

Universidad Católica de Santa María
Facultad de Medicina Humana
Segunda Especialidad en Medicina Oncológica



**“INDICE DE EVALUACIÓN PRONOSTICA
(GPA), INDICE DE EVALUACIÓN
PRONOSTICA MODIFICADA, TRATAMIENTO
Y SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON
CÁNCER DE MAMA Y METÁSTASIS
CEREBRAL EN EL MINSA PERÚ”**

Trabajo Académico presentado por:

Paucar Echenique, Erika Felicitas

**Para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional
en Medicina Oncológica.**

Asesor: M.C. Gil Gil, Juan Miguel

Arequipa - Perú

2018

RESUMEN

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres a nivel mundial, con un incremento en la incidencia de metástasis cerebrales por lo que se han desarrollado diferentes estudios para determinar los factores pronósticos, siendo los referentes el índice de evaluación pronóstica (GPA) desarrollado por Sperduto y el GPA modificado por Subbiah en el MD Anderson, que toman como factores: la edad, Karnofsky (KPS), subtipo molecular y en el GPA modificado se agrega el número de metástasis cerebrales. Es por ello que los tomamos como referencia para poder desarrollar el presente estudio.

Los objetivos del presente trabajo son determinar las características del paciente y del tumor estratificadas por el índice de evaluación pronóstica GPA y GPA modificado, determinar el tratamiento recibido y la supervivencia, comparar nuestra sobrevida con la sobrevida encontrada en estos estudios y la diferencia en el tratamiento recibido.

El presente estudio se realizara en diferentes hospitales del MINSA de Perú, (INEN, IREN NORTE, IREN CENTRO, IREN SUR, Hospital Goyeneche) mostrándonos así una realidad nacional, brindando información actual.

Se trata estudio retrospectivo, ya que el estudio incluirá a las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama y metástasis cerebral desde Enero 2016 hasta Julio 2018. Los datos serán recolectados, serán sistematizados para un posterior análisis estadístico.

Se espera que la supervivencia encontrada en este estudio sea menor a la supervivencia encontrada en los estudios de GPA y GPA modificado, debido a diferencias en el tratamiento.

PALABRAS CLAVE

Cáncer de Mama, Metástasis cerebral, Índice de evaluación pronóstica (GPA), índice de evaluación pronóstica Modificada (GPA modificado).

ABSTRACT

Breast cancer is the most frequent neoplasm in women worldwide, with an increase in the incidence of brain metastasis, which is why different studies have been developed to determine the prognostic factors, with the referents being the predictive assessment index (GPA) developed by Sperduto and the GPA modified by Subbiah in MD Anderson, which take as factors: age, Karnofsky (KPS), molecular subtype and in the modified GPA the number of brain metastases is added. That is why we take them as a reference to develop the present study.

The objectives of this study are to determine the patient and tumor characteristics stratified by the predictive index GPA and modified GPA, determine the treatment received and survival and compare our survival with the survival found in these studies and the difference in treatment received.

The present study will be carried out in different hospitals of the MINSA of Peru, (INEN, IREN NORTH, IREN CENTER, IREN SUR, Hospital Goyeneche) showing us a national reality, providing current information.

This is a retrospective study, since the study will include patients diagnosed with breast cancer and brain metastases from January 2016 to July 2018. The data will be collected and systematized for further statistical analysis.

The survival found in this study is expected to be less than the survival found in the studies of GPA and modified GPA, due to differences in treatment.

KEYWORDS

Breast cancer, Brain metastasis, Prediction assessment index (GPA), Modified forecast assessment index (modified GPA).

INTRODUCCION

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente y con mayor mortalidad en mujeres a nivel mundial y Perú (1)(2) en Arequipa ocupa un segundo lugar en frecuencia (3)(4).

El cáncer de mama representa la segunda causa más frecuente de metástasis al sistema nervioso central después del cáncer de pulmón (5)(6). La incidencia en pacientes con cáncer de mama y recaída del SNC es de 5,2% y como primera recurrencia 1.3% (7).

La incidencia de metástasis cerebrales parece haber aumentado en los últimos años, probablemente debido a la supervivencia prolongada de los pacientes que reciben tratamientos más eficientes y la disponibilidad de mejores técnicas de imagen que conducen a una mayor detección de metástasis cerebrales (8).

Históricamente, la SG de pacientes con cáncer de mama metastásico al cerebro ha sido deficiente, oscilando entre 3 y 6 meses (21). Menos del 20% de los pacientes sobrevivieron > 1 año, actualmente la supervivencia en un estudio mexicano fue de 14.2 meses y la supervivencia a 1 año fue del 60% (9).

El tratamiento adecuado de los pacientes con metástasis cerebral y cáncer de mama requieren una evaluación de los factores pronósticos independientes para maximizar la supervivencia y la función neurológica, evitando tratamientos innecesarios. Estas variables importantes incluyen: Karnofsky (KPS), número de metástasis, edad y subtipo. De estos, la puntuación de KPS ha demostrado consistentemente ser el principal determinante de la supervivencia en la mayoría de los estudios (19).

Por otro lado, la supervivencia depende en gran medida de la terapia adecuada, en pacientes no tratados, la supervivencia puede ser tan corta como 1-2 meses. Después de WBRT, la supervivencia puede aumentar hasta 3-6 meses. Los pacientes con BM solitaria tienen un curso de enfermedad más favorable, y se puede alcanzar un tiempo medio de supervivencia de 14-25 meses. Los pacientes que recibieron terapia hormonal sistémica o quimioterapia después de la terapia local, tuvieron una mayor duración de supervivencia (7,8 meses) que los que no (3,6 meses) (22).

El objetivo de este estudio es determinar el índice de evaluación pronóstica (GPA, GPA Modificado), tratamiento recibido y supervivencia en pacientes con cáncer de mama y metástasis cerebral en el MINSA Perú.

I. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

1. PROBLEMA

1.1. Enunciado del Problema

Índice de evaluación pronóstica (GPA, GPA Modificado), tratamiento y supervivencia en pacientes con cáncer de mama y metástasis cerebral en el MINSA Perú.

1.2. Interrogantes del Problema

- ¿Cuáles son las características del paciente y del tumor estratificadas por el índice de evaluación pronóstica GPA y GPA modificado en pacientes con cáncer de mama y metástasis cerebral en el MINSA Perú?
- ¿Cuál es el tratamiento recibido en pacientes con cáncer de mama y metástasis cerebral en el MINSA Perú?
- ¿Cuál es la supervivencia según la estratificación GPA y GPA modificado en pacientes con cáncer de mama y metástasis cerebral en el MINSA Perú?

1.3. Descripción del Problema

1.3.1 Área del conocimiento:

Área general: Ciencias de la Salud

Área específica: Medicina Humana

Especialidad: Oncología

Línea: Cáncer de Mama y Metástasis Cerebral

1.3.2 Análisis de Variables

Variable	Indicador	Sub indicador	Tipo de variable
INDICE DE EVALUACIÓN PRONOSTICA	Edad	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 30 años • 31-40 años • 41-50 años • 51-60 años • > 61 años 	Cuantitativa continua
	KPS	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 50 • 60 • 70 • 80 • 90 • 100 	Cuantitativa continua

	Subtipo	<ul style="list-style-type: none"> • Triple Negativo • Receptor hormonal positivo/ HER2negativo. • Receptor hormonal negativo/ HER2 positivo. • Triple Positivo. 	Cualitativa
	Número de Metástasis	<ul style="list-style-type: none"> • 1 • 2 • 3 • ≥ 4 	Cuantitativa discreta cardinal
	GPA	<ul style="list-style-type: none"> • 0-1 • 1.5-2 • 2.5-3 • 3.5-4 	Cuantitativa continua
	GPA Modificado	<ul style="list-style-type: none"> • 0-1 • 1.5-2 • 2.5-3 • 3.5-4 	Cuantitativa continua
TRATAMIENTO	Local	<ul style="list-style-type: none"> • Cirugía • Radioterapia 	Cualitativa
	Sistémico	<ul style="list-style-type: none"> • Quimioterapia • Hormonoterapia • Terapia Diana 	Cualitativa
SUPERVIVENCIA	Número de meses de supervivencia	<ul style="list-style-type: none"> • 1 • 2 • 3 • 4 • 	Cuantitativa discreta cardinal

1.3.3 Tipo de investigación: De campo y documental.

1.3.4 Nivel de investigación: Descriptivo y relacional

1.4. Justificación del Problema

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres a nivel mundial, con un incremento en la incidencia de metástasis cerebrales por lo que se han desarrollado diferentes estudios para determinar los factores pronósticos en pacientes con cáncer de mama y metástasis cerebral, de estos el GPA desarrollado por Sperduto y el GPA modificado por Subbiah en el MD Anderson, son los estudios que tomamos como referencia para desarrollar el presente estudio, así poder analizar la supervivencia obtenida en estos estudios y nuestra supervivencia, encontrar diferencias en el tratamiento y su repercusión en la sobrevida.

La importancia de este estudio radica en que se realizara en diferentes hospitales del MINSA, mostrándonos así una realidad nacional, brindando información actual.

El presente estudio es trascendente, debido a que la información obtenida ayudara al sistema de salud, realizar modificaciones necesarias para mejorar el tratamiento y así incrementar la supervivencia en las pacientes con cáncer de mama y metástasis cerebral.

2. MARCO CONCEPTUAL

2.1 INCIDENCIA DEL CANCER DE MAMA

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente y con mayor mortalidad en mujeres a nivel mundial y en Perú (1) (2).

Grafico 1: Incidencia y mortalidad de las neoplasias en mujeres a nivel mundial, Globocan, 2018.

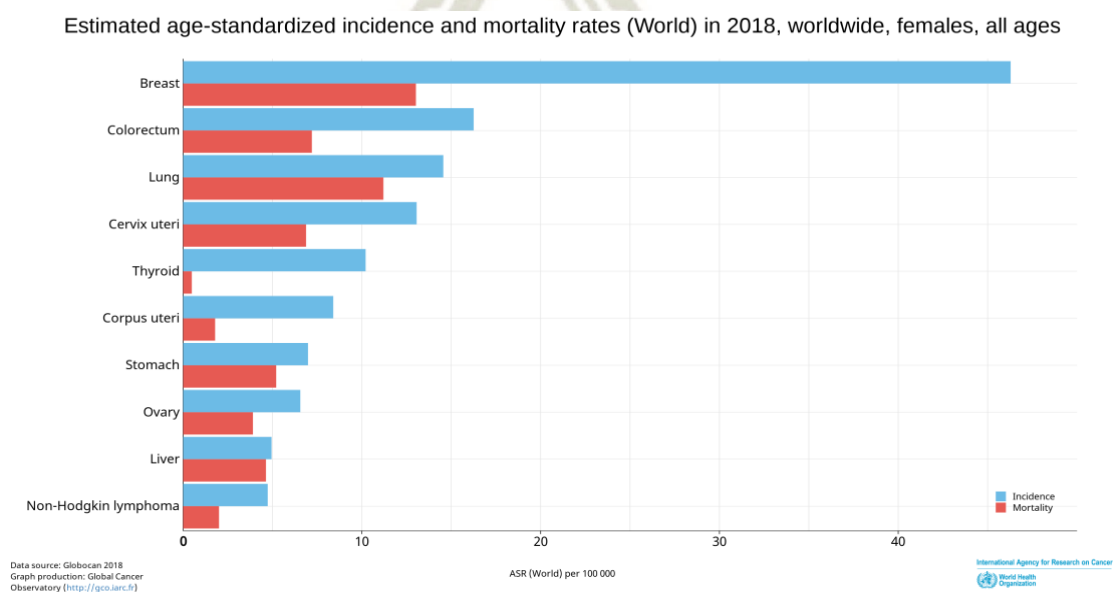
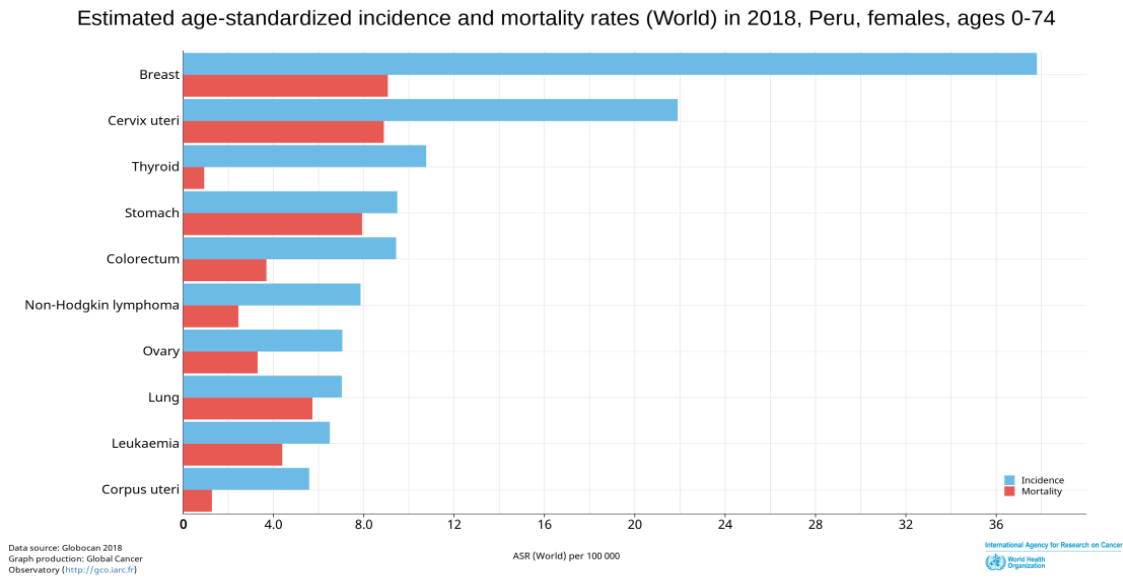


Grafico 2: Incidencia y mortalidad de las neoplasias en mujeres en Perú, Globocan 2018



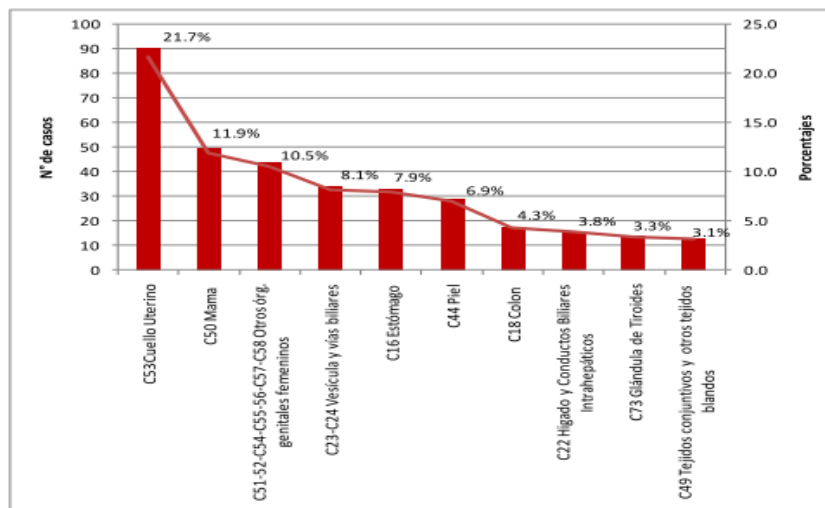
En Arequipa ocupa un segundo lugar en frecuencia (3)(4).

Casos registrados de cáncer por localización topográfica y sexo. Arequipa, 2006-2011.

LOCALIZACIÓN TOPOGRÁFICA	MASCULINO	FEMENINO	TOTAL	%
Cérvix	-	409	409	17.4
Mama	1	230	231	9.8
Piel	82	94	176	7.5
Hematológico	84	59	143	6.1
Próstata	154	-	154	6.6
Estómago	68	62	130	5.5
Pulmón	46	49	95	4.0
Tiroides	20	78	98	4.2
Otros	457	454	911	38.8
TOTAL	912	1435	2347	100.0

Fuente: Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

10 PRIMERAS LOCALIZACIONES DE CÁNCER EN MUJERES, REGISTRO DE CÁNCER HOSPITALARIO IREN SUR, 2015



FUENTE: Registro de Cáncer Hospitalario IREN SUR

2.2 INCIDENCIA DE METASTASIS CEREBRAL EN CANCER DE MAMA

El cáncer de mama representa la segunda causa más frecuente de metástasis al sistema nervioso central después del cáncer de pulmón (6).

Table 1 Percentages of brain metastases from different primary cancers

Primary cancer	MSKCC [1*], 1994; n=210	Nussbaum et al. [19], 1996; n=729	Counsell et al. [6], 1996; n=214	Lagerwaard et al. [23], 1999; n=1292	Stark et al. [18], 2011; n=309	Fabi et al. [12*], 2011; n=290
Lung	41%	39%	53%	56%	50%	—
NSCLC	35%	24%	—	—	42%	44%
SCLC	6%	15%	—	—	8%	—
Breast	19%	17%	13%	16%	15%	30%
Melanoma	10%	11%	8%	—	7%	6%
Renal	3%	6%	2%	4%	—	—
GI	7%	6%	—	—	—	9%
Colorectal	4%	—	3%	—	8%	—
Unknown	2%	5%	14%	8%	—	—

Fuente: Epidemiología de las metástasis cerebrales, Lakshmi Nayak (6).

En el estudio de Pestalozzi, con una mediana de seguimiento de 13 años, la incidencia a 10 años (10 años) de recaída del SNC fue del 5,2% y 1,3% como primera recurrencia (7).

Varias series demuestran que la incidencia de metástasis cerebrales depende del subtipo del cáncer de mama. En una serie que incluyó 3.726 pacientes con cáncer de mama inicial seguidas por 15 años, la incidencia de metástasis cerebrales obedeció la siguiente orden decreciente: con tumores HER-2 enriquecidos (14.3%), tumores triple-negativos basal-símile (10.9%), tumores triple-negativos no basales (7.2%), tumores luminales B (4.7%), tumores luminales A (2.2%) (10).

Table 2. Fifteen-Year Site-Specific Metastasis Cumulative Incidence Rates by Breast Cancer Subtype

Subtype	No. of Patients	Brain		Liver		Lung		Bone		Distant Nodal		Pleural/Peritoneal		Other	
		Incidence Rate (%)	95% CI (%)	Incidence Rate (%)	95% CI (%)	Incidence Rate (%)	95% CI (%)	Incidence Rate (%)	95% CI (%)	Incidence Rate (%)	95% CI (%)	Incidence Rate (%)	95% CI (%)	Incidence Rate (%)	95% CI (%)
Luminal A	1639	2.2	1.6 to 3	7.9	6.7 to 9.4	6.7	5.5 to 7.9	18.7	16.8 to 20.7	4.5	3.5 to 5.6	7.8	6.6 to 9.2	3.8	2.9 to 4.8
Luminal B	893	4.7	3.4 to 6.2	13.8	11.6 to 16.2	13.4	11.2 to 15.8	30.4	27.4 to 33.5	9.6	7.8 to 11.7	14.7	12.5 to 17.2	8.1	6.4 to 10
HER2 positive, ER/PR positive	244	7.9	4.8 to 12	21.3	16.3 to 26.7	17.7	13.2 to 22.8	30.9	25.2 to 36.7	10.5	7 to 14.8	16	11.7 to 21	6.6	3.9 to 10.2
HER2 positive, ER/PR negative	266	14.3	10.4 to 18.8	23.3	18.4 to 28.6	24.1	19.1 to 29.3	30.1	24.7 to 35.7	13	9.2 to 17.4	16.2	12 to 20.9	8.8	5.8 to 12.7
Basal-like	367	10.9	8 to 14.3	9.3	6.6 to 12.5	18.5	14.7 to 22.7	16.6	13 to 20.6	17.2	13.5 to 21.2	12.8	9.6 to 16.5	10.4	7.5 to 13.7
TN nonbasal	318	7.2	4.7 to 10.4	10.7	7.6 to 14.4	12.5	9.1 to 16.5	15.1	11.4 to 19.4	12.3	8.9 to 16.1	9.2	6.3 to 12.7	9.2	6.2 to 12.9
P		<.001		<.001		<.001		<.001		<.001		<.001		<.001	

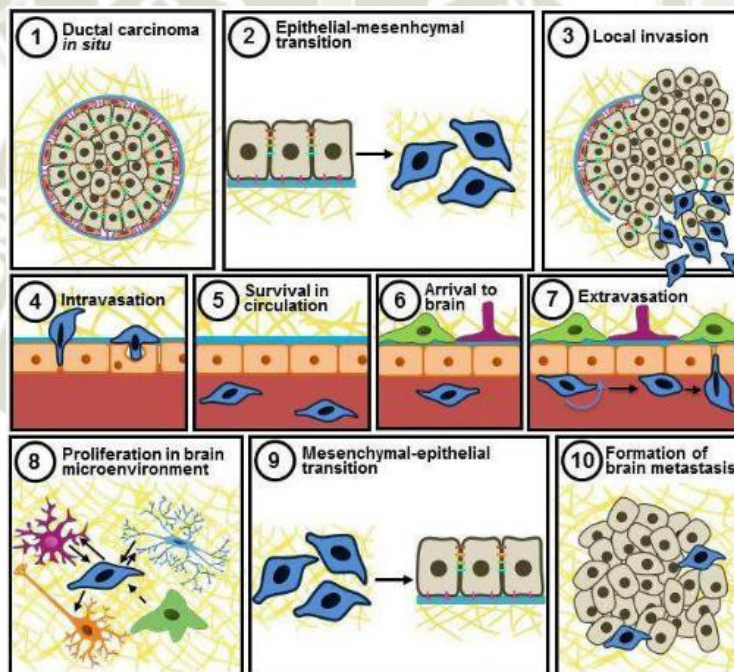
NOTE. P values are based on Gray's test comparing cumulative incidence curves across subtypes.
Abbreviations: HER2, human epidermal growth factor receptor 2; ER, estrogen receptor; PR, progesterone receptor; TN, triple negative.

Fuente: Metastatic behavior of breast cancer subtypes. J Clin Oncol (10).

El estudio registHER mostró que aproximadamente un tercio de las pacientes con tumores HER-2 positivos desarrollaron metástasis cerebrales; (377 de 1012 pacientes). El tiempo medio hasta la progresión al SNC entre pacientes sin enfermedad del SNC en el diagnóstico inicial de cáncer de mama metastásico (n = 302) fue de 13.3 meses (11).

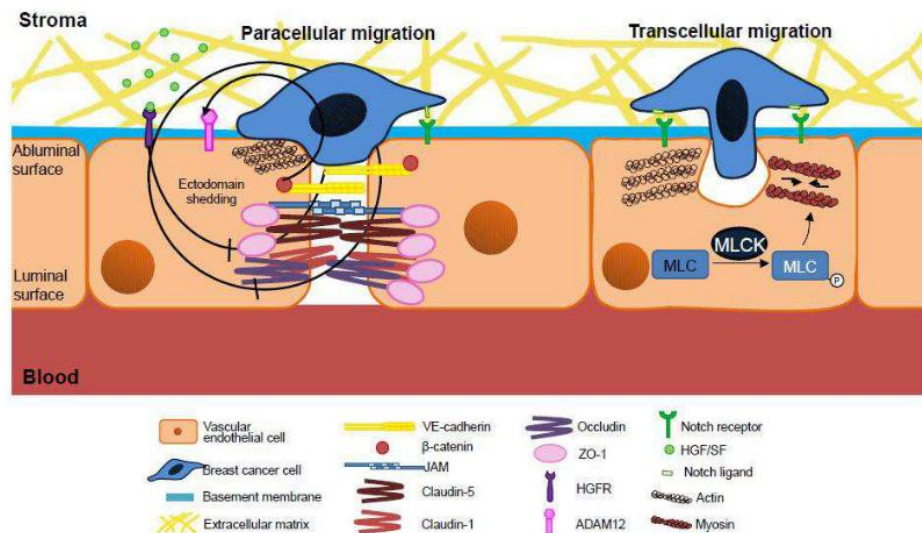
2.2 FISIOPATOLOGIA DE LAS METASTASIS CEREBRALES

Las metástasis cerebrales ocurren en su gran mayoría por diseminación hematológica, siendo la invasión por contigüidad menos común. Es interesante observar que la distribución de las metástasis cerebrales es proporcional al flujo sanguíneo de la zona en cuestión, ubicándose 80% de las lesiones en cerebro, 15% en el cerebelo y 5% en el tronco cerebral (12).



Fuente: Custódio-Santos T, Videira M, Brito MA. Brain metastasization of breast cancer (13).

El primer paso para que pueda ocurrir diseminación hematológica es la invasión de la pared arterial a nivel del tumor primario, permitiendo de esta forma que algunas células neoplásicas se desprendan y entren al torrente sanguíneo. Luego esta célula debe ser capaz de adherirse a la vasculatura cerebral; este proceso depende de una serie de mediadores. Una vez adherido a la pared vascular, las células neoplásicas deben cruzar la barrera hematoencefálica, los mecanismos utilizados son motivo de estudio, pero ya se ha demostrado que existen al menos dos mecanismos: paracelular (entre las células de la barrera) y transcelular, causando la muerte directa de células de la barrera.



Fuente: Custódio-Santos T, Videira M, Brito MA. Brain metastasization of breast cancer (13).

Una vez que se ha atravesado la barrera hematoencefálica, las células neoplásicas pasan a la microvasculatura del cerebro y desde ahí se extravasan al tejido. La supervivencia y proliferación desde ese momento en adelante es altamente dependiente de la capacidad de mantener un adecuado suministro de oxígeno y nutrientes, lo cual explica que las células neoplásicas se mantienen muy próximas a la vasculatura, proliferando inicialmente a lo largo de las paredes vasculares, lo cual lleva a remodelación y cooptación de la vasculatura preexistente (12).

2.3 PRESENTACIÓN CLÍNICA

El síntoma de presentación más común del parénquima en la metástasis cerebral es cefalea y ocurren en 24 a 48% de los pacientes (5). Otras manifestaciones comunes incluyen cambios en el estado mental y alteraciones cognitivas, que están presentes en 24 a 34% de los pacientes, déficits, convulsiones, ataxia y náuseas o vómitos también pueden ocurrir (5).

2.4 DIAGNÓSTICO

Mientras que una tomografía computarizada craneal es capaz de detectar la mayoría de las metástasis del SNC, la sensibilidad y la especificidad son marcadamente mayores en la resonancia magnética mejorada con gadolinio (IRM) (18).

Una determinación precisa de la extensión de la enfermedad es claramente esencial para elegir el enfoque terapéutico apropiado. Una única BM debe diferenciarse de múltiples

BM. Por otra parte, una lesión solitaria se define por la ausencia de cualquier tumor extracraneal y BM única significa que puede haber otras metástasis o tumor primario fuera del SNC (19).

El diagnóstico precoz de la afectación del SNC puede ser crucial para el paciente porque los síntomas neurológicos, una vez desarrollados, no suelen resolverse por completo, incluso en pacientes que responden al tratamiento. Por lo tanto, la calidad de vida podría mantenerse por más tiempo en pacientes que son diagnosticados oportunamente (20).

2.5 PRONÓSTICO

Históricamente, la SG de pacientes con cáncer de mama metastásico al cerebro ha sido deficiente, oscilando entre 3 y 6 meses (21). Menos del 20% de los pacientes sobrevivieron > 1 año. El tratamiento adecuado de los pacientes con BM del cáncer de mama requiere una evaluación de los factores pronósticos independientes para maximizar la supervivencia y la función neurológica, evitando tratamientos innecesarios. Estas variables importantes incluyen: estado de desempeño, comúnmente el puntaje de estado de desempeño de Karnofsky (KPS), número de BM, histología tumoral, clasificación patológica, estado del receptor hormonal, actividad tumoral sistémica (controlada versus no controlada) y edad menor de 65 años. De estos, la puntuación de KPS ha demostrado consistentemente ser el principal determinante de la supervivencia en la mayoría de los estudios (19).

Por otro lado, la supervivencia en pacientes con MBC con BM depende en gran medida de la terapia adecuada tanto de BM como de enfermedad extracraneal. En pacientes no tratados, la supervivencia puede ser tan corta como 1-2 meses. Después de WBRT, la supervivencia puede aumentar hasta 3-6 meses. Los pacientes con BM solitaria tienen un curso de enfermedad más favorable, y se puede alcanzar un tiempo medio de supervivencia de 14-25 meses. Los pacientes que recibieron terapia hormonal sistémica o quimioterapia después de la terapia local de BM tuvieron una mayor duración de supervivencia (7,8 meses) que los que no (3,6 meses) (22).

El Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) estableció 3 categorías de pronóstico usando el análisis de partición recursivo (RPA) de su base de datos (23). (Ver Tabla 1).

Aunque la distinción de BM individual versus múltiple no retuvo la significación en el modelo RPA original, puede tener un valor pronóstico adicional dentro de las clases 1 y 2. La SG para pacientes con un BM único es 13.5 meses para RPA 1 y 6 meses para RPA 2 (24).

Table 1 Median survival duration according to RPA class for patient treated with WBRT

RPA class	Clinical characteristics	All tumors BM MS in m [32]	Breast BM MS in m [31]
1	KPS ≥ 70 and age < 65 and controlled primary tumor and no extra cranial metastases	7.1	15
2	KPS ≥ 70 and age ≥ 65 or uncontrolled primary tumor or extra cranial metastases	4.2	11
3	KPS < 70	2.3	3

MS median survival, m months, KPS Karnofsky performance status, BM brain metastases, WBRT whole-brain radiotherapy

Por esta razón Sperduto et al. (25), utilizando la base de datos RTOG actualizada, sugirió un nuevo sistema de puntaje de pronóstico, denominado índice de evaluación pronóstica gradual (GPA).

Non-small-cell and small-cell lung cancer		GPA Scoring Criteria				Patient
Prognostic Factor	0	0.5	1.0		Score	
Age, years	> 60	50-60	< 50		—	
KPS	< 70	70-80	90-100		—	
ECM	Present	—	Absent		—	
No. of BM	> 3	2-3	1		—	
Sum total					—	
Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.0; 1.5-2.0 = 5.5; 2.5-3.0 = 9.4; 3.5-4.0 = 14.8						
Melanoma		GPA Scoring Criteria				Patient
Prognostic Factor	0	1.0	2.0		Score	
KPS	< 70	70-80	90-100		—	
No. of BM	> 3	2-3	1		—	
Sum total					—	
Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.4; 1.5-2.0 = 4.7; 2.5-3.0 = 8.8; 3.5-4.0 = 13.2						
Breast cancer		GPA Scoring Criteria				Patient
Prognostic Factor	0	0.5	1.0	1.5	2.0	Score
KPS	≤ 50	60	70-80	90-100	n/a	—
Subtype	Basal	n/a	LumA	HER2	LumB	—
Age, years	≥ 60	< 60	n/a	n/a	n/a	—
Sum total						—
Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.4; 1.5-2.0 = 7.7; 2.5-3.0 = 15.1; 3.5-4.0 = 25.3						
Renal cell carcinoma		GPA Scoring Criteria				Patient
Prognostic Factor	0	1.0	2.0		Score	
KPS	< 70	70-80	90-100		—	
No. of BM	> 3	2-3	1		—	
Sum total					—	
Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.3; 1.5-2.0 = 7.3; 2.5-3.0 = 11.3; 3.5-4.0 = 14.8						
GI cancers		GPA Scoring Criteria				Patient
Prognostic Factor	0	1	2	3	4	Score
KPS	< 70	70	80	90	100	—
Median survival (months) by GPA: 0-1.0 = 3.1; 2.0 = 4.4; 3.0 = 6.9; 4.0 = 13.5						

Fig 1. Graded Prognostic Assessment (GPA) worksheet to estimate survival from brain metastases (BM) by diagnosis. Subtype: Basal: triple negative; LumA: ER/PR positive, HER2 negative; LumB: triple positive; HER2: ER/PR negative, HER2 positive. ECM, extracranial metastases; ER, estrogen receptor; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; KPS, Karnofsky performance score; LumA, luminal A; LumB, luminal B; PR, progesterone receptor.

Fuente: Sperduto PW, Summary report on the graded prognostic assessment: An accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. J Clin Oncol. 2012 (14).

El GPA de mama por Sperduto documenta una amplia variación en el pronóstico y muestra una separación clara entre los subgrupos de pacientes con cáncer de mama y metástasis cerebrales. Los factores pronósticos significativos por la regresión multivariable de Cox y el RPA fueron el estado de rendimiento de Karnofsky (KPS), HER2, el estado de ER / PR y la interacción entre ER / PR y HER2. El RPA mostró que la edad fue significativa para los pacientes con KPS de 60 a 80. La mediana del tiempo de supervivencia (MST) fue de 13.8 meses, y para los puntajes de GPA de 0 a 1.0, 1.5 a 2.0, 2.5 a 3.0 y 3.5 a 4.0 fueron 3.4 (n = 23), 7.7 (n = 104), 15.1 (n = 140) y 25.3 (n = 133) meses, respectivamente (p <0.0001). Entre los pacientes HER2-negativos, ER / RP mejoró la MST positiva de 6.4 a 9.7 meses, mientras que en los pacientes HER2-positivos, ER / PR mejoró la MST positiva de 17.9 a 20.7 meses. La estadística de log-rank (poder predictivo) fue de 110 para el GPA de mama frente a 55 para el subtipo de tumor (15).

Group	Breast-GPA	N (%)	MST (months) (95% CI)	1 year OS (95% CI)	2 year OS (95% CI)	3 year OS (95% CI)
1	0.0 – 1.0	23 (6%)	3.4 (2.4, 4.9)	15 (4, 33)	0	0
2	1.5 – 2.0	104 (26%)	7.7 (4.8, 9.7)	32 (23, 41)	13 (6, 20)	6 (2, 13)
3	2.5 – 3.0	140 (35%)	15.1 (10.8, 17.9)	55 (46, 63)	29 (21, 37)	19 (11, 27)
4	3.5 – 4.0	133 (33%)	25.3 (20.4, 30.4)	77 (69, 84)	53 (43, 61)	31 (22, 40)

Figure 2. Kaplan-Meier Survival Curves for Breast-GPA Groups
 Group 1: GPA 0.0–1.0, MST 3.4 months (n = 23)
 Group 2: GPA 1.5–2.0, MST 7.7 months (n = 104)
 Group 3: GPA 2.5–3.0, MST 15.1 months (n = 140)
 Group 4: GPA 3.5–4.0, MST 25.3 months (n = 133)

Terminal Nodes	N (%)	MST (months) (95% CI)	1 year OS (95% CI)	2 year OS (95% CI)	3 year OS (95% CI)
KPS 90-100 and HER2 +	117 (29%)	26.8 (22.9, 33.8)	81 (72, 87)	60 (50, 69)	37(27, 48)
KPS 90-100 and HER2 – and ER/PR +	26 (7%)	20.2 (7.4, 27.4)	67 (44, 82)	46 (25, 65)	26 (9, 48)
KPS 90-100 and HER2 – and ER/PR –	47 (12%)	9.1 (5.6, 13.1)	37 (23, 51)	10 (3, 24)	7 (1, 19)
KPS 60-80 and age < 59.06	123 (31%)	12.9 (10.1, 15.5)	53 (43, 61)	22 (15, 31)	14 (8, 22)
KPS 60-80 and age ≥ 59.06	70 (18%)	7.0 (4.2, 9.5)	21 (20, 42)	15 (7, 25)	5 (1, 14)
KPS ≤ 50	17 (4%)	2.7 (0.6, 4.0)	7 (0, 28)	0	0

Figure 1. Recursive Partitioning Analysis Model
 Ellipses represent internal nodes; rectangles represent terminal nodes (nodes for which no additional splitting can improve the model). The top number within each node is the number of patients in that node; the bottom is the median survival time and its 95% CI.

Fuente: Sperduto PW, Effect of tumor subtype on survival and the graded prognostic assessment for patients with breast cancer and brain metastases. 2012 (15).

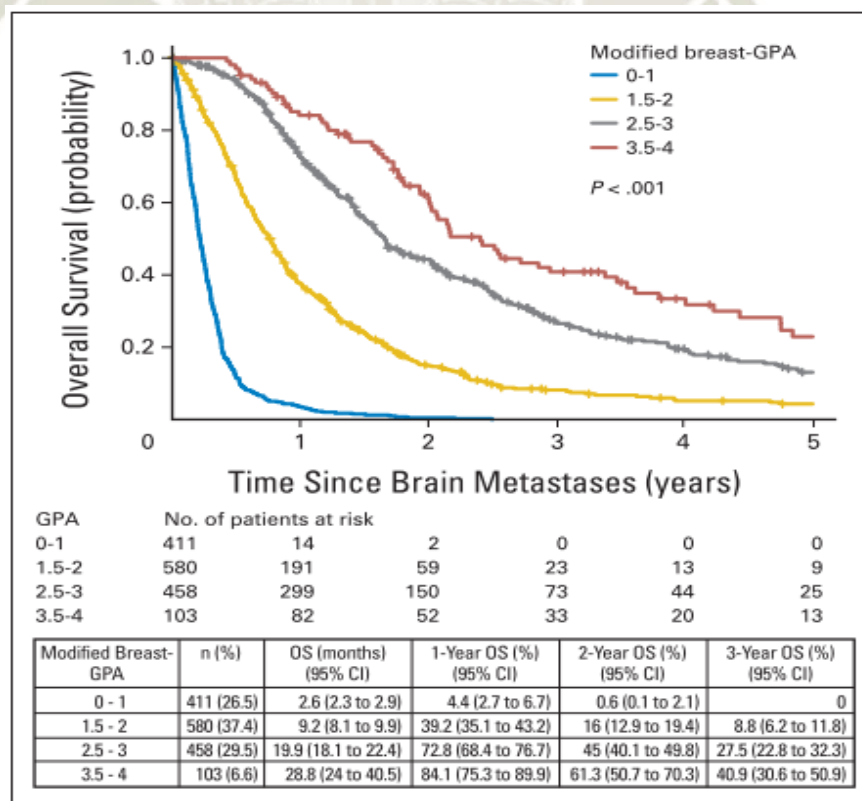
El GPA de mama modificado incorpora cuatro parámetros clínicos simples de gran importancia pronóstica. Este índice tiene un rol inmediato en la clínica como parte formativa de la discusión del médico sobre el pronóstico y la dirección de la atención, y como una posible herramienta de selección de pacientes para los ensayos clínicos.

Table 3. Modified Breast-GPA Index for Women With Breast Cancer and Brain Metastases

Factor	0	0.5	1.0	1.5	2.0
KPS	≤ 50	60	70 to 80	90 to 100	—
Subtype	TNBC	Hormone receptor positive/ HER2 negative	Hormone receptor negative/ HER2 positive	Hormone receptor positive/HER2 positive	—
Age, years	> 50	≤ 50	—	—	—
No. of brain metastases	> 3	1 to 3	—	—	—

Abbreviations: GPA, graded prognostic assessment; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; KPS, Karnofsky performance score; TNBC, triple-negative breast cancer.

Terminal Nodes	n (%)	OS (months) (95% CI)	1-Year OS (%) (95% CI)	2-Year OS (%) (95% CI)	3-Year OS (%) (95% CI)
KPS ≥ 70 and HER2 positive	400 (25.8)	21.3 (19.7 to 24.6)	75 (70.4 to 79)	48.4 (43.1 to 53.5)	30.3 (25.2 to 35.4)
KPS ≥ 70 and HER2 negative and 1-3 brain metastases	334 (21.5)	18 (16.5 to 20.1)	71.1 (65.8 to 75.8)	39.4 (33.7 to 45)	25.9 (20.7 to 31.5)
KPS ≥ 70 and HER2 negative and > 3 brain metastasis	191 (12.3)	12.4 (10.6 to 14.1)	54.1 (46.5 to 61.1)	19.2 (13.3 to 26)	6.1 (2.7 to 11.5)
KPS = 60	148 (9.5)	5.9 (5.6 to 6.2)	12.9 (8 to 18.9)	3.3 (1 to 7.9)	0
KPS ≤ 50 and age ≤ 50 years	281 (18.1)	2.5 (2.2 to 2.8)	3 (1.5 to 5.6)	0	0
KPS ≤ 50 and age > 50 years	198 (12.8)	2.2 (1.8 to 2.4)	0.8 (0.1 to 3)	0	0



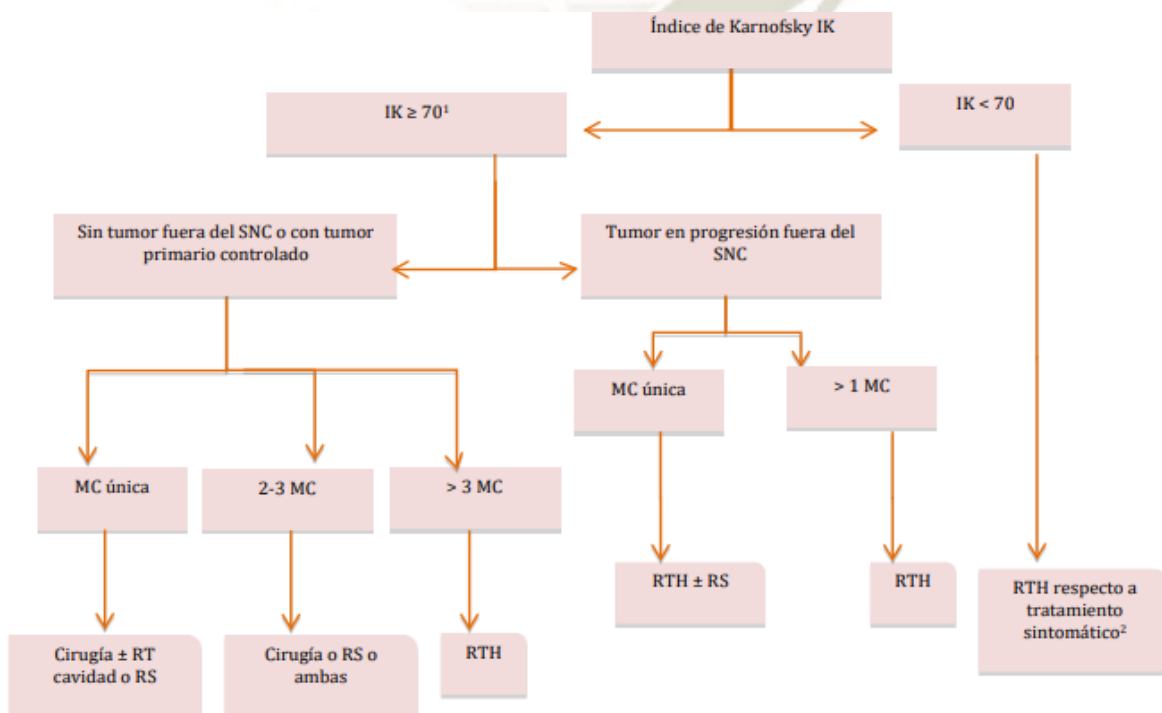
Fuente: Subbiah, GPA modificado 2015 (16).

2.6 TRATAMIENTO

2.6.1 Tratamiento local de las Metástasis cerebrales

Hay tres tipos: exéresis quirúrgica (EQ), radioterapia estereotáctica (RS), radioterapia holocraneal (RTH). La EQ ha demostrado mejorar la SG y el control local en estudios aleatorizados (26). La RS ha demostrado, en estudios no aleatorizados, la misma SG que la EQ (27). Varios estudios aleatorizados no han podido demostrar que la RTH complementaria a la EQ o la RS mejore la SG (28) (29) y, aun cuando mejora el control local, provoca un deterioro cognitivo y empeora la calidad de vida (30) (31), lo que muchos autores recomiendan evitar la RTH en casos con larga expectativa de vida.

Cuando la paciente presenta ≤ 3 M1 cerebrales el tratamiento inicial ha de ser EQ o RS o una combinación de ambas, excepto que el IK sea muy bajo. En alguna de estas pacientes la RTH se puede retrasar o evitar mediante radioterapia sobre la cavidad de la resección. Si hay ≥ 4 M1 cerebrales, la RTH es el tratamiento estándar y sólo se puede retrasar si la paciente está asintomática y hay posibilidad de un tratamiento sistémico activo (ver Figura). Si el IK es < 70 y la enfermedad localizada fuera del SNC es extensa y con pocas posibilidades de respuesta al tratamiento sistémico hay que valorar si se administra RTH o sólo tratamiento sintomático. La RTH estándar consiste en una dosis total de 30 Gy dividida en 10 fracciones (3-4 Gy por fracción y día), aunque la leucoencefalopatía se puede reducir mediante fraccionamientos más bajos (< 3 Gy) (32).



2.6.2 Tratamiento sistémico por subtipo histológico

2.6.2.1 Tratamiento de las M1 cerebrales por carcinoma luminal: la incidencia de M1 cerebrales es menos frecuente que en los subtipos triple negativo o HER2 positivo. No hay consenso sobre cuál es el mejor tratamiento sistémico, pero un estudio prospectivo ha demostrado que estos mejoran en nueve meses la SG (33). La evaluación de los receptores de estrógeno es un factor predictivo importante de respuesta, aunque no siempre es factible practicar una biopsia cerebral. No hay estudios prospectivos de tratamiento hormonal en las M1 cerebrales, pero hay casos documentados de respuesta a tamoxifeno, letrozol, anastrozol y acetato de megestrol. Se recomienda tratar las M1 cerebrales por carcinoma luminal con tratamiento sistémico después de administrar un tratamiento local. Este tratamiento depende del porcentaje de RE, IK, extensión de la enfermedad extracraneal, tratamientos sistémicos previos y preferencia de la paciente (32).

2.6.2.2 Tratamiento de M1 cerebrales por carcinoma de mama triple negativo: en estos casos el único tratamiento sistémico con el que contamos es la QT o nuevos fármacos dentro de ensayos clínicos. De hecho, no hay ningún fármaco específicamente aprobado para M1 cerebrales. Las tasas de respuesta a QT en pacientes pretratadas con M1 cerebrales son similares a las de otros órganos. La glicoproteína P está altamente expresada en el endotelio capilar del cerebro y provoca la expulsión de las antraciclinas, los taxanos y los alcaloides de la vinca. No hay ningún estudio aleatorizado adecuado que evalúe la eficacia de la QT en las M1 cerebrales. La combinación de cisplatino y etopósido ha demostrado actividad. El carboplatino llega con más alta concentración al cerebro que el cisplatino y es activo en cáncer de mama triple negativo. La combinación de carboplatino y lomustina ha demostrado una tasa de respuestas del 34%. La temozolomida (TMZ) atraviesa bien la BHE pero no ha demostrado actividad en cáncer de mama en monoterapia o combinado con vinorelbina y es poco activa combinada con platinos o capecitabina. La capecitabina también atraviesa la BHE y ha demostrado actividad en M1 cerebrales por cáncer de mama. El metotrexato (MTX) es otro fármaco activo en cáncer de mama con buena penetración de la BHE pero su potencial toxicidad en forma de leucoencefalopatía en mujeres irradiadas limita mucho el empleo del mismo (32).

2.6.2.3 Tratamiento sistémico en M1 cerebrales por cáncer de mama HER2 positivo.

Múltiples estudios retrospectivos han demostrado aumento de la SG en mujeres con M1 cerebrales por tumores HER2 positivo (34). El lapatinib es una molécula pequeña que atraviesa la BHE que en estudios retrospectivos ha demostrado aumentar la SG (35) y, en combinación con capecitabina, una respuesta objetiva del 65% en un estudio fase II (36). Se han publicado casos de respuesta objetiva a T-DM1 (35) y las pacientes con M1 cerebrales incluidas en el estudio Th3resa presentaron una mejor SLP (37). El estudio Emilia no demostró diferencias en la tasa de progresión en el SNC entre TDM-1 y lapatinib + capecitabina, pero las pacientes con antecedentes de M1 cerebrales previamente tratadas y estables tuvieron mejor supervivencia con T-DM1 (38). Un estudio ha mostrado que pacientes tratadas de forma secuencial con combinaciones de trastuzumab y lapatinib + capecitabina presentan una mejor OS que las tratadas únicamente con combinaciones de trastuzumab (27,9 y 16,7 ; $p = 0,01$) (39). Hay poca información respecto al pertuzumab porque las mujeres con M1 cerebrales fueron excluidas del ensayo Cleopatra, pero diferentes guías recomiendan el empleo de pertuzumab después de efectuar un tratamiento local óptimo del SNC (40) (41).

3. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

3.1 Autor: Paul W. Sperduto, Norbert Kased, David Roberge, Zhiyuan Xu, Ryan Shanley, Xianghua Luo, Penny K. Sneed, Samuel T. Chao, Robert J. Weil, John Suh, Amit Bhatt, Ashley W. Jensen, Paul D. Brown, Helen A. Shih, John Kirkpatrick, Laurie E. Gaspar, John B. Fiveash, Nancy Lin y Minesh Mehta

Título: Evaluación pronóstica gradual: una herramienta precisa para estimar la supervivencia de pacientes con metástasis cerebrales, 2012.

Resumen: Propósito Nuestro grupo ha publicado previamente la Evaluación pronóstica gradual (GPA), un índice de pronóstico para pacientes con metástasis cerebrales. Se han publicado actualizaciones con mejoras para crear índices de evaluación pronóstica graduada específicos para el diagnóstico. El objetivo de este informe es presentar los índices actualizados de GPA específicos para el diagnóstico en un informe único, unificado y fácil de usar para facilitar el acceso y el uso por parte de los médicos tratantes.

Métodos: Una base de datos retrospectiva multiinstitucional (1985 a 2007) de 3.940 pacientes con metástasis cerebrales recién diagnosticadas se sometió a análisis univariados y multivariados de factores pronósticos asociados con los resultados por sitio primario y tratamiento. Se utilizaron factores pronósticos significativos para definir los índices de pronóstico de GPA específicos para el diagnóstico. Un GPA de 4.0 se correlaciona con el mejor pronóstico, mientras que un GPA de 0.0 se corresponde con el peor pronóstico.

Resultados: Los factores pronósticos significativos variaron según el diagnóstico. Para el cáncer de pulmón, los factores pronósticos fueron la puntuación de rendimiento de Karnofsky, la edad, la presencia de metástasis extracraneales y el número de metástasis cerebrales, lo que confirma el LPA-GPA original. Para el melanoma y el cáncer de células renales, los factores pronósticos fueron el puntaje de rendimiento de Karnofsky y el número de metástasis cerebrales. Para el cáncer de mama, los factores pronósticos fueron subtipo de tumor, puntaje de rendimiento de Karnofsky y edad. Para el cáncer gastrointestinal, el único factor pronóstico fue la puntuación de rendimiento de Karnofsky. Se determinaron los tiempos de supervivencia promedio por puntaje de GPA y el diagnóstico.

Conclusión: Los factores pronósticos para los pacientes con metástasis cerebrales varían según el diagnóstico, y para cada diagnóstico, se discernió una separación

sólida en diferentes puntuaciones de GPA, lo que implica una considerable heterogeneidad en el resultado, incluso dentro de un solo tipo de tumor. En resumen, estos índices y la hoja de trabajo relacionada proporcionan una herramienta precisa y fácil de diagnóstico para estimar la supervivencia, seleccionar el tratamiento apropiado y estratificar los ensayos clínicos para pacientes con metástasis cerebrales.

3.2 Autor: Paul W. Sperduto, Norbert Kased, David Roberge, Zhiyuan Xu, Ryan Shanley, Xianghua Luo, Penny K. Sneed, Samuel T. Chao, Robert J. Weil, John Suh, Amit Bhatt, Ashley W. Jensen, Paul D. Brown, Helen A. Shih, John Kirkpatrick, Christina Maria Sperduto, Nancy Lin, and Minesh Mehta.

Título: Efecto del subtipo de tumor sobre la supervivencia y la evaluación pronóstica gradual para pacientes con cáncer de mama y metástasis cerebrales, 2012

Resumen: Propósito La evaluación pronóstica gradual (GPA) específica del diagnóstico se publicó para aclarar el pronóstico de los pacientes con metástasis cerebrales. Este estudio refina el GPA existente mediante el análisis de una cohorte más grande y un subtipo de tumor.

Métodos y materiales: Se generó una base de datos retrospectiva multiinstitucional de 400 pacientes con cáncer de mama tratados por metástasis cerebrales recién diagnosticadas. Los factores pronósticos significativos para la supervivencia se analizaron mediante regresión de Cox multivariable y análisis de partición recursivo (RPA). Los factores se ponderaron por la magnitud de sus coeficientes de regresión para definir el índice de GPA.

Resultados: Los factores pronósticos significativos por la regresión multivariable de Cox y el RPA fueron el estado de rendimiento de Karnofsky (KPS), HER2, el estado de ER / PR y la interacción entre ER / PR y HER2. El RPA mostró que la edad fue significativa para los pacientes con KPS de 60 a 80. La mediana del tiempo de supervivencia (MST) fue de 13.8 meses, y para los puntajes de GPA de 0 a 1.0, 1.5 a 2.0, 2.5 a 3.0 y 3.5 a 4.0 fueron 3.4 (n = 23), 7.7 (n = 104), 15.1 (n = 140) y 25.3 (n = 133) meses, respectivamente (p <0.0001). Entre los pacientes HER2-negativos, ER / RP mejoró la MST positiva de 6.4 a 9.7 meses, mientras que en los pacientes HER2-positivos, ER / PR mejoró la MST positiva de 17.9 a 20.7 meses. La estadística de log-rank (poder predictivo) fue de 110 para el GPA de mama frente a 55 para el subtipo de tumor.

Conclusiones: El GPA de mama documenta una amplia variación en el pronóstico y muestra una separación clara entre los subgrupos de pacientes con cáncer de mama y metástasis cerebrales. Esta herramienta ayudará en la toma de decisiones clínicas y la estratificación en ensayos clínicos. Estos datos confirman el efecto del subtipo de tumor sobre la supervivencia y muestran que el GPA de mama ofrece significativamente más poder de predicción que el subtipo de tumor solo.

3.3 Autor: Ishwaria M. Subbiah, Xiudong Lei, Jeffrey S. Weinberg, Erik P. Sulman, Mariana Chavez-MacGregor, Debu Tripathy, Rohan Gupta, Ankur Varma, Jay Chouhan, Richard P. Guevarra, Vicente Valero, Mark R. Gilbert, and Ana M.

Título: Validación y desarrollo de una evaluación pronóstica modificada como herramienta para la supervivencia en pacientes con cáncer de mama y metástasis cerebrales; 2015

Resumen: Propósito: se han desarrollado varios índices para predecir la supervivencia general (SG) en pacientes con cáncer de mama con metástasis cerebral, incluida la evaluación del pronóstico de la mama (GPA de mama), que comprende edad, subtipo de tumor y puntaje de rendimiento de Karnofsky. Sin embargo, el número de metástasis cerebrales, una variable clínica muy relevante, se incorpora con menos frecuencia al modelo final. Buscamos validar el GPA de mama existente en una cohorte más grande e independiente y refinarlo integrando la cantidad de metástasis cerebrales.

Pacientes y métodos Los datos se recopilaron retrospectivamente de una base de datos institucional mantenida prospectivamente. Se identificaron pacientes con metástasis cerebrales recién diagnosticadas entre 1996 y 2013. Después de validar el GPA de mama, la regresión de Cox multivariable y el análisis de partición recursivo condujeron al desarrollo del GPA de mama modificado. El rendimiento del GPA de mama y el GPA de mama modificado se compararon mediante el índice de concordancia.

Resultados En nuestra cohorte de 1.552 pacientes, el GPA de mama se validó como una herramienta de pronóstico para la SG ($P < .001$). En el análisis multivariable del GPA de mama y el número de metástasis cerebrales ($> tres$ vs $\leq tres$), ambos fueron predictores independientes de SG. Por lo tanto, desarrollamos el GPA de mama

modificado que integra un cuarto parámetro clínico. El análisis de partición recursivo reforzó la importancia pronóstica de estos cuatro factores. Los índices de concordancia fueron 0,78 (IC 95%, 0,77 a 0,80) y 0,84 (IC 95%, 0,83 a 0,85) para el GPA de mama y el GPA de mama modificado, respectivamente ($p < 0,001$).

Conclusión El GPA de mama modificado incorpora cuatro parámetros clínicos simples de gran importancia pronóstica. Este índice tiene un rol inmediato en la clínica como parte formativa de la discusión del médico sobre el pronóstico y la dirección de la atención, y como una posible herramienta de selección de pacientes para los ensayos clínicos.

3.4 Autor: Alejandro Mohar-Betancourt, Alberto Alvarado-Miranda, Juan Alejandro Torres-Domínguez, Paula Cabrera, Fernando Lara-Medina, Yaudim Sadid Villarreal-Gómez, Nancy Reynoso-Noverón

Título: Factores pronósticos en pacientes con cáncer de mama y metástasis cerebral como primer sitio de recurrencia; 2018.

Resumen: Objetivo. Evaluar los factores pronósticos (características clínico-patológicas y tratamientos) en las pacientes con cáncer de mama y metástasis al sistema nervioso central (SNC) como primer sitio de afección.

Material y métodos. Cohorte retrospectiva, formada por 125 pacientes con cáncer de mama atendidas en el Instituto Nacional de Cancerología durante 2007-2015, quienes presentaron afección en el SNC como primer sitio de metástasis. A través del método Kaplan-Meier y tablas de vida se estimó la supervivencia global. El modelo de riesgos proporcionales de Cox fue utilizado para determinar los factores pronósticos.

Resultados. La mediana de supervivencia global fue de 14.2 meses (IC95% 11.8-26.9). Pacientes clasificadas por inmunohistoquímica como triple negativo (TN) presentaron tiempos de supervivencia más cortos ($p < 0.004$) y con dos veces más riesgo de fallecer, en comparación con los otros inmunofenotipos (HR= 2.77; IC95% 1.10-6.99); asimismo, se identificó que un grado intermedio en la escala Scarff-Bloom-Richardson incrementa el riesgo de morir en pacientes con metástasis (HR=2.76; IC95% 1.17- 6.51).

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

3.5 Autor: J.L. Linares, A. Stradella, S. Pernas, A. Ortega, M. Galdeano, A. Lucas, M. Macia, N. Vidal, I. Morilla, R. Sabela, C. Falo, R. Velasco, M. Gil-Gil

Título: GPA de mama y tipo de predictores de tratamiento de supervivencia en pacientes con metástasis cerebral, 2016.

Resumen: Antecedentes: metástasis cerebrales (BM) ocurren en 15-30% de los pacientes con cáncer de mama metastásico (MBC). A pesar de las mejoras en el tratamiento, el desarrollo de BM sigue siendo una limitación importante de la esperanza de vida y la calidad de vida para muchos pacientes.

Métodos: análisis ambispectivo de pacientes con MBC que desarrollaron BM única o múltiple y fueron tratados en un único centro integral de cáncer. La identificación de los pacientes y las actualizaciones del seguimiento se realizaron a través de los registros del departamento de Oncología Radioterápica y los registros de patología. La evaluación pronóstica de la calificación de la mama (GPA) se calculó de acuerdo con Sperduto GPA (2012).

Resultados: De 2007 a 2014, se identificaron 133 pacientes; 30 (22.6%) fueron diagnosticados en la etapa IV de novo. Edad media en el diagnóstico de BM 52,3 años (29,7-81); 53 (39.8%) fueron luminales (LT), 42 (31.6%) HER2 positivas (Her2), 31 (23.3%) triples negativas (TN) y 7 casos desconocidos. La mediana de SLP fue de 28 m y el tiempo medio hasta la BM después del diagnóstico de cáncer (TBM) fue de 41 m (71 m en LT, 26 m en Her-2 y 20 m en TN ($p < 0,001$)). Her2 mostró más incidencia de BM como primera recaída (17,5 %) que otros subtipos (11.1% LT y 13.5% TN $p = 0.002$). 45 P (33.8%) tuvieron una BM solitaria, 50 (36.7%) tuvieron 2-3 lesiones y 35 (26.3%) más de 3, y 3 desconocido. No se encontró correlación entre el número de lesiones y los subtipos histológicos. GPA: (0-1): 12%, (1.5-2): 26.3%, (2.5-3): 24.6% y (3.5-4): 25.6%. tratamiento: 18%

fueron tratados con radiocirugía estereotáctica (SRS), 21% cirugía (S) y 76% WBRT. La mediana de supervivencia después de BM (BMS) fue de 12 m (7-17). BMS según GPA fue (0-1) 8 m, (1,5-2) 6 m, (2,5-3) 19 m y (3,5-4) 30 m ($p = 0,001$). BMS según número de BM: 1 lesión 21m (8.9-33), 2-3 lesiones 10 m (5.7-14) y > 3 lesiones 8 m (5-11) y según subtipos LT 11 m (4-18), TN 8 m (4.5-11.5) y Her2 26m (7-45). El tratamiento local con SRS y S prolongado BMS (28 vs 8 mp = 0.001), así como la administración de quimioterapia (29 vs 10 mp = 0.032). Los factores pronósticos significativos por regresión de Cox multivariante fueron GPA (HR 0,7 CI 0.55-0.91 $p = 0.008$) y el número de lesiones (HR 1.3 CI 1.03-1.79 $p = 0.027$).

Conclusiones: el GPA de mama, el número de lesiones y el tipo de tratamiento son los factores pronósticos más importantes para pacientes con MBC con BM. El tratamiento multidisciplinario debe decidirse de acuerdo con estos factores.

4. OBJETIVOS

- Determinar las características del paciente y del tumor estratificadas por el índice de evaluación pronostica GPA y GPA modificado en pacientes con cáncer de mama y metástasis cerebral en el MINSa Perú
- Determinar el tratamiento recibido en pacientes con cáncer de mama y metástasis cerebral en el MINSa Perú
- Determinar la supervivencia según la estratificación GPA y GPA modificado en pacientes con cáncer de mama y metástasis cerebral en el MINSa Perú.

5. HIPOTESIS

Dado que las características del paciente y del tumor estratificado por el índice de evaluación pronostica GPA y GPA modificado, así como el tratamiento se relacionan con la supervivencia en pacientes con cáncer de mama y metástasis cerebral.

Es probable que la supervivencia encontrada, sea menor que la supervivencia encontrada en los estudios de GPA y GPA modificado por diferencias en el tratamiento.

II. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación

- Técnicas: Observación Documental
- Instrumentos: Historia clínica, ficha de recolección de datos

Variable	Indicador	Sub indicador	Técnica e instrumento	Estructura del instrumento
INDICE DE EVALUACIÓN PRONOSTICA	Edad	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 30 años • 31-40 años • 41-50 años • 51-60 años • > 61 años 	Observación Documental Y Ficha de recolección de datos	1
	KPS	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 50 • 60 • 70 • 80 • 90 • 100 		2
	Subtipo	<ul style="list-style-type: none"> • Triple Negativo • Receptor hormonal positivo/ HER2 negativo. • Receptor hormonal negativo/ HER2 positivo. • Triple Positivo. 		3
	Número de Metástasis	<ul style="list-style-type: none"> • 1 • 2 • 3 • ≥ 4 		4
	GPA	<ul style="list-style-type: none"> • 0-1 • 1.5-2 • 2.5-3 • 3.5-4 		5

	GPA Modificado	<ul style="list-style-type: none"> • 0-1 • 1.5-2 • 2.5-3 • 3.5-4 		6
TRATAMIENTO	Local	<ul style="list-style-type: none"> • Cirugía • Radioterapia 		7
	Sistémico	<ul style="list-style-type: none"> • Quimioterapia • Hormonoterapia • Terapia Diana 		8
SUPERVIVENCIA	Nº meses de supervivencia	<ul style="list-style-type: none"> • 1 • 2 • 3..... 		9

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

DATOS GENERALES

- Hospital: _____
- HCL: _____
- DNI: _____

INDICE DE EVALUACIÓN PRONOSTICA

<p>1.- Edad</p> <div style="border: 1px solid blue; width: 40px; height: 20px; margin: 10px auto;"></div>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ≤30 años <input type="checkbox"/> 31-40 años <input type="checkbox"/> 41-50 años <input type="checkbox"/> 51-60 años <input type="checkbox"/> >61
<p>2.- KPS</p> <div style="border: 1px solid blue; width: 40px; height: 20px; margin: 10px auto;"></div>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ≤50 Requiere gran atención, incluso de tipo médico. Encamado menos del 50% del día. <input type="checkbox"/> 60 Requiere atención ocasional, pero puede cuidarse a sí mismo. <input type="checkbox"/> 70 Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a término actividades normales o trabajo activo. <input type="checkbox"/> 80 Actividad normal con esfuerzo, con algunos signos y síntomas de enfermedad. <input type="checkbox"/> 90 Actividades normales, pero con signos y síntomas leves de enfermedad.

	<input type="checkbox"/> 100 Normal, sin quejas, sin indicios de enfermedad.																														
3.- Subtipo	<input type="checkbox"/> Triple Negativo <input type="checkbox"/> Receptor hormonal positivo/ HER2 negativo. <input type="checkbox"/> Receptor hormonal negativo/ HER2 positivo. <input type="checkbox"/> Triple Positivo.																														
4.- Número de Metástasis	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> ≥4																														
5.- GPA <input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>	<input type="checkbox"/> 0-1 <input type="checkbox"/> 1.5-2 <input type="checkbox"/> 2.5-3 <input type="checkbox"/> 3.5-4 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>Factor pronóstico</th> <th>0</th> <th>0.5</th> <th>1</th> <th>1.5</th> <th>2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Edad</td> <td>≥60</td> <td><60</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>KPS</td> <td>≤50</td> <td>60</td> <td>70-80</td> <td>90-100</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Subtipo</td> <td>Triple Negativo</td> <td>-</td> <td>RH (+)/ HER2(-)</td> <td>RH (-)/ HER2(+)</td> <td>RH (+)/ HER2(+)</td> </tr> </tbody> </table>	Factor pronóstico	0	0.5	1	1.5	2	Edad	≥60	<60	-	-	-	KPS	≤50	60	70-80	90-100	-	Subtipo	Triple Negativo	-	RH (+)/ HER2(-)	RH (-)/ HER2(+)	RH (+)/ HER2(+)						
Factor pronóstico	0	0.5	1	1.5	2																										
Edad	≥60	<60	-	-	-																										
KPS	≤50	60	70-80	90-100	-																										
Subtipo	Triple Negativo	-	RH (+)/ HER2(-)	RH (-)/ HER2(+)	RH (+)/ HER2(+)																										
6.- GPA Modificado <input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>	<input type="checkbox"/> 0-1 <input type="checkbox"/> 1.5-2 <input type="checkbox"/> 2.5-3 <input type="checkbox"/> 3.5-4 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>Factor pronóstico</th> <th>0</th> <th>0.5</th> <th>1</th> <th>1.5</th> <th>2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Edad</td> <td>>50</td> <td>≤50</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>KPS</td> <td>≤50</td> <td>60</td> <td>70-80</td> <td>90-100</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Subtipo</td> <td>Triple Negativo</td> <td>RH (+)/ HER2(-)</td> <td>RH (-)/ HER2(+)</td> <td>RH (+)/ HER2(+)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>N° Mets</td> <td>>3</td> <td>1-3</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Factor pronóstico	0	0.5	1	1.5	2	Edad	>50	≤50	-	-	-	KPS	≤50	60	70-80	90-100	-	Subtipo	Triple Negativo	RH (+)/ HER2(-)	RH (-)/ HER2(+)	RH (+)/ HER2(+)	-	N° Mets	>3	1-3	-	-	-
Factor pronóstico	0	0.5	1	1.5	2																										
Edad	>50	≤50	-	-	-																										
KPS	≤50	60	70-80	90-100	-																										
Subtipo	Triple Negativo	RH (+)/ HER2(-)	RH (-)/ HER2(+)	RH (+)/ HER2(+)	-																										
N° Mets	>3	1-3	-	-	-																										

TRATAMIENTO

7.- Local	<input type="checkbox"/> Cirugía _____ Fecha: _____ <input type="checkbox"/> Radioterapia _____ Fecha: _____
8.- Sistémico	<input type="checkbox"/> Quimioterapia _____ <input type="checkbox"/> Hormonoterapia _____ <input type="checkbox"/> Terapia Diana _____

SUPERVIVENCIA

9.- N°de meses de supervivencia	<input type="checkbox"/> Fecha de Diagnostico: _____ <input type="checkbox"/> Fecha de ultimo control: _____ <input type="checkbox"/> Fecha de fallecimiento: _____ <input style="width: 50px; height: 40px; margin-left: 20px;" type="text"/>
---------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

2. Campo de verificación

2.1 Ubicación espacial:

El estudio se realizara en hospitales pertenecientes al MINSA Perú, INEN, IREN NORTE, IREN CENTRO, IREN SUR, Hospital Goyeneche.

2.2 Ubicación temporal:

Se trata de un estudio retrospectivo, ya que el estudio incluirá a las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama y metástasis cerebral desde Enero 2016 hasta Julio 2018.

2.3 Unidades de estudio:

Las unidades de estudio están constituidas por pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y metástasis cerebral atendidas en el MINSA.

La investigación se desarrollara considerando al universo de unidades de estudio y que cuenten con todos los ítems de la ficha de recolección de datos.

3. Estrategia de Recolección de datos

3.1 Organización

Para efectos de la recolección de datos, se coordinara con los directores de los diferentes hospitales del MINSA así como los jefes de servicio de las áreas de radioterapia, medicina oncológica y neurocirugía para obtener la autorización y acceso a las historias clínicas y base de datos de cada hospital y servicio.

3.2 Recursos

- Humanos: investigador, asesor, estadístico
- Materiales: Ficha de recolección de datos.

3.2 Validación de los instrumentos

Los índices de evaluación pronostica GPA y GPA modificado han sido validados en sus respectivos estudios, los demás datos de la ficha de recolección no requieren validación.

3.3 Criterios para manejo de resultados

Una vez recolectados los datos, estos se sistematizaran estadísticamente para análisis, interpretación y conclusiones finales.

III. CRONOGRAMA DE TRABAJO

	AGO-SET	OCT-FEB	MAR	ABR-JUN	JUL
Elaboración del proyecto	X				
Recolección de datos		X			
Sistematización			X		
Seguimiento				X	
Análisis de datos			X		X
Elaboración del informe final					X

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;
2. Globocan. Incidencia y mortalidad en mujeres a nivel mundial. http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2018&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&g; 2018.
3. Ministerio de Salud P. Análisis de la situación del cáncer en el Perú 2013 Dirección General de Epidemiología [Internet]. [cited 2018 Aug 3]. Available from: <http://www.dge.gob.pe>
4. De D, Cáncer D, De U, De Cáncer R, Epidemiología Y, De R, et al. INSTITUTO REGIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS DEL SUR [Internet]. 2015. Available from: <http://cancer.dge.gob.pe/>

5. Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(17):3608–17.
6. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep.* 2012;14(1):48–54.
7. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Price KN, Holmberg SB, Lindtner J, Collins J, et al. Identifying breast cancer patients at risk for Central Nervous System (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol.* 2006;17(6):935–44.
8. Leone JP, Leone BA. Breast cancer brain metastases: the last frontier. *Exp Hematol Oncol.* 2015;
9. Mohar-Betancourt A, Alvarado-Miranda A, Torres-Domínguez JA, Cabrera P, Lara-Medina F, Villarreal-Gómez YS R-NN. Factores pronósticos en pacientes con cáncer de mama y metástasis cerebral como primer sitio de recurrencia. *Salud Publica Mex* 2018 Mar-Apr;60(2)141-150. 2018;
10. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MCU, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3271–7.
11. Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS, Kaufman PA, Tan-Chiu E, Tripathy D, et al. Central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: Incidence, treatment, and survival in patients from registHER. *Clin Cancer Res.* 2011;17(14):4834–43.
12. Marín A, Renner A, Itriago L, Álvarez M. METÁSTASIS CEREBRALES: UNA MIRADA BIOLÓGICA Y CLÍNICA. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 2017;
13. Custódio-Santos T, Videira M, Brito MA. Brain metastasization of breast cancer. *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer.* 2017.
14. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: An accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol.* 2012;30(4):419–25.
15. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Effect of tumor subtype on survival and the graded prognostic assessment for patients with breast cancer and brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;

16. Subbiah IM, Lei X, Weinberg JS, Sulman EP, Chavez-Macgregor M, Tripathy D, et al. Validation and development of a modified breast graded prognostic assessment as a tool for survival in patients with breast cancer and brain metastases. *J Clin Oncol*. 2015;
17. Linares JL, Stradella A, Pernas S, Ortega A, Galdeano M, Lucas A, et al. Breast-GPA and type of treatment predictors of survival in brain metastasis patients. *Ann Oncol Conf 41st Eur Soc Med Oncol Congr ESMO* [Internet]. 2016;27(no pagination). Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emex&AN=613911169>
http://bf4dv7zn3u.search.serialssolutions.com.myaccess.library.utoronto.ca/?url_ver=Z39.88-2004&rft_val_fmt=info:ofi/fmt:kev:mtx:journal&rft_id=info:sid/Ovid:emex&rft.g
18. Barajas RF Jr, Cha S. Imaging diagnosis of brain metastasis. *Prog Neurol Surg*. 2012;25:55–73.
19. Gil-Gil, M. J. Martínez-García, M. Sierra, A. Conesa, G. Del Barco, S. González-Jimenez, S. Villà, S. Breast cancer brain metastases: A review of the literature and a current multidisciplinary management guideline, *Clinical and Translational Oncology*, 2014.
20. Posner JB. Management of brain metastases. *Rev Neurol (Paris)*.1992;148:477–87.
21. Mahmoud-Ahmed AS, Suh JH, Lee SY, Crownover RL, Barnett GH. Results of whole brain radiotherapy in patients with brain metastases from breast cancer: a retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;54:810–7.
22. Niwinska A, Murawska M, Pogoda K. Breast cancer brain metastases: differences in survival depending on biological subtype, RPA RTOG prognostic class445 and systemic treatment after whole-brain radiotherapy. *Ann Oncol*. 2010;21:942–8.
23. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;37:745–51.
24. Regine WF, Rogozinska A, Kryscio RJ, Tibbs PA, Young AB, Patchell RA. Recursive partitioning analysis classification I and II: applicability evaluated in a

- randomized trial for resected single brain metastases. *Am J Clin Oncol.* 2002;12:417–
25. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70:510–4.
 26. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med.* 1990;322:494–500
 27. Bindal AK, Bindal RK, Hess KR et al. Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastasis. *J Neurosurg.* 1996;84:748–54
 28. Aoyama H, Tago M, Kato N et al. Neurocognitive function of patients with brain metastases who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:1388–95.
 29. Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol.* 2011;29:134–41.
 30. Chang EL, Wefel JS, Hess KR et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole brain irradiation: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:1037–44
 31. Brown JC, Schmitz KH Weight Lifting and Physical Function Among Survivors of Breast Cancer: A Post Hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2015;33(19):2184-9. doi: 10.1200/JCO.2014.57.7395.
 32. Rosa María Ballester Alabau. Beatriz Cirauqui. Joan Dorca Ribugent. Sonia Del Barco Berrón. Catalina Falo Zamora. Miguel Gil, Mireia Margelí Vila. Susana Martínez Peralta. ICOPraxis para el tratamiento médico y con irradiación del cáncer de mama. 2016.
 33. Niwinska A, Murawska M, Pogoda K. Breast cancer brain metastases: differences in survival depending on biological subtype, RPA RTOG prognostic class and systemic treatment after whole-brain radiotherapy. *Ann Oncol.* 2010;21:942–8.
 34. Labidi SI, Bachelot T, Ray-Coquard I et al. Bevacizumab and paclitaxel for breast cancer patients with central nervous system metastases: a case series. *Clin Breast Cancer.* 2009;9:118–21.

35. Bartsch R, Berghoff A, Pluschnig U et al. Impact of anti- HER2 therapy on overall survival in HER2- overexpressing breast cancer patients with brain metastases. *Br J Cancer*. 2012;106:25–31.
36. Bachelot T, Romieu G, Campone M et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013;14:64–71.
37. Puhalla S, Elmquist W, Freyer D et al. Unsanctifying the sanctuary: challenges and opportunities with brain metastases. *Neuro Oncol*. 2015;17(5):639-51. doi: 10.1093/neuonc/nov023.
38. Krop IE, Kim SB, González-Martín A et al Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jun;15(7):689-99. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70178-0.
39. Metro G, Foglietta J, Russillo M, et al. Clinical outcome of patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer treated with lapatinib and capecitabine. *Ann Oncol*. 2010;22:625–30.
40. Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ et al Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2014 Jul 1;32(19):2078-99. doi: 10.1200/JCO.2013.54.0948.
41. Cardoso F, Costa A, Norton L et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol*. 2014 Oct;25(10):1871-88