemiológico sobre pacientes de más de 70 años con cáncer de mama localizado, estas mujeres muestraron una reducción aproximada del 33% de posibilidades de morir a causa de dicha enfermedad respecto a las pacientes de menor edad. En otro estudio epidemiológico sobre más de 50.000 pacientes norteamericanas con cáncer de mama, los autores demostraron que la supervivencia de las mujeres ancianas con esta enfermedad era similar a la de la población general independientemente del estadio de la enfermedad¹³.

En el presente estudio no encontramos variaciones significativas en la supervivencia específica del cáncer de mama entre el grupo de las pacientes tratadas con cirugía como tratamiento primario y el grupo que rechazó el tratamiento quirúrgico y que fue tratado con hormonoterapia.

La mayoría de los tumores malignos de mama que aparecen en mujeres ancianas expresan receptores hormonales (el 88% de nuestra serie). Además, la proporción aumenta progresivamente con la edad y, llega al 91% en pacientes de más de 85 años¹⁴.

La suma de estos elementos puede hacer muy atractiva la idea de la terapia hormonal primaria y exclusiva para tratar el cáncer de mama en mujeres ancianas, sin embargo, como concluye el metaanálisis de Hind et al.¹⁵, si bien no hubo variaciones significativas en la supervivencia global entre el grupo tratado con cirugía y el grupo tratado con tamoxifeno como terapia primaria, si la hubo respecto al control local. De hecho, la supervivencia libre de progresión en el grupo no operado no superó los 24 meses (en nuestra corta serie fue solo de 18 meses de media), siendo este un importante factor de deterioro de la calidad de vida para estas mujeres independientemente de la supervivencia global que con frecuencia obliga a practicar mastectomías «higiénicas» varios años después del diagnóstico inicial encontrándonos con la paradoja de tener

que operar a una paciente más envejecida y deteriorada que si lo hubiéramos hecho de inicio.

El análisis de todos estos factores deja varias cuestiones sin resolver; en primer lugar, la mayoría de los estudios sobre este tema se centran en pacientes ancianas entendiendo como tales las que tienen más de 65 o 70 años, siendo pocos los referidos a las pacientes octogenarias. En segundo lugar, casi todos los ensayos comparan la cirugía frente al tamoxifeno estando pendiente de evaluar la eficacia de los inhibidores de la aromatasa como terapia primaria para esta población. Posiblemente el ensayo ESTEM, puesto en marcha en el Reino Unido, con más de 1.200 pacientes pueda aportar mayor claridad a estas cuestiones. Hasta entonces, parece razonable utilizar la hormonoterapia como tratamiento primario y exclusivo únicamente en aquellas ancianas con tumores que expresen receptores de estrógenos y que dispongan de una expectativa de vida inferior a 24 meses, y en aquellas que rechazan o que no son susceptibles de intervención quirúrgica, así como las que presentan una enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico y no son candidatas a tratamiento quimioterápico¹⁵.

Como conclusión, las guías generales de actuación que se utilizan en la actualidad para el tratamiento del cáncer de mama pueden ser poco adecuadas para las pacientes muy ancianas. Debemos tener en cuenta, que estas pacientes presentan tumores con características biológicas más favorables y, que constituyen un grupo poblacional muy heterogéneo en cuanto a su vulnerabilidad, factores de comorbilidad, capacidad funcional y esperanza de vida. Además, su tolerancia a alguna de las terapias convencionales se ve reducida al tiempo que aumenta la yatrogenia asociada al tratamiento. Por todo ello, será fundamental realizar una adecuada valoración geriátrica con el fin de estimar razonablemente la expectativa de vida, y cuando esta sea limitada o existan criterios importantes de fragilidad, el tratamiento hormonal exclusivo puede ser una opción válida a considerar, sin olvidar que siempre deberemos respetar las opiniones y deseos de nuestras pacientes.

Bibliografía

1. Singh R. The natural history of breast cancer in the elderly. *Cancer*. 2004;100:1807-13.
2. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*. 1987;40:373-83.
3. Holmes CE, Muss HB. Diagnosis and treatment of breast cancer in the elderly. *Cancer J Clin*. 2003;53:227-44.
4. Clark GM. The biology of breast cancer in older women. *J Gerontol*. 1992;47:19-23.
5. Daidone MG, Coradini D, Martelli G, Veneroni S. Primary breast cancer in elderly women: biological profile and relation with clinical outcome. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003;45:313-25.
6. Papoo I, Karni T, Sandbank J, Dinur I, Sella A, Sthal-Kent V, et al. Breast cancer in the elderly: histological, hormonal and surgical characteristics. *Breast*. 2007;16:60-7.
7. Yancik R, Wesley MN, Ries LA, Havlik RJ, Edwards BK, Yates JW. Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older. *JAMA*. 2001;285:885-92.
8. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, Cirrincione C, McCormick B, Shank B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:971-7.
9. Truong PT, Bernstein V, Speers C, Olivotto IA. Omission of radiotherapy after breast conserving surgery adversely impacts survival in elderly women. *Breast Cancer Res Treat*. 2002;76:36-41.
10. Rudenstam CM, Zahrieh D, Forbes JF, Crivellari D, Holmberg SB, Rey P, et al., International Breast Cancer Study Group. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. *J Clin Oncol*. 2006;24:337-44.
11. Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ, Lopchinsky RA, Bernstein JL. The consequence of undertreating breast cancer in the elderly. *J Am Coll Surg*. 2001;192:698-707.
12. Schairer C, Mink PJ, Carroll L, Devesa SS. Probabilities of death from breast cancer and other causes among female breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:1311-21.
13. Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:550-6.
14. Holmes CE, Muss HB. Diagnosis and treatment of breast cancer in the elderly. *CA Cancer J Clin*. 2003;53:227-44.
15. Hind D, Wyld L, Beverley CB, Reed MW. Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus). The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006;1:CD004272.