

COMPONENTES ÉTICO-CLÍNICOS PRESENTES EN LA INDICACIÓN DE  
TRATAMIENTO EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA SEGÚN LA EDAD DEL  
DIAGNÓSTICO, UN ANÁLISIS DESDE LAS ÉTICAS DE MÍNIMOS Y MÁXIMOS.

POR: DRA. JAMILE CAMACHO NEIRA

Tesis presentada al Centro de Bioética de la Facultad de Medicina de la  
Universidad del Desarrollo-Clinica Alemana para optar al título de Magister en  
Bioética.

PROFESOR GUÍA:

SRA. LORNA LUCO CANALES.

Octubre 2021  
SANTIAGO

## TABLA DE CONTENIDOS

Permiso de reproducción, uso y archivo .....	i
Dedicatoria .....	ii
Agradecimientos .....	iii
Lista de abreviaturas .....	iv
Resumen .....	v
Introducción .....	1
Marco teórico .....	2
Pregunta de Investigación.....	14
Hipótesis.....	14
Objetivo general.....	14
Objetivos específicos.....	14
Metodología.....	15
Resultados.....	16
Discusión .....	20
Conclusiones .....	30
Bibliografía.....	34

© Se autoriza la reproducción de esta obra en modalidad acceso abierto para fines académicos o de investigación, siempre que se incluya la referencia bibliográfica.

Dedico este trabajo a mis queridos padres Jaime Camacho y Sonia Neira , quienes siempre me estimularon a estudiar y perseverar en mis sueños y aspiraciones.

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco especialmente a la Clínica Alemana de Santiago, por haberme dado todo su apoyo para realizar el Magister de Bioética; a la enfermera del Centro de la Mama, quién me ayudo a manejar la base de datos Sra. Pía Pincheira y a mi Tutora de Tesis Dra Lorna Luco, quien fue una guía fundamental a lo largo de todo este enriquecedor camino .

## LISTA DE ABREVIATURAS

aCGA abbreviated Geriatric Assessment

CAS Clínica Alemana de Santiago

CGA Comprehensive Geriatric Assessment

G8 Geriatric 8

Her 2 Human Epidermical Growth Factor Receptor-2

IA Inhibidores de aromatasa

OMS Organización Mundial de la Salud

SEER Surveillance, Epidemiology and End Results Program (Fuente de estadística para cáncer en los Estados Unidos)

## RESUMEN

En la actualidad mujeres de la tercera y cuarta edad se encuentran en buenas condiciones generales y la mayoría con una expectativa de vida mayor a los 75 años, por lo que es importante tratar las enfermedades que presenten, sin limitar a priori el acceso a protocolos de tratamiento, evitando la discriminación por edad. Esta revisión retrospectiva realizada en el Centro de Mama de la Clínica Alemana de Santiago, tiene como objetivo evaluar si existen diferencias en la aproximación diagnóstica y de tratamiento del cáncer de mama, basadas en la edad de las mujeres que consultan, clasificadas en menores y mayores de 70 años. Se analizan además aspectos éticos, como justicia, beneficencia y autonomía, en relación a la toma de decisiones al momento de indicar el tratamiento. Los resultados muestran que las pacientes mayores de 70 años, al compararlas con el grupo de menor edad, tienen diferencias significativas en el motivo de consulta. Se evidencia que no hay diferencia en la oportunidad de la consulta con especialista y en el acceso al diagnóstico por imágenes mamarias y confirmación diagnóstica. En cuanto al tratamiento quirúrgico, a diferencia de muchos estudios internacionales en que las mujeres de mayor edad se someten a más cirugías radicales, en este Centro no hay diferencia significativa entre los dos grupos en estudio, pero si se observa que a las mujeres de 70 años y más, se les realiza menos reconstrucciones mamarias. Existen diferencias significativas en relación al acceso a tratamientos adyuvantes como quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia, el grupo de mujeres mayores de 70 años reciben menos terapias que las mujeres de menor edad. No existe información respecto a los motivos de esta diferencia que explique la razón de lo anterior. Para subsanar esta falta de información y de oportunidad de tratamientos adyuvantes, se propone incorporar en el protocolo de atención, una evaluación geriátrica protocolizada con el objetivo de mejorar la calidad de atención de este grupo etario en la Clínica Alemana de Santiago, preservando de esta manera los principios de justicia, beneficencia y autonomía en pacientes mayores.

## INTRODUCCIÓN

El 50-60% de los cánceres de mama ocurre en mujeres mayores de 65 años, el 47% en mayores de 70 años y dos tercios de las muertes por cáncer de mama ocurre en esta población. Una mujer de 70 años sana y robusta tiene una expectativa de vida de 15,5 años y una de 85 años 7 años. (12, 25)

La incidencia mundial de cáncer de mama aumenta con los años siendo de 0,44% a los 30, 3,82% a los 70 y 10% a los 80 años. (2)

El Centro de la Mama de Clínica Alemana de Santiago (CAS) es una unidad que forma parte del Departamento de Oncología y que tiene por finalidad dar una atención integral a la paciente con diagnóstico de cáncer de mama. Inició sus funciones el año 2013 y cuenta con una base de datos aprobada por Departamento Científico Docente de la institución. Lo integran un equipo multidisciplinario con nueve mastólogos, cinco cirujanos plásticos reconstructivos, una psicóloga, una consejera genética y una enfermera coordinadora. Quienes forman parte de este centro, se relacionan e impactan en la atención de la paciente y su familia, desde el momento del diagnóstico, a lo largo de su tratamiento y durante el seguimiento.

Este estudio entregará información acerca de lo realizado en un periodo de tiempo en un centro de salud de Santiago, en relación al diagnóstico y tratamiento de pacientes con cáncer de mama en distintos grupos etarios, comparando aquellas menores de 70 años con las mayores de esta edad, siendo el objetivo principal de este ver si existe igualdad o equidad en la oportunidad acceso al diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.

Se analizarán los componentes ético clínicos que se vinculan con los principios de justicia distributiva en cuanto a equidad en el acceso a tratamiento; con la beneficencia en cuanto a proponer el mejor tratamiento disponible para cada paciente independiente de la edad del diagnóstico y a la autonomía que cautela el derecho de cada persona a la autodeterminación, en este contexto relacionada

con la decisión de consentir a los tratamientos que se le ofrecen.

Se espera sea una gran oportunidad para mejorar el abordaje de esta enfermedad en mujeres mayores, desde el punto de vista técnico y humano, logrando entregar una atención de calidad basada en principios fundamentales de la bioética ya señalados, como lo son la justicia, autonomía y beneficencia, eliminando el ageismo inconsciente con el que muchas veces se enfrentan este grupo etario de mujeres.

## MARCO TEÓRICO

Según el Censo 2017, la población en Chile está envejeciendo, los mayores de 65 años corresponden al 11,4 % de la población, con un aumento importante desde el año 1992, en que este porcentaje correspondía solo a un 6,6 %. (24) Según el Instituto Nacional de Estadística de Chile, la esperanza de vida al nacer se ha triplicado en los últimos 100 años, siendo para el periodo 2015-2020 de 82,1 años en la mujer y 77,3 años en el hombre.

En Estados Unidos de Norte América la expectativa de vida de una mujer al nacer es de 80 años, en los próximos 25 años el número de mujeres sobre 65 años en ese país se espera que aumente en un 104% y el número de mujeres sobre 85 años se duplique. (40)

Las expectativas de vida de la población han ido creciendo y las patologías oncológicas se están diagnosticando en mujeres de 70 años o más, las que están activas y en excelentes condiciones generales. Específicamente, el cáncer de mama es una patología cuya incidencia está aumentando y según información de la Organización Mundial de la Salud (OMS), actualmente corresponde al 16% de los cánceres diagnosticados en mujeres.

Según el registro de cáncer en Estados Unidos, SEER, el cáncer de mama es el tumor más frecuente en mujeres mayores de 65 años, teniendo 6 veces más incidencia y 8 veces más mortalidad que pacientes menores de esta edad (1)

Según datos de Observatorio Global de Cáncer de la OMS (Globocan), el año 2018 se diagnosticaron 2.088.849 casos nuevos de cáncer de mama en el mundo. De estos, 370.607 fueron en mujeres de 70 años o más. Para el mismo año se registraron 569.278 fallecidas por esta causa, 157.126 fueron en mujeres de 70 años o más. Esta misma fuente publica que en Chile ese año se diagnosticaron 5.073 casos nuevos, de los cuales 1.124 fueron en mujeres de 70 años o más. El mismo año se registraron en nuestro país 1.434 muertes por esta causa, 500 de las cuales son en mujeres en el grupo etario mayor de 70 años. (44)

El riesgo de padecer un cáncer aumenta con la edad y es así como aumenta de 1 en 209 mujeres a la edad de 40 años, a 1 en 14 mujeres a la edad de 70 años (40). En Estados Unidos la incidencia es de 1 en 43 mujeres en el grupo de 50-59 años, 1 en 29 en el de 60 a 69 años. y 1 en 15 después de los 70 años. (36)

Se estima que para en 2030, dos tercios de las pacientes con cáncer de mama serán de 65 años o más y actualmente solo la mitad de este grupo etario tiene su mamografía basal, lo que lleva a diagnósticos más tardíos de la enfermedad, ya que esta ha demostrado lograr un diagnóstico precoz de la enfermedad, mejorando la sobrevida. (5)

Las mujeres mayores generalmente se diagnostican en etapas más avanzadas por la falta de tamizaje, el que en la mayoría de los países se realiza hasta los 70 años ya que no existe evidencia nivel I que apoye continuarlo después de esta edad. Es así como la mayoría de ellas consulta por alteraciones en el examen físico, principalmente nódulo palpable y no por hallazgos sospechosos en su control mamográfico anual.

En el Reino Unido, como en muchas partes del mundo, la mortalidad por cáncer de mama está disminuyendo, menos en los grupos etarios mayores. Un estudio señala que la tasa de mortalidad por cáncer de mama disminuyó 17% del 1997 a 2005, en cambio en ese mismo periodo aumento 2% en los mayores de 85 años, esto en gran parte se podría explicar por que este grupo de pacientes no está recibiendo los tratamientos adecuados. (29)

En contraparte a lo anterior, un estudio sueco de cohorte retrospectiva analizó la causa de muerte de más de 12 mil mujeres diagnosticadas con cáncer de mama con estadio I al III todas menores de 75 años, seguidas por más de 10 años, concluye que después de 10 años la mortalidad por cáncer de mama es 15 por 1000 para todos los grupos etarios. Este estudio demostró que tener tumores mayores a 2 cm., linfonodos comprometidos y receptores estrogénicos negativos son factores de mal pronóstico en todos los grupos etarios. Pero las causas de muerte por enfermedad cardiovascular y por otros cánceres son muy importantes en los grupos de mayor edad. (11)

La edad cronológica por si sola es un mal predictor de la expectativa de vida y de la tolerancia a los tratamientos oncológicos. Por lo anterior es muy importante evaluar la expectativa de vida de las pacientes diagnosticadas, la cual es muy variable, por ejemplo, en países desarrollados en las mujeres mayores de 80 años es de 9 años, la mitad de ellas vivirá 13 años y la otra mitad menos de 5 años. (1) Las personas mayores, como las llama la literatura, son un grupo heterogéneo de personas que no se pueden categorizar exclusivamente por la edad cronológica. Tanto por factores ambientales como genéticos, el envejecimiento es vivenciado de manera diferente, siendo la población de mujeres mayores muy diversa.

A cualquier edad el cáncer tiene un impacto en la vida de una persona, y los tratamientos afectan la calidad de vida y el diario vivir, por lo que las decisiones en cuanto a que tratamientos se van a indicar, deben estar avalados por evidencia científica, ser informados claramente y ser consensuados entre el médico tratante y la paciente.

El tratamiento en mujeres mayores, ha sido influenciado por conceptos errados como, por ejemplo, que el cáncer a esta edad es menos agresivo. Por esta razón, junto al mayor número de comorbilidades, es que el cáncer de mama se trata de manera diferente y menos agresiva que en las pacientes más jóvenes. Numerosos estudios demuestran que la eficacia de los tratamientos oncológicos no se modifica con la edad, por lo que la edad cronológica no debe marcar la toma

de decisiones en oncología. (6) A pesar de esto, este grupo de mujeres generalmente no recibe los tratamientos estandarizados que sugieren las guías clínicas, como son la cirugía, radioterapia, hormonoterapia y quimioterapia.

Como consecuencia de lo anterior, las mujeres mayores son subdiagnosticadas y subtratadas, lo que afecta los resultados clínicos en cuanto a recurrencia local y sobrevida relacionada con el cáncer de mama.

El tratamiento no debe estar limitado por la edad de la paciente, sino más bien por sus comorbilidades, si estas existen. Por esta razón es que este debería iniciarse con una evaluación geriátrica exhaustiva, realizada idealmente por un especialista, en la cual se consideren la expectativa de vida, comorbilidades, nivel de dependencia y el impacto de los métodos diagnósticos y terapéuticos en la calidad de vida del paciente junto al potencial balance de riesgos y beneficios del tratamiento a indicar. (1)

Aquellas mujeres mayores con al menos 3 comorbilidades, tienen 20 veces más probabilidades de morir por otra causa que no sea cáncer mama (7). Pero un 40% de las mujeres con cáncer de mama sobre los 80 años mueren por esta causa, por lo tanto, hay que tener cuidado con la subestimación de la expectativa de vida y la robustez de la paciente al tomar las decisiones. (7)

Es importante diferenciar las expectativas del tratamiento que tiene una mujer de 70 años o más, con relación a la expectativa de una más joven.

La edad en si no es una contraindicación para recibir el tratamiento oncológico consensuado en las guías clínicas y el diagnóstico de cáncer por si solo, no es una indicación automática de iniciar un tratamiento. (38) Es fundamental una apropiada evaluación geriátrica de la paciente para tomar las decisiones adecuadas en beneficio de ella.

Una revisión de la literatura realizada por el Departamento de Salud del Reino Unido en el año 2009, concluyó que hay evidencia que las personas sobre 75 años pudieran estar muriendo prematuramente de cáncer. Lo anterior basado principalmente porque frente a igualdad de necesidades frente a un diagnóstico

oncológico, se discrimina basado exclusivamente en la edad, realizando menos estudios diagnósticos y menos tratamientos, lo cual no necesariamente está ajustado a las comorbilidades y fragilidad de las pacientes. Los miedos y creencias en torno al cáncer en mujeres mayores, son los principales factores que explican esta inequidad. (10).

Un estudio interesante, que derriba el mito que el cáncer de mama es más indolente en mujeres mayores comparadas con mujeres jóvenes, se realizó en el hospital de Chicago, incluyendo más de 2136 pacientes operadas entre 1927 y 1987, antes de la era del tamizaje y de los consensos en relación a terapias adyuvantes. Este permitió ver la evolución natural de la enfermedad tratada solo con cirugía. No existía diferencia en el tamaño del tumor, pero si las mujeres mayores tenían menos compromiso ganglionar, estas diferencias no eran significativas comparando por estadios. La conclusión más importante fue que el potencial metastásico de los tumores en los dos grupos etarios era similar. (37)

La disparidad en el tratamiento del cáncer de mama basado en la edad, tiene que ver con muchos factores incluyendo la educación de la paciente, factores económicos, seguros comprometidos, planes de salud, estado funcional y comorbilidades de la paciente. (43) Y también se relaciona con la aproximación que tiene el médico tratante y su equipo frente a una persona mayor diagnosticada con cáncer de mama.

Un estudio del Reino Unido mostró que los profesionales de la salud del área oncológica, independiente del género y la experiencia, presentaban actitudes más negativas que neutrales frente a las personas mayores. (25)

Una revisión sistemática que analizó los factores que influían en las decisiones de los adultos mayores, que incluyó 38 estudios la mayoría de ellos cualitativos enfocados al cáncer de mama y próstata, mostró que los factores que más influían en aceptar los tratamientos eran la conveniencia y tasa de éxito de estos, la necesidad del tratamiento, la confianza en el médico y la recomendación de este último. Y los factores que influían en rechazarlos era el discomfort producido por

los tratamientos, el miedo a los efectos adversos, las dificultades de transporte, la falta de comunicación con el médico, dificultades financieras, sentirse muy viejas para tratarse, experiencias personales negativas y el miedo a transformarse en personas dependientes de otras. La conclusión fue que el factor más determinante y consistente en la aceptación de los tratamientos era la recomendación del oncólogo tratante. (33)

Otro estudio cualitativo de la misma región que incluyó 75 cirujanos y 43 oncólogos médicos, validó un fuerte consenso para incorporar estándares mínimos en la atención oncológica de pacientes mayores con cáncer de mama y llevarlos a guías de tratamientos nacionales. (26)

¿Porqué las personas mayores con cáncer de mama tienen peores resultados? Según el International Longevity Center del Reino Unido existirían tres razones:

1. Incidencia: a medida que aumenta la edad, aumenta la incidencia del cáncer de mama. Además, existen factores que contribuyen a ello y que son muy frecuentes en personas mayores en ese país, obesidad, sedentarismo y abuso de alcohol, factores que se pueden modificar.
2. Diagnóstico más tardío, las personas mayores no entran en los programas de tamizaje, que en la mayoría de los países son hasta los 70 años. Por esto su diagnóstico es generalmente más tardío, porque se palpan una lesión o como hallazgos frente a otro cuadro médico que la hizo consulta.
3. Acceso a tratamiento, generalmente las personas mayores no tienen acceso al tratamiento más efectivo y esto muchas veces puede estar fundamentado en el ageísmo.

Las barreras potenciales para tratar oncológicamente a una paciente mayor son el ageísmo, el paternalismo, la homogenización de la edad, el error en la interpretación de las expectativas de vida, la dificultad en el acceso al tratamiento y cuidado, la disminución del tamizaje, el diagnóstico tardío, el estudio y etapificación incompleta, las comorbilidades y la ausencia de estudios clínicos que incluyan pacientes mayores. (38)

El ageísmo es un concepto jurídico, que expresa un proceso discriminatorio, en el que el factor determinante para la toma de decisiones es la mayor edad.

Este término fue acuñado por primera vez por Robert Butler en 1969. (9)

Existe un ageísmo social invisible, que muchas veces lleva a conductas que dañan a una persona mayor, pudiendo generar una indicación que no este de acuerdo al principio de beneficencia, el cual debe buscar el mejor bien para el paciente. Además, los profesionales de la salud tienden a subestimar las expectativas de vida en una mujer mayor, lo que lleva a subtratar a este grupo de pacientes. (8) Se discrimina a la paciente suponiendo algunos hechos con respecto al tratamiento, que no están fundamentados científicamente, como por ejemplo las mujeres mayores aceptan el cáncer como una causa perdida, que ellas prefieren no tomar decisiones en relación a su tratamiento, que prefieren cirugías radicales y que someterse a una mastectomía total no tiene importancia después de cierta edad. Estas suposiciones faltarían al principio de autonomía que debe existir en toda relación médico paciente independiente de la edad. La excepción a lo anterior es cuando la paciente no esta en pleno uso de sus capacidades para la toma de decisiones correspondientes.

El ageísmo en el equipo médico se puede explicar por la falta conocimiento de las expectativas de vida y de la calidad de vida a la que cada persona aspira y por miedos y creencias en torno al tratamiento del cáncer en personas mayores.

Por otro lado, las pacientes mayores de 70 años generalmente no son consideradas como parte de investigaciones clínicas y esto hace que no se puedan evaluar los tratamientos en base a la evidencia científica. La insuficiente investigación en este grupo etario y la subrepresentación en ensayos clínicos, perpetúa el sesgo al tomar decisiones. Esta falta de inclusión en los estudios clínicos resulta en una dificultad agregada para acceder a nuevos tratamientos y es otra forma de ageísmo, ya que los estudios les permiten acceder a formas avanzadas de tratamiento, participar de experiencias positivas de apoyo a través de la enfermera investigadora y acceder a información acuciosa de su

enfermedad. No hacerlas participar limita la evidencia científica disponible en grupos etarios mayores. Esto claramente pasa a llevar el principio de justicia cuando se aplica a la ética de la investigación, tanto en la selección de los participantes, como en la distribución de los riesgos y beneficios de los tratamientos.

El ageísmo, como se comentó anteriormente, se entiende como algo que impacta a un grupo de personas, en que la edad es la base de la discriminación y son un conjunto de creencias en relación al proceso de envejecimiento. Genera miedo y presunciones en relación a la competencia de la persona, asumiendo que necesita protección. Los conceptos de fragilidad y robustez de un sujeto son muy variables y muchas veces subjetivos, la población llamada adultos mayores es muy heterogénea en relación a su salud, funcionalidad, aspectos psicológicos, sociales, culturales y económicos.

Existen tres tipos de discriminación: la pasiva o indirecta que se realiza por omisión, la positiva o protectora con un tratamiento especial y la negativa o directa que es totalmente dañina (esta última es tratar desfavorablemente a una persona solo por su edad. (10)

Existen tres aspectos fundamentales en el ageísmo: estereotipos (que pensamos acerca de las personas de mayor edad), prejuicios (que sentimos acerca de personas de mayor edad) y discriminación (como nos comportamos frente a personas de mayor edad). Estos tres aspectos contribuyen al ageísmo ya sea directo o indirecto, consiente o no, positivo o negativo. (4)

Hay países, como el Reino Unido, donde existen leyes que prohíben discriminar, victimizar o acosar personas basadas en su edad. En este país desde 2012 existe una ley en que la edad no puede ser usada como criterio para un tratamiento y las personas deben ser evaluadas y tratadas de manera individual basada en sus propias circunstancias y necesidades. (4)

Muchas actitudes relacionadas con el ageísmo están ocultas, son difíciles de ver y por lo tanto de eliminar y muchas veces son una barrera para implementar los

tratamientos que corresponden basados en la evidencia existente y también son un escollo para hacer valer la autonomía de la paciente.

El enfrentamiento de una mujer de 70 años o más frente a la sospecha de un cáncer de mama, debería iniciar con una evaluación geriátrica exhaustiva realizada idealmente por un especialista y es la llamada CGA (Comprehensive Geriatric Assessment) la que se define como un proceso multidisciplinario que incluye factores médicos, psicosociales y funcionales de una persona mayor. Se evalúan la expectativa de vida, comorbilidades, nivel de dependencia y el impacto de los métodos diagnósticos y de tratamiento en la calidad de vida del paciente junto al potencial balance de riesgos y beneficios del tratamiento. (1) Esta añade información a la evaluación oncológica estándar y puede modificar las decisiones terapéuticas hasta en un 49% de los casos. (27) La limitante para su aplicación en la práctica diaria, es que demanda mucho tiempo, 45 minutos promedio, por lo que se ha propuesto aplicar a manera de tamizaje otras herramientas que son formas abreviadas de esta evaluación, como el G8 que toma 5 minutos, el aCGA o el VES-13 (Vulnerable Elders Survey) que han sido validados para su uso rutinario. (7, 27) Estos tienen como objetivo diagnosticar que pacientes son frágiles y que por lo tanto el tratamiento no les traerá beneficio, sino que solo daño, donde la expectativa de vida de este grupo de pacientes esta dada por sus comorbilidades, más que por el cáncer de mama.

Las comorbilidades (enfermedades del corazón, hígado y renales) son independientes del status funcional que se refieren a actividades del diario vivir, por ejemplo, bañarse, vestirse, alimentarse, cocinar, usar el transporte público, manejar dinero. (3)

Los pacientes que no caen en la categoría de frágiles, deben pasar por el proceso de confirmación diagnóstica y de etapificación, de modo de discutir las alternativas de tratamiento quirúrgicas, de radioterapia y tratamientos sistémicos (quimioterapia y hormonoterapia) explicando beneficios y riesgos tomando decisiones compartidas entre el equipo tratante y la paciente.

Existen factores de la biología tumoral, como los receptores de estrógenos que otorgan un mejor pronóstico y acceso a tratamientos hormonales y el oncogén Her 2, que, si bien es un marcador de agresividad, en los últimos años tienen terapias blancas como el trastuzumab (Herceptina) y pertuzumab (Perjeta) que han duplicado la sobrevida en este grupo de pacientes.

Los receptores de estrógeno en el tumor aumentan con la edad y Her2 disminuye, los receptores hormonales son positivos en el 60% de las mujeres entre 30 y 34 años y 85% entre 80-84 años y el Her2 sobre expresado esta en el 22 % de las mujeres de 40 y 10% en las de 70 o más. (41, 43)

Desde el punto de vista de la biología tumoral 65-78% de las pacientes mayores son Luminales A (receptores hormonales positivos, Her2 negativos y bajo Ki 67) y solo un 15% son triple negativo (receptores hormonales y Her2 negativos) (2, 21). A pesar de estas características más favorables en pacientes mayores, al ajustar la mortalidad por edad y estadio, estas son similares, a excepción del grupo muy joven, < 35 años o muy mayor >85 años. (32)

El 80% cánceres son hormonosensibles, pero 20% no lo son y por lo tanto estos últimos tienen un comportamiento agresivo. (3) Este es un factor muy importante cuando se planifica el tratamiento, no pudiendo ser excluido ninguno de ellos.

Las mujeres mayores pueden ver acortada su sobrevida como consecuencia del cáncer de mama o pueden extenderla si reciben un tratamiento adecuado. El hecho que muchas pacientes mayores de 70 años tengan tumores hormonosensibles, hace que a veces sean tratadas exclusivamente con hormonoterapia y está demostrado que sus resultados, en relación a recurrencia local y progresión libre de enfermedad, son inferiores a la cirugía en pacientes robustas. En cuanto al tratamiento quirúrgico, menos de la mitad de las pacientes mayores se operan y muchas de ellas reciben tratamiento incompleto sin abordar la axila. (2)

Un estudio del MD Anderson que incluyo 212 mujeres de 80 años y más demostró que solo en 43% de ellas recibía el tratamiento indicado de acuerdo a su

estadio, las demás eran subtratadas de acuerdo a las guías institucionales y nacionales de tratamiento, siendo que solo un 2% rechazó el tratamiento recomendado. Lo anterior según los autores, llevaría a un innecesario aumento de recurrencias locales y a un posible aumento del riesgo de muerte como consecuencia del cáncer de mama. (40)

Es muy importante analizar el impacto de las terapias en la calidad de vida de la paciente, que en este grupo de pacientes es fundamental.

También las mujeres mayores con cáncer de mama tienen muchas veces ideas equivocadas de su propia salud, fortaleza y expectativa de vida, muchas veces basadas en mitos, como que el cáncer de mama después de los 70 años es muy poco frecuente y que no podrían tolerar los tratamientos, por lo tanto, ya no hay que realizarse autoexamen ni mamografías (también influye el pudor propio de nuestras sociedades en este grupo etario). Un estudio en Iowa demostró que menos del 30% de las mujeres mayores de 70 años se realizaban su mamografía anual, lo que impacta en la detección precoz de esta enfermedad. (42)

Existen campañas como por ejemplo “The every Chance Campaign” en el Reino Unido, que promueve que toda mujer mayor de 70 años sea invitada y tenga acceso al tamizaje mamario, las pacientes deben ser informadas adecuadamente sobre el tratamiento del cáncer de mama y sus beneficios, deben tener acceso a participar en estudios clínicos y deben tener la oportunidad de tomar sus decisiones con respecto al tratamiento de manera informada, independiente de su edad. (15)

Muchos estudios han demostrado que la mortalidad como consecuencia del cáncer de mama aumenta con la edad, independiente del estadio, incluso ajustando los números con las comorbilidades (19). Esto se puede explicar por que las pacientes son subtratadas, no recibiendo los tratamientos estandarizados. (21,42)

Las conductas en relación a los tratamientos basados en temores deben omitirse, ya que pueden ser la causa de daño innecesario y disminución de la

calidad de vida de las pacientes. (40) Las mujeres mayores que se las educa e informa con respecto a su enfermedad, entendiendo que tienen opciones de prolongar su vida con una buena calidad de esta, aceptarán los tratamientos propuestos. La finalidad es entregar el tratamiento adecuado que este en la línea de lo que espera la paciente y ajustándolo de acuerdo a sus comorbilidades.

El cáncer de mama en mujeres mayores se enfrenta a dos desafíos, aumentar la sobrevida libre de enfermedad con una buena calidad de vida y paliar los síntomas en estadios avanzados. Las metas del tratamiento y cuidado de una mujer mayor con cáncer de mama son lograr el control de la enfermedad, mejorar la sobrevida, mantener el nivel de independencia, eliminar los síntomas y mantener la dignidad y estilo de vida de la paciente, todo lo anterior de acuerdo a las expectativas y metas que ella tenga para su vida.

Al hacer una diferencia en el acceso al diagnóstico y tratamiento de una enfermedad, basada en la edad, se pasa a llevar la justicia distributiva y la equidad que debe tener toda persona frente a la salud, independiente de su edad, al no hacerla participar en las decisiones y en participación en estudios de investigación se pasa a llevar la autonomía de ellas. Todo lo anterior tiene como consecuencia socavar el principio de beneficencia impactando en la sobrevida y recurrencia local de esta enfermedad.

## **Pregunta de investigación**

Las pacientes de 70 años y más, diagnosticadas con un cáncer de mama atendidas en el Centro de la Mama de CAS ¿son tratadas de acuerdo a las guías y protocolos establecidos, evaluadas en relación a sus comorbilidades, sin considerar su edad?

## **Hipótesis**

En el centro de la mama de CAS las pacientes mayores de 70 años tratadas por un cáncer de mama no sufren de discriminación por edad.

## **Objetivo general**

Indagar el tratamiento de mujeres de 70 años y más, atendidas en el Centro de la Mama de CAS, desde que se diagnostican con un cáncer de mama, y compararlo con el grupo de menores de 70 años, de modo de evaluar si existen diferencias en el acceso al diagnóstico y tratamiento basados en la edad, considerando los principios de justicia, autonomía y beneficencia en este grupo etario.

## **Objetivos específicos**

- Comparar el motivo consulta en el grupo de 70 años o más con las menores de 70 años
- Comparar el estadio de la enfermedad en el grupo de 70 años o más con las menores de 70 años
- Comparar el número de pacientes que son sometidas a los distintos tratamientos protocolizados, cirugía, radioterapia, quimioterapia y hormonoterapia, para el manejo del cáncer de mamas en mujeres de 70 y más años y el grupo menor de 70.

## **Metodología**

El estudio es descriptivo de tipo cuantitativo y corresponde a un análisis de la base de datos del Centro de la mama de CAS, la cual se ha anonimizado para respetar la confidencialidad de las pacientes. En ella están registrados los antecedentes clínicos de las pacientes desde su primera consulta, el tipo de tratamiento indicado y los realizados.

Se analiza la información de las mujeres de 70 años o más en relación a motivo consulta, estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico y tratamientos recibidos. Esta misma información se compara con la obtenida del grupo de mujeres menores de 70 años.

### **Cohorte**

El Centro de la Mama de CAS cuenta con una base de datos aprobada por Departamento Científico Docente, en la que existen 2631 pacientes registradas entre el 12 marzo 2013 al 31 de diciembre 2019, de las cuales 1314 tienen el diagnóstico de cáncer de mama. Para este estudio se recolectaron y analizaron los datos de las 835 pacientes ingresadas y tratadas en Clínica Alemana de Santiago entre el 1 enero 2015 y 31 diciembre 2019.

Los criterios de inclusión fueron mujeres diagnosticadas y tratadas por un de cáncer de mama en el centro de la Mama de CAS. Se excluyeron pacientes que fueron diagnosticadas en CAS, pero que realizaron sus tratamientos fuera de la institución, pacientes con recurrencia de un cáncer de mama diagnosticado previamente y pacientes de sexo masculino.

### **Análisis estadístico**

Los datos se procesaron en Stata versión 16.0 y se utilizó una significación del 5%. Se tabuló cada uno de los ítems (con condición y sin condición) versus el efecto del grupo etario (igual o mayor de 70 años y menor de 70 años). Se aplicó el Test de independencia "test exacto de Fisher". H<sub>0</sub>: la condición es independiente del grupo etario. Se rechaza H<sub>0</sub> si  $p < 0.05$ .

## **Implicancias Éticas**

La información será obtenida de la Base de datos que será anonimizada, sin posibilidad de identificar a las pacientes incluidas. Existe el compromiso de mantener la confidencialidad de parte de la investigadora y de la persona que apoya con el análisis de datos. El resguardo de la información obtenida esta bajo la responsabilidad de la investigadora.

Este trabajo fue revisado y aprobado por el Departamento Científico Docente y el Comité de ética de la Clínica Alemana de Santiago. Se pidió dispensa del consentimiento informado al Comité de ética, aludiendo a los conceptos anotados anteriormente, anonimización, confidencialidad, resguardo de la información y al hecho de tratarse de una revisión de Base de Dato, sin ninguna interacción con las pacientes

## **Resultados**

En el Centro de la Mama de CAS existen 2631 pacientes registradas entre el 12 marzo 2013 al 31 de diciembre 2019, de las cuales 1314 tienen el diagnóstico de cáncer de mama. Para este estudio se recolectaron y analizaron los datos de las 835 pacientes ingresadas y tratadas en Clínica Alemana de Santiago entre el 1 enero 2015 y 31 diciembre 2019.

El promedio de edad de las pacientes es 54 años, con un rango que va desde los 19 a los 92 años. 141 pacientes de este registro tienen 70 años o más.

Los motivos de consulta fueron divididos en nódulo palpable en la mama, nódulo palpable en la axila, alteraciones en la piel, secreción por el pezón, dolor, antecedentes personales o familiares con cáncer de mama y hallazgos en imágenes mamarias. Los motivos de consulta con diferencias estadísticamente significativas en los dos grupos fueron, hallazgos imagenológicos, 105 pacientes en el grupo de 70 años o más y 266 en menores ( $p < 0.001$ ) y nódulo palpable en la mama 75 y 143 respectivamente. ( $p < 0.001$ ) **Tabla 1**

Motivo consulta	70 años o más	Menores 70 años	
Nódulo palpable mama	75	143	p < 0.001
Nódulo palpable axila	9	49	p 0.858
Alteraciones piel	8	24	p 0.227
Secreción pezón	2	14	p 1.000
Dolor	2	9	p 1.000
Antecedentes cáncer de mama	33	96	p 0.007
Hallazgos imagenológicos	105	266	p < 0.001

Tabla 1 Motivo consulta pacientes tratadas con diagnóstico de cáncer de mama tratadas en CAS (Fuente Base de datos Centro de la Mama CAS)

El estadio al momento de la consulta era independiente del grupo etario. La mayoría de las pacientes en los dos grupos, consultaron en estadios precoces de la enfermedad. El Estadio 0, 13 en grupo 70 años o mas y 105 en las menores (p 0.084) y Estadio III 13 y 28 respectivamente (p 0.017) sugieren estadísticamente mostrar una asociación sin ser esta significativa. **Tabla 2**

Estadio TNM	70 años o más	Menores 70 años	
<b>0</b>	13	105	p 0.084
<b>I</b>	76	382	p 0.853
<b>II</b>	36	161	p 0.587
<b>III</b>	14	28	p 0.009
<b>IV</b>	2	18	p 0.554
	<b>141</b>	<b>694</b>	

Tabla 2 Estadio TNM al momento de la primera consulta en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama tratadas en CAS. (Fuente Base de datos Centro de la Mama CAS)

En relación al acceso al tratamiento quirúrgico, las pacientes que no se operaron fueron muy pocas y son pacientes que se presentaron con enfermedad

extensamente diseminada al momento de la primera consulta, 2 mujeres mayores de 70 años y 8 en mujeres menores. En el periodo de tiempo estudiado no hay pacientes que no recibieran cirugía por otras razones como comorbilidades o edad. **Tablas 3**

<b>Cirugía</b>	<b>70 años o más</b>	<b>Menores de 70 años</b>	
<b>Radical</b>	43	211	
<b>Conservadora</b>	96	475	
<b>Sin cirugía</b>	2	8	
	<b>141</b>	<b>694</b>	<b>p 0.877</b>

Tabla 3 Cirugía en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama tratadas en CAS  
(Fuente Base de datos Centro de la Mama CAS)

De las pacientes operadas, se realizó cirugía conservadora en 106 mujeres de 70 años o más y en 472 en menores de 70 años y cirugía radical en 42 pacientes mayores y en 209 pacientes menores, sin que estas diferencias fueran estadísticamente significativas. **Tabla 4**

<b>Tipo Cirugía</b>	<b>70 años o más</b>	<b>Menores de 70 años</b>	
<b>Radical</b>	43	211	
<b>Conservadora</b>	96	475	
	<b>139</b>	<b>686</b>	<b>p 1 .000</b>

Tabla 4 Tipo de cirugía en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama tratadas en CAS  
(Fuente Base de datos Centro de la Mama CAS)

En pacientes mastectomizadas, se realizó reconstrucción mamaria en 27 pacientes de 70 años o más y en 186 menores con una diferencia estadísticamente muy sugerente. (p 0.057) No se reconstruyeron 16 pacientes mayores y 25 menores, diferencia que es significativa. (p < 0.001) **Tabla 5**

<b>Reconstrucción mamaria</b>	<b>70 años o más</b>	<b>Menores de 70 años</b>	
<b>Con</b>	27	186	p 0.057
<b>Sin</b>	16	25	p < 0.001
	<b>43</b>	<b>211</b>	

Tabla 5 Reconstrucción mamaria en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama tratadas en CAS. (Fuente Base de datos Centro de la Mama CAS)

En relación a los tratamientos adyuvantes las diferencias entre los dos grupos fueron estadísticamente significativas, en desmedro de las pacientes mayores.

**Tabla 6**

<b>Tratamientos adyuvantes</b>	<b>70 años o más</b>	<b>Menores de 70 años</b>	
<b>Hormonoterapia</b>	36	322	p < 0.001
<b>Quimioterapia</b>	31	340	p < 0.001
<b>Radioterapia</b>	50	403	p < 0.001

Tabla 6 Tratamientos adyuvantes en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama tratadas en CAS. (Fuente Base de datos Centro de la Mama CAS)

En relación a los tratamientos adyuvantes, recibieron hormonoterapia 36 pacientes mayores y 322 menores (p < 0.001). Rechazaron el tratamiento 1 y 22 pacientes respectivamente, diferencia no significativa estadísticamente. Recibieron quimioterapia 31 pacientes mayores y 340 menores. (p < 0.001) Ninguna paciente rechazo tratamiento indicado. Recibieron radioterapia 50 pacientes mayores y 403 menores. (p < 0.001) Ninguna paciente rechazo tratamiento indicado.

Al no tener una evaluación geriátrica protocolizada, no puedo inferir que las pacientes fueron subtratadas, ya que no queda claro en la base de datos el porque no recibieron sus tratamientos adyuvantes. Se pueden esgrimir las razones

mencionadas en otros estudios como lo son el ageismo, el paternalismo, la errónea interpretación de las expectativas de vida y las comorbilidades entre otras, pero no se pueden determinar con certeza.

## **Discusión**

Las expectativas de vida de la población están continuamente en aumento y por lo tanto la prevalencia de mujeres de más edad diagnosticadas con cáncer de mama también crecerá.

El cáncer es una enfermedad de personas mayores, la mitad de ellos se diagnostican después de los 70 años. La mayoría de las personas de 75 años tienen una expectativa de vida de al menos 10 años más, por lo que deberían beneficiarse de todos los avances que existan en los tratamientos (10)

La edad junto al género, son los principales factores de riesgo de cáncer de mama, por lo tanto, a medida que la población del mundo envejece, el número de pacientes con cáncer de mama de la tercera y cuarta edad aumenta de manera muy importante.

La mortalidad atribuida al cáncer de mama ha disminuido en casi todos los grupos etarios, pero ha aumentado en pacientes mayores de 70 años, esta tendencia tiene que ver con diagnóstico más avanzado por falta de tamizaje, la falta de tratamiento adecuado, por una creencia errónea de que el cáncer en edades avanzadas es más indolente o menos agresivo o por una percepción equivocada de la expectativa de vida de las pacientes y su tolerancia de ellas a los tratamientos. Todo lo anterior trae como consecuencia peores resultados en términos de sobrevida y recurrencia local.

En el Centro de la Mama de CAS, en los 5 años de análisis se incluyeron 835 pacientes de las cuales 141 (16,9%) tenían 70 años o más. Los resultados de este estudio muestran que no hubo diferencia en el estadio en el cual se presenta la enfermedad, es decir las mujeres mayores no presentan estadios más avanzado

como lo demuestran algunos estudios internacionales. Aunque si las mujeres mayores consultaban con más frecuencia con nódulo palpable comparadas con mujeres de menos edad y por otra parte las mujeres más jóvenes consultaban con más frecuencia con hallazgos imagenológicos, sin alteraciones en el examen físico, si se comparaban con el grupo de mayor edad, pero lo anterior no altera significativamente el estadio al momento de la primera consulta.

Las recomendaciones para el manejo del cáncer de mama en mujeres mayores carecen de evidencia nivel 1 y generalmente están basadas en el análisis de subgrupos y extrapolación de resultados de mujeres más jóvenes, lo cual no es adecuado, ya que la biología tumoral y la tolerancia a los tratamientos son diferentes. Las decisiones deben considerar la edad fisiológica, la expectativa de vida, los riesgos y beneficios, la tolerancia a los tratamientos, los deseos y preferencias de las pacientes y las potenciales barreras que puedan existir frente a estos. (7)

Las pacientes mayores necesitan más tiempo con el médico para poder explicar su condición de salud y que ellas entiendan sus tratamientos, con sus beneficios y sus riesgos, haciéndolas participes de las decisiones y no caer en la conversación con el acompañante, como si ellas no existieran.

Las pacientes en buenas condiciones generales deben recibir el tratamiento de acuerdo a las guías actuales en relación a la cirugía, radioterapia, hormonoterapia, quimioterapia y otros, dejando terapias mas conservadoras como la hormonoterapia exclusiva para aquellas mujeres mayores frágiles, con una corta expectativa de vida o aquellas que rechazan el tratamiento.

El tratamiento, es una tarea compleja multidisciplinaria, en que debe existir un equilibrio entre un buen control local, prolongando la sobrevida, junto a una buena calidad de vida de acuerdo a las preferencias de la paciente.

## **Cirugía**

El tratamiento primario del cáncer de mama en estadios precoces es la cirugía, ya sea mastectomía total o cirugía conservadora junto a radioterapia, las cuales en estudios prospectivos randomizados multicéntricos, no ofrecen diferencias en supervivencia a más de 20 años de seguimiento. A pesar del aumento de las cirugías conservadoras, como consecuencia de la evidencia nivel 1 publicada desde hace muchos años, las mujeres mayores tienen menos probabilidad de recibirla. Las mujeres mayores de 70 años tienen 40% más probabilidades de ser sometidas a cirugías radicales de mama. (17,18,31)

Un estudio australiano que incluyó 6.100 pacientes mayores de 70 años, éstos tenían la mitad de probabilidades de tener una cirugía conservadora, comparado con el grupo de 50 a 69 años, independiente de factores que hacían la cirugía conservadora adecuada, más aún, el grupo de mujeres mayores tenía 3 veces más posibilidades de no recibir cirugía. (43)

En India con más de 140.000 casos nuevos de cáncer de mama al año, las tasas de cirugía conservadora en mujeres mayores son muy bajas, principalmente porque las pacientes desean evitar la radioterapia por problemas financieros y dificultad para transportarse (4)

En el centro de la mama de CAS, no existen diferencias significativas en relación al tipo de cirugía en los dos grupos etarios, como se publica en la literatura, en que pacientes mayores tienen más cirugías radicales. En nuestro centro la técnica quirúrgica, conservadora o radical, es independiente de la edad y se relaciona más bien con el estadio y los hallazgos imagenológicos de la enfermedad. La decisión del tipo de cirugía es de resorte técnico. Por otro lado, a diferencia de la literatura, existen muy pocas pacientes a las cuales no se les ofreció el tratamiento quirúrgico, independiente del grupo etario. En nuestro centro, a excepción de 2 pacientes, todas las pacientes de 70 años o más fueron operadas.

Ambas técnicas son bien toleradas por la mayoría de las pacientes y con bajas tasas de complicaciones y mortalidad. En mujeres sanas mayores la tasa de

mortalidad en cirugía mamaria es de 0-2% (1, 31,38)

La calidad de vida es mejor después de la cirugía conservadora, comparada con la mastectomía, con menos problemas en la movilidad de la extremidad superior y mejor imagen corporal. (6, 35, 38)

La cirugía conservadora esta asociada a mayor nivel de educación de la paciente, médico tratante de sexo femenino, a la calidad y cantidad de información entregada a la paciente.

Un artículo publicado este año por Dra. Cyran de la Universidad de Colorado concluye que las cirujanas mujeres empatizan más con los resultados oncológicos centrados en la paciente, como lo es la imagen corporal y el cirujano hombre se centra más bien en la enfermedad, favoreciendo la disminución de la recurrencia local por medio de la mastectomía total. Solo el 11% de las pacientes mastectomizadas en este estudio, tenían razones clínicas de su indicación, como multicentricidad o tamaño tumoral. La decisión sobre el tipo de cirugía recae sobre el médico en un 93% de los casos, es decir, un paternalismo consentido (14)

Por lo anterior, mujeres más educadas e informadas prefieren la cirugía conservadora y el rol del médico tratante es muy importante en la toma de decisiones con respecto al tipo de cirugía.

En nuestro centro, por tratarse de un centro de salud privado, el nivel de educación de las usuarias por lo general es alto, con pacientes que llegan con mucha información y que demandan del equipo tratante las evidencias necesarias para tomar la decisión más adecuada con respecto a su enfermedad.

El manejo de la axila ya sea por medio de LNC o DA debe realizarse de acuerdo a las guías clínicas establecidas, junto a características específicas de cada paciente como las comorbilidades y expectativa de vida. (41) La información que nos da el estudio de los linfonodos axilares, ayuda a evaluar y decidir la terapia adyuvante que va a recibir o estaría indicada. Pero existen estudios en los que las mujeres mayores son sometidas a menos procedimientos para etapificar la axila, dejando sin esta información importante para la toma de decisiones. (18, 31)

La reconstrucción mamaria prácticamente no se realiza en este grupo etario, lo que tiene como causas la preferencia de la paciente o porque el tratante no se la ofrece como una alternativa. La edad no debería ser un obstáculo para realizarla, ya que esta mejora la calidad de vida en estas pacientes y la percepción de su imagen corporal. (27). En este aspecto también en CAS las pacientes de 70 años o más tenían significativamente menos acceso a la reconstrucción mamaria, no teniendo la información en la base de datos si esto es por falta de oferta, por comorbilidades o porque la paciente la rechaza.

En el Reino Unido se realizó una auditoria en el año 2018 que demostró que el tratamiento quirúrgico se realiza en el 96% de las mujeres entre 10 y 69 años y después esto iba disminuyendo con la edad llegando a 19% en el grupo de 90 años o más, y esto era independiente de las comorbilidades. Además, se demostró que en mujeres mayores la mayoría recibía cirugía radical y la reconstrucción mamaria generalmente no se realizaba, a pesar de que existe evidencia que a las mujeres mayores también les importa su imagen corporal (4,5,39)

Una de las razones por lo cual preferir la cirugía radical sobre la cirugía conservadora, sería para evitar la radioterapia. Cuando el cirujano les explica las alternativas quirúrgicas a las mujeres mayores, aumenta un 33% las pacientes que desearían cirugía conservadora (28)

La aproximación quirúrgica de las mujeres, jóvenes y mayores, debe ser la misma asegurando el principio de igualdad de oportunidades para recibir el tratamiento adecuado. El objetivo de la cirugía en cáncer mama son, maximizar el control local, lograr la curación si es posible y causar la menor alteración a la imagen corporal. (6) En mujeres mayores las complicaciones están dadas por las comorbilidades y no por la edad, por lo que esta última no debe ser una razón esgrimida para no ofrecer la cirugía mas adecuada oncológicamente y que vaya de la mano con la calidad de vida que espera la paciente.

## **Radioterapia**

En general la radioterapia disminuye la recurrencia locoregional en cirugía conservadora en dos tercios a 10 años de seguimiento. También tiene indicación su aplicación en la pared torácica en las pacientes mastectomizadas cuando, por ejemplo, la axila esta comprometida.

La toxicidad de la radioterapia es bien tolerada en pacientes mayores y no esta relacionada con la edad. La radioterapia no afecta significativamente la calidad de vida de las pacientes ni sus actividades diarias. La omisión de la radioterapia en pacientes mayores no altera la sobrevida global, pero si aumenta las tasas de recurrencia locoregional (41)

A pesar de lo anterior en CAS las pacientes mayores recibieron menos tratamiento con radioterapia comparada con el grupo de menos edad, no existiendo ninguna paciente que haya rechazado el tratamiento.

En general en mujeres mayores de 70 años la radioterapia disminuye la recurrencia local de 4 a 1% sin afectar la sobrevida global ni riesgo de metástasis. (23) Debería recomendarse el uso de radioterapia en paciente mayores con expectativa de vida mayor a 5 años, especialmente en tumores grandes, con linfonodos comprometidos o receptores hormonales negativos. (1, 7) En general, las mujeres de 70 años o más reciben menos radioterapia que las mujeres menores, 53 y 70%, respectivamente. (29)

Actualmente existen alternativas a la radioterapia de toda la mama, como lo son la hipofraccionada, que es más corta o la radiación parcial acelerada. La modalidad hipofraccionada, en que se disminuye el tiempo de tratamiento de 6 a 2 semanas, es potencialmente más adecuada en mujeres mayores, ya que tiene una tasa de adhesión 98-99% con igual control local que la radioterapia a toda la mama. (16)

Existen estudios que sugieren no indicar radioterapia en un grupo seleccionado de pacientes mayores, dado que la recurrencia local es mucho menor después de los 55 años. Esto estaría indicado para pacientes mayores de 70 años con

tumores menores a 2 cm, axila clínicamente negativa y hormonosensibles. En este grupo de pacientes el riesgo de recurrencia local es muy bajo, por lo que sería seguro omitir el tratamiento de radiación. (18, 19) También se podría omitir en mujeres con una expectativa de vida corta, en las que la posibilidad de fallecer por otra causa, que no sea el cáncer de mama es alta.

Pero como se ha dicho anteriormente, no existen estudios prospectivos randomizados que avalen esta conducta y existe una alta tasa de recurrencia que puede llegar al 20-40 % si se omite la radioterapia. Por lo que en toda paciente robusta esta debería recomendarse, ya que no hay evidencia nivel 1 que diga lo contrario. La radioterapia disminuye significativamente la recurrencia local lo que evidentemente mejora la calidad de vida. (7) Por lo tanto, se debe discutir caso a caso, llegando a una decisión consensuada con la paciente. La recomendación según las guías clínicas nacionales e internacionales, sería la cirugía conservadora con radioterapia o la cirugía radical.

### **Hormonoterapia**

Como se comento anteriormente, las mujeres mayores tienen una mayor positividad en receptores de estrógenos que las mujeres jóvenes, siendo 91% en mujeres mayores de 85 años.

En mujeres mayores de 70 años, cinco años de tamoxifeno reducen el riesgo de recurrencia en 51%, por lo que el tratamiento adecuado para pacientes mayores con tumores hormono sensibles, es incluir la hormonoterapia, aunque esta no haya demostrado aumentar la sobrevida. Efectos adversos del tamoxifeno como como el tromboembolismo (1-2%), cáncer de endometrio (1%) y otros que son más notorios para la paciente, como bochornos, alteraciones del ánimo, sequedad vaginal hace que muchas de ellas discontinúen el tratamiento. Las terapias más modernas con inhibidores de aromatasa (IA), son una excelente alternativa y que ha demostrado tener mejor sobrevida libre de enfermedad comparada con el tamoxifeno, disminuyendo la recurrencia local en un 15% adicional al tamoxifeno (36).

En general se prefieren los IA al tamoxifeno porque tienen menos riesgos de trombosis y cáncer de endometrio, con semejantes efectos en la calidad de vida (7). Pero tienen mayores efectos adversos a nivel musculo esquelético y densidad ósea (27,31), por lo que, en aquellas pacientes con osteoporosis o antecedentes de fracturas, es preferible usar tamoxifeno.

Las recomendaciones de ASCO (American Society of Clinical Oncology) y Saint Gallen acerca de hormonoterapia en mujeres postmenopáusicas, dicen que los IA deben ser incluidos en el tratamiento, ya sea después del tamoxifeno o desde el inicio, pero como ya se ha mencionado, muy pocos estudios incluyeron mujeres mayores de 70 años. Cuando se usan IA hay que suplementar con calcio, vitamina D y muchas veces también fijadores de calcio.

Existen una serie de estudios de los años 80 y 90 en Europa que compararon el uso de tamoxifeno solo con la cirugía en mujeres mayores con cáncer de mama y estos concluyeron que no existe diferencia en la sobrevida, pero si el uso de tamoxifeno como único tratamiento tenía una mayor recurrencia locoregional (6, 22)

En Holanda un estudio retrospectivo en mujeres mayores de 75 años que comparo 5 años de tamoxifeno solo con paciente que fueron operadas, el primer grupo tuvo una sobrevida a 5 años de 27% comparada con 62,3% en el grupo operado, pero el grupo que recibió solo tamoxifeno era más añoso y con más comorbilidades. (41)

Una revisión Cochrane que incluyó 7 estudios randomizados, comparando cirugía con tamoxifeno o terapia endocrina sola, no demostró diferencias en la sobrevida global, pero si una diferencia significativa en la progresión libre de enfermedad (22)

En CAS las pacientes mayores recibieron menos tratamiento con hormonoterapia comparada con el grupo de menos edad, solo 1 paciente en el grupo de más edad rechazo el tratamiento.

Estudios han reportado que aquellas pacientes operadas tenían un control locoregional a los 2 años del 70% comparada con 47% de las que recibían solo tamoxifeno. Existe una progresión a los 3 años en el 6% de las pacientes operadas y en el 25% de las pacientes que solo estaban con tamoxifeno (32). El tamoxifeno como tratamiento único de primera línea es efectivo en casi el 80% de las pacientes con receptores de estrógeno positivos, pero la duración del efecto no va más allá de 2 a 3 años, lo que obliga a pasar a otra línea de tratamiento o tratamientos de rescate por medio de la radioterapia o la cirugía.

En el Reino Unido casi el 42% de las pacientes de 70 años o más es tratada con esta modalidad, independiente de sus comorbilidades (22)

También es importante ir evaluando la adhesión a este tratamiento, un estudio demostró que en la población geriátrica mayor de 80 años solo 39,6% completaba 5 años de tratamiento comparadas con el grupo de 60 a 79 años que lo hacían en un 71,3% (20)

Muchas veces lo anterior está basado en mitos como que el cáncer en personas mayores es poco agresivo, progresa muy lentamente o no progresa y que el tratamiento hormonal no le ofrecería mayores beneficios, lo cual no tiene bases científicas.

El tratamiento con hormonoterapia exclusivamente debería limitarse a aquellas pacientes hormonosensibles frágiles con expectativa de vida menor a 2-3 años y a las que rechazan el tratamiento (19, 22, 27,31)

## **Quimioterapia**

Muchos estudios randomizados han demostrado la eficacia de la quimioterapia adyuvante, pero lamentablemente han incluido muy pocas pacientes mayores de 70 años, por lo tanto, hay pocos datos para entregar una recomendación con una sólida base científica. (30)

La edad es una barrera para recibir quimioterapia, pero esta debería considerarse en pacientes en buenas condiciones generales con cánceres triple

negativo en los que la hormonoterapia no tiene beneficio, con tumores Her2 positivo que duplican la sobrevida con las terapias blanco y en aquellos con mal pronóstico por su tamaño y compromiso ganglionar axilar. En mujeres mayores de 65 años la quimioterapia disminuye la mortalidad en un 15% sobre todo en pacientes con enfermedad regional. (41)

A pesar de lo anterior, en CAS las pacientes mayores recibieron menos tratamiento con quimioterapia comparada con el grupo de menos edad, no existiendo ninguna paciente que haya rechazado el tratamiento.

Las mujeres mayores con cáncer de mama, en buenas condiciones de salud, toleran la quimioterapia como pacientes más jóvenes y los efectos adversos o la mayor toxicidad que, si son mayores, no afecta severamente los beneficios esta, como es el aumento de la sobrevida en grupos en los que está indicada. (30) Lo que es muy importante es elegir el tipo de régimen a entregar, siendo lo preferido el Docetaxel con Ciclofosfamida por tener menor cardiotoxicidad que aquellos que contienen Antraciclinas. (36)

Se pueden usar plataformas genómicas como Mammaprint u Oncoptype DX para seleccionar de manera más fidedigna el grupo de pacientes que se beneficia con quimioterapia. La plataforma Mammaprint de 70 genes predice que pacientes tienen bajo riesgo de recurrencia y que por lo tanto no se van a beneficiar de la quimioterapia y el Oncotype plataforma de 21 genes predice riesgo de recurrencia local y a distancia y el beneficio de la quimioterapia.

El 7-10 % de las pacientes mayores son Her2 + y los tratamientos enfocados a este grupo biológico tumoral han duplicado la sobrevida. El problema de esta terapia es que debe ser usada con quimioterapia, con un alto grado de cardiotoxicidad. En general la recomendación de guías clínicas como Saint Gallen y la Sociedad de Geriatria Oncológica sugieren usar quimioterapia estándar con o sin Trantuzumab por lo menos en aquellos cánceres más agresivos, como los triple negativos y aquellos que sobre expresan Her2, dado que el tratamiento tiene un potencial curativo. (3)

Esto es válido para pacientes robustas, con una buena expectativa de vida y debe ser una decisión consensuada colocando en una balanza riesgos, beneficios y calidad de vida. El consenso de Saint Gallen sugirió el uso de Trantuzumab solo, en aquellas pacientes que por sus comorbilidades cardiacas no lo puedan usar junto a la quimioterapia.

Las pacientes mayores deben tener clara información en relación a los beneficios y riesgos de la quimioterapia, dado que estas pueden alterar mucho la calidad de vida ofreciendo en algunos casos solo un beneficio marginal. Las decisiones deben ser informadas y consensuadas, de modo de tratar a la paciente en toda su dimensión, sin quitarle beneficios de un tratamiento solo por tener más de 70 años.

## **Conclusión**

Las pacientes de 70 años o más tratadas en el centro de la mama de CAS no consultan en etapas o estadios mas avanzados de la enfermedad y no se les omitió la cirugía como consecuencia de la edad. Las pacientes de 70 años o más tratadas en el centro de la mama de CAS no tienen más cirugías radicales, pero si tuvieron menor acceso a la reconstrucción mamaria. Las pacientes de 70 años o más tratadas en el centro de la mama de CAS tienen menor acceso a tratamientos adyuvantes como quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia.

Concluimos que en el centro de la mama de CAS las pacientes tienen acceso al diagnóstico independiente de la edad y no existe discriminación en relación al tipo de cirugía oncológica, es decir, el grupo de pacientes mayores no tiene más cirugías radicales. Si existe una diferencia en cuanto a la oferta de reconstrucción mamaria sin encontrar la razón por la cual esta no se realizó, puede ser por que no se la indicó o la paciente la rechazó, esto último por deseo de la paciente o por falta de información. Esto claramente afecta la calidad de vida de las pacientes afectando su imagen corporal, la cual es muy importante independiente de la edad.

Lo mismo sucede con los tratamientos adyuvantes, lo que también está descrito en estudios internacionales, donde la indicación y acceso a radioterapia, quimioterapia y hormonoterapia es menor que en el grupo etario más joven.

Las falencias de este estudio y los publicados con respecto al cáncer de mama en mujeres mayores de 70 años, es que son estudios retrospectivos y que además no cuentan de manera protocolizada una evaluación geriátrica. La evaluación geriátrica no es un dato que esté incluido en la base de datos de CAS y si bien fue realizada por una Oncogeriatra en algunas pacientes, no se usó un protocolo universal ni quedó consignado en la base de datos para su análisis posterior. Por lo que se desconoce si la omisión de tratamientos es por falta de oferta e información por parte del equipo tratante, por comorbilidades que impiden entregarlo, por no alterar calidad de vida o por decisión autónoma de la paciente y su familia.

Lo anterior justifica incluir la evaluación oncogeriátrica en toda paciente mayor de 70 años con diagnóstico de cáncer de mama y será una mejora a implementar como parte del diagnóstico, tratamiento y seguimiento en este grupo de mujeres, que ayudará al equipo tratante a cuidar los aspectos bioéticos de una atención médica, respetando la autonomía al dejar que la paciente tome las decisiones con respecto a su salud basada en información científica, ajustada a sus comorbilidades y expectativas personales, otorgando justicia en la oferta de los tratamientos, para que finalmente la beneficencia se visualice como una mejor supervivencia y menor recurrencia en relación al cáncer de mama, sin pasar a llevar la calidad de vida que la paciente espera de ella.

Las voces de las mujeres mayores no han sido escuchadas y solo al oír sus experiencias con el cáncer de mama, se podrá entender la extensión y el impacto social, físico y emocional de esta enfermedad, lo que ningún estudio cuantitativo logra. Estudios muestran preocupación en torno a que las pacientes mayores

desean participar en las decisiones relacionadas con sus tratamientos, al ageísmo, a las falencias en la comunicación con los profesionales de la salud en relación al tiempo y al lenguaje y al mito que para las pacientes es una carga en participar en estudios cualitativos. (13, 28)

Una buena relación y comunicación médico paciente, esta asociada con el sentimiento de poder elegir su tratamiento, sentirse cuidada y puede mejorar la calidad de los tratamientos en mujeres mayores con cáncer de mama logrando una mejor satisfacción de sus resultados. Las pacientes en las que su cirujano le entrega opciones, tienen 1.33 mas veces de posibilidades de elegir cirugía conservadora con radioterapia en lugar de cirugías radicales.

Los cirujanos que tienen especialidad oncológica con un alto volumen de pacientes con cáncer de mama son mejores comunicadores. (28) Pero la comunicación no solo consiste en entregar información biomédica en cuanto a sobrevida, recurrencia, beneficios y efectos adversos, sino también acercarse a las necesidades psicológicas y emocionales de estas pacientes. Discutir las opciones de una manera de cuidado, puede mejorar el nivel de autonomía y decisión de las mujeres mayores, jugando un importante rol en los resultados médicos oncológicos.

Existen barreras prácticas que se deben tomar en cuenta y solucionar, las personas mayores tienen comorbilidades y necesidades sociales diferentes a las mujeres mas jóvenes. Esto puede ser un problema para acceder al médico y a los Centros asistenciales de salud.

Las mujeres mayores son menos asiduas a buscar información en sitios web comparadas con las mujeres mas jóvenes, por lo que el médico tratante tiene un rol fundamental en entregar la información lo más completa posible y entendible, de modo de que ella pueda elegir adecuadamente. Favorece mucho que la paciente acuda acompañada por alguien cercano (28)

También hay que hacer notar que necesitan soportes adicionales económicos, ya que muchas de ella son pensionadas de bajos ingresos. Cuando deciden ir al

médico, hay que tomar en cuenta el apoyo emocional, económico e incluso apoyo en el traslado.

Por otro lado, las mujeres jóvenes desean sobrevivir a toda costa y las personas mayores desean no tener dolor, no ser una carga y ojalá conservar su independencia, si la tenían. Para ellas la calidad de vida es más importante que la cantidad de años que pueden ganar. La diferencia fundamental es que las pacientes mayores están menos dispuestas a comprometer su calidad de vida y su independencia, en vías de aumentar sus años de sobrevida. Es importante no sobretratar, no alterar su calidad de vida, pero tampoco subtratar, empeorando su pronóstico oncológico.

Dado que las mujeres mayores son las más vulnerables a desarrollar un cáncer de mama, en este grupo se deberían realizar esfuerzos para educar y promover la prevención (obesidad, sedentarismo, alcoholismo) y detección precoz a través del tamizaje con la mamografía.

Finalmente, no hay que olvidar que después de las terapias multimodales y en todas las edades, hay sintomatología que se debe atender y cuidar como son dolores crónicos, fatiga, depresión y linfaedema entre otras.

Las pacientes mayores desean estar bien informadas, puede que tengan aprensiones, dudas con respecto al beneficio y riesgo del tratamiento y su tolerancia. Su equipo médico tratante, ojalá acompañado de un oncogeriatra, deben entregar de manera clara la información basada en evidencia científica y aclarar todas las dudas, para que de este modo se tomen las mejores decisiones consensuadas en el beneficio de la paciente, sin caer en el ageísmo.

La bioética clínica, a través de sus principios, da la posibilidad de evaluar de manera concreta la atención de las pacientes y la toma de decisiones con respecto al tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Albrand, G., Terret C.. (2008). Early Breast Cancer in the elderly. Assesment and Management Considerations. *Drugs Aging*, 25 (1), 35-40.
- 2.- Baban Ch., Devane L., Geraghty J. (2019). Change of paradigm in treating elderly with breast cancer: are we undertreating elderly patients? *Ir J Med Sci*, 188, 379-378.
- 3.- Barni S., Cabiddu M., Petrelli F.. (2010). Benefit of adjuvant chemotherapy in elderly ER-negative breast cancer patients: benefits and pitfall. *Experts Rev Anticancer Ther*, 10 (2), 185-198.
- 4.- Beach B., Bowel S., Mitchell SJ. (2019). Ageism in Breast Cancer. marzo 27, 2020, de International Longevity Center Sitio web: [www.ilc.org.uk](http://www.ilc.org.uk)
- 5.- Berkmann B., Rohan B., Sampson S. (1994, october 1). Myths and Biases relater to cancer in elderly. *Cancer Supplement*, 74 (7), 2004-2008.
- 6.- Berardi D., Errante D., Galligioni E., Crivellari D., Bianco A., Salvagno L., Fentiman I.S.. (2008). Treatment of breast cancer in older women. *Acta Oncológica*, 47 (2), 187-198.
- 7.- Biganzoli L., Wildiers H., Oakman C., Marotti L., et al. (2012, april). 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*, 13, 148-160.
- 8.- Bouchardy C., Rapiti E., Fioretta G., Laissue P et al. (2003, october 1). Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *J Clin Oncol*, 19, 350-3587.
- 9.- Butler R.N. (1969). Age-ism: another form of Bigotry. *The Gerontologist*, 9, 243-246.
- 10.- Clark A. (2009). Ageism and age discrimination in primary and community health care in the United Kingdom. Marzo, 14 2021, de Centre for policy on Ageing Sitio web: [www.cpa.org.uk](http://www.cpa.org.uk)

- 11.- Colzani E., Liljegren A., Adolfsson J., Hellborg H., Hall P.F.L., Czene C.. (2011, october 20). Prognosis of patients with breast cancer: Causes of death and Effects of time since Diagnosis, Age and Tumor characteristics. *J Clin Oncol*, 29 (30), 4014-4021.
- 12.- Crivellari D., Aapro M., Leonard R., Brain E., Goldhirsch A., Veronesi A., Muss H.. (2007, may). Breast Cancer in the Elderly. *J Clin Oncol*, 10 (25), 1882-1890.
- 13.- Crooks, D.L. (2011). Older women with breast cancer: new understandings through grounded theory research. *Health Care for Women International*, 22, 99-114.
- 14.- Cyran E., Crane I., Palmer L. (2001, feb). Physician Sex and other factors associated with type of breast cancer surgery in older women. *Arch Surg*, 136, 185-191.
- 15.- Davis C. (2010, October). Age discrimination in Breast Cancer treatment highlighted. *Nursing Older People*, 22 (8), 6-7.
- 16.- Desideri I., Salvestrini V., Livi L. (2020). Recent advances in de-intensification of radiotherapy in elderly cancer patients. *F1000Research*, 9, 1-1
- 17.- Di Rosa M., Chiatti C., Rimland J., Capasso m., Scandalli V., ProsperoM., Corsonello A., Lattanzio F. (2018). Ageism and surgical treatment of Breast Cancer in Italian Hospitals. *Aging Clin Exp Res*, 30, 139-144.
- 18.- Ferrigni E., Bergom C., Yin Z., Szabo A., Kong A. (2019, june). Breast Cancer in women aged 80 years or older: An analysis of treatment patterns and disease outcome. *Clinical Breast Cancer*, 19, 157-164.
- 19.- Gosain R., Pollock Y., Dhavamvir J. (2016). Age-related disparity: Breast Cancer in Elderly. *Curr Oncol Rep*, 18 (69), 1-9.
- 20.- Güth U., Myrick ME., Kandler C., Vetter M. (2013, Oct). The use of adjuvant endocrine breast cancer therapy in the oldest old. *The Breast*, 22 (5), 863-8.

- 21.- Hill A., Gutierrez E., Liu J., Sammons S., Kimmick G., Sedrak M. (2020). The evolving complexity of treating hormone receptor positive, Human epidermal Growth factor receptor 2 negative breast cancer: special considerations in older breast cancer patients-part II: metastatic disease. *Drugs & Aging*, 37, 349-358.
- 22.- Hind D., Wyld L., Reed MW.. (2007). Surgery, with or with out Tamoxifen, vs Tamoxifen alone for older women with operable breast cancer: Cochrane review. *British Journal of Cancer*, 96, 1025-1029.
- 23.- Hughes K., Schnaper L., Berry D. et el. (2004, september 4). Lumpectomy plus tamoxifen with or without radiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med*, 351 (10), 971-977.
- 24.- Instituto Nacional de Estadísticas. Chile. (2018). Síntesis de resultados Censo 2017. Marzo 4, 2020, de Instituto Nacional de Estadísticas. Chile Sitio web: [www.censo2017.cl](http://www.censo2017.cl)
- 25.- Kearny N., Miller M., Paul J., Smith K. (2000). Oncology healthcare professional's attitudes toward elderly people. *Annals of Oncology*, 11, 599-601.
- 26.- Leonard R., Barrett-Lee P., Gosney M., Willett A., Reed M. & Hammond P. (2010). Effect of patient age on management decisions in breast cancer: Consensus from a national consultation. *The Oncologist*, 15, 657-664.
- 27.- Le Saux O., Ripamonti B., Bruyas A., Bonin O., Freyer G., Bonnefoy M. & Falandry C. C. (2015). Optimal management of breast cancer in the elderly patient: current perspectives. *Clinical Interventions in Aging*, 10, 157-174.
- 28.- Liang W., Burnett C., Rowland J. et al. (2002, february 15). Communication between physicians and older women with localized breast cancer: implication for treatment and patient satisfaction. *JCO*, 20 (4), 1008-1016.
- 29.- Macmillan Cancer support, DH and Age, UK. (2012, december). Cancer services coming of age: Learning from the improving cancer treatment assessment and support for older people. Marzo 20, 2012, de Macmillan Cancer Support Sitio web: [www.bl.uk](http://www.bl.uk)

- 30.- Muss H., Donald B., Cirrincione C., Theodolou M., Mauer A., Kornblith A et al. (2009, may 14). Adjuvant chemotherapy in older women with early stage breast cancer. *N Engl J Med*, 360 (20), 2055-2065.
- 31.- Passage K., McCarthy N. (2007). Critical review of the management of early stage breast cancer in elderly women. *Internal Medicine Journal*, 37, 181-189
- 32.- Pritchard, KI. (2007). Have we been guilty of ageism in the primary treatment of breast cancer? *British Journal of Cancer*, 96, 1011-1012.
- 33.- Puts MT; Lawrence S. (2015, Feb). A systematic review of factors influencing older adults' decision to accept or decline cancer treatment. *Cancer Treatment Reviews*, 41(2), 197-215.
- 34.- Reddy A., Mullapudi NA., Kabeer KK., Nimmagadda R.& Radhakrishna S. (2019, April 5). Treatment of elderly breast cancer patients in a breast center in India. *Indian J Cancer*, 56, 45-9.
- 35.- Reimer T., Gerber B. (2010). Quality-of-life considerations in the treatment of early stage breast cancer in the elderly. *Drugs Aging*, 27 (10), 791-800.
- 36.- Sammons A., Sedrack M., Kimmick G. (2020). The evolving complexity of treating hormone receptor positive, Human epidermal Growth factor receptor 2 negative breast cancer: special considerations in older breast cancer patients-part I: early-stage disease. *Drugs & Aging*, 37, 331-348.
- 37.-Singh R., Hellman S., Heimann R. (2004, May 1). The natural history of breast carcinoma in the elderly. *Cancer*, 100 (9), 1807-1813.
- 38.- Tesarova P. (2013). Breast cancer in the elderly-Should it be treated differently?. *Reports of practical oncology and radiotherapy*, 18, 26-33.
- 39.- Turner NJ., Haward RA., Mulley GP., Selby PJ. (1999, july 31). Cancer in old age-is it adequate investigated and treated? *BMJ*, 319, 309-312.
- 40.-Van Leeuwen BL., Rosenkranz KM., Lei Feng L., Bedrosian I., Hartmann K. et al. (2011, September). The effect of under-treatment of breast cancer in women 80 years of age and older. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 79 (3), 315-20.

41.- Varghese F., Wong J. (2018, may 20) Breast cancer in the elderly. Surg Clin North Am, 98 (4), 819-833.

42.- Wanebo H., Cole B., Chung M., Vezeridis M., Schepps B., Fulton J.& Bland K. (1997, may) Is surgical management compromised in elderly patients with breast cancer? Annals of Surgery, 225 (5), 579-589.

43.-Wang J., Kollias J., Boulton M., Babidge W., Zorbas H., Roder D. & Maddern G. (2010) Patterns of surgical treatment for women with breast cancer in relation to age. The Breast Journal, 16 (1), 60-65.

44.- World Health Organization. (2018). Globocan Cancer Observatory. Enero 15, 2021, de World Health Organization Sitio web: <https://gco.iarc.fr>