

METÁSTASIS CEREBRALES EN EL  
CÁNCER MAMA: EXPERIENCIA DEL  
HOSPITAL UNIVERSITARIO NUESTRA  
SEÑORA DE CANDELARIA

---

**Autora:** *María Andreína Guevara Méndez*

**Tutores:** *Dra. Natalia Dolores Pérez Rodríguez*

*Dr. Manuel Morales González*

**GRADO EN MEDICINA - CURSO 2020/2021**

SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

HOSPITAL UNIVERSITARIO NUESTRA SEÑORA DE CANDELARIA

---

## RESUMEN

---

**INTRODUCCIÓN:** El cáncer de mama es uno de los tumores que en mayor frecuencia producen metástasis cerebrales. Sus manifestaciones clínicas condicionan la calidad de vida de las pacientes. La resonancia magnética con contraste es la prueba de elección para el diagnóstico. Se han identificado múltiples factores de riesgo entre los que se encuentra el subtipo molecular. La radioterapia sigue siendo la primera opción de tratamiento en estos casos ya que la respuesta de las metástasis cerebrales al tratamiento sistémico es limitada. Con la finalidad de conocer la incidencia de las metástasis cerebrales en el cáncer de mama y su evolución en nuestro medio, se ha diseñado el presente estudio.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** De un total de 3798 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama entre 2006-2020 en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (HUNSC), se seleccionaron 42 con metástasis cerebrales. Se dividió la muestra en cuatro subgrupos según su perfil molecular. Se estudiaron variables demográficas, clínicas y clasificación moleculares además de terapias administradas y se estudió su correlación con la supervivencia global.

**RESULTADOS:** Con una tasa de 3 casos/año, la edad media al diagnóstico fue de 52 años. La distribución por subtipos mostró una mayor frecuencia de triple negativo y HER2 + RH – con 38,1% y 26,2% respectivamente. La supervivencia tras el diagnóstico de la metástasis fue de 18,8 meses ( $p < 0,001$ ) siendo menor en el grupo de los triple negativo. La supervivencia fue superior en aquellas pacientes en las que se pudo realizar tratamiento quirúrgico de las metástasis cerebrales, siendo de 42 frente a 6 ( $p = 0,024$ ).

**CONCLUSIONES:** Este estudio muestra una incidencia de metástasis del sistema nervioso central de 3 casos/años. Las pacientes son un grupo heterogéneo con un tiempo de supervivencia variable, siendo mayor aquellas en las que se puede realizar tratamiento quirúrgico de las metástasis. El cáncer de mama tipo HER2+ y el triple negativo presentan una mayor frecuencia de metástasis cerebrales.

**PALABRAS CLAVE:** Metástasis cerebrales, subtipos moleculares de cáncer de mama, supervivencia.

---

## ABSTRACT

---

**INTRODUCTION:** Breast cancer is one of the tumors that most frequently produce brain metastases. Their clinical manifestations restrict the quality of patients' life. Magnetic resonance with contrast is the gold standard for diagnosis. Multiple risk factors have been identified, including the molecular subtype. Radiation therapy remains the first treatment option in these cases since the response of brain metastases to systemic treatment is limited. In order to know the incidence of brain metastases in breast cancer and its evolution in our environment, the present study has been designed.

**MATERIAL AND METHODS:** From a total of 3798 patients diagnosed with breast cancer between 2006-2020 at the Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (HUNSC), 42 with brain metastases were selected. The sample was divided into four subgroups according to its molecular profile. Demographic, clinical, and molecular classification variables were studied in addition to the therapies administered and their correlation with overall survival was established.

**RESULTS:** With a rate of 3 cases/year, the mean age at diagnosis was 52 years. The distribution by subtypes showed a higher frequency of triple negative and HER2 + RH - with 38.1% and 26.2% respectively. Survival after the diagnosis of metastasis was 18.8 months ( $p < 0.001$ ), being lower in the triple negative group. Survival was higher in those patients in whom surgical treatment of brain metastases could be performed, being 42 months compared to 6 months ( $p = 0.024$ ).

**CONCLUSIONS:** This study shows an incidence of central nervous system metastases of 3 cases/years. The patients were a heterogeneous group with a variable survival time, being greater in those who had surgical treatment. In addition, HER2 + and triple negative breast cancer had a higher frequency of brain metastases.

**KEY WORDS:** Brain metastases, molecular subtypes of breast cancer, survival.

---

## ÍNDICE

---

RESUMEN .....	2
ABSTRACT .....	2
ÍNDICE.....	4
INTRODUCCIÓN.....	5
1.    PATOGENÉNESIS .....	5
2.    MANIFESTACIONES CLÍNICAS .....	5
3.    DIAGNÓSTICO .....	6
4.    FACTORES DE RIESGO .....	6
5.    TRATAMIENTO LOCAL DE LA ENFERMEDAD INTRACRANEAL.....	7
5.1.    Pronóstico favorable.....	7
5.2.    Control de los síntomas .....	7
6.    TERAPIA SISTÉMICA .....	7
6.1.    Terapia en enfermedad negativa para her2 .....	8
6.2.    Terapia en enfermedad positiva para her2.....	9
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	9
MATERIAL Y MÉTODOS .....	10
RESULTADOS .....	11
1.    DISTRIBUCIÓN DEL TOTAL DE LA MUESTRA .....	11
1.1.    Frecuencia por subtipos moleculares .....	11
1.2.    Relación entre subtipo y metástasis cerebral.....	12
2.    VARIABLES CUALITATIVAS.....	12
2.1.    Defunciones al momento del estudio .....	13
2.2.    Causa de defunción.....	13
2.3.    Estadio inicial del cáncer de mama.....	14
2.4.    Localización de metástasis extracraneal.....	14
3.    VARIABLES CUANTITATIVAS.....	15
3.1.    Edad al diagnóstico del cáncer de mama.....	15
3.2.    Supervivencia global tras el diagnóstico del cáncer de mama .....	15
3.3.    Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta aparición de la metástasis .....	15
3.4.    Supervivencia desde el diagnóstico de la metástasis.....	15
3.5.    Líneas de tratamiento recibido tras el diagnóstico de la metástasis.....	15
4.    SEGUIMIENTO SEGÚN TRATAMIENTO QUIRÚRGICO .....	16
4.1.    Supervivencia global según tratamiento con cirugía.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
4.2.    Supervivencia desde el diagnóstico de la metástasis según tratamiento con cirugía.....	16
4.3.    Diferencias según tratamiento con cirugía.....	16
DISCUSIÓN .....	16
CONCLUSIONES .....	19
GRÁFICAS.....	19
APRENDIZAJE ADQUIRIDO Y AGRADECIMIENTOS.....	22
BIBLIOGRAFÍA.....	22

---

## INTRODUCCIÓN

---

Después del cáncer de pulmón, el cáncer de mama es el segundo cáncer más comúnmente asociado con metástasis cerebrales<sup>1</sup>. Dada la mejora en los tratamientos del cáncer de mama, las pacientes viven más tiempo por lo que la incidencia de metástasis cerebrales parece estar aumentando.

### 1. PATOGÉNESIS

---

El mecanismo más común de metástasis en el cerebro es la diseminación por vía hematogena. Las metástasis suelen localizarse directamente en la unión de la sustancia gris y la sustancia blanca, donde los vasos sanguíneos disminuyen de diámetro y actúan como una trampa para grupos de células tumorales. Las metástasis cerebrales también tienden a ser más comunes en las "áreas divisorias" terminales de la circulación arterial. Diferentes tumores primarios pueden tener preferencias por la metástasis en diferentes áreas del cerebro. Los tumores de mama suelen hacer metástasis en la fosa posterior<sup>2</sup>.

### 2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

---

Las metástasis cerebrales pueden tener expresiones clínicas muy variables y debe sospecharse en todo caso en el que haya clínica neurológica o cambios de comportamiento en una paciente con cáncer de mama. Esto se ejemplifica en un estudio prospectivo que analizó a 800 pacientes con problemas neurológicos y cáncer, en un 16% estaban relacionados con metástasis cerebrales<sup>3</sup>.

En la mayoría de las pacientes, la masa tumoral en expansión y el consecuente edema causa los siguientes síntomas<sup>8</sup>:

- *Cefalea*: en el 40-50%, sobre todo en aquellas con múltiples lesiones o lesiones localizadas en fosa posterior.
- *Disfunción neurológica focal*: 20-40%. La hemiparesia es el síntoma más común, pero las manifestaciones dependen de la ubicación de las metástasis.
- *Disfunción cognitiva*: los problemas de memoria y los cambios de humor o personalidad se presenta en un 30-35%.
- *Convulsiones*: 10-20%. Las convulsiones en pacientes con metástasis cerebrales se asocian casi exclusivamente con enfermedad supratentorial<sup>4</sup>.

### 3. DIAGNÓSTICO

---

La resonancia magnética con contraste (RM) es la prueba de elección para el diagnóstico de metástasis cerebrales. La RM con contraste es más sensible que la RM sin contraste o la tomografía computarizada (TC) para detectar lesiones en pacientes con sospecha de metástasis cerebrales y para diferenciar las metástasis de otras lesiones del sistema nervioso central (SNC).<sup>5 6</sup>

Para poder ofrecer el tratamiento más adecuado se debe hacer un diagnóstico diferencial del tumor cerebral con todas aquellas entidades que presentan características similares como los procesos infecciosos, la leucoencefalopatía multifocal progresiva, la desmielinización, los fenómenos paraneoplásicos, el infarto o hemorragia cerebral.<sup>7</sup>

Las características radiográficas que pueden ayudar a diferenciar las metástasis cerebrales de otras lesiones del SNC son las siguientes:<sup>8</sup>

- La presencia de múltiples lesiones.
- Localización en la unión de la materia gris y blanca.
- Márgenes más circunscritos.
- Grandes cantidades de edema vasogénico en comparación con el tamaño de la lesión.

En algunos casos es necesario realizar una biopsia para obtener un diagnóstico definitivo.

### 4. FACTORES DE RIESGO

---

Se han identificado diversos factores que aumentan el riesgo de desarrollar una metástasis cerebral en pacientes con cáncer de mama, entre los que se encuentran las pacientes diagnosticadas a una edad temprana, los tumores pobremente diferenciados (de alto grado), negativos para receptores hormonales (RH), y tener  $\geq 4$  ganglios linfáticos metastásicos.<sup>7</sup>

*Diagnóstico en una etapa avanzada.* Menos del 3% de las pacientes diagnosticadas aparentemente en un estadio temprano presentarán una metástasis cerebral<sup>9</sup>. Sin embargo, en las mujeres diagnosticadas en estadios III de la enfermedad, un 13% presentan metástasis cerebrales<sup>10</sup>.

*Subtipo molecular de cáncer de mama.* Las pacientes con cáncer de mama triple negativo (CMTN) y aquellas con tumores con sobreexpresión del oncogén HER2/neu (HER2+) tienen un riesgo aumentado de metástasis cerebrales de hasta un 30-40%<sup>11</sup>.

*Mutación en los genes BRCA1 o BRCA2.* Son genes supresores de tumores que codifican para proteínas que participan en la reparación del ADN. En un estudio de cohortes llevado a cabo por Song y colaboradores, el 53% de las portadoras de mutaciones BRCA1 y el 50%

de las portadoras de mutaciones BRCA2 desarrollaron metástasis en el SNC a lo largo de su evolución<sup>12</sup>.

*Otros posibles factores.* Otros factores que se pueden asociar a metástasis son una edad menor de 40 años<sup>13</sup>, la presencia de metástasis pulmonares<sup>14</sup> y la ascendencia afroamericana<sup>15</sup>. Estos factores también se asocian con mayor frecuencia al CMTN por lo que no está claro si se trata de factores de riesgo independientes.<sup>16</sup>

## 5. TRATAMIENTO LOCAL DE LA ENFERMEDAD INTRACRANEAL

---

### 5.1. PRONÓSTICO FAVORABLE

Las opciones de tratamiento local en la enfermedad metastásica intracraneal incluyen la cirugía, la radioterapia holocraneal (RTH) y la radiocirugía estereotáctica. Estos procedimientos están indicados en pacientes que tienen un pronóstico favorable:

- Índice de Karnofsky >70
- Edad <65 años
- Tumor primario controlado
- Metástasis extracraneales controladas o ausentes

Los factores que se tienen en cuenta para escoger el tipo de terapia local son el número, tamaño y la ubicación de las metástasis; el grado de edema y efecto masa; la presencia o ausencia de sintomatología; el estado funcional y la extensión de la enfermedad sistémica; y las preferencias de la paciente.<sup>1</sup>

### 5.2. CONTROL DE LOS SÍNTOMAS

- Control del edema peritumoral y aumento de la presión intracraneal. Se trata con dexametasona.
- Manejo y prevención de la enfermedad tromboembólica venosa. Debe estudiarse en cada caso la necesidad de anticoagulantes ya que los agentes antitrombóticos pueden provocar una hemorragia del tumor lo que provocaría un empeoramiento neurológico.<sup>17</sup>
- Profilaxis de convulsiones. No está indicado de rutina. Los fármacos anticonvulsivos profilácticos generalmente no se recomiendan en metástasis cerebrales sin antecedentes de convulsiones previas<sup>18</sup>.

## 6. TERAPIA SISTÉMICA

---

El tratamiento empleado va a depender de múltiples factores como edad, comorbilidades, estadio, terapias previas, estado funcional de la paciente, etc. Los subtipos moleculares son

uno de estos factores a tener en cuenta. Se basan en la presencia de RH y el nivel de expresión de HER2/neu:

- Luminales. Son los más frecuentes e incluyen aquellos cánceres positivos para receptores hormonales (estrógenos y progesterona). El nombre "luminal" se deriva de la similitud en la expresión génica entre estos tumores y el epitelio luminal de la mama. Por lo general, expresan las citoqueratinas 8 y 18. Son poco agresivos y los de mejor pronóstico. Se han identificado dos tipos:
  - Luminal A: subtipo con receptores de hormonas (ya sea de estrógenos, de progesterona o ambos) positivos y HER2 no amplificado.
  - Luminal B: subtipo con receptores de hormonas (ya sea de estrógeno, de progesterona o ambos) positivos y receptores HER2 amplificado.
- HER2 sobreexpresado. El subtipo con sobreexpresión del factor de crecimiento epidérmico receptor humano 2 (HER2/neu) constituye alrededor del 10-15% de los cánceres de mama. Suelen ser negativos para receptores hormonales. Para este grupo se dispone de varias terapias dirigidas al receptor HER2/neu.
- Basales. Aquellos cánceres negativos para receptores hormonales (estrógenos y progesterona) y sin amplificación de HER2/neu entran dentro de la categoría de triple negativo (CMTN). Son los más agresivos y de peor pronóstico.

En aquellas pacientes en los que no hay enfermedad extracraneal y que, además, tienen una buena respuesta en las metástasis cerebrales tras el tratamiento quirúrgico y/o radioterápico no hay evidencia científica que indique que hay un beneficio en pautar tratamiento sistémico.

#### 6.1. TERAPIA EN ENFERMEDAD NEGATIVA PARA HER2

Quimioterapia de agente único. Pocos fármacos de los empleados para tratar el cáncer de mama penetran una barrera hematoencefálica intacta en un grado significativo para ser efectivo. A pesar de ello, la literatura científica describe que muchos de estos agentes (fluorouracilo y derivados como capecitabina, platinos, doxorubicina) tienen cierta actividad en las metástasis cerebrales del SNC, esto puede deberse al aumento de la permeabilidad de los vasos asociada a los mecanismos angiogénicos del propio tumor<sup>19</sup>.

Otros agentes que se han estudiado a este respecto son la temozolomida y el etopósido, ambos en combinación con cisplatino con buena tasa de respuesta.<sup>20 21</sup>

Terapia endocrina para la enfermedad con receptores hormonales positivos. En líneas generales, la terapia endocrina como única estrategia no es apropiada, es necesario complementar con terapia local, por lo que, tras la radioterapia, la siguiente línea de tratamiento hormonal va a depender de las líneas previas.

Otras opciones en la enfermedad triple negativa. Se están evaluando diversos agentes como:



- Los inhibidores de puntos de control inmunológico como el pembrolizumab.<sup>22</sup>
- Los inhibidores de la Poli ADP ribosa polimerasa.<sup>23</sup>
- Sacituzumab govitecan.<sup>24</sup>

## 6.2. TERAPIA EN ENFERMEDAD POSITIVA PARA HER2

*Trastuzumab-emtansina (TDM-1)*. Es la siguiente línea de tratamiento sistémico en pacientes que progresan tras trastuzumab y un taxano (con o sin pertuzumab). Aunque los ensayos clínicos realizados durante el desarrollo y aprobación del TDM-1 excluyeron a pacientes con metástasis cerebrales activas, estudios posteriores a su aprobación informaron de una ratio de respuesta global del 20-44% en pacientes con cáncer de mama y metástasis cerebrales activas.<sup>25 26</sup>

## 6. PRONÓSTICO

---

El pronóstico de las pacientes con cáncer de mama está mejorando, probablemente como resultado de un diagnóstico precoz y de los avances en la terapia sistémica lo que supone un mejor control de la enfermedad metastásica.

Dos estudios de series históricas realizados en 1979 y 1984 sobre pacientes con metástasis cerebrales tratadas con radioterapia holocraneal mostró que la supervivencia media fue <6 meses<sup>27 28</sup>. Por el contrario, un estudio retrospectivo realizado entre 1997 y 2007 mostró una supervivencia media de 14,4 meses para toda la cohorte. En el subgrupo de pacientes HER2 sobre expresado la supervivencia fue de 23.1 meses<sup>29</sup>. Esto está en relación con la generalización del uso de terapias dirigidas en pacientes con HER2 sobre expresado y, por tanto, es una clara representación de lo que se menciona en el párrafo anterior, un mejor control sistémico de la enfermedad supone un aumento de la media de supervivencia. Desafortunadamente, el pronóstico para aquellas pacientes CMTN sigue siendo malo debido a su resistencia a la quimioterapia<sup>30</sup>.

---

## JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

---

La incidencia mundial de cáncer de mama fue 2.261.419 casos en el año 2020, lo que supone un 11,7% de todos los cánceres diagnosticados<sup>31</sup>. Los avances en el diagnóstico permiten una detección cada vez más precoz y la mejora en los tratamientos suponen un aumento en la supervivencia de las pacientes. Por ello, con la mejora en la esperanza de vida, la incidencia de metástasis cerebrales aumenta por lo que cobra mayor importancia la morbilidad que se le asocia. Cefaleas, hemiparesias, disfunción cognitiva, entre otras manifestaciones de las metástasis del SNC acarrearán una pérdida en la calidad de vida.

Con todo ello, estudio se ha diseñado para:

- Conocer la incidencia de afectación cerebral en las pacientes con cáncer de mama en nuestro entorno.
- Elaborar un estudio descriptivo que permita conocer la evolución de las pacientes con cáncer de mama metastásico en nuestra comunidad.
- Dividir a la muestra en grupos por subtipo molecular y describir el desarrollo de la enfermedad en cada uno de ellos
- Realizar un análisis comparativo entre los distintos subgrupos con la finalidad de valorar si existen diferencias en la supervivencia global, y cómo influye en ella las pautas de tratamiento.

---

## MATERIAL Y MÉTODOS

---

Se ha llevado a cabo un estudio observacional, descriptivo y transversal retrospectivo que incluye a aquellas pacientes diagnosticadas de carcinoma de mama que han sido tratadas en el área de salud del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (HUNSC). Este cubre a una población de 580.000 habitantes, correspondiente a Santa Cruz incluyendo el área metropolitana, El Rosario, Arafo, Güimar, Fasnia, Arico, Granadilla de Abona, San Miguel de Abona, Arona, Vilaflor, Adeje, Guía de Isora, Santiago del Teide, Gomera y el Hierro.

La recogida de datos se corresponde al periodo 01/01/2006 al 31/12/2020. En este tiempo se diagnosticaron 3798 pacientes de cáncer de mama. Se seleccionaron a 42 pacientes que cumplían con el criterio de metástasis intracraneales y cuyos datos, obtenidos de las historias clínicas a través del Registro Electrónico de Historias Clínicas del Servicio Canario de Salud, se recogieron en una base de datos actualizada hasta febrero de 2021.

Las variables a estudio fueron:

- La edad al diagnóstico
- El estado vital hasta la fecha de la recogida de los datos
- La causa de defunción
- La supervivencia desde el diagnóstico del cáncer de mama hasta la fecha de fallecimiento
- El tiempo transcurrido entre el diagnóstico del cáncer primario y la aparición de la metástasis en el SNC
- La supervivencia tras el diagnóstico de las metástasis cerebrales
- La supervivencia según el subtipo molecular
- La localización de otras metástasis extracraneales
- El estadio al diagnóstico inicial
- Los tratamientos que se llevaron a cabo (cirugía, radioterapia y el número de líneas de tratamiento sistémico desde la aparición de la metástasis)

Se analizaron las variables en toda la muestra y en cada subgrupo. La muestra se divide en cuatro grupos, según el subtipo molecular, teniendo en cuenta la expresión de HER2 y RH

- HER + RH +
- HER + RH -
- HER - RH +
- HER - RH-

Tras la elaboración de la base de datos, se utilizó para el análisis estadístico R 4.0.4 Software<sup>32</sup>. Las variables nominales se han descrito como frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas como media, desviación típica y mediana, percentil 25 y percentil 75. La comparación de variables cuantitativas se ha hecho por la técnica no paramétrica de Kruskal-Wallis y en caso de significación estadística se han realizado comparaciones par a par por medio del test de Nemenyi descrito por Pohlert (2014)<sup>33</sup>. La asociación entre las variables nominales se estudió por medio de la prueba de Fisher, o Chi-cuadrado si se cumplían los supuestos. La comparación par a par a posteriori se realizó por medio de la función pairwiseNominalIndependence del paquete rcompanion<sup>34</sup>. Cuando se compara la variable cirugía (Qx) se aplica Wilcoxon test, por el tamaño pequeño de los grupos. Las gráficas representan diagramas de cajas y bigotes.

---

## RESULTADOS

---

Una vez descrita la distribución de la población de 3798 pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama, el resto de los análisis estadísticos se realizarán sobre la muestra de 42 pacientes seleccionadas que cumplieron con el criterio “carcinoma de mama que desarrollan en su evolución metástasis del SNC”. Se subdividieron, a su vez, en cuatro grupos dependiendo de la expresión de receptores hormonales (RH) y receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) en:

- HER - RH + (luminal A). Para este estudio no se ha considerado el valor de Ki67.
- HER + RH + (luminal B). Para este estudio no se ha considerado el valor de Ki67.
- HER + RH - (HER2 sobreexpresado).
- HER - RH - (triple negativo/ CMTN).

### 1. DISTRIBUCIÓN DEL TOTAL DE LA MUESTRA

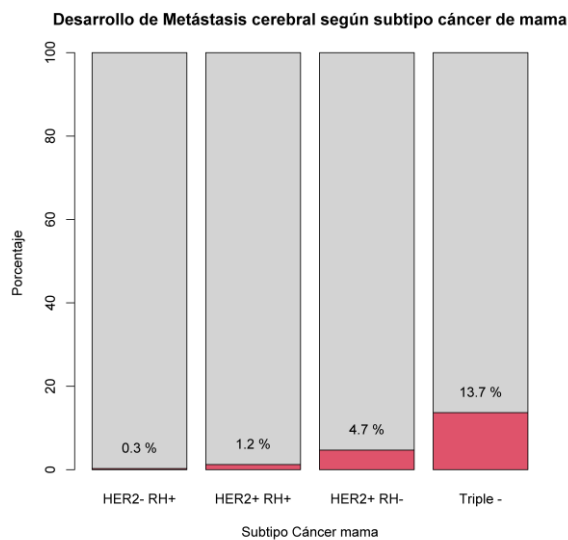
---

#### 1.1. FRECUENCIA POR SUBTIPOS MOLECULARES

Variable: Muestra (N=3798)	Frecuencia	Porcentaje
HER - RH +	2917	75,95%
HER + RH +	572	14,88%
HER + RH -	234	6,1%
HER - RH-	117	3,05%

Entre todas los diagnósticos de carcinoma de mama en el Servicio de Oncología del HUNSC entre los años 2006-2020 se recogió una muestra de 3798 pacientes. La distribución por subtipos moleculares fue de 572 (14,88%) en el grupo HER + RH +, 234 (6,1%) en el grupo HER + RH -, 2917 (75,95%) en el grupo HER - RH + y 117 (3,05%) en el grupo HER - RH-.

## 1.2. RELACIÓN ENTRE SUBTIPO Y METÁSTASIS CEREBRAL



El porcentaje de metástasis cerebrales en la muestra, al diferenciar por grupos fue: 8 (0,3%) en el grupo HER - RH +, 7 (1,2%) en el grupo HER + RH +, 11 (4,7%) en el grupo HER + RH -, y 16 (13,7%) en el grupo HER - RH-.

## 2. VARIABLES CUALITATIVAS

Variable: Grupo (N=42)	Frecuencia	Porcentaje
HER - RH +	8	19%
HER + RH +	7	16,7%
HER + RH -	11	26,2%
HER - RH -	16	38,1%

Se seleccionaron a pacientes con carcinoma de mama que habían tenido metástasis cerebrales y se dividieron en 4 subtipos teniendo en cuenta la expresión de RH y HER2. La distribución de cada grupo entre las pacientes con metástasis cerebrales fue la siguiente: RH - HER -(38.1%), HER + RH - (26.2%), HER - RH + (19%), HER + RH + (16,7%). Se utilizó el test de Fisher para comparar los distintos subtipos, encontrándose diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) entre ellos, siendo el que presentaba mayor porcentaje de metástasis cerebrales el subtipo triple negativo (RH - HER -), después HER + RH -, HER + RH + y, por último, HER - RH + el de menor incidencia de metástasis cerebrales.

## 2.1. DEFUNCIONES AL MOMENTO DEL ESTUDIO

Exitus (N=42)	Frecuencia total	HER - RH +	HER + RH +	HER + RH -	HER - RH-
Sí exitus	35 (83,3%)	6(75%)	5(71.4%)	11(100%)	14(87.5%)
No exitus	7 (16,7%)	2(25%)	2(28.6%)	0(0%)	2(12.5%)

En el momento del estudio, 35 (83,3%) pacientes habían fallecido y 7 (16,7%) seguían vivas. El 100% de las pacientes HER + RH - y el 87,5% de las pacientes con tumores triple negativos habían fallecido mientras que en el grupo de los luminales (RH +) el 26,67% aún seguían con vida.

## 2.2. CAUSA DE DEFUNCIÓN

Causa † (N=35)	Frecuencia total	HER - RH +	HER + RH +	HER + RH -	HER - RH-
Tumor	25 (71,4%)	5(83.3%)	3(60%)	7(70%)	10(71.4%)
Otro	10 (16,7%)	1(16.7%)	2(40%)	3(30%)	4(28.6%)
Missing (vivos)	7				

Dentro de las causas de fallecimiento, un total de 25 (71,4%) pacientes fallecieron a consecuencia del tumor, y 10 (16,7%) por causas aparentemente ajenas a este. Para el cálculo no se tuvo en cuenta a las pacientes vivas, por ello se consideran 7 pérdidas.

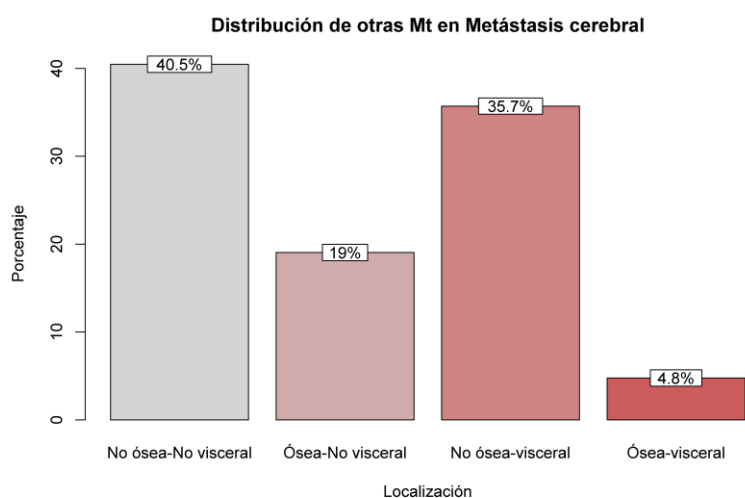
### 2.3. ESTADIO INICIAL DEL CÁNCER DE MAMA

Estadio inicial (N=42)	Frecuencia total	HER - RH +	HER + RH +	HER + RH -	HER - RH-
0	1 (2,4%)	0(0%)	0(0%)	1(9.1%)	0(0%)
I	3 (7,1%)	0(0%)	1(14.3%)	0(0%)	2(12.5%)
IIA	4 (9,5%)	1(12.5%)	0(0%)	2(18.2%)	1(6.2%)
IIB	6 (14,3%)	1(12.5%)	0(0%)	0(0%)	5(31,2%)
IIIA	5 (11,9%)	1(12.5%)	0(0%)	1(9.1%)	3(18.8%)
IIIB	3 (7,1%)	0(0%)	1(14.3%)	1(9.1%)	1(6.2%)
IIIC	2 (4,8%)	0(0%)	0(0%)	1(9.1%)	1(6.2%)
IV	18 (42,9%)	5(62.5%)	5(71.4%)	5(45.5%)	3(18.8%)

Se presentaron grandes diferencias con respecto al estadio, se observa un claro predominio de los tumores con estadio IV con un 42,9% del total.

No se encontró una relación estadísticamente significativa con respecto a las variables exitus, causa de muerte y estadio cuando se estratificó por subtipos moleculares ( $p > 0,05$ ).

### 2.4. LOCALIZACIÓN DE METÁSTASIS EXTRACRANEAL



El 40,5% de las pacientes no tenían localización visceral (distinta a la cerebral) ni ósea. Un 35,7% no tenían localización ósea, pero sí visceral; el 19,05% tienen localización ósea, pero no visceral. Por último, el 4,76% tienen ambas localizaciones.

### 3. VARIABLES CUANTITATIVAS

---

#### 3.1. EDAD AL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA

La edad media al diagnóstico del cáncer de mama de las pacientes del estudio fue de  $52,5 \pm 12,9$  con una mediana de 52 (p25-p75: 42,2-61). Pero cuando separamos los distintos grupos, la mediana es de 63 años en HER - RH + (luminal) y de 45,7 años en triple negativo; en los subtipos HER + RH + es de 48 años y de 54,5 años en los HER + RH - . (p=0,037) (ver Figura 1)

#### 3.2. SUPERVIVENCIA GLOBAL TRAS EL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA

La supervivencia global contando desde el diagnóstico del tumor primario hasta la defunción fue de  $39,9 \pm 38,9$  meses con una mediana de 27,5 (p25-p75: 14,5-52). En la gráfica es llamativo el valor en los triples negativos, tienen la menor media de supervivencia global con una media de  $23,8 \pm 24,5$  meses, le siguen los grupos con HER + y, por último, los HER - RH + (luminal) con la mayor tasa de supervivencia global  $63 \pm 39$ . (p=0,049) (ver Figura 2)

#### 3.3. TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE EL DIAGNÓSTICO HASTA APARICIÓN DE LA METÁSTASIS

El tiempo transcurrido desde el diagnóstico del cáncer de mama hasta la aparición de la metástasis cerebral fue de  $18,2 \pm 21,8$  meses con una mediana de 15 (p25-p75: 8-22,2). Nuevamente, los HER - RH - tienen la aparición más temprana de metástasis con  $11,8 \pm 6,9$  meses transcurridos desde el diagnóstico del tumor primario hasta la diseminación al SNC, los grupos HER + tienen ambos una media de 19 meses, mientras que en el grupo de los HER - RH + (luminal) el tiempo de aparición de metástasis fue de  $29,5 \pm 44,3$  meses. (p=0,55) (ver Figura 3)

#### 3.4. SUPERVIVENCIA DESDE EL DIAGNÓSTICO DE LA METÁSTASIS

La supervivencia desde el diagnóstico de la metástasis cerebral hasta el fallecimiento fue de  $21,5 \pm 27,3$  meses con una mediana de 10,5 (p25-p75: 3-33,5). La mediana según subtipos: HER - RH - de 4 meses, HER + RH - de 11 meses, HER - RH + de 9 meses y HER + RH + de 35 meses. (p=0,014) (ver Figura 4)

#### 3.5. LÍNEAS DE TRATAMIENTO RECIBIDO TRAS EL DIAGNÓSTICO DE LA METÁSTASIS

En cuanto al tratamiento, el 83,3% recibieron radioterapia y hubo un 16,7% que además se realizó cirugía. El 57.1% de las pacientes sólo recibió una línea de tratamiento, aunque hubo un 26,2% de pacientes que recibió entre 2 y 4 líneas de tratamiento tras el diagnóstico

de metástasis cerebrales. Un 16,7% de las pacientes no recibió radioterapia ni tratamiento sistémico porque fallecieron antes de iniciar la pauta terapéutica. ( $p=0,36$ )

#### 4. SEGUIMIENTO SEGÚN TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

---

##### 4.1. SUPERVIVENCIA DESDE EL DIAGNÓSTICO DE LA METÁSTASIS SEGÚN TRATAMIENTO CON CIRUGÍA

La mediana de supervivencia global, contando desde el diagnóstico de la metástasis cerebral hasta el fallecimiento, teniendo en cuenta si las metástasis cerebrales se intervinieron o no fue de 6 meses para las que no recibieron cirugía y 42 meses para las que sí se operaron. (ver Figura 5)

##### 4.2. DIFERENCIAS SEGÚN TRATAMIENTO CON CIRUGÍA

Utilizando test de Wilcoxon para saber si estas diferencias son estadísticamente significativas, se concluye que la supervivencia global tras el diagnóstico de la metástasis es superior en las pacientes que recibieron cirugía. ( $p=0.024$ ).

---

### DISCUSIÓN

---

Las metástasis cerebrales diagnosticadas son relativamente poco frecuentes. Dos estudios de cohortes realizados en Maastricht<sup>35</sup> y Detroit<sup>15</sup> ilustraron la incidencia acumulada de metástasis cerebrales detectadas y en ambos los resultados fueron semejantes:

- Pulmón: 16-20%
- Melanoma: 7%
- Cáncer de células renales: 7-10%
- **Cáncer de mama: 5%**
- Cáncer colorrectal: 1-2%

No obstante, en investigaciones en necropsias la incidencia notificada de metástasis cerebrales varía ampliamente, pero en general es considerablemente mayor que las diagnosticadas en vida. Esto se muestra en una revisión que encontró que las metástasis cerebrales ocurren en hasta 30% de las pacientes que mueren por cáncer de mama<sup>36</sup>.

Las estrategias actuales de estadificación en el cáncer de mama no recomiendan la evaluación de rutina de metástasis cerebrales mediante pruebas de imagen debido a la falta de un beneficio clínico comprobado. Sólo se realizan estas pruebas en los casos en los que existe una fuerte sospecha clínica de metástasis.



De las 3798 pacientes afectas de cáncer de mama entre los años 2006-2020 sólo 42 se diagnosticaron de metástasis cerebrales. Esto supone una tasa de metástasis de 1,06%. Este dato es ligeramente inferior a una investigación realizada en la universidad de Harvard en la que se incluyeron 1434 pacientes con cáncer de mama con una mediana de seguimiento de 85 meses en el que se observó que la tasa de metástasis cerebrales fue del 2,5%<sup>3</sup>. En la siguiente tabla se compara la incidencia global de metástasis dividida por subgrupos:

SUBTIPO	ESTUDIO DE	ESTUDIO EN
	HARVARD	HUNSC
luminal A (RH + HER -)	0,1%	0,3%
luminal B (RH + HER +)	3,3%	1,2%
HER2 sobreexpresado (RH - HER +)	6,9%	4,7%
triple negativo (RH - HER -)	7,4%	13,7%

La incidencia de metástasis cerebrales encontrada fue de 3 casos/año. En una publicación de marzo de 2021, en Chicago, se determinó una incidencia de 9,6 casos/año<sup>10</sup> estudiando un total de 1218 pacientes con cáncer de mama a lo largo de 7 años. Awny y colaboradores observaron en un análisis retrospectivo de 2020 una incidencia de 5,4 casos/año<sup>37</sup>. Mayores diferencias se observan en un trabajo realizado en Turquía en 2011 sobre 259 pacientes que objetivó una incidencia de 17,2 casos/año<sup>38</sup>. Una posible causa de la baja incidencia que se ha obtenido en el presente estudio puede deberse a que muchas metástasis cerebrales sean asintomáticas y las pacientes fallezcan debido a la progresión de la enfermedad o complicaciones de esta, entre otras causas, antes de ser diagnosticadas de la metástasis cerebral.

Un artículo retrospectivo realizado en el National Cancer Center de Corea del Sur (NCCCK) y publicado en 2008 en la revista Breast Cancer Research obtuvo resultados similares a los de este trabajo con respecto a la muestra de pacientes con metástasis cerebrales.<sup>39</sup>

SUBTIPO	ESTUDIO DE	ESTUDIO EN
	NCCCK	HUNSC
luminal A (RH + HER -)	18,3%	19%
luminal B (RH + HER +)	15,1%	16,7%
HER2 sobreexpresado (RH - HER +)	29,4%	26,2%
triple negativo (RH - HER -)	37,3%	38,1%

Se puede ver como hay una proporción significativamente alta de pacientes con sobreexpresión de HER2+ (26,2%) y pacientes con CMTN (38,1%) muy posiblemente relacionado con la naturaleza agresiva de estos subtipos. El sistema nervioso central actúa

como “órgano santuario” para las células que consiguen metastatizar por lo que estas células conseguirán sobrevivir a los tratamiento sistémicos y podrán desarrollarse.

La mediana al diagnóstico fue de 47 años (mín.22-máx.70) en el NCCK frente a 52 años (mín.26-máx.77) en nuestro trabajo. Al momento de finalizar el seguimiento de Nam y colaboradores habían fallecido el 95,24% de las pacientes en comparación con el 83,3% en el HUNSC.

El estudio de Arslan y colaboradores llevado a cabo en Ankara analizó los datos de 259 pacientes con cáncer de mama y metástasis cerebrales<sup>38</sup>. Comparando estos datos frente a los nuestros se observa: que el periodo medio de tiempo transcurrido desde el diagnóstico del cáncer de mama hasta la aparición de la metástasis fue de 31 meses en el hospital de Ankara mientras que en este hospital fue de 21,5 meses. En lo que respecta a la cirugía de las metástasis, la proporción fue de 13% en el estudio turco frente a 16,7% del HUNSC. En cuanto a la mediana de supervivencia tras el diagnóstico de la metástasis fue de 7,8 meses (rango de 0-131), que es bastante inferior a la obtenida en nuestro estudio que fue de 10,5 (rango de 0-121). En el apartado de la supervivencia, según subgrupos, en ambos tienen la mayor media de supervivencia en el subtipo HER2 + RH + (10,9 vs 35) y la menor media en el triple negativo (6,6 vs 4).

En la presente cohorte, el 59,52% de las pacientes presentaron metástasis a distancia diferentes de las intracraneales. Un 35,7% tenían localización visceral y el 19,05% tenían localización ósea. En la experiencia del Centro de Oncología Universitario de Al-Mansurah (OCMU),<sup>37</sup> la presencia de metástasis cerebrales se asoció a otras metástasis extracraneales en el 91,5% con un 32,4% de localización visceral y un 47,9% de localización ósea.

Al clasificar a las pacientes por subgrupos se obtienen diferencias significativas en las variables: edad al diagnóstico del cáncer primario, supervivencia global a partir del diagnóstico del cáncer de mama hasta el fallecimiento, supervivencia tras el diagnóstico de la metástasis hasta el fallecimiento y supervivencia con relación al tratamiento quirúrgico de la metástasis. Al existir diferencias significativas se calculan las diferencias par a par, obteniéndose diferencias significativas relevantes en la supervivencia global y supervivencia global tras diagnóstico de metástasis en los subgrupos HER2 + RH + y triple negativo. Siendo el primero siempre superior al segundo grupo.

La supervivencia es inferior en las pacientes con enfermedad triple negativa dadas las características agresivas, la resistencia a la terapia sistémica y la falta de un tratamiento dirigido. Mientras que, en aquellas pacientes cuyo tumor expresa los tres receptores tienen un comportamiento biológico diferente y se dispone de un mayor número de fármacos por lo que la supervivencia va a ser superior. Además, la supervivencia mejora considerablemente en aquellos casos en los que se puede resear la lesión intracraneal, pero lamentablemente, pocas pacientes cumplen criterios de reseabilidad porque presentan múltiples focos cerebrales metastásicos y/o metástasis a distancia diferentes a las cerebrales. La mediana obtenida en este estudio de 42 meses es similar a la obtenida en un estudio alemán, que estudió la supervivencia tras el tratamiento quirúrgico de 309 pacientes con metástasis cerebrales<sup>1</sup>

Este estudio confirma la variabilidad de algunos resultados comparados con otros artículos similares. Sus limitaciones serían las del sesgo inherente a la naturaleza retrospectiva del diseño. El tamaño muestral de este estudio está limitado por la baja tasa de casos/año.

---

### CONCLUSIONES

---

Las pacientes con metástasis cerebrales procedentes del cáncer de mama son un grupo heterogéneo, que difiere con relación a la supervivencia, tanto global como tras el diagnóstico de la metástasis. Las metástasis cerebrales son más probables en el subtipo triple negativo, mientras que la incidencia de los luminales A es baja. La resección quirúrgica de las lesiones cerebrales prolongó la supervivencia. No se observaron diferencias significativas con respecto al estadio inicial del tumor primario ni con relación a las líneas de tratamiento recibidas tras la aparición de la metástasis.

---

### GRÁFICAS

---

*Aclaración sobre diagramas de cajas y bigotes:* La caja encierra el 50% de la distribución (desde el percentil 25 hasta el percentil 75), la línea que divide la caja refleja la mediana. La línea por debajo y por encima de la caja indican la dispersión de la muestra, esto es, los valores mínimos y máximos que se alcanzan. Todos aquellos valores extremos (outliers) se representan con un punto.

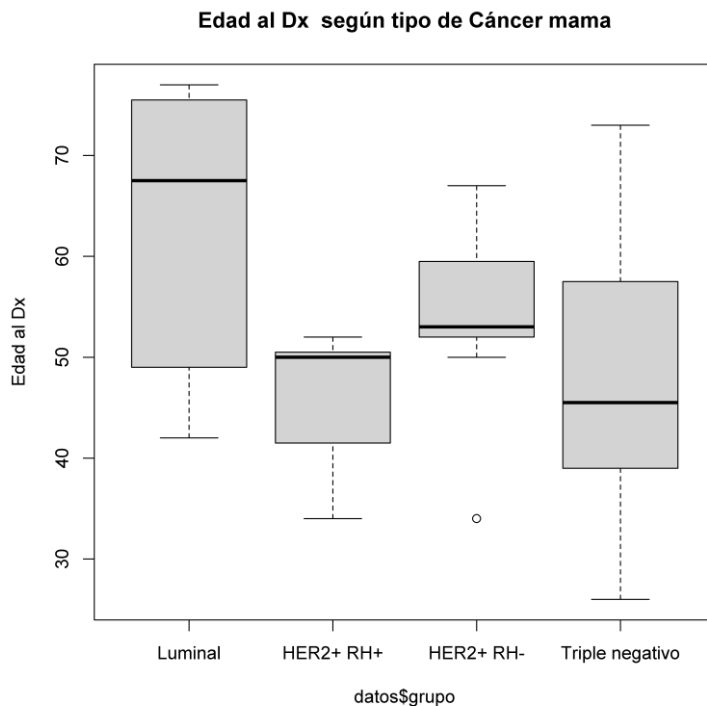


Figura 1

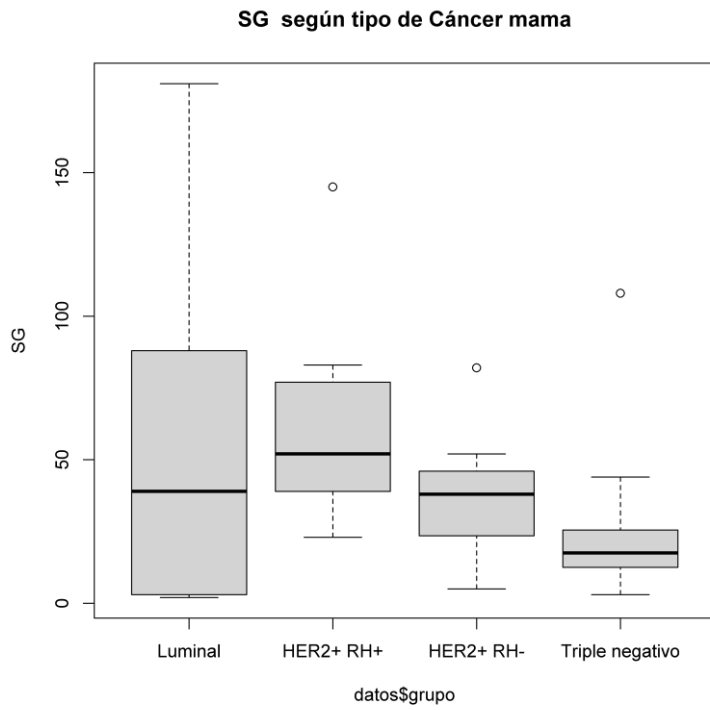


Figura 2

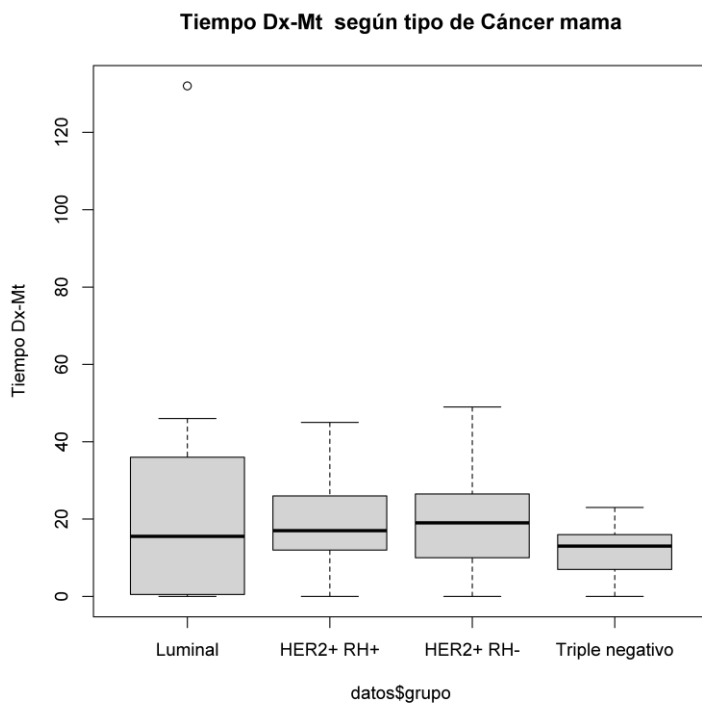


Figura 3

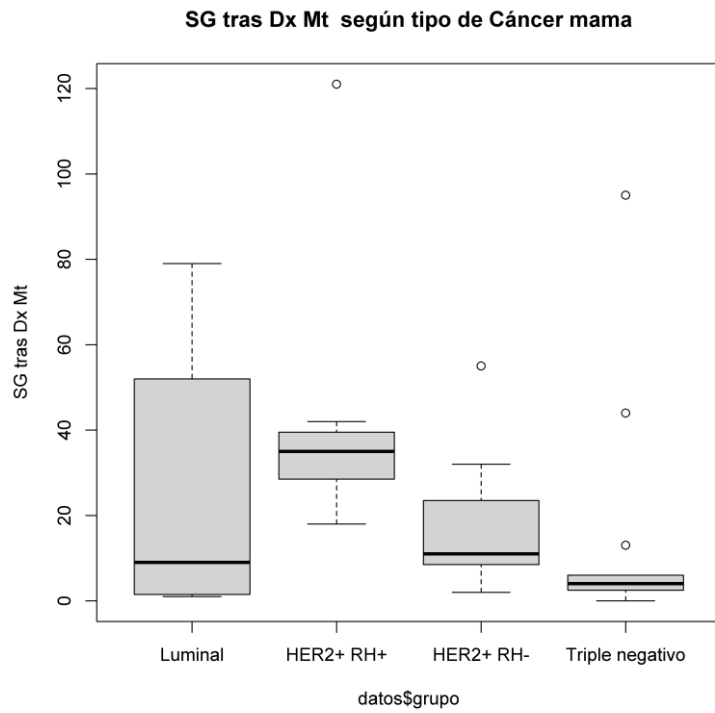


Figura 4

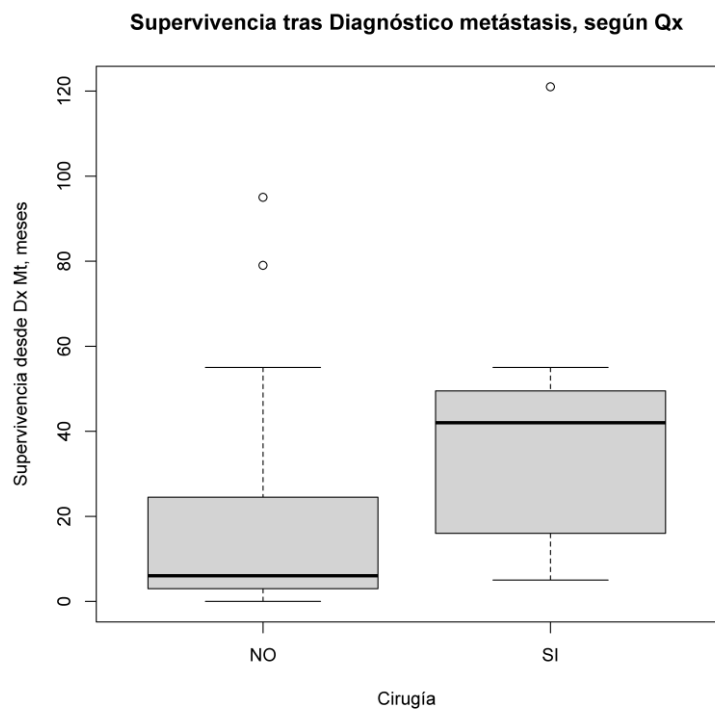


Figura 5

---

## APRENDIZAJE ADQUIRIDO Y AGRADECIMIENTOS

---

Durante el desarrollo de este trabajo he aprendido:

- A realizar una base de datos, a recolectar información del Registro Electrónico de Historias Clínicas del Servicio Canario de Salud, a analizar e interpretar los resultados obtenidos.
- A manejarme con mayor soltura en la búsqueda de artículos de Pubmed, a entender el contenido de las publicaciones científicas
- El gran impacto que tienen las metástasis cerebrales sobre las personas que las sufren lo que supone un detrimento considerable en su calidad de vida y que afecta no sólo a la paciente sino también a su entorno cercano. La alta incidencia de cáncer de mama que hay en nuestro ámbito.
- Cómo se distribuyen en nuestro medio hospitalario todas estas variables ya estudiadas en la literatura científica existente.
- Unas nociones básicas del proceso científico que se realiza durante un trabajo de investigación.

Finalmente, no quería dejar pasar la ocasión de reconocer a todas las personas que hicieron posible este trabajo y que me acompañaron en el proceso. A la Dra. Natalia Dolores Pérez Rodríguez con la que ha sido un enorme placer trabajar, gracias por darme una mano cuando más lo necesitaba, acompañarme en este proceso y dedicarme su tiempo. Al Dr. Manuel Morales González por ofrecerme la posibilidad de realizar este TFG, me ha permitido desarrollar un trabajo que he disfrutado haciendo. Al servicio de Oncología médica del HUNSC y su equipo, que han estado siempre disponibles para ayudarme en lo que necesitara.

Por último, gracias a mis padres, por ofrecerme la oportunidad de formarme y creer en mí a lo largo del camino. Gracias a todos ellos porque sin su inestimable ayuda no habría concluido esta etapa de mi vida, el final de mi grado y el inicio de la apasionante profesión de la medicina.

---

## BIBLIOGRAFÍA

---

---

<sup>1</sup> Stark AM, Stohring C, Hedderich J, et al. Surgical treatment for brain metastases: Prognostic factors and survival in 309 patients with regard to patient age. J Clin Neurosci. 2011;18:34–8

<sup>2</sup> Quattrocchi CC, Errante Y, Gaudino C, et al. Spatial brain distribution of intra-axial metastatic lesions in breast and lung cancer patients. J Neurooncol 2012; 110:79.

<sup>3</sup> Clouston PD, DeAngelis LM, Posner JB. The spectrum of neurological disease in patients with systemic cancer. Ann Neurol 1992; 31:268.

<sup>4</sup> Cohen N, Strauss G, Lew R, et al. Should prophylactic anticonvulsants be administered to patients with newly-diagnosed cerebral metastases? A retrospective analysis. J Clin Oncol 1988; 6:1621.

- 
- <sup>5</sup> Sze G, Milano E, Johnson C, Heier L. Detection of brain metastases: comparison of contrast-enhanced MR with unenhanced MR and enhanced CT. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990; 11:785.
- <sup>6</sup> Davis PC, Hudgins PA, Peterman SB, Hoffman JC Jr. Diagnosis of cerebral metastases: double-dose delayed CT vs contrast-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991; 12:293.
- <sup>7</sup> Tabouret E, Chinot O, Metellus P, Tallet A, Viens P, Goncalves A. Recent trends in epidemiology of brain metastases: an overview. *Anticancer Res.* 2012;32:4655–62.
- <sup>8</sup> Loeffler JS, Patchell RA, Sawaya R. Section 52.1 Metastatic brain cancer. In: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, Davita VT, Hellman S, Rosenberg SA (Eds), JP Lippincott, Philadelphia 1997. p.2523.
- <sup>9</sup> Arvold ND, Oh KS, Niemierko A, et al. Brain metastases after breast-conserving therapy and systemic therapy: incidence and characteristics by biologic subtype. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 136:153.
- <sup>10</sup> Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW, Lane WW. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. *Cancer* 1983;52(12):2349e54.
- <sup>11</sup> Kaplan MA, Isikdogan A, Koca D, Kucukoner M, Gumusay O, Yildiz R, et al. Biological subtypes and survival outcomes in breast cancer patients with brain metastases (study of the Anatolian Society of Medical Oncology). *Oncology.* 2012;83:141–50.
- <sup>12</sup> Song Y, Barry WT, Seah DS, et al. Patterns of recurrence and metastasis in BRCA1/BRCA2-associated breast cancers. *Cancer* 2020; 126:271.
- <sup>13</sup> Evans AJ, James JJ, Cornford EJ, et al. Brain metastases from breast cancer: identification of a high-risk group. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2004; 16:345.
- <sup>14</sup> Slimane K, Andre F, Delaloge S, et al. Risk factors for brain relapse in patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15:1640.
- <sup>15</sup> Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 2004; 22:2865.
- <sup>16</sup> Dietze EC, Sistrunk C, Miranda-Carboni G, O'Regan R, Seewaldt VL. Triple-negative breast cancer in African-American women: disparities versus biology. *Nat Rev Cancer.* 2015;15(4):248-254. doi:10.1038/nrc3896
- <sup>17</sup> Schiff D, DeAngelis LM. Therapy of venous thromboembolism in patients with brain metastases. *Cancer* 1994;73:493.
- <sup>18</sup> Chen CC, Rennert RC, Olson JJ. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Prophylactic Anticonvulsants in the Treatment of Adults with Metastatic Brain Tumors. *Neurosurgery* 2019; 84:E195.
- <sup>19</sup> Boogerd W, Dalesio O, Bais EM, van der Sande JJ. Response of brain metastases from breast cancer to systemic chemotherapy. *Cancer* 1992; 69:972.
- <sup>20</sup> Franciosi V, Cocconi G, Michiara M, et al. Front-line chemotherapy with cisplatin and etoposide for patients with brain metastases from breast carcinoma, nonsmall cell lung carcinoma, or malignant melanoma: a prospective study. *Cancer* 1999; 85:1599.
- <sup>21</sup> Christodoulou C, Bafaloukos D, Linardou H, et al. Temozolomide (TMZ) combined with cisplatin (CDDP) in patients with brain metastases from solid tumors: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) Phase II study. *J Neurooncol* 2005; 71:61.

- 
- <sup>22</sup> Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2020; 396:1817.
- <sup>23</sup> Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009; 361:123.
- <sup>24</sup> Sacituzumab govitecan-hziy for injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/761115s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761115s000lbl.pdf)
- <sup>25</sup> Bartsch R, Berghoff AS, Preusser M. Breast cancer brain metastases responding to primary systemic therapy with T-DM1. *J Neurooncol* 2014; 116:205.
- <sup>26</sup> Montemurro F, Delalogue S, Barrios CH, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and brain metastases: exploratory final analysis of cohort 1 from KAMILLA, a single-arm phase IIIb clinical trial☆. *Ann Oncol* 2020; 31:1350.
- <sup>27</sup> DiStefano A, Yong Yap Y, Hortobagyi GN, Blumenschein GR. The natural history of breast cancer patients with brain metastases. *Cancer* 1979; 44:1913.
- <sup>28</sup> Mahmoud-Ahmed AS, Suh JH, Lee SY, et al. 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.
- <sup>29</sup> Melisko ME, Moore DH, Sneed PK, et al. Brain metastases in breast cancer: clinical and pathologic characteristics associated with improvements in survival. *J Neurooncol* 2008; 88:359.
- <sup>30</sup> Dawood S, Broglio K, Esteva FJ, et al. Survival among women with triple receptor-negative breast cancer and brain metastases. *Ann Oncol* 2009; 20:621.
- <sup>31</sup> Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2021. [https://seom.org/images/Cifras\\_del\\_cancer\\_en\\_Espnaha\\_2021.pdf](https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espnaha_2021.pdf)
- <sup>32</sup> R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
- <sup>33</sup> Pohlert T (2014). `_The Pairwise Multiple Comparison of Mean Ranks Package (PMCMR)_`. R package, <URL: <https://CRAN.R-project.org/package=PMCMR>>.
- <sup>34</sup> Salvatore Mangiafico (2020). `rcompanion: Functions to Support Extension Education Program Evaluation`. R package version 2.3.26. <https://CRAN.R-project.org/package=rcompanion>
- <sup>35</sup> Schouten LJ, Rutten J, Huvneers HA, Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer* 2002; 94:2698.
- <sup>36</sup> Cho SY, Choi HY. Causes of death and metastatic patterns in patients with mammary cancer. Ten-year autopsy study. *Am J Clin Pathol* 1980;73(2):232e4
- <sup>37</sup> Awny S, Metwally IH, Zuhdy M, Hamdy O, Mohamed LA, AbdElmoety ZF, et al. Brain metastatic breast cancer: Epidemiology, survival and prognosis: Single center experience. *Rev Senol y Patol Mamar*. 2020;(xx).
- <sup>38</sup> Arslan UY, Oksuzoglu B, Aksoy S, Harputluoglu H, Turker I, Ozisik Y, et al. Breast cancer subtypes and outcomes of central nervous system metastases. *Breast [Internet]*. 2011;20(6):562–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2011.07.017>



---

<sup>39</sup> Nam BH, Kim SY, Han HS, Kwon Y, Lee KS, Kim TH, et al. Breast cancer subtypes and survival in patients with brain metastases. *Breast Cancer Res.* 2008;10(1):1–8.