

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

**Influencia de la edad como factor pronóstico en la decisión terapéutica
y de supervivencia en el cáncer de mama**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Ricardo González de Val Subirats

Director

Miguel Martín Jiménez

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

Facultad de Medicina
Departamento de Medicina
Madrid



TESIS DOCTORAL

INFLUENCIA DE LA EDAD COMO FACTOR PRONÓSTICO EN LA DECISIÓN TERAPÉUTICA Y DE SUPERVIVENCIA EN EL CÁNCER DE MAMA

Autor: Ricardo González de Val Subirats

Director: Prof. Dr. Miguel Martín Jiménez

**Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Madrid**

Madrid 2015

INDICE:

| | |
|--|----|
| • Resumen de la Tesis doctoral en inglés (Abstract)..... | 2 |
| • Resumen de la Tesis doctoral | 8 |
| • Introducción | 14 |
| • Hipótesis y objetivos | 24 |
| • Material y métodos | 25 |
| • Resultados | 27 |
| • Discusión | 31 |
| • Conclusiones | 43 |
| • Tablas de Estadística | 44 |
| ○ Tablas de análisis descriptivo | 44 |
| ○ Supervivencia global | 52 |
| ○ Supervivencia por grupos de edad | 53 |
| ○ Supervivencia tumores estadio M0 | 54 |
| ○ Supervivencia tumores estadio M1 | 55 |
| ○ Supervivencia con cirugía | 56 |
| ○ Supervivencia sin cirugía | 57 |
| ○ Supervivencia pacientes con radioterapia | 58 |
| ○ Supervivencia pacientes sin radioterapia | 59 |
| ○ Supervivencia pacientes con quimioterapia..... | 60 |
| ○ Supervivencia pacientes sin quimioterapia | 61 |
| ○ Supervivencia con tratamiento biológico | 62 |
| ○ Supervivencia sin tratamiento biológico | 63 |
| ○ Supervivencia con hormonoterapia | 64 |
| ○ Supervivencia sin hormonoterapia | 65 |
| ○ Supervivencia con tratamiento paliativo | 66 |
| ○ Supervivencia sin tratamiento paliativo | 67 |
| ○ Mortalidad relacionada con el tumor | 68 |
| ○ Mortalidad por grupos de edad | 69 |
| ○ Análisis multivariante | 70 |
| • Bibliografía | 71 |

ABSTRACT

THE INFLUENCE OF AGE AS PRONOSTIC FACTOR IN THE THERAPEUTIC APPROACH AND SURVIVAL IN BREAST CANCER PATIENTS

Author: Ricardo González del Val Subirats

Director: Prof. Dr. Miguel Martin Jiménez

Introduction.

Objectives.

Results.

Conclusion.

Introduction:

The increase of the life expectancy in developed countries and the fact that almost half of breast cancers occur in the patients of 65 years or more, predicts an increase in the prevalence of this disease in the coming years. While breast cancers in patients > 70 years are usually more indolent histology, mostly tumors type luminal A, mortality specified age is high. Among the factors that can determine the increase in mortality disease specific are: a less adherence to treatment, including therapies little toxic as hormone therapy, the perform of a less radical local approach, a selection of non-effective and less toxic therapies, and the feeling of a greater toxicity in these patients of the standard therapies. The shortage of clinical trials including patients of advanced age makes that we have scarce information available on the effectiveness and the toxicity of treatments in these patients.

Objetives:

This is a retrospective follow-up study (cohort) of 2126 patients with breast cancer since January 1 of the year 2006 to January 1 of the year 2011 in the registration of breast cancer in the Hospital General Universitario Gregorio Marañón in Madrid. We analyze the influence of age on the prognosis, in the therapeutic decision and in the survival of the disease. This divides the age into two groups: patients < 70 and 70 or more years and discusses the difference in the independent variables such as karnosfky index, the stage, the degree of tumor differentiation, type biological tumor, suitability of the surgery, adequacy of global treatment, refusal of treatment, biochemical parameters (blood count, liver and renal function), risk of cardiac toxicity and morbidity. As dependent variables are the type of therapy: surgery, radiotherapy, chemotherapy, endocrine therapy, biologic therapy, and therapy palliative. We examine the survival of the two study populations (70 and = or < 70 years) for all

dichotomous dependent variables (surgery, radiotherapy, chemotherapy, endocrine therapy, biologic therapy and therapy Palliative) by the Kaplan-Meier method and compared the curves of the two groups by the Log-rank test. Finally we examine the influence on the mortality of the most significant independent and dependent variables for Cox multivariate analysis.

Results:

We included 2126 patients that 1499 had < 70 years and 502 patients had 70 or more years. At the time of diagnosis, patients of 70 years or more had more advanced disease (T2, T4, IIIB, C III and IV), higher comorbidity, more often anemia and thrombocytopenia, lower index of karnofsky and increased cardiac risk. In addition, they had less therapy surgery of with more radical mastectomies and less conservative surgery, less radiotherapy, less chemotherapy and biological therapy and more palliative therapy. The proportion of incomplete treatment was higher. The overall survival of the whole sample was 86.5%; 95% CI) (84-88) and not achieved median survival by staying alive more than 50% of the patients. Survival was higher in patients < 70 when analyzed those patients without metastasis, patients who had received surgery, radiotherapy, chemotherapy and those who did not receive radiotherapy, chemotherapy, endocrine therapy, and biological therapy. Finally the multivariate analysis showed that the age of 70 or more, the stage and the non-realization of surgery were the variables most associated with mortality.

Surgery:

More than half of patients with 70 or more years were not treated with radiotherapy compared to younger patients (44.7% vs. 72.2%) suggesting that most of the elderly patients underwent a radical mastectomy to prevent irradiation of the breast, in addition the elderly patients received less conservative surgery and therefore less treatment with radiotherapy being three times more the number of young patients who received radiation therapy than older patients. The survival of patients who have received radiotherapy was better in young patients likely because this population had better prognosis tumors mostly treated with conservative surgery and radiotherapy. In the same way the survival curve of the patients who did not receive radiotherapy was

better in those patients < 70 years probably again because the best prognosis of tumors in these patients.

Chemotherapy:

In this study the majority of the patients had early tumors compared with patients with advanced and metastatic tumors which were very low (< 70 years 8.3% vs = Or > 70 years 4.4%), in total the percentage of patients of 70 years or more who received chemotherapy was a 18.4% versus a 66.2% for < 70. Survival was better in the group of patients < 70 years probably because elderly patients who received chemotherapy were mostly those who had more advanced tumors of worse prognosis. Comparison of the groups of patients who did not receive chemotherapy showed improved survival of patients < 70 years which suggests that many patients with 70 or more years received less therapy or refused treatment for several factors such as age, morbidity and a low Karnofsky index.

Endocrine therapy:

it has shown the benefit of endocrine therapy in the adjuvant treatment with tamoxifen reduced the risk of recurrence and death regardless of age. In this study although the percentage of patients who receive endocrine therapy was similar in both age groups (70.7% in < 70 and 71.5% in 70 or more years, $p < 0.485$), with an expression of hormonal receptors also similar, however, survival was significantly higher in patients < 70 ($p < 0.0000$). This result can be explained by a worse handling of local therapy (surgery and radiotherapy), a worse morbidity, cardiac risk and a worse adherence to treatment in the elderly group. The influence of patients with metastatic disease is low given the small percentage of these patients (12.7% in total). Patients who did not receive endocrine therapy include patients mostly triple negatives that received any other not endocrine therapy with a similar percentage (18.4% in < 70 and a 1635 in = or > 70, $p < 0.007$) but with better survival in younger patients probably because an increased morbidity and lower treatment with chemotherapy in older patients.

Biological therapy:

The main biological treatment emerged with trastuzumab for the treatment of tumors expressing the Her2 receptor. Both the adjuvant and metastatic scenario was not

observed differences in efficacy with respect to age. This type of tumor accounts for about 25% of all types of breast cancer and in patients 70 years or more is even less frequent. In the study either gets no difference in survival in both age groups despite being a very aggressive tumor which means that target therapy is a specific and a predictive factor of response and that the expression of Her2 exceeds the magnitude of influence that may have other factors. The survival curve of the patients who did not receive biological therapy is similar to the overall survival given the small number of patients with Her2 tumors.

Paliative therapy:

The total number of patients with advanced disease in this study was very low since most had tumors in early stage, only a 7.5% patients < 70 and a 13.8% patients 70 or older were treated showing a similar survival given the small number of patients and the absence of benefit in survival of palliative therapy

Multivariate analysis:

Finally the tumor specific mortality was analyzed being significantly lower in the group of patients < 70 years and multivariate analysis showed that the age of 70 years or more, the stage and the absence of surgery were associated with a higher tumor specific mortality.

Conclusions:

1. Patients 70 or more years old arise with a more advanced disease at diagnosis.
2. The patients of 70 years or more receive less treatment of surgery, radiation therapy, chemotherapy, biological therapy, and more palliative therapy. Also incomplete and inadequate treatments are more frequent, and there is more rejection to receive the treatment.
3. Comorbidity in aged patients affects the prognosis of patients and should be taken into account when planning the treatment.
4. Most of the patients in this study had early tumors in the two comparison groups and received adjuvant therapy and therefore they don't met median survival . Nevertheless, the 5-year follow-up without being short enough is a good guideline of longer survival.

5. Elder patients have less survival than younger patients which is significant. The reasons of this difference are difficult to define but it could be a relationship between a more advanced stage at diagnosis and a less aggressive therapy in elder patients.

Keywords: AGE, BREAST NEOPLASM, PROGNOSIS.

RESUMEN

INFLUENCIA DE LA EDAD COMO FACTOR PRONÓSTICO EN LA DECISIÓN TERAPÉUTICA Y DE SUPERVIVENCIA EN EL CÁNCER DE MAMA

Autor: Ricardo González del Val Subirats

Director: Prof. Dr. Miguel Martin Jiménez

Introducción.

Objetivos.

Resultados.

Conclusiones.

INTRODUCCIÓN:

El aumento de la esperanza de vida en los países desarrollados y la circunstancia de que casi la mitad de los cánceres de mama suceden en las pacientes de 65 o más años, augura un incremento en la prevalencia de esta enfermedad en los próximos años.

A pesar de que los cánceres de mama en las pacientes de > 70 años suelen de histología más indolente, en su mayoría tumores hormonosensibles tipo luminal A, la mortalidad específica de edad es alta.

Entre los factores que pueden determinar el aumento de la mortalidad específica de enfermedad se encuentran: una menor adherencia al tratamiento, incluyendo terapias poco tóxicas como la hormonoterapia, la realización de un abordaje local menos radical, selección de terapias menos eficaces y tóxicas, y el presentimiento de una mayor toxicidad en estas pacientes de las terapias estándar. La escasez de ensayos clínicos donde se incluyan este tipo de pacientes de edad avanzada hace que no se tenga información sobre la eficacia y la toxicidad real de los tratamientos en estas pacientes.

OBJETIVOS:

Se ha realizado un estudio retrospectivo de seguimiento (cohortes) de 2126 pacientes con cáncer de mama desde el 1 de Enero del año 2006 al 1 de Enero del año 2011 obtenido en el registro de cáncer de mama en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid. El objetivo es analizar la influencia de la edad en el pronóstico, en la decisión terapéutica y en la supervivencia de la enfermedad. Para ello se divide la edad en dos grupos: los pacientes < 70 años y los de 70 o más años y se analiza la diferencia en las variables independientes como son el índice de Karnofsky, el estadio, el grado de diferenciación tumoral, el tipo biológico del tumor, la adecuación de la cirugía, la adecuación del tratamiento global, el rechazo del tratamiento, los

parámetros bioquímicos (hemograma, función hepática y renal), el riesgo de toxicidad cardiológica y la morbilidad. Como variables dependientes son el tipo de terapia: cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia endocrina, terapia biológica y terapia paliativa. Se analiza la supervivencia de las dos poblaciones en estudio ($70 < y = 0 > 70$ años) para todas las variables dicotómicas dependientes (cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia endocrina, terapia biológica y terapia paliativa) por el método de Kaplan-Meier y se comparan las curvas de los dos grupos por el test del Log-rank. Finalmente se estudia la influencia en la mortalidad específica de cáncer de las variables independientes y dependientes más significativas por análisis multivariante de Cox.

RESULTADOS:

Se incluyeron 2126 pacientes de los que fueron elegibles 1499 tenían < 70 años y 502 pacientes tenían 70 o más años. En el momento del diagnóstico, las pacientes de 70 o más años presentaron una enfermedad más avanzada (T2, T4, IIIB, III-C y IV), mayor comorbilidad hematológica en forma de anemia y trombopenia, menor índice de Karnofsky y mayor riesgo cardiológico. Además tuvieron menos terapia de cirugía con más mastectomías radicales y menos cirugía conservadora, menos radioterapia, menos quimioterapia y terapia biológica y más terapia paliativa. La proporción de tratamiento incompleto fue mayor. La supervivencia global de toda la muestra fue 86.5% IC 95% (84-88) y no se alcanzó la mediana de supervivencia por mantenerse vivas más del 50% de las pacientes. La supervivencia fue mayor en los pacientes < 70 años cuando se analizó aquellos pacientes sin metástasis, los pacientes que habían recibido cirugía, radioterapia, quimioterapia y los que no recibieron radioterapia, quimioterapia, terapia endocrina y terapia biológica.

Finalmente el análisis multivariante mostró que la edad de 70 o más, el estadio y la no realización de cirugía eran las variables más asociadas a la mortalidad.

Con respecto al tratamiento quirúrgico fue aplicado a un 80.4 % de los pacientes con 70 o más años, siendo el porcentaje de los que no lo recibieron del 17.35 y lo rechazaron un 2.3%. Se postuló que los pacientes mayores con tumores hormonosensibles representan una población diferente donde la supervivencia no se afecta por la realización de un tratamiento con terapia endocrina sin cirugía, en algunos países

como Holanda es práctica habitual. En el estudio que se presenta un total de 19.3% de los pacientes mayores no recibió tratamiento quirúrgico pero no se comparó con los pacientes mayores que recibieron cirugía y terapia endocrina dado el pequeño número de pacientes representados en esta situación.

Cirugía:

Más de la mitad de los pacientes de 70 o más años no fue tratado con radioterapia con respecto a los pacientes más jóvenes (44.7% vs 72.2%) lo que sugiere que en la mayoría de las pacientes mayores se realizó una mastectomía radical para evitar la irradiación, además las pacientes mayores recibieron menos cirugía conservadora y por lo tanto menos tratamiento con radioterapia siendo el número de pacientes jóvenes que recibió radioterapia el triple de las pacientes más viejas. La supervivencia de las pacientes que recibieron radioterapia fue mejor en las pacientes jóvenes probablemente a que esta población presentaba tumores de mejor pronóstico en su mayoría tratadas con cirugía conservadora y radioterapia. De la misma forma la curva de supervivencia de las pacientes que no recibieron radioterapia fue mejor en las pacientes < 70 años probablemente a mejor pronóstico de los tumores en estas pacientes.

Quimioterapia:

En este estudio la mayoría de los pacientes presentaron tumores precoces siendo muy reducido los pacientes con tumores avanzados y metastáticos (< 70 años 8.3% vs > 70 años 4.4%), en total el porcentaje de pacientes de 70 o más años que recibieron quimioterapia fue de un 18.4% frente a un 66.2% en < 70 años. La supervivencia fue mejor en el grupo de pacientes < 70 años probablemente porque los pacientes mayores que recibieron quimioterapia fueron en su mayoría los que tenían tumores más avanzados de peor pronóstico. La comparación de los grupos de pacientes que no recibieron quimioterapia mostró una mejor supervivencia de los pacientes < 70 años lo que sugiere que muchos pacientes con 70 o más años se les infratrató o rechazó el tratamiento probablemente por diversos factores como la edad avanzada, la morbilidad y un índice de Karnofsky bajo.

Terapia endocrina:

Se ha demostrado el beneficio de la terapia endocrina en el tratamiento adyuvante con tamoxifeno con reducción del riesgo de recurrencia y de muerte independientemente de la edad. En este estudio aunque el porcentaje de pacientes que recibió terapia endocrina fue similar en ambos grupos de edad (70.7% en < 70 y 71.5% en 70 o más años , $p < 0.485$), con una expresión de receptores hormonales también similar, sin embargo, la supervivencia fue significativamente superior en los pacientes < 70 años ($p < 0.0000$). Este resultado puede ser explicado por un peor manejo de la terapia local (cirugía y radioterapia), una peor morbilidad, sobre todo de riesgo cardiológico y una peor adherencia al tratamiento en el grupo de pacientes mayores. La influencia de los pacientes con enfermedad metastásica es escasa dado el reducido porcentaje de estos pacientes (12.7% en total).

Los pacientes que no recibieron terapia endocrina incluirían aquellos pacientes en su mayoría triple negativos que recibieron cualquier otra terapia no endocrina con un porcentaje similar (18.4% en < 70 y un 16.35 en = o > 70 años, $p < 0.007$) pero con mejor supervivencia en los pacientes más jóvenes probablemente por una mayor morbilidad y menor tratamiento con quimioterapia en los pacientes mayores.

Terapia biológica:

El principal tratamiento biológico surgió con el trastuzumab en el tratamiento de los tumores que expresan el receptor Her2. Tanto en el escenario adyuvante como en el metastásico no se han observado diferencias en la eficacia con respecto a la edad. Este tipo de tumor representa alrededor de un 25% de todos los tipos de cáncer de mama y en los pacientes de 70 o más años es todavía menos frecuente. En el estudio tampoco se obtiene ninguna diferencia en la supervivencia en ambos grupos de edad a pesar de ser un tumor muy agresivo lo que significa que la terapia diana específica y el factor predictivo de respuesta de la expresión de Her2 supera en magnitud la influencia que puedan tener otros factores. La curva de supervivencia de los pacientes que no recibieron terapia biológica es similar a la de supervivencia global dado el escaso número de pacientes con expresión de Her2.

Terapia paliativa:

La representación de pacientes con enfermedad avanzada en este estudio es muy reducida ya que la mayoría presentaban tumores en estado precoz, tan sólo un 7.55 de pacientes < 70 y un 13.85 de pacientes de 70 o mayores fueron tratados paliativamente mostrando una supervivencia similar dado el reducido número de pacientes y a la ausencia de beneficio en la supervivencia de la terapia paliativa.

Análisis multivariante:

Finalmente se analizó la mortalidad específica de cáncer siendo significativamente inferior en el grupo de pacientes < 70 años y el análisis multivariante demostró que la edad de 70 o más años, el estadio y la ausencia de cirugía estaban asociados a una mayor mortalidad específica por el tumor.,

CONCLUSIONES:

- 1. Las pacientes de 70 o más años debutan con una enfermedad más avanzada.*
- 2. Los pacientes de 70 o más años reciben menos tratamiento de cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia biológica y más terapia paliativa. Además son más frecuentes los tratamientos incompletos e inadecuados y existe más rechazo a recibir el tratamiento.*
- 3. La comorbilidad en los pacientes añosos influye en el pronóstico de los pacientes y debería tenerse en cuenta a la hora de planificar el tratamiento.*
- 4. La mayoría de los pacientes de este estudio presentaban tumores precoces en los dos grupos de comparación por lo que predominó la terapia adyuvante probablemente por ello no se alcanzó la mediana de supervivencia, sin embargo, el seguimiento de 5 años, es un buen indicador de supervivencia a más largo plazo.*
- 5. Las enfermas de 70 o más años tiene una supervivencia significativamente inferior a las más jóvenes. Las razones de esta diferencia son difíciles de definir, pero podrían estar relacionadas tanto con el estadio más avanzado del tumor como por la terapia menos agresiva de las enfermas mayores.*

Palabras clave: EDAD, NEOPLASIA DE MAMA, PRONÓSTICO.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente entre las mujeres en el mundo occidental. Su incidencia ha aumentado en los últimos años, pero no así su mortalidad, que ha disminuido en la mayoría de los países occidentales. Una de las razones que pueden explicar esta evolución es el mayor número de diagnósticos de cáncer de mama en estadios precoces de la enfermedad, el abordaje terapéutico multidisciplinar y la disposición de un arsenal de tratamientos de mejor diseño en cuanto a eficacia, efectividad y seguridad. La enfermedad aparece en todas las edades, aunque es rara por debajo de los 30 años. Tiene un pico más acusado alrededor de la menopausia, si bien su incidencia aumenta en relación directa con la edad (1).

Dada la distribución de la enfermedad, un gran número de pacientes serían diagnosticadas de un cáncer de mama y requerirán algún tipo de tratamiento.

El manejo del cáncer de mama en las mujeres de 70 o más años se encuentra condicionado por la esperanza de vida y por la comorbilidad que influye en la aplicación del tratamiento adecuado. Así en estos pacientes es necesario una evaluación geriátrica para conocer la esperanza de vida de la paciente y la tolerancia a los tratamientos. Una esperanza de vida corta puede modificar el tratamiento o contraindicarlo. También la presencia de un estado frágil de la paciente con la asociación de otras enfermedades y repercusión en diferentes órganos va a suponer una peor tolerancia y mayor toxicidad que incluso puede llegar a ser inaceptable (2, 3, 4). Se pueden definir cuatro tipos de pacientes (5):

1. Pacientes con completa independencia y buen estado de salud que podrían ser tratadas como la población más joven y con una reducción moderada de la dosis de fármacos en el caso de tratamiento con quimioterapia.
2. Pacientes con independencia parcial, que es el más frecuente entre las mujeres de 75-85 años. La aplicación de escalas de evaluación geriátrica permitiría detectar aquellas pacientes vulnerables que no deben recibir tratamiento o recibirlo parcialmente.
3. Pacientes frágiles.

4. Pacientes con absoluta dependencia y cercanas a la muerte. En los dos últimos grupos no deben recibir terapia antitumoral.

Está muy discutido en este grupo de pacientes mayores la aplicación de los diferentes tratamientos, locorregionales y sistémicos, realizados habitualmente en las pacientes más jóvenes. Existen recomendaciones de tratamiento no basados en ensayos clínicos dada la falta de inclusión en estos estudios de pacientes de edad avanzada. Según el estadio de la enfermedad existe acuerdo general en la aplicación de los siguientes tratamientos:

a) Tratamiento locorregional:

Los tratamientos locorregionales son la cirugía y la radioterapia. No está claro si la cirugía en estadios precoces y localmente avanzados debe ser radical o conservadora. En un estudio de la EORTC 10850 (6) se demostró que la mastectomía radical fue superior a la tumorectomía y al tratamiento con tamoxifeno. La cirugía radical presentó un menor número de recidivas locales mientras que las pacientes que recibieron tamoxifeno tuvieron menos metástasis a distancia. La supervivencia fue igual en los dos grupos. En estas pacientes añosas se prefiere la mastectomía radical para evitar un tratamiento largo de radioterapia.

El vaciamiento axilar precisa de una anestesia más prolongada, que es un factor de riesgo en las pacientes ancianas. Además el riesgo de aparición de un linfedema puede ser mayor en las pacientes ancianas como complicación de esta técnica quirúrgica. Considerando que no es un procedimiento que influya en la supervivencia pero con un valor pronóstico de recidiva local y a distancia, se suele reservar para aquellas pacientes añosas con receptores hormonales negativos en el tumor y que la presencia o ausencia de infiltración ganglionar va a determinar la aplicación de quimioterapia. En los pacientes añosas con tumores que expresan receptores hormonales positivos y van a ser tratadas con terapia endocrina no se recomienda la realización de linfadenectomía axilar. Tampoco se realiza en las pacientes sin afectación tumoral ganglionar axilar (7, 8). Actualmente la técnica del ganglio centinela que se realiza con

anestesia local y que da información de la afectación ganglionar es un procedimiento cuya aplicación en esta población de pacientes es de gran utilidad y escasa morbilidad.

La radioterapia practicada en estas pacientes añosas puede dar lugar a complicaciones importantes según los datos de un metanálisis realizado (9) donde se demuestra que hay una reducción en la tasa de recidivas locales y de muertes por cáncer pero se incrementa la mortalidad global por las complicaciones secundarias, especialmente vasculares y cardiológicas, en las mujeres de edad avanzada. La practica de técnicas de irradiación más depuradas y el empleo de aceleradores lineales pueden minimizar la toxicidad de esta terapia. Existen también, por otro lado, una serie de inconvenientes como son la larga duración del tratamiento y la necesidad de desplazarse al hospital para recibirlo de una población añosa con dificultades por la relativa incapacidad motora asociada a la edad y la dependencia que presentan este tipo de pacientes. En este sentido la aplicación de nuevas técnicas de irradiación como la hipofraccionada o con fraccionamiento acelerado podrían reducir estos inconvenientes.

La realización de cirugía conservadora en estas pacientes, lo que supondría una reducción del tiempo quirúrgico, no supone en principio un beneficio ya que conlleva una irradiación complementaria posterior con la consiguiente pérdida del tiempo ahorrado con la cirugía. Al principio existían resultados contradictorios del papel de la radioterapia tras la cirugía conservadora en tres estudios (NSABP 21, CALGB 9343, EORTC 10932) donde no se aclaraba si la radioterapia sola o en combinación al tamoxifeno era superior al tamoxifeno solo en cuanto a reducción de la recidiva local, a distancia o en muertes (10,11).

b) Tratamiento adyuvante:

En las pacientes ancianas en las que la supervivencia puede ser corta, la utilidad de un tratamiento adyuvante en las que el beneficio obtenido puede llevar años en determinarse puede resultar escasa. Existen sistemas que valoran el coste de año de vida ganado en las pacientes ancianas en más del doble que en las pacientes más jóvenes (12). El verdadero interés de la prescripción de un tratamiento adyuvante en estas pacientes de edad avanzada dado la supervivencia limitada que presentan, es

fundamentalmente , conseguir una supervivencia libre de enfermedad prolongada con buena calidad de vida más que una larga supervivencia global más influida por factores distintos al cáncer y que a la larga puede suponer un deterioro de la calidad de vida a expensas de un alargamiento innecesario de la vida.

- Terapia endocrina:

El tratamiento adyuvante aceptado como de elección en estas pacientes es la terapia endocrina. Pero esta terapia es una terapia antihormonal en el sentido de que es necesario que el tumor exprese receptores hormonales para que sea eficaz, aunque se sabe que alrededor de dos tercios de estas pacientes los presentan expresados. El tamoxifeno ha sido el tratamiento más frecuentemente empleado y ha demostrado que consigue una reducción en el riesgo anual de recidiva y de muerte en las pacientes de más de 70 años (13). La toxicidad sin embargo, no es irrelevante con aparición de riesgo de trombosis venosas que en las mujeres ancianas es mayor por presentar otros factores que ya de por sí las favorecen.

Posteriormente ha sido desbancado como terapia adyuvante en las mujeres posmenopausicas y ,por tanto, en las mujeres ancianas, por los inhibidores de la aromatasa por demostrar mayor efectividad sobre el tamoxifeno en los ensayos clínicos realizados (14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20). La mayor eficacia de los inhibidores de la aromatasa se acompaña de un mayor deterioro óseo, siendo más frecuentes los aplastamientos y fracturas vertebrales, así como las artralgias, mialgias y tenosinovitis que puede provocar un abandono de la terapia por parte de estas pacientes ancianas a lo largo del tiempo.

- Quimioterapia:

Con respecto a la quimioterapia adyuvante hay muy poca información por el escaso número de pacientes de 70 o más años reclutadas en los ensayos clínicos con quimioterapia adyuvante. Así en un estudio del CALGB de 6478 pacientes con ganglios positivos que se incluyeron en el ensayo tan sólo un 2% tenían más de 70 años. Hubo un beneficio en la supervivencia libre de enfermedad pero la supervivencia global fue inferior en las pacientes ancianas por causas en su mayoría no asociadas al cáncer. En las pacientes ancianas con buen estado de salud y sin comorbilidad se obtuvo un

beneficio similar que en las pacientes más jóvenes en cuanto a la supervivencia libre de recaída y global (21).

Existen estudios de base poblacional que muestran el escaso número de pacientes que son tratadas con quimioterapia cuando son mayores de 70 años . En un estudio (22) la aplicación de quimioterapia adyuvante en pacientes añosas con ganglios axilares negativos o con tumores que expresaban los receptores hormonales no se demostró un beneficio en la reducción de riesgo de muerte que sin embargo si se redujo en un 26% en pacientes con ganglios positivos y expresión de receptores hormonales negativos. En la practica aún en pacientes de alto riesgo no es frecuente la inclusión de estas pacientes en tratamientos con quimioterapia adyuvante debido no sólo al rechazo del médico sino al de la familia o incluso el propio paciente sin realizarse en muchos casos una valoración real de las posibilidades de beneficio y de tolerancia en base la la expectativa de vida y comorbilidad del paciente añoso.

En las enfermas que recibieron quimioterapia no está claro que esquema es el ideal para esta población de pacientes añosas. La más utilizada ha sido el esquema de Bonadonna CMF y sus variantes, aunque no fue efectivo en pacientes ancianas en el primer estudio realizado con dicha combinación de quimioterapia (23). Probablemente porque la intensidad de dosis administrada fue menor que en los pacientes más jóvenes debido a retrasos en la terapia y reducción de dosis.

Los esquemas con antraciclinas más eficaces que CMF, pueden tener una toxicidad inaceptable en estas pacientes sobre todo si presentan cardiopatía, hipertensión o cualquier factor de riesgo cardiovascular. En un estudio (24) se comparó la toxicidad de diferentes esquemas de quimioterapia (CMF, AC y TAC) demostrando que los regimenes con adriamicina tenían un mayor riesgo de presentar toxicidades grado III y IV de tipo hematológico y no hematológico y que se asociaban a un mayor retraso en la administración del tratamiento en estas pacientes. La utilización de otro tipo de antraciclinas como la adriamicina liposomal se acompañan de una menor toxicidad cardiaca y permite completar el tratamiento con quimioterapia en estas pacientes.

A pesar de estos estudios, el empleo de quimioterapia en esta población de pacientes añosas debe realizarse con una detenida valoración del riesgo tóxico. Las múltiples patologías asociadas pueden hacer peligroso la tolerancia a fármacos con toxicidades específicas de órgano. Las enfermedades cardiacas no hace recomendable la

utilización de esquemas de quimioterapia con antraciclinas , sin embargo, en las pacientes mayores sin cardiopatía la toxicidad cardíaca por antraciclinas parece similar a las pacientes más jóvenes . Las guías clínicas de recomendación de quimioterapia adyuvante como son la St.Gallen y NCCN no establecen diferencias en cuanto a la edad dando mayor preponderancia a la comorbilidad asociada. La quimioterapia adyuvante se ha empleado en mayor frecuencia a partir de inicio de la década de los años 90 el porcentaje de pacientes mayores de 65 años que recibieron quimioterapia pasó de 7.4% en 1991 a 16.3% en 1999, siendo la probabilidad de recibir quimioterapia mayor en las pacientes con enfermedad avanzada, receptor hormonal negativo y buen estado basal (22).

- Terapia biológica:

La principal terapia biológica que se ha empleado en el cáncer de mama es la terapia dirigida al receptor Her2 con trastuzumab. La utilización del trastuzumab como terapia adyuvante se ha establecido en base a los resultados de 5 grandes ensayos clínicos en fase III donde se demostró un claro beneficio en la supervivencia libre de enfermedad y global (25). Tres de estos ensayos analizaron el subgrupo de pacientes mayores , el European Herceptin adyuvante (HERA), NCCTG N9831 y el NSABP B-31. En el primer estudio no hubo diferencias significativas en la supervivencia libre de progresión aunque el número de pacientes mayores fue bajo (26). En los otros dos estudios americanos tampoco hubo diferencia en la supervivencia libre de progresión y se realizó un estudio multivariante resultando que el tamaño del tumor, la afectación ganglionar y la edad por encima de 60 años eran factores asociados significativamente a un mayor riesgo de muerte (27). El trastuzumab presenta una cardiotoxicidad reversible y su incidencia se incrementa con la edad así en el estudio HERA fue grave (III y IV) alrededor del 11 a 14.7% a partir de los 60 años y en NCCTG N9831 del 2.1 a 6.6% (28). La opción de administrar trastuzumab adyuvante sin quimioterapia se está estudiando actualmente pero no existe ninguna evidencia al respecto.

- Terapia neoadyuvante:

En algunos países desde hace tiempo se realiza una estrategia en los pacientes mayores con receptores hormonales positivos que no son tratados con cirugía ya

porque la rechazaban o por indicación médica. En dos estudios aleatorizados en los que se comparó el tratamiento con cirugía frente a terapia con tamoxifeno hubo mayor frecuencia de recidiva locorregional en el grupo de tamoxifeno pero sin diferencia significativa en la supervivencia de ambos grupos (29, 30). En una revisión Cochrane de siete ensayos aleatorizados se concluyó que la cirugía con o sin tamoxifeno alcanzaba mejor control local en las pacientes > 70 años con receptores hormonales positivos con una mejor supervivencia libre de enfermedad que las pacientes tratadas sin cirugía con tamoxifeno, aunque no se encontró una diferencia significativa en la supervivencia global (31). En resumen, el tratamiento con terapia endocrina sin cirugía es actualmente una opción en aquellos pacientes con tumores hormonosensibles y con comorbilidad asociada a presentar un alto riesgo quirúrgico y con una expectativa de vida de 2 a 3 años. La terapia endocrina de elección debe ser un inhibidor de la aromatasa y debe ser administrada 3 a 4 meses y mantenerla mientras no exista progresión de la enfermedad (32, 33, 34 y 35).

La quimioterapia neoadyuvante está poco estudiada en esta población de pacientes. En un estudio aleatorizado de una población de pacientes añosos con receptor hormonal positivo se comparó cuatro ciclos de quimioterapia con paclitaxel y adriamicina frente a anastrozol o exemestano, aunque existía un desequilibrio en la terapia neoadyuvante a favor del tratamiento endocrino frente a la quimioterapia siendo la primera un 30% frente a un 10% en la segunda. Los resultados de respuesta patológica del tumor primario y la supervivencia libre de enfermedad fueron similares (36).

En general, se acepta el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante en pacientes añosos con un buen estado general utilizando esquemas de tipo semanal a baja dosis o secuenciales pero vigilando la toxicidad y en aquellos pacientes que no opten a recibir quimioterapia y que expresen receptor hormonal positivo, una adecuada opción es un inhibidor de aromatasa neoadyuvante.

c) Tratamiento de la enfermedad metastásica:

Como en las mujeres más jóvenes, el tratamiento de la enfermedad metastásica en las pacientes añosas puede hacerse con terapia endocrina, quimioterapia, terapia

biológica o en combinación. Dado que la mayoría de las pacientes de > 70 años expresan receptores hormonales , el tratamiento más frecuente es la terapia endocrina. La enfermedad metastásica es incurable por lo que el principal objetivo es el control de los síntomas producidos por la enfermedad y limitar su progresión con el tratamiento así como mejorar la calidad de vida teniendo en cuenta los efectos adversos provocados por la terapia. La presencia de un pobre estado general o de una comorbilidad potencialmente grave que puede reducir la expectativa de vida induce a practicar un tratamiento paliativo sintomático como tratamiento de elección.

La primera opción de terapia endocrina son los inhibidores de la aromatasina sin embargo, dado que actualmente muchos pacientes ya recibieron la hormonoterapia como terapia endocrina adyuvante hace que en estas pacientes la primera opción sea el fulvestrant a dosis altas . Se ha comparado a dosis altas con anastrozol como primera línea en un ensayo fase III resultando una mejor supervivencia libre de progresión y global para el fulvestrant (37). El tamoxifeno y otros tratamientos como el acetato de megestrol pueden utilizarse cuando fracasa la terapia con inhibidores de aromatasina o con el fulvestrant.

En los tumores hormonosensibles , que son los más frecuentes en los pacientes mayores, tiene como localización más frecuente de las metástasis el tejido óseo. Este tipo de localización metastásica suele ser la primera y única en aparecer en estos tumores y aunque no presentan un riesgo de incremento de la mortalidad si aumentan considerablemente la morbilidad provocada por la enfermedad en forma de dolor, astenia y posibilidad de complicaciones graves como las fracturas vertebrales con compresión medular asociada y riesgo de paraplejía. El tratamiento aparte de la terapia antineoplásica específica se realiza con bifosfonatos y denosumab como terapia estándar independientemente de la edad. Este tratamiento previene la aparición de complicaciones asociadas a las metástasis óseas. La comparación de los dos tratamientos mostró una superioridad del denosumab frente al ácido zoledrónico en retraso significativo de aparición de los eventos relacionados con el esqueleto (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión medular o cirugía ortopédica) con menos eventos adversos, un perfil de seguridad parecido en cuanto a producir hipocalcemia y osteonecrosis mandibular pero a diferencia del ácido zoledrónico no requiere ajuste de dosis a la función renal (38).

El tratamiento con quimioterapia se reserva para las pacientes que no expresan receptores hormonales o que se hacen refractarias a la terapia endocrina y cuando existe una enfermedad visceral amenazante de la vida (crisis visceral). Al aplicar un tratamiento de quimioterapia en estas pacientes es necesario prever la tolerancia al tratamiento además de la eficacia, sin embargo, es difícil realizarlo ya que ni la edad ni la condición general reflejan de una forma segura el riesgo de toxicidad. Se han desarrollado algunos modelos para predecir el riesgo de toxicidad por la quimioterapia (39, 40). La mayoría de los estudios de tratamiento con quimioterapia en pacientes mayores con cáncer de mama metastático son pequeños ensayos en fase II o estudios retrospectivos en los que predominan la administración en monoterapia.

Uno de los fármacos más utilizados en cáncer de mama metastático como monoterapia es la adriamicina con el inconveniente de su cardiotoxicidad, que en el caso de pacientes de edad avanzada tiene especial relevancia. Un análisis de retrospectivo de tres ensayos clínicos en fase III, la edad superior a 65 constituía un factor de riesgo para desarrollar un evento cardiotóxico. Actualmente la adriamicina liposomal que presenta un menor riesgo cardiotóxico y de mielotoxicidad y con parecida eficacia es una alternativa para estos pacientes (41). En la actualidad los fármacos más eficaces son los taxanos pero es necesario tener en cuenta una serie de consideraciones sobre su utilización en los pacientes de edad avanzada. Los taxanos se unen en un 97% a proteínas por lo que en el caso de existir hipoalbuminemia es necesario ajustar la dosis, además se metaboliza por el citocromo P450 hepático lo que puede originar interacciones con los tratamientos múltiples que frecuentemente toman estos pacientes. Aunque la mielosupresión es aceptable, la astenia y la neuropatía periférica es la principal toxicidad limitante de dosis (42).

La capecitabina tiene un perfil de administración (via oral) y de toxicidad muy adecuado para los pacientes mayores con una enfermedad metastásica. No es muy mielosupresora y carece de alopecia grave siendo la toxicidad más frecuente la mucositis, la diarrea, la eritrodisestesia palmoplantar y la oncodistrofia que son de grado moderado en general con tasas de respuesta superiores al 35% (43).

La vinorelbina ha sido ampliamente utilizada en la población geriátrica tumoral con una buena eficacia y tolerancia. Existen diversos ensayos prospectivos pequeños y actualmente además de la presentación parenteral se dispone de la presentación oral.

El índice de respuestas es de un 38% y la principal toxicidad es la neutropenia con un alto nivel de retrasos en el tratamiento tras la primera dosis (44).

Finalmente la terapia biológica anti-Her2 se ha demostrado tan eficaz en los pacientes mayores como en los pacientes más jóvenes pero con un moderado incremento de la cardiotoxicidad en los pacientes añosos (45).

El incremento en la expectativa de vida en los países desarrollados y el hecho de que aproximadamente casi la mitad de los cánceres de mama suceden en pacientes de 65 o más años, predice un aumento en la prevalencia de esta enfermedad en pacientes ancianas (46). Si bien, los estudios epidemiológicos y de biomarcadores confirman que el cáncer de mama en las mujeres ancianas presenta unas características biológicas más indolentes que aquellos que suceden en las pacientes más jóvenes, por ejemplo suelen ser mayoritariamente del tipo Luminal A; la mortalidad específica de enfermedad es alta (47).

Entre los factores que se asumen como determinantes de esta alta mortalidad relacionada con la enfermedad son, entre otros, la menor adherencia de las pacientes al tratamiento, incluyendo terapias endocrinas bien toleradas, la administración de terapias menos intensivas, en especial dentro del contexto de terapia adyuvante y el presentimiento de una mayor toxicidad en estas pacientes con los tratamientos estándar (48). Todo ello supone un conjunto de sesgos asociados a la edad que junto con la ausencia de recomendaciones basadas en la evidencia debido a la baja inclusión de las pacientes ancianas en los ensayos clínicos, en especial los de terapia adyuvante, pueden jugar un papel principal para explicar una mayor mortalidad que la determinada en pacientes más jóvenes (49).

Se presenta un estudio de seguimiento (cohortes) donde se compara la supervivencia de pacientes de 70 o más años (≥ 70) con pacientes de menos de 70 años (< 70) relacionada con el tratamiento aplicado y análisis de aquellos factores pronósticos de supervivencia con posible influencia en la misma.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:

El aumento en la supervivencia en los países occidentales predice que la población de pacientes que alcanzarán edades superiores a las de otras décadas se incrementará con un estado físico y una calidad de vida también superior a épocas pasadas. Hasta ahora la edad ha condicionado la aplicación de tratamientos habitualmente tóxicos en los pacientes oncológicos independientemente de otros factores asociados. Este estudio de cohortes intenta demostrar la hipótesis de que existen pacientes que por su edad avanzada no se han aplicado los tratamientos estándar realizados en pacientes más jóvenes y su influencia en el pronóstico de la enfermedad, en la supervivencia global y en la mortalidad específica de cáncer.

De esta manera el objetivo principal es determinar si la no realización de un tratamiento oncológico correcto o la ausencia del mismo influye en una peor supervivencia de estos pacientes con respecto a los pacientes más jóvenes que han recibido el tratamiento oncológico completo y adecuado.

Otros objetivos es determinar la posible influencia de cada terapia específica (cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia endocrina, terapia biológica y terapia paliativa) en la supervivencia global y los factores que pudieran tener condicionada una peor mortalidad específica de cáncer.

MATERIAL Y MÉTODOS:

El diseño es un estudio descriptivo de seguimiento o de cohortes y se recoge una muestra de 2126 pacientes diagnosticados y tratados en el Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid (Código diagnostico 2009 ICD-9-CM), obtenida del registro de cáncer de mama de este hospital desde el 1 de Enero del 2006 al 1 de Enero del 2011.

Las variables que se analizan son la edad, índice de Karnofsky, el estadio, grado de proliferación tumoral, tipo inmunohistoquímico (receptor hormonal, expresión de Her2), tipo de tratamiento (cirugía radical, cirugía conservadora, radioterapia, quimioterapia, terapia endocrina y terapia anti-Her2 y terapia paliativa), adecuación de la cirugía, adecuación del tratamiento, negativa al tratamiento, parámetros de laboratorio (hemograma, función hepática y renal) , riesgo de toxicidad cardiológica y morbilidad.

Los datos de hospitalización y comorbilidades fueron recogidos del sistema MBDS (Mínimun Basic Data Set) del hospital.

Cada tipo de terapia (cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia endocrina ,terapia anti-Her2 y terapia paliativa) se consideran variables dependientes. Se establecen 6 variables dicotómicas según haya recibido o no cada tipo de tratamiento.

La edad se caracteriza en 2 grupos de 70 o más años y de menos de 70 años siendo los dos grupos a comparar. La comorbilidad se establece en forma de las siguientes variables independientes : el riesgo cardiológico, anemia (< 12 gr/dl), leucopenia (< 2000), neutropenia (< 1500) trombopenia (< 140000), creatinina (< 1.2 mg/dl), AST/GOT (< 30) ALT/GPT (< 40) bilirrubina y la existencia de otras patologías asociadas.

El grado de diferenciación, el estadio, tipo de tumor (RH+. RH-, Her2+, Her2 – y triple negativo) y si el tratamiento está considerado como adecuado o no adecuado se establecen también como variables independientes.

Análisis estadístico:

La organización del análisis estadístico se realiza en forma de distribución de frecuencias y porcentajes para las variables categóricas . Las asociaciones entre los dos grupos en comparación para las variables cualitativas se analizan por la prueba de Ji-cuadrado de Pearson.

La mortalidad global y por grupos se realiza por el método de análisis de la supervivencia de Kaplan-Meier con comparación de curvas por el test Log-rank , considerando el tiempo del evento en meses y estratificado por la edad (> o igual a 70 versus < 70). La supervivencia específica por tumor se calcula desde el momento del diagnóstico (fecha del diagnóstico anatomopatológico).

La muerte relacionada por el tumor se define como muerte por progresión tumoral o por complicaciones clínicas derivadas del tumor o de la toxicidad del tratamiento, se censura para el análisis aquellas pacientes que murieron por otras causas.

La influencia en la mortalidad de la edad igual o mayor de 70 años y de variables independientes como los diferentes tratamientos (cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia endocrina y terapia paliativa), el estadio y el riesgo cardiológico como variables de alta significación , se estudia por el modelo de análisis multivariable de Cox.

Finalmente, todas las pruebas estadísticas han sido bilaterales y se han considerado como significativas aquellas diferencias cuyo valor p asociado a la prueba de contraste ha sido menor o igual de 0,005. Las estimaciones fueron realizadas utilizando el programa IBM SPSS Statistics for Windows versión 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.

RESULTADOS

En el estudio descriptivo de la población de pacientes incluidas fue de 2126 pacientes de los que se analizaron 1499 en el grupo < 70 y 502 en el grupo de 70 o mayores con pérdida de 101 y 33 pacientes respectivamente. La media de edad en el grupo de < 70 años fue de 51.88, (dt:10.24) y para los pacientes igual o > 70 años fue de 77.7 (dt: 6.82). Se analizaron las diferencias en cuanto a nivel de significación estadística de las variables : grado de diferenciación tumoral, tamaño tumoral (T), ganglios afectados (N), metástasis a distancia (M), estadio, receptores hormonales, receptor Her2 , la morbilidad de la función medular (anemia, neutropenia, trombopenia), la función renal (creatinina) y la función hepática (bilirrubina total, AST/GOT, ALT/GPT), riesgo cardiológico (arritmia, hipertensión arterial, cardiopatía, diabetes mellitas, hipercolesterolemia), índice Karnofsky, y las diferencias en cuanto al tipo de abordaje terapéutico: cirugía (adecuación de la cirugía, tipo de técnica quirúrgica, biopsia selectiva de ganglio centinela), radioterapia, quimioterapia, terapia endocrina, terapia biológica y terapia paliativa. Finalmente también se analiza las diferencias en cuanto a la adecuación del tratamiento global (adecuado, inadecuado , incompleto), la causa de muerte (relacionada o no relacionada con el tumor) y el número de fallecimientos.

En la tabla 1,2,3 se muestran los resultados para los dos grupos de edad menores de 70 años y mayores o de 70 años. Existen diferencias significativas en el tamaño tumoral (mayor proporción de carcinoma in situ y T1 en pacientes < 70 años y mayor proporción de T2, T4 y desconocidos en los pacientes = o > de 70 años); en los ganglios afectados (mayor proporción de N0 en menores de 70 y mayor de N2 y desconocidos en los de = o > 70); en las metástasis (mayor proporción de M0 en < 70 y M1 o desconocido en los = o > 70); en el estadio (mayor proporción de estadio 0 y I en < 70 y mayor III-B, III-C, IV y desconocido en los = o > 70); en los receptores hormonales y en el grado de diferenciación no existen diferencias significativas excepto para los desconocidos en los de = o > 70; en el receptor Her2 no hay diferencia en los que no expresan el receptor pero si en los positivos a favor de los < 70 y los desconocidos a favor de los = o > 70.

Los datos de morbilidad muestran una diferencia significativa en cuanto a la presencia de anemia y trombopenia a favor de grupo = o > 70 años y en cuanto a la función renal y hepática es significativamente peor en los pacientes < 70 (creatinina, bilirrubina y GPT). En el índice de Karnofsky los pacientes de < 70 años tuvieron una mayor proporción de 90 siendo mayor los valores de 50 y 60 en los de 70 o mayores. El riesgo cardiológico fue significativamente mayor en los pacientes de 70 o mayores así como en la presencia de arritmias, hipertensión arterial, diabetes mellitus e hipercolesterolemia.

La supervivencia global en toda la muestra al final del seguimiento de 96 meses fue del 86.5% (84-88) IC 95% (Fig.1). La supervivencia global por edades fue significativamente mejor en los pacientes < 70 años (Fig.2). Se comparó la supervivencia de los pacientes sin metástasis en los dos grupos resultando una diferencia a favor del grupo < 70 años muy significativa ($p < 0.0000$) mientras que en los pacientes con metástasis no hubo diferencia significativa ($p < 0.64$) (Fig.3,4).

En las curvas de supervivencia según los diferentes tratamientos existe diferencia significativa de la supervivencia en los pacientes que tuvieron tratamiento quirúrgico de los pacientes < 70 con una mayor proporción de intervenciones (95.8% versus 80.4%, $p < 0.0001$) y de cirugía conservadora (55.4% vs 30.4%, $p < 0.0001$), mientras que los pacientes de 70 o > 70 se realizaron mayor número de mastectomias radicales (43.5% vs 36.8%, $p < 0.0001$) y simples (6.8% vs 3.5%, $p < 0.0001$). También se determinó si la cirugía era la adecuada siendo para los pacientes de 70 o mayores una mayor proporción de cirugía inadecuada (7.9% vs 1.2%, $p < 0.0001$). Los pacientes de 70 o más años rechazaron en mayor medida la cirugía (2.3% vs 0.4%, $p < 0.0001$) (Fig.5, 6). La técnica de biopsia selectiva de ganglio centinela se practicó en una mayor proporción en los pacientes de < 70 años (22.8% vs 8.5%, $p < 0.0001$).

La supervivencia en los pacientes que recibieron radioterapia (Fig.7, 8) mostró una diferencia significativa a favor del grupo < 70 años ($p < 0.0001$) . La realización de radioterapia fue significativamente mayor en los pacientes < 70 años (72.2% vs 44.7%,

$p < 0.0001$), siendo también significativamente mayor el número de pacientes de 70 o mayores que rechazaron la radioterapia (1.3% vs 0.4%) o no recibieron la radioterapia (54% vs 27.3%, $p < 0.0001$). Se comparó también la curva de supervivencia en los pacientes que no recibieron radioterapia y fue significativamente mejor en el grupo < 70 años ($p < 0.0000$).

Con respecto a los pacientes que recibieron quimioterapia la supervivencia fue significativamente mejor en el grupo < 70 años ($p < 0.0000$) (Fig.9, 10) . En el tratamiento con quimioterapia fue más frecuente con diferencia significativa a favor de los pacientes < 70 años (66.2% vs 18.4% , $p < 0.001$) siendo mayor la proporción de pacientes de 70 o mayores que rechazaron el tratamiento con quimioterapia (2.1% vs 0.45%). La supervivencia en los pacientes que no recibieron quimioterapia fue significativa a favor del grupo < 70 años ($p < 0.0000$).

La terapia biológica (anti-Her2) no alcanzó una diferencia significativa en la supervivencia ($p < 0.09$) (Fig.11, 12).

La supervivencia en los pacientes que recibieron terapia endocrina mostró una diferencia significativa a favor del grupo < 70 años ($p < 0.0000$) . No hubo diferencias en el porcentaje de pacientes que recibieron la terapia endocrina para los dos grupos (70.7% vs 71.5%, $p < 0.485$) y la supervivencia en los pacientes que no recibieron terapia endocrina fue mejor en el grupo < 70 años ($p < 0.002$) (Fig.13, 14).

La terapia paliativa se realizó más frecuentemente en el grupo de 70 o más años (13.8% vs 7.5%, $p < 0.0001$) y no hubo diferencia estadística entre los dos grupos ($p < 0.184$) (Fig.15, 16).

Finalmente se analizó el esquema terapéutico global resultando adecuado en mayor proporción en los pacientes < 70 años (90.7% vs 51.7%, $p < 0.001$) mientras que en los pacientes de 70 o mayores resultó significativamente incompleto e inadecuado (37.2 % vs 8.2%, 11.1% vs 1.1%, $p < 0.0001$). Hubo más pacientes de 70 o mayores que rechazaron el tratamiento (5.4% vs 0.6%, $p < 0.0001$) con mayor número de muertes

(23.2% vs 6.9%, $p < 0.0001$) y mayor número de muertes no relacionadas con el tumor (13.7% vs 5.4%, $p < 0.001$) mientras que en el grupo de < 70 años la mayoría de las muertes estaban relacionadas con el tumor aunque la diferencia no fue significativa (93.7% vs 79.8%, $p < 0.06$).

En resumen los pacientes de 70 años o mayores tuvieron tumores con mayor carga tumoral (T2, T4, N2, III-B, III-C, IV), mayor comorbilidad (anemia, trombopenia, Karnofsky bajo, riesgo cardiológico), recibieron menos tratamiento de cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia biológica y más paliación. La proporción de tratamiento incompleto fue también mayor.

Los resultados en las curvas de supervivencia de los dos grupos para cada tratamiento (variables dependientes) analizadas por el método de Kaplan-Meier y determinando la diferencia de las curvas por el test de Log-rank dieron una diferencia significativa a favor de los pacientes de < 70 años cuando se comparaban la supervivencia en pacientes sin metástasis (M0), pacientes tratados con radioterapia, quimioterapia, terapia endocrina y para pacientes sin tratamiento paliativo. Siendo no significativa para los pacientes con metástasis, pacientes con terapia biológica y pacientes con terapia paliativa.

Para valorar mejor la influencia de distintas variables sobre la mortalidad relacionada con el tumor se realizó un análisis multivariante de la edad, el estadio, la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia, la terapia endocrina, la terapia paliativa y el riesgo cardiológico (Fig.17, 18, 19). Se aprecia que los pacientes de 70 y > 70 años de edad, el estadio y los pacientes que no fueron tratados con cirugía tuvieron un mayor riesgo de mortalidad relacionada con el tumor.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio señalan que los pacientes ancianos (a partir de los 70 años) presentan en el momento del diagnóstico una enfermedad más avanzada que los pacientes más jóvenes, probablemente por un incremento de la frecuencia de la enfermedad (1 cáncer de mama de cada 27-29 pacientes entre los 40-69 años frente a 1 de cada 15 a partir de los 70 años) (50), una falta de cribado, retraso en acudir al médico y presentar co-morbilidad asociada así como la aparición del síndrome geriátrico y empeoramiento de las condiciones socioeconómicas.

Con respecto a la falta de cribado en estos pacientes que origina la aparición de la enfermedad con cánceres más avanzados y una consiguiente reducción en la supervivencia (51). Dado el predecible incremento de la población anciana podría estar justificado realizar mamografías de cribado. Aunque existen estudios prospectivos que muestran un diagnóstico más precoz con beneficio en el tratamiento y en la supervivencia específica de enfermedad (52), no se recomienda el cribado sistemático hasta conocer los resultados del estudio BreastScreen que se realiza actualmente en el Reino Unido (53).

No existen parámetros biológicos que permitan seleccionar a los pacientes con fiabilidad aunque se han propuesto algunos como son una reducción en el filtrado glomerular, aumento de citoquinas en la inflamación y factores de crecimiento asociados a la quimiotaxis pero es necesario realizar una valoración geriátrica extensa para reconocer a los pacientes frágiles con síndrome geriátrico y co-morbilidad.

Existen diferentes escalas de valoración que permiten una rápida valoración de la reserva homeostática y vulnerabilidad al stress (54). Se ha publicado estudios que demuestran un beneficio de una buena valoración geriátrica como predictivo de cumplimiento del tratamiento de quimioterapia, reducción de la toxicidad y mejora en la supervivencia (55). En el estudio que se presenta, la co-morbilidad que resultó significativa en los pacientes de 70 o más años fueron : el riesgo cardiológico ($p < 0.0001$), la presencia de arritmia ($p < 0.0001$), la hipertensión arterial ($p < 0.0001$), la cardiopatía ($p < 0.0001$), la diabetes mellitus ($p < 0.0001$) , la hipercolesterolemia ($p <$

0.0001), la anemia ($p < 0.0001$), la trombopenia ($p < 0.0001$) y el índice Karnofsky bajo ($p < 0.0001$). Mientras que la función renal ($p < 0.0001$) y hepática (GPT $p < 0.0001$, GOT $p < 0.001$, bilirrubina $p < 0.0001$) fue peor en los pacientes de < 70 años. En el caso de la función renal podría ser explicado porque en la valoración de la función renal por el parámetro de la creatinina es insuficiente y en el caso de la población anciana la reducción de la masa corporal reduce los niveles de creatinina. El riesgo cardiológico medido por la presencia de todos o alguno de los de los 4 procesos (arritmia, cardiopatía, hipertensión arterial e hipercolesterolemia) fue porcentualmente muy superior en los pacientes geriátricos siendo del 63.45% frente al 20.7%. Dado que en los ensayos clínicos son excluidos los pacientes con co-morbilidad moderada y severa no existe información sobre como influyen en la efectividad del tratamiento. Pero parece que si existe un potencial impacto en el pronóstico global, en la muerte específica por cáncer de mama y en general aumenta todas las causas de mortalidad (56, 57, 58). En un estudio realizado en 2 ensayos del CALGB donde reunieron 329 pacientes entre 65 y 89 años, la co-morbilidad se asoció a una peor supervivencia global pero no a una mayor toxicidad o recidiva y la hipertensión arterial ocurrió en un 55%, la diabetes un 18% y la cardiopatía un 16% similares a las del estudio que se presenta (48.6%, 19.5% y 18.15 respectivamente) (59).

La supervivencia global en toda la muestra al final del seguimiento de 96 meses fue del 86.5% (84-88) IC 95%; como se encuentra por encima del 50% no se pudo aún realizar el cálculo de la mediana de supervivencia global. Al analizarla en comparación de los dos grupos de edad resultó una curva de supervivencia mejor en el grupo < 70 años cuya diferencia fue significativa ($p < 0.0000$). Se comparó la supervivencia en los pacientes con enfermedad metastásica (M1) y sin metástasis (M0) resultando en la primera (M1) que no había diferencia significativa ($p < 0.64$) y si fue significativa en la enfermedad no metastásica (M0). En la enfermedad metastásica tanto el número de pacientes como de los eventos fue muy pequeño en ambos grupos (4.4% vs 8.3% y 32 vs 21 para <70 e igual o > 70 años ,respectivamente) lo que explica que no se pueda demostrar si realmente existe diferencia en ambos grupos. La enfermedad no metastásica representó la mayoría de los pacientes de la muestra del estudio, un

94.9% en pacientes < 70 años y un 86.9% en los pacientes de 70 a más años, es decir, las terapias fueron mayoritariamente con intención erradicativa, adyuvante y curativa.

1. Cirugía:

El manejo local del cáncer de mama en los ancianos es uno de los aspectos principales donde mejor se refleja un tratamiento subóptimo. Existen estudios que muestran una menor frecuencia de la cirugía radical y conservadora de la mama, de la disección axilar, de la técnica del ganglio centinela y la radioterapia (60). Sin embargo, su influencia en la supervivencia es menor en esta población de pacientes. Se han descrito tumores más indolentes de mejor pronóstico como expresión de una biología diferente con la edad. Así son más frecuentes los tumores hormono-sensibles, de bajo grado de diferenciación e invasividad y menos frecuentes los tumores triple negativos y Her2 positivos (62). Algunos autores señalan al cáncer de mama precoz de bajo grado hormono-sensible en pacientes ancianas como una entidad biológica diferente con un valor pronóstico independiente (63); pero en la literatura existe poca información aún sobre la frecuencia de los distintos grupos moleculares del cáncer de mama en las ancianas y otros estudios al respecto no encuentran ningún impacto en la supervivencia libre de recidiva ni en la supervivencia específica de enfermedad (64).

En el estudio que se presenta al comparar la supervivencia en los grupos tratados con cirugía la curva de los pacientes < 70 años obtuvo una mejor supervivencia y es una diferencia real ($p < 0.0000$). Es decir, existen factores que influyen y hacen que los pacientes que fueron sometidos a cirugía tengan una supervivencia distinta no debida al tratamiento. Así en la muestra analizada los pacientes < 70 años consiguen una mejor supervivencia. Entre estos posibles factores dentro de la muestra estudiada, en los pacientes de 70 o más años la cirugía no fue la adecuada en mayor proporción (7.9% vs 1.2%, $p < 0.0001$) y hubo tumores más avanzados de peor pronóstico (T2, T4, N2, III-B y III-C) (tabla 1).

En el estudio que se presenta recibieron tratamiento quirúrgico el 80.4% de los pacientes \leq o $>$ 70 años siendo bajo el porcentaje de pacientes que no recibió cirugía (17.3%) o la rechazó (2.3%). En los EEUU se practica la mastectomía en el 40% de los

pacientes > 80 años en estadio I y en el 62% en el estadio II, mientras que la cirugía conservadora con irradiación se da en el 31% en estadio I y en el 15% en el estadio II (65). En un estudio inglés de cohortes prospectivo en pacientes > 70 años con estadio I-IIIa resultó que la omisión de la cirugía era debido más frecuentemente a la comorbilidad y no al rechazo del paciente (66) al igual que sucede en el estudio presente en la población igual o > 70 años con un rechazo a la cirugía bajo (2.3%). Aunque no se recogió la variable de la linfadenectomía, ya que no afecta a la supervivencia, está implícita dentro de la mastectomía radical que se realizó en un 43.5% de los pacientes de < 70 años. Aunque existe disparidad de actitudes en la aplicación de la linfadenectomía en pacientes mayores, en especial en mujeres de < 70 años con tumores hormonodependientes (67), en un ensayo controlado aleatorizado de 15 años de evolución en 238 pacientes de > 70 años con estadios T1N0 a los que se trató con cuadrantectomía con o sin linfadenectomía axilar y con irradiación sobre la mama pero no en la axila con posterior terapia de tamoxifeno no se objetivó ninguna diferencia en la recurrencia a distancia, supervivencia global, mortalidad específica tan sólo existió en incidencia acumulativa de recidiva axilar en la rama sin disección del 6% (66).

Aunque la guías de la International Society of Geriatric Oncology y de la European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) aconsejan realizar mastectomía radical o cirugía conservadora con irradiación en pacientes geriátricas con tumores resecables (68) frecuentemente las pacientes no son tratadas siguiendo estas guías. En algunos países como en Holanda un número creciente de pacientes no reciben cirugía y son tratadas con terapia endocrina. En un estudio de cohortes realizado sobre el registro holandés del cáncer de una muestra de 26.292 pacientes de > 70 años en estadios I-III comparan diferentes grupos de tratamientos encontrando que el grupo de pacientes donde se omitió la cirugía y se trató con terapia endocrina primaria fue aumentando en los últimos 15 años y no modificó la supervivencia global estimada en toda la población estudiada (69). En el estudio que se presenta un 19.3% de las pacientes igual o < 70 años no recibieron terapia con cirugía frente a un 4.3% de las pacientes < 70 años. Aunque no existen criterios basados en la evidencia para seleccionar aquellos pacientes mayores que se no van a beneficiar de la cirugía, suelen ser en los análisis retrospectivos pacientes de > 70 años con comorbilidad asociada con gran carga

tumoral (T3/T4) y presencia de metástasis a distancia (70). Una revisión de Cochrane analizó pacientes de > 70 años con cáncer de mama operable que recibieron cirugía o terapia endocrina primaria observando que la cirugía controló mejor el tumor con una significativa mejor supervivencia libre de progresión pero sin afectarse la supervivencia global (31).

2. Radioterapia:

Hay pocos datos disponibles de estudios aleatorizados sobre irradiación postmastectomía en pacientes de > 70 años, sin embargo los datos del SEER sugieren un beneficio en las indicaciones estándar (5 cm o mayor, 4 o más ganglios afectados) (71). En el estudio presentado la supervivencia fue superior en el grupo < 70 años ($p < 0.0001$). El porcentaje de pacientes en los que se realizó una mastectomía fue superior en el grupo de 70 o mayores (43.5% vs 36.8%, $p < 0.05$) siendo al revés en el caso de la cirugía conservadora (30.4% vs 55.4%, $p < 0.05$). El grupo igual o > 70 años presentó más de la mitad de los pacientes que no fue tratado con radioterapia (54% vs 27.3%) y hubo en este grupo menos porcentaje de pacientes irradiados (44.7% vs 72.2%) lo que sugiere que la mayoría de las pacientes añosas que fueron tratadas con mastectomía radical se optó por esa técnica para evitar la radioterapia y que se irradiaron las pacientes tratadas con cirugía conservadora ya que la mayoría de los pacientes en ambos grupos tuvieron un tamaño tumoral de T1 y T2, N0 y N1 y un estadio I y II-A. Sin embargo los pacientes < 70 años tuvieron más tumores T1, N0 y estadio I: 853 pacientes T1 (53.8%) vs 208 pacientes T1 (39.8%), 995 pacientes N0 (62.7%) vs 277 N0 (52.9%) y 625 pacientes estadio I (39.3) vs 163 estadio I (30.8%), es decir, probablemente el mayor beneficio en la curva de supervivencia sea debido a que existía una mayor cantidad de tumores de mejor pronóstico que fueron tratados con cirugía conservadora y radioterapia en los pacientes < 70 años. Las pacientes añosas recibieron menos cirugía conservadora y por lo tanto menos radioterapia, observándose que la población de pacientes más jóvenes irradiadas triplica a las más añosas, 1137 pacientes frente a 235 pacientes respectivamente, aunque este dato no influya en la supervivencia.

En la literatura no se recomienda la irradiación en un grupo específico de mujeres > 70 años con tumores igual o menor a 3 cm, hormonosensibles y sin afectación tumoral axilar que han sido sometidas a cirugía conservadora dado que no afecta a la supervivencia (72, 73, 74). Se ha revisado retrospectivamente la irradiación con hipofraccionamiento semanal en pacientes mayores con rasgos de bajo riesgo resultando posiblemente una técnica segura y efectiva (75).

La curva de supervivencia de los pacientes que no recibieron radioterapia fue mejor en el grupo < 70 años ($p < 0.0000$), aunque el número total de pacientes que no se irradiaron fue alrededor de un tercio que los que se trataron con radioterapia. Si se observa el número de eventos en los pacientes de 70 o más años es muy superior al que sucede en los pacientes de < 70 años (81 vs 26), es decir, la muestra de pacientes añosos tenía peor pronóstico lo que explicaría el beneficio de los pacientes < 70 años en la curva de supervivencia.

3. Quimioterapia:

Como se ha señalado anteriormente la mayoría de pacientes en los dos grupos presentaban tumores precoces siendo T1, T2, N0, N1, estadio I y II-A mientras que la muestra contenía muy pocos pacientes en estadios avanzados siendo el porcentaje de tumores metastáticos muy bajo en los dos grupos (> 70 con 8.3% y < 70 con 4.4%). Globalmente pues, los pacientes de 70 o más años recibieron menos quimioterapia (18.4% vs 66.2%, $p < 0.05$) probablemente por la edad, por ser en su mayoría tumores no avanzados y por el mayor riesgo cardiológico y mayoritariamente se dio en el contexto adyuvante. Dado que además existe una diferencia estadística en tumores T4, N2, III-B y III-C a favor del grupo de más edad muy probablemente fueran estos pacientes de más carga tumoral y peor pronóstico los que más quimioterapia recibieron. Estos factores explicarían que la curva de supervivencia en el grupo de pacientes con quimioterapia fueran los de < 70 años los que alcanzaron una mayor supervivencia con un log-rank muy significativo ($p < 0.0000$). No existe evidencia en la literatura del beneficio de la quimioterapia en las pacientes mayores de 70 años, en especial como terapia adyuvante. La mayoría de los análisis son de cohortes donde los

pacientes añosos que recibieron quimioterapia presentaban tumores más avanzados con mal pronóstico y frecuente toxicidad al mismo sin alcanzar un beneficio de supervivencia. Se ha observado retrospectivamente que los tumores con peor mortalidad en estos pacientes son los estadios II y III que requerirían esquemas de quimioterapia distintos y menos tóxicos (76). Incluso existe cierta evidencia que estos pacientes responden de una forma diferente a los esquemas clásicos de quimioterapia. Así en el estudio aleatorizado en fase III ELDA de quimioterapia adyuvante, el docetaxel semanal no resultó más efectivo que CMF y si más tóxico empeorando la calidad de vida (77).

En los tumores metastasicos la quimioterapia es la terapia de elección cuando el tumor no expresa el receptor hormonal y o expresa Her2, se hace hormonorresistente o es un tumor muy agresivo. La mayoría de los estudios son pequeños fase II o estudios retrospectivos en monoterapia estándar (43, 44). Así, con respecto a los taxanos , en un estudio la utilización en primera línea de paclitaxel en régimen semanal obtuvo en esta población una tasa de respuesta global de un 36% con aceptable tolerancia salvo la astenia y la neuropatía periférica como toxicidad limitante de dosis (42). Tanto en la esfera adyuvante como en la metastásica se recomienda para seleccionar el régimen apropiado valorar el genotipo del tumor, el potencial beneficio, la toxicidad del esquema y las expectativas del paciente en el tratamiento (78).

Los pacientes que no recibieron quimioterapia, es decir aquellos que recibieron todos o algunos de los otros tratamientos o no recibieron ninguna terapia mostraron una curvas de supervivencia diferentes a favor de los pacientes < 70 años ($p < 0.0000$). Cabe pensar que esta muestra estaría constituida en gran medida por pacientes cuya situación basal no tolerarían la quimioterapia pero la mayoría de los pacientes presentaban tumores en estadios precoces , 82.4% en pacientes < 70 años y 64.2% en los pacientes = o > 70 años y presentaban receptores hormonales positivos (72.8% en < 70 años y 70,3% en = o > 90 años) por lo que fueron tratados con terapia endocrina y sería de esperar que las curvas de supervivencia fueran similares. Sin embargo existe diferencia a favor de la supervivencia en los pacientes < 70 años lo que refleja que muchos pacientes mayores se les infratrató o no se dio terapia o la rechazó,

posiblemente por diversos factores como la edad, índice de karnofsky más bajo ($p < 0.000$) y la comorbilidad.

4. Terapia endocrina:

El beneficio del tratamiento con tamoxifeno adyuvante en los tumores hormonossensibles en el meta-análisis del EBCTCG se demuestra que el tamoxifeno adyuvante por 5 años reduce el riesgo de recurrencia y de muerte en un 39% y 31% respectivamente, independientemente de la edad (78). La introducción de los inhibidores de la aromatasa en la terapia adyuvante de las mujeres posmenopáusicas mejoró ligeramente pero significativamente la supervivencia libre de enfermedad (15, 16, 79, 80).

En este estudio al observar las curvas de supervivencia entre las dos poblaciones de nuevo es superior en el grupo < 70 años siendo el porcentaje de pacientes que recibieron terapia endocrina en los dos grupos muy similar 70.7% en < 70 años y 71.5% en los pacientes mayores ($p < 0.485$). La expresión de receptores hormonales también era similar 72.8% (< 70) vs 70.3% ($= o > 70$) pero no sobrepasando la significación ($p < 0.007$). Este resultado reflejaría una peor adecuación del plan general de tratamiento multidisciplinar, en especial de la cirugía y la radioterapia en los pacientes $= o > 70$ años ($p < 0.0000$) que influiría en el beneficio de la supervivencia con el posterior tratamiento endocrino, una peor comorbilidad en estos pacientes comparada con los pacientes de < 70 años (mayor riesgo cardiológico, arritmia, hipertensión arterial, cardiopatía e hipercolesterolemia) ($p < 0.005$) que aumentaría la toxicidad de la terapia endocrina y consecuentemente una falta de adherencia y abandono del mismo. Aunque en la curva de supervivencia se calcula sobre todos los pacientes que recibieron terapia endocrina en adyuvancia o como terapia de la enfermedad metastásica; la influencia en la curva de los pacientes con enfermedad metastásica puede ser escaso dado el pequeño número de pacientes que presenta la serie a pesar de ser significativamente mayor en los pacientes mayores (8.3% vs 4.4%) ($p < 0.002$) y tampoco es posible saber si la mayoría de los pacientes añosos con metástasis recibieron terapia endocrina.

Con respecto a los pacientes que no recibieron terapia endocrina que incluiría aquellos pacientes cuyos tumores no expresaron receptores negativos y que recibieron cualquiera de los otros tratamientos representan un 18.4% de los pacientes < 70 años y un 16.3% en los pacientes = o > 70 años cuya diferencia no es estadísticamente significativa ($p < 0.007$); las curvas de supervivencia mostraron una diferencia significativa ($p < 0.0002$).

Este grupo estaría representado en su mayoría por pacientes que no expresan receptor de estrógeno, receptor de progesterona y receptor Her2, triple negativos, que sólo tiene como opción terapéutica , aparte del tratamiento locorregional, la quimioterapia que en el grupo = o > 70 años lo recibieron un 18.4% vs 66.2% en los pacientes < 70 años , es decir hubo un porcentaje de un 79.5% del de pacientes mayores en la muestra que no lo recibieron. Tanto este factor como el frecuente mal pronóstico de estos tumores y la morbilidad mayor sobre todo hematológica anemia ($p < 0.000$), trombopenia ($p < 0.000$) y mayor riesgo de cardiológico ($p < 0.000$) y patología cardiovascular (arritmia, hipertensión arterial, cardiopatía e hipercolesterolemia) ($p < 0.000$) en los pacientes mayores, explicaría la diferencia estadística significativa a favor del grupo más joven.

5. Terapia biológica:

El principal tratamiento biológico surgió con trastuzumab un inhibidor del receptor Her2 en este tipo de tumores agresivos y posteriormente con nuevas terapias anti-Her2. Tanto en el escenario metastático como adyuvante no se han objetivado diferencias en la eficacia en cuanto a la edad. Los estudios americanos del NCCTG y NSABP B-31 de terapia con trastuzumab adyuvante encontraron un beneficio absoluto en la supervivencia libre de enfermedad a los 4 años en la población < 60 años de un 16.1% similar a otros rangos de edad (81).

En este estudio que se presenta tampoco se observó diferencia en las curvas de supervivencia de los pacientes en que se aplicó el tratamiento con trastuzumab ($p < 0.098$) y como sucede en la mayoría de los estudios la muestra de pacientes Her2 positivas fue reducida al ser un tipo de tumor menos frecuente en los tipos

histológicos de cáncer de mama y aún menos frecuente en los pacientes de > 70 años . Al ser tumores agresivos casi todos estos pacientes ya sean de cualquier grupo de edad habrán recibido varios tratamientos asociados como cirugía (conservadora o radical), radioterapia , quimioterapia y en los que expresaban también receptor hormonal, terapia endocrina. Sin embargo, no existe diferencia significativa en las dos curvas de supervivencia lo que indica que el efecto terapéutico antitumoral específico y la expresión de Her2 como factor predictivo de respuesta supera la magnitud de la influencia que pudieran tener el resto de los tratamientos y factores pronósticos que presenten los dos grupos de comparación.

En un estudio retrospectivo de 1711 pacientes tratados en terapia adyuvante se analizó 575 pacientes que expresaron Her2 y se comparó los pacientes > 70 años (7.6%) con los pacientes < 70 años (8.2%); de estos sólo un 26% de los < 70 años y ningún paciente > 70 años recibió quimioterapia y ningún paciente > 70 años recibió trastuzumab. Tanto la supervivencia libre de enfermedad como la supervivencia específica de cáncer no mostró una diferencia estadística (82). En este estudio de terapia adyuvante hubo una gran mayoría de pacientes en ambos grupos que recibieron terapia hormonal y aunque se encuentra en el análisis biológico de los tumores en pacientes mayores una baja expresión de Ki67 y una alta expresión de bcl2 con bajo índice de proliferación como factores de baja agresividad, la muestra analizada es muy pequeña para alcanzar diferencias significativas en la supervivencia. En otro estudio (80) observacional prospectivo alemán de pacientes > 65 años el beneficio a largo plazo en forma de supervivencia libre de enfermedad fue comparable al grupo más joven aunque la supervivencia global fue inferior con un riesgo cardiotoxicidad significativamente mayor pero manejable , por lo que los autores no recomiendan rechazar el tratamiento con trastuzumab basándose únicamente en la edad. En el estudio CLEOPRATA de terapia avanzada de docetaxel y trastuzumab con o sin pertuzumab realizaron un análisis por subgrupos de edad (< 65 vs > 65 años) y en ambos grupos hubo un beneficio en la supervivencia libre de progresión (65 años: HR: 0.65; 95 % CI 0.53–0.80; >65 años: HR:0.52; 95 % CI 0.31–0.86) a favor de la rama de pertuzumab. La toxicidad de disgeusia, diarrea, fatiga, astenia, emesis y pérdida de apetito fue mayor en el grupo de más edad pero paradójicamente, la neutropenia y fiebre fue menos frecuente en este grupo (83).

La curva de supervivencia sin terapia biológica muestra mejor supervivencia en los pacientes < 70 años que coincide con la global calculada para los dos grupos de pacientes ya que la proporción en la muestra total de pacientes que se trató con terapia biológica fue muy pequeña (11.4% en < 70 y 3.4% en = o > 70).

6. Terapia paliativa:

El grupo de pacientes que recibió terapia paliativa fue pequeño dado que en la muestra de este estudio la gran mayoría de los pacientes presentaban estadios precoces de la enfermedad. Tan solo 117 pacientes (7.5%) < 70 años y 72 (13.8%) = o > 70 años fueron tratados paliativamente. Las curvas de supervivencia en los dos grupos no mostraron diferencia ($p < 0.184$) probablemente no sólo por el reducido número de la muestra sino también por la poca influencia de la terapia paliativa en la supervivencia. Sin embargo, en el estudio FOCUS se valoró el impacto de la comorbilidad en la supervivencia global y en el periodo libre de recurrencia a distancia en pacientes con cáncer de mama y > 65 años, resultando que la comorbilidad se asociaba a una peor supervivencia global y que ésta empeoraba al incrementarse el número de enfermedades comorbidas (13). Por lo tanto, el pronóstico de estos pacientes no sólo depende de los factores asociados al cáncer sino también hay que tener en cuenta la comorbilidad. En los pacientes mayores es importante pues, el control de las enfermedades concomitantes y el deterioro asociado a la edad valorado por un médico geriatra.

Finalmente, la valoración de la mortalidad relacionada con el tumor mostró que en los pacientes < 70 años el porcentaje fue del 91.3% mientras que en los pacientes = o > 70 años fue del 79.1% siendo la diferencia significativa ($p < 0.0000$) (Fig.18). La mortalidad no relacionada con el tumor fue superior en los pacientes mayores (13.7% vs 5.4%).

El análisis multivariante demostró un alto riesgo de mortalidad relacionada con el tumor en la edad de 70 o más años, el estadio y la ausencia de tratamiento quirúrgico. Es decir, aquellos pacientes de 70 o más años con un estadio avanzado en los que no se realizó cirugía fueron los pacientes con mayor riesgo de mortalidad relacionada con

el tumor. Con respecto a la edad, aquellos pacientes de 70 o más años con un tumor tiene un riesgo alto de mortalidad por el tumor en el estudio presentado.

Las principales debilidades del estudio son el ser un estudio de cohortes , exceso de pacientes en estadios precoces que disminuye el número de pacientes tratados con quimioterapia y la imposibilidad de determinar la mediana de supervivencia al estar vivos por encima de la mitad de los pacientes en el tiempo de seguimiento del estudio.

CONCLUSIONES

1. Los pacientes de 70 o mayores presentan en el momento del diagnóstico una enfermedad más avanzada como consecuencia de diversos factores como son. Un incremento de la prevalencia con la edad, la falta de cribado diagnóstico, retraso en acudir al médico y la comorbilidad asociada.
2. Los pacientes de 70 o mayores reciben menos tratamiento con cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia biológica y más tratamiento paliativo. Además son más frecuentes los tratamientos incompletos, inadecuados y existe más rechazo a recibir terapia.
3. La comorbilidad en estos pacientes influye en el pronóstico en los pacientes mayores y debería tenerse en cuenta al planificar el manejo terapéutico.
4. Las enfermas de 70 o más años tienen una supervivencia significativamente inferior a las más jóvenes. Las razones de esta diferencia son difíciles de definir, pero podrían estar relacionadas tanto con el estadio más avanzado como por la terapia menos agresiva de las enfermas mayores.
5. En este estudio la gran mayoría de los pacientes presentaban tumores precoces para ambos grupos de comparación lo que significa que los tratamientos fueron en gran medida de tipo adyuvante por lo que probablemente el seguimiento de 5 años de la supervivencia, sin ser definitiva, es un buen indicador de supervivencia a más largo plazo.

TABLAS DE ESTADÍSTICA

TABLAS: 1, 2 Y 3 DE ANÁLISIS DESRIPTIVO:

TABLA 1

| | Edad | | | |
|-------------------------|-------------|---------------|------------|---------------|
| | <70 años | | >=70 años | |
| | Nº | %Col. | Nº | %Col. |
| GRADO DE DIFEREN | | | | |
| G1 | 48 | 3.1% | 12 | 2.3% |
| G2 | 1123 | 71.8% | 369 | 70.6% |
| G3 | 293 | 18.7% | 93 | 17.8% |
| Desconocido | 90 | 5.8% | 44 | 8.4% |
| No consta | 10 | .6% | 5 | 1.0% |
| Total | 1564 | 100.0% | 523 | 100.0% |
| T | | | | |
| Tis | 154 | 9.7% | 17 | 3.3% |
| T0 | 5 | .3% | 1 | .2% |
| T1 | 853 | 53.8% | 208 | 39.8% |
| T2 | 395 | 24.9% | 169 | 32.3% |
| T3 | 73 | 4.6% | 31 | 5.9% |
| T4 | 73 | 4.6% | 69 | 13.2% |
| No hay datos | 33 | 2.1% | 28 | 5.4% |
| Total | 1586 | 100.0% | 523 | 100.0% |
| N | | | | |
| N0 | 995 | 62.7% | 277 | 52.9% |
| N1 | 402 | 25.3% | 111 | 21.2% |
| N2 | 94 | 5.9% | 54 | 10.3% |
| N3 | 41 | 2.6% | 18 | 3.4% |
| No consta | 54 | 3.4% | 64 | 12.2% |
| Total | 1586 | 100.0% | 524 | 100.0% |
| M | | | | |
| M0 | 1500 | 94.9% | 451 | 86.9% |
| M1 | 69 | 4.4% | 43 | 8.3% |
| No consta | 12 | .8% | 25 | 4.8% |
| Total | 1581 | 100.0% | 519 | 100.0% |
| ESTADIO | | | | |
| 0 | 153 | 9.6% | 17 | 3.2% |
| I | 625 | 39.3% | 163 | 30.8% |
| IIA | 347 | 21.8% | 100 | 18.9% |
| IIB | 186 | 11.7% | 60 | 11.3% |
| IIIA | 106 | 6.7% | 43 | 8.1% |
| IIIB | 49 | 3.1% | 39 | 7.4% |
| IIIC | 37 | 2.3% | 24 | 4.5% |
| IV | 69 | 4.3% | 50 | 9.4% |
| Desconocido | 17 | 1.1% | 34 | 6.4% |
| Total | 1589 | 100.0% | 530 | 100.0% |
| RECEPTORES HORM | | | | |
| Negativos | 290 | 18.4% | 85 | 16.3% |
| Positivos | 1145 | 72.8% | 367 | 70.3% |
| No consta | 138 | 8.8% | 70 | 13.4% |
| Total | 1573 | 100.0% | 522 | 100.0% |
| HER2 | | | | |
| Negativos | 1119 | 71.2% | 376 | 71.8% |
| Positivos | 311 | 19.8% | 76 | 14.5% |
| No consta | 141 | 9.0% | 72 | 13.7% |
| Total | 1571 | 100.0% | 524 | 100.0% |
| Anemia | | | | |
| No | 1446 | 90.4% | 452 | 84.5% |

| | | | | | |
|-------------------|---------------------|-------------|---------------|------------|---------------|
| | Sí | 120 | 7.5% | 56 | 10.5% |
| | Desconocido | 34 | 2.1% | 27 | 5.0% |
| | Total | 1600 | 100.0% | 535 | 100.0% |
| Neutropenia | No | 1547 | 96.7% | 505 | 94.4% |
| | Sí | 18 | 1.1% | 3 | .6% |
| | Desconocido | 35 | 2.2% | 27 | 5.0% |
| | Total | 1600 | 100.0% | 535 | 100.0% |
| Trombopenia | No | 1529 | 95.6% | 484 | 90.5% |
| | Sí | 38 | 2.4% | 24 | 4.5% |
| | Desconocido | 33 | 2.1% | 27 | 5.0% |
| | Total | 1600 | 100.0% | 535 | 100.0% |
| Creatinina | <1.2 | 27 | 1.7% | 42 | 7.9% |
| | >=1.2 | 1535 | 95.9% | 463 | 86.5% |
| | Desconocido | 38 | 2.4% | 30 | 5.6% |
| | Total | 1600 | 100.0% | 535 | 100.0% |
| Bilirrubina total | <1 | 111 | 6.9% | 59 | 11.0% |
| | >=1 | 1445 | 90.3% | 443 | 82.8% |
| | Desconocido | 44 | 2.8% | 33 | 6.2% |
| | Total | 1600 | 100.0% | 535 | 100.0% |
| AST/GOT | <30 | 174 | 10.9% | 53 | 9.9% |
| | >=30 | 1386 | 86.6% | 451 | 84.3% |
| | Desconocido | 40 | 2.5% | 31 | 5.8% |
| | Total | 1600 | 100.0% | 535 | 100.0% |
| ALT/GPT | <40 | 91 | 5.7% | 30 | 5.6% |
| | >=40 | 1465 | 91.6% | 469 | 87.7% |
| | Desconocido | 44 | 2.8% | 36 | 6.7% |
| | Total | 1600 | 100.0% | 535 | 100.0% |
| CIRUGIA | No | 59 | 3.7% | 91 | 17.3% |
| | Sí | 1511 | 95.8% | 423 | 80.4% |
| | Negativa tto. | 7 | .4% | 12 | 2.3% |
| | Total | 1577 | 100.0% | 526 | 100.0% |
| ADECUACION CIRU | No | 18 | 1.2% | 39 | 7.9% |
| | Sí | 1427 | 95.7% | 389 | 78.4% |
| | No procede | 46 | 3.1% | 68 | 13.7% |
| | Total | 1491 | 100.0% | 496 | 100.0% |
| TECNICA QUIRURGI | Cirugia Conservador | 831 | 55.4% | 153 | 30.4% |
| | Mastectomía simple | 52 | 3.5% | 34 | 6.8% |
| | Mastectomía radical | 551 | 36.8% | 219 | 43.5% |
| | No procede | 65 | 4.3% | 97 | 19.3% |
| | Total | 1499 | 100.0% | 503 | 100.0% |
| GANGLIO CENTINEI | No | 1157 | 76.9% | 453 | 90.1% |
| | Sí | 343 | 22.8% | 43 | 8.5% |
| | No consta | 5 | .3% | 7 | 1.4% |
| | Total | 1505 | 100.0% | 503 | 100.0% |
| RADIOTERAPIA | No | 430 | 27.3% | 285 | 54.0% |
| | Sí | 1136 | 72.2% | 236 | 44.7% |
| | Negativa tto. | 7 | .4% | 7 | 1.3% |
| | Total | 1573 | 100.0% | 528 | 100.0% |
| QUIMIOTERAPIA | No | 524 | 33.4% | 414 | 79.5% |
| | Sí | 1040 | 66.2% | 96 | 18.4% |
| | Negativa tto. | 6 | .4% | 11 | 2.1% |
| | Total | 1570 | 100.0% | 521 | 100.0% |
| HORMONOTERAPIA | No | 450 | 28.8% | 145 | 27.6% |
| | Sí | 1107 | 70.7% | 376 | 71.5% |

| | | | | | |
|---------------------|-----------------------|-------------|---------------|------------|---------------|
| | Negativa tto. | 8 | .5% | 5 | 1.0% |
| | Total | 1565 | 100.0% | 526 | 100.0% |
| TRATAMIENTO BIO | No | 1381 | 88.4% | 500 | 95.8% |
| | Sí | 178 | 11.4% | 18 | 3.4% |
| | Negativa tto. | 4 | .3% | 4 | .8% |
| | Total | 1563 | 100.0% | 522 | 100.0% |
| TRATAMIENTO PAL | No | 1442 | 92.4% | 448 | 86.0% |
| | Sí | 117 | 7.5% | 72 | 13.8% |
| | Negativa tto. | 2 | .1% | 1 | .2% |
| | Total | 1561 | 100.0% | 521 | 100.0% |
| ADECUACION TTO | Incompleto | 122 | 8.2% | 187 | 37.2% |
| | Sí | 1347 | 90.7% | 260 | 51.7% |
| | Inadecuado | 16 | 1.1% | 56 | 11.1% |
| | Total | 1485 | 100.0% | 503 | 100.0% |
| KARNOFSKY | 40 | 2 | .1% | 3 | .6% |
| | 50 | 6 | .4% | 10 | 1.9% |
| | 60 | 14 | .9% | 27 | 5.1% |
| | 70 | 96 | 6.1% | 166 | 31.5% |
| | 80 | 556 | 35.4% | 289 | 54.8% |
| | 90 | 879 | 56.0% | 31 | 5.9% |
| | 100 | 16 | 1.0% | 1 | .2% |
| | Total | 1569 | 100.0% | 527 | 100.0% |
| RIESGO DE CARDIO | No | 1255 | 79.3% | 191 | 36.6% |
| | Sí | 327 | 20.7% | 331 | 63.4% |
| | Total | 1582 | 100.0% | 522 | 100.0% |
| Arritmia | No | 1530 | 97.6% | 464 | 89.1% |
| | Sí | 36 | 2.3% | 50 | 9.6% |
| | No consta | 2 | .1% | 7 | 1.3% |
| | Total | 1568 | 100.0% | 521 | 100.0% |
| HTA | No | 1362 | 86.7% | 261 | 50.1% |
| | Sí | 206 | 13.1% | 253 | 48.6% |
| | No consta | 3 | .2% | 7 | 1.3% |
| | Total | 1571 | 100.0% | 521 | 100.0% |
| Cardiopatía | No | 1533 | 96.9% | 422 | 80.5% |
| | Sí | 47 | 3.0% | 95 | 18.1% |
| | No consta | 2 | .1% | 7 | 1.3% |
| | Total | 1582 | 100.0% | 524 | 100.0% |
| Diabetes | No | 1506 | 95.1% | 415 | 79.2% |
| | Sí | 73 | 4.6% | 102 | 19.5% |
| | No consta | 4 | .3% | 7 | 1.3% |
| | Total | 1583 | 100.0% | 524 | 100.0% |
| Hipercolesterolemia | No | 1434 | 90.6% | 425 | 81.1% |
| | Sí | 145 | 9.2% | 92 | 17.6% |
| | No consta | 4 | .3% | 7 | 1.3% |
| | Total | 1583 | 100.0% | 524 | 100.0% |
| NEGATIVA AL TTO | No | 1482 | 99.4% | 474 | 94.6% |
| | Sí | 9 | .6% | 27 | 5.4% |
| | Total | 1491 | 100.0% | 501 | 100.0% |
| Causa de la muerte | Relacionada con el tu | 104 | 93.7% | 99 | 79.8% |
| | No relacionada con e | 6 | 5.4% | 17 | 13.7% |
| | Desconocida | 1 | .9% | 8 | 6.5% |
| | Total | 111 | 100.0% | 124 | 100.0% |
| Muerte | No | 1489 | 93.1% | 411 | 76.8% |
| | Sí | 111 | 6.9% | 124 | 23.2% |
| | Total | 1600 | 100.0% | 535 | 100.0% |

TABLA 2

| | | |
|-------------------------|----------------------------|-----------------------|
| GRADO DE DIFERENCIACION | Chi cuadrado gl Sig. | 5.957 4 .202 |
| T | Chi cuadrado gl Sig. | 102.947 6 .000 |
| N | Chi cuadrado gl Sig. | 75.612 4 .000 |
| M | Chi cuadrado gl Sig. | 50.458 2 .000 |
| ESTADIO | Chi cuadrado gl Sig. | 120.875 8 0.000 |
| RECEPTORES HORMONALES | Chi cuadrado gl Sig. | 9.838 2 .007 |
| HER2 | Chi cuadrado gl Sig. | 14.750 2 .001 |
| Anemia | Chi cuadrado gl Sig. | 17.826 2 .000 |
| Neutropenia | Chi cuadrado gl Sig. | 12.805 2 .002 |
| Trombopenia | Chi cuadrado gl Sig. | 19.962 2 .000 |
| Creatinina | Chi cuadrado gl Sig. | 64.055 2 .000 |
| Bilirrubina total | Chi cuadrado gl Sig. | 23.971 2 .000 |
| AST/GOT | Chi cuadrado gl Sig. | 13.691 2 .001 |
| ALT/GPT | Chi cuadrado gl Sig. | 17.618 2 .000 |
| CIRUGIA | Chi cuadrado gl Sig. | 126.577 2 0.000 |
| ADECUACION CIRURGICA | Chi cuadrado gl Sig. | 142.861 2 0.000 |
| TECNICA QUIRURGICA | Chi cuadrado gl | 165.959 3 |

| | | |
|--------------------|--------------|---------|
| | Sig. | 0.000 |
| GANGLIO CENTINEI | Chi cuadrado | 55.031 |
| | gl | 2 |
| | Sig. | .000 |
| RADIOTERAPIA | Chi cuadrado | 132.898 |
| | gl | 2 |
| | Sig. | 0.000 |
| QUIMIOTERAPIA | Chi cuadrado | 364.235 |
| | gl | 2 |
| | Sig. | 0.000 |
| HORMONOTERAPIA | Chi cuadrado | 1.449 |
| | gl | 2 |
| | Sig. | .485 |
| TRATAMIENTO BIO | Chi cuadrado | 31.294 |
| | gl | 2 |
| | Sig. | .000 |
| TRATAMIENTO PAL | Chi cuadrado | 19.078 |
| | gl | 2 |
| | Sig. | .000 |
| ADECUACION TTO | Chi cuadrado | 378.422 |
| | gl | 2 |
| | Sig. | 0.000 |
| KARNOFSKY | Chi cuadrado | 523.119 |
| | gl | 6 |
| | Sig. | 0.000 |
| RIESGO DE CARDIO | Chi cuadrado | 333.577 |
| | gl | 1 |
| | Sig. | 0.000 |
| Arritmia | Chi cuadrado | 67.029 |
| | gl | 2 |
| | Sig. | .000 |
| HTA | Chi cuadrado | 302.498 |
| | gl | 2 |
| | Sig. | 0.000 |
| Cardiopatía | Chi cuadrado | 158.981 |
| | gl | 2 |
| | Sig. | 0.000 |
| Diabetes | Chi cuadrado | 124.401 |
| | gl | 2 |
| | Sig. | 0.000 |
| Hipercolesterolemi | Chi cuadrado | 37.539 |
| | gl | 2 |
| | Sig. | .000 |
| NEGATIVA AL TTO | Chi cuadrado | 48.396 |
| | gl | 1 |
| | Sig. | .000 |
| Causa de la muerte | Chi cuadrado | 10.140 |
| | gl | 2 |
| | Sig. | .006 |
| Muerte | Chi cuadrado | 107.951 |
| | gl | 1 |
| | Sig. | 0.000 |

TABLA 3

Comparaciones de proporciones de columnas

| | Edad | |
|--------------------------------|-----------------|------------------|
| | <70 años (A) | >=70 años (B) |
| GRADO DE DIFERENCIACIÓN | | |
| G1 | | |
| G2 | | |
| G3 | | |
| Desconocido | | A |
| No consta | | |
| T | | |
| Tis | B | |
| T0 | | |
| T1 | B | |
| T2 | | A |
| T3 | | |
| T4 | | A |
| No hay datos | | A |
| N | | |
| N0 | B | |
| N1 | | |
| N2 | | A |
| N3 | | |
| No consta | | A |
| M | | |
| M0 | B | |
| M1 | | A |
| No consta | | A |
| ESTADIO | | |
| 0 | B | |
| I | B | |
| IIA | | |
| IIB | | |
| IIIA | | |
| IIIB | | A |
| IIIC | | A |
| IV | | A |
| Desconocido | | A |
| RECEPTORES HORMONALES | | |
| Negativos | | |
| Positivos | | |
| No consta | | A |
| HER2 | | |
| Negativos | | |
| Positivos | B | |
| No consta | | A |
| Anemia | | |
| No | B | |
| Sí | | A |
| Desconocido | | A |
| Neutropenia | | |
| No | B | |
| Sí | | |
| Desconocido | | A |
| Trombopenia | | |
| No | B | |
| Sí | | A |
| Desconocido | | A |
| Creatinina | | |
| <1.2 | | A |
| >=1.2 | B | |
| Desconocido | | A |

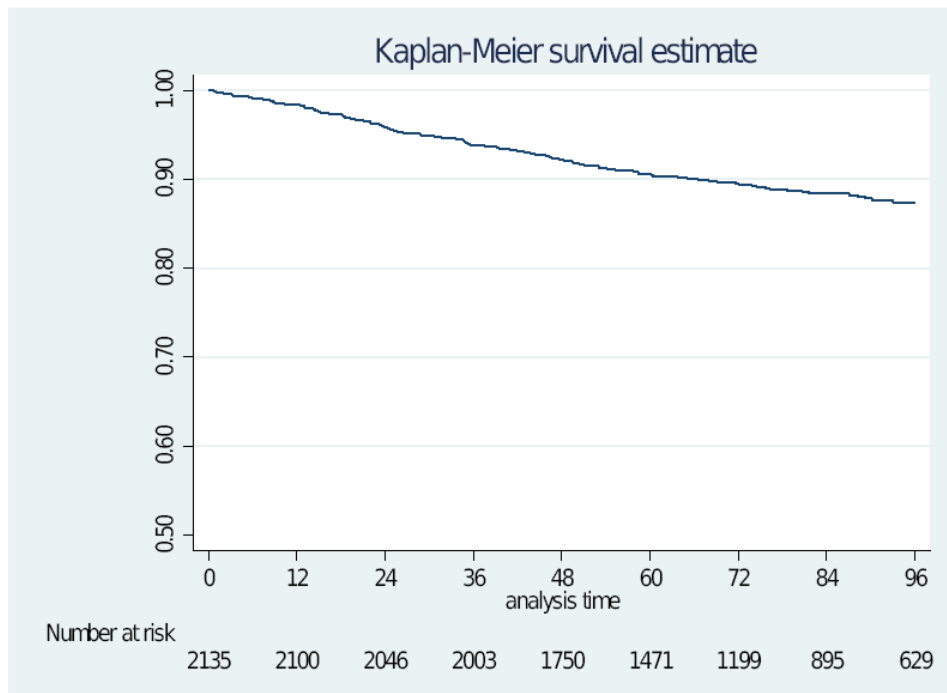
| | | | |
|-------------------|---------------------|---|---|
| Bilirrubina total | <1 | B | A |
| | >=1 | | A |
| AST/GOT | <30 | | |
| | >=30 | | A |
| ALT/GPT | <40 | B | |
| | >=40 | | A |
| CIRUGIA | No | B | A |
| | Sí | | A |
| | Negativa tto. | | A |
| ADECUACION CIRU | No | B | A |
| | Sí | | A |
| | No procede | | A |
| TECNICA QUIRURGI | Cirugia Conservador | B | |
| | Mastectomía simple | | A |
| | Mastectomía radical | | A |
| | No procede | | A |
| GANGLIO CENTINEI | No | B | A |
| | Sí | | A |
| | No consta | | A |
| RADIOTERAPIA | No | B | A |
| | Sí | | A |
| | Negativa tto. | | A |
| QUIMIOTERAPIA | No | B | A |
| | Sí | | A |
| | Negativa tto. | | A |
| HORMONOTERAPIA | No | | |
| | Sí | | |
| | Negativa tto. | | |
| TRATAMIENTO BIO | No | B | A |
| | Sí | | |
| | Negativa tto. | | |
| TRATAMIENTO PAL | No | B | |
| | Sí | | A |
| | Negativa tto. | | |
| ADECUACION TTO | Incompleto | B | A |
| | Sí | | A |
| | Inadecuado | | A |
| KARNOFSKY | 40 | B | |
| | 50 | | A |
| | 60 | | A |
| | 70 | | A |
| | 80 | | A |
| | 90 | | |
| | 100 | | |
| RIESGO DE CARDIO | No | B | |
| | Sí | | A |
| Arritmia | No | B | |
| | Sí | | A |
| | No consta | | A |
| HTA | No | B | |
| | Sí | | A |

| | | | |
|---------------------|-----------------------------|---|---|
| | No consta | | A |
| Cardiopatía | No | B | |
| | Sí | | A |
| | No consta | | A |
| Diabetes | No | B | |
| | Sí | | A |
| | No consta | | A |
| Hipercolesterolemia | No | B | |
| | Sí | | A |
| | No consta | | A |
| NEGATIVA AL TTO | No | B | |
| | Sí | | A |
| Causa de la muerte | Relacionada con el tumor | B | |
| | No relacionada con el tumor | | A |
| | Desconocida | | A |
| Muerte | No | B | |
| | Sí | | A |

A: $p < 0.05$ en < 70 años

B: $p < 0.05$ en $= o > 70$ años

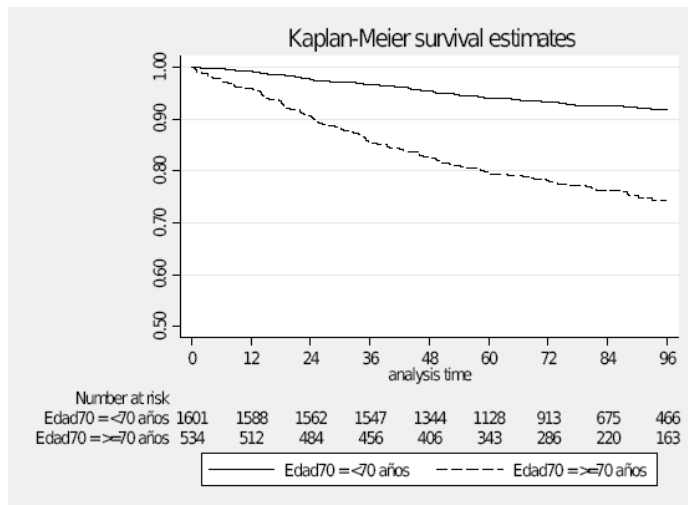
Fig 1
Supervivencia global



| Interval | Beg. Total | Deaths | Lost | Survival | Std. Error | [95% Conf. Int.] |
|----------|------------|--------|------|----------|------------|------------------|
| 0 12 | 2135 | 35 | 0 | 0.9836 | 0.0027 | 0.9772 0.9882 |
| 12 24 | 2100 | 54 | 0 | 0.9583 | 0.0043 | 0.9489 0.9660 |
| 24 36 | 2046 | 43 | 0 | 0.9382 | 0.0052 | 0.9271 0.9476 |
| 36 48 | 2003 | 33 | 220 | 0.9218 | 0.0058 | 0.9095 0.9325 |
| 48 60 | 1750 | 30 | 249 | 0.9048 | 0.0065 | 0.8912 0.9168 |
| 60 72 | 1471 | 16 | 256 | 0.8940 | 0.0070 | 0.8795 0.9069 |
| 72 84 | 1199 | 12 | 292 | 0.8838 | 0.0075 | 0.8683 0.8977 |
| 84 96 | 895 | 9 | 257 | 0.8735 | 0.0082 | 0.8565 0.8885 |
| 96 . | 629 | 3 | 626 | 0.8652 | 0.0094 | 0.8456 0.8824 |

Esta tabla muestra la supervivencia global estimada para cada año de seguimiento. Por ejemplo, la supervivencia estimada a los 5 años (mes 60) es del 90,5% (IC95%: 87,9 – 90,7%)

Fig 2
Supervivencia por grupos edad



| Interval | Beg. Total | Deaths | Lost | Survival | Std. Error | [95% Conf. Int.] | | |
|---------------------|------------|--------|------|----------|------------|------------------|--------|--------|
| <70 años | | | | | | | | |
| 0 | 12 | 1601 | 13 | 0 | 0.9919 | 0.0022 | 0.9861 | 0.9953 |
| 12 | 24 | 1588 | 26 | 0 | 0.9756 | 0.0039 | 0.9668 | 0.9821 |
| 24 | 36 | 1562 | 15 | 0 | 0.9663 | 0.0045 | 0.9562 | 0.9741 |
| 36 | 48 | 1547 | 19 | 184 | 0.9537 | 0.0053 | 0.9420 | 0.9630 |
| 48 | 60 | 1344 | 17 | 199 | 0.9406 | 0.0061 | 0.9274 | 0.9515 |
| 60 | 72 | 1128 | 9 | 206 | 0.9324 | 0.0066 | 0.9181 | 0.9442 |
| 72 | 84 | 913 | 6 | 232 | 0.9253 | 0.0072 | 0.9099 | 0.9382 |
| 84 | 96 | 675 | 4 | 205 | 0.9189 | 0.0078 | 0.9021 | 0.9329 |
| 96 | . | 466 | 3 | 463 | 0.9071 | 0.0103 | 0.8848 | 0.9253 |
| >=70 años | | | | | | | | |
| 0 | 12 | 534 | 22 | 0 | 0.9588 | 0.0086 | 0.9381 | 0.9727 |
| 12 | 24 | 512 | 28 | 0 | 0.9064 | 0.0126 | 0.8783 | 0.9282 |
| 24 | 36 | 484 | 28 | 0 | 0.8539 | 0.0153 | 0.8210 | 0.8812 |
| 36 | 48 | 456 | 14 | 36 | 0.8266 | 0.0164 | 0.7916 | 0.8563 |
| 48 | 60 | 406 | 13 | 50 | 0.7984 | 0.0176 | 0.7612 | 0.8305 |
| 60 | 72 | 343 | 7 | 50 | 0.7809 | 0.0185 | 0.7421 | 0.8146 |
| 72 | 84 | 286 | 6 | 60 | 0.7626 | 0.0195 | 0.7217 | 0.7982 |
| 84 | 96 | 220 | 5 | 52 | 0.7429 | 0.0209 | 0.6993 | 0.7812 |
| 96 | . | 163 | 0 | 163 | 0.7429 | 0.0209 | 0.6993 | 0.7812 |

Log-rank test for equality of survivor functions

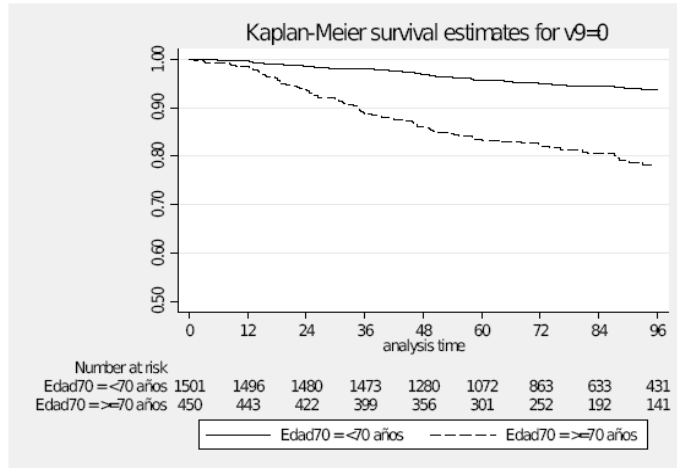
| Edad70 | Events observed | Events expected |
|-----------|-----------------|-----------------|
| <70 años | 112 | 179.13 |
| >=70 años | 123 | 55.87 |
| Total | 235 | 235.00 |

chi2(1) = 105.87
Pr>chi2 = 0.0000

Fig 3

Supervivencia tumores estadio M0

| Edad | Freq. | Percent | Cum. |
|--------------|--------------|---------------|--------|
| <70 años | 1,501 | 76.93 | 76.93 |
| >=70 años | 450 | 23.07 | 100.00 |
| Total | 1,951 | 100.00 | |



| Interval | Beg. Total | Deaths | Lost | Survival | Std. Error | [95% Conf. Int.] | | |
|---------------------|------------|--------|------|----------|------------|------------------|--------|--------|
| <70 años | | | | | | | | |
| 0 | 12 | 1501 | 5 | 0 | 0.9967 | 0.0015 | 0.9920 | 0.9986 |
| 12 | 24 | 1496 | 16 | 0 | 0.9860 | 0.0030 | 0.9786 | 0.9909 |
| 24 | 36 | 1480 | 7 | 0 | 0.9813 | 0.0035 | 0.9731 | 0.9871 |
| 36 | 48 | 1473 | 17 | 176 | 0.9693 | 0.0045 | 0.9591 | 0.9770 |
| 48 | 60 | 1280 | 15 | 193 | 0.9570 | 0.0055 | 0.9449 | 0.9665 |
| 60 | 72 | 1072 | 7 | 202 | 0.9501 | 0.0060 | 0.9369 | 0.9606 |
| 72 | 84 | 863 | 5 | 225 | 0.9438 | 0.0066 | 0.9293 | 0.9554 |
| 84 | 96 | 633 | 4 | 198 | 0.9367 | 0.0074 | 0.9204 | 0.9498 |
| 96 | . | 431 | 2 | 429 | 0.9281 | 0.0096 | 0.9068 | 0.9446 |
| >=70 años | | | | | | | | |
| 0 | 12 | 450 | 7 | 0 | 0.9844 | 0.0058 | 0.9676 | 0.9926 |
| 12 | 24 | 443 | 21 | 0 | 0.9378 | 0.0114 | 0.9111 | 0.9566 |
| 24 | 36 | 422 | 23 | 0 | 0.8867 | 0.0149 | 0.8536 | 0.9127 |
| 36 | 48 | 399 | 11 | 32 | 0.8612 | 0.0164 | 0.8255 | 0.8901 |
| 48 | 60 | 356 | 10 | 45 | 0.8354 | 0.0178 | 0.7970 | 0.8671 |
| 60 | 72 | 301 | 4 | 45 | 0.8234 | 0.0185 | 0.7836 | 0.8565 |
| 72 | 84 | 252 | 5 | 55 | 0.8050 | 0.0198 | 0.7626 | 0.8407 |
| 84 | 96 | 192 | 5 | 46 | 0.7812 | 0.0219 | 0.7345 | 0.8207 |
| 96 | . | 141 | 0 | 141 | 0.7812 | 0.0219 | 0.7345 | 0.8207 |

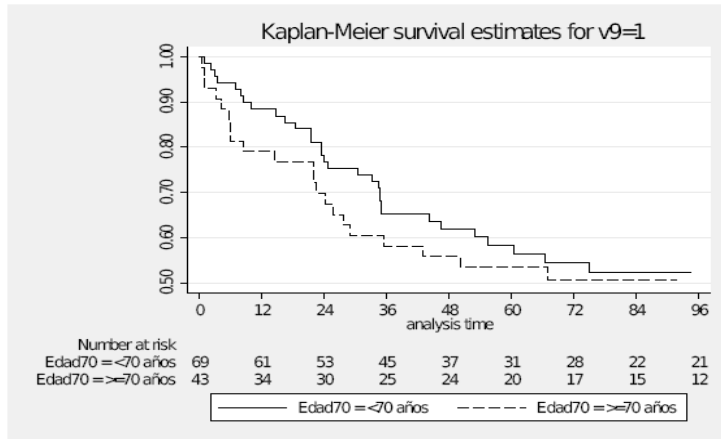
Log-rank test for equality of survivor functions

| Edad70 | Events observed | Events expected |
|--------------|-----------------|-----------------|
| <70 años | 78 | 127.46 |
| >=70 años | 86 | 36.54 |
| Total | 164 | 164.00 |

chi2(1) = 86.18
 Pr>chi2 = 0.0000 **Diferencias estadísticamente significativas**

Fig 4
Supervivencia tumores estadio M1

| Edad | Freq. | Percent | Cum. |
|--------------|------------|---------------|--------|
| <70 años | 69 | 61.61 | 61.61 |
| >=70 años | 43 | 38.39 | 100.00 |
| Total | 112 | 100.00 | |



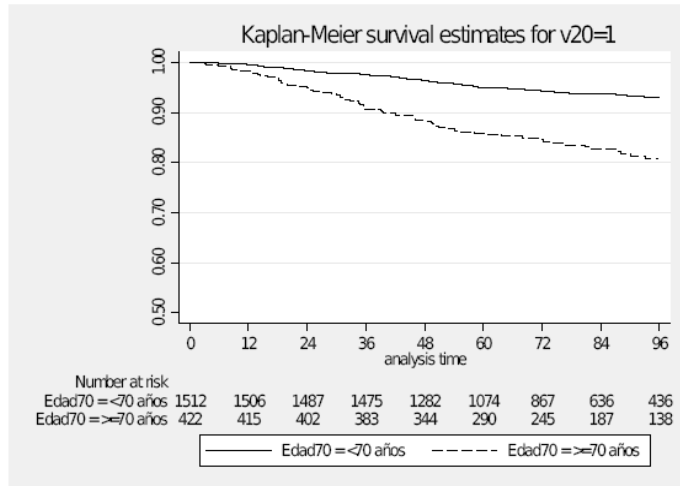
| Interval | Beg. Total | Deaths | Lost | Survival | E |
|---------------------|------------|--------|------|----------|--------|
| <70 años | | | | | |
| 0 | 12 | 69 | 8 | 0 | 0.8841 |
| 12 | 24 | 61 | 8 | 0 | 0.7681 |
| 24 | 36 | 53 | 8 | 0 | 0.6522 |
| 36 | 48 | 45 | 2 | 6 | 0.6211 |
| 48 | 60 | 37 | 2 | 4 | 0.5856 |
| 60 | 72 | 31 | 2 | 1 | 0.5472 |
| 72 | 84 | 28 | 1 | 5 | 0.5258 |
| 84 | 96 | 22 | 0 | 1 | 0.5258 |
| 96 | . | 21 | 1 | 20 | 0.4780 |
| >=70 años | | | | | |
| 0 | 12 | 43 | 9 | 0 | 0.7907 |
| 12 | 24 | 34 | 4 | 0 | 0.6977 |
| 24 | 36 | 30 | 5 | 0 | 0.5814 |
| 36 | 48 | 25 | 1 | 0 | 0.5581 |
| 48 | 60 | 24 | 1 | 3 | 0.5333 |
| 60 | 72 | 20 | 1 | 2 | 0.5053 |
| 72 | 84 | 17 | 0 | 2 | 0.5053 |
| 84 | 96 | 15 | 0 | 3 | 0.5053 |
| 96 | . | 12 | 0 | 12 | 0.5053 |

Log-rank test for equality of survivor functions

| Edad70 | Events observed | Events expected |
|--------------|-----------------|-----------------|
| <70 años | 32 | 33.61 |
| >=70 años | 21 | 19.39 |
| Total | 53 | 53.00 |

chi2(1) = 0.21
Pr>chi2 = 0.6459

Fig 5
Supervivencia con cirugía



| Edad | Freq. | Percent | Cum. |
|--------------|--------------|---------------|--------|
| <70 años | 1,512 | 78.18 | 78.18 |
| >=70 años | 422 | 21.82 | 100.00 |
| Total | 1,934 | 100.00 | |

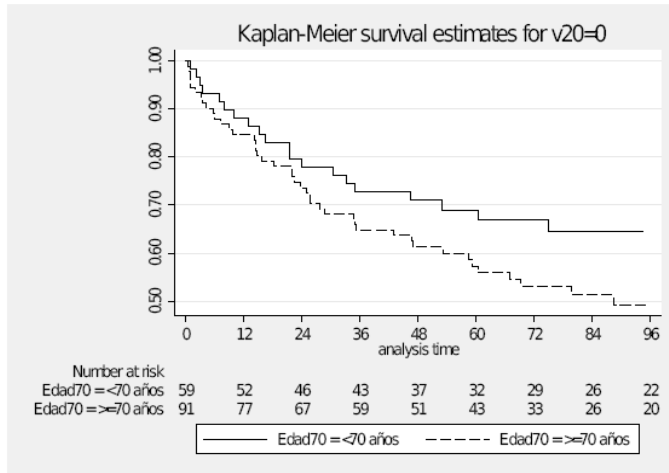
| Interval | Beg. Total | Deaths | Lost | Survival | Std. Error | [95% Conf. Int.] |
|---------------------|------------|--------|------|----------|------------|------------------|
| <70 años | | | | | | |
| 0 12 | 1512 | 6 | 0 | 0.9960 | 0.0016 | 0.9912 0.9982 |
| 12 24 | 1506 | 19 | 0 | 0.9835 | 0.0033 | 0.9756 0.9888 |
| 24 36 | 1487 | 12 | 0 | 0.9755 | 0.0040 | 0.9664 0.9822 |
| 36 48 | 1475 | 17 | 176 | 0.9636 | 0.0049 | 0.9527 0.9720 |
| 48 60 | 1282 | 16 | 192 | 0.9506 | 0.0058 | 0.9379 0.9607 |
| 60 72 | 1074 | 8 | 199 | 0.9428 | 0.0064 | 0.9289 0.9540 |
| 72 84 | 867 | 5 | 226 | 0.9365 | 0.0069 | 0.9215 0.9487 |
| 84 96 | 636 | 4 | 196 | 0.9296 | 0.0077 | 0.9128 0.9432 |
| 96 . | 436 | 3 | 433 | 0.9169 | 0.0105 | 0.8936 0.9352 |
| >=70 años | | | | | | |
| 0 12 | 422 | 7 | 0 | 0.9834 | 0.0062 | 0.9655 0.9921 |
| 12 24 | 415 | 13 | 0 | 0.9526 | 0.0103 | 0.9275 0.9692 |
| 24 36 | 402 | 19 | 0 | 0.9076 | 0.0141 | 0.8757 0.9316 |
| 36 48 | 383 | 9 | 30 | 0.8854 | 0.0156 | 0.8508 0.9124 |
| 48 60 | 344 | 10 | 44 | 0.8579 | 0.0173 | 0.8200 0.8884 |
| 60 72 | 290 | 4 | 41 | 0.8452 | 0.0182 | 0.8055 0.8773 |
| 72 84 | 245 | 5 | 53 | 0.8258 | 0.0198 | 0.7831 0.8609 |
| 84 96 | 187 | 4 | 45 | 0.8057 | 0.0217 | 0.7590 0.8443 |
| 96 . | 138 | 0 | 138 | 0.8057 | 0.0217 | 0.7590 0.8443 |

Log-rank test for equality of survivor functions

| Edad70 | Events observed | Events expected |
|--------------|-----------------|-----------------|
| <70 años | 90 | 126.47 |
| >=70 años | 71 | 34.53 |
| Total | 161 | 161.00 |

chi2(1) = 49.04
Pr>chi2 = 0.0000

Fig 6
Supervivencia sin cirugía



| Edad | Freq. | Percent | Cum. |
|-----------|-------|---------|--------|
| <70 años | 59 | 39.33 | 39.33 |
| >=70 años | 91 | 60.67 | 100.00 |
| Total | 150 | 100.00 | |

| Interval | Beg. Total | Deaths | Lost | Survival | Std. Error | [95% Conf. Int.] |
|---------------------|------------|--------|------|----------|------------|----------------------|
| <70 años | | | | | | |
| 0 | 12 | 59 | 7 | 0 | 0.8814 | 0.0421 0.7672 0.9416 |
| 12 | 24 | 52 | 6 | 0 | 0.7797 | 0.0540 0.6510 0.8656 |
| 24 | 36 | 46 | 3 | 0 | 0.7288 | 0.0579 0.5961 0.8242 |
| 36 | 48 | 43 | 1 | 5 | 0.7108 | 0.0592 0.5766 0.8093 |
| 48 | 60 | 37 | 1 | 4 | 0.6905 | 0.0609 0.5540 0.7928 |
| 60 | 72 | 32 | 1 | 2 | 0.6682 | 0.0629 0.5290 0.7748 |
| 72 | 84 | 29 | 1 | 2 | 0.6444 | 0.0650 0.5020 0.7556 |
| 84 | 96 | 26 | 0 | 4 | 0.6444 | 0.0650 0.5020 0.7556 |
| 96 | . | 22 | 0 | 22 | 0.6444 | 0.0650 0.5020 0.7556 |
| >=70 años | | | | | | |
| 0 | 12 | 91 | 14 | 0 | 0.8462 | 0.0378 0.7541 0.9059 |
| 12 | 24 | 77 | 10 | 0 | 0.7363 | 0.0462 0.6329 0.8147 |
| 24 | 36 | 67 | 8 | 0 | 0.6484 | 0.0501 0.5410 0.7367 |
| 36 | 48 | 59 | 3 | 5 | 0.6139 | 0.0512 0.5056 0.7054 |
| 48 | 60 | 51 | 3 | 5 | 0.5760 | 0.0525 0.4664 0.6709 |
| 60 | 72 | 43 | 3 | 7 | 0.5322 | 0.0543 0.4207 0.6316 |
| 72 | 84 | 33 | 1 | 6 | 0.5145 | 0.0553 0.4016 0.6162 |
| 84 | 96 | 26 | 1 | 5 | 0.4926 | 0.0571 0.3768 0.5982 |
| 96 | . | 20 | 0 | 20 | 0.4926 | 0.0571 0.3768 0.5982 |

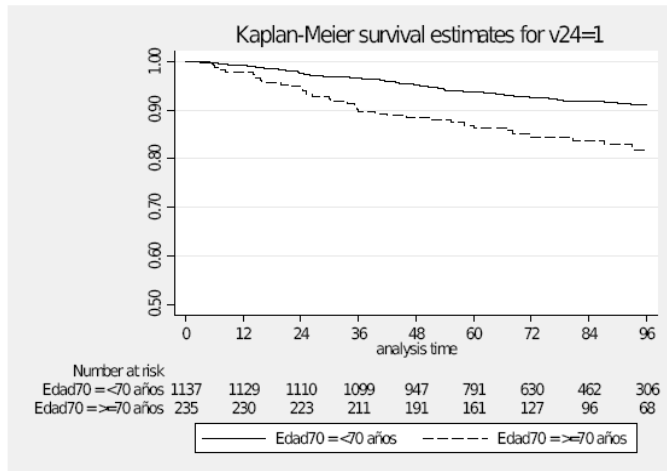
Log-rank test for equality of survivor functions

| Edad70 | Events observed | Events expected |
|-----------|-----------------|-----------------|
| <70 años | 20 | 26.03 |
| >=70 años | 43 | 36.97 |
| Total | 63 | 63.00 |

chi2(1) = 2.38
Pr>chi2 = 0.1227

Fig 7
Supervivencia pacientes con radioterapia

| Edad | Freq. | Percent | Cum. |
|--------------|--------------|---------------|--------|
| <70 años | 1,137 | 82.87 | 82.87 |
| >=70 años | 235 | 17.13 | 100.00 |
| Total | 1,372 | 100.00 | |



| Interval | Beg. Total | Deaths | Lost | Survival | Std. Error | [95% Conf. Int.] | | |
|---------------------|------------|--------|------|----------|------------|------------------|--------|--------|
| <70 años | | | | | | | | |
| 0 | 12 | 1137 | 8 | 0 | 0.9930 | 0.0025 | 0.9860 | 0.9965 |
| 12 | 24 | 1129 | 19 | 0 | 0.9763 | 0.0045 | 0.9656 | 0.9837 |
| 24 | 36 | 1110 | 11 | 0 | 0.9666 | 0.0053 | 0.9544 | 0.9756 |
| 36 | 48 | 1099 | 16 | 136 | 0.9516 | 0.0064 | 0.9372 | 0.9627 |
| 48 | 60 | 947 | 13 | 143 | 0.9374 | 0.0074 | 0.9211 | 0.9505 |
| 60 | 72 | 791 | 9 | 152 | 0.9256 | 0.0083 | 0.9075 | 0.9403 |
| 72 | 84 | 630 | 4 | 164 | 0.9189 | 0.0089 | 0.8995 | 0.9347 |
| 84 | 96 | 462 | 3 | 153 | 0.9117 | 0.0098 | 0.8905 | 0.9290 |
| 96 | . | 306 | 2 | 304 | 0.8999 | 0.0127 | 0.8718 | 0.9221 |
| >=70 años | | | | | | | | |
| 0 | 12 | 235 | 5 | 0 | 0.9787 | 0.0094 | 0.9496 | 0.9911 |
| 12 | 24 | 230 | 7 | 0 | 0.9489 | 0.0144 | 0.9118 | 0.9707 |
| 24 | 36 | 223 | 12 | 0 | 0.8979 | 0.0198 | 0.8515 | 0.9304 |
| 36 | 48 | 211 | 3 | 17 | 0.8846 | 0.0209 | 0.8362 | 0.9194 |
| 48 | 60 | 191 | 3 | 27 | 0.8696 | 0.0223 | 0.8187 | 0.9071 |
| 60 | 72 | 161 | 4 | 30 | 0.8458 | 0.0246 | 0.7902 | 0.8877 |
| 72 | 84 | 127 | 1 | 30 | 0.8382 | 0.0255 | 0.7807 | 0.8818 |
| 84 | 96 | 96 | 2 | 26 | 0.8180 | 0.0286 | 0.7538 | 0.8670 |
| 96 | . | 68 | 0 | 68 | 0.8180 | 0.0286 | 0.7538 | 0.8670 |

Log-rank test for equality of survivor functions

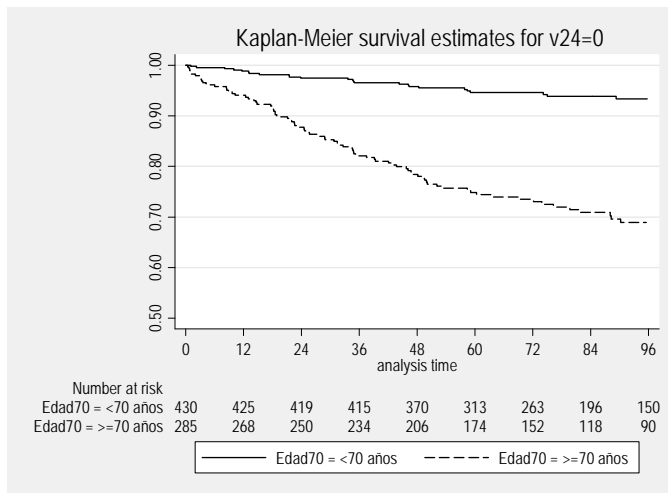
| Edad70 | Events observed | Events expected |
|--------------|-----------------|-----------------|
| <70 años | 85 | 101.45 |
| >=70 años | 37 | 20.55 |
| Total | 122 | 122.00 |

chi2(1) = 15.83
Pr>chi2 = 0.0001

Fig 8

Supervivencia pacientes sin radioterapia

| Edad | Freq. | Percent | Cum. |
|--------------|------------|---------------|--------|
| <70 años | 430 | 60.14 | 60.14 |
| >=70 años | 285 | 39.86 | 100.00 |
| Total | 715 | 100.00 | |



| Interval | Beg. Total | Deaths | Lost | Survival | Std. Error | [95% Conf. Int.] | |
|---------------------|------------|--------|------|----------|------------|------------------|--------|
| <70 años | | | | | | | |
| 0 - 12 | 430 | 5 | 0 | 0.9884 | 0.0052 | 0.9723 | 0.9951 |
| 12 - 24 | 425 | 6 | 0 | 0.9744 | 0.0076 | 0.9543 | 0.9858 |
| 24 - 36 | 419 | 4 | 0 | 0.9651 | 0.0088 | 0.9428 | 0.9788 |
| 36 - 48 | 415 | 3 | 42 | 0.9578 | 0.0097 | 0.9338 | 0.9732 |
| 48 - 60 | 370 | 4 | 53 | 0.9466 | 0.0111 | 0.9199 | 0.9646 |
| 60 - 72 | 313 | 0 | 50 | 0.9466 | 0.0111 | 0.9199 | 0.9646 |
| 72 - 84 | 263 | 2 | 65 | 0.9384 | 0.0124 | 0.9088 | 0.9586 |
| 84 - 96 | 196 | 1 | 45 | 0.9330 | 0.0135 | 0.9009 | 0.9550 |
| 96 - . | 150 | 1 | 149 | 0.9206 | 0.0181 | 0.8765 | 0.9494 |
| >=70 años | | | | | | | |
| 0 - 12 | 285 | 17 | 0 | 0.9404 | 0.0140 | 0.9058 | 0.9625 |
| 12 - 24 | 268 | 18 | 0 | 0.8772 | 0.0194 | 0.8332 | 0.9102 |
| 24 - 36 | 250 | 16 | 0 | 0.8211 | 0.0227 | 0.7714 | 0.8609 |
| 36 - 48 | 234 | 10 | 18 | 0.7846 | 0.0245 | 0.7319 | 0.8281 |
| 48 - 60 | 206 | 9 | 23 | 0.7483 | 0.0261 | 0.6926 | 0.7953 |
| 60 - 72 | 174 | 3 | 19 | 0.7346 | 0.0268 | 0.6777 | 0.7831 |
| 72 - 84 | 152 | 5 | 29 | 0.7079 | 0.0284 | 0.6481 | 0.7595 |
| 84 - 96 | 118 | 3 | 25 | 0.6878 | 0.0299 | 0.6251 | 0.7422 |
| 96 - . | 90 | 0 | 90 | 0.6878 | 0.0299 | 0.6251 | 0.7422 |

Log-rank test for equality of survivor functions

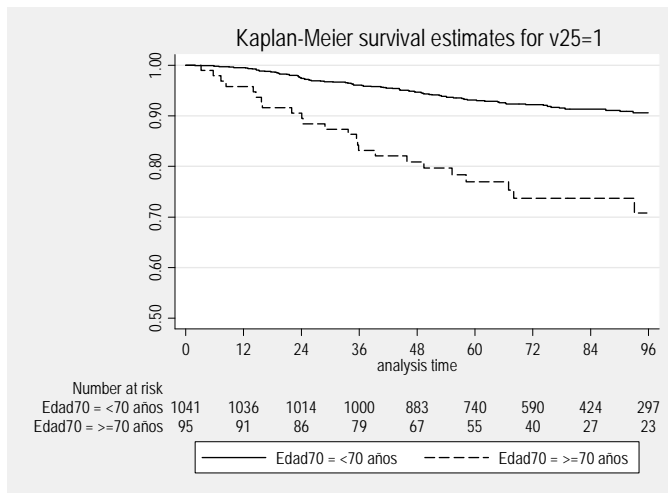
| Edad70 | Events observed | Events expected |
|--------------|-----------------|-----------------|
| <70 años | 26 | 67.09 |
| >=70 años | 81 | 39.91 |
| Total | 107 | 107.00 |

chi2(1) = 67.55
Pr>chi2 = 0.0000

Fig 9

Supervivencia pacientes con quimioterapia

| Edad | Freq. | Percent | Cum. |
|--------------|--------------|---------------|--------|
| <70 años | 1,041 | 91.64 | 91.64 |
| >=70 años | 95 | 8.36 | 100.00 |
| Total | 1,136 | 100.00 | |



| Interval | Beg. Total | Deaths | Lost | Survival | Std. Error | [95% Conf. Int.] | |
|---------------------|------------|--------|------|----------|------------|------------------|--------|
| <70 años | | | | | | | |
| 0 12 | 1041 | 5 | 0 | 0.9952 | 0.0021 | 0.9885 | 0.9980 |
| 12 24 | 1036 | 22 | 0 | 0.9741 | 0.0049 | 0.9624 | 0.9821 |
| 24 36 | 1014 | 14 | 0 | 0.9606 | 0.0060 | 0.9469 | 0.9708 |
| 36 48 | 1000 | 14 | 103 | 0.9464 | 0.0070 | 0.9308 | 0.9586 |
| 48 60 | 883 | 13 | 130 | 0.9314 | 0.0081 | 0.9137 | 0.9456 |
| 60 72 | 740 | 7 | 143 | 0.9216 | 0.0088 | 0.9025 | 0.9372 |
| 72 84 | 590 | 5 | 161 | 0.9126 | 0.0096 | 0.8918 | 0.9296 |
| 84 96 | 424 | 3 | 124 | 0.9050 | 0.0104 | 0.8823 | 0.9235 |
| 96 . | 297 | 3 | 294 | 0.8869 | 0.0146 | 0.8548 | 0.9123 |
| >=70 años | | | | | | | |
| 0 12 | 95 | 4 | 0 | 0.9579 | 0.0206 | 0.8917 | 0.9840 |
| 12 24 | 91 | 5 | 0 | 0.9053 | 0.0300 | 0.8259 | 0.9495 |
| 24 36 | 86 | 7 | 0 | 0.8316 | 0.0384 | 0.7399 | 0.8932 |
| 36 48 | 79 | 2 | 10 | 0.8091 | 0.0405 | 0.7142 | 0.8752 |
| 48 60 | 67 | 3 | 9 | 0.7703 | 0.0443 | 0.6689 | 0.8442 |
| 60 72 | 55 | 2 | 13 | 0.7385 | 0.0479 | 0.6307 | 0.8193 |
| 72 84 | 40 | 0 | 13 | 0.7385 | 0.0479 | 0.6307 | 0.8193 |
| 84 96 | 27 | 1 | 3 | 0.7095 | 0.0540 | 0.5885 | 0.8008 |
| 96 . | 23 | 0 | 23 | 0.7095 | 0.0540 | 0.5885 | 0.8008 |

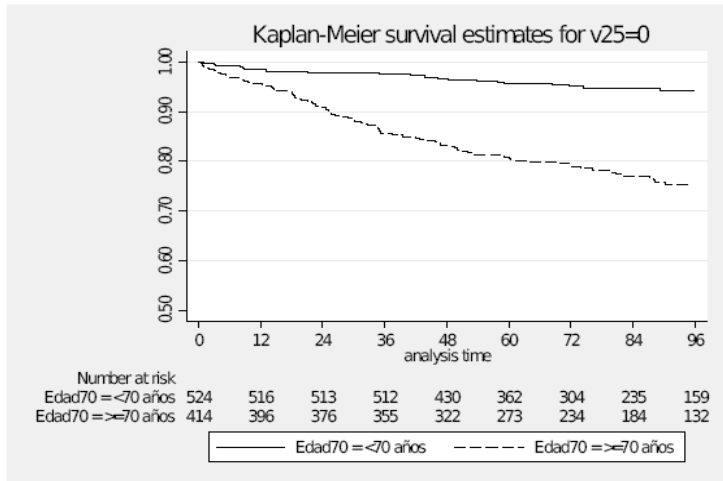
Log-rank test for equality of survivor functions

| Edad70 | Events observed | Events expected |
|--------------|-----------------|-----------------|
| <70 años | 86 | 101.69 |
| >=70 años | 24 | 8.31 |
| Total | 110 | 110.00 |

chi2(1) = 32.23
Pr>chi2 = 0.0000

Fig 10
Supervivencia pacientes sin quimioterapia

| Edad | Freq. | Percent | Cum. |
|--------------|------------|---------------|--------|
| <70 años | 524 | 55.86 | 55.86 |
| >=70 años | 414 | 44.14 | 100.00 |
| Total | 938 | 100.00 | |



| Interval | Beg. Total | Deaths | Lost | Survival | Std. Error | [95% Conf. Int.] |
|---------------------|------------|--------|------|----------|------------|----------------------|
| <70 años | | | | | | |
| 0 | 12 | 524 | 8 | 0 | 0.9847 | 0.0054 0.9697 0.9923 |
| 12 | 24 | 516 | 3 | 0 | 0.9790 | 0.0063 0.9624 0.9883 |
| 24 | 36 | 513 | 1 | 0 | 0.9771 | 0.0065 0.9600 0.9869 |
| 36 | 48 | 512 | 5 | 77 | 0.9668 | 0.0079 0.9471 0.9792 |
| 48 | 60 | 430 | 4 | 64 | 0.9571 | 0.0092 0.9348 0.9719 |
| 60 | 72 | 362 | 2 | 56 | 0.9513 | 0.0100 0.9273 0.9675 |
| 72 | 84 | 304 | 1 | 68 | 0.9478 | 0.0106 0.9225 0.9650 |
| 84 | 96 | 235 | 1 | 75 | 0.9430 | 0.0116 0.9154 0.9618 |
| 96 | . | 159 | 0 | 159 | 0.9430 | 0.0116 0.9154 0.9618 |
| >=70 años | | | | | | |
| 0 | 12 | 414 | 18 | 0 | 0.9565 | 0.0100 0.9319 0.9724 |
| 12 | 24 | 396 | 20 | 0 | 0.9082 | 0.0142 0.8761 0.9324 |
| 24 | 36 | 376 | 21 | 0 | 0.8575 | 0.0172 0.8200 0.8877 |
| 36 | 48 | 355 | 10 | 23 | 0.8325 | 0.0184 0.7928 0.8653 |
| 48 | 60 | 322 | 9 | 40 | 0.8077 | 0.0196 0.7657 0.8429 |
| 60 | 72 | 273 | 5 | 34 | 0.7919 | 0.0205 0.7484 0.8288 |
| 72 | 84 | 234 | 6 | 44 | 0.7695 | 0.0218 0.7233 0.8091 |
| 84 | 96 | 184 | 4 | 48 | 0.7503 | 0.0233 0.7011 0.7926 |
| 96 | . | 132 | 0 | 132 | 0.7503 | 0.0233 0.7011 0.7926 |

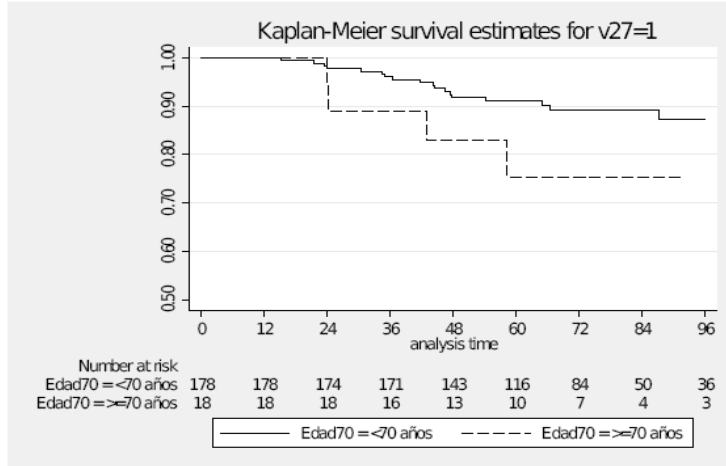
Log-rank test for equality of survivor functions

| Edad70 | Events observed | Events expected |
|--------------|-----------------|-----------------|
| <70 años | 25 | 67.44 |
| >=70 años | 93 | 50.56 |
| Total | 118 | 118.00 |

chi2(1) = 62.37
Pr>chi2 = 0.0000

Fig 11
Supervivencia pacientes con tratamiento biológico

| Edad | Freq. | Percent | Cum. |
|--------------|------------|---------------|--------|
| <70 años | 178 | 90.82 | 90.82 |
| >=70 años | 18 | 9.18 | 100.00 |
| Total | 196 | 100.00 | |



| Interval | Beg. Total | Deaths | Lost | Survival | Std. Error | [95% Conf. Int.] |
|---------------------|------------|--------|------|----------|------------|------------------|
| <70 años | | | | | | |
| 12 24 | 178 | 4 | 0 | 0.9775 | 0.0111 | 0.9412 0.9915 |
| 24 36 | 174 | 3 | 0 | 0.9607 | 0.0146 | 0.9193 0.9811 |
| 36 48 | 171 | 7 | 21 | 0.9188 | 0.0208 | 0.8666 0.9511 |
| 48 60 | 143 | 1 | 26 | 0.9117 | 0.0218 | 0.8576 0.9459 |
| 60 72 | 116 | 2 | 30 | 0.8937 | 0.0249 | 0.8331 0.9331 |
| 72 84 | 84 | 0 | 34 | 0.8937 | 0.0249 | 0.8331 0.9331 |
| 84 96 | 50 | 1 | 13 | 0.8731 | 0.0317 | 0.7953 0.9228 |
| 96 . | 36 | 0 | 36 | 0.8731 | 0.0317 | 0.7953 0.9228 |
| >=70 años | | | | | | |
| 24 36 | 18 | 2 | 0 | 0.8889 | 0.0741 | 0.6242 0.9710 |
| 36 48 | 16 | 1 | 2 | 0.8296 | 0.0898 | 0.5592 0.9418 |
| 48 60 | 13 | 1 | 2 | 0.7605 | 0.1056 | 0.4772 0.9036 |
| 60 72 | 10 | 0 | 3 | 0.7605 | 0.1056 | 0.4772 0.9036 |
| 72 84 | 7 | 0 | 3 | 0.7605 | 0.1056 | 0.4772 0.9036 |
| 84 96 | 4 | 0 | 1 | 0.7605 | 0.1056 | 0.4772 0.9036 |
| 96 . | 3 | 0 | 3 | 0.7605 | 0.1056 | 0.4772 0.9036 |

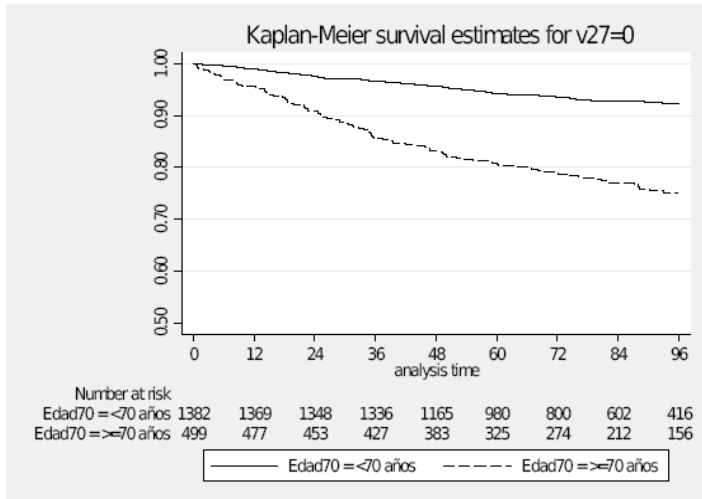
Log-rank test for equality of survivor functions

| Edad70 | Events observed | Events expected |
|--------------|-----------------|-----------------|
| <70 años | 18 | 20.15 |
| >=70 años | 4 | 1.85 |
| Total | 22 | 22.00 |

chi2(1) = 2.74
Pr>chi2 = 0.0980

Fig 12
Supervivencia pacientes sin tratamiento biológico

| Edad | Freq. | Percent | Cum. |
|--------------|--------------|---------------|--------|
| <70 años | 1,382 | 73.47 | 73.47 |
| >=70 años | 499 | 26.53 | 100.00 |
| Total | 1,881 | 100.00 | |



| Interval | Beg. Total | Deaths | Lost | Survival | Std. Error | [95% Conf. Int.] | | |
|---------------------|------------|--------|------|----------|------------|------------------|--------|--------|
| <70 años | | | | | | | | |
| 0 | 12 | 1382 | 13 | 0 | 0.9906 | 0.0026 | 0.9839 | 0.9945 |
| 12 | 24 | 1369 | 21 | 0 | 0.9754 | 0.0042 | 0.9657 | 0.9824 |
| 24 | 36 | 1348 | 12 | 0 | 0.9667 | 0.0048 | 0.9558 | 0.9750 |
| 36 | 48 | 1336 | 12 | 159 | 0.9575 | 0.0055 | 0.9453 | 0.9670 |
| 48 | 60 | 1165 | 16 | 169 | 0.9433 | 0.0064 | 0.9292 | 0.9546 |
| 60 | 72 | 980 | 7 | 173 | 0.9359 | 0.0070 | 0.9208 | 0.9482 |
| 72 | 84 | 800 | 6 | 192 | 0.9279 | 0.0076 | 0.9114 | 0.9415 |
| 84 | 96 | 602 | 3 | 183 | 0.9225 | 0.0082 | 0.9047 | 0.9371 |
| 96 | . | 416 | 3 | 413 | 0.9093 | 0.0111 | 0.8849 | 0.9287 |
| >=70 años | | | | | | | | |
| 0 | 12 | 499 | 22 | 0 | 0.9559 | 0.0092 | 0.9338 | 0.9707 |
| 12 | 24 | 477 | 24 | 0 | 0.9078 | 0.0130 | 0.8789 | 0.9301 |
| 24 | 36 | 453 | 26 | 0 | 0.8557 | 0.0157 | 0.8217 | 0.8837 |
| 36 | 48 | 427 | 11 | 33 | 0.8328 | 0.0168 | 0.7969 | 0.8629 |
| 48 | 60 | 383 | 11 | 47 | 0.8073 | 0.0179 | 0.7693 | 0.8397 |
| 60 | 72 | 325 | 7 | 44 | 0.7886 | 0.0188 | 0.7489 | 0.8229 |
| 72 | 84 | 274 | 6 | 56 | 0.7694 | 0.0200 | 0.7274 | 0.8058 |
| 84 | 96 | 212 | 5 | 51 | 0.7488 | 0.0214 | 0.7038 | 0.7880 |
| 96 | . | 156 | 0 | 156 | 0.7488 | 0.0214 | 0.7038 | 0.7880 |

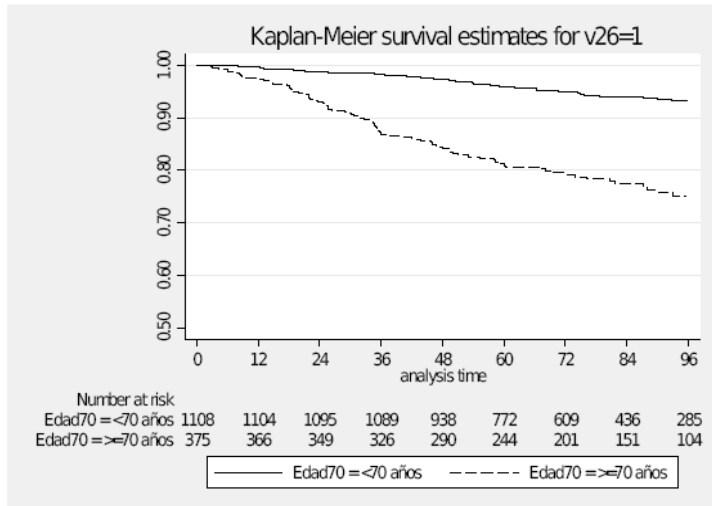
Log-rank test for equality of survivor functions

| Edad70 | Events observed | Events expected |
|--------------|-----------------|-----------------|
| <70 años | 93 | 153.05 |
| >=70 años | 112 | 51.95 |
| Total | 205 | 205.00 |

chi2(1) = 93.01
Pr>chi2 = 0.0000

Fig 13
Supervivencia pacientes con hormonoterapia

| Edad | Freq. | Percent | Cum. |
|--------------|--------------|---------------|--------|
| <70 años | 1,108 | 74.71 | 74.71 |
| >=70 años | 375 | 25.29 | 100.00 |
| Total | 1,483 | 100.00 | |



| Interval | Beg. Total | Deaths | Lost | Survival | Std. Error | [95% Conf. Int.] | | |
|---------------------|------------|--------|------|----------|------------|------------------|--------|--------|
| <70 años | | | | | | | | |
| 0 | 12 | 1108 | 4 | 0 | 0.9964 | 0.0018 | 0.9904 | 0.9986 |
| 12 | 24 | 1104 | 9 | 0 | 0.9883 | 0.0032 | 0.9799 | 0.9932 |
| 24 | 36 | 1095 | 6 | 0 | 0.9829 | 0.0039 | 0.9732 | 0.9890 |
| 36 | 48 | 1089 | 11 | 140 | 0.9722 | 0.0050 | 0.9605 | 0.9805 |
| 48 | 60 | 938 | 11 | 155 | 0.9598 | 0.0062 | 0.9457 | 0.9703 |
| 60 | 72 | 772 | 8 | 155 | 0.9488 | 0.0072 | 0.9325 | 0.9612 |
| 72 | 84 | 609 | 5 | 168 | 0.9397 | 0.0082 | 0.9213 | 0.9539 |
| 84 | 96 | 436 | 3 | 148 | 0.9319 | 0.0093 | 0.9112 | 0.9480 |
| 96 | . | 285 | 1 | 284 | 0.9254 | 0.0113 | 0.8998 | 0.9447 |
| >=70 años | | | | | | | | |
| 0 | 12 | 375 | 9 | 0 | 0.9760 | 0.0079 | 0.9544 | 0.9874 |
| 12 | 24 | 366 | 17 | 0 | 0.9307 | 0.0131 | 0.8998 | 0.9523 |
| 24 | 36 | 349 | 23 | 0 | 0.8693 | 0.0174 | 0.8308 | 0.8996 |
| 36 | 48 | 326 | 9 | 27 | 0.8443 | 0.0188 | 0.8033 | 0.8774 |
| 48 | 60 | 290 | 10 | 36 | 0.8133 | 0.0205 | 0.7691 | 0.8498 |
| 60 | 72 | 244 | 6 | 37 | 0.7916 | 0.0218 | 0.7450 | 0.8307 |
| 72 | 84 | 201 | 4 | 46 | 0.7738 | 0.0230 | 0.7247 | 0.8153 |
| 84 | 96 | 151 | 4 | 43 | 0.7499 | 0.0252 | 0.6963 | 0.7955 |
| 96 | . | 104 | 0 | 104 | 0.7499 | 0.0252 | 0.6963 | 0.7955 |

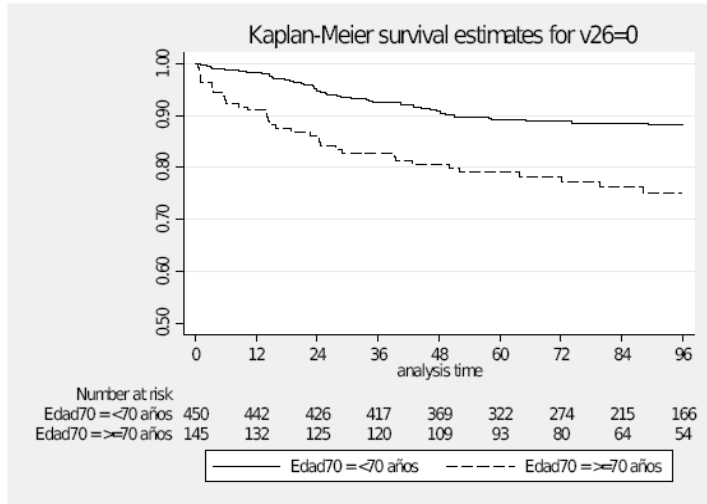
Log-rank test for equality of survivor functions

| Edad70 | Events observed | Events expected |
|--------------|-----------------|-----------------|
| <70 años | 58 | 105.98 |
| >=70 años | 82 | 34.02 |
| Total | 140 | 140.00 |

chi2(1) = 89.43
Pr>chi2 = 0.0000

Fig 14
Supervivencia pacientes sin hormonoterapia

| Edad | Freq. | Percent | Cum. |
|--------------|------------|---------------|--------|
| <70 años | 450 | 75.63 | 75.63 |
| >=70 años | 145 | 24.37 | 100.00 |
| Total | 595 | 100.00 | |



| Interval | Beg. Total | Deaths | Lost | Survival | Std. Error | [95% Conf. Int.] | | |
|---------------------|------------|--------|------|----------|------------|------------------|--------|--------|
| <70 años | | | | | | | | |
| 0 | 12 | 450 | 8 | 0 | 0.9822 | 0.0062 | 0.9648 | 0.9911 |
| 12 | 24 | 442 | 16 | 0 | 0.9467 | 0.0106 | 0.9215 | 0.9639 |
| 24 | 36 | 426 | 9 | 0 | 0.9267 | 0.0123 | 0.8984 | 0.9473 |
| 36 | 48 | 417 | 8 | 40 | 0.9080 | 0.0137 | 0.8771 | 0.9314 |
| 48 | 60 | 369 | 6 | 41 | 0.8924 | 0.0149 | 0.8592 | 0.9181 |
| 60 | 72 | 322 | 1 | 47 | 0.8894 | 0.0151 | 0.8557 | 0.9156 |
| 72 | 84 | 274 | 1 | 58 | 0.8857 | 0.0155 | 0.8513 | 0.9126 |
| 84 | 96 | 215 | 1 | 48 | 0.8811 | 0.0161 | 0.8454 | 0.9090 |
| 96 | . | 166 | 2 | 164 | 0.8601 | 0.0215 | 0.8118 | 0.8968 |
| >=70 años | | | | | | | | |
| 0 | 12 | 145 | 13 | 0 | 0.9103 | 0.0237 | 0.8506 | 0.9469 |
| 12 | 24 | 132 | 7 | 0 | 0.8621 | 0.0286 | 0.7944 | 0.9087 |
| 24 | 36 | 125 | 5 | 0 | 0.8276 | 0.0314 | 0.7556 | 0.8800 |
| 36 | 48 | 120 | 3 | 8 | 0.8062 | 0.0329 | 0.7318 | 0.8619 |
| 48 | 60 | 109 | 2 | 14 | 0.7904 | 0.0341 | 0.7139 | 0.8486 |
| 60 | 72 | 93 | 1 | 12 | 0.7813 | 0.0349 | 0.7034 | 0.8411 |
| 72 | 84 | 80 | 2 | 14 | 0.7599 | 0.0371 | 0.6777 | 0.8238 |
| 84 | 96 | 64 | 1 | 9 | 0.7471 | 0.0386 | 0.6619 | 0.8138 |
| 96 | . | 54 | 0 | 54 | 0.7471 | 0.0386 | 0.6619 | 0.8138 |

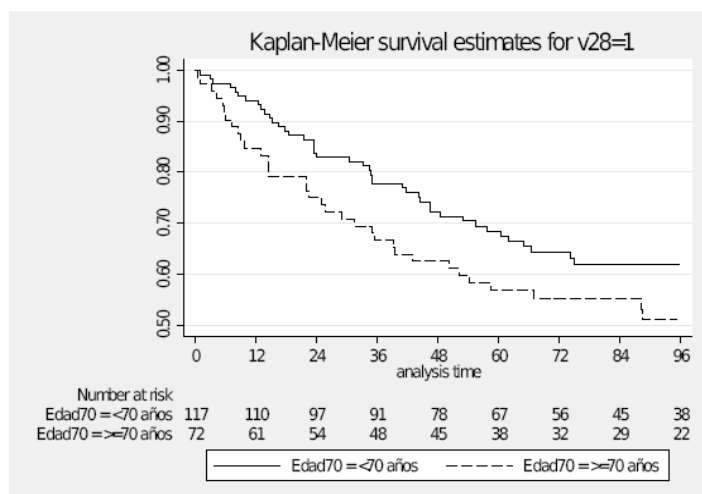
Log-rank test for equality of survivor functions

| Edad70 | Events observed | Events expected |
|--------------|-----------------|-----------------|
| <70 años | 52 | 66.34 |
| >=70 años | 34 | 19.66 |
| Total | 86 | 86.00 |

chi2(1) = 13.56
Pr>chi2 = 0.0002

Fig 15
Supervivencia pacientes con tratamiento paliativo

| Edad | Freq. | Percent | Cum. |
|--------------|------------|---------------|--------|
| <70 años | 117 | 61.90 | 61.90 |
| >=70 años | 72 | 38.10 | 100.00 |
| Total | 189 | 100.00 | |



| Interval | Beg. Total | Deaths | Lost | Survival | Std. Error | [95% Conf. Int.] |
|---------------------|------------|--------|------|----------|------------|------------------|
| <70 años | | | | | | |
| 0 12 | 117 | 7 | 0 | 0.9402 | 0.0219 | 0.8786 0.9710 |
| 12 24 | 110 | 13 | 0 | 0.8291 | 0.0348 | 0.7477 0.8862 |
| 24 36 | 97 | 6 | 0 | 0.7778 | 0.0384 | 0.6911 0.8429 |
| 36 48 | 91 | 6 | 7 | 0.7244 | 0.0415 | 0.6334 0.7965 |
| 48 60 | 78 | 4 | 7 | 0.6855 | 0.0436 | 0.5914 0.7623 |
| 60 72 | 67 | 4 | 7 | 0.6424 | 0.0459 | 0.5448 0.7243 |
| 72 84 | 56 | 2 | 9 | 0.6174 | 0.0474 | 0.5175 0.7026 |
| 84 96 | 45 | 0 | 7 | 0.6174 | 0.0474 | 0.5175 0.7026 |
| 96 . | 38 | 2 | 36 | 0.5557 | 0.0594 | 0.4319 0.6628 |
| >=70 años | | | | | | |
| 0 12 | 72 | 11 | 0 | 0.8472 | 0.0424 | 0.7411 0.9123 |
| 12 24 | 61 | 7 | 0 | 0.7500 | 0.0510 | 0.6330 0.8345 |
| 24 36 | 54 | 6 | 0 | 0.6667 | 0.0556 | 0.5452 0.7626 |
| 36 48 | 48 | 3 | 0 | 0.6250 | 0.0571 | 0.5027 0.7253 |
| 48 60 | 45 | 4 | 3 | 0.5675 | 0.0586 | 0.4450 0.6728 |
| 60 72 | 38 | 1 | 5 | 0.5515 | 0.0591 | 0.4288 0.6583 |
| 72 84 | 32 | 0 | 3 | 0.5515 | 0.0591 | 0.4288 0.6583 |
| 84 96 | 29 | 2 | 5 | 0.5099 | 0.0615 | 0.3841 0.6225 |
| 96 . | 22 | 0 | 22 | 0.5099 | 0.0615 | 0.3841 0.6225 |

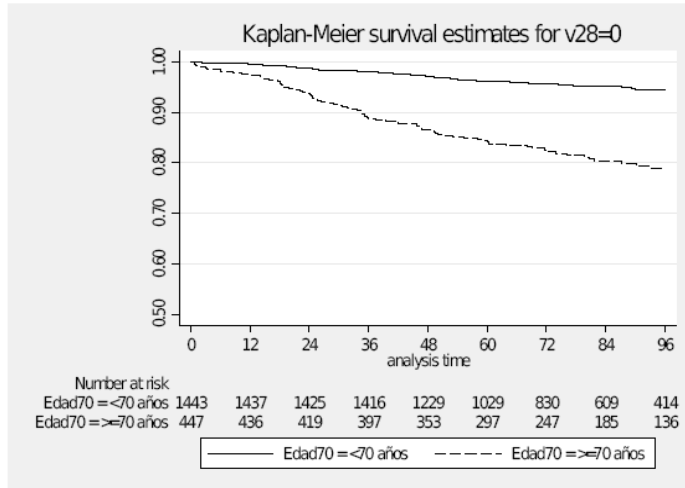
Log-rank test for equality of survivor functions

| Edad70 | Events observed | Events expected |
|--------------|-----------------|-----------------|
| <70 años | 44 | 49.63 |
| >=70 años | 34 | 28.37 |
| Total | 78 | 78.00 |

chi2(1) = 1.76
Pr>chi2 = 0.1841

Fig 16
Supervivencia pacientes sin tratamiento paliativo

| Edad | Freq. | Percent | Cum. |
|--------------|--------------|---------------|--------|
| <70 años | 1,443 | 76.35 | 76.35 |
| >=70 años | 447 | 23.65 | 100.00 |
| Total | 1,890 | 100.00 | |



| Interval | Beg. Total | Deaths | Lost | Survival | Std. Error | [95% Conf. Int.] | | |
|---------------------|------------|--------|------|----------|------------|------------------|--------|--------|
| <70 años | | | | | | | | |
| 0 | 12 | 1443 | 6 | 0 | 0.9958 | 0.0017 | 0.9908 | 0.9981 |
| 12 | 24 | 1437 | 12 | 0 | 0.9875 | 0.0029 | 0.9803 | 0.9921 |
| 24 | 36 | 1425 | 9 | 0 | 0.9813 | 0.0036 | 0.9728 | 0.9871 |
| 36 | 48 | 1416 | 13 | 174 | 0.9717 | 0.0044 | 0.9616 | 0.9792 |
| 48 | 60 | 1229 | 13 | 187 | 0.9606 | 0.0053 | 0.9486 | 0.9698 |
| 60 | 72 | 1029 | 4 | 195 | 0.9564 | 0.0057 | 0.9438 | 0.9663 |
| 72 | 84 | 830 | 4 | 217 | 0.9511 | 0.0063 | 0.9373 | 0.9620 |
| 84 | 96 | 609 | 4 | 191 | 0.9437 | 0.0072 | 0.9277 | 0.9563 |
| 96 | . | 414 | 1 | 413 | 0.9392 | 0.0085 | 0.9201 | 0.9538 |
| >=70 años | | | | | | | | |
| 0 | 12 | 447 | 11 | 0 | 0.9754 | 0.0073 | 0.9560 | 0.9863 |
| 12 | 24 | 436 | 17 | 0 | 0.9374 | 0.0115 | 0.9106 | 0.9563 |
| 24 | 36 | 419 | 22 | 0 | 0.8881 | 0.0149 | 0.8551 | 0.9140 |
| 36 | 48 | 397 | 9 | 35 | 0.8671 | 0.0161 | 0.8318 | 0.8954 |
| 48 | 60 | 353 | 9 | 47 | 0.8434 | 0.0175 | 0.8055 | 0.8745 |
| 60 | 72 | 297 | 6 | 44 | 0.8250 | 0.0187 | 0.7849 | 0.8583 |
| 72 | 84 | 247 | 6 | 56 | 0.8024 | 0.0203 | 0.7590 | 0.8388 |
| 84 | 96 | 185 | 3 | 46 | 0.7875 | 0.0217 | 0.7413 | 0.8265 |
| 96 | . | 136 | 0 | 136 | 0.7875 | 0.0217 | 0.7413 | 0.8265 |

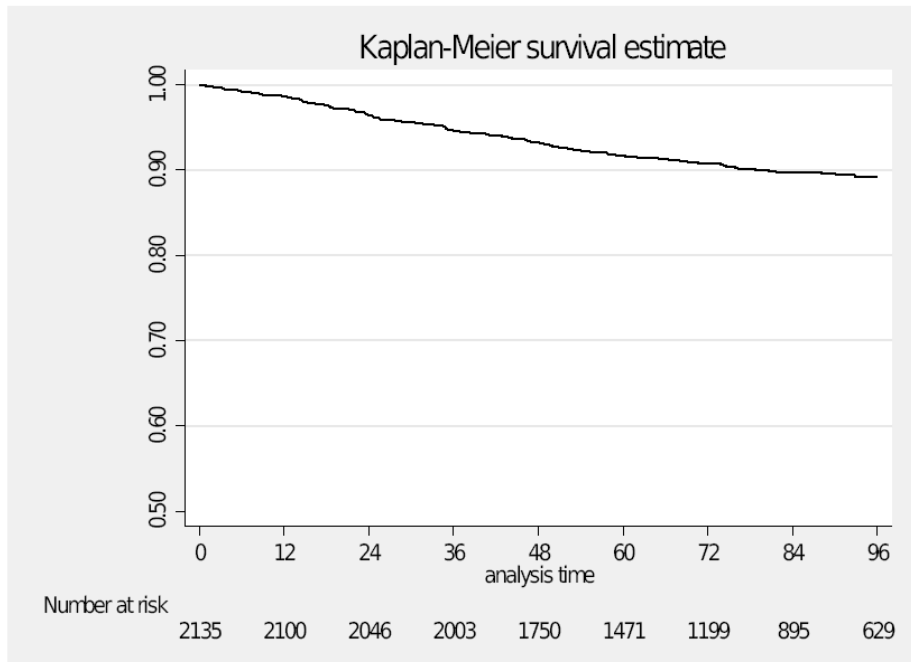
Log-rank test for equality of survivor functions

| Edad70 | Events observed | Events expected |
|--------------|-----------------|-----------------|
| <70 años | 66 | 115.10 |
| >=70 años | 83 | 33.90 |
| Total | 149 | 149.00 |

chi2(1) = 92.08
Pr>chi2 = 0.0000

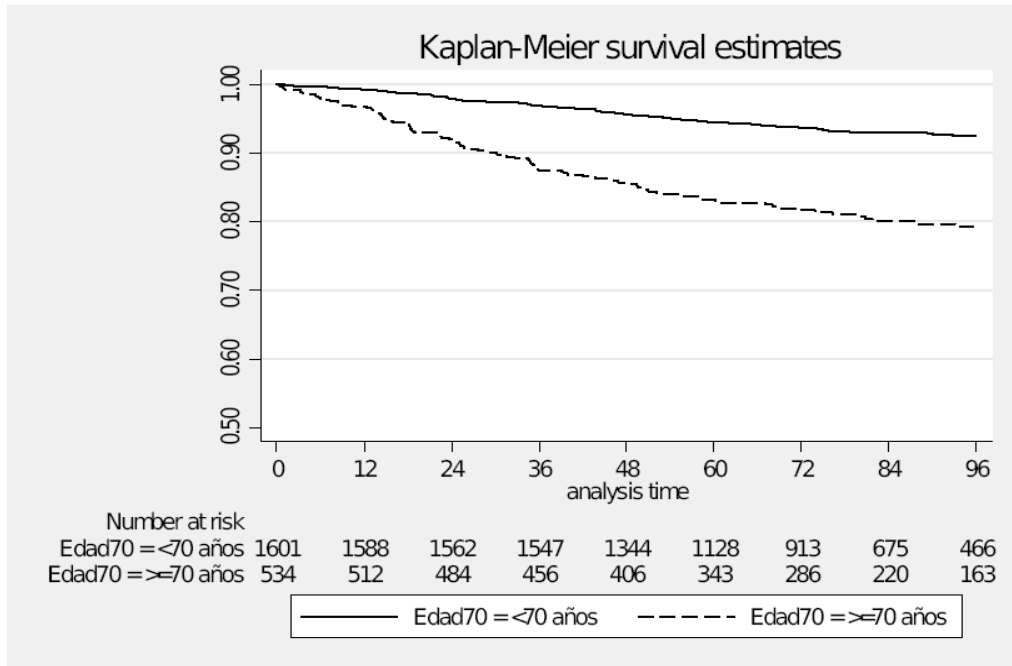
Fig 17
Mortalidad relacionada con el tumor

Global



| Interval | Beg. Total | Deaths | Lost | Survival | Std. Error | [95% Conf. Int.] |
|----------|------------|--------|------|----------|------------|------------------|
| 0 12 | 2135 | 29 | 6 | 0.9864 | 0.0025 | 0.9805 0.9905 |
| 12 24 | 2100 | 47 | 7 | 0.9643 | 0.0040 | 0.9555 0.9714 |
| 24 36 | 2046 | 39 | 4 | 0.9459 | 0.0049 | 0.9354 0.9547 |
| 36 48 | 2003 | 28 | 225 | 0.9319 | 0.0055 | 0.9202 0.9419 |
| 48 60 | 1750 | 26 | 253 | 0.9170 | 0.0061 | 0.9040 0.9282 |
| 60 72 | 1471 | 15 | 257 | 0.9067 | 0.0066 | 0.8928 0.9189 |
| 72 84 | 1199 | 11 | 293 | 0.8972 | 0.0071 | 0.8823 0.9104 |
| 84 96 | 895 | 5 | 261 | 0.8914 | 0.0076 | 0.8756 0.9053 |
| 96 . | 629 | 3 | 626 | 0.8829 | 0.0089 | 0.8641 0.8992 |

Fig 18
Mortalidad relacionada con el tumor
 Por grupos de edad



| Interval | Beg. Total | Deaths | Lost | Survival | Std. Error | [95% Conf. Int.] | | |
|---------------------|------------|--------|------|----------|------------|------------------|--------|--------|
| <70 años | | | | | | | | |
| 0 | 12 | 1601 | 12 | 1 | 0.9925 | 0.0022 | 0.9868 | 0.9957 |
| 12 | 24 | 1588 | 22 | 4 | 0.9787 | 0.0036 | 0.9704 | 0.9848 |
| 24 | 36 | 1562 | 15 | 0 | 0.9693 | 0.0043 | 0.9596 | 0.9767 |
| 36 | 48 | 1547 | 19 | 184 | 0.9567 | 0.0051 | 0.9454 | 0.9657 |
| 48 | 60 | 1344 | 15 | 201 | 0.9451 | 0.0059 | 0.9324 | 0.9556 |
| 60 | 72 | 1128 | 9 | 206 | 0.9368 | 0.0064 | 0.9229 | 0.9483 |
| 72 | 84 | 913 | 6 | 232 | 0.9298 | 0.0070 | 0.9147 | 0.9423 |
| 84 | 96 | 675 | 3 | 206 | 0.9249 | 0.0075 | 0.9087 | 0.9383 |
| 96 | . | 466 | 3 | 463 | 0.9131 | 0.0101 | 0.8911 | 0.9308 |
| >=70 años | | | | | | | | |
| 0 | 12 | 534 | 17 | 5 | 0.9680 | 0.0076 | 0.9491 | 0.9800 |
| 12 | 24 | 512 | 25 | 3 | 0.9206 | 0.0118 | 0.8941 | 0.9407 |
| 24 | 36 | 484 | 24 | 4 | 0.8748 | 0.0144 | 0.8434 | 0.9002 |
| 36 | 48 | 456 | 9 | 41 | 0.8567 | 0.0153 | 0.8236 | 0.8840 |
| 48 | 60 | 406 | 11 | 52 | 0.8319 | 0.0166 | 0.7964 | 0.8617 |
| 60 | 72 | 343 | 6 | 51 | 0.8162 | 0.0175 | 0.7790 | 0.8477 |
| 72 | 84 | 286 | 5 | 61 | 0.8002 | 0.0186 | 0.7609 | 0.8338 |
| 84 | 96 | 220 | 2 | 55 | 0.7919 | 0.0193 | 0.7511 | 0.8268 |
| 96 | . | 163 | 0 | 163 | 0.7919 | 0.0193 | 0.7511 | 0.8268 |

Log-rank test for equality of survivor functions

| Edad70 | Events observed | Events expected |
|-----------|-----------------|-----------------|
| <70 años | 104 | 154.77 |
| >=70 años | 99 | 48.23 |
| Total | 203 | 203.00 |

chi2(1) = 70.13
 Pr>chi2 = 0.0000

Fig 19

Análisis Multivariante

Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects = 2028
 No. of failures = 223
 Time at risk = 154101.4145
 Log likelihood = -1510.1694
 Number of obs = 2028
 LR chi2(17) = 282.09
 Prob > chi2 = 0.0000

| _t | Haz. Ratio | Std. Err. | z | P> z | [95% Conf. Interval] |
|--------|------------|-----------|-------|-------|----------------------|
| Edad70 | 1.784807 | .3316009 | 3.12 | 0.002 | 1.240069 2.568838 |
| v10r | | | | | |
| 1 | 2.925537 | 1.811144 | 1.73 | 0.083 | .8694464 9.843925 |
| 2 | 6.573014 | 4.047822 | 3.06 | 0.002 | 1.965957 21.97633 |
| 3 | 12.8229 | 7.980732 | 4.10 | 0.000 | 3.786293 43.42683 |
| 4 | 20.02848 | 13.09497 | 4.58 | 0.000 | 5.560549 72.14039 |
| 9 | 7.046086 | 4.719569 | 2.91 | 0.004 | 1.895837 26.18755 |
| v20 | | | | | |
| 0 | 1.364268 | .2849124 | 1.49 | 0.137 | .9060154 2.0543 |
| 2 | 4.308218 | 1.883276 | 3.34 | 0.001 | 1.828972 10.14818 |
| v24 | | | | | |
| 0 | 1.109609 | .1714816 | 0.67 | 0.501 | .8196403 1.502162 |
| 2 | 2.415222 | 6.533441 | 0.33 | 0.744 | .0120327 484.7866 |
| v25 | | | | | |
| 0 | 1.355122 | .2451456 | 1.68 | 0.093 | .950591 1.931805 |
| 2 | .1109122 | .2892926 | -0.84 | 0.399 | .000668 18.41492 |
| v26 | | | | | |
| 0 | 1.425717 | .2063305 | 2.45 | 0.014 | 1.073611 1.893301 |
| 2 | 3.221054 | 4.925705 | 0.76 | 0.444 | .1608135 64.51693 |
| v28 | | | | | |
| 0 | .5337123 | .1078673 | -3.11 | 0.002 | .3591475 .7931248 |
| 2 | .9492078 | 1.457626 | -0.03 | 0.973 | .0467989 19.25248 |
| v31 | 1.269906 | .1969827 | 1.54 | 0.123 | .9369935 1.721101 |

V10: Estadio

V20: Cirugía

V24: Radioterapia

V25: Quimioterapia

V26: Hormonoterapia

V28: Terapia paliativa

V31: Riesgo cardiológico

BIBLIOGRAFIA

1. Zamora P, Espinosa E. Cáncer de mama en mujeres ancianas. Cáncer en el anciano ed: González Baron M, González Moltalvo J.I., Feliu Batlle J. 2001; capítulo 14, pag: 239-263.
2. Balducci L, Schapira DV, Cox E, et al. Breast cancer of the older woman. An annotated review. J Am Geriatr Soc. 1991;39:1113-1123.
3. Yancik R, Ries LG, Yates JW. Breast cancer in aging women : A population based study of contrast in stage , surgery and survival. Cancer . 1989; 62:976-981.
4. Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly woman with breast cancer . J Natl Cancer Inst. 2000;92:550-556.
5. Hamerman D. Toward an understanding of frailty. Ann Intern Med. 1999;130:945-950.
6. Fentiman JS, van Zijl J, Karydas J et al. Treatment of operable breast cancer in the elderly : A randomized clinical trial EORTC 10850 comparing modified radical mastectomy with tumorectomy plus tamoxifen. Eur J Cancer. 2003;39:300-308.
7. Wazer DE, Erban JK, Robert NJ, et al. Breast conservation in elderly women for clinical negative axillary lymph nodes without axillary dissection. Cancer. 1994;74:878-883.
8. Prece PE, Wood RA, Mackie CR et al. Tamoxifen as initial sole treatment of localized breast cancer in elderly women : A pilot study.Br Med J.1982;284:869-872.
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Groups. Favourable and unfavourable effects on long term survival of radiotherapy for early breast cancer : An overview of the randomized trials.Lancet. 2000;355:1757-1770.

10. Fisher B, Bryant J, Digman JJ, et al. Tamoxifen , radiation therapy or both for prevention ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancer of 1 cm or less. *J Clin Oncol.* 2002;20:4141-4149.
11. Huges KS, Schnaper L, Berry D, et al. Comparison of lumpectomy plus tamoxifen with and without radiotherapy in women 70 years of age older who have clinical stage I, estrogen receptor positive (ER+) breast carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2001;20:24.
12. Desh CE, Hillner BE, Smith TJ, et al. Should elderly receive chemotherapy for node negative breast cancer ?. A cost effectiveness analysis examining total and active life-expectancy outcome. *J Clin Oncol.*1993,11:777-782.
13. Early Breast Cancer Trialist Group. Tamoxifen for early breast cancer :An overview of the randomised trials . *Lancet.* 1998;351:1451-1467.
14. Anonymous. Anastrozol alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: First results of the ATAC randomized trial. *Lancet.* 2002;359:2131-2140.
15. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer .*N Engl J Med.* 2004; 350:1081-1094.
16. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:1793.
17. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer : preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole trial. *J Clin Oncol.* 2005;23:5138-5142.

18. Jakesz R, Jonat W, Gnant M et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years adjuvant tamoxifen : Combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial . Lancet. 2005;366:455-462.
19. Kaufmann M , Jonat W, Hilfrich J et al. Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: the ARNO 95 study. J Clin Oncol. 2007;25:2664-2672.
20. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): A randomized controlled trial . Lancet. 2007;369:559.
21. Muss HB, Woolf S, Berry D et al. Cancer and Leukemia Group B. Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. JAMA. 2005;293:1073-1081.
22. Giordano SH, Duan Z, Kuo YF, et al. Use and outcomes of adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer . J Clin Oncol. 2006;24:2750-2756.
23. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, et al. Adjuvant Cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in node positive breast cancer . N Engl J Med. 1995;332:901-906.
24. Hurria A, Brogan K, Norton L, et al. Patterns of toxicity in breast cancer patients age 65 or older receiving adjuvant chemotherapy. Proc Am Soc Clin Oncol. 2002;21:359.
25. Luque M, Arranz F, Cueva JF, et al. Breast cancer Management in the elderly. Clin Trans Oncol. Red series. 2013. DOI:10.1007/s12094-013-1113-2.

26. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, et al. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team . Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with Her2 positive early breast cancer : A four year follow up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(3):236-44.
27. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Four year follow up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol.* 2011;29(25):3366-73.
28. Costa RB, Kurra G, Greenberg L, et al. Efficacy and cardiac safety of adjuvant trastuzumab –based chemotherapy regimens for Her2-positive early breast cancer. *Ann Oncol.* 2010;21(11):2153-60.
29. Robertson JF, Todd JH, Ellis IO, et al. Comparison of mastectomy with tamoxifen for treating elderly patients with operable breast cancer . *BMJ.* 1988;297(6647):511-4.
30. Fentiman IS, Christiaens MR, Paridaens R, et al. Treatment of operable breast cancer in the elderly : A randomised clinical trial EORTC 10851 comparing tamoxifen alone with modified radical mastectomy . *Eur J Cancer.* 2003,39:309-16.
31. Hind D, Wyld L, Beverley CB, et al. Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women(70 years plus). *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD004272.
32. Ellis MJ, Ma C. letrozole in the neoadjuvant setting:The P024 trial. *Breast Cancer Res Treat .* 2007;105(Suppl 1):33-43.
33. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. IMPACT Trialist Group. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozol ,tamoxifen ,or both in combination: The immediate preoperative anastrozol ,tamoxifen or combined with tamoxifen

(IMPACT) multicenter double-blind randomized trial . J Clin Oncol. 2005;23(22):5108-16.

34. Cataliotti L, Budzar AU, Noguchi S, et al. Comparison of anastrozol versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: The Preoperative "Arimidex" Compared to tamoxifen (PROACT) trial . cancer. 2006,106(10):2095-103.

35. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, et al. Randomised phase II neoadjuvant comparison between letrozol , anastrozol and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor stage 2 to 3 breast cancer: Clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50 based intrinsic subtype-ACOSOG Z 1031.J Clin Oncol. 2011;29(17):2342-9.

36. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. Cancer. 2007,110(2): 244-54.

37. Robertson JF, Llompert-Cussac A, Rolski J, et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first line treatment for advanced breast cancer : results from thr FIRST study .J Clin Oncol. 2009;27(27):4530-5.

38. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events. A combined analysis of 3 pivotal , randomised, phase 3 trials. Eur J cancer. 2012;48:3082-92.

39. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: A prospective multicenter study. J Clin Oncol. 201,29(25):3457-65.

40. Extermann L, Boler I, Reich RR, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients. The Chemotherapy Risk Assessment Scale fir High-age Patients(CRASH) score. Cancer. 2012;118(13):3377-86.

41. Chan S, Davidson N, Juozaityte E, et al. Phase III trial of liposomal doxorubicin and cyclophosphamide compared with epirubicin and cyclophosphamide as first line therapy for metastatic breast cancer . *Ann Oncol.* 2004;15(10):1527-34.
42. Tije AJ, Smorenburg CH, Seynaeve C, et al. Weekly paclitaxel as first line chemotherapy for elderly patients with metastatic breast cancer. A multicentre phase II trial. *Eur J cancer.* 2004;40(3):352-7.
43. Bajetta E, Procopio G, Celio L, et al. Safety and efficacy of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women. *J Clin Oncol.* 2005;23(10):2155-61.
44. Baweja M, Suman VJ, Fitch TR, et al. Phase II trial with oral vinorelbine for the treatment of metastatic breast cancer in patients \geq 65 years of age: An NCCTG study. *Ann Oncol.* 2006;17(4):623-9.
45. Serrano C, Cortes J, De Mattos-Arruda L, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: A role for cardiovascular risk factors . *Ann Oncol.* 2012,23(4):897-902.
46. Bastiaaannet E, Liefers GC, de Craen Aj, et al: Breast cancer in elderly compare to younger patients in the Netherlands : Stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 124:801-807.
47. Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(7):550-6.
48. Hersman DL, Shao T, Kushi LH, et al: Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 126:529-537.

49. Kimmick GG, Peterson BL, Komblith AB, et al: Improving accrual of older persons to cancer treatment trials : A randomized trial comparing an educational intervention with standard information –CALGB 360001. *J Clin Oncol.* 2006; 23:2201-2207.
50. Jemal A, Bray F, center M, et al. *Cancer Statistics, CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
51. Vacek PM, Skelly JM. A prospective study of the use and effects of screening mammography in women aged 70 and older. *J Am Geriatr Soc.* 2015; 63(1):1-7.
52. Malmgren JA, Parikh J, Atwood MK, Kaplan HG. Improved prognosis of women aged 75 and older with mammography-detected breast cancer. *Radiology.* 2014; 273(3):686-94.
53. Burton R. letter in response: breast cancer screening of women aged 70-74. *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 145(2): 563-4.
54. Paul SK, katheria V, Hurria A. Evaluatin the older patient with cancer: understanding frailty and the geriatric assessment. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(2):120-32.
55. Wildes TM, Ruwe AP, Fournier Ch .et al. Geriatric assessment is associated with a completion of chemotherapy, toxicity and survival in older adults with cancer.*J Geriatric Oncol.* 2013;4(3):227-234.
56. Hong CC, Ambrosone CB, Goodwin PJ. Comorbidities and their management: Potencial impact on breast cancer outcomes. *Adv Exp Med Biol.*2015;862:155-75.
57. Jordan JH, Thwin SS, Lash TL, et al. Incident comorbidities and all-cause mortality among 5-year survivors of stage I and II breast cancer diagnosed at age 65 or older: a prospective-matched cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 146(2):401-9.

58. Kiderlen M, de Glas NA, Bastiaannet E, et al. Impact of comorbidity on outcome of older breast cancer patients: a FOCUS cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;145(1): 185-92.
59. Keplin HD, Pitcher BN, Ballman KV, et al. Comorbidity, chemotherapy toxicity and outcomes among older women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer on clinical trial: CALGB 49907 and CALGB 361004 (Alliance). *J Oncol Pract.* 2014;10(5): 285-291.
60. Bouchardy C, Rapiti C, Fioretta G, et al. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *J Clin Oncol.* 2003;21(19): 3580-7.
61. Eppenberger –Castori S, Moore DH jr, Thor AD, et al. Age- associated biomarker profiles of human breast cancer. *Int J Biochem Cell Biol.* 2002;34(11):1318-30.
62. Syed BM, Green AR, Paish EC, et al. Biology of primary breast cancer in older women treated by surgery: with correlation of long-term clinical outcome and comparison with their younger counterparts. *BJC.* 2013, 108.1040-1051.
63. Jenkins EO, Deal AM, Anders CK, et al. Age-specific changes in intrinsic breast cancer subtypes: A focus on older women. *The Oncologist.* 2014;19: 1076-83.
64. Schonberg MA, MarcaantonioER, Li D, et al. Breast cancer among the oldest old. Tumor characteristics, treatment choices and survival. *J Clin Oncol.* 2010;28:2038-2045.
65. Lavelle K, Sowerbutts AM, Bundred M, et al. Is lack of surgery for older breast cancer patients in the UK explained by patient choice or poor health? A prospective cohort study. *BJC.* 2014;110:573-583.

66. Pesce C, Czechura T, Winchester DJ, et al. Axillary surgery among estrogen receptor positive women 70 years of age or older with clinical stage I breast cancer 2004-2010 : a report from the national Cancer Data Base. *An Surg Oncol*. 2013;20(10): 3259-65.
67. Martelli G, Boracchi G, Ardoino I, et al. Axillary disecction versus no axillary disecction in older patients with T1N0 breast cancer: 15-year results of a randomized controlled trial. *Ann Sur*. 2012; 256(6): 920-4.
68. Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, et al. Management of elderly patients with breast cancer : updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol*. 2012;13:148-60.
69. de Glas NA, Jonker JM, Bastiaannet E, et al. Impact of omission of surgery on survival of older patients with breast cancer. *J Geriatric Oncol*. 2013;4(Suppl 1):S17.
70. Sierink JC, de Castro SM, Russell NS, et al. Treatment strategies in elderly breast cancer patients: is there a need of surgery?. *Breast*. 2014; 23(6): 793-8.
71. Smith BD, Haffty BG, Hurria A, et al. Postmastectomy radiation and survival in older women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24(30): 4901-7.
72. Tew WP, Muss HB, Kimmick GG, et al. Breast and ovarian cancer in old woman. *J Clin Oncol*. 2014;32: 2553-2561.
73. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer .Long term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol*. 2013;31:2382-2387.
74. Kunkler IH, Williams LA, Jack W, et al. Breast- conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16(3): 266-73.

75. Rovea P, Fozza A, Franco P, et al. Once-weekly hypofractionated whole-breast radiotherapy after breast conserving surgery in older patients: a potential alternative treatment schedule to daily 3-week hypofractionation.
76. Kaplan HG, Malmgren JA, Atwood MK. Adjuvant chemotherapy and differential invasive breast cancer specific survival in elderly women. *J geriatr Oncol*. 2013, 4(2): 148-56.
77. Perrone F, Nuzzo F, Di Rella F, et al. Weekly docetaxel versus CMF as adjuvant chemotherapy for older women with early breast cancer : final results of the randomised phase III ELDA study. *Ann Oncol (abstract)*. 2014; 8;564.
78. Jueckstock J, Kasch F, Jaeger B, et al. Adjuvant therapeutic decisions in elderly breast cancer patients: the role of chemotherapy in a retrospective analysis. *Arch Gynecol Obstet (abstract)*. 2015, 3.
79. Peto R, Davies G, Godwin J, et al. Effects of chemotherapy and hormonal for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials . *Lancet* . 2005; 365(9472): 1687-717.
80. Cuzick J, Sestak I, Baum M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early stage breast cancer: 10-year analysis of the ATC trial . *Lancet Oncol*. 2010, 11(12): 1135-41.
81. Syed BM, Green AR, Ellis IO, et al. Human epidermal growth receptor -2 overexpressing early operable primary breast cancer in older (> 70years) women: biology and clinical outcome in comparison with younger (< 70 years) patients. *Ann Oncol* . 2014, 25: 837-842.

82. Dall P, Lenzen G, Gohler Th, et al. Trastuzumab in the treatment of elderly patients with early breast cancer : results from an observational study in Germany. *J Geriatr Oncol* . 2015 (4): 1-8.

83. Miles D, Baselga J, Amadori D, et al. Treatment of older patients with Her2- positive metastatic breast cancer with pertuzumab, trastuzumab and docetaxel: subgroup analyses from a randomized, double blind, placebo-controlled phase III trial (CLEOPRATA). *Breast Cancer Res Treat*. 2013; 142: 89-99.