

Factores pronósticos en pacientes con cáncer de mama y metástasis cerebral como primer sitio de recurrencia

Alejandro Mohar-Betancourt, MC, D en C,^(1,2) Alberto Alvarado-Miranda, MC,⁽³⁾
 Juan Alejandro Torres-Domínguez, QFB, MSP,⁽¹⁾ Paula Cabrera, MC,⁽³⁾ Fernando Lara-Medina, MC,⁽³⁾
 Yaudim Sadid Villarreal-Gómez, MCyP,⁽¹⁾ Nancy Reynoso-Noverón, MC, D en C.⁽¹⁾

Mohar-Betancourt A, Alvarado-Miranda A, Torres-Domínguez JA, Cabrera P, Lara-Medina F, Villarreal-Gómez YS, Reynoso-Noverón N. Factores pronósticos en pacientes con cáncer de mama y metástasis cerebral como primer sitio de recurrencia. *Salud Publica Mex* 2018;60:141-150. <https://doi.org/10.21149/9082>

Mohar-Betancourt A, Alvarado-Miranda A, Torres-Domínguez JA, Cabrera P, Lara-Medina F, Villarreal-Gómez YS, Reynoso-Noverón N. Prognostic factors in patients with breast cancer and brain metastasis as the first site of recurrence. *Salud Publica Mex* 2018;60:141-150. <https://doi.org/10.21149/9082>

Resumen

Objetivo. Evaluar los factores pronósticos (características clínico-patológicas y tratamientos) en las pacientes con cáncer de mama y metástasis al sistema nervioso central (SNC) como primer sitio de afección. **Material y métodos.** Cohorte retrospectiva, formada por 125 pacientes con cáncer de mama atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología durante 2007-2015, quienes presentaron afección en el SNC como primer sitio de metástasis. A través del método Kaplan-Meier y tablas de vida se estimó la supervivencia global. El modelo de riesgos proporcionales de Cox fue utilizado para determinar los factores pronósticos. **Resultados.** La mediana de supervivencia global fue de 14.2 meses (IC95% 11.8-26.9). Pacientes clasificadas por inmunohistoquímica como triple negativo (TN) presentaron tiempos de supervivencia más cortos ($p < 0.004$) y con dos veces más riesgo de fallecer, en comparación con los otros inmunofenotipos (HR= 2.77; IC95% 1.10-6.99); asimismo, se identificó que un grado intermedio en la escala Scarff-Bloom-Richardson incrementa el riesgo de morir en pacientes con metástasis (HR=2.76; IC95% 1.17-6.51). **Conclusiones.** La metástasis al SNC continúa siendo un factor de mal pronóstico que reduce la supervivencia y

Abstract

Objective. To evaluate the prognostic factors (clinical-pathological characteristics and treatments) in patients with breast cancer and metastasis to central nervous system (CNS) as the first site of the disease. **Materials and methods.** Kaplan-Meier method and life tables were used to estimate overall survival time over a retrospective cohort of 125 breast cancer patients treated at the *Instituto Nacional de Cancerología* (INCan) during 2007-2015, who presented metastasis to the CNS as the first site of extension of the disease. The cox proportional hazards model was used to determine the prognosis factors. **Result.** The median overall survival time was 14.2 months (IC95%: 11.83-26.93). Patients with triple negative (TN), according to immunohistochemistry analysis classification, had lower survival times ($p=0.0004$) and had a risk of dying two times ($p=0.037$) higher than patients with a different immunophenotype (HR: 2.77. 95%CI: 1.10-6.99). The degree of intermediate SBR increases the risk of dying in patients with metastasis (HR 2.76, 95% CI: 1.17-6.51). **Conclusion.** CNS metastasis continues to be a poor prognostic factor that reduces survival and affects quality of life. It is recommended to monitor the early pres-

- (1) Unidad de Epidemiología, Instituto Nacional de Cancerología. Ciudad de México, México.
- (2) Instituto de Ciencias Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.
- (3) Departamento de Investigación y de Tumores Mamarios, Instituto Nacional de Cancerología. Ciudad de México, México.

Fecha de recibido: 5 de septiembre de 2017 • **Fecha de aceptado:** 11 de enero de 2018
 Autor de correspondencia: Dra. Nancy Reynoso Noverón. Instituto Nacional de Cancerología.
 Av. San Fernando 22, Col. Sección XVI. 14080 Tlalpan, Ciudad de México, México.
 Correo electrónico: nrn231002@yahoo.com.mx

afecta la calidad de vida. Se recomienda vigilar puntualmente la presencia de manifestaciones clínicas neurológicas durante el seguimiento, para una rápida intervención. Las pacientes TN tienen peor pronóstico, y las HER2+ (es decir, con resultado positivo para el receptor 2 del factor de crecimiento humano epidérmico), mejor control a mediano plazo.

Palabras clave: metástasis de la neoplasia; neoplasias de mama; sistema nervioso central; pronóstico

ence of clinical neurological manifestations during follow-up for prompt treatment. TN patients have worse prognosis and HER2+ a better control.

Keywords: neoplasm metastasis; breast neoplasms; central nervous system; prognosis

Las metástasis al sistema nervioso central (SNC) son una de las complicaciones más relevantes del cáncer debido a su potencial gravedad y a sus repercusiones en la calidad de vida y supervivencia del paciente.¹ Aunque la incidencia en el ámbito mundial está subregistrada, se considera que las metástasis al SNC ocurren en 9 a 17% de todos los tumores sólidos, según datos de 2012, y ello se asocia principalmente con el cáncer de pulmón, el melanoma y el cáncer de mama.²

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente entre las mujeres en el mundo.³ En México, para 2014, representó 20% de todos los cánceres femeninos, y la incidencia en la población de 20 años o más era de 14.80 por cada 100 000 mujeres. Algunos informes indican que en la década pasada esa incidencia fue de 35.6, y que pasó de 14.2 en 2001 a 25.2 en 2011, con afección principalmente entre mujeres mayores de 55 años, así como que la mortalidad en el país es de 15 por cada 100 000 mujeres mayores de 20 años.⁴⁻⁷

En una escala mundial, el cáncer de mama es la segunda neoplasia con mayor índice de metástasis al SNC (10-16%).⁸⁻⁹ Debido a la detección temprana y al acceso a un tratamiento óptimo, la supervivencia global de esta enfermedad se ha elevado por distintos factores; sin embargo, la frecuencia de metástasis al SNC también se han incrementado, lo que agrava el pronóstico.¹⁰⁻¹¹ Se ha informado que, de la fecha del diagnóstico de cáncer de mama a la metástasis al SNC, trascurren alrededor de 31 meses,¹² aunque entre pacientes en etapas avanzadas se registra una mediana de cinco meses.¹³

Una de las implicaciones de padecer enfermedad metastásica en el SNC es la poca respuesta al tratamiento sistémico, dado que la mayoría está basada en la quimioterapia (QT), la cual no atraviesa la barrera hematoencefálica.¹⁰

Se han identificado diversos factores de riesgo relacionados con el desarrollo de metástasis cerebrales. Entre los factores asociados con el tumor se encuentran la etapa clínica y la edad al diagnóstico, así como la presencia de subtipos moleculares agresivos, en particular del inmunofenotipo triple negativo (TN); Adicional-

mente, se ha observado que los pacientes con resultado positivo para el receptor 2 del factor de crecimiento humano epidérmico (HER2+), y que reciben tratamiento con trastuzumab y QT, tienen mayor riesgo de presentar extensión al SNC.^{9,12,14}

Pocos estudios han profundizado en la descripción de factores pronósticos, características clínicas y patológicas y la terapéutica, asociados con el desarrollo de metástasis al SNC entre pacientes con cáncer de mama en México, así como en su supervivencia. Estudios internacionales han identificado que el estado funcional y la etapa clínica al momento del diagnóstico, al igual que el subtipo molecular, son los factores pronósticos de mayor relevancia en este grupo de pacientes.^{11,12,15}

El objetivo de este estudio es evaluar los factores pronósticos (características clínicas y patológicas, y tratamientos) de pacientes con cáncer de mama y metástasis al SNC como primer sitio de extensión del cáncer.

Material y métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, el cual fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Cancerología (INCan), y que incluyó a 5 529 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama atendidas, entre 2007 y 2015, bajo la cobertura del Fondo de Protección de Gastos Catastróficos en dicho Instituto. De ellas, fueron incluidas en el análisis 125 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama en etapas tempranas (etapa IA-IIB) y localmente avanzadas (etapa IIIA-IIIC), de 18 a 81 años, y que presentaron afección del SNC como primer sitio de recurrencia durante su seguimiento. La información fue recabada mediante la revisión de expedientes clínicos, con la colaboración de capturistas previamente capacitados y estandarizados por un grupo de oncólogos especialistas en la atención del cáncer de mama. Los datos recolectados incluyeron características clínico-patológicas de las pacientes, como etapa al diagnóstico, tratamiento oncológico inicial, tipo histopatológico, perfil de inmunohistoquímica (IHQ) y estado actual de la paciente. La información fue validada

periódicamente por un epidemiólogo y un oncólogo independientes. Las evaluaciones histopatológicas fueron realizadas por patólogos dedicados a cáncer de mama. La presencia de receptores hormonales (RH) fue determinada por IHQ utilizando el *H-Score*.¹⁶ Una puntuación mayor a 10 (1 a 10% de células positivas) fue utilizada para definir la positividad de los receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP). Los casos con una puntuación menor o igual a 10 fueron clasificados como RE y RP negativos. En los casos RH positivos, se utilizó la puntuación semicuantitativa *H-score* para definir la intensidad de la expresión del receptor. Este método proporciona una puntuación global (0-300) basada en la suma ponderada del porcentaje de células con diferente intensidad de tinción (leve, moderado e intenso).¹⁷ El estado de HER2 se determinó por IHQ y se consideró negativo a aquéllos identificados como cero (sin tinción de membrana) o 1+ (débil e incompleta tinción). Los tumores se consideraron HER2+ en los casos clasificados como 3+ en la tinción de membrana, o FISH amplificado, y HER2 negativo en los casos con 0, 1+ y 2+ IHQ más FISH amplificado negativo. Se definieron cuatro subtipos de acuerdo con los resultados de la IHQ: triple negativo (RE-/RP-/HER2-), HER2 positivo (HER2+/RE-/RP-), triple positivo (RE+/RP+/HER2+) y luminales (RE+/RP+/HER-). La etapa clínica de cada paciente se llevó a cabo mediante criterios universales estandarizados, usando el sistema TNM del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), el cual se basa en el tamaño del tumor, el estado de los ganglios linfáticos y la metástasis.¹⁸ El sistema de graduación histológica de Scarff-Bloom-Richardson (SBR) se utilizó para establecer el grado de malignidad según la diferenciación celular notificada en los análisis de laboratorio,¹⁹ caso similar a lo reportado para Ki67.²⁰

Análisis estadístico

La supervivencia global se calculó considerando el intervalo desde la fecha del diagnóstico de metástasis hasta la fecha de muerte o de la última visita, siendo la muerte el evento final; los pacientes vivos se consideraron censuras.

Se realizó estadística descriptiva de las características clínicas, patológicas y de tratamiento recolectadas, y se presentaron medidas de tendencia central y dispersión en las variables cuantitativas, así como frecuencias y porcentajes en las variables cualitativas. El análisis para identificar las diferencias entre aquellas pacientes que fallecieron y las que no se realizó utilizando la prueba estadística correspondiente de acuerdo con el tipo de variable por analizar (ji cuadrada o *t* de Student). El análisis de supervivencia se llevó a cabo empleando el

método de Kaplan-Meier y tablas de vida. Se estimó el tiempo de supervivencia global (de la fecha de diagnóstico a la fecha de muerte o última consulta) y de supervivencia con metástasis (del diagnóstico de metástasis a la fecha de muerte o última consulta). Las diferencias estadísticas entre las funciones de supervivencia de las características clínicas fueron calculadas mediante la prueba de Log-Rank o Wilcoxon. Un modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustado (MRP) fue empleado para identificar las variables clínicas predictoras de la supervivencia en la población de estudio. El diagnóstico del modelo se realizó mediante el análisis de residuos y la verificación del supuesto de proporcionalidad.²¹ Se consideró estadísticamente significativa una $p \leq 0.05$. Todos los análisis fueron realizados con STATA v. 14.2.

Resultados

El análisis incluyó a 125 pacientes diagnosticadas, entre 2007 y 2015, con cáncer de mama y cuyo primer sitio de metástasis fue el SNC. La mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 47 años (P_{25} 40.59- P_{75} 54.48). El carcinoma ductal invasivo fue el tipo histológico más frecuente al presentarse en 108 pacientes (86.4%). Respecto a la etapa clínica, 112 (86.6%) pacientes fueron diagnosticadas en etapa localmente avanzada (IIB-IIIIC). El análisis de inmunohistoquímica se ilustra en el cuadro I. El 28.8% ($n=36$) tenía un subtipo luminal; 28.8% ($n=36$), TN; 25.6% ($n=32$), HER2 positivo (RH-HER2+), y 16.8% ($n=21$), triple positivo (RH+Her2+).

De las 125 mujeres que presentaron metástasis al SNC como primer sitio de recurrencia, 23% lo mostraron durante el primer año de seguimiento ($n=29$); a los tres años el porcentaje de afección del SNC fue de 80% ($n=100$).

Al estratificar por subtipos, a un año, 34% ($n=11$) de las clasificadas como HER2+ y 25% ($n=9$) de las TN ya mostraban metástasis; únicamente 14% ($n=3$) de las pacientes identificadas como triple positivo habían sido diagnosticadas como metastásicas, y a los tres años, 92% ($n=33$) de las pacientes con tumor TN y 88% ($n=28$) de aquéllas con HER2+ ya sufrían la extensión del cáncer a SNC.

Los tumores luminales y principalmente triple positivos tuvieron el menor riesgo de metástasis al SNC en los primeros tres años [69% ($n=25$) y 67% ($n=14$), respectivamente; $p < 0.016$].

El principal tratamiento primario fue la QT. El 99% de las pacientes ($n=124$) la recibieron (80.7% en el contexto neoadyuvante); 90% ($n=111$) recibió QT basada en antraciclinas y taxanos; en el caso de los HER2+ y triple positivos, se suministró trastuzumab. En 83.2% ($n=104$) de las pacientes se realizó un manejo quirúrgico

Cuadro I
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y TRATAMIENTOS RECIBIDOS. PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA, CON EL SNC
COMO PRIMER SITIO DE METÁSTASIS. INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA, MÉXICO, 2007-2015

Característica	Núm. de pacientes (%)	Característica	Núm. de pacientes (%)
*Edad		Ki67	
Media (DE), años	48 (11.0)	Menores de 15	10 (8.0)
Mediana (rango), años	47 (23-81)	15 o mayores	89 (71.2)
		Sin dato	26 (20.8)
*Tiempo de seguimiento		Quimioterapia neo/adyuvante	
Media (DE)	11.40 (13.3)	Sí	124 (99.2)
Mediana (rango)	7.07 (0.13-71.27)	No	1 (0.8)
Edad		Tipo de quimioterapia	
50 años o menores	75 (60.0)	Adyuvante	24 (19.4)
Mayores de 50 años	50 (40.0)	Neoadyuvante	100 (80.7)
Tipo histológico		Cirugía a mama	
Ductal	108 (86.4)	Sí	104 (83.2)
Lobulillar	14 (11.2)	No	21 (16.8)
Mixto	1 (0.8)	Tipo de cirugía	
Otro	2 (1.6)	Radical	95 (91.4)
Etapa clínica según avance		Conservadora	9 (8.7)
Temprana	13 (10.4)	Radioterapia adyuvante	
Localmente avanzado	112 (89.6)	Sí	102 (81.4)
SBR		No	23 (18.4)
Alto	76 (60.8)	Hormonoterapia adyuvante	
Medio	32 (25.6)	Sí	49 (39.2)
Bajo	14 (11.2)	No	76 (60.8)
Sin dato	3 (2.4)	Tratamiento paliativo	
Clasificación IHQ		Sí	98 (78.4)
RH+HER2- (Luminal)	36 (28.8)	No	27 (21.6)
RH-HER2- (Triple negativo)	36 (28.8)		
RH-HER2+ (HER2)	32 (25.6)		
RH+HER2+ (Triple positivo)	21 (16.8)		

* Son variables cuantitativas, por lo que se presenta media y desviación estándar (DE), y mediana y rango

SNC: sistema nervioso central

SBR: escala de Scarff-Bloom-Richardson

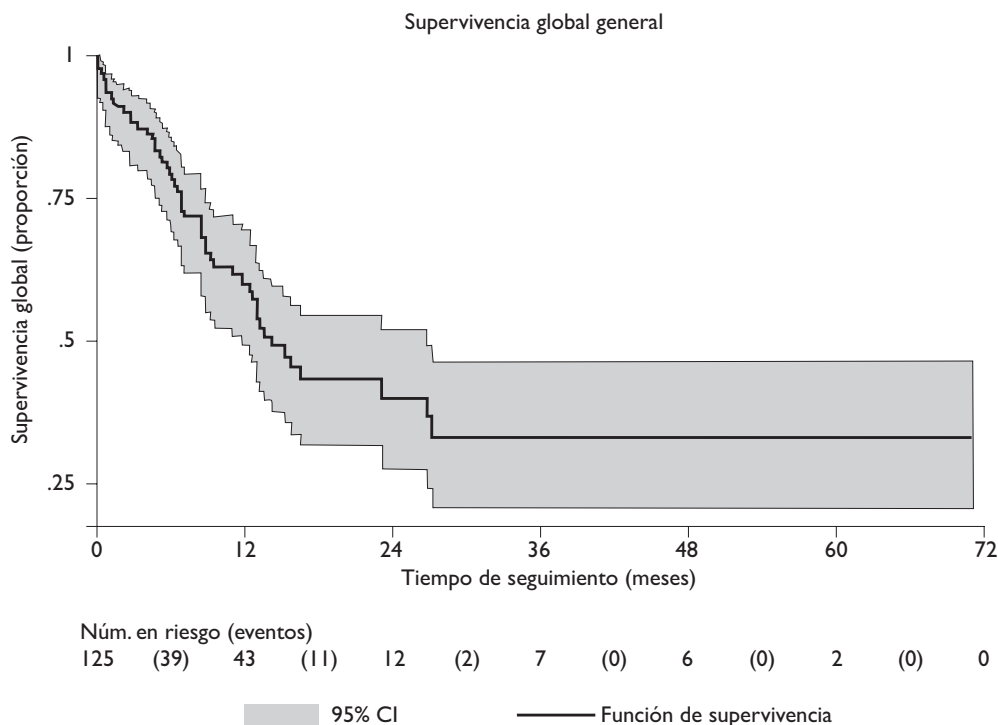
IHQ: Inmunohistoquímica

RH: receptores hormonales

HER2: receptor 2 del factor de crecimiento humano epidérmico

para el tumor primario, y 91.4% de las intervenciones consistieron en mastectomías radicales. La radioterapia adyuvante fue indicada en 81.4% (n=102) de los casos, y 39.2% (n=49) recibió hormonoterapia adyuvante (33%, tamoxifeno, y 32%, inhibidor de la aromatasa). El 78.4% (n=98) llegó a recibir algún tratamiento paliativo (cuadro I).

Un 42% (n=52) de las pacientes incluidas en el estudio habían fallecido, tomando en cuenta el periodo de estudio. La mediana de seguimiento fue de 29.6 meses (P₂₅ 21.7- P₇₅ 46.1). La mediana de supervivencia global (SG) fue de 14.2 meses (IC95% 11.83-26.93); al considerar a todas las pacientes, la supervivencia a un año fue de 59.97%, y a tres años, de 33.22% (figura 1).



SNC: sistema nervioso central
 INCan: Instituto Nacional de Cancerología

FIGURA 1. SUPERVIVENCIA GLOBAL GENERAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA, CON EL SNC COMO PRIMER SITIO DE METÁSTASIS. INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA, MÉXICO, 2007-2016

La edad al diagnóstico no mostró diferencias significativas, aunque el grupo de mujeres mayores de 50 años presentó una mediana de supervivencia mayor, en comparación con el grupo de menores de 50 años; a cinco años, las mujeres mayores de 50 años presentaban porcentajes de supervivencia superiores.

Aquellas pacientes que fueron tratadas quirúrgicamente (control local del primario) tuvieron una mayor supervivencia (16.6 meses) que aquéllas que no fueron intervenidas (11 meses). Las pacientes diagnosticadas inicialmente en etapas tempranas mostraron supervivencia de 14 meses más, en comparación con aquéllas diagnosticadas como localmente avanzadas; sin embargo, estas variables no fueron significativamente diferentes. Respecto a la hormonoterapia, se observaron mayores porcentajes de supervivencia a un año para las mujeres que recibieron dicho tratamiento de forma adyuvante ($p=0.079$) (cuadro II).

Las mujeres con clasificación de IHQ Her2+ y las triple positivo presentaron las mayores medianas de

supervivencia (26.9 y 16.6 meses, respectivamente); la menor mediana se observó en las mujeres con tumor TN (8.8 meses). La supervivencia a un año fue sustancialmente superior en las pacientes con tumor triple positivo (85.86%), en comparación con sólo 32.0% de las pacientes con TN ($p<0.004$) (figura 2).

En el cuadro III se presentan los resultados del MRP ajustado por edad al diagnóstico, cirugía y Ki67, de diagnóstico de cáncer de mama a muerte o última consulta. Las pacientes con tumores TN mostraron un riesgo tres veces mayor de morir debido a la metástasis al SNC, en comparación con las mujeres que registraron tumores luminales ($HR=2.77$; $IC95\%$ 1.10-6.99; $p=0.031$). Haber presentado tumor triple positivo fue un factor favorable, ya que esto reduce el riesgo de morir debido a la metástasis en 73% ($IC95\%$ 0.07-1.00; $p=0.051$). Asimismo, el diagnóstico en etapas localmente avanzadas incrementa el riesgo de fallecer por la afección al SNC en casi cinco veces ($HR=4.86$; $IC95\%$ 1.27; $p=0.021$). Un grado SBR intermedio acrecienta la probabilidad

Cuadro II
SUPERVIVENCIA GLOBAL DEL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA A LA FECHA DEL ÚLTIMO CONTACTO O DE LA MUERTE (MESES.) PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA, CON EL SNC COMO PRIMER SITIO DE METÁSTASIS. INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA, MÉXICO, 2007-2015

	Núm. pacientes	Núm. eventos	Mediana de supervivencia	Supervivencia a 1 año		Supervivencia a 3 años		Supervivencia a 5 años		p
				Porcentaje	IC95%	Porcentaje	IC95%	Porcentaje	IC95%	
Todas las pacientes	125	52	14.2	59.97	49.08-69.25	33.22	20.49-46.47	33.22	20.49-46.47	
Clasificación IHQ										
RH+HER-	36	11	13.5	70.21	48.52-84.11	46.07	20.65-68.34	46.07	20.65-68.34	0.0004
Triple negativo	36	22	8.83	32.02	15.02-50.46	16.47	4.56-34.87	16.47	4.56-34.87	
RH-HER+	32	14	26.93	64.29	43.56-79.07	34.11	12.37-57.50	34.11	12.37-57.50	
RH+HER+	21	5	16.57	85.86	52.91-96.41	46.95	12.98-75.59	46.95	12.95-75.59	
Etapa clínica										
Temprana	13	5	27.23	74.07	39.07-90.86	47.62	13.84-75.70	.	.	0.1897
Localmente avanzado	112	47	13.13	58.12	46.36-68.18	31.23	17.55-45.92	31.23	17.55-45.92	
SBR										
Alto	76	36	13.03	58.78	44.63-70.48	14.77	3.08-34.97	14.77	3.08-34.97	0.5336
Intermedio	32	12	16.57	57.96	35.44-75.07	42.26	19.01-63.97	42.26	19.01-63.97	
Bajo	17	3	.	69.26	31.19-89.07	
Edad al diagnóstico										
≤ 50 años	75	38	13.03	55.97	42.61-67.38	26.29	12.37-42.57	26.29	12.37-42.57	0.0863
> 50 años	50	14	23.17	67.07	46.85-81.02	46.13	22.08-67.29	46.13	22.08-67.29	
Cirugía mama										
No	21	11	11	42.55	16.45-66.72					0.2612
Sí	104	41	16.57	63.14	51.25-72.89	37.06	22.89-51.26	37.06	22.89-51.26	
Radioterapia adyuvante										
No	23	6	.	72.18	43.87-87.89	63.15	33.38-82.49	63.15	33.38-82.49	0.3022
Sí	102	46	13.03	55.55	43.39-66.11	27.29	14.42-41.87	27.29	14.42-41.87	
Hormonoterapia adyuvante										
No	76	38	12.6	50.58	37.22-62.50	27.34	13.43-43.26	27.34	13.43-43.26	0.0790
Sí	46	14	16.57	73.37	53.69-85.71	45.90	23.82-65.53	45.90	23.82-65.53	
Quimioterapia										
Adyuvante	24	8	.	68.24	41.91-84.55	51.18	23.37-73.45	51.18	23.37-73.45	0.1260
Neoadyuvante	100	43	13.13	58.23	45.78-68.78	27.18	12.99-43.53	27.18	12.99-43.53	
Ki67										
<15	10	3	26.93	88.89	43.30-98.36	0.2373
≥15	98	33	15.33	61.59	48.32-72.41	38.91	22.25-55.28	38.91	22.25-55.28	

SCN: sistema nervioso central

IINCan: Instituto Nacional de Cancerología

IHQ: inmunohistoquímica

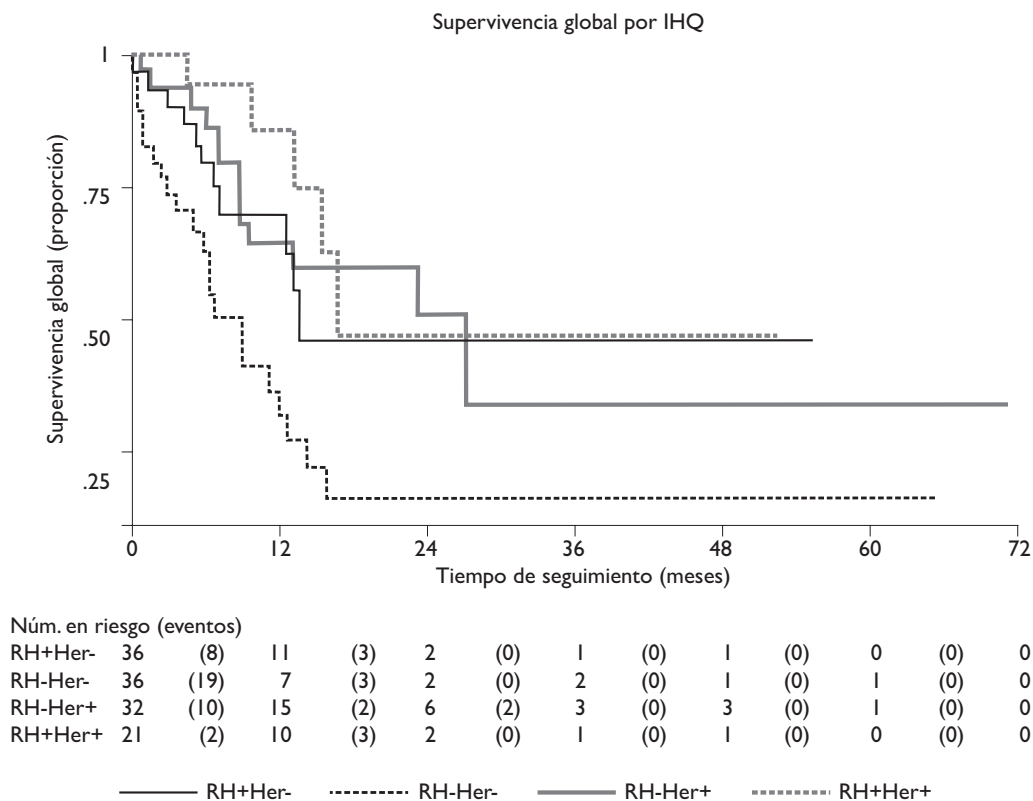
RH: receptores hormonales

HER2: receptor 2 del factor de crecimiento humano epidérmico

SBR: escala de Scarff-Bloom-Richardson

IC: intervalo de confianza

p=comparación de curvas de supervivencia, prueba Log-Rank o Wilcoxon



*Prueba estadística Wilcoxon
 SNC: sistema nervioso central
 INCa: Instituto Nacional de Cancerología
 IHQ: inmunohistoquímica
 RH: receptores hormonales
 HER2: receptor 2 del factor humano epidérmico

FIGURA 2. SUPERVIVENCIA GLOBAL POR IHQ EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA, CON EL SNC COMO PRIMER SITIO DE METÁSTASIS. INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA, MÉXICO, 2007-2016

de muerte debida a la metástasis tres veces (HR=2.76; IC95% 1.17-6.51; p=0.021), en comparación con las pacientes con un grado alto.

Veintidós pacientes (17.6%) se mantuvieron vi-vas por más de 18 meses posterior al diagnóstico de metástasis al SNC; de éstas, 11 (50.0%) presentaron subtipo HER2+, y cinco, luminal. Diecisiete (77.3%) fueron diagnosticadas en etapas localmente avanzadas, y 14 (63.6%) eran menores de 50 años al diagnóstico. Todas fueron sometidas a cirugía de mama y recibieron quimioterapia previa al desarrollo de metástasis; 18 (81.8%) tratamientos se basaron en antraciclinas y taxanos, más trastuzumab en el caso de HER2+ y triple positivos.

Discusión

Este estudio constituye una de las primeras evidencias en México para conocer los factores pronóstico en pacientes con cáncer de mama metastásico al SNC como primer sitio. El grupo de pacientes presentó una supervivencia global de 14 meses, y la supervivencia a un año fue de 60%, con una mediana de seguimiento de 29.6 meses. Presentar tumor TN es de los principales factores de mal pronóstico, ya que ello incrementa el riesgo de morir asociado con metástasis cerebral.

La supervivencia al cáncer de mama ha incrementado al paso de los años debido a múltiples factores, principalmente al avance en los tratamientos oncológi-

Cuadro III
MODELO DE RIESGOS PROPORCIONALES DE COX
AJUSTADO PARA SUPERVIVENCIA GLOBAL
DE DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA A MUERTE
EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA, CON EL SNI
COMO PRIMER SITIO DE METÁSTASIS. INSTITUTO
NACIONAL DE CANCEROLOGÍA, MÉXICO, 2007-2015

Variable	HR	IC95%	p
Edad al diagnóstico	0.99	0.95-1.03	0.673
Clasificación IHQ			
RH+HER2-	1.0	-	-
Triple negativo	2.77	1.10-6.99	0.031
RH-HER2+	0.38	0.12-1.23	0.106
RH+HER2+	0.27	0.07-1.00	0.051
Etapa clínica			
Temprana	1.0	-	-
Localmente avanzado	4.86	1.27-18.55	0.021
Cirugía de mama			
No	1.0	-	-
Sí	1.17	0.50-2.73	0.323
SBR			
Alto	1.0	-	-
Intermedio	2.76	1.17-6.51	0.021
Bajo	0.90	0.17-4.68	0.903
Ki67			
<15	1.0	-	-
≥15	1.09	0.30-3.96	0.902

Notas: Núm. observaciones = 97; Núm. eventos = 36; razón de probabilidad $X^2(9) = 24.37$; log de la probabilidad = -124.27; $\text{prob} > X^2 = 0.0037$. Diagnóstico: Harrel's C: 75.26.

SNC: sistema nervioso central

IHQ: inmunohistoquímica

RH: receptores hormonales

HER2: receptor 2 del factor de crecimiento humano epidérmico

HR: hazard ratio

SBR: escala de Scarff-Bloom-Richardson

IC: intervalo de confianza

cos, los programas de detección temprana y los cambios en el estilo de vida.^{22,23} Sin embargo, la incidencia de metástasis al SNC ha aumentado durante las últimas décadas; ello se explica parcialmente por la mejoría en las herramientas para su detección, el aumento en los casos de cáncer o el uso de tratamientos que, al prolongar la supervivencia, favorecen la aparición de este tipo de metástasis.¹¹ Aunque los estudios sobre la población

con cáncer de mama y metástasis al SNC son limitados, se han identificado varios factores pronósticos, principalmente relacionados con el estado funcional. Una calificación en Karnofsky ≤ 70 al diagnóstico, por ejemplo, se ha asociado con un mayor riesgo de muerte por metástasis al SNC.^{8,11,15,24}

Los resultados del presente estudio son similares a los datos publicados previamente por Anders y colaboradores²⁵ pues, según los resultados de su trabajo, las metástasis al SNC se presentan principalmente en mujeres que fueron diagnosticadas en etapas localmente avanzadas y con subtipos luminal y TN. En ese mismo trabajo, el tratamiento con QT fue administrado a 89% de las pacientes, en comparación con 99% de este estudio. Es de destacar el tiempo de supervivencia global previamente notificado por los autores mencionados, con una mediana de ocho meses, en comparación con los 14 meses de esta investigación. Sin embargo, las medianas de supervivencia suelen ser menores en otros estudios que han valorado la presencia de metástasis al SNC (≤ 6 meses);²⁴ ello concuerda con la evidencia de que las pacientes con tumores TN presentan las medianas de supervivencia más bajas y un riesgo de morir superior a dos, en comparación con los demás subtipos (IC95% 1.33-3.96; $p=0.003$).²⁵ En una revisión, Tabouret y colaboradores¹¹ identificaron que la supervivencia es diferente y depende del grupo específico de pacientes de acuerdo con la clasificación IHQ; asimismo, que las más afectadas son las pacientes con tumores TN (mediana de supervivencia de 4.9 meses).¹¹ En la serie de la presente investigación, la mediana de supervivencia para este grupo de mal pronóstico fue de 8.8 meses. Igualmente, se ha observado que los tumores HER2+ tienen un curso más benévolo, pues casi triplican la mediana de supervivencia en comparación con las mujeres con tumores TN; la serie mencionada confirmó dicha observación, ya que la población HER2+ y triple positivo tuvieron 26.9 y 16.6 meses de supervivencia, respectivamente. Lo anterior probablemente está relacionado con la existencia de mejores opciones de tratamiento y el acceso a terapias anti-HER2 en el contexto neo/adyuvante y paliativo que brinda el esquema del Seguro Popular.^{8,15,26,27}

Publicaciones recientes indican que el peor pronóstico de los pacientes TN puede deberse a una mayor expresión del receptor activador del factor nuclear $k B$ (RANK) y del ligando de receptor del factor nuclear $k B$ (RANKL), al presentar una menor supervivencia global y una menor supervivencia con metástasis,²⁸ bajo el entendido de que la proteína promueve la progresión y la metástasis del cáncer de mama.²⁹

En el presente estudio la edad al diagnóstico no mostró asociaciones significativas. Sin embargo, se ha

notificado que a edades menores de 40 años se incrementa el riesgo de muerte por sufrir metástasis al SNC, independientemente del subtipo biológico (IHQ).³⁰ Lo anterior puede deberse al número reducido de pacientes menores de 40 años que presentaron metástasis al SNC (24%); este planteamiento es similar al que se hace en el estudio de Harputluoglu y colaboradores,³¹ donde ésta no se asoció con la supervivencia.

Diversos trabajos han profundizado en el tipo de tratamiento posterior a la metástasis, como es el caso de la radioterapia holoencefálica.³² En este caso, el índice de Karnofsky, la presencia de metástasis extracraneales y la clasificación IHQ son factores pronósticos; así, se ha documentado que, posterior al tratamiento, la mediana de supervivencia es de únicamente 5.2 meses.³²

Kühnöl y colaboradores³³ estudiaron el papel de los tratamientos posterior a la metástasis cerebral en pacientes con cáncer de mama, y demostraron que la radioterapia afecta positivamente el tiempo de supervivencia ($p=0.030$), mientras que la QT y la cirugía no muestran asociaciones estadísticamente significativas.³³ En relación con la QT se sabe que ofrece beneficios limitados dada la pobre penetración que tiene a través de la barrera hemato-encefálica; se vuelve una opción terapéutica cuando las metástasis al SNC son progresivas o cuando la radioterapia deja de ser una opción.³⁴ Una limitante del presente estudio es que, al momento, no se cuenta con la información terapéutica posterior a la aparición de la metástasis.

Es poco común una supervivencia mayor a 18 meses posterior al diagnóstico de metástasis cerebral. De manera similar con lo que afirma el estudio de Altundag y colaboradores,¹² 18% de las pacientes sobrevive con metástasis más de año y medio. A diferencia de lo encontrado en este trabajo, ellos identificaron que la mayoría de estas pacientes presenta subtipo luminal o triple positivo (30%); además, fueron diagnosticadas en etapas tempranas, y tenían, en el momento del diagnóstico de cáncer de mama, más de 50 años.¹² En tanto, en la presente investigación se identificó que 50% de las mujeres incluidas en el análisis eran HER2+; 64%, menores de 50 años, y que 77% se presentaron con una etapa localmente avanzada.

Una limitante adicional de este estudio es que menos de 20% de los expedientes de las pacientes incluidas contaban, al diagnóstico, con la evaluación de Karnofsky o escala ECOG, por lo que fue imposible realizar alguna comparación con estos factores pronósticos. No obstante, ello sirve de experiencia para enfatizar la evaluación funcional de las pacientes al momento de ser diagnosticadas, dentro de la buena práctica clínica.

Por sus pocas opciones de tratamiento, las metástasis al SNC continúan siendo un factor de mal pronóstico

que, independientemente de la disminución en la supervivencia, afectará de manera negativa la calidad de vida de las pacientes. Es necesario establecer sistemas de vigilancia enfocados en las pacientes con cáncer de mama para identificar manifestaciones clínicas neurológicas tempranas durante su seguimiento. En particular, durante los primeros tres años es recomendable desarrollar modelos de riesgo que puedan detectar a pacientes con alto riesgo de desarrollar metástasis al SNC; asimismo, realizar una revisión sistemática de los esquemas terapéuticos, sobre todo de la radioterapia de carácter paliativo y haciendo hincapié en el subtipo triple negativo, ya que esto conlleva un peor pronóstico.

Declaración de conflicto de intereses. Los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Witzel I, Olivera-Ferrer L, Pantel K, Müller V, Wikman H. Breast cancer brain metastases: biology and new clinical perspectives. *Breast Cancer Res.* 2016;18(1):8. <https://doi.org/10.1186/s13058-015-0665-1>
2. Nayak L, Lee E, Wen P. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep.* 2012;14(1):48-54. <https://doi.org/10.1007/s11912-011-0203-y>
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer incidence and mortality worldwide. IARC Cancer Base, núm. 11 [documento en internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2013 [citado jun 12, 2017]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>
4. Organización Mundial de la Salud [página de internet]. Cáncer de mama: prevención y control; [aprox. 5 pantallas] [citado mayo 17, 2017]. Ginebra: OMS; 2017. Disponible en: <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index.html>
5. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas a propósito del día mundial de la lucha contra el cáncer de mama. Estadístico. Aguascalientes: INEGI; 2016.
6. Sierra MS, Soerjomataram I, Antoni S, Laversanne M, Piñeros M, De Vries E, et al. Cancer patterns and trends in Central and South America. *Cancer Epidemiol.* 2016;44(suppl 1):S23-S42. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2016.07.013>
7. Soto-Perez-de-Celis E, Chavarri-Guerra Y. National and regional breast cancer incidence and mortality in Mexico 2001-2011: analysis of a population-based database. *Cancer Epidemiol.* 2016;41:24-33. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2016.01.007>
8. Leone J, Leone B. Breast cancer brain metastases: the last frontier. *Exp Hematol Oncol.* 2015;4:33. <https://doi.org/10.1186/s40164-015-0028-8>
9. Yan M, Lü H, Liu Z, Liu H, Zhang M, Sun X, et al. High risk factors of brain metastases in 295 patients with advanced breast cancer. *Chin Med J (Engl).* 2013;126(7):1269-1275.
10. Matus-Santos J, Motola-Kuba D. Importancia de la detección de metástasis cerebrales en pacientes con carcinomas en estadios avanzados. *Rev Invest Med Sur Mex.* 2012;19(4):222-7.
11. Tabouret E, Chinot O, Metellus P, Tallet A, Viens P, Goncalves A. Recent trends in epidemiology of brain metastases: an overview. *Anticancer Res.* 2012;32(11):4655-62.
12. Altundag K, Bondy ML, Mirza NQ, Kau SW, Broglio K, Hortobagyi GN et al. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 420 metastatic breast cancer patient with central nervous system metastasis. *Cancer.* 2007;110(12):2640-47. <https://doi.org/10.1002/cncr.23088>

13. Souglakos J, Vamvakas L, Apostolaki S, Perraki M, Zacharenia S, Kazakou I, et al. Central nervous system relapse in patients with breast cancer is associated with advanced stages, with the presence of circulating occult tumor cells and with the HER2/neu status. *Breast Cancer Res.* 2006;8(4):R36. <https://doi.org/10.1186/bcr1516>
14. Ishihara M, Mukai H, Nagai S, Onozawa M, Nihei K, Shimada T, et al. Retrospective analysis of risk factors for central nervous system metastases in operable breast cancer. *Oncology.* 2013; 84:135-40. <https://doi.org/10.1159/000345321>
15. Seperduto P, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Lou X et al. The effect of tumor subtype on survival and the graded prognostic assessment (GPA) for patients with breast cancer and brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;82(5):2111-17. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.02.027>
16. Harvey J, Clark G, Osborne C, Allred D. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17(5):1474-81. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.5.1474>
17. Wolff A, Hammond M, Hicks D, Dowsett M, McShane L, Allison K et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/college of American Pathologist clinical practice guideline update. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138(2):241-56. <https://doi.org/10.5858/arpa.2013-0953-SA>
18. American Joint Committee on Cancer [página de internet]. Cancer Staging System. [aprox. 4 pantallas] [citado dic 8, 2017]. Chicago:AJCC, 2017. Disponible en: <https://cancerstaging.org/references-tools/Pages/What-is-Cancer-Staging.aspx>
19. Meyer JS, Alvarez C, Milikowski C, Olson N, Russo I, Russo J et al. Breast carcinoma malignancy grading by Bloom-Richardson system vs proliferation index: reproducibility of grade and advantages of proliferation index. *Mod Pathology.* 2005;18:1067-78. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800388>
20. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Barlett J, Coombes RC, Cuzick J et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(22):1656-64. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr393>
21. Harrell FJ, Lee K, Mark D. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med.* 1996;15(4):361-87. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0258\(19960229\)15:4<361::AID-SIM168>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0258(19960229)15:4<361::AID-SIM168>3.0.CO;2-4)
22. Holleccek B, Brenner H. Trends of population-based breast cancer survival in Germany and the US. *BMC Cancer.* 2012;12:317. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-317>
23. Rock C, Demark-Wahnefried W. Can lifestyle modification increase survival in women diagnosed with breast cancer. *J Nutr.* 2002;132 (suppl 11):3504S-3507S. <https://doi.org/10.1093/jn/132.11.3504S>
24. Ogawa K, Yoshii Y, Nishimaki T, Tamaki N, Miyaguni T, Tsuchida Y, et al. Treatment and prognosis of brain metastases from breast cancer. *J Neurooncol.* 2008;86(2):231-8. <https://doi.org/10.1007/s11060-007-9469-1>
25. Anders C, Deal A, Miller C, Khorram C, Meng H, Burrows E et al. The prognostic contribution of clinical breast cancer subtype, age and race among patients with breast cancer brain metastases. *Cancer.* 2010;117(8):1602-11. <https://doi.org/10.1002/cncr.25746>
26. Eichler A, Kuter I, Ryan P, Schapira L, Younger J, Henson J. Survival in patients with brain metastases from breast cancer. *Cancer.* 2008;112(11):2359-2367. <https://doi.org/10.1002/cncr.23468>
27. Rostami R, Mittal S, Rostami P, Tavassoli F, Jabbari B. Brain metastasis in breast cancer: a comprehensive literature review. *J Neurooncol.* 2016;127(3):407-14. <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2075-3>
28. Reyes ME, Takeo F, Branstetter D, Krishnamurthy S, Masuda H, Wang X, et al. Poor prognosis of patients with triple-negative breast cancer can be stratified by RANK and RANKL dual expression. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;164(1):57-67. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4233-5>
29. Palafox M, Ferrer I, Pellegrini P, Vila S, Hernandez-Ortega S, Urruti-cochea A, et al. RANK induces epithelial-mesenchymal transition and stemness in human mammary epithelial cells and promotes tumorigenesis and metastasis. *Cancer Res.* 2012;72(11):2879-88. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-0044>
30. Man-Hsin H, Chun-Yu L, Cheng-Ying S, Chin-Yi H, Yi-Fang T, Yu-Ling W, et al. Effect of age and biological subtype on the risk and timing of brain metastasis in breast cancer patients. *Plos One.* 2014;9(2): e89389. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089389>
31. Harputluoglu H, Dizdar O, Askoy S, Kilickap S, Dede DS, Ozisik Y, et al. Characteristics of breast cancer patients with central nervous system metastases: a single-center experience. *J Natl Med Assoc.* 2008;100(5):521-33. [https://doi.org/10.1016/S0027-9684\(15\)31298-0](https://doi.org/10.1016/S0027-9684(15)31298-0)
32. Ospino R, Cendales R, Triana J. Supervivencia en pacientes con metástasis cerebrales tratados con radioterapia holoencefálica en el Instituto Nacional de Cancerología. *Rev Colom Cancerol.* 2009;14(1):29-36.
33. Kühnöl J, Kühnöl C, Vordermark D. Radiotherapy of brain metastases from breast cancer. *Oncol Lett.* 2016;11(5):3223-27. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4349>
34. Fenner M, Possinger K. Chemotherapy for breast cancer brain metastases. *Oncol Res.* 2002;25(5):474-9. <https://doi.org/10.1159/000067443>