

Identificación de Pacientes con Cáncer de Mama en Riesgo de Metástasis al Sistema Nervioso Central

Henry L. Gómez(1), Wilder R. Cruz(1), Joseph A. Pinto(1), Manuel J. Marcelo(1), Milko R Garcés(2), José M Cotrina, Franco R Doimi(3), Silvia P Neciosup(1), Tatiana Vidaurre(1), Carlos S. Vallejos(1).

RESUMEN

Introducción.- Se han propuesto que ciertas sub poblaciones de pacientes con cáncer de mama tendrían un riesgo incrementado de desarrollar metástasis en el sistema nervioso central (SNC). El objetivo de este trabajo es describir factores de riesgo para metástasis en el SNC en pacientes portadoras de cáncer de mama.

Pacientes y Métodos.- Se realizó una revisión retrospectiva de 1081 casos de cáncer de mama diagnosticados y tratados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (Lima, Perú) durante los años 2000 al 2002, en estadios clínicos I, II, III o IV al momento del diagnóstico. La determinación de

(1) Departamento de Medicina Oncológica, (2) Departamento de Patología, (3) Departamento de Cirugía en Mama y Tejidos Blandos, (4) Departamento de Estadística.

• Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Avenida Angamos 2520, Surquillo, Lima-Perú.
• Este trabajo fue financiado por el Grupo de Estudios Clínicos Oncológicos Peruano (GECOPERU).

los marcadores: receptor de estrógeno, progesterona y Her2 se realizó por inmunohistoquímica. Se evaluó la incidencia acumulada de metástasis cerebrales de acuerdo a cada variable clínica o patológica.

Resultados.- Un total de 1025 pacientes fueron diagnosticados en los estadios I, II o III. Dentro de este grupo 304 (29.7%) pacientes tuvieron una diseminación de la enfermedad local, regional o a distancia. Se identificaron un total de 56 pacientes con estadio IV, de los cuales 11 (19.6%) tuvieron metástasis al SNC en algún momento hasta la fecha del último control, mientras que 4 (7.1%) pacientes tuvieron en el SNC al diagnóstico. Se encontró relación significativa en términos de incidencia acumulativa entre primera metástasis al SNC y estado nodal, receptor de estrógeno, receptor de progesterona, Her2, sub tipo molecular y estadio clínico ($P < 0.01$ para todas las variables).

Conclusiones.- A pesar de observarse factores de riesgo significativos para el desarrollo de metástasis en el SNC, no se pueden discriminar aquellos pacientes que presentan alto riesgo de metástasis en el SNC.

ABSTRACT

Introduction.- It has been proposed that certain sub populations of breast cancer patients have an increased risk to develop central nervous system (CNS) metastases. The aim of this study is to describe risk factors to develop CNS metastases in breast cancer patients.

Patients and Methods.- A retrospective review of 1081 cases of breast cancer patients with clinical stages I,II,III and IV was performed. Determination of estrogen and progesterone receptors and Her2 markers was done by immunohistochemistry. The accumulative incidence of CNS metastases was evaluated according to each clinicopathologic variable.

Results.- A total of 1025 patients were diagnosed with breast cancer in stages I,II,III. In this group 304 (29.7%) had local, regional or distant disease. 56 patients were diagnosed with stage IV, in this group 11 (19.6%) had CNS metastases at some point until the date of last follow up, while 4 (7.1%) of patients had CNS metastases at diagnosis. There were significant differences in terms of accumulative incidence between CNS metastases and nodal status, estrogen receptor, progesterone receptor, Her2, molecular subtype, and clinical stage ($P < 0.01$ for each variable).

Conclusions.- Despite the observation of significant risk factors for the development of CNS metastases, it is not possible to determine those patients with high risk to develop CNS metastases.

I.- INTRODUCCIÓN

Diversos estudios que incluían autopsias, han descrito que entre un 20 – 40% de casos de todos cánceres metastásicos desarrollarán metástasis cerebral (1,2,3,4). En casos de cáncer de mama metastásico, el 10% al 20% de casos desarrollarán metástasis cerebral sintomática, y este tipo de pacientes tienen un estimado de supervivencia a 1 año del 20% (5,6); siendo la mediana de latencia entre el diagnóstico inicial y la detección de la metástasis de 2 a 3 años (2).

Se han propuesto que ciertas sub poblaciones de pacientes con cáncer de mama tendrían un riesgo incrementado de desarrollar metástasis cerebral, un ejemplo son las pacientes jóvenes al diagnóstico, tumores que no expresan receptores hormonales, sobre expresan Her2 y/o el Receptor del Factor de Crecimiento epidermal (EGFR), así como el compromiso ganglionar o metástasis a distancia (7,8,9).

Otras investigaciones reportan una incidencia más alta de metástasis cerebral en el rango de 25-30% en pacientes portadores de tumores que sobre expresan Her2 y tratados con trastuzumab (10,11,12).

En un reporte, Pestalozzi et al. (2006) intentaron identificar una población de pacientes con riesgo de desarrollar metástasis cerebral, y a pesar de definir factores de riesgo, no pudieron identificar un grupo definido con un suficiente riesgo como para realizar evaluaciones de rutina para descartar estas metástasis (13).

Si bien es cierto, la supervivencia es corta una vez desarrollada la metástasis cerebral; la determinación de factores de riesgo podría identificar prospectivamente aquellos pacientes quienes deberán ser sometidos rigurosamente a exámenes de evaluación para detectar prematuramente este tipo de metástasis.

El objetivo de este trabajo es describir factores de riesgo para metástasis cerebral en pacientes portadoras de cáncer de mama.

II.- PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión retrospectiva de 1081 casos de cáncer de mama diagnosticados entre el 01 de enero del 2000 hasta el 31 de diciembre del 2002 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, con estadios I, II, III o IV al momento del diagnóstico. Cada uno de los casos fue seleccionado a partir de la base de datos del Departamento de Estadística del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN, Lima, Perú).

Los anticuerpos usados en la inmunohistoquímica fueron: anti - Receptor de Estrógeno (Clon 1D5, Dako), anti - Receptores de Progesterona (Clon PGR636, Dako), anti - HER2/neu (A0485 Dako). Los ensayos de inmunohistoquímica se llevaron a cabo en tumores primarios de mama fijados en formol e incluidos en parafina, seleccionados del archivo de patología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Las tinciones de inmunohistoquímica se realizaron con los anticuerpos descritos anteriormente, los métodos de recuperación antigénica incluyeron digestión enzimática u otro medio de recuperación antigénica recomendado por el fabricante del anticuerpo. Los casos positivos para el receptor de estrógeno (RE) o el receptor de progesterona (RP) fueron definidos como un 10% o más de células tumorales con alguna intensidad de tinción nuclear; en el caso de HER2, fue considerado un caso positivo cuando presentó una tinción de membrana de 3+.

El grado histológico fue evaluado de acuerdo a la modificación de Elston-Ellis del sistema de Bloom Richardson (14,15,16). Los estadios clínicos en las pacientes se determinó de acuerdo al American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual, 6th Edition (17).

En este estudio se ha considerado una clasificación sencilla, basada en la expresión de RE, RP y Her2/neu (18). Por lo tanto los casos de cáncer de mama se clasificaron en cuatro subtipos: Luminal A (RE+ y/o RP+, HER2-); Luminal B (RE+ y/o RP+, HER2+); tipo basal (RE-, RP-, HER2-) y Her2/neu (RE-, RP-, HER2+). En este estudio se definió al

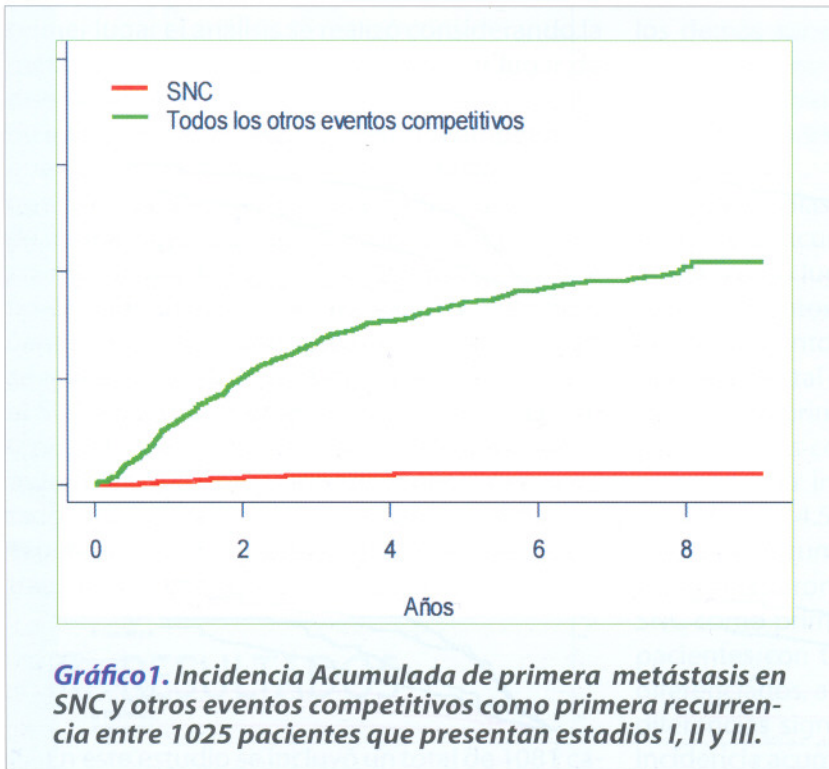


TABLA 1: METÁSTASIS EN EL SNC				
	Estadios I, II y III		Estadio IV	
	Nº de pacientes	%	Nº de pacientes	%
Total	1025	100.0	56	100.0
Metástasis	304	29.7		
Fallecidos	287	28.0	43	76.8
1º metástasis en SNC	22	2.1	4	7.1
Metástasis en SNC				
en algún momento	44	4.3	11	19.6

subtipo basal por la ausencia de la expresión del RE, RP y HER2, basados en que diversos reportes muestran una confiabilidad de la evaluación de estos tres marcadores y que sugieren que los tumores triple negativo y tipo basal deberían considerarse sinónimos (19,20)

Análisis Estadístico

En nuestro estudio se usaron las funciones de incidencia acumulativa, debido a que el evento de interés (metástasis en el SNC) se encuentra en

presencia de riesgos competitivos. Los riesgos competitivos se presentan en el caso de que un individuo pueda experimentar más de un tipo de evento, de forma que los diferentes eventos compiten por ser el primero que experimentara el individuo. En estos casos el método de Kaplan-Meier (21) sobreestima la probabilidad de ocurrencia del evento de interés. Para probar la significancia estadística de la diferencia entre las funciones de incidencia acumulativa para cada subgrupo de pacientes fue usado el procedimiento de Gray (22). Se usó el análisis de regre-

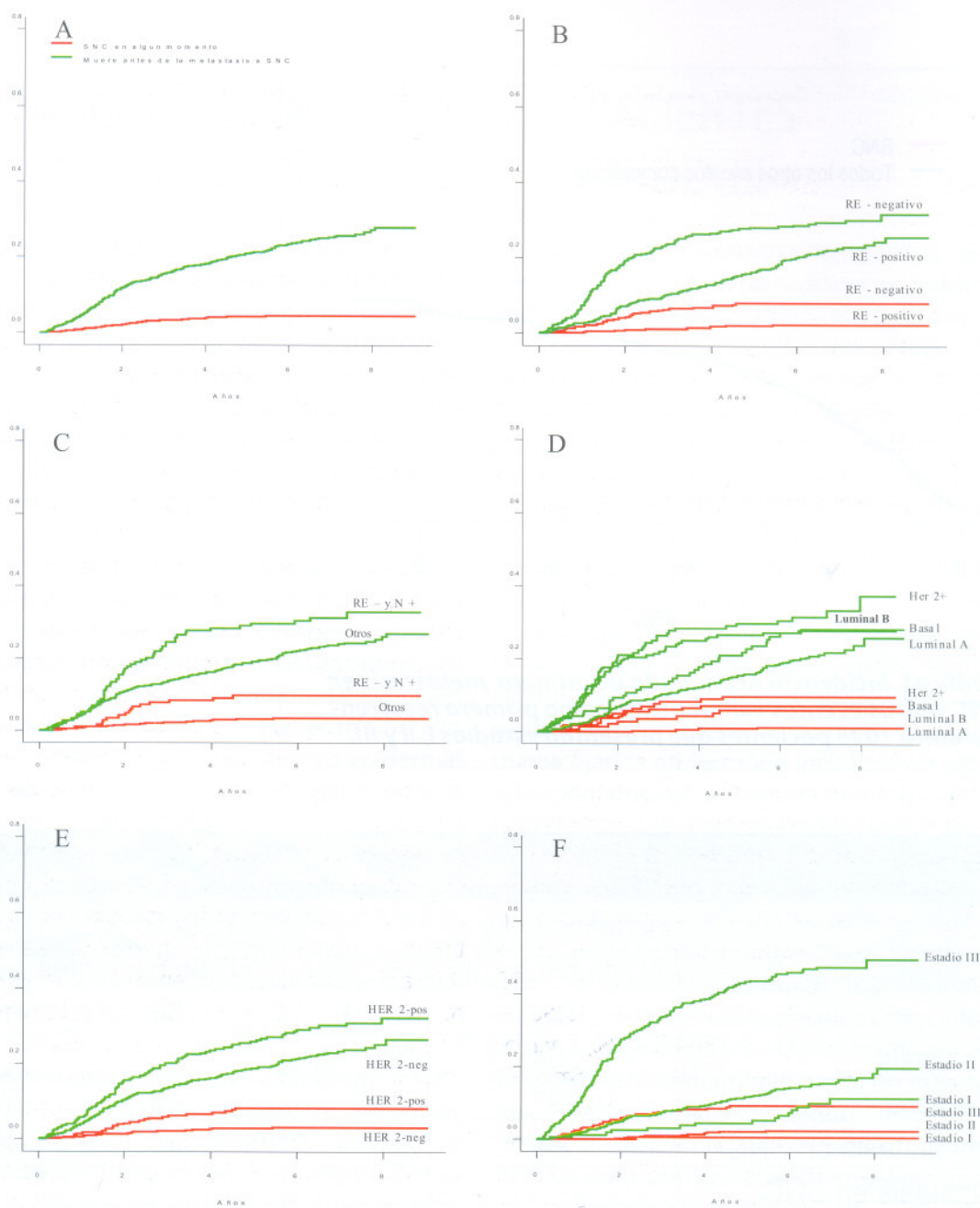


Grafico 2. Incidencia Acumulada de metástasis en SNC en algún momento y muerte sin recurrencia en SNC entre 1025 pacientes que presentan estadios I, II y III. (A) Resultados Totales; (B) De acuerdo a Estado de Receptor Estrógeno; (C) De acuerdo a Estado de Receptor Estrógeno y Nodal; (D) De acuerdo a subtipo Molecular; (E) De acuerdo al HER2; (F) De acuerdo a Estadio I, II y III.

sión múltiple de Fine y Gray (23) para estimar el efecto de las covariables en la incidencia acumulada de la metástasis en el SNC en presencia de riesgos competitivos. Las covariables incluidas en el modelo fueron tamaño patológico del tumor, grado histológico, cantidad de nodos encontrados en patología, RE, RE-negativo y con compromiso ganglionar, RP, Her2, edad, subtipo

molecular y estadio clínico. Se determinó la significancia estadística con $P < 0.05$. El análisis estadístico fue realizado con el paquete estadístico R (<http://www.r-project.org>).

El tiempo hasta el primer evento fue definido a partir de la fecha de diagnóstico hasta la fecha de ocurrencia del primer evento de interés. En

primer lugar el análisis se realizó considerando la metástasis al SNC cuando es el primer lugar de diseminación del cáncer de mama como evento de interés. En este caso los eventos competitivos que se consideraron fueron las metástasis en algún otro lugar como primera metástasis, cáncer de mama contralateral, segundo cáncer primario no mamario y fallecimiento. Las pacientes que no experimentaron ninguno de estos eventos y continúan vivas se consideraron censuras. Luego se realizó el análisis considerando la metástasis al SNC en algún momento como evento de interés, en este caso el evento competitivo fue la muerte del paciente antes de haber experimentado una metástasis al SNC. Las pacientes que no experimentaron metástasis al SNC y se encuentran vivas se consideraron censuras.

III.- RESULTADOS

En este estudio se incluyó un total de 1081 casos de cánceres de mama diagnosticados y tratados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, desde el 1 de enero del 2000 hasta el 31 de diciembre del 2002. El análisis se realizó de manera separada para los pacientes diagnosticados en los estadios I, II o III y los pacientes diagnosticados en estadio IV. Un total de 1025 pacientes fueron diagnosticados en los estadios I, II o III. Dentro de este grupo 304 (29.7%) pacientes tuvieron una diseminación de la enfermedad local, regional o a distancia y se registraron 287 (28.0%) fallecimientos. En total ocurrieron 44 (4.3%) metástasis al SNC de las cuales 22 (2.1%) sucedieron como primera metástasis. Además se identificaron un total de 56 pacientes con estadio IV en el momento del diagnóstico, de los cuales 11 (19.6%) tuvieron metástasis al SNC en algún momento hasta la fecha de último control, mientras que 4 (7.1%) pacientes tuvieron una metástasis en el SNC al diagnóstico. Se registraron 43 (76.8%) fallecimientos.

Las curvas de incidencia acumulada de las metástasis en el SNC como primera diseminación de la enfermedad y los demás eventos competitivos se muestran en el Gráfico 1. Hasta los 8 años de seguimiento, la incidencia acumulada de metástasis en el SNC como primera diseminación fue 2.2% y la incidencia acumulada de

los demás sucesos competitivos fue 41.7%. De esto se obtiene una tasa de incidencia acumulativa total debido a cualquier causa como primer evento de 43.9% (2.2% + 41.7%).

En las Tablas 2a y 2b se pueden observar las incidencias acumulativas para las metástasis en el SNC como lugar de la primera diseminación y para los eventos competitivos en los 2, 5 y 8 años de seguimiento respectivamente; tanto para la población total como para los subgrupos formados con las principales características de interés. Las pacientes con cuatro nodos linfáticos o más tuvieron una incidencia acumulada de 2.6% a los 2 años y 4.5% a los 8 años ($P < 0.01$). Las pacientes con tumores pobremente diferenciados experimentaron una incidencia de metástasis al SNC como primera diseminación mayor que los pacientes con tumores bien o moderadamente diferenciados, aunque no se lograron identificar diferencias significativas entre las funciones de incidencia acumulada de los subgrupos ($P = 0.22$). Los tumores mayores que 2.0 cm tuvieron una incidencia de metástasis al SNC superior a los pacientes con neoplasias más pequeñas, aunque no se encontraron diferencias significativas ($P = 0.08$). De acuerdo a la expresión de los receptores de estrógeno y progesterona se hallaron diferencias significativas entre las curvas de incidencia acumulativa ($P < 0.01$), en este sentido es importante notar que las pacientes con receptores hormonales negativos sufren una mayor incidencia de metástasis al SNC como primera diseminación. Cuando se agrupó a los pacientes según la presencia de receptores de estrógeno negativo y nodos positivos versus los demás casos resultaron diferencias altamente significativas entre las incidencias acumulativas de metástasis al SNC de estos dos grupos ($P < 0.01$). Por otra parte en las pacientes con sobre expresión de Her2 se encontró que la incidencia acumulada de metástasis al SNC a través del tiempo es significativamente superior que la incidencia de las pacientes con Her2 negativo ($P < 0.01$). De acuerdo a la clasificación basada en los subtipos moleculares se encontró que los tumores del subtipo Her2/neu manifiestan una mayor incidencia de metástasis al SNC como primer evento ($P < 0.01$), mientras que las neoplasias del subtipo Luminal A son las que tienen una menor tasa de incidencia de metástasis al SNC a lo largo del pe-

Tabla 2A: Incidencia acumulativa: Primera metástasis en SNC (Estadios I, II y III)

	N° de pacientes	N° de eventos	%	Incidencia (%)			p
				2 años	5 años	8 años	
1° metastasis en SNC							
Total	1025 (100%)	22	2.1	1.3	2.2	2.2	
Estado nodal							
Nodos negativos	386 (37.7%)	3	0.8	0.0	0.8	0.8	<0.01
1-3 nodos positivos	232 (22.6%)	1	0.4	0.4	0.4	0.4	
4 nodos positivos	275 (26.8%)	12	4.4	2.6	4.5	4.5	
Desconocido	132 (12.9%)	6	4.5	3.8	4.7	4.7	
Grado Histológico							
1	78 (7.6%)	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.22
2	361 (35.2%)	5	1.4	0.6	1.4	1.4	
3	309 (30.1%)	9	2.9	1.3	3.0	3.0	
No determinado	277 (27.0%)	8	2.9	2.5	2.9	2.9	
Tamaño patológico del tumor							
2 cm	224 (21.9%)	2	0.9	0.4	0.9	0.9	0.08
> 2 cm	602 (58.7%)	12	2.0	0.8	2.1	2.1	
Desconocido	199 (19.4%)	8	4.0	3.5	4.1	4.1	
Receptores de estrógeno							
Negativo	403 (39.3%)	17	4.2	2.5	4.3	4.3	<0.01
Positivo	622 (60.7%)	5	0.8	0.5	0.8	0.8	
RE y estado nodal							
RE negativo y nodos positivos	171 (16.7%)	11	6.4	4.1	6.6	6.6	<0.01
Otros	854 (83.3)	11	1.3	0.7	1.3	1.3	
Receptores de progesterona							
Negativo	540 (52.7%)	18	3.3	2.0	3.4	3.4	<0.01
Positivo	485 (47.3%)	4	0.8	0.4	0.9	0.9	
Her2							
Negativo	730 (71.2%)	9	1.2	0.8	1.3	1.3	<0.01
Positivo	295 (28.8%)	13	4.4	2.4	4.5	4.5	
Estado menopáusico							
Premenopáusica	504 (49.2%)	10	2.0	0.9	2.0	2.0	0.73
Postmenopáusica	521 (50.8%)	12	2.3	1.5	2.4	2.4	
Edad							
< 35 años	64 (6.2%)	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.36
35 – 49 años	468 (45.7%)	11	2.4	1.1	2.4	2.4	
50 – 59 años	265 (25.9%)	8	3.0	1.9	3.1	3.1	
60 años	228 (22.2%)	3	1.3	1.3	1.3	1.3	
Subtipos moleculares							
Luminal A	516 (50.3)	2	0.4	0.2	0.2	0.2	<0.01
Luminal B	137 (13.4%)	4	2.9	1.5	3.0	3.0	
Her2+	158 (15.4%)	9	5.7	3.2	5.8	5.8	
Basal	214 (20.9%)	7	3.3	2.3	3.3	3.3	
Estadio							
I	150 (14.6%)	0	0.0	0.0	0.0	0.0	<0.01
II	539 (52.6%)	7	1.3	0.4	1.3	1.4	
III	336 (32.8%)	15	4.5	3.3	4.6	4.6	

riodo de estudio.

En la tabla 3a se encuentran los valores correspondientes a la incidencia acumulada de metástasis al SNC en cualquier momento de la enfermedad como evento de interés y en la tabla 3b se encuentran las correspondientes incidencias acumuladas para los eventos competitivos para los 2, 5 y 8 años de seguimiento. La incidencia de metástasis al SNC en algún momento fue de 4.5% hasta los ocho años mientras que para las pacientes fallecidas antes de tener una diseminación al SNC la incidencia fue de 27.3% a los ocho años. En este sentido se encontraron diferencias significativas entre las funciones de incidencia acumulada de metástasis de SNC en algún momento de todas las variables excepto el estado menopáusico ($P < 0.01$). Las pacientes con cuatro nodos o más, encontrados en la patología, alcanzaron tasas de incidencia de metástasis al SNC en algún momento; de 2.6% y 7.3% a los 2 y 8 años respectivamente. Según el grado histológico las pacientes con tumores pobremente diferenciados experimentaron mayores porcentajes de incidencia de diseminación al SNC en algún momento con respecto a los casos con tumores bien o moderadamente diferenciados. Cuando se agruparon a las pacientes de acuerdo al tamaño del tumor encontrado durante la cirugía los resultados fueron similares a los obtenidos en el análisis de riesgos competitivos en el cual se consideró la metástasis al SNC como primera diseminación del cáncer de mama. De la misma manera, los resultados obtenidos al estudiar la incidencia de las metástasis al SNC en cualquier momento manifiestan que las pacientes que sobre expresan Her2 o tienen receptores hormonales negativos, tienen una mayor incidencia de diseminaciones al SNC con respecto a los casos con Her2 negativo o receptores hormonales positivos respectivamente ($P < 0.01$ en todos los casos). Continuando con el análisis se encontró que aquellos grupos de pacientes con edades más avanzadas o estadios más avanzados tienen mayores tasas de incidencia acumulada. No cumpliéndose esto en las pacientes con 60 años o más al momento del diagnóstico. Finalmente según la clasificación molecular los subtipos moleculares con mayores tasas de incidencia de metástasis al SNC a los ocho años fueron Her2/neu (9.8%) y tipo basal (7.2%), mientras que el subtipo Luminal A tiene la menor tasa de incidencia

de metástasis al SNC (1.2% a los ocho años).

En el análisis de regresión múltiple se encontró que las covariables que tienen efecto significativo sobre la incidencia acumulada de las metástasis al SNC en algún momento en presencia de riesgos competitivos son; nodos patológicos ($=0.43$; $P=0.048$), Her2/neu ($=-0.77$; $P=0.016$), subtipo molecular ($=0.61$; $P=0.041$) y estadio clínico ($=0.80$; $P=0.027$).

Se calcularon las funciones de incidencias acumuladas para las principales características de interés (RE, RP, Her2, estado menopáusico, edad, subtipo molecular) en las pacientes diagnosticadas con estadio IV, sin embargo los resultados no reportaron diferencias significativas para ninguna de estas variables en estudio.

IV.- DISCUSIÓN

La metástasis cerebral es la complicación más temida del cáncer de mama, ya que no existe terapia que prevenga o elimine esta posibilidad. La metástasis en el sistema nervioso central causa una alta morbilidad y mortalidad en los pacientes con cáncer de mama, presentando una baja tasa de supervivencia a un año (alrededor del 20%). Un gran problema es que no se ha podido definir concretamente al grupo de pacientes con alto riesgo de metástasis al SNC.

Un reporte realizado por Miller et al. (2003) que evaluó 155 pacientes para determinar enfermedad del SNC oculta en pacientes con cáncer de mama metastásico, indicó que el 14.8% de pacientes presentan enfermedad oculta (24). La frecuencia de metástasis cerebrales en pacientes con cáncer de mama, se ha incrementado; una de las razones es que se han mejorado las técnicas de radiodiagnóstico, además, se ha cambiado la historia natural del cáncer de mama debido a las mejoras en el tratamiento sistémico, resultando en pacientes con supervivencias más largas, lo que incrementará la posibilidad de ocurrencia de metástasis en el SNC. Un ejemplo clásico de esto, es cuando se observan los grandes estudios clínicos que involucraron el empleo de trastuzumab, y donde puede apreciarse una más alta frecuen-

Tabla 2B: Incidencia acumulativa: Eventos competitivos (Estadios I, II y III)

Eventos Competitivos*	N° de pacientes	N° de eventos %		Incidencia (%)			p
				2 años	5 años	8 años	
Total	1025	384	37.5	20.2	34.3	41.7	
Estado nodal							
Nodos negativos	386	77	19.9	7.3	16.9	24.0	<0.01
1-3 nodos positivos	232	55	23.7	9.6	20.5	25.2	
4 nodos positivos	275	146	53.1	23.4	48.2	58.4	
Desconocido	132	106	80.3	70.1	80.6	81.6	
Grado Histológico							
1	78	14	17.9	2.6	10.6	20.8	<0.01
2	361	111	30.7	12.6	26.0	33.0	
3	309	114	36.9	17.3	36.0	42.4	
No determinado	277	145	52.3	38.5	50.0	56.2	
Tamaño patológico del tumor							
2 cm	224	42	18.8	7.6	16.0	20.6	<0.01
> 2 cm	602	219	36.4	14.7	32.1	41.1	
Desconocido	199	123	61.8	50.9	61.4	62.8	
Receptores de estrógeno							
Negativo	403	182	45.2	31.2	44.0	48.8	<0.01
Positivo	622	202	32.5	13.1	27.9	36.0	
RE y estado nodal							
RE negativo y nodos positivos	171	77	45.0	27.8	45.0	46.4	0.01
Otros	854	307	35.9	18.7	32.1	39.9	
Receptores de progesterona							
Negativo	540	223	44.3	25.7	39.6	45.5	<0.01
Positivo	485	161	33.2	14.1	28.3	36.5	
Her2							
Negativo	730	248	34.0	17.3	30.9	37.1	<0.01
Positivo	295	136	46.1	27.3	42.6	49.5	
Estado menopáusico							
Premenopáusica	505	189	37.5	21.6	35.2	40.5	0.82
Postmenopáusica	521	195	37.4	18.9	33.4	41.5	
Edad							
< 35 años	64	32	50.0	33.4	48.3	52.1	<0.01
35 – 49 años	468	168	35.9	20.4	34.2	38.9	
50 – 59 años	265	169	45.1	24.7	37.8	44.1	
60 años	228	75	32.9	11.0	26.4	38.0	
Subtipos moleculares							
Luminal A	516	155	30.0	12.3	26.1	32.8	<0.01
Luminal B	137	60	42.8	17.6	37.3	47.0	
Her2+	158	76	48.1	35.7	47.7	52.4	
Basal	214	93	43.5	29.6	42.3	47.7	
Estadio							
I	150	25	16.7	6.7	14.9	17.2	<0.01
II	539	146	27.1	10.4	22.6	31.8	
III	336	213	63.4	42.1	61.9	66.7	

* Se consideraron eventos competitivos las primeras metástasis en otros órganos, cánceres de mama contra lateral, segundo cáncer no mamario y el fallecimiento antes de alguna metástasis.

Tabla 3A: Incidencia acumulativa: Metástasis en SNC en algún momento (Estadios I, II y III)

	N° de pacientes	Incidencia (%)					p
		N° de eventos	%	2 años	5 años	8 años	
Metástasis en SNC en algún momento							
Total	1025	44	4.3	2.1	4.3	4.5	
Estado nodal							
Nodos negativos	386	7	1.8	0.0	1.9	1.9	<0.01
1-3 nodos positivos	232	4	1.7	0.4	1.8	1.8	
4 nodos positivos	275	19	6.9	2.6	6.9	7.3	
Desconocido	132	14	10.6	10.0	10.9	10.9	
Grado Histológico							
1	78	0	0.0	0.0	0.0	0.0	<0.01
2	361	8	2.2	0.6	2.0	2.3	
3	309	19	6.1	1.3	6.5	6.5	
No determinado	277	17	6.1	5.5	6.2	6.2	
Tamaño patológico del tumor							
2 cm	224	4	1.8	0.5	1.8	1.8	<0.01
> 2 cm	602	24	4.0	0.8	4.0	4.2	
Desconocido	199	16	8.0	7.6	8.2	8.2	
Receptores de estrógeno							
Negativo	403	31	7.7	4.0	7.9	7.9	<0.01
Positivo	622	13	2.1	0.8	2.0	2.2	
RE y estado nodal							
RE negativo y nodos positivos	171	16	9.4	4.2	9.7	9.7	<0.01
Otros	854	28	3.3	1.6	3.3	3.4	
Receptores de progesterona							
Negativo	540	33	6.1	3.2	6.3	6.3	<0.01
Positivo	485	11	2.3	0.8	2.2	2.4	
Her2							
Negativo	730	21	2.9	1.2	2.8	2.9	<0.01
Positivo	295	23	7.8	4.1	8.1	8.1	
Estado menopáusico							
Premenopáusica	504	23	4.6	2.0	4.8	4.8	0.63
Postmenopáusica	521	21	4.0	2.1	3.9	4.1	
Edad							
< 35 años	64	0	0.0	0.0	0.0	0.0	<0.01
35 – 49 años	468	24	5.1	2.1	5.3	5.3	
50 – 59 años	265	17	6.4	3.0	6.2	6.7	
60 años	228	3	1.3	1.3	1.3	1.3	
Subtipos moleculares							
Luminal A	516	6	1.2	0.2	1.0	1.2	<0.01
Luminal B	137	8	5.8	2.9	6.1	6.1	
Her2+	158	15	9.5	5.1	9.8	9.8	
Basal	214	15	7.0	3.8	7.2	7.2	
Estadio							
I	150	1	0.7	0.0	0.7	0.7	<0.01
II	539	13	2.4	0.4	2.3	2.6	
III	336	30	8.9	5.7	9.3	9.3	

cia de metástasis en pacientes tratados con trastuzumab. Estos trabajos sugieren que el SNC es un santuario para las células tumorales debido a la inhabilidad de trastuzumab de atravesar la barrera hemato-encefálica (5,13).

Nuestro trabajo tiene un diseño similar al desarrollado por Pestalozzi et al. (2006) (13), no obstante nuestros resultados no son comparables debido a que las características de los pacientes incluidos en ambos reportes es distinta. En el trabajo de Pestalozzi, se incluyeron pacientes con cáncer de mama de estadíos tempranos, en cambio en el nuestro se ha incluido pacientes de estadíos clínicos I, II, III, y además realizamos un análisis independiente de los estadíos IV. En nuestro grupo de pacientes, describimos que el 2.1% de pacientes en estadíos clínicos del I al III, presentaron metástasis al SNC como localización de primera recurrencia. Se encontraron además factores de riesgo significativos para la incidencia de metástasis en estadíos I-III; como el compromiso ganglionar, grado histológico, tamaño del tumor, expresión de receptores hormonales, Her2, estado menopáusico, edad, subtipos moleculares y estadio clínico, similares observaciones se reportan para los eventos competitivos.

En nuestros pacientes, observamos que la metástasis al SNC tiene una mayor incidencia en pacientes con receptores hormonales negativos, esto es ampliamente corroborado en la literatura (7,9,13,25). Se describe además, que a diferencia de otros reportes, no se observó asociación entre el estado menopáusico y la edad; similarmente Pestazzoli et al, describen que no hay asociación significativa (9,25).

Dentro de los subtipos moleculares, se puede observar que los subtipos Her2, presentan una

mayor frecuencia de casos que presentaron metástasis al SNC, la literatura describe que la sobre expresión de Her2 es el predictor mas fuerte de metástasis al SNC (26).

En el gráfico 02 se puede observar la incidencia acumulada de metástasis al SNC, estratificado según expresión del receptor de estrógeno, expresión de Her2 y compromiso ganglionar, por subtipo molecular y por estadíos clínicos. En estos gráficos se puede evidenciar claramente que estas variables se encuentran relacionadas con el riesgo de desarrollar una metástasis al SNC. Cabe mencionar que nuestros datos no discriminan el tratamiento médico de los pacientes, como se mencionó anteriormente hay tratamientos en los cuales puede observarse un mayor número de eventos de metástasis al SNC, como lo que ocurre con trastuzumab, en cambio existen otras drogas que podrían disminuir la incidencia de metástasis cerebrales y que son muy activas en éstas, como es el caso de lapatinib (27).

Lamentablemente no hay evidencias que indiquen que el inicio de un tratamiento temprano en enfermedad metastásica en el SNC sea beneficioso, pero la identificación prematura de estos pacientes sin lugar a duda tendrá mucho impacto en el manejo futuro del manejo del paciente con cáncer de mama, con las nuevas moléculas que son capaces de atravesar la barrera hemato-encefálica y que cada vez son mas disponibles.

V.- CONCLUSIONES

A pesar de observarse factores de riesgo significativos para el desarrollo de metástasis en el SNC, no se pueden discriminar aquellos pacientes que presentan alto riesgo de metástasis en el SNC.

Tabla 3B: Incidencia acumulativa: Riesgo competitivo; Muerte antes de la metástasis en SNC (Estadios I, II y III)

	N° de pacientes	N° de eventos	Incidencia (%)			p	
			%	2 años	5 años		8 años
Riesgo competitivo: Muerte antes de la metástasis en SNC							
Total	1025	248	24.2	11.9	20.9	27.3	
Estado nodal							
Nodos negativos	386	39	10.1	2.6	7.8	13.2	<0.01
1-3 nodos positivos	232	39	16.8	5.7	12.1	19.1	
4 nodos positivos	275	90	32.7	13.6	28.5	35.5	
Desconocido	132	80	60.2	46.7	60.8	67.2	
Grado Histológico							
1	78	8	10.3	2.6	6.6	11.7	<0.01
2	361	68	18.8	6.7	13.8	20.8	
3	309	67	21.7	8.8	20.2	26.6	
No determinado	277	105	37.9	24.7	35.4	41.3	
Tamaño patológico del tumor							
2 cm	224	24	10.7	3.6	8.3	11.5	<0.01
> 2 cm	602	133	22.1	7.6	17.8	25.7	
Desconocido	199	91	45.7	34.4	44.8	50.8	
Receptores de estrógeno							
Negativo	403	117	29.0	19.0	28.2	31.8	<0.01
Positivo	622	131	21.1	7.3	16.3	24.4	
RE y estado nodal							
RE negativo y nodos positivos	171	52	30.4	17.2	29.8	32.8	0.02
Otros	854	196	23.0	10.8	19.2	26.2	
Receptores de progesterona							
Negativo	540	143	26.5	15.5	24.4	30.2	0.02
Positivo	485	105	21.6	7.9	17.1	24.3	
Her2							
Negativo	730	162	22.2	10.3	18.9	25.1	0.02
Positivo	295	86	29.2	15.7	25.9	32.3	
Estado menopáusico							
Premenopáusica	504	115	22.8	12.4	20.6	24.9	0.42
Postmenopáusica	521	133	25.5	11.4	21.3	29.7	
Edad							
< 35 años	64	22	34.4	19.2	29.8	37.5	0.03
35 – 49 años	468	95	20.3	10.8	18.5	23.0	
50 – 59 años	265	71	26.8	15.2	24.9	28.2	
60 años							
228	60	26.3	8.4	18.9	31.9		
Subtipos moleculares							
Luminal A	516	104	20.2	7.0	15.7	24.0	<0.01
Luminal B	137	36	26.3	9.5	21.3	28.4	
Her2+	158	50	31.6	21.2	30.3	37.5	
Basal	214	58	27.1	18.4	26.7	28.0	
Estadio							
I	150	15	10.0	2.7	4.7	11.5	<0.01
II	539	83	15.4	5.0	11.9	18.5	
III	336	150	44.6	27.2	43.5	49.6	

VI.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.-Kleihues P, Cavenee W: Pathology and genetics of tumors of the nervous system. World Health Organization Classification of Tumours. 2000 IARC Press, Lyon.
- 2.-Chang E, Lo S: Management of central nervous system metastases from breast cancer. *Oncologist* 2003, 8:398-410.
- 3.-Sawaya R, et al. Metastatic tumors. *Brain Tumors: An Encyclopedic Approach*. Kaye AH Laws ER, Jr eds. 2001:pp 999-1026 Churchill Livingstone, New York .
- 4.-Lassman A, De Angelis L. Brain metastases. *Neurol Clin* 2003, 21:1-23.
- 5.-Lin NU, Winer EP. Brain Metastases: The HER2 Paradigm. *Clin Cancer Res* 2007;13:1648-1655.
- 6.-Gril B, et al. Effect of lapatinib on the outgrowth of metastatic breast cancer cells to the brain. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(15):1092-103.
- 7.-Ryberg M, et al. Predictors of central nervous system metastasis in patients with metastatic breast cancer. A competing risk analysis of 579 patients treated with epirubicin-based chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2005 Jun;91:217-25.
- 8.-Slimane K, et al . Risk factors for brain relapse in patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* . 2004 ; 15 (11):1640 – 1644 .
- 9.-Evans A, et al . Brain metastases from breast cancer: identification of a high-risk group . *Clin Oncol* . 2004 ; 16 (5): 345 – 349 .
- 10.-Bendell JC, et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2003;97:2972-2977.
- 11.-Clayton AJ, et al. Incidence of cerebral metastases in patients treated with trastuzumab for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2004;91:639-643.
- 12.-Stemmler HJ, et al. Characteristics of patients with brain metastases receiving trastuzumab for HER2 overexpressing metastatic breast cancer. *Breast* 2006;15:219 -225.
- 13.-Pestalozzi BC, et al. Identifying breast cancer patients at risk for Central Nervous System (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Annals of Oncology* 2006 17(6):935-944.
- 14.-Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957; 11: 359-377.
- 15.-Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19: 403-410.
- 16.-Elston CW. Grading of invasive carcinoma of the breast. In Page DL, Anderson TJ (eds): *Diagnostic Histopathology of the Breast*. Edinburgh: Churchill Livingstone 1987; 300-311.
- 17.-Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th edition. New York: Springer-Verlag 2002.
- 18.-Spitale A, et al. Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the South of Switzerland. *Ann of Oncol* 2009; 20: 628-635.
- 19.-Dent R, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 4429-4434.
- 20.-Kreike B, et al. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. *Breast Cancer Res* 2007; 9: R65.
- 21.-Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-81.
- 22.-Gray RJ. A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Ann Stat* 1988; 16: 1141-1154.
- 23.-Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J AM Stat Assoc* 1999; 94: 496-509.
- 24.-Miller KD, Weathers T, Haney LG et al. Occult central nervous system involvement in patients with metastatic breast cancer: prevalence, predictive factors and impact on overall survival. *Ann Oncol* 2003; 14: 1072-1077.
- 25.-Hicks D, et al. Breast cancers with brain metastases are more likely to be estrogen receptor negative, express the basal cytokeratin CK5/6 and over-express Her-2 or EGFR. *Am J Surg Path* 2006; 30:1097-104.
- 26.-Kallioniemi OP, et al. Association of c-erb-B-2 protein over-expression with high rate of cell proliferation, increased risk of visceral metastasis and poor long-term survival in breast cancer. *Int J Cancer* 1991 49:650-655.
- 27.-Gomez HL, et al. Efficacy and safety of lapatinib as first-line therapy for ErbB2-amplified locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Jun 20;26(18):2999-3005.