UNIVERSIDAD PERUANA DE CIENCIAS APLICADAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA ACADÉMICO DE MEDICINA

Factores asociados a supervivencia global al año y 5 años en mujeres con
cáncer de mama metastásico atendidas en el Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas entre los años 2009-2012

TESIS

Para optar el título profesional de Médico Cirujano

AUTORES

Pichilingue Febres, Alejandra Fiorella (0000-0002-0296-5864)

Arias Linares, Miguel Ángel (0000-0002-0487-5436)

ASESOR

Araujo Castillo, Roger Vladimir (0000-0002-3740-1962)

Lima, 12 de diciembre de 2019

DEDICATORIA

Con mucho amor a nuestros padres, docentes y amigos. Esto es posible gracias a ustedes.

*A las pacientes que padecen de cáncer de mama, para que esta investigación tenga un
impacto en la mejora de su atención.*

AGRADECIMIENTOS

Al epidemiólogo Dr. Ebert Poquioma Rojas, por su gran colaboración. A la Dra. Silvia Neciosup Delgado y a la Dra. Zaida Morante Cruz por su apoyo. Al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama es la neoplasia más prevalente y la primera causa de muerte por cáncer en mujeres, global y localmente. Gran parte de la mortalidad es debida a enfermedad metastásica. El objetivo del estudio es evaluar qué factores se asocian a supervivencia global a cinco años en mujeres peruanas con cáncer de mama metastásico en el INEN 2009-2012.

Métodos: Cohorte retrospectiva con análisis de supervivencia mediante revisión de historias clínicas. Se incluyó mujeres ≥ 18 años con adenocarcinoma de mama metastásico confirmado en el INEN entre enero 2009 y diciembre 2012. Se siguió hasta muerte o cinco años post-metástasis. Las probabilidades de supervivencia fueron comparadas mediante curvas de Kaplan-Meier y Log Rank. Hazard ratios crudos y ajustados (HRa) fueron obtenidos mediante regresión de Cox.

Resultados: Se incluyeron 320 pacientes con edad promedio de 52.6 años. Mediana de seguimiento fue 569.5 días. La supervivencia global a los 5 años fue 16.6% (12.7-20.8%). Factores asociados a muerte por toda causa fueron ECOG 2-4 (HRa: 2.21; IC95% 1.65-2.97), metástasis cerebral (HRa: 1.90; IC95% 1.39-2.60), subtipos Her2 (HRa: 2.40; IC95% 1.74-3.29) y Triple-negativo (HRa: 2.37; IC95% 1.66-3.37), cirugía mamaria post-metástasis (HRa: 0.37; IC95% 0.25-0.56), quimioterapia (HRa: 0.51; IC95% 0.35-0.73), y radioterapia (HRa: 0.52, IC95% 0.39-0.71).

Conclusiones: La supervivencia global de cáncer de mama metastásico en nuestro centro es menor a la reportada en otros países. Pobre estatus funcional, metástasis cerebral, subtipos inmunohistoquímicos Her2 y Triple-negativo se asociaron a mayor riesgo de muerte por toda causa. Cirugía del tumor primario aun después de metástasis, quimioterapia y radioterapia disminuyeron el riesgo de muerte.

Palabras clave: Neoplasias de la Mama; Metástasis de la Neoplasia; Análisis de Supervivencia; Factores de riesgo; Perú.

Factors associated with one and five-year overall survival in women with metastatic breast cancer at the “*Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas*” 2009-2012

ABSTRACT

Background: Breast cancer is the most prevalent neoplasia and main cause of death due to cancer among women, worldwide and in our country. Its metastatic form is one of the main contributors to breast cancer mortality. The study goal is to evaluate which factors are associated to five-year overall survival (OS) in Peruvian women with metastatic breast cancer treated at INEN 2009-2012.

Methods: Retrospective cohort with survival analysis using medical charts review. We included women ≥ 18 years old with metastatic breast adenocarcinoma confirmed at INEN between January 2009 and December 2012. Follow-up was until death or five years after diagnosis of metastatic disease. OS probabilities were compared using Kaplan-Meier curves and Log Rank test. Crude and adjusted Hazard ratios (aHR) were obtained applying Cox regression.

Results: 320 patients were included. Mean age was 52.6. Median follow-up was 569.5 days. Five-year OS was 16.6% (12.7-20.8%). All-cause death was associated to ECOG 2-4 (aHR: 2.21; IC95% 1.65-2.97), brain metastasis (aHR: 1.90; IC95% 1.39-2.60), subtypes Her2 (aHR: 2.40; IC95% 1.74-3.29) and Triple-negative (aHR: 2.37; IC95% 1.66-3.37), primary surgery after metastasis (aHR: 0.37; IC95% 0.25-0.56), chemotherapy (aHR: 0.51; IC95% 0.35-0.73), and radiotherapy (aHR: 0.52, IC95% 0.39-0.71).

Conclusions: Five-year OS for metastatic breast cancer in our center was lower than in other countries. Poor functional status, brain metastasis, molecular subtypes Her2 and Triple negative were risk factors for all-cause death. Surgical treatment of primary tumor (even after metastasis), chemotherapy, and radiotherapy were associated to lower mortality risk.

Keywords: Breast Neoplasms; Neoplasm Metastasis; Survival Analysis; Risk factors; Peru.

TABLA DE CONTENIDOS

1	INTRODUCCIÓN	1
1.1	MARCO TEÓRICO	2
1.2	JUSTIFICACIÓN	3
1.3	OBJETIVOS	3
2	MATERIALES Y MÉTODOS	4
2.1	DISEÑO DE ESTUDIO Y POBLACIÓN	4
2.2	DISEÑO Y TAMAÑO MUESTRAL	4
2.3	VARIABLES DE ESTUDIO	5
2.4	PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO	5
2.5	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	6
2.6	CONSIDERACIONES ÉTICAS	6
3	RESULTADOS	7
3.1	CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	7
3.2	ANÁLISIS BIVARIADO	7
3.3	ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA	8
3.4	MODELOS DE REGRESIÓN	8
4	DISCUSIÓN	10
4.1	FACTORES DE RIESGO PARA MUERTE POR TODA CAUSA	10
4.2	FACTORES PROTECTORES PARA MUERTE POR TODA CAUSA	11
4.3	LIMITACIONES	13
5	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	15
6	REFERENCIAS	16
7	ANEXOS	21

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características clínicas y de tratamiento en pacientes con cáncer de mama metastásico atendidas en el INEN 2009-2012.....	21
Tabla 2a. Características clínicas de pacientes con cáncer de mama metastásico atendidas en el INEN 2009-2012 comparando fallecidos con no fallecidos.....	22
Tabla 2b. Tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico atendidas en el INEN 2009-2012 comparando fallecidos con no fallecidos.	23
Tabla 3. Supervivencia Global en pacientes con cáncer de mama metastásico atendidas en el INEN 2009-2012 según características clínicas y de tratamiento.	24
Tabla 4. Modelos de Regresión de Cox crudos y ajustados para Supervivencia Global en pacientes con cáncer de mama metastásico atendidas en el INEN 2009-2012.	25

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Escala funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).	25
Figura 2. Flujograma de pacientes con cáncer de mama metastásico atendidas en el INEN 2009-2012 que ingresaron al estudio.....	25
Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia global según estadio funcional inicial (ECOG) en pacientes con cáncer de mama metastásico atendidas en el INEN 2009-2012.	28
Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia global según inmunohistoquímica en pacientes con cáncer de mama metastásico atendidas en el INEN 2009-2012.	29
Figura 5. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia global según tratamiento quirúrgico primario en pacientes con cáncer de mama metastásico atendidas en el INEN 2009-2012.	30
Figura 6. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia global según quimioterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico atendidas en el INEN 2009-2012.	31
Figura 7. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia global según radioterapia en pacientes con Cáncer de Mama metastásico atendidas en el INEN 2009-2012.....	32

1 INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es un tumor maligno del tejido epitelial de la mama y se considera un grave problema de salud pública. Esto debido a que, a nivel mundial en el año 2018, se estima que 2 088 849 mujeres fueron diagnosticadas con esta patología, siendo así, la neoplasia más frecuente y la principal causa de muerte por cáncer en el sexo femenino según The Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) de la Organización Mundial de la Salud (1). En América del Sur se estima que hubo 150 288 casos nuevos, y 37 721 pacientes fallecieron por esta enfermedad durante el año 2018 (2). En el Perú, es el cáncer más frecuente en la mujer, con 3 952 casos nuevos solo durante el año 2012 (3); y en Lima Metropolitana, es el primero, con 6 079 casos nuevos entre los años 2010 al 2012 según el Registro de Cáncer de Lima (4). Según el mismo registro, es la primera causa de mortalidad por cáncer en mujeres en nuestro país con 1 619 defunciones notificadas entre los años 2010 al 2012 (4). Más aún, GLOBOCAN estima que, para el año 2018, 35 873 mujeres fueron diagnosticadas en nuestro país y 17 039 fallecieron producto de esta neoplasia (5).

La supervivencia global (6) de las pacientes con esta neoplasia es afectada por el estadio en que se diagnostica la enfermedad, siendo el estadio IV el principal contribuyente a la mortalidad, pues presenta metástasis a distancia y es un grupo de difícil manejo terapéutico (7). En Estados Unidos, según reporta el Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER), aproximadamente el 6% de las mujeres que son recién diagnosticadas de cáncer de mama ya presenta alguna metástasis (8). En Australia, Canadá, Dinamarca, Noruega, Suecia y Reino Unido la proporción de cáncer de mama en estadio IV varía entre 3.0 y 7.7% (9). Sin embargo, en países Latinoamericanos como Brasil o Chile, oscila entre 13.3% a 20.7% de los casos de cáncer de mama (10). En nuestro país, la prevalencia reportada en una cohorte entre el 2000 y 2002 fue de 5.2% (11). Este porcentaje es aún menor que el reportado por Estados Unidos, y probablemente no corresponda a un valor real puesto que no se correlaciona con la alta mortalidad por cáncer de mama en el país. Otro reporte más reciente en cambio, reporta que 48.5% de los pacientes procedentes de la Sierra y Selva peruanas tenían estadios III y IV al momento del diagnóstico (12).

1.1 Marco Teórico

Dentro de los pacientes con enfermedad metastásica, la tasa de supervivencia a los 5 años se encuentra reducida en comparación a las pacientes con enfermedad localizada (23.4% vs 98.6% respectivamente) (13). La supervivencia global media de las pacientes diagnosticadas en estadio IV es de 22 meses (14), y solamente el 13% logra vivir diez años o más (15). Así, se trata de una enfermedad con gran impacto en la calidad de vida y en la dimensión afectiva de las pacientes y sus familias (16).

Acerca de los factores que afectan los desenlaces en enfermedad metastásica, se ha descrito que, a mayor número de lesiones secundarias, la supervivencia es peor, y que la extensión ósea es la que tiene menor supervivencia (17). En contraste, el estudio de Follana et al, encontró que las metástasis viscerales fueron las asociadas a peor pronóstico, mientras que la afección ósea se relacionó a una mejor supervivencia (18). Las comorbilidades de la paciente también están asociadas a mal pronóstico; por ejemplo, el estudio de Follana et al encontró que la hipertensión es la comorbilidad que tenía mayor impacto en la supervivencia (18).

Otro factor implicado es la clasificación molecular, la cual ha sido un punto crucial para determinar el enfoque terapéutico en los últimos años. Esta clasificación se basa en la presencia de receptores de estrógenos (RE), receptores de progesterona (RP), o sobre-expresión de receptores 2 para el factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Se han definido cuatro subtipos moleculares o inmunohistoquímicos: Luminal A (RE+ y/o RP+, HER2-), Luminal B (RE+ y/o RP+, HER2+), Her2 (RE-, RP-, HER2+) y Triple Negativo (RE-, RP-, HER2-) (19). Los subtipos Her2 y Triple negativo son los más agresivos y están asociados a metástasis a distancia y, por ende, a menores tasas de supervivencia (20). Por otro lado, los subtipos que cuentan con receptores de estrógenos y/o progesterona (Luminal A y B) tienen un mejor pronóstico y se benefician de terapias de bloqueo hormonal (21).

El tratamiento también es un factor pronóstico importante en enfermedad metastásica. Respecto a la quimioterapia, existe evidencia de que tiene efectos sobre el tamaño del tumor y la progresión de la enfermedad, con una mejoría notable en la supervivencia de las pacientes con metástasis tratadas con inhibidores de aromatasas, taxanos, y otros. Incluso continuar la terapia con medicamentos de segunda y tercera línea ha resultado beneficioso para las pacientes en estadio IV (22, 23, 24). Asimismo, el uso de agentes novedales que

bloquean los receptores HER2 como trastuzumab y pertuzumab parece incrementar la supervivencia de pacientes en estadios avanzados siempre y cuando sobre-expresen dichos receptores (25, 26). En cuanto a radioterapia, está descrito que mejora la supervivencia en 26 meses en comparación a las que no la reciben, quienes tenían una supervivencia de 14 meses (27). En relación con la cirugía en cáncer metastásico, algunos autores señalan una asociación entre una intervención quirúrgica local y una mejoría en la supervivencia (28, 29).

1.2 Justificación

Por todo lo expuesto, dada la elevada mortalidad por cáncer de mama en nuestro país, el efecto negativo de las metástasis sobre la supervivencia, y su gran impacto en la calidad de vida, consideramos que es una necesidad de investigación determinar cuáles son los factores o características asociadas a una mayor supervivencia de este grupo de pacientes para decidir el manejo más apropiado, ya sea paliativo o terapéutico. No se ha encontrado publicaciones que evalúen específicamente dichos factores en pacientes con cáncer de mama metastásico en Latinoamérica, por lo que el presente estudio será novedoso y contribuirá al conocimiento sobre el tema. Para realizar este estudio se contará con acceso a las historias clínicas de los pacientes diagnosticados con estadio IV en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del Perú (INEN).

1.3 Objetivos

De esta manera, los objetivos del presente estudio son determinar la supervivencia global al año y cinco años en mujeres con cáncer de mama metastásico; y los factores asociados a una mayor o menor probabilidad de supervivencia global en mujeres atendidas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del Perú (INEN) entre los años 2009-2012.

2 MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Diseño de estudio y población

Se realizó una cohorte retrospectiva con análisis de supervivencia mediante revisión de historias clínicas. La población se definió como todas las pacientes de sexo femenino con edad igual o mayor a 18 años con diagnóstico de cáncer de mama metastásico atendidas en el INEN entre enero del 2009 y diciembre del 2012. El INEN es el centro de referencia de cáncer más grande del país, y pertenece al sector público. Se atienden pacientes de Lima y provincias, de todas las edades y los estratos socioeconómicos. Los criterios de inclusión fueron tener diagnóstico histopatológico confirmado de adenocarcinoma de mama y que hayan recibido tratamiento de cualquier tipo al menos una vez en el INEN durante el periodo de estudio. Pacientes con historia clínica sin datos sobre estadio clínico o histopatología fueron excluidas del estudio. Dado que los datos sobre muerte y fecha de muerte fueron obtenidos del Registro Nacional de Identificación y Estado Civil (RENIEC), se excluyeron las pacientes que no tuvieran documento nacional de identidad (DNI) o no estuviera registrado adecuadamente.

2.2 Diseño y tamaño muestral

La muestra incluyó toda la población que cumplió los criterios de selección. La lista electrónica de pacientes atendidos en el INEN con cáncer de mama entre el 2009 y el 2012 sirvió como marco muestral. Para calcular el tamaño muestral se usó la probabilidad de supervivencia a los 5 años como desenlace, y presencia de cáncer Triple Negativo como exposición, por ser el factor más importante que queremos estudiar. Considerando una razón entre grupos expuestos sobre no expuestos de 0.27 (Triple Negativo: 21.3%, No Triple Negativo: 78.7%) según el estudio de Vallejos et al (11), y una supervivencia a los cinco años en pacientes con cáncer de mama estadio IV de 26,9% según SEER (30); se estimó un tamaño muestral de 308 pacientes para detectar hazard ratios iguales o mayores a 2.0 con un nivel de confianza al 95% y un poder del 80%. Considerando una pérdida de 20% por falta de datos, se planeó revisar al menos $308/0.8 = 385$ historias clínicas.

2.3 Variables de estudio

Las variables dependientes fueron muerte debida a toda causa y tiempo de supervivencia global, la cual corresponde al tiempo entre diagnóstico de metástasis hasta muerte, fin de seguimiento a los cinco años, o fin del estudio (31/12/17), lo que ocurra primero. Las variables independientes evaluadas al momento del diagnóstico de metástasis fueron: edad en forma numérica, edad categórica (≤ 40 años, 41 a 65 años, >65 años), antecedente de enfermedad cardiaca (hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, enfermedad coronaria), antecedente de enfermedad pulmonar (EPOC, EPID, asma, tuberculosis), antecedente de enfermedad metabólica (diabetes mellitus, síndrome metabólico, dislipidemia, enfermedad tiroidea), puntaje del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) que mide funcionalidad del paciente (ver **Figura 1**), tener estadio IV al momento del diagnóstico de cáncer de mama, metástasis pulmonar, metástasis hepática, metástasis ósea, metástasis cerebral, metástasis a otros sitios, y número de sitios con metástasis. Las variables tipo histológico (adenocarcinoma ductal infiltrante versus otros), tipo inmuno-histoquímico (Luminal A, Luminal B, Her2, y Triple negativo) fueron evaluados según la primera biopsia registrada de la paciente. La presencia de tratamiento quirúrgico primario, cirugía de lesiones metastásicas, quimioterapia, radioterapia, tratamiento hormonal, tratamiento biológico, y tratamiento paliativo, fueron evaluadas durante el periodo entre diagnóstico de cáncer de mama y muerte o fin de seguimiento.

2.4 Procedimientos del estudio

Se obtuvo una lista de todos los pacientes identificados con cáncer de mama metastásico en el registro electrónico del INEN, luego se buscó las historias clínicas en el archivo del hospital y se revisó si los pacientes cumplían los criterios de selección. Las historias clínicas de los pacientes que fueron incluidos se revisaron en forma exhaustiva, y los datos fueron llenados en una ficha electrónica de recolección de datos. Los datos sobre muerte y fecha de muerte fueron obtenidos del RENIEC, a los que tienen acceso la unidad de epidemiología del INEN. La base se revisó para encontrar errores, omisiones o duplicaciones; las cuales fueron subsanadas en lo posible. Finalmente, la base se des-identificó y se exportó a formato Stata/IC 14.0 (StataCorp, College Station, TX) para su posterior análisis.

2.5 Análisis estadístico

Para el análisis se describieron las variables sociodemográficas, clínicas, patológicas, y de tratamiento, en total y de acuerdo a la variable dependiente (muerte). Para las variables categóricas se utilizaron frecuencias absolutas y relativas. La variable edad numérica fue descrita usando media y desviación estándar (DS) al tener distribución normal, mientras que tiempo de seguimiento se describió usando mediana e intervalo intercuartílico (RIC). Las variables categóricas fueron comparadas entre los fallecidos y no fallecidos usando la prueba de “chi²”. Edad numérica se comparó usando T de Student.

Para el análisis de supervivencia, se estimaron probabilidades de supervivencia al año y a los cinco años, en total y según las variables de interés; además se elaboraron curvas de Kaplan-Meier, que se compararon usando la prueba Log Rank. Luego se calcularon Hazard ratios (HR) crudos y ajustados para riesgo de muerte utilizando regresión de Cox. El modelo multivariado inicial incluyó dos variables epidemiológicamente relevantes (edad y subtipo inmunohistoquímico), luego se fueron agregando una por una las variables que tuvieron valores $p \leq 0.10$ en los modelos crudos, y se retiraron si perdían significancia. Finalmente se valoró los supuestos de proporcionalidad de riesgos usando residuales de Schoenfeld (valores predichos por el Modelo de Cox menos valores reales). En el modelo final solo los valores $p \leq 0.05$ fueron considerados significativos; y los intervalos de confianza fueron calculados al 95%.

2.6 Consideraciones éticas

Este estudio siguió todas las recomendaciones de la declaración de Helsinki sobre investigación en seres humanos. Por ser un estudio de revisión de historias clínicas no se requirió consentimiento informado. La confidencialidad de los pacientes se garantizó en todo momento usando bases de datos sin identificadores, y manteniéndolas en ambientes seguro bajo llave y contraseña. Este estudio fue aprobado por los comités institucionales de ética de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC) y del INEN.

3 RESULTADOS

3.1 Características de la población de estudio

Entre enero del 2009 y diciembre del 2012 se atendieron en el INEN un total de 553 pacientes con cáncer de mama metastásico. De estos pacientes 131 no cumplieron con los criterios de selección, 73 no tenían datos de histoquímica, y en 29 pacientes no se pudo obtener datos de fallecimiento. Los 320 pacientes restantes fueron incluidos en el estudio (ver **Figura 2**).

Las características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos mostraron una edad promedio de 52.7 años (DE 12.7). El 65.9% tenían edades entre 41 a 65 años, el 11.3% tenía antecedente de enfermedad cardíaca y el 12.2% de enfermedad metabólica. El 74.4% tenía un ECOG de 0-1 en la admisión, y 91.9% fueron diagnosticadas inicialmente en estadio IV. El 61.3% tenía metástasis ósea, 50.6% metástasis pulmonar; 39.1% metástasis hepática; y 26.9%; metástasis cerebral. Respecto a la patología, el 85.3% fue de tipo carcinoma ductal infiltrante, 60.6% tuvo receptores positivos para estrógenos, 50.0% para progesterona, y 40.3% tuvo sobreexpresión de receptores HER2. Según esto, 43.8% tuvieron subtipo inmunohistoquímico Luminal A, 18.1% Luminal B, 22.2% Her2, y 15.9% Triple Negativo. Acerca del tratamiento, 10.6% de las pacientes ya se había realizado cirugía de mama antes del diagnóstico de la metástasis, y 17.8% fueron operadas luego del diagnóstico de la metástasis; el 85.3% recibieron quimioterapia; el 60.6%, radioterapia; el 39.4%, tratamiento hormonal; el 57.2%, tratamiento paliativo; y solo 13 pacientes (4.1%) recibieron tratamiento biológico con trastuzumab (ver **Tabla 1**).

3.2 Análisis Bivariado

Del total de pacientes, 267 (89.0%) fallecieron durante el periodo de observación, Las características de los pacientes según fallecimiento se muestran en las **Tabla 2a y Tabla 2b**. Se encontró diferencias significativas para las variables antecedente de enfermedad crónica ($p=0.014$, χ^2), ECOG inicial ($p=0.003$, χ^2), metástasis ósea ($p=0.044$, χ^2), metástasis cerebral ($p=0.014$, χ^2), tipo inmunohistoquímico ($p<0.001$, χ^2), tratamiento quirúrgico primario ($p<0.001$, χ^2), quimioterapia ($p=0.042$, χ^2), radioterapia ($p=0.006$, χ^2), tratamiento hormonal ($p<0.001$, χ^2), tratamiento biológico ($p=0.030$, χ^2), y tratamiento

paliativo ($p=0.012$, χ^2). No se encontró asociación con edad, estadio clínico al diagnóstico de cáncer de mama, ni número de sitios con metástasis.

3.3 Análisis de supervivencia

La mediana de seguimiento en todas las pacientes fue 569.5 días (RIC: 190-1289), y la mediana de supervivencia en los pacientes que fallecieron fue 465 días (RIC: 133-834). En todo el grupo, se encontró una probabilidad de supervivencia de 62.2% al año (IC 95% 56.6-67.3) y de 16.6% a los cinco años (IC 95% 12.7-20.8).

Las probabilidades de supervivencia al año y cinco años se muestran en la **Tabla 3**. Hubo diferencias significativas entre las probabilidades de supervivencia por ECOG inicial (0-1: 20.2% versus 2-4: 6.1%, $p<0.001$, Log Rank), metástasis ósea (19.9% versus 11.3%, $p=0.007$, Log Rank), tipo inmunohistoquímico (Luminal A y B: 23.2%, Her2: 7.0%, Triple negativo 3.9%, $p<0.001$, Log Rank), tratamiento quirúrgico primario (No cirugía: 8.7%, antes de la metástasis 29.4%, después de la metástasis 40.4%, $p<0.001$, Log Rank), quimioterapia (18.3% versus 6.4%, $p<0.001$, Log Rank) radioterapia (21.1% versus 9.5%, $p<0.001$, Log Rank), tratamiento hormonal (32.6% versus 6.2%, $p<0.001$, Log Rank), y tratamiento biológico (38.5% versus 15.6%, $p=0.035$, Log Rank). Se presentan las curvas de Kaplan-Meier para ECOG (**Figura 3**), subtipo inmunohistoquímico (**Figura 4**), cirugía (**Figura 5**), quimioterapia (**Figura 6**), y radioterapia (**Figura 7**).

3.4 Modelos de Regresión

En los modelos de regresión crudos (ver **Tabla 4**), los factores de riesgo para muerte fueron ECOG inicial 2-4 (HR: 2.31; IC95% 1.77-3.01) respecto a 0-1, y tener los subtipos inmunohistoquímicos Her2 (HR: 2.25; IC95% 1.68-3.02) y Triple negativo (HR: 2.40; IC95% 1.73-3.34) respecto a Luminal A y B. Los factores que resultaron protectores para fallecimiento fueron tener metástasis ósea respecto a otros tipos de metástasis (HR: 0.71; IC95% 0.56-0.91), tratamiento quirúrgico primario antes del diagnóstico de metástasis (HR: 0.49; IC95% 0.32-0.75) y después de la metástasis (HR: 0.29; IC95% 0.20-0.43) respecto a no haber sido operado, radioterapia (HR: 0.51; IC95% 0.40-0.65), quimioterapia (HR: 0.41;

IC95% 0.29-0.56), tratamiento hormonal (HR: 0.26; IC95% 0.20-0.35), y tratamiento biológico (HR: 0.48; IC95% 0.24-0.97).

El modelo multivariado inicial incluyó edad, tipo inmunohistoquímico, y todas las variables que tuvieran valores $p \leq 0.10$ en los modelos crudos, por esta razón antecedente de enfermedad crónica y estadio clínico al diagnóstico no ingresaron al modelo inicial. Tratamiento hormonal y tratamiento biológico se retiraron del modelo por ser colineales con tipo inmunohistoquímico, mientras que metástasis ósea se retiró al perder significancia estadística. El modelo final se aprecia en la **Tabla 4**. Los factores de riesgo para muerte fueron ECOG Inicial 2-4 (HR: 2.21; IC95% 1.65-2.97), metástasis cerebral respecto a otros tipos de metástasis (HR: 1.90; IC95% 1.39-2.60), subtipos inmunohistoquímicos Her2 (HR: 2.40; IC95% 1.74-3.29) y triple negativo (HR 2.37; IC95% 1.66-3.37), y estar en tratamiento paliativo (HR: 1.33; IC95% 1.02-1.72). Tener edad ≤ 40 años también aumentó el riesgo de muerte pero no llegó a ser significativo (HR: 1.40; IC95% 0.98-2.01). Los factores protectores para muerte fueron: tratamiento quirúrgico primario antes del diagnóstico de metástasis (HR: 0.49; IC95% 0.32-0.77) y después de la metástasis (HR: 0.37 IC95% 0.25-0.56), haber recibido quimioterapia (HR: 0.51; IC95% 0.35-0.73), y haber recibido radioterapia (HR: 0.52; IC95% 0.39-0.71). Al probar si los residuales de Schoenfeld del modelo final fueron independientes del tiempo de seguimiento, se encontró que todas las variables cumplieron proporcionalidad, excepto edad ($p=0.003$) y quimioterapia ($p<0.001$).

4 DISCUSIÓN

El presente estudio es el primero realizado en Perú evaluando los factores asociados a supervivencia global en pacientes con cáncer de mama metastásico. En primer lugar, cabe resaltar que la tasa de supervivencia de cáncer de mama metastásico a cinco años fue 16.6%, bastante inferior a las registradas mundialmente a través del SEER con 26.9% pacientes vivas a los cinco años (30). Más aún, en México se encontró una supervivencia de cáncer de mama metastásico de 36% a los cinco años (31), siendo más del doble de la que encontramos en este estudio. Los factores de riesgo para muerte por toda causa fueron ECOG Inicial 2-4, tener metástasis cerebral respecto a otros tipos de metástasis, presentar subtipos inmunohistoquímicos Her2 y triple negativo, y estar en tratamiento paliativo. Los factores protectores para muerte por toda causa fueron tratamiento quirúrgico primario ya sea antes o después del diagnóstico de metástasis, haber recibido quimioterapia, y haber recibido radioterapia.

4.1 Factores de riesgo para muerte por toda causa

Las mujeres que al momento del diagnóstico de enfermedad metastásica tuvieron un score ECOG mayor o igual a 2, presentaban un mayor riesgo de morir. Este hallazgo ha sido encontrado también en otro estudio de cáncer metastásico, donde concluían que scores de ECOG de 3 o 4 al momento del diagnóstico correspondían a un factor que conllevaba a una supervivencia corta (32). Esto resalta la importancia de esta escala funcional, que podría ser utilizada no solo para medir la funcionalidad del paciente sino también como un factor pronóstico, y de esta manera evaluar las metas y expectativas del tratamiento. Además, las personas con estatus funcional pobre podrían ser referidas a rehabilitación; quedaría por evaluar si esto tendría un efecto sobre la supervivencia del paciente.

Dentro de las metástasis estudiadas la que obtuvo mejor supervivencia a cinco años fue la ósea (19.1%) y la de peor pronóstico, la cerebral (8.1%). De hecho tener metástasis cerebrales aumenta en un 90% el riesgo de fallecimiento. Esto se correlaciona con la literatura revisada; las metástasis viscerales y en especial metástasis cerebral están asociadas a un peor pronóstico, mientras que las metástasis óseas, generalmente tienen mejor supervivencia global (18, 33, 34).

Respecto al tipo inmunohistoquímico, en el mundo se ha visto una mejoría notable en la supervivencia de pacientes con subtipo Her2, debido a las terapias biológicas implementadas, como el uso del trastuzumab durante los últimos años (35). Sin embargo, en este estudio, la tasa de supervivencia en este subtipo aun es baja, siendo solo 7% a los cinco años, lo que corresponde a 2.4 veces el riesgo de muerte comparado con los subtipos que expresan receptores de estrógenos y progestágenos (luminales). Esto podría deberse a que en nuestro medio, aún no está extendido el uso de agentes anti-receptor HER2, especialmente en población con estadíos avanzados. Por ejemplo, en nuestra cohorte, de 129 pacientes con sobre-expresión de receptores HER2, solo 13 recibieron trastuzumab. El subtipo triple negativo, tuvo incluso una peor sobrevida, con solo 3.9% a los cinco años, lo que correspondió a 2.37 veces el riesgo de muerte respecto a los subtipos luminales. La asociación entre este subtipo y menor sobrevida está ampliamente descrita, y afecta todos los estadíos, no solo la enfermedad avanzada (11). Por ejemplo, un estudio en Brasil que comparó la supervivencia de cáncer mama triple negativo vs no triple negativo, obtuvo como resultados 62,7% de sobrevida a cinco años versus 81,1% respectivamente, esto debido a que el primer grupo presentó tasas de recurrencia más altas y tempranas (36).

Respecto a la terapia paliativa, se encontró asociación con una supervivencia baja en pacientes con cáncer de mama metastásico que la recibieron. Esto probablemente se debe a que las pacientes que recibieron cuidados paliativos son aquellas evaluadas como de peor pronóstico, ya sea por mayor carga tumoral (múltiples metástasis) o peor estado funcional. También podría explicarse porque las pacientes con cáncer metastásico inician terapia paliativa cuando ya están cerca del evento final (37). Al respecto, un estudio encontró una asociación entre tener cáncer de mama y un retraso en la decisión de iniciar cuidados paliativos respecto a otros cánceres (38).

4.2 Factores protectores para muerte por toda causa

En nuestro medio, no existe un esquema estandarizado para el manejo del cáncer de mama metastásico; la terapia es individualizada y existen múltiples combinaciones de diferentes tratamientos, siendo imposible incluir todas ellas en el análisis. Por ello, se analizó los grupos de tratamiento en forma independiente uno del otro, aunque solo se tomó en cuenta su efecto luego de ser ajustado por otros factores y tratamientos. Aun así, se encontró que cirugía,

quimioterapia y radioterapia tuvieron efectos positivos aumentando la supervivencia de pacientes con enfermedad metastásica.

Existe gran controversia sobre los beneficios de operar a las pacientes con cáncer de mama metastásico. Al respecto existe una revisión publicada en Cochrane que analiza 2 estudios realizados en mujeres con cáncer de mama metastásico a quienes se les realizó cirugía de mama y tenían como outcome la supervivencia global. Los autores concluyen que no está claro el beneficio real de la cirugía de mama en pacientes con cáncer de mama metastásico y que la decisión debe ser individualizada (39). En nuestra serie 17.8% de los pacientes fueron operados después de haber sido diagnosticados de enfermedad metastásica. Esto nos dio la oportunidad de evaluar su efecto. Se encontró que las pacientes que ya habían sido operadas antes del diagnóstico de extensión de enfermedad (pacientes diagnosticadas en estadios tempranos pero con progresión a estadio IV), tuvieron 51% menos riesgo de muerte en comparación con las que nunca se operaron. Más importante aún, las pacientes operadas ya teniendo extensión de enfermedad tuvieron un 63% menos riesgo de muerte. Este hallazgo es uno de los más importantes del estudio, dado que mostraría que aun en casos avanzados de la enfermedad, la cirugía puede ser considerada una opción terapéutica, y podría ser parte del manejo de este grupo de pacientes. Al respecto, un estudio que incluyó 728 mujeres con cáncer de mama metastásico encontró que la resección quirúrgica del tumor primario disminuyó en 40% la mortalidad en comparación con quienes no fueron operadas (40).

Respecto a la quimioterapia, existe evidencia que reduce la carga tumor y la progresión de las metástasis, produciendo una mejoría notable en la supervivencia de las pacientes tratadas con inhibidores de aromataasa, taxanos, y otros (22, 23, 24). En nuestra serie, recibir quimioterapia redujo el riesgo de muerte en un 49%; sin embargo esta variable no mantuvo proporcionalidad durante el tiempo de seguimiento. Como se observa en la curva de Kaplan-Meier correspondiente (Figura 5), los pacientes que no recibieron quimioterapia fallecieron tempranamente, siendo estas muertes las que explican la mayor parte de la diferencia de supervivencia con los que si recibieron quimioterapia. Esto podría reflejar tanto la decisión de no dar quimioterapia a pacientes con enfermedad más avanzada, o que el efecto protector de la quimioterapia ocurre tempranamente, solo mientras es recibida, y luego disminuye con el tiempo.

Con la radioterapia se obtuvo resultados significativos y proporcionales en el tiempo como factor protector para las pacientes con cáncer de mama metastásico, reduciendo el riesgo de muerte en un 48%. Está descrito en la literatura científica, que en casos de enfermedad metastásica puede mejorar la supervivencia media en 26 meses en comparación a un basal de 14 meses en las pacientes que no la reciben (27).

Otro resultado del estudio es que tanto el tratamiento hormonal así como el uso de agentes biológicos que bloquean receptores HER2, fueron protectores en el análisis crudo; sin embargo, no pudieron ser incluidos en el modelo final, debido a que tienen correlación casi perfecta con los subtipos inmunohistoquímicos, siendo que tratamiento hormonal se da en pacientes con subtipos luminales, y los agentes biológicos solo a pacientes con sobre-expresión HER2. No se tuvo el número suficiente de participantes para realizar un sub-análisis de efectividad por cada subtipo. Aun así, nuestros hallazgos, concuerdan con la bibliografía disponible. Las hormonas constituyen una línea terapéutica ampliamente aceptada por su baja toxicidad y mejora el pronóstico en estadios metastásicos para los subtipos Luminales (41). Respecto a los bloqueadores de receptores HER2 como trastuzumab y pertuzumab, está descrito que, incrementan la supervivencia de pacientes en estadios avanzados siempre y cuando sobre-expresen dichos receptores. Al respecto, existe un estudio que analiza qué factores favorecen una mejor respuesta al trastuzumab en pacientes con metástasis. Entre los resultados se destaca que el tener menos de 2 metástasis, terapia combinada con taxanos, y tratamiento hormonal adicional a la terapia monoclonal generan una mejor respuesta de los cánceres de tipo HER2. (42).

4.3 Limitaciones

La principal limitación de esta investigación fue que las exposiciones relacionadas al tratamiento pudieron variar de intensidad o duración durante el periodo de seguimiento, no estando estandarizadas. Asimismo, la elección de los diferentes esquemas de tratamiento y su duración pudo ser decidida en base a otros factores de riesgo o socio-económicos no considerados en este estudio. La información utilizada fue obtenida por revisión retrospectiva de historias clínicas y los datos no siempre fueron registrados adecuadamente; de hecho casi un cuarto de las pacientes que cumplieron los criterios de selección, tuvieron que ser excluidas por data faltante. Además, es posible que no se haya captado a todas las

pacientes con metástasis, sobre todo aquellas diagnosticadas inicialmente con estadios tempranos y que dejaron de acudir al INEN antes de desarrollar progresión de la enfermedad.

Finalmente, es importante mencionar que la data pertenece a un solo centro hospitalario de alta complejidad y especializado en neoplasias, y por ende, no refleja los desenlaces que se obtienen en otras instituciones, pudiendo ser mejores debido a los recursos que dispone, pero también peores, debido a ser un centro de referencia que atiende casos más severos que los tratados en la comunidad. Aun así, el INEN recibe 16 000 pacientes nuevos al año, de un estimado de 45 000 nuevos casos de cáncer de cualquier tipo a nivel nacional (43), por lo que nuestros resultados sí podrían ser representativos de la población peruana.

5 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- La supervivencia global de cáncer de mama metastásico fue 62.2% al año, y 16.6% a los cinco años, bastante inferior a las registradas mundialmente.
- Los factores de riesgo para muerte de toda causa fueron ECOG Inicial 2-4, tener metástasis cerebral respecto a otros tipos de metástasis, presentar subtipos inmunohistoquímicos Her2 y triple negativo. Respecto a las variables de tratamiento; la terapia paliativa estuvo asociada a mal pronóstico.
- Por tanto, el ECOG puede ser utilizado no solo como una escala funcional, si no como un factor pronóstico.
- Pese a que ya está disponible el tratamiento biológico para los subtipos HER2, solo 13 de las 71 pacientes con este subtipo recibieron la terapia, lo que se corresponde con la baja supervivencia que encontramos en nuestro estudio; 7% a 5 años.
- Los factores protectores para muerte de toda causa fueron tratamiento quirúrgico primario ya sea antes o después del diagnóstico de metástasis, haber recibido quimioterapia, y haber recibido radioterapia.
- Por tanto, sugerimos incluir la cirugía mamaria en el manejo de las pacientes con cáncer de mama metastásico y definir protocolos de manejo estandarizados, puesto que el 71% de las pacientes de nuestro estudio no recibió esta terapia y demostró tener un gran impacto en la supervivencia de quienes sí la recibieron.
- Este es el primer estudio de cáncer de mama metastásico de nuestro país y se espera logre ser una herramienta útil para la toma de decisiones en cuanto al tratamiento y de esta manera, mejorar la supervivencia de este grupo de pacientes.

6 REFERENCIAS

- 1) Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6):394-424.
- 2) The Global Cancer Observatory, International Agency for Research on Cancer. Breast [Internet]. Lyon, France. March 2019 [cited 4 December 2019]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>
- 3) Piñeros M, Ramos W, Antoni S, Abriata G, Medina LE, Miranda JJ, et al. Cancer patterns, trends, and transitions in Peru: a regional perspective. *The Lancet Oncology* 2017; 18(10):573-586.
- 4) INEN, MINSA. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y Mortalidad 2010 – 2012, Volumen 5. Lima 2016.
- 5) The Global Cancer Observatory, International Agency for Research on Cancer. Peru fact sheets [Internet]. Lyon, France. May 2019 [cited 4 December 2019]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>
- 6) Fiteni F, Westeel V, Pivot X, Borg C, Vernerey D, Bonnetain F. Endpoints in cancer clinical trials. *J Visc Surg* 2014; 151(1):17-22.
- 7) Yalcin B. Staging, risk assessment and screening of breast cancer. *Exp Oncol* 2013; 35(4):238-245.
- 8) American Society of Clinical Oncology (ASCO). Breast Cancer - Metastatic - Statistics [Internet]. Cancer Net. 2019 [cited 4 December 2019]. Available from: <https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer-metastatic/statistics>.
- 9) Walters S, Maringe C, Butler J, Rachet B, Barrett-Lee P, Bergh J, et al. Breast cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK, 2000-2007: a population-based study. *Br J Cancer* 2013; 108(5):1195-2108.
- 10) Justo N, Wilking N, Jönsson B, Luciani S, Cazap E. A review of breast cancer care and outcomes in Latin America. *Oncologist* 2013; 18(3):248-256.
- 11) Vallejos C, Gómez H, Cruz W, Pinto J, Dyer R, Velarde R, et al. Breast Cancer Classification According to Immunohistochemistry Markers: Subtypes and

- Association With Clinicopathologic Variables in a Peruvian Hospital Database. *Clinical Breast Cancer*. 2010; 10(4):294-300.
- 12) Tamayo L, Vidaurre T, Navarro Vásquez J, Casavilca S, Aramburu Palomino J, Calderon M et al. Breast cancer subtype and survival among Indigenous American women in Peru. *PLOS ONE*. 2018;13(9):e0201287.
 - 13) Redig AJ, McAllister SS. Breast cancer as a systemic disease: a view of metastasis. *J Intern Med* 2013; 274(2):113-126.
 - 14) Di Meglio A, Freedman RA, Lin NU, Barry WT, Metzger-Filho O, Keating NL, et al. Time trends in incidence rates and survival of newly diagnosed stage IV breast cancer by tumor histology: a population-based analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 157(3):587-596.
 - 15) Eng LG, Dawood S, Sopik V, Haaland B, Tan PS, Bhoo-Pathy N, et al. Ten-year survival in women with primary stage IV breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 160(1):145-152.
 - 16) Homae Shandiz F, Karimi F, Khosravi Anbaran Z, Abdollahi M, Rahimi N, Ghasemi M. Investigating the Quality of Life and the related factors in Iranian women with breast cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2017; 18(8):2089-2092.
 - 17) Jung SY, Rosenzweig M, Sereika SM, Linkov F, Brufsky A, Weissfeld JL. Factors associated with mortality after breast cancer metastasis. *Cancer Causes Control* 2012; 23(1):103-112.
 - 18) Follana P, Barrière J, Chamorey E, Largillier R, Dadone B, Mari V, et al. Prognostic Factors in 401 Elderly Women with Metastatic Breast Cancer. *Oncology*. 2014; 86(3):143-151.
 - 19) Perou C, Sørli T, Eisen M, van de Rijn M, Jeffrey S, Rees C, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000; 406(6797):747-752.
 - 20) Perez E, Romond E, Suman V, Jeong J, Sledge G, Geyer C, et al. Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive

Breast Cancer: Planned Joint Analysis of Overall Survival From NSABP B-31 and NCCTG N9831. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32(33):3744-3752.

- 21) Cheang M, Chia S, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2009; 101(10):736-750.
- 22) Dear RF, McGeechan K, Jenkins MC, Barratt A, Tattersall MH, Wilcken N. Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12:CD008792.
- 23) Pagani O, Senkus E, Wood W, Colleoni M, Cufer T, Kyriakides S, et al. International Guidelines for Management of Metastatic Breast Cancer: Can Metastatic Breast Cancer Be Cured? *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2010; 102(7):456-463.
- 24) Park IH, Lee KS, Ro J. Effects of second and subsequent lines of chemotherapy for metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2015; 15(1):e55-62.
- 25) Kaczmarek E, Saint-Martin C, Pierga J, Brain E, Rouzier R, Savignoni A, et al. Long-term survival in HER2-positive metastatic breast cancer treated with first-line trastuzumab: results from the french real-life curie database. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2019; 178(3):505-512.
- 26) Pizzuti L, Krasniqi E, Barchiesi G, Della Giulia M, Izzo F, Sanguineti G, et al. Distinct HR expression patterns significantly affect the clinical behavior of metastatic HER2+ breast cancer and degree of benefit from novel anti-HER2 agents in the real world setting. *International Journal of Cancer*. 2019 [Epub ahead of print].
- 27) Steinauer K, Gross MW, Huang DJ, Eppenberger-Castori S, Güth U. Radiotherapy in patients with distant metastatic breast cancer. *Radiat Oncol* 2014; 9(126):1-8.
- 28) Medina-Franco H, Suárez-Bobadilla YL. Role of surgery in metastatic breast cancer. *Rev Invest Clin* 2012; 64(1):81-88.
- 29) Rashid OM, Takabe K. Does removal of the primary tumor in metastatic breast cancer improve survival? *J Womens Health (Larchmt)* 2014; 23(2):184-188.

- 30) National Cancer Institute, National Institutes of Health. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer [Internet]. National Cancer Institute. Bethesda, MD. 2019 [cited 4 December 2019]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
- 31) Reynoso-Noverón N, Villarreal-Garza C, Soto-Perez-de-Celis E, Arce-Salinas C, Matus-Santos J, Ramírez-Ugalde M, et al. Clinical and Epidemiological Profile of Breast Cancer in Mexico: Results of the Seguro Popular. *Journal of Global Oncology*. 2017; 3(6):757-764.
- 32) Kao J, Gold K, Zarrili G, Copel E, Silverman A, Ramsaran S, et al. Clinical Predictors of Survival for Patients with Stage IV Cancer Referred to Radiation Oncology. *PLOS ONE*. 2015; 10(4):e0124329.
- 33) Tjokrowidjaja A, Lee C, Houssami N, Lord S. Metastatic breast cancer in young women: a population-based cohort study to describe risk and prognosis. *Internal Medicine Journal*. 2014; 44(8):764-770.
- 34) Kimbung S, Loman N, Hedenfalk I. Clinical and molecular complexity of breast cancer metastases. *Seminars in Cancer Biology*. 2015; 35:85-95.
- 35) Kast K, Schoffer O, Link T, Forberger A, Petzold A, Niedostatek A, et al. Trastuzumab and survival of patients with metastatic breast cancer. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2017; 296(2):303-312.
- 36) Gonçalves H, Guerra M, Duarte Cintra J, Fayer V, Brum I, Bustamante Teixeira M. Survival Study of Triple-Negative and Non-Triple-Negative Breast Cancer in a Brazilian Cohort. *Clinical Medicine Insights: Oncology*. 2018; 12:1-10.
- 37) Morrogh M, Miner T, Park A, Jenckes A, Gonen M, Seidman A et al. A prospective evaluation of the durability of palliative interventions for patients with metastatic breast cancer. *Cancer*. 2010;116(14):3338-3347.
- 38) Hirvonen O, Leskelä R, Grönholm L, Haltia O, Rissanen A, Tyynelä-Korhonen K, et al. Assessing the utilization of the decision to implement a palliative goal for the treatment of cancer patients during the last year of life at Helsinki University Hospital: a historic cohort study. *Acta Oncologica*. 2019; 58(12):1699-1705.

- 39) Tosello G, Torloni M, Mota B, Neeman T, Riera R. Breast surgery for metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018; 3:CD011276.
- 40) Ruiterkamp J, Ernst M, van de Poll-Franse L, Bosscha K, Tjan-Heijnen V, Voogd A. Surgical resection of the primary tumour is associated with improved survival in patients with distant metastatic breast cancer at diagnosis. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2009; 35(11):1146-1151.
- 41) Dalmau E, Armengol-Alonso A, Muñoz M, Seguí-Palmer M. Current status of hormone therapy in patients with hormone receptor positive (HR+) advanced breast cancer. *The Breast*. 2014; 23(6):710-720.
- 42) Kaczmarek E, Saint-Martin C, Pierga J, Brain E, Rouzier R, Savignoni A, et al. Long-term survival in HER2-positive metastatic breast cancer treated with first-line trastuzumab: results from the french real-life curie database. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2019; 178(3):505-512.
- 43) Salazar M, Regalado-Rafael R, Navarro J, Montanez D, Abugattas J, Vidaurre T. El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el control del cáncer en el Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2013; 30(1):105-112.

7 ANEXOS

Tabla 1. Características clínicas y de tratamiento en pacientes con cáncer de mama metastásico atendidas en el INEN 2009-2012.

Características	Número de Pacientes N=320 n (% col)	
Edad		
Media (en años)	52.69	(12.69)*
40 años o menos	56	(17.50)
41 a 65 años	211	(65.94)
Más de 65 años	53	(16.56)
Antecedente de enfermedad cardíaca ¹	36	(11.25)
Antecedente de enfermedad pulmonar ²	14	(4.38)
Antecedente de enfermedad metabólica ³	39	(12.19)
ECOG Inicial		
0-1	238	(74.38)
2-4	82	(25.63)
Estadio IV al diagnóstico	294	(91.88)
Metástasis Ósea	196	(61.25)
Metástasis Pulmonar	162	(50.63)
Metástasis Hepática	125	(39.06)
Metástasis Cerebral	86	(26.88)
Metástasis a Otros Sitios ⁴	41	(12.81)
Tipo histológico NO ductal infiltrante	47	(14.69)
Receptores de estrógenos	194	(60.63)
Receptores de progesterona	160	(50.00)
Sobre-expresión Receptores HER2	129	(40.31)
Tipo inmuno-histoquímico		
Luminal A	140	(43.75)
Luminal B	58	(18.13)
HER2	71	(22.19)
Triple negativo	51	(15.94)
Tratamiento quirúrgico primario		
No realizado	229	(71.56)
Antes diagnóstico de metástasis	34	(10.63)
Después diagnóstico de metástasis	57	(17.81)
Tratamiento quirúrgico de metástasis	13	(4.06)
Quimioterapia	273	(85.31)
Radioterapia	194	(60.63)
Tratamiento hormonal	126	(39.38)
Tratamiento biológico	13	(4.06)
Tratamiento paliativo	183	(57.19)
Muerte	267	(83.44)

ECOG: Estado Funcional del Paciente de 0 a 5 según el Eastern Cooperative Oncology Group.

* Media (Desviación Estándar)

1 Enfermedad cardíaca: Hipertensión arterial, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca crónica.

2 Enfermedad pulmonar: Asma, enfisema, bronquitis crónica, bronquiectasias.

3 Enfermedad metabólica: Diabetes mellitus, hipertiroidismo, hipotiroidismo.

4 Otros Sitios: Ovario, tiroides, mediastino, piel.

Tabla 2a. Características clínicas de pacientes con cáncer de mama metastásico atendidas en el INEN 2009-2012 comparando fallecidos con no fallecidos.

Características	Vivos N=53 n (%fila)	Muertos N=267 n (%fila)	p (prueba Chi cuadrado)
Edad			
40 años o menos	9 (16.07)	47 (83.93)	0.746
41 a 65 años	37 (17.54)	174 (82.46)	
Más de 65 años	7 (13.21)	46 (86.79)	
Antecedente Enfermedad crónica¹			
No	48 (19.28)	201 (80.72)	0.014
Si	5 (7.04)	66 (92.96)	
ECOG Inicial			
0-1	48 (20.17)	190 (79.83)	0.003
2-4	5 (6.10)	77 (93.90)	
Estadio Clínico al diagnóstico			
I, II, III	5 (19.23)	21 (80.77)	0.703
IV	48 (16.33)	246 (83.67)	
Metástasis Ósea			
No	14 (11.29)	110 (88.71)	0.044
Si	39 (19.90)	157 (80.10)	
Metástasis Pulmonar			
No	23 (14.56)	135 (85.44)	0.341
Si	30 (18.52)	132 (81.48)	
Metástasis Hepática			
No	37 (18.97)	158 (81.03)	0.147
Si	16 (12.80)	109 (87.20)	
Metástasis Cerebral			
No	46 (19.66)	188 (80.34)	0.014
Si	7 (8.14)	79 (91.86)	
Metástasis a Otros Sitios²			
No	42 (15.05)	237 (84.95)	0.058
Si	11 (26.83)	30 (73.17)	
Número de Sitios con metástasis			
Uno	19 (14.84)	109 (85.16)	0.716
Dos	21 (18.75)	91 (81.25)	
Más de Dos	13 (16.25)	67 (83.75)	
Histología			
Ductal Infiltrante	45 (16.48)	228 (83.52)	0.927
NO Ductal Infiltrante	8 (17.02)	39 (82.98)	
Tipo inmuno-histoquímico			
Luminal A	30 (21.43)	110 (78.57)	<0.001
Luminal B	16 (27.59)	42 (72.41)	
HER2	5 (7.04)	66 (92.96)	
Triple negativo	2 (3.92)	49 (96.08)	

ECOG: Estado Funcional del Paciente de 0 a 5 según el Eastern Cooperative Oncology Group.

1 Enfermedad crónica: Hipertensión arterial, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca crónica, asma, enfisema, bronquitis crónica, bronquiectasias, diabetes mellitus, hipertiroidismo, hipotiroidismo.

2 Otros Sitios: Tiroides, mediastino, músculos, piel.

Tabla 2b. Tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico atendidas en el INEN 2009-2012 comparando fallecidos con no fallecidos.

Características	Vivos N=53	Muertos N=267	p (prueba Chi cuadrado)
	n (% fila)	n (% fila)	
Tratamiento quirúrgico primario			
No realizado	20 (8.73)	209 (91.27)	<0.001
Antes de metástasis	10 (29.41)	24 (70.59)	
Después de metástasis	23 (40.35)	34 (59.65)	
Tratamiento quirúrgico metástasis			
No realizado	50 (16.29)	257 (83.71)	0.519
Si realizado	3 (23.08)	10 (76.92)	
Quimioterapia			
No	3 (6.38)	44 (93.62)	0.042
Si	50 (18.32)	223 (81.68)	
Radioterapia			
No	12 (9.52)	114 (90.48)	0.006
Si	41 (21.13)	153 (78.87)	
Tratamiento hormonal			
No	12 (6.19)	182 (93.81)	<0.001
Si	41 (32.54)	85 (67.46)	
Tratamiento biológico			
No	48 (15.64)	259 (84.36)	0.030
Si	5 (38.46)	8 (61.54)	
Tratamiento paliativo			
No	31 (22.63)	106 (77.37)	0.012
Si	22 (12.02)	161 (87.98)	

Tabla 3. Supervivencia Global en pacientes con cáncer de mama metastásico atendidas en el INEN 2009-2012 según características clínicas y de tratamiento.

Características	Supervivencia al año		Supervivencia a los 5 años		p (Log Rank Test)
	%	IC95%	%	IC95%	
Toda la Muestra	62.2	56.6-67.3	16.6	12.7-20.8	NA
Edad					
40 años o menos	53.6	39.8-65.6	16.1	7.9-26.8	0.805
41 a 65 años	64.0	57.1-70.1	17.5	12.8-23.0	
Más de 65 años	64.2	49.7-75.4	13.2	5.8-23.7	
Antecedente Enfermedad crónica ¹					
No	61.0	54.7-66.8	19.3	14.6-24.4	0.207
Si	66.2	53.9-75.9	7.0	2.6-14.5	
ECOG Inicial					
0-1	71.0	64.8-76.3	20.2	15.3-25.5	<0.001
2-4	36.6	26.3-46.9	6.1	2.3-12.7	
Estadio Clínico al diagnóstico					
I, II, III	65.4	44.0-80.3	19.2	7.0-36.0	0.865
IV	61.9	56.1-67.2	16.3	12.4-20.8	
Metástasis Ósea					
No	58.1	48.9-66.2	11.3	6.5-17.6	0.007
Si	64.8	57.7-71.0	19.9	14.6-25.8	
Metástasis Cerebral					
No	62.4	55.9-68.3	19.7	14.9-25.0	0.087
Si	61.6	50.5-71.0	8.1	3.6-15.1	
Tipo inmuno-histoquímico					
Luminal A y B	73.7	67.0-79.3	23.2	17.6-29.3	<0.001
HER-2	40.9	29.4-51.9	7.0	2.6-14.5	
Triple negativo	47.1	33.0-59.9	3.9	0.7-11.9	
Tratamiento quirúrgico primario					
No realizado	52.0	45.3-58.2	8.7	5.5-12.8	<0.001
Antes de metástasis	67.7	49.2-80.6	29.4	15.4-45.0	
Después de metástasis	100.0		40.4	27.7-52.7	
Quimioterapia					
No	25.5	14.2-38.5	6.4	1.7-15.8	<0.001
Si	68.5	62.6-73.7	18.3	14.0-23.1	
Radioterapia					
No	43.7	34.9-52.1	9.5	5.2-15.4	<0.001
Si	74.2	67.5-79.8	21.1	15.7-27.1	
Tratamiento hormonal					
No	40.7	33.8-47.5	6.2	3.4-10.2	<0.001
Si	95.2	89.7-97.8	32.5	24.6-40.8	
Tratamiento biológico					
No	61.2	55.5-66.4	15.6	11.8-19.9	0.035
Si	84.6	51.2-95.9	38.5	14.1-62.8	
Tratamiento paliativo					
No	62.0	53.4-69.6	22.6	16.0-29.9	0.056
Si	62.3	54.9-68.9	12.0	7.8-17.2	

IC95%: Intervalo de Confianza 95%. ECOG: Estado Funcional del Paciente de 0 a 5 según el Eastern Cooperative Oncology Group.

¹ Enfermedad crónica: Hipertensión arterial, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca crónica, asma, enfisema, bronquitis crónica, bronquiectasias, diabetes mellitus, hipertiroidismo, hipotiroidismo.

Tabla 4. Modelos de Regresión de Cox crudos y ajustados para Supervivencia Global en pacientes con cáncer de mama metastásico atendidas en el INEN 2009-2012.

Características	Modelos Crudos ¹ n=320			Modelo Ajustado ² n=320		
	HRc	IC95%	p	HRa	IC95%	p
Edad						
40 años o menos	1.11	0.80-1.53	0.541	1.40	0.98-2.01	0.066
41 a 65 años	1.00	Ref		1.00	Ref	
Más de 65 años	0.98	0.71-1.36	0.914	1.18	0.83-1.67	0.356
Antecedente Enfermedad crónica ³						
No	1.00	Ref		No incluido		
Si	1.20	0.91-1.58	0.208			
ECOG Inicial						
0-1	1.00	Ref		1.00	Ref	
2-4	2.31	1.77-3.01	<0.001	2.21	1.65-2.97	<0.001
Estadio Clínico al diagnóstico						
I, II, III	1.00	Ref		No incluido		
IV	1.04	0.67-1.62	0.865			
Metástasis Ósea						
No	1.00	Ref		Retirado		
Si	0.71	0.56-0.91	0.007			
Metástasis Cerebral						
No	1.00	Ref		1.00	Ref	
Si	1.26	0.97-1.64	0.088	1.90	1.39-2.60	<0.001
Tipo inmuno-histoquímico						
Luminal A y B	1.00	Ref		1.00	Ref	
HER-2	2.25	1.68-3.02	<0.001	2.40	1.74-3.29	<0.001
Triple negativo	2.40	1.73-3.34	<0.001	2.37	1.66-3.37	<0.001
Tratamiento quirúrgico primario						
No realizado	1.00	Ref		1.00	Ref	
Antes de metástasis	0.49	0.32-0.75	0.001	0.49	0.32-0.77	0.002
Después de metástasis	0.29	0.20-0.43	<0.001	0.37	0.25-0.56	<0.001
Quimioterapia						
No	1.00	Ref		1.00	Ref	
Si	0.41	0.29-0.56	<0.001	0.51	0.35-0.73	<0.001
Radioterapia						
No	1.00	Ref		1.00	Ref	
Si	0.51	0.40-0.65	<0.001	0.52	0.39-0.71	<0.001
Tratamiento hormonal						
No	1.00	Ref		Retirado		
Si	0.26	0.20-0.35	<0.001			
Tratamiento biológico						
No	1.00	Ref		Retirado		
Si	0.48	0.24-0.97	0.040			
Tratamiento paliativo						
No	1.00	Ref		1.00	Ref	
Si	1.27	0.99-1.62	0.057	1.33	1.02-1.72	0.033

HRc: Hazard Ratio crudo. HRa: Hazard Ratio ajustado. IC95%: Intervalo de Confianza al 95%. Ref: Categoría de Referencia.

ECOG: Estado Funcional del Paciente de 0 a 5 según el Eastern Cooperative Oncology Group.

1 Regresión de Cox cruda

2 Regresión de Cox ajustada por edad, ECOG, metástasis cerebral, subtipo histoquímico, tratamiento quirúrgico primario, quimioterapia, radioterapia, y terapia paliativa.

3 Enfermedad crónica: Hipertensión arterial, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca crónica, asma, enfisema, bronquitis crónica, bronquiectasias, diabetes mellitus, hipertiroidismo, hipotiroidismo.

Figura 1. Escala funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

Grade	ECOG
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
5	Dead

Evidence Review Group Report commissioned by the NHS R&D Programme on behalf of NICE - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/ECOG-PERFORMANCE-STATUS_tbl1_265994809 [accessed 10 Jan, 2020]

Figura 2. Flujograma de pacientes con cáncer de mama metastásico atendidas en el INEN 2009-2012 que ingresaron al estudio.

Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia global según estadio funcional inicial (ECOG) en pacientes con cáncer de mama metastásico atendidas en el INEN 2009-2012.

Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia global según inmunohistoquímica en pacientes con cáncer de mama metastásico atendidas en el INEN 2009-2012.

Figura 5. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia global según tratamiento quirúrgico primario en pacientes con cáncer de mama metastásico atendidas en el INEN 2009-2012.

Figura 6. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia global según quimioterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico atendidas en el INEN 2009-2012.

Figura 7. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia global según radioterapia en pacientes con Cáncer de Mama metastásico atendidas en el INEN 2009-2012.