



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

MEXICAN JOURNAL OF ONCOLOGY

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Indexed in: SciELO, DOAJ, SCOPUS, ARTEMISA, LILACS, IMBIOMED, PERIODICA-UNAM, EMBASE/Excerpta Medica and Latindex 2.0

Volume 23. Issue. 4, October-December 2024

L-ISSN: 1665-9201

Homenaje al Dr. Sinuhé Barroso Bravo

**Current status of colorectal cancer screening
in Mexico: a literature review**

**Consenso mexicano de cáncer mamario.
Manejo del cáncer de mama en poblaciones especiales**



PERMANYER MÉXICO
www.permanyer.com

SMeO

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

www.smeo.org.mx

Homenaje al Dr. Sinuhé Barroso Bravo

Tribute to Dr. Sinuhé Barroso Bravo

Rafael Medrano-Guzmán

Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social

En marzo de 1996, una tarde de cirugía habitual en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN S XXI), IMSS, fui asignado para ayudar al Dr. Barroso, en aquel tiempo un cirujano muy joven y amable, quien muy cortesmente me indicó iniciar el procedimiento quirúrgico, una hemiglosectomía. Le comenté que no tenía experiencia y que era una de mis primeras asistencias como residente de primer año. Su respuesta fue simple y contundente: “*Para eso estoy aquí Doctor, para enseñarle*”. Desde ese momento y, hasta el día de hoy, le guardo un gran respeto y admiración. A la distancia no era posible predecir todas las veces que se cruzarían nuestras vidas: en los ámbitos laboral, académico, personal y de lucha intensa por nuestros ideales.

El Dr. Barroso fue un magnífico estudiante en su natal y querido estado de Oaxaca. Destacado orador y excelente declamador. Impulsivo, inquieto y con ese espíritu inquebrantable para explorar nuevos horizontes. Emigró de su querido estado a la Ciudad de México. En forma por demás destacada, concluyó sus estudios medio-superiores y la licenciatura en medicina en la Universidad Nacional Autónoma de México. Posteriormente realizó estudios de posgrado en la que sería su segunda casa, el gran Hospital de Oncología del CMN S XXI. Una vez graduado como cirujano oncólogo, y por invitación de uno de sus maestros, inició su trayectoria laboral en el servicio de cabeza y cuello del Hospital General de México Eduardo Liceaga, destacando inmediatamente por su destreza quirúrgica y asistencia a los pacientes. Al poco tiempo, se dio la



Figura 1. Dr. Sinuhé Barroso Bravo.

oportunidad de una plaza en el Hospital de Oncología del CMN S XXI, su *alma mater*, iniciándose en servicios como preconsulta y cabeza y cuello. Por decisión

Correspondencia:

Rafael Medrano-Guzmán

E-mail: rafael.medrano66@prodigy.net.mx

2565-005X/© 2024 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permayer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 22-11-2024

Fecha de aceptación: 25-11-2024

DOI: 10.24875/j.gamo.M24000272

Disponible en internet: 18-12-2024

Gac Mex Oncol. 2024;23(4):201-202

www.gamo-smeo.com

personal dejó el Hospital General de México y se dedicó de tiempo completo al IMSS. Su dedicación y liderazgo fue sobresaliente y en poco tiempo llegó a ser jefe del servicio de mama, departamento que sería trascendente en su vida profesional (Fig. 1).

Como era de esperarse, nunca abandonó la academia, destacando en el campo conocido, pero poco explorado, de las políticas públicas, en el que concluyó tres maestrías y un doctorado. Su influencia en el tratamiento e investigación del cáncer de mama fue trascendente para la lucha contra el cáncer en México, así como en diversas fronteras internacionales. Su desempeño en la gestión pública e intrahospitalaria lo llevó a ocupar posteriormente la dirección médica del Hospital de Oncología, posición en la que permaneció por más de 15 años. Durante su gestión siempre apoyó todas las iniciativas de bienestar común para nuestros derechohabientes y para su casa, el IMSS.

Fue un líder natural e impulsor de políticas congruentes de salud, que generaron diversos contactos con líderes de opinión y múltiples sociedades afines. Durante su trayectoria, presentó más de 200 charlas en diversos foros académicos y fue autor de múltiples publicaciones científicas y sobre políticas públicas. En diversas ocasiones, tuve la oportunidad de acompañarle a la Cámara de Diputados y al Senado de la República. En dichos espacios, siempre expusimos con claridad y muy en alto las necesidades de carácter prioritario ante los legisladores.

El Dr. Barroso fue un miembro destacado de las sociedades médicas mexicanas. Fue promotor incansable de la Asociación Mexicana de Mastología, ocupando la presidencia de esta asociación con una sobresaliente administración. En este año, dicha sociedad lo ha condecorado de forma póstuma con la medalla José Manuel Velasco Arce. De igual forma, fue presidente de la sociedad de residentes y exresidentes del IMSS. Pero quizás de forma más importante, el Dr. Barroso fue nombrado en 2024 como presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología (SMEO). En este cargo, fue el artífice de nuestro más reciente congreso, que en su honor llevó el nombre “Dr. Sinuhé Barroso Bravo”. En este evento la nueva presidenta, la Dra. Paula Cabrera y su mesa directiva acordaron dar el nombre de “Becas Dr. Sinuhé Barroso Bravo” a las becas que la sociedad otorga a los más destacados residentes del país.

Estoy cierto de que este espacio no es suficiente para enumerar todas las virtudes y éxitos de mi querido

amigo. Sin embargo, hay un sitio probablemente poco conocido del Dr. Barroso. El amigo, siempre leal, siempre abierto a posibilidades y dispuesto a dar un consejo en el momento oportuno y, si no fuera posible, sensible a escucharnos. En este medio tan difícil de la actividad laboral y académica de la oncología, en el que a veces ganan los egos, mezquindad y pírricas victorias de poder, y en el que siempre es consensar, el Dr. Barroso tuvo la virtud y sensibilidad para conciliar con todos nosotros. Siempre supo proponer y potenciar las mejores ideas y abrir a múltiples sociedades civiles la experiencia y aportaciones del SMEO. Tuve la oportunidad de convivir con mi amigo, maestro, compañero laboral y también pudimos compartir en múltiples sesiones bohemias. Su alegría contagiosa, su chispa inesperada y su hospitalidad extrema con su apreciable familia, fueron características naturales de él. Sus bromas inteligentes y debate constructivo permearon siempre ese ámbito afable de juntas interminables.

Sé que la muerte es parte de la vida, pero cuando llega a un amigo tan cercano, no es posible articular palabra alguna que calme un dolor tan profundo como es la transición con el creador. En el marco del Congreso de SOMOS 2024, tuvimos la oportunidad de honrar a nuestro amigo y compañero. Al poco tiempo, el Dr. Barroso acudió a su casa, el Hospital de Oncología, lugar donde dejó más de la mitad de su vida entregado a sus pacientes y compañeros, trascendiendo el 30 de septiembre del 2024 y como él mencionó en sus memorias, pasando a “un lugar mejor”. Desde ese día, he recordado en múltiples formas al Dr. Barroso. Sin embargo, en este momento solo me llega una: el hombre prudente, sabio, honrado y honorable, luchador incansable, amigo leal, cómplice de tremendas bohemias, político congruente, líder de opinión, y extraordinario en el poder de convocatoria y conciliación de todos los grupos. Fue respetado por sus pacientes, quienes le acompañaron hasta su última morada.

Querido maestro, como siempre expresamos, en las buenas y en las malas —en este momento agregaría en la vida y la muerte— muchas gracias por todo lo que nos diste. Siempre mencionaste que las instituciones perduran, las personas pasan. No estoy de acuerdo, hay personas que serán recordadas por su legado mucho tiempo. Ahí te veo, estimado amigo y maestro.

Hasta siempre.

Oncologists' perspectives on patients' autonomy within advance care planning in Mexico City

Gina Tarditi

School of Social and Environmental Sustainability, End of Life Studies Group, University of Glasgow, Dumfries, Scotland

Abstract

Background: Patients' autonomy (PA) and advance care planning (ACP) are cardinal features within the doctor–patient relationship. Nonetheless, little is known in Mexico about oncologists' perspectives on these issues. **Objectives:** To explore the roles and responsibilities medical oncologists working in Mexico City perceive themselves as having when discussing and implementing ACP, supporting PA, and the challenges they encounter on these issues in their practice. **Methods:** Qualitative, semi-structured, in-depth interviews with 10 oncologists working in Mexico City. A thematic analysis approach was used for interpreting interviews. **Results:** Paternalism has an influence in and beyond the medical field in Mexico, and so it may be better understood as a cultural script. Further, ACP is mainly understood as end-of-life care planning, and the concept of relational autonomy is almost unknown. Health system fragmentation and a lack of communication skills are identified as additional obstacles. **Conclusion:** To narrow the gap between theory and practice, it is important to develop a consensus over ACP's definition, aims, and scope. Finally, it is important to understand better how Mexican paternalism, as a cultural script, reinforces the paternalistic model of care, which limits PA.

Keywords: Advance care planning. Patient autonomy. Relational autonomy. Paternalism.

Perspectivas de los oncólogos sobre la autonomía de los pacientes dentro de la planificación anticipada de la atención en la Ciudad de México

Resumen

Antecedentes: La autonomía del paciente y la planeación anticipada del cuidado son fundamentales para la relación médico-paciente. Sin embargo, poco se conoce en México sobre la perspectiva de los oncólogos en estos temas. **Objetivos:** Explorar la perspectiva de oncólogos médicos sobre su papel y responsabilidad en la planeación anticipada del cuidado, considerando la autonomía del paciente y los retos que enfrentan en su práctica clínica. **Método:** Se realizaron entrevistas semiestructuradas y en profundidad a 10 oncólogos médicos que ejercen en Ciudad de México. Para su interpretación cualitativa se llevó a cabo un análisis temático. **Resultados:** El paternalismo en México rebasa el campo médico y constituye un patrón cultural. Asimismo, la planeación anticipada del cuidado se entiende fundamentalmente como planeación del final de la vida y el concepto de autonomía relacional es poco conocido. La falta de habilidades de comunicación y la fragmentación del sistema de salud se identificaron como obstáculos adicionales. **Conclusión:** Para cerrar la brecha existente entre teoría y práctica, es importante consensar la definición, objetivos y alcance de la planeación anticipada del cuidado. Finalmente, es necesario profundizar en cómo el paternalismo, como rasgo cultural, refuerza el paternalismo médico, limitando la autonomía del paciente.

Palabras clave: Planeación anticipada del cuidado. Autonomía del paciente. Autonomía relacional. Paternalismo.

Correspondence:

Gina Tarditi

E-mail: gtarditi@prodigy.net.mx

2565-005X/© 2024 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Permyner. This is an open access article under the terms of the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Date of reception: 15-01-2024

Date of acceptance: 21-04-2024

DOI: 10.24875/j.gamo.24000006

Available online: 18-12-2024

Gac Mex Oncol. 2024;23(4):203-210

www.gamo-smeo.com

Introduction

Cancer patients endure physical, psychosocial, and spiritual issues that need to be addressed through open and honest doctor-patient communication¹. Moreover, the need to individualize patients' care and the increase in medical interventions in both number and complexity are some of the reasons why it is important to understand the best way of discussing and documenting patients' care planning². Thus, the doctor-patient relationship is as complex as it is fundamental for patients' experiences with cancer. Two cardinal features of this relationship are respect for patient autonomy (PA), understood as the right that autonomous agents have to make decisions aligned with their values³, and advance care planning (ACP), the process of documenting patients' decisions and preferences along their entire illness trajectory⁴⁻⁶. Further, these decisions are informed by individuals' sociocultural backgrounds^{7,8}. Consequently, it is important to acknowledge the interconnections present between these two concepts-PA and ACP-because how patients and doctors conceptualize autonomy affects how they approach the discussion and implementation of ACP⁹.

The concept of PA has gained popularity and has increasingly informed health policies; however, it has also been considered individualistic and narrow^{9,10}. Further, although it is often taken for granted in theory and policy, it differs from what actually happens in the clinical field. When institutional values or doctors' personal values vary from those of the patient, such autonomy may be restricted¹¹. Furthermore, doctors may avoid disclosing information to their patients because they lack the training and support needed to engage in ACP conversations¹². Despite ACP aiming to respect patients' autonomy (PA), enhance their quality of life, and avoid overtreatment¹³, it is not regularly practiced^{14,15}. Research shows that ACP poses specific challenges for oncologists, such as uncertainty over when to start ACP conversations¹⁶, their fear of damaging their relationship with patients, their drive to save lives, and the complexity present in prognostication^{17,18}. Other challenges include the insidious biomedical model of care, applied even when treatments become futile¹⁹, misunderstandings of what ACP is^{20,21}, and the subjectivity present in assessing the patient's capacity for agency⁹. Altogether, these prevent ACP conversations from taking place²².

Overall, different patients' and doctors' perspectives on autonomy lead to diverse stances that may be viewed as part of a continuum: at one extreme lies a

paternalistic model of care grounded in the doctor's authority, and at the other, an individualistic model of care grounded in the patient's autonomy. Between both extremes, a shared-decision approach known as relational autonomy (RA) is gaining attention. This approach aims to create a space to share sociocultural values and views, facilitate the patient's decision-making, and help them cope with their identity as patients^{23,24}. Within a relational approach, both patients' desires and beliefs, as well as doctors' expertise, are acknowledged¹³. Yet, there is a lack of consensus on the meaning and scope of RA⁸.

Mexican medical scholars hold differing views on where Mexico lies on the paternalistic-individualistic continuum of care models. Some suggest that the paradigm in Mexico is shifting from a paternalistic to an autonomous model of care²⁵, while others claim that paternalism is prevalent within the traditionally unbalanced doctor-patient power relationship²⁶⁻²⁸. This article explores Mexican oncologists' perspectives about PA within ACP discussions, with particular attention to the influence of medical and cultural paternalism.

Methods

A purposive sample of twelve oncologists who practice medical oncology in Mexico City, in two tertiary public hospitals and two private hospitals, were invited, and ten accepted to participate (the other 2 did not respond to the invitation) (Table 1). Participants received a plain language form, a consent form, and a privacy note. They were interviewed as individuals, not as representatives of any institution or employer. The inclusion criteria were as follows: (a) being a medical oncologist practicing in Mexico City and (b) treating adult patients (those aged 18 years or more). The interviews took place from April 10 to May 24, 2023. Each interview lasted between 30 and 45 min. An audio recording of the interviews was made, and notes were taken as necessary. Eight interviews took place face-to-face, at each participant's workplace, and two were conducted through Zoom. I transcribed them verbatim as the only researcher involved in this project. The interviews were semistructured, with open-ended questions that gave the participants the opportunity to communicate their views and opinions as comprehensively as possible. The interview guide is provided in table 2. The consolidated criteria for reporting qualitative study guidelines were considered.

Thematic analysis using Braun and Clark's framework²⁹ was used to analyze and interpret the data, complimented with an abductive perspective to gain the flexibility needed to engage with findings within the

Table 1. Participants

Participant ID	Gender	Years of experience	Public practice	Private practice	Recruitment
Dr. 1	Male	38	Yes	Yes	Direct contact
Dr. 2	Male	21	Yes	Yes	Direct contact
Dr. 3	Female	19	Yes	Yes	Snowball
Dr. 4	Male	11	Yes	Yes	Direct contact
Dr. 5	Female	23	Yes	Yes	Direct contact
Dr. 6	Male	1	No	Yes	Snowball
Dr. 7	Male	7	No	Yes	Snowball
Dr. 8	Male	6	Yes	Yes	Direct contact
Dr. 9	Female	15	No	Yes	Snowball
Dr. 10	Female	19	Yes	No	Direct contact

Table 2. Interview template

1	How often does a patient discuss, initiate, or ask you any issue related to advance care planning? Could you tell me more about this?
2	What role or responsibility do you have as an oncologist in supporting and implementing a patient's advance care planning?
3	What does the principle of patient autonomy mean to you?
4	What is your opinion on relational autonomy?
5	Can you identify any barriers or obstacles to addressing the issue of advance care planning with your patients? If so, can you tell me more about this?
6	Would you like to add anything else?

data as well as consider existing theoretical approaches to the phenomena under study³⁰. The analytical process required me to be aware of my previous knowledge of the phenomena under study and of my personal assumptions and experiences within oncology as a psychologist who has worked with cancer patients for 30 years. The process began with an immersive reading and coding process. Then, the coding phase resulted in clusters of codes. The interpretation and theme generation required the author to engage actively to ensure, to the best of her ability, that the study's aims would be answered in a consistent and coherent way. A code book, reflexive journal, and presentation of draft themes helped to ensure analytical robustness.

After three preliminary drafts, a final thematic map was developed. The analytical process resulted in the

generation of three themes and eight subthemes (Fig. 1). Direct quotations from the participants and relevant literature support each theme.

Ethics

This study has obtained clearance from the University of Glasgow Ethics Committee, application no. CSS SIS 2022038, and it was considered to have a low risk for participants. All participants received the consent form, the plain language form, and the privacy note attached to the invitation.

Findings and discussion

Theme 1: patients understand and act on their autonomy differently

Participants asserted that patients rarely initiate an ACP conversation, and they described how patients understood and acted on this right differently.

PATIENTS WHO KNOW THEY ARE AUTONOMOUS

Most participants described a small group of patients who understand their medical condition, ask the oncologist for the specifics they need, and make their own decisions when ready.

"I provide them with the information related to the disease, the different options they have. They analyze the data and communicate their decision" (Dr. 1).

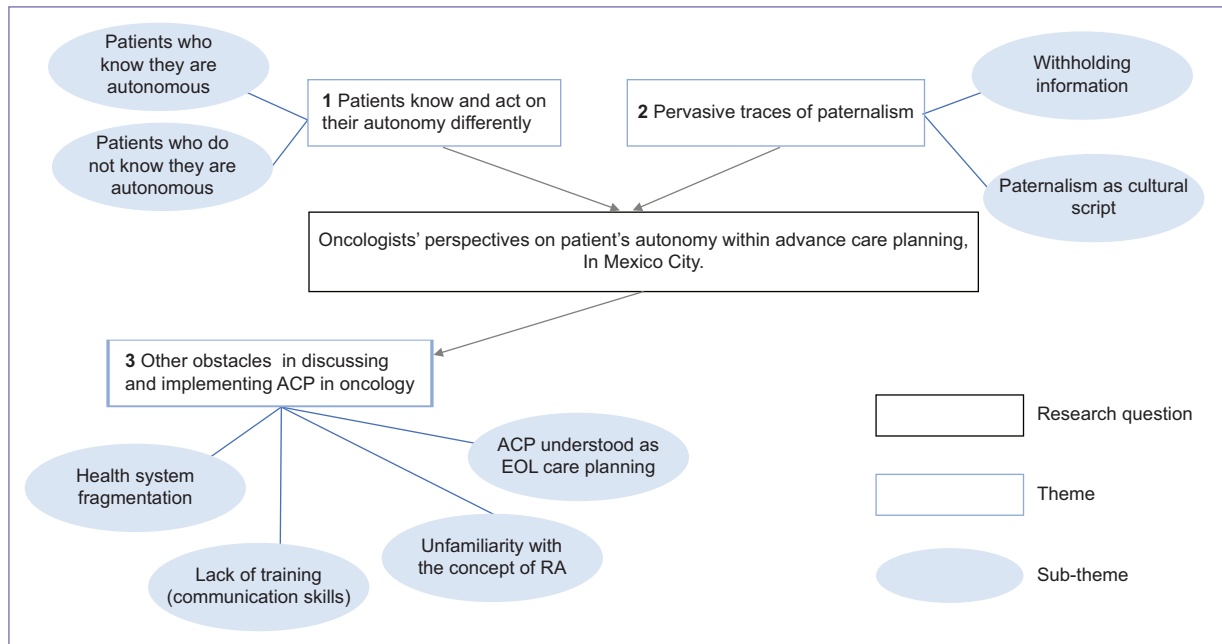


Figure 1. Thematic map.

At the same time, participants described most patients within this “autonomous” group as still wanting the oncologist to make the decisions for them. In other words, the patient knows that they are autonomous, are well-informed about the treatment choices they have, and are aware of the possible benefits and hazards. Yet, they still delegate treatment decisions to the oncologist.

“Patients fear making a wrong decision, even if I tell them all options are good. They do not want to be burdened with this responsibility” (Dr. 8).

While some participants feel comfortable with this stance, others feel compelled to embark on longer or different explanations intended to empower patients, so the patients feel confident enough to make their own choices.

“I give the patients the information and explanations they need... They are the ones who should decide; not me, ever” (Dr. 2).

PATIENTS WHO ARE NOT AWARE OF THEIR AUTONOMY

Participants also described patients who do not recognize themselves as autonomous agents. Further, some interviewees mentioned that they believe these patients have never acted with autonomy in their wider familial and sociocultural contexts. It also seems that

patients’ passive attitude also relates to the belief that doctors hold the power²⁷.

“They have lived subjugated by their family, and they do not express any opinion or take any decisions about the care they want (or not) to receive” (Dr. 8).

“The truth is that most patients want us (oncologists) to decide for them” (Dr. 9).

Interviewees reacted differently to the patients’ passive role. While some showed a sort of conformity, others disputed the status quo and argued it was part of their role and responsibility to support patients so they felt comfortable exercising their autonomy.

“They do not necessarily come to me knowing they are autonomous agents... We need to... let them know... they have the right to make decisions about the care they want to receive” (Dr. 4).

This dichotomy in perspectives leads us to the next theme, which describes how oncologists’ sociocultural contexts and beliefs are in constant interplay with those of patients, and they impact how they appraise PA.

Theme 2: pervasive traces of paternalism

Most participants’ narratives suggested that in Mexico City, some medical paternalistic traits remain present in oncology. Some participants found leaving out any trace of paternalism to be challenging; some may

not be fully aware of this or do not find it easy to recognize this trait openly. These findings support the idea that some internalized presuppositions remain about overprotective doctors' roles toward their patients in Mexico²⁷.

WITHHOLDING INFORMATION

Some interviewees expressed the need to hold back information about the fine details of the treatment, often using the third person plural, saying things such as "doctors sometimes withhold information from patients," although they were clearly referring to their own struggle over deciding how much information they should disclose to their patients. This evidences the tension between what medical best practices say about truth telling and the need some doctors feel to withhold information they consider may be too difficult. Concealment of some of the challenging aspects of prognosis or treatments seems to be rooted in an internalized mandate to protect the patient. Previous studies have found that the more paternalistic the doctor is, the less willing they are to disclose information to the patient²⁶. At the same time, this may also be another consequence of medicalization and the increasing complexity that oncologists face in making prognoses and appropriate benefit-risk evaluations for treatments, which might lead to iatrogenic harm¹⁵.

"Oncological treatments may have detrimental consequences for the quality of life... Patients sometimes receive unnecessary treatments" (Dr. 5).

Participants' perspectives also offered some clues about the concerns oncologists have about patients' capacity to endure bad news or to understand complex information. While it is important to assess an agent's capacity, the dilemma is over how objectively oncologists evaluate patients' understandings and perceptions¹⁰. There are those who think most patients are not capable of making decisions as fully autonomous agents, and there are those who believe most patients are fully capable after the patient becomes well informed. As one doctor described:

"We sometimes underestimate the patients' capacity for agency" (Dr. 10).

This supports the argument of how doctors' own understanding of what is good sometimes trumps the patients' values and preferences¹². Thus, if the patient is not fully informed before consenting, the consent cannot be interpreted as fully autonomous, no matter how good the oncologist's intentions are.

Further, some participants argued that full disclosure is important because there are patients who are determined to try if the possibility of living longer remains, even if a high risk of enduring adverse effects or disability is present.

"There are patients who accept treatments that offer very slim chances of benefits because hoping is a qualitative, not a quantitative, perspective" (Dr. 1).

Finally, some oncologists reported that they withheld some information from their patients due to a lack of training and support necessary to engage in these conversations.

PATERNALISM AS A CULTURAL SCRIPT

Factors such as gender, class, ethnicity, education, economics, and culture are associated with different understandings of the individual's personal agency. One finding of this study is evidence of how Mexican paternalism is rooted in social norms that go beyond the medical field. Paternalism appears to be reinforced at the microlevel (individual and familial), mesolevel (communal and institutional), and macrolevel (societal, political, and systemic) social systems. In Mexican culture, it is common for people to conform to what societal norms dictate of them, which traditionally has been a hierarchal, family-focused, and conservative religious world view³¹.

"There are patients who expect their families to take the decisions for them. They have never been autonomous" (Dr. 3).

Paternalism, viewed as a sociocultural Mexican trait, may explain the difficulties some oncologists experience in moving away from this paternalistic model of care. In addition, some oncologists view respecting autonomous patients' choices as challenging another principle, beneficence, which implies the duty to act in the patient's best interest³. Thus, when the doctor perceives these two principles in conflict, the ubiquity of certain paternalistic traces becomes evident. Paternalism in medicine is still present, at least in part, because there are patients who believe in the exceptional power of the doctor and because they also value obedience in their interactions with the doctor^{27,32}.

"Many patients expect a paternalistic bond with the oncologist... Discussion about decision-making is out of their expectations" (Dr. 6).

Nevertheless, the decision-making process is always informed by the patients' sociocultural contexts⁶. Further, doctors' personal sociocultural contexts also

influence how they approach their patients in the decision-making process^{7,11}.

“There are oncologists who feel totally free to decide for their patients without being aware of their paternalistic and arbitrary decisions” (Dr. 9).

Overall, the study findings show modest changes in the paradigm, from paternalistic and frequently arbitrary practices to heightened awareness of the benefits of a shared-decision model of care and sensitivity to the spectrum of paternalistic, relational, and autonomist perspectives. These findings align with those who argue there is a progressive change from paternalism to a model of care in which the patient’s RA is at the forefront of the doctor-patient relationship²⁵.

Theme 3: other obstacles in discussing and implementing ACP in oncology

WHO IS THE DOCTOR OF WHOM? HEALTH SYSTEM FRAGMENTATION

Research has shown that fragmentation in the Mexico health system provokes inefficiencies and care inequities. Fragmentation also makes it harder for vulnerable populations to navigate the system, which leaves many of them without the care they need³³. Patients are frequently treated by different oncologists along their illness trajectory, which makes it difficult for doctor-patient bonds to form or to ensure continuity of care. Furthermore, system fragmentation supports oncologists’ divestment of responsibility when discussing ACP with their patients.

“It is not possible to make bonds; you have many patients, they see different doctors, and there is no time” (Dr. 7).

Furthermore, for ACP to be successful, it needs to be viewed as a process that ideally begins with diagnoses and lasts for the whole illness trajectory, potentially evolving over time^{5,16}.

“ACP requires us to make pauses to talk and plan. The patients may wish for something... and then things change, and their wishes might also change” (Dr. 6).

THE LACK OF TRAINING IN DOCTOR-PATIENT COMMUNICATION

Participants asserted that neither their medical school nor their medical residency prepared them to engage in ACP conversations.

“We need... better skills to communicate sensitive information” (Dr. 3).

Some participants shared that they have created their own communicative style through experience, inspired by mentors and colleagues. Some of them described their own active efforts to improve their communication skills through self-learning activities.

“I learned communication strategies abroad. In Mexico, we do it badly” (Dr. 2).

This persistent gap of capacity in Mexico is worrisome, as this lack of skills threatens the wellbeing of all the actors involved – doctors, patients, families, and all members of the health team, and it has been extensively documented in the medical literature^{12,15}.

ACP UNDERSTOOD AS END-OF-LIFE (EOL) CARE PLANNING

Interestingly, most participants understand ACP narrowly as EOL care planning. When asked about how oncologists understand PA within the context of ACP, their responses focused on issues related to the late stages of the cancer trajectory. In particular, they referred to the challenges they find in facilitating the patient’s transition to palliative care. Further, some interviewees interpreted advance directives (ADs) as synonymous with ACP.

“I think this is not exactly part of the oncologists’ role... cancer patients, especially those with a metastatic condition, are referred to a psychologist... to help them complete their ADs” (Dr. 2).

This last excerpt is an example of the existing confusion over ADs and ACP in Mexico²⁰. While ADs focus primarily on EOL issues, ACP aims to discuss and align medical interventions with patients’ preferences and values during the whole cancer trajectory^{5,16,19}. Thus, during the interviews, I paraphrased the question specifically using the phrase “advance care planning”. Some participants, however, kept the focus on the challenges they encountered in navigating the patient’s transition to palliative care.

“The transition to palliative care is felt by the patient as abandonment, and I do not find out what happened with that particular patient” (Dr. 3).

Misconceptions about the aims and scope of ACP may also be fueled by the complexity that some oncologists experience in EOL conversations, and their fear of leaving patients feeling hopeless¹⁸:

“I think we have been evading these conversations by transferring the patients to the palliative care team” (Dr. 10).

UNFAMILIARITY WITH THE CONCEPT OF RA

Despite increasing interest within the medical literature in understanding ACP as a relational process, in Mexico, it seems that the term RA is almost unknown. Unfamiliarity is partly a consequence of the lack of consensus over the meaning and scope of RA^{8,25}.

“Leaving all decisions to patients is unfair. These are to be shared. Some call it guided paternalism or shared paternalism” (Dr. 4).

Despite their unfamiliarity with RA, most participants actively promoted the inclusion of key actors from the patient's social world in this decision model.

“I like to explore... if they want to involve their family” (Dr. 4).

Conclusion

This study shows how oncologists' beliefs about PA in ACP are in constant interplay with other cultural scripts, including those of their patients. Thus, doctors' and patients' understandings of autonomy result in different stances in communication and decision-making. Oncologists reported that many patients remain passive actors and that some oncologists still make care decisions for them. Further, this study shows that paternalism in Mexico exists beyond the medical field and is rooted in wider sociocultural norms. These new insights may inform future steps within this field. This study's main limitations are that it relies on the participants' answers, and all of them practice in Mexico City. Thus, any transferability needs to be translated into local contexts. The study provides the necessary details for assessing its applicability in other contexts. My own biases cannot be totally disregarded, although I made all possible efforts to ensure my approach was reflexive. Further, to narrow the existing gap between theory and practice, it is important to reach a consensus on the definition, aims, and scope of patients' RA in ACP. In addition, it is important to know better how Mexican paternalism as a cultural script limits PA and prevents patients and doctors from moving toward a shared-decision or RA approach within the field of oncology.

Acknowledgments

I sincerely thank the medical oncologists who consented to participate in this study and who showed genuine interest during the interviews.

Funding

This research has not received any specific grants from agencies in the public, commercial, or for-profit sectors.

Conflicts of interest

The author declares no conflicts of interest.

Ethical disclosures

Protection of people and animals. The author declares that no experiments have been carried out on humans or animals for this research.

Data confidentiality. The author declares that she has followed their workplace's protocols regarding the publication of patient data.

Right to privacy and informed consent. The author declares she has obtained informed consent from the patients and/or subjects referred to in the article. This document is in the possession of the corresponding author.

Use of artificial intelligence to generate texts. The author declares that she has not used any type of generative artificial intelligence in the writing of this manuscript or for the creation of figures, graphs, tables, or their corresponding captions or legends.

References

1. Murray SA, Kendall M, Boyd K, Sheikh A. Illness trajectories and palliative care. *BMJ*. 2005;330:1007-11.
2. McMahan RD, Knight SJ, Fried TR, Sudore RL. Advance care planning beyond advance directives: perspectives from patients and surrogates. *J Pain Symptom Manage*. 2013;46:355-65.
3. Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of Biomedical Ethics*. 6th ed. New York: Oxford University Press; 2009.
4. Agarwal R, Epstein AS. Advance care planning and end-of-life decision making for patients with cancer. *Semin Oncol Nurs*. 2018;34:316-26.
5. Sudore RL, Lum HD, You JJ, Hanson LC, Meier DE, Pantilat SZ, et al. Defining advance care planning for adults: a consensus definition from a multidisciplinary Delphi panel. *J Pain Symptom Manage*. 2017;53:821-32.
6. Ko E, Lee J, Ramirez C, López D, Martínez S. Patient-family EOL communication and its predictors: reports from caregivers of Latino patients in the rural U.S.-Mexico border region. *Palliat Support Care*. 2018; 16:520-7.
7. Lazcano-Ponce E, Angeles-Llerenas A, Rodríguez-Valentín, R, Salvador-Carulla L, Domínguez-Esponda R, Astudillo- García CI, et al. Communication patterns in the doctor-patient relationship: evaluating determinants associated with low paternalism in Mexico. *BMC Med Ethics*. 2020;21:125.
8. Gómez-Virseda C, de Maeseneer Y, Gastmans C. Relational autonomy: what does it mean and how is it used in end-of-life care? A systematic review of argument-based ethics literature. *BMC Med Ethics*. 2019;20:76.
9. Johnson SB, Butow PN, Kerridge I, Tattersall MH. Patient autonomy and advance care planning: a qualitative study of oncologist and palliative care physicians' perspectives. *Support Care Cancer*. 2018;26:565-74.
10. Kant CL. Autonomy, and bioethics. *Ethics Med Public Health*. 2017;3:381-92.
11. Genuis QI. A genealogy of autonomy: freedom, paternalism, and the future of the doctor-patient relationship. *J Med Philos*. 2021;46:330-40.
12. Álvarez-Del-Río A, Ortega-García E, Oñate-Ocaña L, Vargas-Huicochea I. Experience of oncology residents with death: a qualitative study in Mexico. *BMC Med Ethics*. 2019;20:93.

13. Fleuren N, Depla MF, Janssen DJ, Huisman M, Hertogh CM. Underlying goals of advance care planning (ACP): a qualitative analysis of the literature. *BMC Palliat Care*. 2020;19:27.
14. Epstein AS, Riley M, Nelson JE, Bernal C, Martin S, Xiao H. Goals of care documentation by medical oncologists and oncology patient end-of-life care outcomes. *Cancer*. 2022;128:3400-7.
15. Ethier JL, Paramsothy T, You JJ, Fowler R, Gandhi S. Perceived barriers to goals of care discussions with patients with advanced cancer and their families in the ambulatory setting: a multicenter survey of oncologists. *J Palliat Care*. 2018;33:125-42.
16. Laryionava K, HeuBner P, Hiddemann W, Winkler EC. Framework for timing of the discussion about forgoing cancer-specific treatment based on a qualitative study with oncologists. *Support Care Cancer*. 2015;23:715-21.
17. De Vleminck A, Houttekier D, Pardon K, Deschepper R, Van Audenhove C, Vander Stichele R, et al. Barriers and facilitators for general practitioners to engage in advance care planning: a systematic review. *Scand J Prim Health Care*. 2013;31:215-26.
18. Platas A, Cruz-Ramos M, Mesa-Chávez F, Jasqui-Bucay A, de la Rosa-Pacheco S, Rivera F, et al. Communication challenges among oncologists in Mexico. *J Cancer Educ*. 2021;36:1098-104.
19. Tate A. Death and the treatment imperative: decision-making in late-stage cancer. *Soc Sci Med*. 2022;306:115-29.
20. Álvarez-del Río A. *Práctica y Ética de la Eutanasia*. Mexico City: Fondo de Cultura Económica; 2005.
21. McIlfatrick S, Slater P, Bamidele O, Muldrew D, Beck E, Hasson F. It's almost superstition: if I don't think about it, it won't happen. Public knowledge and attitudes towards advance care planning: a sequential mixed methods study. *Palliat Med*. 2021;35:1356-65.
22. Rodenbach RA, Althouse AD, Schenker Y, Smith TJ, Chu E, White DB, et al. Relationships between advance cancer patients' worry about dying and illness understanding, treatment preferences, and advance care planning. *J Pain Symptom Manage*. 2021;61:723-31.
23. Grignoli N, Di Bernardo V, Malacrida R. New perspectives on substituted relational autonomy for shared decision-making in critical care. *Crit Care*. 2018;22:260.
24. De Vleminck A, Van den Block L. How to enhance advance care planning research? *Palliat Med*. 2023;37:660-62.
25. Gaona-Flores VA, Campos-Navarro LA, Ocampo-Martínez J, Alcalá-Martínez E, Patiño-Pozas M. La voluntad anticipada y su conocimiento por médicos en hospitales de tercer nivel. *Gac Med Mex*. 2016;152:486-94.
26. Lazcano-Ponce E, Angeles-Llerenas A, Alvarez-del-Río A, Salazar-Martínez E, Allen B, Hernández-Ávila M, et al. Ethics and communication between physicians and their patients with cancer, HIV/AIDS, and rheumatoid arthritis in Mexico. *Med Res Arch*. 2004;35:66-75.
27. Viesca C. Paternalismo médico y consentimiento informado. In: Martínez-Bullé-Goyri VM, editor. *Consentimiento Informado. Fundamentos y Problemas de su Aplicación Práctica*. Mexico City: Universidad Nacional Autónoma de México; 2017. p. 1-22.
28. Ocampo Martínez J. La bioética y la crisis de la ética médica tradicional. *Soc Mex Hist Filos Med*. 2001;46:92-6.
29. Braun V, Clarke V. *Thematic Analysis: A Practical Guide*. London: SAGE Publications Ltd.; 2022.
30. Thompson J. A guide to abductive thematic analysis. *Qual Rep*. 2022; 27:1410-21.
31. Pick S, Hietanen AE. Psychosocial barriers as impediments to the expansion of functionalities and capabilities: the case of Mexico. *J Hum Dev Capabil*. 2015;16:15-32.
32. Thompson GA, Segura J, Cruz D, Arnita C, Whiffen LH. Cultural differences in patients' preferences for paternalism: comparing Mexican and American patients' preferences for and experiences with physician paternalism and patient autonomy. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19:10663.
33. Meneses Navarro S, Pelcastre-Villafuerte BE, Becerril-Montekio V, Serván-Mori E. Overcoming the health systems' segmentation to achieve universal health coverage in Mexico. *Int J Health Plann Manage*. 2022;37:3357-64.

Cáncer y depresión en adultos mayores

Raúl Villanueva-Salazar¹, Adriana Díaz-Baquerizo¹, Ana L. Tintaya-Pelaes¹, Cielo A. Estela-Fernández^{1*}, José F. Parodi² y Fernando Runzer-Colmenares^{1,3}

¹Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Científica del Sur; ²Facultad de Medicina Humana, Centro de Investigación del Envejecimiento (CIEN), Universidad de San Martín de Porres; ³CHANGE Research Working Group. Lima, Perú

Resumen

Antecedentes: Las enfermedades oncológicas conllevan la expresión de múltiples reacciones adversas, que pueden ser físicas o mentales. **Objetivo:** Determinar la asociación entre reacciones adversas en personas mayores en tratamiento oncológico y depresión. **Método:** Diseño observacional, de tipo cohorte retrospectiva. La población fue constituida por varones de 60 años o más con cáncer. Se analizó la depresión como factor de riesgo en la presentación de reacciones adversas al tratamiento oncológico. **Resultados:** El 24.62% ($n = 277$) presentó reacciones adversas al tratamiento. Se encontró una media de 2.89 del puntaje de Yesavage, con un incremento en dicho cuestionario en relación con el número de reacciones adversas. Se cuantificó dicha correlación en un modelo de regresión lineal ajustado por variables sociodemográficas y de valoración geriátrica, figurando un coeficiente β de 1.99, con un intervalo de confianza al 95% de 1.13-3.22 ($p < 0.01$), y en un modelo ajustado por variables de valoración oncológica, calculando un coeficiente β de 1.32 con un intervalo de confianza al 95% del 1.13-1.79 ($p < 0.01$). **Conclusiones:** Las reacciones adversas se asociaron a un mayor puntaje del cuestionario de Yesavage, lo que sugeriría una relación entre depresión y mayor número de reacciones adversas.

Palabras clave: Depresión. Cáncer. Geriatria. Efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos.

Cancer and depression in older adults

Abstract

Background: Oncological diseases lead to the expression of multiple adverse reactions, which can be physical or mental. **Objective:** To determine the association between adverse reactions in older people undergoing oncological treatment and depression. **Method:** Observational design, retrospective cohort type. The population consisted of men aged 60 years or older with cancer. Depression was analysed as a risk factor in the presentation of adverse reactions to oncological treatment. **Results:** A total of 24.62% ($n = 277$) presented adverse reactions to treatment. A mean of 2.89 was found in the Yesavage score, finding an increase in the questionnaire in relation to the number of adverse reactions. This correlation was quantified in a linear regression model adjusted for sociodemographic and geriatric assessment variables, finding a β coefficient of 1.99 with a 95% confidence interval of 1.13-3.22 ($p < 0.01$), and in a model adjusted for oncological assessment variables, calculating a β coefficient of 1.32 with a 95% confidence interval of 1.13-1.79 ($p < 0.01$). **Conclusions:** Adverse reactions were associated with an even higher score on the Yesavage questionnaire, which would suggest a relationship between depression and greater adverse reactions.

Keywords: Depression. Cancer. Geriatrics. Drug-related side effects and adverse reactions.

*Correspondencia:

Cielo A. Estela-Fernández

E-mail: estelacielo81@gmail.com

2565-005X/© 2024 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 16-02-2024

Fecha de aceptación: 27-07-2024

DOI: 10.24875/j.gamo.24000013

Disponible en internet: 04-09-2024

Gac Mex Oncol. 2024;23(4):211-219

www.gamo-smeo.com

Introducción

El cáncer se caracteriza por un crecimiento celular descontrolado con afectación local o metastásica. Los pacientes geriátricos oncológicos (PGO), especialmente en un estadio avanzado de su enfermedad, presentan sintomatología y reacciones adversas (RA) dependiendo de la ubicación, el tratamiento oncológico (TO), la desnutrición y la comorbilidad^{1,2}.

Las RA al TO (RA-TO) parecen ser directamente proporcionales a la edad, con excepción de la toxicidad hepática, que es similar independientemente de la edad^{2,3}. Entre las RA-TO destacan las de origen digestivo, como la pérdida del apetito, náuseas, vómitos, esomatitis, candidiasis oral, diarreas-estreñimiento y hemorragias digestivas posteriores a la administración de quimioterápicos y radioterapia⁴. Cabe destacar que un gran número de estos pacientes logran tolerar el TO.

Los pacientes oncológicos (PO) pueden experimentar un incremento de trastornos psicológicos y psiquiátricos como la depresión, que afecta a un 25% de los pacientes. Se teoriza que estos trastornos podrían aumentar el riesgo o la progresión del cáncer. Se considera que la raíz primaria del desarrollo de depresión en el PGO es el estrés psicológico emocional⁵; comunicarle el diagnóstico suele generar mayor angustia, ansiedad y depresión en comparación con la notificación de otro tipo de enfermedades. Diversos estudios indican que la depresión generaría mayor tasa de mortalidad, aunque su relación con las RA como comorbilidad generadora o potenciadora no está esclarecida⁶. En ese sentido, existe evidencia de que la valoración integral de síndromes geriátricos y comorbilidades mentales sería útil para predecir quimiotoxicidad y otros efectos adversos en pacientes con cáncer⁷; la valoración geriátrica integral (VGI) es una herramienta efectiva para predecir la tolerabilidad de la quimioterapia, por lo que múltiples guías y consensos recomiendan que la VGI sea de práctica habitual en personas mayores con enfermedades oncológicas⁸⁻¹⁰.

Se han propuesto hipótesis que sugieren la presencia de daño neuronal y un estado proinflamatorio en pacientes con cáncer y depresión. Los pacientes con depresión exhiben niveles elevados de marcadores proinflamatorios y una reducción en la función de las células T¹¹. También se reporta una asociación sustancial entre los niveles de interleucina 6, factor de necrosis tumoral y proteína C reactiva (CRP) y los síntomas depresivos en PO¹². Podemos inferir entonces que el estado proinflamatorio causado por el mismo TO podría agravarse debido a la presencia de depresión.

Las personas mayores constituyen el 60% de los PO, con una prevalencia de depresión del 17-26%, más del doble que en la población general¹³. A pesar de esto, los análisis de factores de riesgo de RA suelen enfocarse en factores externos tóxico-infecciosos o internos evaluados por parámetros laboratoriales, ignorando las emociones del paciente. Diversos estudios indican que los síntomas depresivos desempeñan un rol crucial en la aparición, pronóstico y recuperación de algunas neoplasias². Las emociones negativas fuertes pueden afectar a la progresión de la enfermedad mediante reacciones psicofisiológicas como el incremento de la frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica, circulación sanguínea en músculos o decremento de la irrigación sanguínea de la piel¹⁴.

Los servicios oncológicos deben considerar el manejo de pacientes mayores basado en su valoración geriátrica integral (VGI). Un estudio demostró la eficacia de la VGI para predecir la tolerabilidad de la quimioterapia, destacando las actividades de la vida diaria como un predictor importante. Se necesita más investigación para determinar qué escalas son más eficientes y facilitar el trabajo multidisciplinario en el cuidado del PGO.

Método

Diseño y población

Se realizó un estudio observacional, de tipo cohorte retrospectiva, análisis secundario de la base de datos de un estudio realizado en una población de adultos mayores varones, militares en situación de retiro, atendidos en el Centro Médico Naval del Perú¹⁵. El estudio original tuvo como objetivo evaluar los factores de riesgo en el TO y su relación con RA, requerimiento de manejo paliativo y mortalidad. Se analizaron datos de pacientes con diagnóstico de cáncer reclutados entre septiembre de 2012 y febrero de 2013, seguidos hasta diciembre de 2015, adjuntando datos de toxicidad a tratamiento o eventos adversos cada ocho semanas por el equipo de geriatría, las evaluaciones se realizaron en la Clínica de Día del mencionado hospital.

El presente análisis secundario incluyó 922 registros de adultos mayores (tamaño final), sin realización de muestreo, que recibieron quimioterapia (496), radioterapia (181) y cirugía oncológica (245). Se analizaron los síntomas depresivos como factor de riesgo para la presentación de RA-TO, incluyendo a pacientes con datos completos sobre depresión de Yesavage. Se calculó una potencia estadística del 97.91% asumiendo

frecuencias de RA del 36.7%¹⁶ en PGO y del 50%¹⁷ en PG con depresión. Se utilizó el *software* OpenEpi, versión 3.0 para Windows.

Variables estudiadas

Se evaluó la variable «síntomas depresivos» utilizando el cuestionario de Yesavage de cinco ítems, generando un resultado de 0 a 5, donde puntajes más altos indican mayor probabilidad de depresión¹⁸. Se empleó la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) v3.0 para evaluar RA después de quimioterapia, radioterapia y cirugía oncológica; definiendo como efecto adverso a los grados 3, 4 o 5¹⁹. Los PGO fueron evaluados cada ocho semanas y se constató la fecha de aparición del efecto adverso para el cálculo de «tiempo para evento».

Se utilizó la CTCAE v3.0 para evaluar RA-TO, considerando RA de grado 3, 4 o 5. Los pacientes fueron evaluados cada ocho semanas y se registró la fecha de aparición de la RA para calcular el «tiempo para evento».

Para evaluar las comorbilidades se consideraron los siguientes antecedentes patológicos y enfermedades: hipertensión arterial, diabetes *mellitus*, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipoalbuminemia, consumo de tabaco, antecedentes personales de cáncer y consumo de alcohol, todos registrados en la historia clínica geriátrica. El sobrepeso y la obesidad se definieron mediante el índice de masa corporal, con valores de sobrepeso > 25 y obesidad > 30. El sedentarismo se evaluó con la *Physical Activity Scale for the Elderly* (PASE), que evalúa actividad física diferenciada por sexo, e indica que los hombres que lograron puntuación menor a 64 tendrían una actividad física baja²⁰. Además, se evaluaron la incontinencia urinaria y la falta de soporte social utilizando preguntas de la Escala de fragilidad de Edmonton. El valor final se obtuvo de la suma de las mencionadas comorbilidades, por lo que la variable se utilizó como numérica²¹.

La forma de evaluar el perímetro de la pantorrilla fue midiendo la pantorrilla del paciente en centímetros al inicio de cada estudio, con el paciente sentado y en la pantorrilla no dominante, ubicando el diámetro mayor.

Se evaluaron diversos síndromes geriátricos en la población estudiada: la fragilidad física se determinó mediante la *Short Physical Performance Battery* (SPPB)²², el grado de dependencia funcional se evaluó con el índice de Barthel para actividades básicas de la vida diaria y el índice de Lawton para actividades instrumentales de la vida diaria, el riesgo de caídas se

examinó con la pregunta “¿Cuántas veces se ha caído en el último año?”²³, y se consideró polifarmacia el consumo de cinco o más fármacos.

Además, se evaluó la vulnerabilidad (riesgo de fragilidad oncológica) con el *Vulnerable Elders Survey* (VES-13), donde un puntaje alto indica mayor riesgo de deterioro funcional y el *Geriatric 8* (G-8), donde un puntaje bajo se asocia a vulnerabilidad. La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó con el WHO-QOL-OLD (World Health Organization Quality of Life-Old)²⁴ y el *Peace, Equanimity, and Acceptance in the Cancer Experience* (PEACE)²⁵. Además, se evaluaron variables sociodemográficas como edad, grado de instrucción y estado civil.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA v15.0 para Windows y se verificó la distribución normal de las variables mediante el gráfico de histograma, luego para el análisis se calcularon los promedios y desviaciones estándar de las variables expresadas como valores numéricos.

Además, se realizó un análisis descriptivo de las variables y un análisis bivalente con base en las variables de estudio y la variable dependiente «efectos adversos al tratamiento oncológico», utilizando la prueba *t* de Student, considerando un valor de $p \leq 0.05$ como estadísticamente significativo. Segundo, se calculó la media del puntaje del cuestionario de Yesavage según el tipo de RA producido por el TO y además se construyó un modelo de regresión lineal para determinar relación entre tipo de efecto adverso y depresión, analizado según la prueba ANOVA. Finalmente se construyó un modelo de regresión lineal para determinar asociación de RA-TO a depresión y demás covariables, se crearon tres modelos: un modelo crudo con todas las variables desarrolladas en la VGI como síndromes geriátricos y comorbilidad, un modelo ajustado con variables ajustadas por edad, comorbilidades y síndromes geriátricos y luego un modelo ajustado incluyendo cuestionarios oncogeriátricos y calidad de vida; en estos dos últimos modelos ajustados solo se incluyeron las variables estadísticamente significativas del modelo crudo. En dichos modelos se calcularon los coeficientes beta y el intervalo de confianza al 95%.

Procedimientos

En la recolección de datos original, las evaluaciones se realizaron en la Clínica de Día de Geriatría del

Centro Médico Naval del Perú (CEMENA), en un seguimiento que inició el 2013 y terminó en el 2015, teniendo como grupo objetivo a los PGO, los cuales fueron invitados a participar en este estudio. En dicho estudio los participantes fueron evaluados por seis geriatras, con seguimiento hasta diciembre de 2015, fecha en la cual terminó el estudio. El estudio base fue aprobado por el Comité de Ética del CEMENA y el presente estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Ética de la Universidad Científica del Sur. Antes de ser incluidos, los participantes firmaron un documento de consentimiento informado.

Resultados

En el presente estudio, en el análisis descriptivo encontramos un promedio del puntaje del cuestionario de Yesavage de 2.89 puntos (desviación estándar [DE]: 1.1), adicionalmente encontramos un 24.6% de frecuencia de RA-TO (n = 227), en el análisis bivalente encontramos que todas las variables tuvieron una asociación estadísticamente significativa con respecto a las RA, destacando que en los pacientes con RA el número de comorbilidades, edad, número de fármacos, nivel de vulnerabilidad, número de caídas y el puntaje de depresión según el cuestionario de Yesavage fueron significativamente mayores (Tabla 1).

Adicionalmente se examinó el promedio y DE del puntaje del cuestionario de Yesavage según el tipo de complicación al tratamiento, así observamos que los puntajes del cuestionario de Yesavage eran similares en los pacientes con complicaciones quirúrgicas, quimiotoxicidad y radiotoxicidad, sin embargo, en los PGO que tuvieron más de un tipo de efecto adverso durante su seguimiento, los puntajes del cuestionario de Yesavage fueron significativamente más altos (Fig. 1). Finalmente en la tabla 2 podemos apreciar el análisis de regresión lineal donde se exploró la asociación entre efectos adversos al tratamiento antineoplásico, depresión y otras covariables. Observamos en el primer modelo ajustado que la presencia de RA se asoció a un mayor puntaje del cuestionario de Yesavage independientemente de la edad, comorbilidades, el perímetro de la pantorrilla, el rendimiento físico, la dependencia funcional, el número de fármacos y las caídas. Además en el segundo modelo ajustado se observó que los RA-TO se asocian a un mayor puntaje del cuestionario de Yesavage independientemente de la vulnerabilidad oncológica y puntajes de calidad de vida.

En la tabla 3, de manera complementaria, se presenta un análisis descriptivo del puntaje del cuestionario

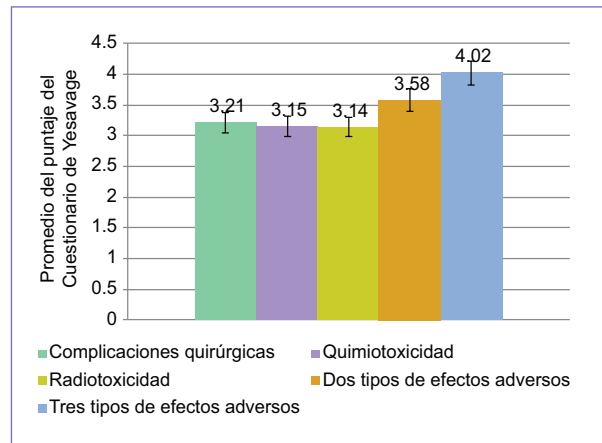


Figura 1. Promedio de puntaje del cuestionario de Yesavage según efectos adversos al tratamiento antineoplásico (n = 22). RA: reacciones adversas.

de Yesavage y la edad según la localización del cáncer. Se observaron puntajes más elevados en el cuestionario de Yesavage en participantes con cáncer de pulmón y vías aéreas, hígado y vías biliares, leucemias y linfomas y otros cánceres urológicos; estos hallazgos sugieren mayores niveles de síntomas depresivos en pacientes con estas neoplasias específicas. Por otra parte, el análisis de la edad de presentación del cáncer mostró promedios más altos en participantes con cáncer de piel, cáncer de hígado y vías biliares, mieloma y otras neoplasias urológicas; esto indica que estos tipos de cáncer tienden a manifestarse en edades más avanzadas en comparación con otras localizaciones.

Discusión

En el presente estudio nos planteamos como objetivo determinar la asociación entre las RA-TO y la depresión. Encontramos que tanto en el modelo crudo como en los modelos ajustados (Tabla 2) por variables como la edad, comorbilidades, perímetro de pantorrilla, puntaje de la SPPB, puntaje del índice de Barthel, puntaje del índice de Lawton, número de fármacos, caídas en el último año, puntaje de VES-13, puntaje de G-8, puntaje de PEACE y puntaje de WHOQOL-OLD; se encontró una relación positiva entre el puntaje del cuestionario de Yesavage y las RA al tratamiento antineoplásico. Además, demostramos que las pruebas realizadas para la VGI, síndromes geriátricos, comorbilidades y valoración de depresión tienen asociación estadísticamente significativa con la presencia de RA-TO. La importancia del diagnóstico de depresión en PO radica

Tabla 1. Análisis descriptivo de las variables del estudio y análisis bivariante con base en RA al tratamiento antineoplásico (n = 922)

Variables	Media	Desviación estándar	Ausencia de RA n = 695 (75.38%)	Presencia de RA n = 227 (24.62%)	p
Edad en años	79.04	4.46	76.36 ± 4.78	81.34 ± 4.74	0.04
Número de comorbilidades	2.44	0.34	1.87 ± 0.98	3.98 ± 1.29	< 0.001
Perímetro de pantorrilla en cm	29.69	2.69	33.81 ± 2.58	28.19 ± 3.29	0.04
Puntaje de SPPB	8.70	1.15	10.45 ± 2.18	7.11 ± 2.46	< 0.001
Puntaje de índice de Barthel	88.62	6.41	91.32 ± 4.15	77.38 ± 8.43	< 0.001
Puntaje de índice de Lawton	6.82	1.34	6.55 ± 0.73	5.28 ± 1.83	0.04
Número de fármacos	4.38	2.48	4.16 ± 1.45	7.69 ± 1.36	< 0.001
Caídas en el último año	8.71	1.04	7.59 ± 1.33	8.19 ± 0.48	0.05
Puntaje de VES-13	12.68	3.78	14.31 ± 2.13	8.23 ± 1.77	< 0.001
Puntaje de G-8	1.46	0.55	0.60 ± 0.33	1.38 ± 0.88	< 0.001
Puntaje de PEACE	124.40	29.13	139.96 ± 14.36	119.19 ± 12.78	< 0.001
Puntaje de WHOQOL-OLD (6 ítems)	16.40	5.52	21.36 ± 4.71	19.32 ± 4.16	< 0.001
Puntaje del cuestionario de Yesavage (5 ítems)	2.89	1.01	1.26 ± 0.18	3.28 ± 0.32	< 0.001

G-8: *Geriatric 8*; PEACE: *Peace, Equanimity, and Acceptance in the Cancer Experience*; RA: reacciones adversas; SPPB: *Short Physical Performance Battery*; VES-13: *Vulnerable Elders Survey*; WHOQOL-OLD: *World Health Organization Quality of Life-Old*.

Tabla 2. Regresión lineal para determinar asociación entre reacciones adversas al tratamiento antineoplásico, depresión y covariables (n = 992)

Variables	Modelo crudo coeficiente β (IC95%)	Modelo ajustado 1* coeficiente β (IC95%)	Modelo ajustado 2† coeficiente β (IC95%)
Puntaje del cuestionario de Yesavage (5 ítems)	2.02 (1.23 a 3.76)	1.99 (1.13 a 3.22)	1.32 (1.13 a 1.79)
Edad en años	4.95 (2.31 a 5.58)	4.21 (2.12 a 5.14)	-
Número de comorbilidades	2.17 (1.44 a 4.25)	1.87 (1.41 a 3.18)	-
Perímetro de pantorrilla en cm	-5.62 (-6.41 a -2.06)	-5.02 (-6.11 a -1.96)	-
Puntaje de SPPB	-3.34 (-3.89 a 2.15)	-3.16 (-3.33 a 2.11)	-
Puntaje de índice de Barthel	-13.94 (-21.35 a -8.36)	-13.16 (-21.21 a -8.29)	-
Puntaje de índice de Lawton	-1.27 (-3.66 a -1.03)	-1.21 (-3.22 a -1.02)	-
Número de fármacos	3.53 (1.56 a 7.87)	3.01 (1.12 a 3.24)	-
Caídas en el último año	0.78 (0.50 a 1.12)	0.72 (0.51 a 1.02)	-
Puntaje de VES-13	0.6 (-0.09 a 1.08)	-	-
Puntaje de G-8	-6.08 (-7.04 a -5.48)	-	-5.85 (-7.09 a -5.05)
Puntaje de PEACE	-20.77 (-27.52 a 15.65)	-	-20.27 (-27.39 a -14.71)
Puntaje de WHOQOL-OLD (6 ítems)	-2.04 (-2.39 a -1.91)	-	-2.01 (-2.12 a -1.45)

*Modelo ajustado por edad, comorbilidades, perímetro de la pantorrilla, puntaje de la *Short Physical Performance Battery*, índice de Barthel e índice de Lawton, número de fármacos y número de caídas.

†Modelo ajustado por puntaje de G-8, PEACE y WHOQOL-OLD.

G-8: *Geriatric 8*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; PEACE: *Peace, Equanimity, and Acceptance in the Cancer Experience*; SPPB: *Short Physical Performance Battery*; VES-13: *Vulnerable Elders Survey*; WHOQOL-OLD: *World Health Organization Quality of Life-Old*.

Tabla 3. Análisis descriptivo entre edad, puntaje del cuestionario de Yesavage y localización del cáncer (n = 922)

Localización del cáncer	Puntaje del cuestionario de Yesavage	Edad en años
	Media (desviación estándar)	
Próstata	2.37 ± 0.27	69.37 ± 10.12
Colorrectal	2.23 ± 1.13	71.34 ± 11.87
Estómago	2.71 ± 0.20	72.56 ± 10.38
Pulmón y vías aéreas	4.03 ± 0.17	72.34 ± 10.66
Piel	1.84 ± 0.56	82.87 ± 10.97
Hígado y vías biliares	4.17 ± 0.67	82.25 ± 10.08
Mieloma	3.22 ± 0.13	81.32 ± 10.99
Leucemias/linfomas	3.91 ± 0.56	72.44 ± 10.20
Otros urológicos	3.74 ± 0.28	75.23 ± 11.18

en varios factores. Debido a su alta prevalencia, que puede ser de tres a cinco veces mayor que en la población general, según Irwin, la depresión afectaría a la adherencia al tratamiento, pudiendo aumentar las RA y el riesgo de mortalidad en un 19%²⁶. Su diagnóstico puede ser complejo, ya que no se le presta la atención debida; los síntomas se confunden con los cambios anímicos producidos por la enfermedad misma o con el tratamiento. En caso de realizar el diagnóstico de depresión, la implementación de la terapia psicológica enfrenta barreras como la falta de tiempo. La importancia de un diagnóstico y tratamiento correcto de la depresión en estos pacientes recae en que el tratamiento de los síntomas depresivos no solo mejora la calidad de vida del paciente, sino que también puede contribuir a la disminución de costos asociados con la atención oncológica, a la mitigación de posibles RA-TO y a la respuesta al tratamiento^{27,28}.

Tanto el abordaje farmacológico como no farmacológico de la depresión son aspectos importantes que considerar en pacientes oncológicos, según una revisión de Rodin et al., la cual concluyó que los enfoques combinados son más eficaces. Es importante destacar que la depresión puede surgir como efecto secundario de ciertos tratamientos oncológicos, como lo demuestra un estudio realizado por Zhang et al. sobre la terapia de deprivación androgénica para el cáncer de

próstata, donde la depresión se identificó como una RA potencial²⁹.

La depresión causaría alteración a nivel funcional apreciable al ver una disminución de la marcha en pacientes geriátricos que previamente presentaron trastornos afectivos; además existe una asociación entre depresión, enfermedades cardiovasculares, actividad física y alteraciones cognitivas³⁰. Estos hallazgos sugieren que la depresión podría afectar a aquellos que presenten enfermedades crónicas como el cáncer.

Se analizó un estudio de serie de casos en pacientes mayores de 65 años con cáncer, utilizando el índice de Barthel y el índice de Lawton para evaluar la funcionalidad y medir su asociación como predictores de complicaciones. Se encontró una asociación entre la declinación funcional y complicaciones, lo que respalda nuestros hallazgos³¹. Además, se evaluó un estudio observacional prospectivo en pacientes mayores de 70 en estadios finales de adenocarcinoma de colon y carcinoma no microcítico de pulmón; donde mediante la escala de evaluación funcional de Lawton se buscó predecir toxicidad y mortalidad precoz en TO, encontrando que la dependencia para actividades instrumentales se asoció a dichos desenlaces³², recalando que a mayor deterioro en la valoración de la funcionalidad, peor sería el pronóstico³³.

Adicionalmente, destacamos la importancia de la SPPB en la valoración funcional geriátrica gracias a su capacidad de predecir importantes RA para la salud y calidad de vida en adultos mayores³⁴. Esta prueba también tendría utilidad para analizar la relación entre la depresión y las RA. En un estudio mundial transversal con 4,316 participantes, el WHOQOL-OLD determinó que, independientemente del nivel de depresión, un bajo rendimiento físico está asociado con una disminución significativa en la calidad de vida³⁵. Además, la escala PEACE, que evalúa la aceptación y la lucha en personas en etapas terminales, mostró que las enfermedades psiquiátricas afectan la calidad de vida en pacientes con neoplasias avanzadas, respaldando la idea de que alteraciones como la depresión afectan significativamente en la susceptibilidad a RA, como se observó en nuestro estudio³⁶.

Por otra parte, en lo que respecta a evaluación de vulnerabilidad, el G-8 es una herramienta utilizada para determinar la necesidad de una VGI más detallada en PO mayores de 65 años, abarca aspectos clave como nutrición, funcionalidad, cognición, depresión, comorbilidades y edad contando con alta sensibilidad³⁷.

Por otro lado, es importante destacar que la evaluación del estado nutricional en esta población puede realizarse de manera efectiva utilizando el perímetro de la pantorrilla, que es un parámetro simple pero sensible para estimar la masa muscular en la población geriátrica, según múltiples estudios^{38,39}.

En un estudio en México se concluyó que la depresión produciría importantes niveles de discapacidad afectando las funciones físicas y mentales además de producir mayor riesgo de muerte prematura. También puede afectar la capacidad de la persona para realizar actividades cotidianas y causar un deterioro significativo en la calidad de vida, por ello se considera que la persona con depresión presentaría mayor deterioro en la esfera funcional en comparación con aquellas que sufren de cualquier otra enfermedad crónica⁴⁰.

En general, la progresión del cáncer incrementaría la mortalidad, la posibilidad de hacer metástasis y que el PO presente dolor, esto conduce al uso e incremento de medicamentos, y esto repercute en el estado de salud y mental de las personas. Según el National Cancer Institute, hasta un 25% de las personas con un cáncer desarrolla depresión⁴¹. Así, la polifarmacia en ancianos incrementa exponencialmente con el número de comorbilidades y efectos secundarios, tanto es así que para cinco medicamentos se duplicaría el posible número de interacciones y para 10 medicamentos aproximadamente se quintuplicarían las posibles interacciones⁴². Entonces, a mayor edad del paciente, se presentará un mayor número de comorbilidades, y se ha visto que los mayores de 65 años presentarán cuatro o más comorbilidades en promedio y que estas irán incrementando proporcionalmente a la edad, lo que condiciona la alta prevalencia de polifarmacia⁴³.

Limitaciones

Finalmente, se presentaron algunas limitaciones, ya que este estudio solo evaluó pacientes de sexo masculino retirados de la Marina de Guerra del Perú. El resto de los PGO atendidos que no eran varones, pero eran familiares de los pacientes militares retirados, no tenían cobertura completa; por lo que solo se consideró a aquellos con contaban con una cobertura del 100%. Otra limitación encontrada es que el cuestionario de Yesavage no mide directamente la depresión, sino que es más una herramienta de tamizaje, y en esa misma línea, los efectos secundarios no fueron tipificados según su organicidad. Estas limitaciones potencialmente podrán afectar la comparabilidad de resultados con otros estudios.

Las implicancias clínicas de nuestros hallazgos son diversas. En el contexto de personas mayores con cáncer, en las que se hace un tamizaje de síntomas depresivos, es mandatorio implementar un seguimiento más estrecho para detectar y manejar rápidamente cualquier efecto adverso, y sería recomendable realizar una evaluación psicológica exhaustiva antes de iniciar el tratamiento antineoplásico para identificar y tratar la depresión de manera temprana. Sumado a ello, podría ser necesario adaptar los protocolos de tratamiento antineoplásico en personas mayores con depresión, considerando su mayor susceptibilidad a los efectos adversos, lo que conculga con una atención integral que incluya oncólogos, geriatras, psiquiatras y psicólogos para abordar tanto el cáncer como la depresión de manera simultánea, con un manejo centrado en la persona. En esa línea, es crucial proporcionar información detallada sobre los posibles efectos adversos y la importancia de reportar cualquier cambio en el estado de ánimo o síntomas físicos durante el tratamiento⁴⁴.

Conclusión

En PGO que presenten síntomas depresivos existiría una relación proporcional a las RA; es por ello que instrumentos como el cuestionario de Yesavage en el contexto de una VGI ayudarían a predecir resultados post-TO. Recomendamos un seguimiento cuidadoso a personas mayores con cáncer que reciben tratamiento, ya que el riesgo de toxicidad es alto, por lo cual el manejo en equipo multidisciplinario, el plan de cuidados y el enfoque centrado en la persona es vital para evitar complicaciones que alteren el curso de la enfermedad, la efectividad del tratamiento y la calidad de vida de los pacientes.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

- George M, Smith A, Sabesan S, Ranmuthugala G. Physical comorbidities and their relationship with cancer treatment and its outcomes in older adult populations: systematic review. *JMIR Cancer*. 2021;7(4):e26425.
- Bleeding and bruising and cancer treatment - Side effects [Internet]. NCI; 2015 [citado 11 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/bleeding-bruising>
- Epstein RS, Aapro MS, Basu Roy UK, Salimi T, Krenitsky J, Leone-Perkins ML, et al. Patient burden and real-world management of chemotherapy-induced myelosuppression: results from an online survey of patients with solid tumors. *Adv Ther*. 2020;37(8):3606-18.
- Toral Peña JC. Complicaciones debidas al tratamiento oncológico que afectan a la nutrición [Internet]. SEOM [citado el 5 de mayo de 2021]. Disponible en: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/soporteNutricional/pdf/cap_14.pdf
- Patients with cancer: Overview of the clinical features and diagnosis of psychiatric disorders [Internet]. UpToDate [citado 11 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/patients-with-cancer-overview-of-the-clinical-features-and-diagnosis-of-psychiatric-disorders#>
- Luna M, Casas A, Antón K, Bruiget S, Burneo MC, Campos MI, et al. Síndromes geriátricos, los grandes ausentes en los índices de comorbilidad usados para determinar el riesgo de desarrollar demencia. *Acta Med Peru*. 2018;35(3):189-90.
- Hurria A, Togawa K, Mohile SG, Owusu C, Klepin HD, Gross CP, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol*. 2011;29(25):3457-65.
- Dale W, Klepin HD, Williams GR, Alibhai SMH, Bergerot C, Brintzenhofszoc K, et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving systemic cancer therapy: ASCO Guideline update. *J Clin Oncol*. 2023;41(26):4293-312.
- Dougoud V, Vetter M. Geriatric assessment of older patients with cancer: recent data and updated recommendations. *healthbook TIMES Onco Hema*. 2023;18(4):50-3.
- Giger AKW, Ditzel HM, Ditzel HJ, Ewertz M, Jørgensen TL, Pfeiffer P, et al. Effects of comprehensive geriatric assessment-guided interventions on physical performance and quality of life in older patients with advanced cancer: A randomized controlled trial (PROGNOSIS-RCT). *J Geriatr Oncol*. 2024;15(1):101658.
- Polityńska B, Pokorska O, Wojtkiewicz AM, Sawicka M, Mysłiewicz M, Honn KV, et al. Is depression the missing link between inflammatory mediators and cancer? *Pharmacol Ther*. 2022;240:108293.
- McFarland DC, Doherty M, Atkinson TM, O'Hanlon R, Breitbart W, Nelson CJ, et al. Cancer-related inflammation and depressive symptoms: systematic review and meta-analysis. *Cancer*. 2022;128(13):2504-19.
- van Abbema DL, van den Akker M, Janssen-Heijnen ML, van den Berk-mortel F, Hoeben A, de Vos-Geelen J, et al. Patient- and tumor-related predictors of chemotherapy intolerance in older patients with cancer: A systematic review. *J Geriatr Oncol*. 2019;10(1):31-41.
- O'Neil A, Williams ED, Stevenson CE, Oldenburg B, Berk M, Sanderson K. Co-morbid cardiovascular disease and depression: sequence of disease onset is linked to mental but not physical self-rated health. Results from a cross-sectional, population-based study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2012;47(7):1145-51.
- Runzer-Colmenares FM, Urrunaga-Pastor D, Aguirre LG, Reategui-Rivera CM, Parodi JF, Taype-Rondan A. Fragilidad y vulnerabilidad como predictores de radiotoxicidad en adultos mayores: un estudio longitudinal en Perú. *Med Clin (Barc)*. 2017;149(8):325-30.
- Saenz-Miguel S, Runzer-Colmenares FM, Parodi JF. Trastornos depresivos en adultos mayores de once comunidades altoandinas del Perú, 2013-2017. *Acta Med Peru*. 2019;36(1):26-31.
- Martina M, Ara MA, Gutiérrez C, Nolberto V, Piscocya J. Depresión y factores asociados en la población peruana adulta mayor según la ENDES 2014-2015. *An Fac Med*. 2017;78(4):393-7.
- Hoyle MT, Valenzuela AE, Marín LPP. Depresión en el adulto mayor: evaluación preliminar de la efectividad, como instrumento de tamizaje, de la versión de 5 ítems de la Escala de Depresión Geriátrica. *Rev Med Chile*. 2000;128(11):1199-204.
- Freites-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, Viera A. CTCAE versión 5.0. Evaluación de la gravedad de los eventos adversos dermatológicos de las terapias antineoplásicas. *Actas Dermosifiliogr*. 2021;112(1):90-2.
- Garatachea N, de Paz-Fernández JA. Cuantificación de la actividad física en personas mayores. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2005;40:47-52.
- Theou O, Brothers TD, Mitnitski A, Rockwood K. Operationalization of frailty using eight commonly used scales and comparison of their ability to predict all-cause mortality. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61:1537-51.
- Cabrero-García J, Muñoz-Mendoza CL, Cabañero-Martínez MJ, González-Llopis L, Ramos-Pichardo JD, Reig-Ferrer A. Valores de referencia de la Short Physical Performance Battery para pacientes de 70 y más años en atención primaria de salud. *Aten Primaria*. 2012;44:540-8.
- Cotrín BWM, Agurto FSRB, Carbajal DFM. Sarcopenia y fragilidad en sujetos sometidos a hemodiálisis en un centro de diálisis en el Perú. *Rev Nutr Clin Metab*. 2019;2:57-64.
- Hernandez-Huaya J, Chavez-Meneses S, Carreazo NY. Salud y calidad de vida en adultos mayores de un área rural y urbana del Perú. *Rev Perú Med Exp Salud Publica*. 2016;33:680-8.
- Runzer-Colmenares FM, Parodi JF, Perez-Agüero C, Echegaray K, Samamé JC. Las personas con enfermedad terminal y la necesidad de cuidados paliativos: una deuda pendiente de los servicios de salud. *Acta Med Peru*. 2019;36:134-44.
- Irwin MR. Depression and insomnia in cancer: prevalence, risk factors, and effects on cancer outcomes. *Curr Psychiatry Rep*. 2013;15(11):404.
- Fisch M. Treatment of depression in cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2004;(32):105-11.
- Rodin G, Lloyd N, Katz M, Green E, Mackay JA, Wong RKS, et al. The treatment of depression in cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2007;15:123-36.
- Zhang Z, Yang L, Xie D, Shi H, Li G, Yu D. Depressive symptoms are found to be potential adverse effects of androgen deprivation therapy in older prostate cancer patients: A 15-month prospective, observational study. *Psychooncology*. 2017;26(12):2238-44.
- Zhang S, Xiang K, Li S, Pan HF. Physical activity and depression in older adults: the knowns and unknowns. *Psychiatry Res*. 2021;297:113738.
- Cadena Sanabria MO. Evaluación del instrumento VES-13, escala TITAN y dominios de la Valoración Geriátrica Integral como predictores de complicaciones durante el tratamiento de ancianos con cáncer [trabajo de grado en Internet]. [Bogotá, Colombia]: Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna; 2012. Disponible en: <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/10523>
- Suing MJ, Tixi-Ramírez R, Rivera-Ávila NC. Evaluación oncogeriátrica y su impacto en el tratamiento de los adultos mayores con cáncer. Lo que se debe saber en oncología. *J Cancerol*. 2018;5:127-35.
- Arroyo Salgado AJ. Estudio exploratorio de evaluación de fragilidad en población con cáncer y edad avanzada (elderly) [tesis en Internet]. [Elche]: Universidad Miguel Hernández de Elche; 2017. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=123653>
- de Fátima Ribeiro Silva C, Ohara DG, Matos AP, Pinto ACPN, Pegorari MS. Short Physical Performance Battery as a measure of physical performance and mortality predictor in older adults: a comprehensive literature review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(20):10612.
- Chachamovich E, Fleck M, Laidlaw K, Power M. Impact of major depression and subsyndromal symptoms on quality of life and attitudes toward aging in an international sample of older adults. *Gerontologist*. 2008;48:593-602.
- Mack JW, Nilsson M, Balboni T, Friedlander RJ, Block SD, Trice E, et al. Peace, Equanimity, and Acceptance in the Cancer Experience (PEACE): validation of a scale to assess acceptance and struggle with terminal illness. *Cancer*. 2008;112:2509-17.
- Richter L, Revollo A, Silveyra N, Lladó N, Kmaid A, Ubillos L. Evaluación geriátrica guiada por G8 en la decisión del tratamiento de adultos mayores con cáncer. Un estudio piloto. *An Facultad Med (Univ Repúb Urug)*. 2020;7(2):e2020v7n2e201.
- Wei J, Jiao J, Chen CL, Tao WY, Ying YJ, Zhang WW, et al. The association between low calf circumference and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur Geriatr Med*. 2022;13:597-609.
- Silvana L, Accettura C, Bovino C, Leo C, Palma S, Leone S, et al. The G8 screening as a tool for malnutrition risk. *Ann Oncol*. 2015;26:vi115.
- Lara Muñoz M del C, Medina-Mora ME, Borges G. Social cost of mental disorders: Disability and work days lost. Results from the Mexican survey of psychiatric epidemiology. *Salud Ment*. 2007;30:4-11.

41. Depression (PDQ®)—Health Professional Version [Internet]. NCI; 2024 [citado el 11 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/coping/feelings/depression-hp-pdq>
42. Sánchez-Hernández V, Morales-Pérez M, Osorio-Espinoza A. Polypharmacy in patients with chronic-degenerative diseases in a remote community, Puebla- México. *Revista Médica de Risaralda* [Internet]. 2022 [citado 11 de septiembre de 2023];28(2). Disponible en: <https://revistas.up.edu.co/index.php/revistamedica/article/view/25046>
43. Kardas P, Lichwiorowicz A, Urbański F, Chudzyńska E, Czech M, Kardas G. Prevalence of chronic polypharmacy in community-dwelling elderly people in Poland: analysis of national real-world database helps to identify high risk group. *Front Pharmacol*. 2021;12:739740.
44. Steinmeyer Z, Berbon C, Sourdet S, Gérard S, Rolland Y, Balardy L. Letter to the the Editor: The WHO ICOPE Program to Monitor Intrinsic Capacity in Older Adults with Cancer. *J Frailty Aging*. 2024;13(1): 71-2.



Bioequivalence study between two formulations of 25 mg lenalidomide capsules in healthy male subjects

Carlos Sverdloff^{1*}, Vinícius Marcondes-Rezende¹, Ligia de Cassia-Val², Ma. Elena Cedano-Limón³, Lygia Nerath-Bonanato², Murali Pendela³, Mohammad H. Badii³, Sreekanth Kakarla³, and Nelly C. Lemus Castro³

¹Clinical Operations Office, ATCGen Clinical Trials, SP, Campinas, Brazil; ²Medical Affairs, Clinical Projects Management, Eurofarma Laboratórios S.A., SP, Itapevi, Brazil; ³Bioequivalence Operations, Scientific Office, Avant Santé Research Center S.A. de C.V., N.L., San Pedro Garza García, Mexico

Abstract

Background: Lenalidomide, derived from thalidomide, is vital for treating multiple myeloma and other blood cancers due to its immunomodulatory and anti-angiogenic effects. Ensuring bioequivalence between generic and branded forms is crucial, especially for public health affordability. **Objective:** To evaluate pharmaceutical bioequivalence between two formulations of 25 mg lenalidomide capsules in healthy male subjects under fasting conditions. **Method:** Conducted as an open label, monocentric, randomized, 2 x 2 crossover trial with 32 participants in fasting state, analyte concentrations were measured using UPLC-MS/MS, and then the pharmacokinetic parameters were determined. **Results:** Statistical analysis has determined the geometric mean ratio (90% CI) of the test drug/reference drug for lenalidomide were 90.03 to 114.13% for C_{max} and 88.21 to 101.02% for AUC_{0-t}. Power of the test was 92.8% for C_{max} and 100.0% for AUC_{0-t}. **Conclusion:** Both formulations are bioequivalent and, therefore, they are interchangeable, according to the Brazilian criteria, since confidence intervals for C_{max} and AUC_{0-t} ratios were within 80 and 125%.

Keywords: Lenalidomide. Bioequivalence. Capsules. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Immune modulator. Antineoplastic.

Estudio de bioequivalencia entre dos formulaciones de lenalidomida de 25 mg en sujetos hombres sanos

Resumen

Antecedentes: La lenalidomida, derivada de la talidomida, es vital para tratar el mieloma múltiple y otros cánceres de la sangre debido a sus efectos inmunomoduladores y antiangiogénicos. Asegurar la bioequivalencia entre las formas genéricas y las de marca es crucial, sobre todo, para la accesibilidad de la sanidad pública. **Objetivo:** Evaluar la bioequivalencia farmacéutica entre dos formulaciones de cápsulas de lenalidomida de 25 mg en 32 hombres sanos en ayunas. **Método:** Ensayo abierto, monocéntrico, aleatorizado, cruzado, donde se midieron las concentraciones de analitos por UPLC-MS/MS determinando los parámetros farmacocinéticos. **Resultados:** El análisis estadístico ha determinado que la relación media geométrica (IC 90%) del fármaco de test/referencia fue de 90.03 a 114.13% para C_{max} y de 88.21 a 101.02% para AUC_{0-t}, con poder del test de 92.8 y 100.0% respectivamente. **Conclusión:** Ambas formulaciones cumplieron los criterios brasileños de bioequivalencia, con intervalos de confianza para las relaciones C_{max} y AUC_{0-t} dentro del intervalo 80-125%, lo que confirma su intercambiabilidad.

Palabras clave: Lenalidomida. Bioequivalencia. Cápsulas. LC-MS/MS. Inmunomodulador. Antineoplásico.

*Correspondence:

Carlos Sverdloff
E-mail: carsver@atcgen.com.br
2565-005X/© 2024 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Permyner. This is an open access article under the terms of the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Date of reception: 26-03-2024
Date of acceptance: 07-07-2024
DOI: 10.24875/j.gamo.24000024

Available online: 04-09-2024
Gac Mex Oncol. 2024;23(4):220-225
www.gamo-smeo.com

Introduction

Lenalidomide (IUPAC 3-(7-amino-3-oxo-1H-isoindol-2-yl)piperidine-2,6-dione), a thalidomide analog, is an immunomodulatory (IMiD) and antineoplastic agent used in multiple myeloma therapy¹. Multiple myeloma is a malignant B-cell neoplasia characterized by the excess of monoclonic plasma cells in the bone marrow. Established for the 1st time as agents with antiangiogenic properties, thalidomide, and the other IMiDs inhibit the production of interleukin, which is a growth factor for the proliferation of myeloma cells. In addition, they activate apoptotic pathways through cellular death by means of caspases 8².

In 2005, the Food and Drug Administration (FDA) approved the marketing of 5 mg and 10 mg Revlimid® (Lenalidomide) capsules for the treatment of transfusion-depending anemia patients due to low-risk myelodysplastic syndrome (MDS) associated to 5q deletion abnormality with or without additional cytogenetic abnormalities and multiple myeloma in combination with dexamethasone^{3,4}. The European Medicines Agency issued the authorization to market lenalidomide in 2007⁵. In Brazil, ANVISA issued a public opinion for the approval of Revlimid in 2018 for the treatment of patients with relapsed/refractory multiple myeloma who had received at least one prior treatment; and for the treatment of patients with transfusion-depending anemia derived from low to intermediate-1 risk MDS associated to 5q deletion cytogenetic abnormality, with or without additional cytogenetic abnormalities⁶.

In 2017, ANVISA issued resolution RDC 191 (regarding the control of lenalidomide and any drugs containing it, among other provisions), later revoked in 2022 by a resolution with the same name (RDC 735/2022). Due to the risks associated to the teratogenic effects of lenalidomide-based drugs, the resolution stated, among other provisions, the design of a Risk Management Plan, including a pregnancy prevention program, which requires training of the physicians prescribing the drug by the register holder⁷.

In 2020, ANVISA issued RDC 393/2020, which included lenalidomide therapeutic indications for the treatment of multiple myeloma, in combination with bortezomib and dexamethasone, for patients with no prior treatment; for the treatment of follicular lymphoma or previously treated patients with marginal zone lymphoma, in combination with rituximab (anti-CD20 antibody), and relapsed/refractory mantle cell lymphoma⁸.

As to the security profile, the authors report that lenalidomide is well tolerated and that most usual adverse

events include hematologic toxicity with controllable neutropenia and thrombocytopenia^{9,10}. According to the panel released by ANVISA through VigiMed, in the period between January 01, 2018, and September 09, 2022, 652 lenalidomide suspected adverse events were informed, out of which 16.10% corresponded to neutropenia and 4.45% to thrombocytopenia¹¹.

The objective of this trial was to verify whether the rate and extent of absorption of the 25 mg lenalidomide immediate release capsule formulation manufactured by Eurofarma Laboratórios S.A. are equivalent to those of the reference product, REVLIMID® when administered in one single dose and under fasting conditions in adult healthy male subjects.

Methods

Study protocol and reporting

Bioequivalence studies are a type of study that follows specific rules dictated by the regulatory agencies in each country. Thus, study protocol drafting requirements follow the SPIRIT Statement¹²⁻¹⁴, where applicable. Data reporting is also carried out in the form of standardized reports by the agencies, but they contain all the information recommended for reporting according to the CONSORT Statement^{14,15}. In Brazil, the following standards must be followed: (1) RE 894/23¹⁶, which defines the standardization for the preparation of bioequivalence study protocols, and (2) RE 895/23¹⁷, which defines the form of study reporting.

Study formulations

The test drug –25 mg lenalidomide immediate release capsule–, was manufactured by Eurofarma Laboratórios S/A. The reference product used in the study was Revlimid® (25 mg lenalidomide immediate release capsule), manufactured by Celgene Europe B.V. and registered in Brazil by Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.

Study volunteers

Adult male healthy volunteers willing to participate in the study were selected based on the protocol eligibility criteria 90 days before the first study period. A sufficient number of eligible volunteers appeared in the research center facilities, and the 32 volunteers who fulfilled the protocol requirements were given

information regarding the study, after having their inquiries clarified and having decided to willingly take part in the study, each subject signed the informed consent form, previously approved by the Avant Santé Research Center Research Committee (COFEPRIS 18 CI 19 019 021) along with the study protocol. Initially, 32 study subjects were selected and randomized, out of which only 28 completed all the study procedures due to exclusion and/or dropout reasons.

Study design

Single dose, randomized, open-label, two-treatment, two-sequence, two-period crossover bioequivalence study of 25 mg lenalidomide capsules manufactured by Eurofarma Laboratórios S.A. *versus* REVLIMID® (25 mg lenalidomide immediate release capsule) manufactured by Celgene Europe B.V. and registered in Brazil by Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA in adult male healthy volunteers under fasting conditions.

Drug administration

Study subjects were kept in fasting conditions for 10 h before the dose administration and at least 4 h afterward, on each period. The study was conducted under fasting conditions as required by ANVISA - *Agência Nacional de Vigilância Sanitária*¹⁸.

On each period of the study, a single dose (25 mg) of the test or the reference product was administered orally to the volunteers, in a seated position, with 200 mL of water at room temperature, under fasting conditions. The washout period was 7 days.

Blood sampling

A total number of 19 blood samples were collected from each volunteer in each period in tubes with K₂EDTA. Blood samples (4 mL each) were collected at time points 0.00 h (before dose) and after administration at time points 0.25, 0.33, 0.50, 0.75, 1.00, 1.25, 1.50, 1.75, 2.00, 2.50, 3.00, 4.00, 6.00, 8.00, 10.00, 12.00, 16.00, and 24.00 h.

Biological samples processing

After collection, blood samples were processed in a refrigerated centrifuge at 3000 rpm for 10 min at 4 ± 2°C. The plasma obtained from the blood samples was transferred to two different cryogenic tubes (aliquot 1 and aliquot 2) previously identified and stored at a temperature below -50°C.

Lenalidomide quantification in plasma

METHOD VALIDATION

The validation of the bioanalytical method for quantification of lenalidomide in human plasma using Lenalidomide-d5 as internal standard and K₂EDTA as anticoagulant through extraction in solid phase (Strata-X® 33 µm cartridge) and ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) was performed in compliance with the acceptance criteria for selectivity, calibration curve, precision, accuracy, residual effect, matrix effect, and stability test in solution and the biological matrix (Table 1).

Chromatographic conditions adopted for the validation and quantification of the study subject samples included the use of a Luna omega 1.6 µm PS C18 50 × 2.1 mm chromatographic column, at 35 ± 2°C. Samples were kept at 5 ± 4°C. Mobile phase A used was Formic Acid 0.1% and mobile phase B was LC-MS grade Acetonitrile in an 87:13 v/v proportion. The injection volume was 3.0 µL and retention times were 1.07 ± 0.3 min for the analyte and 1.05 ± 0.3 for the internal standard, the running time being 2.10 min.

The method proved linear between concentrations of 2.044 ng/mL to 1015.506 ng/mL according to equation $y = a + bx [1/x]$, where “y” is the response, “x” is the analyte concentration and “1/x” is the selected weight.

The lower limit of quantification (LLQ) established for the method was 2.044 ng/mL and validated quality control samples were 5.148 ng/mL, 411.867 ng/mL, and 792.052 ng/mL.

STABILITY

Stability analysis was carried out in plasma in concentrations of 5.148 ng/mL and 792.052 ng/mL and they complied with the acceptance criteria when the samples were subjected to 6 h and 18 min at room temperature (approximately 25°C) (short-term stability), for 2 days 8 h and 38 min in auto-injector (5 ± 4°C) after sample extraction completion (post-processing stability) 4 freeze-and-thaw cycles and 106 long-term days.

STANDARD SOLUTIONS

Reference standards: lenalidomide (TRC/Canada) was used as an analyte and Lenalidomide-d5 (TRC/Canada) was used as an internal standard for the preparation of the primary standard solutions in methanol HPLC grade. Working solutions were prepared using milli-Q water: methanol (20:80; v/v) as eluent. All solutions were stored at a temperature between 2 and 8°C.

Table 1. Summary of the bioanalytical method

Analyte	Lenalidomide
Internal standard	Lenalidomide-d5
Biological matrix	Human Plasma
Anticoagulant	EDTA
Linearity	2.044 ng/mL-1015.506 ng/mL
Curve equation	$y = a + bx [1/x]$
Lower quantification limit	2.044 ng/mL
Low quality control	5.148 ng/mL
Medium quality control	411.867 ng/mL
High quality control	792.052 ng/mL
Post-processing stability time	2 days 8 h 38 min
Freeze/thaw cycles	4 cycles
Short-term stability time	6 h 18 min
Long-term stability time	106 days

EDTA: ethylenediaminetetraacetic acid.

Compounds quantification in biological samples

Compounds were extracted from human plasma samples and quantified through LC-MS/MS using the Xevo TQ-S/Acquity UPLC I-Class (Waters) spectrometer, equipped with positive electrospray (ESP+) ionization source, and the analyte and internal standard were detected using multiple reaction monitoring with m/z transitions $260.21 > 149.11$ and $265.23 > 151.13$, respectively.

Software used

Software Masslynx version 4.1 was used for calculating sample concentrations in the analytic phase.

Software *Phoenix WinNonlin*TM version 8.3 and *Statistical Analysis System* (SAS[®]) version 9.4 were used to perform the statistical analysis.

Results

Study population

The study began with 32 volunteers and ended with 28 healthy male volunteers between 18 and 42 years of age, who complied with the inclusion and exclusion criteria set forth in the protocol.

Pharmacokinetics and statistical analysis

Pharmacokinetic parameters C_{max} and AUC_{0-t} were established using software *Phoenix WinNonlin*TM version 8.3 and *Sistema de Análise Estatística* (SAS[®]) version 9.4.

Pharmacokinetic parameters are shown in table 2.

The maximum concentration of C_{max} obtained for the reference product Revlimid[®] was 439.761 ng/mL in 1.5 h. For the test product, lenalidomide, a C_{max} of 477.742 ng/mL occurred at 1.1 h. Figure 1 shows intermediate concentrations of lenalidomide for the 28 study subjects along collection times.

Tolerability/safety analysis

Eight adverse events were reported during the study: 3 headaches, 1 erythema, 1 rash, 1 hypertriglyceridemia, 1 rectal hemorrhage, and 1 normochromic normocytic anemia. No serious adverse events were reported; 6 events were classified as mild and 2 as moderate.

As to the relation with the study drug, 1 adverse event was classified as possibly related, 2 as probably related, and 5 as unlikely to be related to the study medication.

Discussion

The study was properly planned and conducted, obtaining pharmacokinetic parameters C_{max} and AUC_{0-t} which confidence interval values (90%) are within the acceptable limit for the ratio between the geometric means of the test and reference products (80–125%), according to the national legislation, ANVISA resolution RE n^o 1170/2006¹⁹.

The planned number of 32 healthy male subjects is consistent with studies published by other authors^{20,21}. The population selected for the study was male gender only, as recommended by the FDA guidelines²² and consistent with resolution ANVISA RDC 735/2022⁷.

Both formulations were well tolerated during the study and no serious adverse events were reported. Headache was the most frequent adverse event, contrary to the reports of other authors and the ANVISA panel, who stated neutropenia and thrombocytopenia as the most frequent adverse events^{9,11,23}.

The 7-day washout period seemed adequate, as all base collection samples of the volunteers of the second period had a concentration below the LLQ.

As in other published works, the analytical technique selected for the study of lenalidomide quantification of in human plasma samples was LC-MS/MS²⁴⁻²⁶.

Table 2. Pharmacokinetic parameters (n = 28)

Ratio (test/reference)	Geometric mean (%)	CI (90%)	Test power (%)	p (sequence)
C_{\max} (ng/mL)	101.4	90.03-114.13	92.8	0.5299
AUC_{0-t} (ng.h.mL ⁻¹)	94.4	88.21-101.02	100.0	0.1203

CI: confidence interval.

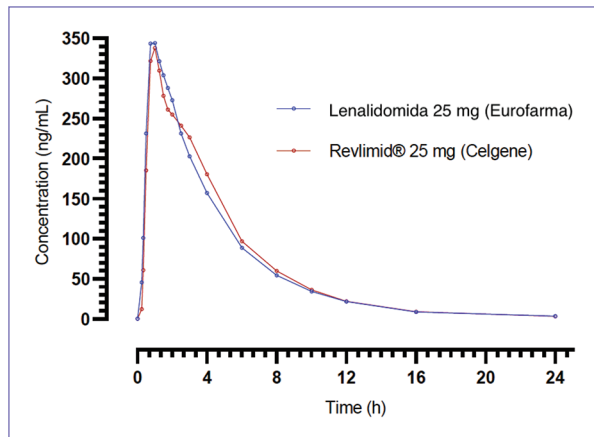


Figure 1. Lenalidomide intermediate concentrations along time for each formulation.

Lenalidomide was quantified in its unaltered form, as required by the national legislation²⁷.

Both reference and test drugs showed a maximum plasma concentration C_{\max} of 439.761 ng/mL and 477.742 ng/mL, respectively, consistent with those found in the literature^{20,21}.

Conclusion

The results show test and reference formulations are considered bioequivalent regarding the absorption rate and extent, as the criteria required by the Brazilian regulatory authority have been complied with (CI 90% between 80 and 125%). Consequently, the test formulation, i.e. lenalidomide manufactured by Eurofarma Laboratórios S/A and the reference product Revlimid®, both in 25 mg capsules, are bioequivalent and therefore, interchangeable.

Authors contributions

C. Sverloff participated in the study design and supervision. V. Marcondes Rezende performed the data curation and wrote the manuscript and reviews. L. de Cassia Val and L. Nerath Bonanato participated

in the Project Administration and supervision. M.E. Cedano Limón conducted the clinical investigation. S. Kakarla performed bioanalytical method validation and supervision of sample analysis. M.H. Badii performed the statistical analysis. M. Pendela performed general site supervision. N.C. Lemus Castro wrote the clinical protocol, supervised clinical investigation, and was the principal investigator. All authors contributed with data and revision and approved the final manuscript.

Funding

This study has been financed by Eurofarma Laboratórios.

Conflicts of interest

The authors declare that, except for LCV and LNB who are associates of Eurofarma Laboratórios S/A, there are no conflicts of interest in this study or publishing work.

Ethical disclosures

Protection of human subjects. The authors declare that the experiments were performed on humans for this research, and all ethical requirements were followed such as sign of the Inform Consent Form by the subjects before any procedure in the study, meet of Good Clinical Practices, Insurance for all subjects, and follow-up of all adverse events, until resolution.

Confidentiality of data. The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.


Right to privacy and informed consent. The authors have obtained informed consent from the subjects referred to in the article. This document is in the possession of the Clinical Center.

References

1. PubChem Compound Summary for CID 216326, Lenalidomide. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/lenalidomide> [Last accessed on 2022 Oct 27].
2. Anderson KC. Lenalidomide and thalidomide: mechanisms of action--similarities and differences. *Semin Hematol.* 2005;42:S3-8.
3. Chen Y, Borthakur G. Lenalidomide as a novel treatment of acute myeloid leukemia. *Expert Opin Investig Drugs.* 2013;22:389-97.
4. FDA-Food and Drug Administration. Drug Approval Package. Revlimid (Lenalidomide) Capsules. Celgene Corporation; 2005. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/021880s000_RevlimidTOC.cfm [Last accessed on 2005 Dec 27].
5. EMA. Revlimid Lenalidomide; 2007. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/revlimid#authorisation-details-section>
6. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. REVLIMID. Brazil: ANVISA; 2017. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/2535175716021560/?substancia=25181%20>
7. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária: resolução DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 735, DE 13 DE JULHO DE 2022. Dispõe Sobre o Controle da Substância Lenalidomida e de Medicamento Que a Contenha, e dá Outras Providências. Brazil: ANVISA; 2022.
8. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lenalidomida: autorizadas Novas Indicações Terapêuticas. Brazil: ANVISA; 2020. Available from: http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2fasset_publisher%2fview_content&_101_assetentryid=5893220&_101_type=content&_101_groupid=219201&_101_urltitle=lenalidomida-autorizadas-novas-indicacoes-terapeutica-1&inheritredirect=true
9. Armoiry X, Aulagner G, Facon T. Lenalidomide in the treatment of multiple myeloma: a review. *J Clin Pharm Ther.* 2008;33:219-26.
10. Fine HA, Kim L, Albert PS, Duic JP, Ma H, Zhang W, et al. A phase I trial of lenalidomide in patients with recurrent primary central nervous system tumors. *Clin Cancer Res.* 2007;13:7101-6.
11. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária: vigiMed - Eventos Adversos. Brazil: ANVISA; 2022. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/dadosabertos/informacoes-analiticas/notificacoes-de-farmacovigilancia>
12. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gotzsche PC, Krleža-Jerić K, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med.* 2013;158:200-7.
13. Chan AW, Tetzlaff JM, Gotzsche PC, Altman DG, Mann H, Berlin JA, et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ.* 2013;346:e7586.
14. Hopewell S, Boutron I, Chan AW, Collins GS, de Beyer JA, Hróbjartsson A, et al. An update to SPIRIT and CONSORT reporting guidelines to enhance transparency in randomized trials. *Nat Med.* 2022;28:1740-3.
15. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 2010;340:c332.
16. ANVISA. Nacional de Vigilância Sanitária: resolução-RE Nº 894, DE 29 DE MAIO DE 2003: guia Para Elaboração de Protocolo de Estudo de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência. Brazil: ANVISA; 2003.
17. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária: resolução-RE Nº 895, de 29 de Maio De 2003: ANEXO - Guia Para Elaboração de Relatório Técnico de Estudo de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência. Brazil: ANVISA; 2003.
18. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária: lista 1 - Forma de Administração (Formas Farmacêuticas de Liberação Imediata). RESOLUÇÃO - RE nº 1170, de 19 de Abril de 2006. Brazil: ANVISA; 2022.
19. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária: resolução - RE 1.170, de 19 De Abril De 2006. Guia Para Provas De Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência De Medicamentos. Brazil: ANVISA; 2006.
20. Lee S, Hwang JG, Park SY, Lim HJ, Lee SW, Seo MH, et al. Single-dose comparative pharmacokinetics of two formulations of lenalidomide 25 mg in healthy subjects: a randomized crossover study. *Adv Ther.* 2018;35:210-7.
21. Wang J, Qi L, Wang Z, Chen G, Liu C, Liu Y, et al. Bioequivalence study of single-dose lenalidomide capsule vs. Revlimid® capsule in healthy Chinese males. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2018;82:159-64.
22. FDA-Food and Drug Administration. Draft Guidance on Lenalidomide; 2013 Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/lenalidomide_draft_oral%20cap_rld%2021880_rc11-13.pdf
23. Gay F, Hayman SR, Lacy MQ, Buadi F, Gertz MA, Kumar S, et al. Lenalidomide plus dexamethasone versus thalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma: a comparative analysis of 411 patients. *Blood.* 2010;115:1343-50.
24. Ranganathan P, Gunasekaran V, Singhvi I, Ansari MJ. Development and validation of Lenalidomide in human plasma by LC-MS/MS. *Saudi J Biol Sci.* 2019;26:1843-7.
25. Iqbal M, Wani TA, Khalil NY, Darwish IA. Development and validation of ultra-performance liquid chromatographic method with tandem mass spectrometry for determination of lenalidomide in rabbit and human plasma. *Chem Cent J.* 2013;7:7.
26. Hasnain MS, Rao S, Singh MK, Vig N, Gupta A, Ansari A, et al. Development and validation of LC-MS/MS method for the quantitation of lenalidomide in human plasma using Box-Behnken experimental design. *Analyst.* 2013;138:1581-8.
27. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária: lista 2 - Análise Para Estabelecimento da Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência. Resolução - RE nº 1170, de 19 de abril de 2006. Brazil: ANVISA; 2022. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regulacao/medicamentos/equivalencia-terapeutica/bioequivalencia/listas> [Last accessed on 2022 Mar 31].



Current status of colorectal cancer screening in Mexico: a literature review

Diego I. Álvarez-López¹, Angélica Hernández-Guerrero², Francisco Freyria-Sutcliffe³,
Juan M. Hernández-Aguilar⁴, and Nancy Reynoso-Noverón^{5,6*} 

¹Program for Master's in Public Health, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Mor.; ²Endoscopy Department, Instituto Nacional del Cáncer, Mexico City; ³General Direction, Fundación Fomento de Desarrollo Teresa de Jesús, I.A.P (FUTEJE), Mexico City; ⁴Social Programs Department, Fundación Fomento de Desarrollo Teresa de Jesús, I.A.P (FUTEJE), Mexico City; ⁵Research Department, Instituto Nacional del Cáncer, Mexico City; ⁶Medicine School, UNAM, Mexico City, Mexico

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is a public health problem worldwide. The disease burden of CRC in Mexico is one of the highest among countries in Latin America and the Caribbean. The highest mortality rates are observed in the north of Mexico, where most of the population lives in urban areas. The Mexican health system is fragmented, which has made it difficult to implement a national CRC screening program despite the strong evidence supporting the efficacy of early detection tests. Prevention programs have focused on screening for cervical, breast, and childhood cancer. Some low-and middle-income countries have conducted programs with high participation and follow-up that could be replicated in our country. It is necessary to place CRC on the political agenda to reduce its disease burden.

Keywords: Early detection. Colorectal cancer. Mexico. Literature review.

Estado actual del tamizaje de cáncer colorrectal en México: revisión de la literatura

Resumen

El cáncer colorrectal (CCR) es un problema de salud pública en todo el mundo. La carga de la enfermedad del CCR en México es una de las más altas entre los países de América Latina y el Caribe. Las tasas de mortalidad más altas se observan en el norte de México, donde la mayoría de la población vive en áreas urbanas. El sistema de salud mexicano está fragmentado, lo que ha dificultado la implementación de un programa nacional de detección del CCR a pesar de la sólida evidencia que respalda la eficacia de las pruebas de detección temprana. Los programas de prevención se han centrado en la detección del cáncer cervical, de mama y de la infancia. Algunos países de ingresos bajos y medios han llevado a cabo programas con una alta participación y seguimiento que podrían replicarse en nuestro país. Es necesario incluir el CCR en la agenda política para reducir su carga de enfermedad.

Palabras clave: Detección temprana. Cáncer colorrectal. México. Revisión de la literatura.

*Correspondence:

Nancy Reynoso-Noverón

E-mail: nancy.reynoso@comunidad.unam.mx

2565-005X/© 2024 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Permanyer. This is an open access article under the terms of the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Date of reception: 03-04-2024

Date of acceptance: 23-07-2024

DOI: 10.24875/j.gamo.24000028

Available online: 04-09-2024

Gac Mex Oncol. 2024;23(4):226-233

www.gamo-smeo.com

Introduction

In the 21st century, colorectal cancer (CRC) emerged as a global public health concern due to its rising incidence, closely linked to factors like increased life expectancy and risky lifestyles such as sedentary behavior, alcohol consumption, smoking, and high red meat intake¹. About 95% of CRC cases stem from adenomatous polyps, prevalent in roughly 40% of individuals aged over 50, with a 5-18-year transformation period into malignancy, offering a window for secondary prevention programs^{1,2}. However, in Latin America, particularly low- and middle-income countries (LMICs), CRC screening initiatives are scarce³. According to The Global Cancer Observatory (GLOBOCAN), CRC was the leading cause of cancer death in Mexico in 2022; yet, the country lacks an effective screening program⁴. As a result of the high burden of CRC in Mexico, some valuable CRC screening initiatives have been implemented by tertiary hospitals (National Cancer Institute and Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán)⁵ and national researchers in the last decade^{6,7}. This review outlines prevalent CRC early detection tests and the current screening landscape in Mexico, alongside challenges and potential solutions applicable to similar contexts worldwide.

Materials and methods

The objective of this narrative review is to evaluate CRC screening strategies in LMICs and discuss the importance of implementing a nationwide screening program in Mexico. A search was conducted in different literature databases and official websites of international health research organizations. Regarding national and international CRC epidemiology, we extracted the latest data provided by the International Agency for Research on Cancer. Using the interactive platform provided by the Global Cancer Observatory, we compared incidence, age-standardized incidence rate, deaths, and age-standardized mortality rate regarding CRC across the six World Health Organization (WHO) regions. To assess the current recommendations concerning CRC screening for average-risk adults, we explored three updated guidelines published in the United States (American Cancer Society in 2018, US Preventive Task Force in 2021, and National Comprehensive Cancer Network in 2022). To evaluate the experiences of LMICs regarding CRC screening programs, we conducted a search between April and June 2023 in MEDLINE, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature

and Google Scholar. We conducted our search and selection of articles to be included according to the international Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines. We used the keywords “CRC screening”, “low- and middle-income countries”, “fecal occult blood test”, “fecal immunochemical test (FIT)”, and “results”. We included original observational studies, written in English or Spanish, of CRC screening programs implemented in any LMIC (as defined by the World Bank in 2022) that assessed for, at least the participation rate, positivity rate, and sensitivity of the screening method used. We excluded studies that were written in any other language and those with full texts unavailable.

Results

CRC epidemiology worldwide

CRC is the third most common cancer worldwide, with nearly 2 million new cases annually, causing 935,000 deaths in 2020 (second leading cause of cancer-related deaths). Both incidence and mortality rates are significantly higher in men^{4,8}. While the risk rises after age 50, there is been an uptick in incidence among younger individuals in the 21st century^{9,10}. The “Westernization of lifestyle,” particularly Western diets, has driven these trends¹¹. The global burden of CRC is projected to increase by 60% by 2030 due to the transition from low-to-medium HDI nations (Table 1)².

CRC epidemiology in Mexico

In Mexico, CRC ranks third in cancer incidence and first in cancer mortality. According to the International Agency for Research on Cancer (IARC), in 2022, Mexico ranked second and third among Latin American and Caribbean countries in CRC incidence and mortality, respectively, with over 16,000 new cases and 8,200 deaths. Men aged 50 and older have the highest incidence (50.7/100,000) and mortality (27.0/100,000)^{1,4}. In addition, there is been an increase in CRC cases among those under 50¹². Various individual and environmental factors contribute to this rise. From 1998 to 2018, the age-adjusted mortality rate rose from 3.6 to 5.5/100,000, especially in men¹³. Sociocultural differences across regions impact disease burden, with higher mortality rates observed in urban areas, particularly in northern Mexico¹³, where behaviors such as processed meat consumption¹⁴, excessive alcohol use¹⁵, and obesity prevail¹⁶, all contributing to CRC risk¹⁷.

Table 1. Epidemiology of colorectal cancer by WHO regions

WHO Region	New cases			Age-standardized incidence rate*			Deaths			Age-standardized mortality rate*		
	Men	Women	Total	Men	Women	World	Men	Women	Total	Men	Women	World
Western Pacific (WPRO)	464 483	353 577	818 060	30.6	20.5	25.3	223 433	172 615	396 048	14.3	9.0	11.5
Europe (EURO)	300 443	254 126	554 569	36.0	23.3	28.8	141 801	121 513	263 314	15.6	9.3	12.0
Americas (PAHO)	162 356	153 162	315 518	23.3	18.5	20.7	69 081	64 341	133 422	9.4	7.0	8.1
South-East Asia (SEARO)	83 942	57 986	141 928	8.5	5.5	7.0	47 876	32 208	80 084	4.9	3.1	4.0
Eastern Mediterranean (EMRO)	28 269	22 134	50 403	10.2	7.9	9.0	15 702	12 273	27 975	5.8	4.5	5.1
Africa (AFRO)	26 243	24 453	50 696	9.5	7.5	8.4	17 634	16 498	34 132	6.7	5.2	5.8

Source: Compiled by the authors based on data from the Global Cancer Observatory, 2020. *per 100,000 population.

Screening tests for CRC

CRC screening utilizes various tests, each with distinct pros and cons, categorized as fecal blood detection, endoscopic examination, and radiographic visualization¹⁸. Only guaiac-based fecal occult blood test (gFOBT) and sigmoidoscopy have proven to reduce CRC incidence and mortality in clinical trials¹⁹. Among fecal blood tests, gFOBT and FIT are commonly used, with FIT offering higher sensitivity and consistency. FIT's advantages include requiring only one stool sample, no dietary restrictions, and higher patient participation rates²⁰⁻²⁵. Colonoscopy, though invasive, is the gold standard due to its sensitivity, but it's costly and requires preparation and sedation. Computed tomography colonography, minimally invasive, provides similar detection rates to colonoscopy but may uncover extracolonic findings with uncertain benefits (Table 2)^{26,27}.

Mexican health system

The Mexican health system is characterized by fragmentation between public and private sectors, including multiple social security institutions and programs catering to the uninsured²⁸. This fragmentation compromises service quality and continuity of care for non-communicable diseases like cancer. Persistent differences among health institutions in prevention, diagnosis, and treatment processes contribute to inequities in early detection and survival rates for cancer patients.

In recent years, significant reforms have reshaped the Mexican health system. Notably, the dissolution of Seguro Popular and the establishment of INSABI in 2020 aimed to provide free health services and medication to the uninsured^{29,30}. However, these responsibilities have now shifted to IMSS-BIENESTAR³¹.

The introduction of the MAS-BIENESTAR model, rooted in Primary Health Care principles, marks another significant development. Among its five intervention axes, the emphasis on disease prevention stands out, focusing on specific protection and early detection. While the model acknowledges the importance of early cancer screening, its current focus is primarily on cervical, breast, and prostate cancer³², potentially overlooking other cancer types.

Table 2. Characteristics of the tests currently used for colorectal cancer screening

Screening tests	Recommended interval ¹⁷⁻¹⁹	Sensitivity (%) ²⁴	Specificity (%) ²⁴	CRC deaths averted ^{a,18}	Strengths	Limitations
Fecal blood detection						
High-sensitivity gFOBT	Annual	61.5-79.4	92.5	23	At-home test Relatively low cost Available within the National Health System No bowel preparation or sedation required	Diet and medication restrictions Multiple samples required False-positive rate higher than other tests (FIT)
FIT ^b	Annual	62.3-83.3	96.4	25	At-home test No diet and medication restrictions Single stool sample No bowel preparation or sedation required	Not widely available within the National Health System Health personnel are unaware of the utility of the test
MT-sDNA	Every 1-3 years	84.0-97.0	89.8	24-27	At-home test No bowel preparation or sedation required	Insufficient evidence of performance False-positive rate higher than other tests (FIT) More expensive than other stool-based tests
Endoscopic examination						
Colonoscopy	Every 10 years	93.1-99.5	86	27	Gold standard Combined screening and treatment procedure	Bowel preparation and sedation required Specialized personnel required Risk of perforation and hemorrhage Most expensive test
Flexible sigmoidoscopy ^c	Every 5 years	93.1-99.5	87	23	No sedation or hospitalization needed	Examination of the proximal colon is excluded Uncomfortable and painful
Radiographic visualization						
Computed tomography colonography	Every 5 years	75.6-92.4	88	26	Extracolonic findings (it is unclear if this represents a benefit for patients)	Radiation exposure Bowel preparation required

^aPer 1000 people screened; ^bCut-off point at 100 ng/mL; ^cTaking the depth of insertion as reference (distal colon); CRC: colorectal cancer; gFOBT: guaiac-based fecal occult blood test; FIT: fecal immunochemical test; MT-sDNA: multitarget stool DNA.

CRC screening in Mexico

The Specific Action Program for Cancer Prevention and Control 2021-2024 aims to boost nationwide early cancer detection. However, its focus primarily on cervical, breast, and childhood cancer sidelines CRC³³. While validated CRC screening tests are recognized, proposed actions prioritize other cancers. Institutional support, notably the National Cancer Institute's free CRC screening program since 2017, has been pivotal. This program offers FIT screening to individuals aged 45-76 years, with participation rates reaching 91.0% and colonoscopy completion rates among positive tests at 77.7%^{5,6}. However, opportunistic CRC screening prevails in Mexico, with patients actively seeking available tests. The Mexican clinical practice guideline for CRC screening, last updated in 2009, recommends fecal occult blood testing (gFOBT or FIT) for low-risk individuals³⁴. However, national comparative studies between these tests are lacking. Studies have indicated FIT's efficacy, with positive predictive values, especially with a cut-off point of 100 ng/mL, showing higher accuracy^{7,35}.

CRC screening in regions with similar contexts to Mexico

In LMIC, implementing population-based CRC screening programs faces challenges, but recent evidence suggests feasibility and cost-effectiveness. Nearly all European Union member states have CRC screening programs, with Bulgaria and Romania being exceptions. Pilot studies in these nations using FIT showed varying participation rates and CRC detection rates³⁶⁻³⁸. Other LMICs in Europe, like Serbia, have seen success with organized CRC screening programs, boasting high participation rates and FIT's positive predictive value³⁹.

In Southeast Asia, low participation rates in screening programs hinder efforts to reduce CRC mortality⁴⁰. Malaysia and Thailand lack formal national strategies but have conducted local pilot screening programs using FIT, reporting moderate to high participation rates, especially among women and rural residents, with CRC detection rates up to 0.3%⁴¹⁻⁴³.

A study in Thailand assessed the cost-effectiveness of CRC screening tests, finding that annual FIT screening could prevent a significant percentage of CRC cases compared to colonoscopy, which is significantly more expensive⁴⁴. In Sub-Saharan Africa, evidence on population-level CRC screening is limited, but a study

in Nigeria showed high FIT participation rates, particularly among older individuals and those with higher socioeconomic status^{45,46}. In Latin America, Chile has a well-established national program for early CRC detection, but its high-income status presents challenges for replication across the region's diverse socioeconomic contexts (Table 3).

Discussion

The implementation of population-based CRC screening programs remains a pending issue in most Latin American countries, including Mexico. While the burden of CRC has historically been higher in high-income countries, they have reduced CRC mortality in recent years through several early detection strategies⁹. Both financial and human resources are determining factors for the creation and development of cancer prevention programs. Unfortunately, such resources are usually limited in LMIC.

Despite being one of the most commonly diagnosed cancers every year, there are no official figures on health-care costs associated with CRC in Mexico. This lack of knowledge hampers the estimation of potential savings that the system could achieve if a national program for CRC early detection were implemented. Based on reports from other countries, CRC screening is cost-effective regardless of the test used⁴⁷.

The presence of multiple risk factors for CRC among a significant percentage of the Mexican population warrants a transition from opportunistic screening to an organized approach. According to the IARC, organized screening programs should have six key characteristics: an explicit policy with specified age ranges, methods, and intervals; a defined target population; a team responsible for implementation; a health team for decisions and care; a quality-assurance infrastructure; and a method for identifying cancer occurrence in the target population⁴⁸.

In addition, although clinical practice guidelines serve as valuable tools for health-care providers' decision-making, their usefulness diminishes when not regularly updated. Recent evidence has shown the effectiveness of population-based FIT in reducing CRC mortality; thus, it is appropriate to recommend it with greater emphasis, even prioritizing it over gFOBT. On the other hand, it is necessary to incorporate tools that facilitate the prediction of CRC in asymptomatic populations through risk stratification. In Asia, for example, the Asia-Pacific Colorectal Screening (APCS) score

Table 3. Experiences of other low-and middle-income countries with colorectal cancer screening programs

Authors	Location and study period	Target population	Screening test	Participation rate (%)	Positivity rate (%)	Follow-up with colonoscopy after a positive result (%)	CRC cases per 1000 people screened
Bărbulescu et al. ³⁶	Romania Oct 2019- Sep 2022	Patients over 18 years registered with the practice in charge of the screening	gFOBT FIT	52.8	15.8	50.0	0.0
Tsvetanova Dimova et al. ³⁸	Bulgaria 2013	Average-risk asymptomatic individuals, aged ≥ 45 years	FIT	78.8	8.5	75.0	6
Banković-Lazarević et al. ³⁹	Serbia 2013-2014	Individuals aged between 50 and 74 years	FIT	62.5	5.9	42.1	2.1
Abu Hassan et al. ⁴¹	Kedah, Malaysia 2013	Asymptomatic participants aged ≥ 50 years, not on anticoagulant therapy	FIT	94.7	9.6	68.1	1.3
Khuaprema et al. ⁴²	Lampang, Thailand Apr 2011-Nov 2012	Individuals aged 50 to 65 years, with no personal history of colorectal cancer	FIT	62.9	1.1	71.8	0.3
Abdullah et al. ⁴³	Selangor, Kuala Lumpur, Malaysia Jul 2017-Jan 2019	Participants of The Malaysian Cohort study recruited between 2006 and 2012	FIT	79.6	13.1	52.7	3.0
Alatise et al. ⁴⁵	Osun, Kwara, Lagos, Nigeria Jan-Apr 2021	Average-risk asymptomatic individuals, aged 45-75 years	FIT	90.5	20.5	66.0	1.4

CRC: colorectal cancer; gFOBT: guaiac-based fecal occult blood test; FIT: fecal immunochemical test.

effectively identifies Asian populations at high risk for advanced colorectal neoplasia⁴⁹. Local studies are required to test the validity of similar scores in the Mexican population.

Health education is another core element that should be integrated into any prevention strategy. Mexican studies have indicated a significant proportion of the population rejecting stool blood tests (specifically FIT) due to disinterest, low-risk perception, and fear, among other factors⁵⁰. Similar findings have been reported in other LMICs, highlighting the inadequate training of primary health personnel on topics related to CRC⁵¹.

Conclusions

Given the prevalent epidemiological and sociocultural context in Mexico, it is imperative to consider the development and implementation of a national CRC screening program. Specifically, evidence from high-income countries indicates that the widespread use of tests such as FIT contributes to reducing CRC mortality. Moreover, experiences in other LMICs, along with cost-effectiveness analyses, suggest that the development of such strategies is feasible and can be adequately accepted by the population. However, the reconstruction of the country's health system raises more questions than answers and health priorities

seem to be not entirely clear. It is crucial to redirect attention toward diseases with increasing morbidity and mortality rates, which also impose a considerable economic burden on the health system. Unlike other types of cancer, CRC presents a unique opportunity for early detection and subsequent treatment. Considering these factors, genuine political commitment from health authorities could be the missing piece to improve the current status of CRC in Mexico.

Acknowledgments

We thank Fundación Fomento de Desarrollo Teresa de Jesús, I.A.P (FUTEJE) for their support in conducting this review.

Funding

The present study received no funding or financial support from any public or private institutions.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Ethical disclosures

Protection of human and animal subjects. The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this study.

Confidentiality of data. The authors declare that no patient data appear in this article. Furthermore, they have acknowledged and followed the recommendations as per the SAGER guidelines depending on the type and nature of the study.

Right to privacy and informed consent. The authors declare that no patient data appear in this article.

Use of artificial intelligence for generating text. The authors declare that they have not used any type of generative artificial intelligence for the writing of this manuscript or for the creation of images, graphics, tables, or their corresponding captions.

References

- Hossain MS, Karuniawati H, Jairoun AA, Urbi Z, Ooi J, John A, et al. Colorectal cancer: a review of carcinogenesis, global epidemiology, current challenges, risk factors, preventive and treatment strategies. *Cancers (Basel)*. 2022;14:1732.
- Sawicki T, Ruskowska M, Danielewicz A, Niedźwiedzka E, Artukowicz T, Przybyłowicz KE. A review of colorectal cancer in terms of epidemiology, risk factors, development, symptoms and diagnosis. *Cancers (Basel)*. 2021;13:2025.
- Pan American Health Organization. Expert Consultation on Colorectal Cancer Screening in Latin America and the Caribbean: Pan American Health Organization; c2016. Available from: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/28552/PAHONMH16003-eng.pdf> [Last accessed on 2023 Mar 29].
- Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today; 2023. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today> [Last accessed on 2023 Mar 29].
- Secretaría de Salud. Instituto Nacional de Cancerología Aplica Programa de Detección Gratuita de Cáncer Colorrectal; c2023. Available from: <https://www.gob.mx/salud/prensa/87-instituto-nacional-de-cancerologia-aplica-programa-de-deteccion-gratuita-de-cancer-colorrectal?idiom=es> [Last accessed on 2023 Apr 27].
- Manzano-Robleda MD, Espinosa-Tamez P, Potter MB, Lajous M, Van Loon K, Zhang L, et al. Fecal immunologic test results and diagnostic colonoscopy in a Mexican population at average risk for colorectal cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2020;13:959-66.
- Remes-Troche JM, Hinojosa-Garza G, Espinosa-Tamez P, Meixueiro-Daza A, Grube-Pagola P, Van Loon K, et al. Faecal immunochemical test-based colorectal cancer screening in Mexico: an initial experience. *Fam Pract*. 2020;37:321-4.
- Douaiher J, Ravipati A, Grams B, Chowdhury S, Alatise O, Are C. Colorectal cancer-global burden, trends, and geographical variations. *J Surg Oncol*. 2017;115:619-30.
- Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, Smith RA, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023;73:233-54.
- Sifaki-Pistolla D, Poimenaki V, Fotopoulou I, Saloustris E, Mavroudis D, Vamvakas L, et al. Significant rise of colorectal cancer incidence in younger adults and strong determinants: 30 years longitudinal differences between under and over 50s. *Cancers (Basel)*. 2022;14:4799.
- García-Larsen V, Morton V, Norat T, Moreira A, Potts JF, Reeves T, et al. Dietary patterns derived from principal component analysis (PCA) and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2019;73:366-86.
- Burbano-Luna DF, Manrique MA, Chávez-García MÁ, Pérez-Corona T, Hernández-Velázquez NN, Escandón-Espinoza YM, et al. Epidemiología del cáncer colorrectal en menores de 50 años en el Hospital Juárez de México. *Endoscopia*. 2016;28:160-5.
- Espinosa-Tamez P, Suazo-Zepeda E, Sánchez-Blas H, Meneses-Medina M, Huitzil-Meléndez FD, Van Loon K, et al. National and state-level colorectal cancer mortality trends in Mexico, 1998-2018. *Salud Publica Mex*. 2021;64:5-13.
- Gaona-Pineda EB, Martínez-Tapia B, Arango-Angarita A, Valenzuela-Bravo D, Gómez-Acosta LM, Shamah-Levy T, et al. Consumo de grupos de alimentos y factores sociodemográficos en población mexicana. *Salud Publica Mex*. 2018;60:272-82.
- Rivera-Rivera L, Sérís-Martínez M, Reynales-Shigematsu LM, Villalobos A, Jaen-Cortés CI, Natera-Rey G. Factores asociados con el consumo excesivo de alcohol: encuesta nacional de salud y nutrición 2020 sobre covid-19. *Salud Publica Mex*. 2021;63:789-98.
- Barquera S, Hernández-Barrera L, Trejo-Valdivia B, Shamah T, Campos-Nonato I, Rivera-Dommarco J. Obesidad en México, prevalencia y tendencias en adultos. *Ensanut 2018-19*. *Salud Publica Mex*. 2020;62:682-92.
- Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet*. 2014;383:1490-502.
- Issa IA, Noureddine M. Colorectal cancer screening: an updated review of the available options. *World J Gastroenterol*. 2017;23:5086-96.
- Helsing LM, Kalager M. Colorectal cancer screening-approach, evidence, and future directions. *NEJM Evid*. 2022;1(1):1-13.
- Wolf AM, Fontham ET, Church TR, Flowers CR, Guerra CE, LaMonte SJ, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American cancer society. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:250-81.
- US Preventive Services Task Force, Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, et al. Screening for colorectal cancer: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA*. 2021;325:1965-77.
- National Comprehensive Cancer Network. Colorectal Cancer Screening; 2022. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colorectal_screening.pdf [Last accessed on 2023 Apr 05].
- Shaukat A, Kahi CJ, Burke CA, Rabeneck L, Sauer BG, Rex DK. ACG clinical guidelines: colorectal cancer screening 2021. *Am J Gastroenterol*. 2021;116:458-79.
- Huang Y, Li Q, Ge W, Cai S, Zhang S, Zheng S. Predictive power of quantitative and qualitative fecal immunochemical tests for hemoglobin in population screening for colorectal neoplasm. *Eur J Cancer Prev*. 2014;23:27-34.
- Cole SR, Young GP. Effect of dietary restriction on participation in faecal occult blood test screening for colorectal cancer. *Med J Aust*. 2001;175:195-8.
- Johnson CD, Chen MH, Toledano AY, Heiken JP, Dachman A, Kuo MD, et al. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med*. 2008;359:1207-17.

27. Knudsen AB, Zauber AG, Rutter CM, Naber SK, Doria-Rose VP, Pabiniak C, et al. Estimation of benefits, burden, and harms of colorectal cancer screening strategies: modeling study for the US preventive services task force. *JAMA*. 2016;315:2595.
28. Gómez-Dantés O, Sesma S, Becerril VM, Knaul FM, Arreola H, Frenk J. Sistema de salud en México. *Salud Publica Mex*. 2011;53:s220-32.
29. Cámara de Diputados LXV Legislatura. Publica DOF Decreto que Crea el Insabi y Desaparece el Seguro Popular; c2019. Available from: <https://www5.diputados.gob.mx/index.php/esl/comunicacion/agencia-de-noticias/2019/noviembre/29/3808-publica-dof-decreto-que-crea-el-insabi-y-desaparece-el-seguro-popular> [Last accessed on 2023 Apr 20].
30. Gobierno de México. INSABI: Misión y Visión; c2020. Available from: <https://www.gob.mx/insabi/documentos/mision-y-vision-insabi?idiom=es> [Last accessed on 2023 Apr 20].
31. Secretaría de Gobernación. DECRETO Por el Que se Crea el Organismo Público Descentralizado Denominado Servicios de Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social Para el Bienestar (IMSS-BIENESTAR); c2022. Available from: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5663064&fecha=31/08/2022#gsc.tab=0 [Last accessed on 2023 Apr 20].
32. Secretaría de Gobernación. ACUERDO Por el Que se Emite el Modelo de Atención a la Salud Para el Bienestar (MAS-BIENESTAR); c2022. Available from: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5669707&fecha=25/10/2022#gsc.tab=0 [Last accessed 2023 Apr 26].
33. Secretaría de Salud. Programa de Acción Específico de Prevención y Control del Cáncer 2021-2024. Secretaría de Salud; c2021. Available from: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/706943/pae_can_cf.pdf [Last accessed on 2023 Apr 26].
34. Secretaría de Salud. Guía de Práctica Clínica "Detección Oportuna y Diagnóstico de Cáncer de Colon y Recto no Hereditario en Adultos en Primero, Segundo y Tercer Nivel de Atención; c2009. Available from: <https://www.cenetec-difusion.com/cmGPC/imss-145-08/er.pdf> [Last accessed on 2023 Apr 28].
35. Gálvez-Ríos S, Sobrino-Cossío S, Siu A, Chaurand M, Abdo-Francis M, López-Colombo A, et al. Resultados de la prueba inmunológica fecal en un programa de escrutinio para cáncer colorrectal en México. *Cir Cir*. 2020;88:4475.
36. Bărbulescu LN, Mogoantă SS, Bărbulescu LF, Kamal C, Popa DL, Popa RT. A pilot colorectal cancer study using fecal occult blood tests and colonoscopy to identify the weaknesses of the Romanian public healthcare system before implementing national screening. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20:2531.
37. Eurostat. GDP Per Capita, Consumption Per Capita and Price Level Indices; c2022. Available from: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=gdp_per_capita_consumption_per_capita_and_price_level_indices [Last accessed on 2023 Jun 16].
38. Tsvetanova Dimova R, Dimitrova Dimitrova D, Angelova Levterova B, Stoyanov Dimov R, Atanasova Semerdjieva M, Frantova Tarnovska M, et al. Feasibility of immunochemical faecal occult blood testing for colorectal cancer screening in Bulgaria. *J BUON*. 2015;20:413-20.
39. Bankovic-Lazarevic D, Krivokapic Z, Barisic G, Jovanovic V, Ilic D, Veljkovic M. Organized colorectal cancer screening in Serbia-the first round within 2013-2014. *Vojnosanit Pregl*. 2016;73:360-7.
40. Sano Y, Byeon JS, Li XB, Wong MC, Chiu HM, Rerknimitr R, et al. Colorectal cancer screening of the general population in East Asia. *Dig Endosc*. 2016;28:243-9.
41. Abu Hassan MR, Leong TW, Andu DF, Hat H, Mustapha NR. Evaluation of a colorectal carcinoma screening program in Kota Setar and Kuala Muda Districts, Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17:569-73.
42. Khuaprema T, Sangrajrang S, Lalitwongsa S, Chokvanitphong V, Raunroadroong T, Ratanachu-ek T, et al. Organised colorectal cancer screening in Lampang Province, Thailand: preliminary results from a pilot implementation programme. *BMJ Open*. 2014;4:e003671.
43. Abdullah N, Abd Jalal N, Ismail N, Kamaruddin MA, Abd Mutalib NS, Alias MR, et al. Colorectal screening using the immunochemical faecal occult blood test kit among the Malaysian cohort participants. *Cancer Epidemiol*. 2020;65:101656.
44. Phisalprapa P, Supakankunti S, Chaiyakunapruk N. Cost-effectiveness and budget impact analyses of colorectal cancer screenings in a low-and middle-income country: example from Thailand. *J Med Econ*. 2019;22:1351-61.
45. Alatise OI, Dare AJ, Akinyemi PA, Abdulkareem FB, Olatoke SA, Knapp GC, et al. Colorectal cancer screening with fecal immunochemical testing: a community-based, cross-sectional study in average-risk individuals in Nigeria. *Lancet Glob Health*. 2022;10:e1012-22.
46. Lussiez A, Dualeh SH, Dally CK, Opoku BK, Raghavendran K, Aitpillah F, et al. Colorectal cancer screening in Ghana: physicians' practices and perceived barriers. *World J Surg*. 2021;45:390-403.
47. Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Brenner H. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening. *Epidemiol Rev*. 2011;33:88-100.
48. International Agency for Research on Cancer. Cervix Cancer Screening; 2005. Available from: <https://publications.iarc.fr/book-and-report-series/iarc-handbooks-of-cancer-prevention/cervix-cancer-screening-2005> [Last accessed on 2023 Apr 27].
49. Li W, Zhang L, Hao J, Wu Y, Lu D, Zhao H, et al. Validity of APCS score as a risk prediction score for advanced colorectal neoplasia in Chinese asymptomatic subjects: a prospective colonoscopy study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e5123.
50. Unger-Saldaña K, Saldaña-Tellez M, Potter MB, Van Loon K, Allen-Leigh B, Lajous M. Barriers and facilitators for colorectal cancer screening in a low-income urban community in Mexico City. *Implement Sci Commun*. 2020;1:64.
51. Moussallem M, Jreij M, Yeretzian JS, Asmar MK, Bou-Orm IR. Colorectal cancer screening knowledge and uptake in Lebanon: a national survey. *Rev Épidémiol Santé Publique*. 2022;70:67-73.



Consenso mexicano de cáncer mamario. Manejo del cáncer de mama en poblaciones especiales

Laura Torrecillas-Torres¹, Claudia Arce-Salinas², Juan E. Bargalló-Rocha², Verónica Bautista-Piña³, Guadalupe Cervantes-Sánchez¹, Mariana Chávez-MacGregor⁴, Christian H. Flores-Balcázar⁵, Ma. del Carmen Lara-Tamburrino⁶, Ana Lluch-Hernández⁷, Antonio Maffuz-Aziz⁸, Víctor M. Pérez-Sánchez², Adela Poitevín-Chacón⁹, Efraín Salas-González¹⁰, Enrique Soto-Pérez-de-Celis⁵, Vicente Valero-Castillo⁴, Yolanda Villaseñor-Navarro² y Jesús Cárdenas-Sánchez^{11*}

¹Departamento de Oncología Médica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México; ²Servicio de Tumores Mamaros, Instituto Nacional de Cancerología, Secretaría de Salud, Ciudad de México, México; ³Departamento de Patología, Instituto de Enfermedades de la Mama (FUCAM), Ciudad de México, México; ⁴Anderson Cancer Center, The University of Texas, Houston, Texas, EE.UU.; ⁵Departamento de Geriátrica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Secretaría de Salud, Ciudad de México, México; ⁶Grupo CT Scanner de México, Ciudad de México, México; ⁷Departamento de Oncología Médica, Hospital Clínico, Valencia, España; ⁸Cirugía Oncológica, Centro Médico ABC, Ciudad de México, México; ⁹Departamento de Radioterapia, Médica Sur, Ciudad de México, México; ¹⁰Departamento de Oncología Médica, Centro Médico de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jal., México; ¹¹Departamento de Oncología, Centro Médico de Colima, Colima, México

Resumen

El cáncer mamario en poblaciones especiales (mujeres jóvenes, de edad avanzada, en embarazo o lactancia, hombres) requiere de consideraciones especiales de manejo sistémico, quirúrgico y radioterapia. La décima actualización del Consenso Mexicano Sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario (Colima, enero de 2023) es publicada por sus autores en diferentes artículos. El presente artículo incluye la actualización relativa al manejo de cáncer de mama en poblaciones especiales. La difusión de este consenso contribuye a la actualización y homogeneidad de criterios de manejo del cáncer.

Palabras clave: Cáncer de mama. Hombres. Jóvenes. Adultos mayores. Embarazo. Consenso.

Mexican breast cancer consensus. Management of breast cancer in special populations

Abstract

Breast cancer in special populations (young, elderly, pregnant or lactating women, as well as men) requires special considerations for systemic, surgical and radiotherapy management. The tenth update of the Mexican Consensus on Diagnosis and Treatment of Breast Cancer, carried out in January 2023 in the city of Colima, is published by its authors in different articles. This article includes an update on the management of breast cancer in special populations. The dissemination of this consensus contributes to the updating and homogeneity of breast cancer management criteria and the objective of this article is to present the update on the management of breast cancer in special populations.

Keywords: Breast cancer. Young. Male. Elderly. Pregnancy. Consensus.

*Correspondencia:

Jesús Cárdenas-Sánchez

E-mail: jesuscardenass@gmail.com

2565-005X/© 2023 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permayner. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 20-12-2023

Fecha de aceptación: 20-12-2023

DOI: 10.24875/j.gamo.M23000257

Disponible en internet: 18-03-2024

Gac Mex Oncol. 2024;23(4):234-245

www.gamo-smeo.com

Introducción

Según el Diccionario de la Real Academia Española, «especial» es aquello «singular o particular, que se diferencia de lo común o habitual»¹. En este caso nos referimos a los grupos de edad o sexo que padecen cáncer mamario y que difieren de la norma estadísticamente hablando. Por ejemplo, las mujeres jóvenes y las de edad avanzada difieren en cuanto a condiciones generales y comorbilidades respecto a la edad común de presentación de esta neoplasia y requieren de consideraciones especiales de diagnóstico y tratamiento, con especial énfasis en la toxicidad del manejo sistémico, radioterapia (RT) y cirugía. El cáncer de mama en hombres es una enfermedad de presentación rara y que constituye < 1% de los tumores del hombre; su incidencia ha incrementado en los últimos años, el carcinoma ductal infiltrante es el principal subtipo histológico y este Consenso lo ha incluido². El tratamiento de la mujer embarazada con cáncer de mama debe ser multidisciplinario e incluir, además de oncólogos, a especialistas en gineco-obstetricia, en medicina materno-fetal, pediatría y psicología.

Cáncer de mama en mujeres jóvenes

Una paciente joven para este consenso se considera a aquella paciente con cáncer de mama con edad igual o menor de 40 años. Esta delimitación se basa en las diferencias observadas con respecto a los factores de riesgo, las características tumorales y los desenlaces clínicos, así como en los intereses particulares para este grupo de edad: fertilidad, autoimagen, percepción de la calidad de vida y objetivos personales. Los efectos secundarios del tratamiento a largo plazo son particularmente importantes en pacientes jóvenes debido a su potencial de tener una sobrevida larga.

Los siguientes son conceptos relacionados con el diagnóstico y tratamiento recomendado para este grupo de pacientes.

La edad joven no debe ser por sí sola una razón para prescribir terapia más agresiva que las recomendaciones generales^{3,4}.

Es altamente recomendable el tratamiento multidisciplinario, así como la planeación del tratamiento individual en los siguientes aspectos:

- Apoyo psicosocial personalizado.
- Consejería genética.
- Referencia para preservación de reserva ovárica y fertilidad.

- Abordaje de alteraciones sexuales y de imagen corporal.
- Promoción para la incorporación a grupos de apoyo.
- Entrega de material educativo (material de apoyo: www.jovenyfuerte.com.mx).

El diagnóstico, los estudios de imagen y la estadificación en mujeres jóvenes deben seguir los algoritmos estándares consistentes con aquellos para mujeres mayores (ver sección pertinente). Puede darse consideración adicional al ultrasonido (US) y la resonancia magnética (RM) de mama en mujeres jóvenes, en particular en pacientes con tejido mamario extremadamente denso o con predisposición genética.

Las recomendaciones para el tratamiento quirúrgico de las mujeres jóvenes con cáncer de mama temprano, aunque debe individualizarse, no deben diferir de las indicadas para pacientes mayores. Aunque la edad joven es un factor de riesgo independiente para recurrencia local⁵, el tratamiento con cirugía conservadora de mama y RT no afecta la sobrevida total cuando se compara con el tratamiento quirúrgico con mastectomía y puede considerarse una opción para este grupo de pacientes⁶⁻⁸.

En caso de tratamiento con cirugía conservadora y después de finalizar la RT adyuvante, se recomienda ofrecer un *boost* de 16 Gy al lecho tumoral a todas las jóvenes pacientes, dado que el riesgo de recurrencia locoregional a cinco años disminuye de modo significativo (del 20 al 10%)⁹⁻¹².

Las indicaciones para quimioterapia (QT) y RT adyuvante son las mismas que en otras pacientes (ver sección pertinente)³. El empleo de firmas genómicas en pacientes jóvenes no se ha estudiado de forma dirigida, pero existe evidencia creciente sobre su utilidad en mujeres premenopáusicas con ganglios negativos, lo que puede apoyar su empleo para predecir el beneficio adicional de QT adyuvante en pacientes de 40 años o menores con cáncer de mama receptores hormonales positivos¹³. Dado su sustento científico, la prueba más recomendada en el grupo de pacientes premenopáusicas con ganglios negativos es la de 21 genes (Oncotype Dx[®])¹³⁻¹⁵. No se recomienda el uso de firmas genómicas en pacientes jóvenes con enfermedad ganglionar positiva¹⁴⁻¹⁶.

Las pacientes con cáncer de mama receptores hormonales positivos deben recibir terapia endócrina adyuvante por lo menos cinco años (ver sección pertinente). Cuando se utilicen inhibidores de aromatasa en mujeres premenopáusicas, es obligatoria la supresión ovárica con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y se debe verificar de forma

periódica que la supresión ovárica sea adecuada con la medición de niveles de estradiol^{3,17}. Si se utiliza un análogo GnRH en este grupo etario, se prefiere su administración mensual para optimizar la supresión y eficacia ovárica^{3,18}. En los casos de supresión inadecuada, es necesario discutir estrategias alternativas (ooforectomía o continuar con tamoxifeno solo).

En pacientes jóvenes premenopáusicas con supresión ovárica, se debe considerar la adición de ácido zoledrónico al tratamiento adyuvante con hormonoterapia (HT)^{19,20}.

Las recomendaciones para el manejo del cáncer de mama avanzado no difieren de las de otro grupo etario (ver secciones pertinentes).

En el caso de pacientes jóvenes con cáncer de mama metastásico hormonosensible, *HER2* negativo, se recomienda el uso de supresión o ablación ovárica adecuada y emplear las mismas líneas de tratamiento con agentes endócrinos o terapias dirigidas como en mujeres posmenopáusicas (inhibidores de aromataasa, fulvestrant, inhibidores de ciclinas, everolímús) (ver sección pertinente)²⁰.

A toda mujer joven con edad de 40 años o menor y cáncer de mama debe ofrecérsele consejería genética, independientemente del subtipo de cáncer de mama (ver sección pertinente)^{3,4}. El estatus de mutaciones debería ser parte del algoritmo de la toma individualizada de decisiones de las pacientes. Se deben discutir las diferentes opciones de tratamiento con una cantidad suficiente de tiempo y con apoyo psicológico, dadas las implicaciones y secuelas que pueden producir a largo plazo³. A las mujeres que no recibieron la consejería al momento del diagnóstico de cáncer mamario se les deberá ofrecer durante el seguimiento para abordar los temas de monitoreo y estrategias de reducción de riesgo de tumores primarios adicionales en la paciente y sus familiares.

Debe recomendarse a las mujeres jóvenes que reciban asesoramiento especializado en fertilidad y anticoncepción antes de tomar cualquier decisión de tratamiento²¹.

Se puede considerar la administración concomitante de análogos GnRH de forma mensual con QT en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama interesadas en preservar la función ovárica y/o la fertilidad²¹⁻²³. Su empleo en pacientes con receptores hormonales positivos y negativos no confiere riesgo de recurrencia²⁴. El uso de análogos de GnRH no reemplaza el uso de métodos de preservación, por lo que se debe continuar ofreciéndolos en caso de que la paciente busque preservar fertilidad, y se debe hacer la

referencia con el especialista en biología de la reproducción para su evaluación y manejo²⁴.

Las pacientes deben ser informadas de la posibilidad de embarazo aun durante la terapia endócrina a pesar de presentar amenorrea y se debe informar de la necesidad de un anticonceptivo no hormonal adecuado.

El uso de anticonceptivos hormonales exógenos generalmente está contraindicado en mujeres jóvenes sobrevivientes y deben considerarse estrategias alternas:

- Si la paciente tiene fertilidad satisfecha: buscar opciones definitivas (oclusión tubárica bilateral o vasectomía).
- Si la paciente aún no tiene fertilidad satisfecha: dispositivo intrauterino (DIU) (T de cobre). El uso de DIU con levonorgestrel es controvertido.
- Otra opción para pacientes con fertilidad no satisfecha: preservativo (considerar fallas relacionadas con el empleo incorrecto).
- Interrogar sobre uso de anticonceptivos hormonales y recomendar suspensión.

Se recomienda realizar una prueba de embarazo antes del inicio del tratamiento sistémico con QT y/u HT.

No se ha demostrado detrimento en el pronóstico de pacientes con embarazos subsecuentes al diagnóstico de cáncer de mama²⁵⁻²⁷. Los médicos deben discutir caso por caso esta posibilidad con las interesadas en buscar un embarazo y no desalentar su deseo de maternidad^{3,22}.

El tiempo de la búsqueda del embarazo debe ser personalizado tomando en cuenta la edad y la reserva ovárica de la paciente, los tratamientos antineoplásicos previos y el tiempo de su finalización, así como el riesgo individual de recaída¹². En general no existe un consenso sobre el tiempo recomendado para la búsqueda del embarazo después del término del tratamiento sistémico, sin embargo se desaconseja hacerlo durante los primeros 12 meses para disminuir el riesgo de complicaciones durante la gestación^{13,14}. Para pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos, el estudio POSITIVE demostró que la interrupción temporal del tratamiento antihormonal es segura a corto plazo (36 meses) en los desenlaces oncológicos y obstétricos¹⁵. Se recomienda la búsqueda del embarazo tras 18 a 30 meses de su inicio, después de un periodo de lavado de tres meses, permitiendo una interrupción máxima de dos años. Se debe reiniciar el tratamiento endócrino para completar un total de 5 a 10 años²⁸⁻³².

Todas las mujeres jóvenes deben ser informadas y aconsejadas sobre los riesgos y síntomas relacionados

de la amenorrea y menopausia prematura resultantes del tratamiento sistémico antes de iniciarlo (QT o terapia endócrina).

La menopausia prematura y/o la amenorrea relacionadas con el tratamiento aumentan el riesgo de disminución de la densidad ósea en pacientes premenopáusicas, por lo que se recomienda monitorearla y tratar en consecuencia (ver sección pertinente).

Las mujeres jóvenes con cáncer de mama tienen un mayor riesgo de estrés psicológico. Todas las pacientes con malestar o necesidades psicológicas deben ser evaluadas con regularidad. La atención psicológica debe estar disponible e integrada en los tratamientos de rutina y de seguimiento del cáncer. Las parejas y los familiares de las pacientes deben involucrarse tempranamente y se deben proponer de manera oportuna las intervenciones psicosociales de pareja en caso de que se requieran³.

Tratamiento en pacientes adultas mayores

Este consenso considera una edad ≥ 65 años para definir a una persona adulta mayor³³. En estas pacientes, la edad cronológica no necesariamente refleja la edad fisiológica, y por tanto no debe dictar el tratamiento³⁴. La valoración geriátrica permite reconocer problemas no encontrados normalmente, identifica pacientes vulnerables/frágiles y conduce a cambios en el manejo planeado hasta en el 50% de los casos.

Adicionalmente, permite calcular la expectativa de vida y predecir toxicidades y riesgo de hospitalización, lo que puede mejorar la toma de decisiones terapéuticas y generar intervenciones encaminadas a prevenir complicaciones y a aminorar el impacto negativo del tratamiento sobre la calidad de vida^{34,35}.

Recomendaciones para valoración geriátrica

Utilizar la herramienta de tamizaje geriátrico G8 (Tabla 1) en todas las mujeres ≥ 65 años al iniciar tratamiento. Las pacientes con G8 > 14 puntos no requieren valoraciones adicionales³⁵⁻³⁷.

De acuerdo con la valoración geriátrica, las pacientes pueden clasificarse en tres grupos, que podrán utilizarse para decisiones terapéuticas³⁸ (Fig. 1).

Se recomienda realizar una interconsulta a geriatría para implementar intervenciones multidisciplinarias

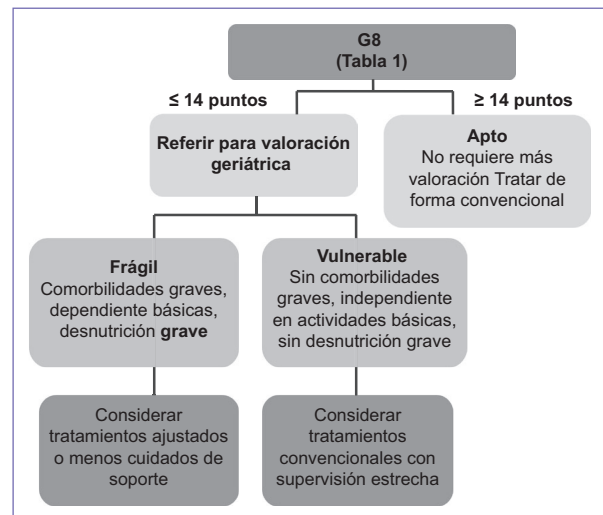


Figura 1. Clasificación.

destinadas a tratar los déficits encontrados en la valoración geriátrica de forma concurrente al tratamiento^{35,39}.

Cálculo de expectativa de vida

Recomendamos utilizar el índice de Suemoto (validado en México y disponible en <https://eprognosis.ucsf.edu/suemoto.php>) para calcular la expectativa de vida a 10 años. En la opción «¿Su paciente tiene cáncer?» se deberá seleccionar «No» para obtener la mortalidad por riesgos competitivos. Esto ayudará a sopesar el riesgo-beneficio de las intervenciones terapéuticas y a individualizar el tratamiento^{35,40}.

Toxicidad de la quimioterapia

Recomendamos el uso de la calculadora de toxicidad específica para cáncer de mama del *Cancer and Aging Research Group* (CARG)⁴¹. Dicha calculadora no debe usarse para determinar qué pacientes pueden o no recibir tratamiento, sino para identificar pacientes con mayor riesgo de toxicidades graves con el objetivo de instaurar medidas preventivas y de seguimiento estrecho. Otra alternativa es la calculadora CRASH, disponible en www.moffitt.org/eforms/crashscoreform⁴². Otra opción específica para pacientes con cáncer de mama localizado es utilizar la calculadora de toxicidad para cáncer de mama del CARG (CARG-BC). Desafortunadamente, esta calculadora no se encuentra disponible en línea⁴¹.

Tabla 1. Cuestionario G8 de tamizaje geriátrico

Ítems	Respuestas posibles (puntos)
A	¿Ha disminuido la ingesta de alimentos en los últimos tres meses debido a la pérdida de apetito, problemas digestivos o dificultades para masticar o tragar? 0 = ha comido mucho menos 1 = ha comido menos 2 = ha comido igual
B	Pérdida de peso involuntaria en los últimos 3 meses 0 = pérdida de peso > 3 kg 1 = no lo sabe 2 = pérdida de peso entre 1 y 3 kg 3 = sin pérdida de peso
C	Movilidad 0 = en cama o silla de ruedas 1 = capaz de levantarse de la cama/silla, pero no sale a la calle 2 = sale a la calle
D	Problemas neuropsicológicos 0 = demencia o depresión graves 1 = demencia leve 2 = sin problemas psicológicos
E	IMC (peso en kg/estatura en m ²) 0 = IMC < 19 1 = IMC entre 19 y < 21 2 = IMC entre 21 y < 23 3 = IMC ≥ 23
Ítems	Respuestas posibles (puntos)
F	¿Toma más de tres medicamentos por día? 0 = sí 1 = no
G	En comparación con otras personas de su edad, ¿cómo considera el paciente su estado de salud? 0 = no tan bueno 0.5 = no sabe 1 = igual de bueno 2 = mejor
H	Edad 0 = > 85 años 1 = 80-85 años 2 = < 80 años
Puntaje total (0-17)	

IMC: índice de masa corporal.

Recomendaciones específicas de tratamiento

CIRUGÍA

En adultos mayores, la edad no es un factor que determine el tipo de tratamiento quirúrgico. Sin embargo, es importante evaluar el riesgo quirúrgico con base

en la comorbilidad asociada, ya que se ha observado que esta limita la oportunidad de dicho tratamiento y puede conducir a deterioro funcional⁴³.

RADIOTERAPIA

En pacientes mayores tratadas con cirugía conservadora, podría considerarse la omisión de RT en tumores

T1-T2 N0, RH+, con márgenes quirúrgicos negativos, G1-2, o G3 sin invasión linfovascular. Esta decisión es válida siempre y cuando se ofrezca terapia endócrina. En pacientes con intolerancia al tratamiento endócrino o apego irregular, la RT postoperatoria debe ser fuertemente aconsejada. En caso de tener indicación absoluta para RT a la mama/pared o áreas ganglionares, la técnica y esquema de tratamiento se debe elegir con base en las características histopatológicas y subtipo molecular, favoreciendo esquemas hipofraccionados^{44,45}.

TRATAMIENTO SISTÉMICO

El beneficio de la QT y/o HT adyuvante debe determinarse utilizando herramientas clínicas y genómicas convencionales, y sopesarse contra la expectativa de vida y el riesgo de toxicidad. No existen esquemas adyuvantes específicos para adultos mayores, pero los esquemas modificados (como capecitabina monodroga) son menos eficaces, por lo que recomendamos esquemas convencionales¹⁷. En mujeres mayores candidatas a QT, los esquemas sin antraciclinas (como TC) conllevan menor riesgo de hospitalización y pueden ser preferidos, sobre todo en RH+^{46,47}. El tratamiento endócrino primario puede usarse en pacientes frágiles con tumores RH+ no candidatas a cirugía⁴⁶⁻⁴⁸.

En enfermedad metastásica, se recomiendan los mismos tratamientos que en pacientes más jóvenes. Recomendamos utilizar la valoración geriátrica para determinar si las pacientes son candidatas a QT^{35,37}.

Cáncer de mama asociado al embarazo y a la lactancia

Lineamientos generales

Se define como cáncer asociado al embarazo aquel que se diagnostica durante el periodo de gestación, y hasta el primer año posterior a la terminación del embarazo⁴⁹.

De acuerdo con la literatura, en 1/1,000 casos en el embarazo se presenta cáncer en general, en su mayoría es cáncer de mama (39%)^{50,51}.

Los cambios fisiológicos de la glándula mamaria durante la gestación y la lactancia dificultan y retrasan el diagnóstico^{52,53}.

El tratamiento de la mujer embarazada con cáncer de mama debe ser multidisciplinario e incluir al grupo oncológico, especialistas en gineco-obstetricia, en medicina materno-fetal, pediatría y psicología^{49,53}. Se recomienda enviar a estas pacientes a centros especializados en el

área y debe considerarse incluirlas en grupos de trabajo multicéntricos.

La vigilancia fetal debe realizarse cada 3-4 semanas o, en su caso, previo a cada ciclo de QT.

Diagnóstico

El estudio de imagen inicial recomendado es el US mamario⁵⁴.

La mastografía deberá solicitarse para valorar la extensión de la enfermedad, presencia de microcalcificaciones, descartar multicentricidad y para evaluar la mama contralateral. Debe realizarse con protección abdominal. La dosis que recibe el útero es menor a 0.03 Gy^{52,55}.

Para corroborar el diagnóstico debe realizarse biopsia por aguja de corte con anestesia local; es importante comunicar el estado de gravidez de la paciente al servicio de patología que manejará los especímenes.

Los estudios de extensión sugeridos son^{55,56}:

- Radiografía de tórax con protección abdominal.
- US hepático.
- RM de columna toracolumbar, sin medio de contraste, en caso de sospecha de enfermedad ósea.
- Con información limitada, se ha propuesto RM de cuerpo entero durante el segundo y tercer trimestre, como una opción a otros estudios de extensión⁵⁷.

Debe evitarse:

- Estudios que exponen al feto a alta radiación, como la tomografía computarizada (TC), estudios de medicina nuclear y tomografía por emisión de positrones (PET/TC).
- Medios de contraste como el gadolinio^{55,58}.

Cirugía

La cirugía es un procedimiento seguro durante cualquier trimestre del embarazo. La decisión del tipo de cirugía debe realizarse acorde a las características tumorales, etapa clínica y trimestre del embarazo^{59,60}.

– En etapas I y II, la mastectomía no ha demostrado ofrecer mayor supervivencia, en comparación con la cirugía conservadora.

– La cirugía conservadora de mama está indicada en el segundo y tercer trimestres de la gestación, seguida de RT al finalizar el embarazo⁶¹.

Radioterapia

El tratamiento con RT está contraindicado durante todo el embarazo debido a su teratogenicidad y la inducción de neoplasias malignas, así como alteraciones hematológicas⁶².

Tratamiento sistémico

QUIMIOTERAPIA

La QT se recomienda a partir del segundo trimestre de la gestación⁶¹.

Se recomienda realizar examen fetal con US previo al inicio de la QT para excluir anomalías preexistentes, así como medición de la presión arterial y de terminación de proteinuria antes de cada ciclo⁶³⁻⁶⁶.

Los esquemas basados en antraciclinas y taxanos son los recomendados. Las dosis deberán calcularse de acuerdo con una superficie corporal real⁶⁶. La experiencia en cohortes retrospectivas no ha mostrado incrementar el daño en los fetos^{56,67}. Se prefiere paclitaxel semanal que docetaxel. La eficacia y seguridad de las dosis densas y uso de platinos todavía no es del todo claro⁶⁸.

La exposición a QT *in utero* a partir del segundo trimestre no afecta el desarrollo cognitivo, cardíaco y físico de los niños⁶⁹. La exposición a antraciclinas y su efecto a largo plazo no parece causar efectos en el desarrollo. Respecto a los taxanos, no se cuenta con suficiente información^{70,71}.

Debe evitarse la administración de QT después de la semana 35 de gestación a fin de evitar complicaciones obstétricas^{72,73}.

Se recomienda iniciar QT a dosis estándares y posterior al primer ciclo hacer las modificaciones pertinentes.

TERAPIAS BIOLÓGICAS

Actualmente está contraindicado el uso de terapias anti-HER2 durante la gestación, ya que se ha asociado a oligo/anhydramnios e hipoplasia pulmonar⁷⁴⁻⁷⁶.

Por otra parte, el protocolo MotHer, que es un estudio observacional de dos cohortes, prospectivo, en mujeres que recibieron trastuzumab, pertuzumab y trastuzumab emtansina (T-DM1) durante el embarazo o seis meses previos al embarazo⁷⁷ nos brindará más información al respecto.

TERAPIA ENDÓCRINA

Está contraindicado el uso de tamoxifeno u otra terapia endócrina durante el embarazo⁶⁶.

ANTIEMÉTICOS Y TERAPIAS DE SOPORTE

Los antieméticos y los factores estimulantes de colonias deben utilizarse de acuerdo con las recomendaciones de manejo habitual.

El uso de bisfosfonatos no se recomienda.

TERMINACIÓN DEL EMBARAZO

El tiempo en que debe interrumpirse el embarazo y la vía de terminación de la gestación debe obedecer a indicación obstétrica.

En caso de recibir QT, esta no debe aplicarse tres semanas antes de la fecha probable de parto o después de la semana 35, para evitar nadir.

La interrupción del embarazo durante el primer trimestre solo debe considerarse en etapas avanzadas que requieran tratamiento sistémico, por el alto riesgo teratogénico. Esta decisión debe ser tomada por la paciente, en conjunto con el grupo multidisciplinario^{49,67}.

LACTANCIA

La lactancia debe evitarse si la paciente está recibiendo terapia sistémica, terapias biológicas o RT⁶³.

PRONÓSTICO

La terminación temprana del embarazo no mejora la supervivencia.

En un estudio multicéntrico de casos y controles en 129 niños, la exposición prenatal al cáncer materno con o sin tratamiento no afectó el desarrollo cognitivo, cardíaco o general de los niños en la primera infancia hasta los 36 meses de seguimiento⁶⁹.

Se desconocen los efectos posnatales a largo plazo respecto al uso de QT durante el embarazo. Son necesarios estudios al respecto^{78,70}.

Una cohorte del MD Anderson de 1992 al 2010, 81 pacientes embarazadas con cáncer de mama, fueron tratadas con esquema FAC (5-fluoruracilo, adriamicina y ciclofosfamida) neoadyuvante o adyuvante, con una mediana de seguimiento de siete años, solo tres pacientes presentaron anomalías genéticas⁷⁹.

OTROS ASPECTOS

Las portadoras de mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* no se protegen por embarazos tempranos⁸⁰, y tampoco se ha identificado que tengan mayor riesgo de cáncer de mama durante el embarazo⁷⁹.

Respecto a la inmunoterapia e inhibidores CDK4/6, no se cuenta con información suficiente para emitir recomendación alguna.

El uso de dexametasona y factores estimulantes de colonias no está contraindicado de acuerdo con la evidencia retrospectiva^{81,82}.

Cáncer de mama en el hombre

Introducción

El cáncer de mama en el hombre constituye una entidad rara, representa menos del 1% del total de casos de cáncer de mama⁸³. Se calcula que en el 2023 en EE.UU. habrá 2,800 nuevos casos de cáncer de mama en hombres y 530 muertes⁸⁴. El riesgo de presentar cáncer de mama en hombres es 1:1,000 comparado con 1:8 en mujeres⁸⁵.

La incidencia del cáncer de mama en hombres aumenta continuamente con la edad, de manera similar a lo observado en mujeres. La edad media de presentación es entre 5 y 10 años mayor en hombres que en mujeres (alrededor de los 68 años)⁸⁶⁻⁸⁸.

Considerando etapa por etapa, el pronóstico es similar entre hombres y mujeres con cáncer de mama, aunque es más frecuente que los hombres sean diagnosticados con enfermedad más avanzada^{83,89}.

Los principales factores de riesgo incluyen historia familiar de cáncer de mama, antecedente de RT torácica, la obesidad, el uso de estrógenos exógenos, enfermedades asociadas a hiperestrogenismo como el síndrome de Klinefelter, las disgenesias gonadales y la presencia de mutaciones patogénicas en genes asociados a cáncer de mama⁸⁸⁻⁹⁰.

Todo hombre con cáncer de mama debe recibir consejería genética. Cerca del 20% de los hombres con cáncer de mama son portadores de mutaciones patogénicas en línea germinal⁹⁰⁻⁹².

El carcinoma ductal infiltrante es el principal subtipo histológico del cáncer de mama en hombres (90%), dado la ausencia de acinos o lóbulos en el tejido mamario normal. Cerca del 10% se presenta como carcinoma *in situ* y el 90% como enfermedad invasora^{93,94}.

Un estudio retrospectivo multicéntrico que evaluó las características clínicas y patológicas de cerca de 1,500 hombres con cáncer de mama reportó que el 99% de estos tumores expresaban receptores de estrógeno y el 81% receptores de progesterona. El 8.7% eran *HER2* positivo y el 0.3% triple negativo^{87,94,95}.

Tratamiento

Debido a la baja incidencia del cáncer de mama en hombres, la mayoría de las estrategias de tratamiento son recomendaciones extrapoladas de los datos disponibles del manejo del cáncer de mama en la mujer; considerando de manera similar la etapa clínica, la

expresión de receptores hormonales y el estado de sobreexpresión o amplificación de *HER2*, así como las comorbilidades, el estado funcional y las preferencias del paciente.

El tratamiento local recomendado es la mastectomía simple con ganglio centinela o la mastectomía radical modificada dependiendo de la presencia de enfermedad ganglionar clínica. El uso de cirugía conservadora no está recomendado⁹⁶⁻⁹⁸. Las indicaciones de RT adyuvante seguirán las mismas pautas establecidas para el tratamiento del cáncer de mama en la mujer.

Respecto a la selección del esquema de QT neo o adyuvante para pacientes con enfermedad temprana o localmente avanzada se considerarán factores pronósticos clinicopatológicos, que son el tamaño tumoral, estado ganglionar, expresión de receptores hormonales, estado de *HER2*, comorbilidades y estado funcional del paciente. Esto de manera similar a las recomendaciones disponibles para el manejo del cáncer de mama en mujeres⁹⁹.

El uso de tamoxifeno adyuvante por cinco años constituye el estándar de tratamiento para hombres con cáncer de mama en etapa temprana o localmente avanzado con expresión de receptores hormonales positivos^{95,100-103}. Aquellos hombres que presenten contraindicaciones para el uso de tamoxifeno podrán recibir tratamiento adyuvante a base de análogos de GnRH en combinación con inhibidores de aromataza¹⁰⁴⁻¹¹⁰. El uso de inhibidores de aromataza como monoterapia en el tratamiento adyuvante no está recomendado, dada la falta de supresión estrogénica a nivel testicular⁹⁵.

Los hombres que han completado cinco años de adyuvancia hormonal con tamoxifeno, que han presentado una buena tolerancia y alto riesgo de recurrencia (tamaño tumoral, enfermedad ganglionar o alto grado), podrán recibir cinco años adicionales de tratamiento con tamoxifeno^{95,102}.

La información respecto al empleo de plataformas genómicas (Oncotype DX®, MammaPrint® o EndoPredict®) para el uso de QT adyuvante en cáncer de mama en hombres es limitada, por lo que no se puede emitir una recomendación con respecto a su uso^{95,104}.

El uso de terapia blanco adyuvante en hombres (abemaciclib para pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos con enfermedad ganglionar u olaparib para pacientes con mutaciones patogénicas en *BRCA1* y *BRCA2* y alto riesgo de recurrencia) seguirá las mismas indicaciones aprobadas que en el cáncer de mama en mujeres^{105,106}.

El tratamiento de elección en hombres con cáncer de mama metastásico con expresión de receptores hormonales positivos y *HER2* negativo es el uso de terapia hormonal (inhibidores de aromatasas en combinación con análogos de GnRH, tamoxifeno o fulvestrant de manera conjunta con un inhibidor de CDK4/CDK6)¹⁰¹⁻¹⁰³. Hoy en día no existe evidencia que la combinación de fulvestrant con análogos de GnRH sea más eficaz que su uso como monoterapia^{107,108}.

La selección del agente de terapia hormonal deberá considerar las preferencias del paciente en relación con toxicidad, tolerancia y tratamiento adyuvante previo en caso de enfermedad recurrente, dada la ausencia de estudios prospectivos respecto a eficacia.

Los hombres con enfermedad metastásica con receptores hormonales negativos o resistente a la terapia hormonal recibirán QT con esquemas ya establecidos para cáncer de mama.

Los hombres con diagnóstico de cáncer de mama avanzado y sobreexpresión de *HER2* deberán incorporar agentes anti-*HER2* (trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab-deruxtecán, T-DM1 o lapatinib) a su estrategia terapéutica, de manera similar a las directrices establecidas en mujeres y de acuerdo con el acceso y disponibilidad de estos^{95,99}.

Finalmente el uso de otros agentes de terapia blanco (inhibidores de mTOR [diana¹⁰⁹ de rapamicina en células de mamífero], inhibidores de PARP [poli(ADP)-ribosa polimerasa] o inhibidores de PD-1 [muerte programada 1]) en el tratamiento de cáncer de mama en hombres deberá de seguir las mismas indicaciones establecidas para el cáncer de mama en mujeres^{95,111-114}.

Conclusiones

Las recomendaciones propuestas para las poblaciones especiales descritas merecen atención particular en algunos rubros, aunque en términos generales las indicaciones de diagnóstico, cirugía, tratamiento sistémico y RT globalmente son las mismas.

En mujeres jóvenes, la atención se desprende de la necesidad de preservar la fertilidad, atender la salud mental, sexual y física particular de este grupo etario, así como promover las acciones de atención con impacto a mediano y largo plazo, como la consejería genética, independiente del subtipo de cáncer, y el asesoramiento especializado en fertilidad y anticoncepción.

En la coexistencia de embarazo y cáncer mamario, el eje principal centra la atención en procurar la seguridad del feto y la paciente, de tal forma que las

acciones diagnósticas y terapéuticas que se determinan por la etapa y la edad gestacional tienen algunos límites. Por ejemplo, en el uso de irradiación con potencial teratogénico, tanto de estudios diagnósticos como en el tratamiento, así como el empleo de HT, terapia anti-*HER2* y la exposición a QT en el primer trimestre del embarazo o durante la lactancia.

La información descrita nos brinda seguridad acerca del empleo de QT y cirugía y erradica el concepto absoluto de interrupción del embarazo ante el diagnóstico de cáncer. En el caso de hombres con cáncer de mama, los factores de riesgo en la génesis tienen dos fuentes principales: la exposición excesiva a estrógenos (endógenos o exógenos) y las mutaciones patogénicas germinales. Por ello, la presencia de receptores de estrógenos y progesterona tan alta se asocia al uso de HT en la gran mayoría de los casos, y la consejería genética es recomendable en todos. Finalmente, las pacientes ≥ 65 años merecen especial atención en la identificación de factores asociados a mayor vulnerabilidad.

El empleo de valoración geriátrica inicial y aplicación de escalas especiales son necesarias, ya que la mitad de las decisiones de tratamiento estándar pueden cambiar. El cuestionario G8 de tamizaje geriátrico es una herramienta práctica. El resultado de su aplicación sistemática permitirá seleccionar aquellos casos que ameritan una atención especial geriátrica y vigilar con más detalle la tolerancia a los tratamientos. La información colectada en estas poblaciones especiales es una compilación cuidadosa elaborada por expertos y que enriquece el Consenso de Colima, con recomendaciones y consejos prácticos para todos los pacientes que vemos día con día.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

- Real Academia Española. Especial [Internet]. Edición del Tricentenario. Real Academia Española. Madrid: RAE; actualización 2023. Disponible en: <https://dle.rae.es/especial?m=form>
- Ottini L, Palli D, Rizzo S, Federico M, Bazan V, Russo A. Male breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010;73(2):141-55.
- Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, Abulkhair O, Azim HA, Bianchi-Micheli G, et al. ESO-ESMO fifth international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY5). *Ann Oncol*. 2022;33(11):1097-118.
- Cardoso F, Loibl S, Pagani O, Graziottin A, Panizza P, Martincich L, et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer*. 2012;48(18):3355-77.
- Botteri E, Bagnardi V, Rotmensz N, Gentilini O, Disalvatore D, Bazolli B, et al. Analysis of local and regional recurrences in breast cancer after conservative surgery. *Ann Oncol*. 2010;21(4):723-8.
- Vila J, Gandini S, Gentilini O. Overall survival according to type of surgery in young (<40 years) early breast cancer patients: A systematic meta-analysis comparing breast-conserving surgery versus mastectomy. *Breast*. 2015;24(3):175-81.
- Maishman T, Cutress RI, Hernandez A, Gerty S, Copson ER, Durcan L, et al. Local recurrence and breast oncological surgery in young women with breast cancer: The POSH observational cohort study. *Ann Surg*. 2017;266(1):165-72.
- Frandsen J, Ly D, Cannon G, Suneja G, Matsen C, Gaffney DK, et al. In the modern treatment era, is breast conservation equivalent to mastectomy in women younger than 40 years of age? A multi-institution study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;93(5):1096-103.
- Tesch ME, Partridge AH. Treatment of breast cancer in young adults. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2022;42:1-12.
- Antonini N, Jones H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, van den Bogaert W, et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol*. 2007;82(3):265-71.
- Poortmans PM, Collette L, Bartelink H, Struikmans H, van den Bogaert WF, Fourquet A, J et al. The addition of a boost dose on the primary tumour bed after lumpectomy in breast conserving treatment for breast cancer. A summary of the results of EORTC 22881-10882 "boost versus no boost" trial. *Cancer Radiother*. 2008;12(6-7):565-70.
- Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, et al.; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:47-56.
- Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(2):111-21.
- Andre F, Ismaila N, Allison KH, Barlow WE, Collyar DE, Damodaran S, et al. Biomarkers for adjuvant endocrine and chemotherapy in early-stage breast cancer: ASCO Guideline Update published correction appears in *J Clin Oncol*. 2022;40(22):2514. *J Clin Oncol*. 2022;40(16):1816-37.
- Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C, Lopes Cardozo JMN, Delalogue S, Pierga JY, et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol*. 2021;22(4):476-88.
- Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, Meric-Bernstam F, Albain KS, Hayes DF, et al. 21-gene assay to inform chemotherapy benefit in node-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(25):2336-47.
- Bellet M, Gray KP, Francis PA, Láng I, Ciruelos E, Lluch A, et al. Twelve-month estrogen levels in premenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer receiving adjuvant triptorelin plus exemestane or tamoxifen in the Suppression of Ovarian Function Trial (SOFT): The SOFT-EST substudy. *J Clin Oncol*. 2016;34(14):1584-93.
- Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Láng I, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(2):122-37.
- Perrone F, De Laurentis M, de Placido S, Orditura M, Cinieri S, Riccardi F, et al. LBA14_PRTThe HOBOE-2 multicenter randomized phase III trial in premenopausal patients with hormone-receptor positive early breast cancer comparing triptorelin plus either tamoxifen or letrozole or letrozole + zoledronic acid. *Ann Oncol*. 2018;29(suppl_8).
- Dhesh-Thind S, Fletcher GG, Blanchette PS, Clemons MJ, Dillmon MS, Frank ES, et al. Use of adjuvant bisphosphonates and other bone-modifying agents in breast cancer: A cancer care Ontario and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2017;35(18):2062-81.
- Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*. 2020;31(12):1623-49.
- Oktaç K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018;36(19):1994-2001.
- Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, Loibl S, Munster P, Bruzzone M, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy for preservation of ovarian function and fertility in premenopausal patients with early breast cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient-level data. *J Clin Oncol*. 2018;36(19):1981-90.
- Lambertini M, Ceppi M, Poggio F, Peccatori FA, Azim HA Jr, Ugolini D, et al. Ovarian suppression using luteinizing hormone-releasing hormone agonists during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility of breast cancer patients: a meta-analysis of randomized studies. *Ann Oncol*. 2015;26(12):2408-19.
- Hartman EK, Eslick GD. The prognosis of women diagnosed with breast cancer before, during and after pregnancy: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;160(2):347-60.
- Lambertini M, Kroman N, Ameye L, Cordoba O, Pinto A, Benedetti G, J et al. Long-term safety of pregnancy following breast cancer according to estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(4):426-9.
- Lambertini M, Blondeaux E, Bruzzone M, Perachino M, Anderson RA, de Azambuja E, et al. Pregnancy after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2021;39(29):3293-305.
- Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, Andersen CY, Azim HA Jr, Peccatori FA, et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med*. 2016;14:1.
- Hartnett KP, Mertens AC, Kramer MR, Lash TL, Spencer JB, Ward KC, et al. Pregnancy after cancer: Does timing of conception affect infant health? *Cancer*. 2018;124(22):4401-7.
- Arecco L, Perachino M, Damassi A, Latocca MM, Soldato D, Vallome G, et al. Burning questions in the oncofertility counseling of young breast cancer patients. *Breast Cancer (Auckl)*. 2020;14:1178223420954179.
- Partridge AH, Niman SM, Ruggeri M, Peccatori FA, Azim HA Jr, Colleoni M, Set al. Who are the women who enrolled in the POSITIVE trial: A global study to support young hormone receptor positive breast cancer survivors desiring pregnancy. *Breast*. 2021;59:327-338.
- Partridge A, Pagani O, Niman S, Ruggeri M, Peccatori F, Azim H, et al. Pregnancy outcomes and safety of interrupting therapy for women with endocrine responsive breast cancer: Primary results from the POSITIVE trial (IBCSG 48-14/BIG 8-13). *SABCS 2022*. San Antonio, Texas. December 6-10, 2022. Abstract GS4-09.
- World Health Organization. World report on ageing and health [Internet]. World Health Organization; 2015 [consultado: 30 oct 2018]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789240694811_eng.pdf;jsessionid=AE9C814194CD2896734F44934CA1E886?sequence=1
- Soto-Perez-de-Celis E, Li D, Yuan Y, Ming Lau Y, Hurría A. Functional versus chronological age: geriatric assessments to guide decision making in older patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2018;19(6):e305-e316.
- Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, Schonberg MA, Boyd CM, Burhenn PS, et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: ASCO guideline for geriatric oncology. *J Clin Oncol*. 2018;36(22):2326-47.
- Kenis C, Decoster L, van Puyvelde K, de Grève J, Conings G, Miliisen K, et al. Performance of two geriatric screening tools in older patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(1):19-26.
- Loh KP, Soto-Perez-de-Celis E, Hsu T, de Glas NA, Battisti NML, Baldini C, et al. What every oncologist should know about geriatric assessment for older patients with cancer: Young International Society of Geriatric Oncology position paper. *J Oncol Pract*. 2018;14(2):85-94.

38. Ferrat E, Paillaud E, Caillet P, Laurent M, Tournigand C, Lagrange JL, et al. Performance of four frailty classifications in older patients with cancer: Prospective elderly cancer patients cohort study. *J Clin Oncol*. 2017;35(7):766-77.
39. Mohile SG, Velarde C, Hurria A, Magnuson A, Lowenstein L, Pandya C, et al. Geriatric assessment-guided care processes for older adults: A Delphi consensus of geriatric oncology experts. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13(9):1120-30.
40. Suemoto CK, Ueda P, Beltrán-Sánchez H, Lebrão ML, Duarte YA, Wong R, et al. Development and validation of a 10-year mortality prediction model: Meta-analysis of individual participant data from five cohorts of older adults in developed and developing countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(3):410-6.
41. Magnuson A, Sedrak MS, Gross CP, Tew WP, Klepin HD, Wildes TM, et al. Development and validation of a risk tool for predicting severe toxicity in older adults receiving chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2021;39(6):608-18.
42. Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, DeFelice J, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer*. 2012;118(13):3377-86.
43. Tang V, Zhao S, Boscardin J, Sudore R, Covinsky K, Walter LC, et al. Functional status and survival after breast cancer surgery in nursing home residents. *JAMA Surg*. 2018;153(12):1090-6.
44. Matar R, Morrow M. ASO author reflections: Undertreatment of early-stage breast cancer in elderly women undergoing lumpectomy without radiotherapy increases the risk of locoregional recurrence. *Ann Surg Oncol*. 2022;29(8):4761-2.
45. Kunkler I. The evolving role of whole breast hypofractionation in older patients with early breast cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2022;32(2):155-8.
46. Muss HB, Woolf S, Berry D, Cirincione C, Weiss RB, Budman D, et al. Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. *JAMA*. 2005;293(9):1073-81.
47. Barcenas CH, Niu J, Zhang N, Zhang Y, Buchholz TA, Elting LS, et al. Risk of hospitalization according to chemotherapy regimen in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(19):2010-7.
48. Hind D, Wyld L, Beverley CB, Reed MW. Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus). *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1):CD004272.
49. McCormick A, Peterson E. Cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2018;45(2):187-200.
50. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69:7-34.
51. Dalmartello M, Negri E, La Vecchia C, Scarfone G, Buonomo B, Peccatori FA, et al. Frequency of pregnancy-associated cancer: A systematic review of population-based studies. *Cancers*. 2020;12:1356.
52. Shachar SS, Gallagher K, McGuire K, Zagar TM, Faso A, Muss HB, et al. Multidisciplinary management of breast cancer during pregnancy. *Oncologist*. 2017;22(3):324-34.
53. Amant F, Han SN, Gziri MM, Vandenbroucke T, Verheeecke M, Van Calsteren K. Management of cancer in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(5):741-53.
54. Robbins J, Jeffries D, Roubidoux M, Helvie M. Accuracy of diagnostic mammography and breast ultrasound during pregnancy and lactation. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196(3):716-22.
55. Committee Opinion No. 723 summary: Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol*. 2017;130(4):e210-e216.
56. ACR-SPR practice parameter for imaging pregnant or potentially pregnant adolescents and women with ionizing radiation. Revised 2018 (Resolution 39) [Internet]. American College of Radiology [consulta: 5 de diciembre 2018]. Disponible en: <https://www.acr.org/-/media/acr/files/practice-parameters/pregnant-pts.pdf>
57. Peccatori FA, Codacci-Pisanelli G, del Grande M, Scarfone G, Zugni F, Petralia G. Whole body MRI for systemic staging of breast cancer in pregnant women. *Breast* 2017;35:177-81.
58. Nguyen CP, Goodman LH. Fetal risk in diagnostic radiology. *Semin Ultrasound CT MR*. 2012;33(1):4-10.
59. Cordeiro CN, Gemignani ML. Breast cancer in pregnancy: Avoiding fetal harm when maternal treatment is necessary. *Breast J*. 2017;23(2):200-5.
60. Gropper AB, Calvillo KZ, Dominici L, Troyan S, Rhei E, Economy KE, T et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant women with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(8):2506-11.
61. Lohsiriwat V, Peccatori FA, Martella S, Azim HA Jr, Sarno MA, Galimberti V, et al. Immediate breast reconstruction with expander in pregnant breast cancer patients. *Breast*. 2013;22(5):657-60.
62. Martin DD. Review of radiation therapy in the pregnant cancer patient. *Clin Obstet Gynecol*. 2011;54:591601.
63. van Hasselt JG, van Calsteren K, Heyns L, Han S, Mhallem Gziri M, Schellens JHM, et al. Optimizing anticancer drug treatment in pregnant cancer patients: pharmacokinetic analysis of gestation-induced changes for doxorubicin, epirubicin, docetaxel and paclitaxel. *Ann Oncol* 2014;25(10):2059-65.
64. Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K. Breast cancer in pregnancy. *Lancet*. 2012;379:570-9.
65. Peccatori FA, Lambertini M, Scarfone G, Del Pup L, Codacci-Pisanelli G. Biology, staging, and treatment of breast cancer during pregnancy: Re-assessing the evidences. *Cancer Biol. Med*. 2018;15:6-13.
66. Alfasi A, Ben-Aharon I. Breast cancer during pregnancy-current paradigms, paths to explore. *Cancers*. 2019;11:1669.
67. Yu HH, Cheung PS, Leung RC, Leung TN, Kwan WH. Current management of pregnancy-associated breast cancer. *Hong Kong Med J*. 2017;23(4):387-94.
68. Poggio F, Tagliamento M, Pirrone C, Soldato D, Conte B, Molinelli C, et al. Update on the management of breast cancer during pregnancy. *Cancers*. 2020;12:3616.
69. Amant F, Vandenbroucke T, Verheeecke M, Fumagalli M, Halaska MJ, Boere I, et al.; International Network on Cancer, Infertility, and Pregnancy (INCIPI). Pediatric outcome after maternal cancer diagnosed during pregnancy. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1824-34.
70. Murthy RK, Theriault RL, Barnett CM, Hodge S, Ramirez MM, Milbourne A, et al. Outcomes of children exposed in utero to chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2014;16(6):500.
71. Cardonick E, Bhat A, Gilmandyar D, Somer R. Maternal and fetal outcomes of taxane chemotherapy in breast and ovarian cancer during pregnancy: case series and review of the literature. *Ann Oncol*. 2012;23(12):3016-23.
72. McGrath SE, Ring A. Chemotherapy for breast cancer in pregnancy: evidence and guidance for oncologists. *Ther Adv Med Oncol*. 2011;3(2):73-83.
73. Padmagirison R, Gajjar K, Spencer C. Management of breast cancer during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2010;12:186-92.
74. Lambertini M, Peccatori FA, Azim HA Jr. Targeted agents for cancer treatment during pregnancy. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(4):301-9.
75. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Papadimitriou CA, Dimopoulos MA, Bartsch R. Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;137(2):349-57.
76. Sekar R, Stone PR. Trastuzumab use for metastatic breast cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2007;110:507-10.
77. Genentech, Inc. A Study of pregnancy and pregnancy outcomes in women with breast cancer treated with trastuzumab, pertuzumab in combination with trastuzumab, or ado-trastuzumab emtansine (MOTHER). Clinical Trial NCT00833963.
78. Amant F. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting. *Ann Oncol*. 2019;30:1601-12.
79. Bell RJ, Fradkin P, Parathithasan N, Robinson PJ, Schwarz M, Davis SR. Pregnancy-associated breast cancer and pregnancy following treatment for breast cancer, in a cohort of women from Victoria, Australia, with a first diagnosis of invasive breast cancer. *Breast*. 2013;22:980-5.
80. Padmagirison R, Gajjar K, Spencer C. Management of breast cancer during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2010;12:186-92.
81. Crowther CA, Doyle LW, Haslam RR, Hiller JE, Harding JE, Robinson JS; ACTORDS Study Group. Outcomes at 2 years of age after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med*. 2007;357:1179-89.
82. Boxer LA, Bolyard AA, Kelley ML, Marrero TM, Phan L, Bond JM, et al. Use of granulocyte colony-stimulating factor during pregnancy in women with chronic neutropenia. *Obstet Gynecol*. 2015;125:197-203.
83. Giordano SH. Breast cancer in men. *N Engl J Med*. 2018;378:2311-20.
84. Siegel R, Diller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023;73(1):17-48.
85. Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER, Cardoso F, Kansal KJ, Kwiat DC, et al. Management of male breast cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2022;38:1849-63.
86. Gucalp A, Traina TA, Eisner JR, Parker JS, Selitsky SR, Park BH, et al. Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;173(1):37-48.
87. Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L. Characterization of male breast cancer: Results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG international male breast cancer program. *Ann Oncol*. 2018;29:405-17.
88. Abdelwahab Yousef AJ. Male breast cancer: Epidemiology and risk factors. *Semin Oncol*. 2017;44(4):267-72.
89. Giordano SH. A review of the diagnosis and management of male breast cancer. *Oncologist*. 2005;10:471-9.
90. Basham VM, Lipscombe JM, Ward JM, Gayther SA, Ponder BA, Easton DF, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of male breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2002;4(1):R2.
91. Friedman LS, Gayther SA, Kurosaki T, Gordon D, Noble B, Casey G, et al. Mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 in a male breast cancer population. *Am J Hum Genet*. 1997;60:313-9.
92. Ottini L, Masala G, D'Amico C, Mancini B, Saieva C, Aceto G, et al. BRCA1 and BRCA2 mutation status and tumor characteristics in male breast cancer: A population-based study in Italy. *Cancer Res*. 2003;63:342-7.
93. Vermeulen MA, Slaets L, Cardoso F, Giordano SH, Tryfonidis K, van Diest PJ, et al. Pathological characterisation of male breast cancer: Results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Eur J Cancer*. 2017;82:219-27.

94. Masci G, Caruso M, Caruso F, Salvini P, Carnaghi C, Giordano L, et al. Clinicopathological and immunohistochemical characteristics in male breast cancer: a retrospective case series. *Oncologist*. 2015;20:1-7.
95. Rudlowski C. Male breast cancer. *Breast Care*. 2008;3(3):183-9.
96. Goss PE, Reid C, Pintilie M, Lim R, Miller N. Male breast carcinoma: a review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years: 1955–1996. *Cancer*. 1999;85(3):629-39.
97. Port ER, Fey JV, Cody HS 3rd, Borgen PI. Sentinel lymph node biopsy in patients with male breast carcinoma. *Cancer*. 2011;91(2):319-23.
98. Cimmino VM, Degnim AC, Sabel MS, Diehl KM, Newman LA, Chang AE. Efficacy of sentinel lymph node biopsy in male breast cancer. *J Surg Oncol*. 2014;86(2):74-7.
99. Sousa B, Moser E, Cardoso F. An update on male breast cancer and future directions for research and treatment. *Eur J Pharmacol*. 2013;717(13):71-83.
100. Giordano SH, Perkins GH, Broglio K, Garcia SG, Middleton LP, Buzdar AU, et al. Adjuvant systemic therapy for male breast carcinoma. *Cancer*. 2005;104:2359-64.
101. Harlan LC, Zujewski JA, Goodman MT, Stevens JL. Breast cancer in men in the United States: A population-based study of diagnosis, treatment, and survival. *Cancer*. 2010;116:3558-68.
102. Eggeman H, Brucker C, Schrauder M, Thill M, Flock F, Reinisch M, et al. Survival benefit of tamoxifen in male breast cancer: prospective cohort analysis. *Br J Cancer*. 2020;123(1):33-7.
103. Eggemann H, Bernreiter AL, Reinisch M, Loibl S, Taran FA, Costa SD, et al. Tamoxifen treatment for male breast cancer and risk of thromboembolism: Prospective cohort analysis. *Br J Cancer*. 2019;120:301-5.
104. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013;381:805-16.
105. Turashvili G, Gonzalez-Loperena M, Brogi E, Dickler M, Norton L, Morrow M, et al. The 21-gene recurrence score in male breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(6):1530.
106. Di Lauro L, Pizzuti L, Barba M, Sergi D, Sperduti I, Mottolese M, et al. Role of gonadotropin-releasing hormone analogues in metastatic male breast cancer: Results from a pooled analysis. *J Hematol Oncol*. 2015;8:53.
107. Zagouri F, Sergentanis TN, Koutoulidis V, Sparber C, Steger GG, Dubsy P, et al. Aromatase inhibitors with or without gonadotropin-releasing hormone analogue in metastatic male breast cancer: A case series. *Br J Cancer*. 2013;108:2259-2263.
108. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Dimopoulos MA, Psaltopoulou T. Fulvestrant and male breast cancer: a pooled analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;149:269-75.
109. Wedam S, Fashoyin-Aje L, Bloomquist E, Tang S, Sridhara R, Goldberg KB, Theoret MR, et al. FDA approval summary: Palbociclib for male patients with metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2020;15:26(6):1208-12.
110. Campone M, De Laurentiis M, Zamagni C, Kudryavcev I, Agterof M, Brown-Glaberman U, et al. Ribociclib plus letrozole in male patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: subgroup analysis of the phase IIIb CompLEEment-1 trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2022;193(1):95-103.
111. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and germline BRCA mutation. *N Engl J Med*. 2018;379(8):753-63.
112. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline brca mutation. *N Engl J Med*. 2017;377:523-33.
113. Duso B, Trapani D, Marra A, D'Amico P, Guerini Rocco E, Fusco N, et al. Pharmacological management of male breast cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(12):1493-504.
114. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, Im SA, Yusof MM, Gallardo C, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2022;387:217-26.