

ARTÍCULO ORIGINAL

Factores demográficos, clínicos e histopatológicos asociados a mayor riesgo de enfermedad metastásica de *novo* en pacientes con cáncer de mama

Demographic, clinical, and histopathological factors associated with increased risk of *de novo* metastatic disease in patients with breast cancer

Daniela María Cuadrado-Franco¹, Carlos Lehmann-Mosquera², Iván Mariño-Lozano², Marcela Núñez-Lemus³, Ricardo Sánchez-Pedraza^{4,5}, Sonia Silva-Cárdenas², Mauricio García-Mora², Javier Ángel-Aristizábal², Luis Guzmán Abi-Saab², Raúl Suárez-Rodríguez², Ximena Briceño-Morales², Juanita Martínez-Villacrés¹, Sandra Díaz-Casas²

¹ Especialista en entrenamiento, Programa de posgrado médico-quirúrgico de Cirugía de Mama y Tejidos Blandos, Convenio Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS) - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

² Unidad Funcional Seno y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

³ Grupo Apoyo y Seguimiento Para la Investigación (GASPI), Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

⁴ Grupo Investigación Clínica y Epidemiológica del Cáncer (GICEC), Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

⁵ Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia.

Fecha de sometimiento: 01/09/2023

Fecha de aceptación: 24/11/2023

Disponible en internet: 29/12/2023

Citación:

Cuadrado-Franco DM, Lehmann-Mosquera C, Mariño-Lozano I, Núñez-Lemus M, Sánchez-Pedraza R, Silva-Cárdenas S, *et al.* Factores demográficos, clínicos e histopatológicos asociados a mayor riesgo de enfermedad metastásica de *novo* en pacientes con cáncer de mama. Rev Col Cancerol. 2023;27(4):443-54. <https://doi.org/10.35509/01239015.1004>

Conflictos de interés:

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de interés.

Correspondencia:

Daniela María Cuadrado Franco

Especialista en entrenamiento, Programa de posgrado médico-quirúrgico de Cirugía de Mama y Tejidos Blandos, Convenio Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS) - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

Correo electrónico: dmcuadrado@fucsalud.edu.co

Abstract

Objective: To describe the sociodemographic, clinical, and histopathological characteristics, as well as the diagnostic timeline and management initiation for patients with *de novo* metastatic breast cancer at a specialized oncology center.

Methods: A retrospective observational study was conducted using a historical cohort that included patients diagnosed with breast cancer and initially staged between I-IIIc, who were later reclassified as stage IV based on extension studies.

Results: The study included 270 patients; 77% of them took more than 60 days from the onset of symptoms to the date of the positive biopsy report for cancer, and 35.2% took more than 60 days from biopsy results to their first consultation at the specialized oncology center. Most were initially diagnosed as stage IIIB (59.3%; n=160), with the predominant molecular subtype being Luminal B HER2-negative in 41.4% of cases (n=112).

Conclusions: Delay in diagnosis and referral to an oncologic entity are factors associated with the presentation of *de novo* stage IV breast cancer. Patients with T4 tumors, N2 involvement, and Luminal B HER2-negative subtype with histological grades 2 and 3 need more rigorous studies due to their higher risk of distant metastasis.

Keywords: breast neoplasms; biomarkers; pathology; biomarkers, tumor; women; neoplasm staging; neoplasm metastasis

Resumen

Objetivo: Describir las características sociodemográficas, clínicas e histopatológicas y los tiempos de oportunidad de diagnóstico e inicio de manejo de las pacientes con cáncer de mama metastásico de *novo* en un centro oncológico especializado.

Métodos: Se realizó un estudio observacional retrospectivo, de cohorte histórica, que incluyó las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que ingresaron con una estadificación clínica inicial entre I y IIC, que terminaron clasificadas como estadio IV con los estudios de extensión.

Resultados: Se incluyeron 270 pacientes; el 77% de ellas tardó más de 60 días entre el inicio de los síntomas y la fecha del reporte de biopsia positiva para cáncer y el 35,2% tardó más de 60 días entre el resultado de la biopsia y la primera consulta en el INC. La mayoría fueron inicialmente diagnosticadas en estadio IIIB (59,3%; $n=160$) y el subtipo molecular predominante fue Luminal B HER2 negativo en el 41,4% ($n=112$) de los casos.

Conclusiones: La demora en el diagnóstico y remisión a una entidad oncológica son factores asociados a la presentación del cáncer de mama en estadio IV de *novo*. Los pacientes con tumores T4, N2, Luminal B HER2 negativo con grado histológico 2 y 3 deben ser estudiados de manera más rigurosa por su mayor riesgo de metástasis a distancia.

Palabras clave: neoplasias de la mama, biomarcadores, patología, biomarcadores de tumor, mujeres, estadificación de neoplasias, metástasis de la neoplasia

Introducción

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en mujeres a escala global, cada año se diagnostican 1,68 millones de casos nuevos. Según Globocan 2020, la incidencia es de 47,8 por cada 100000 mujeres/año en el mundo, con una mortalidad de 13,6 por cada 100000 mujeres/año. En Colombia también ocupa el primer lugar tanto en incidencia (48,3 por cada 100000) como en mortalidad (13,1 por cada 100000 mujeres) (1,2). El diagnóstico precoz, junto con los avances en el tratamiento, ha resultado en una mayor supervivencia; sin embargo, en muchos países no ha disminuido la mortalidad debido a dificultades para el acceso a los servicios de salud, lo cual impide el diagnóstico y tratamiento oportunos, así como la continuidad en el manejo y seguimiento (1,2).

En Estados Unidos, el 64% de las pacientes se presenta con una enfermedad local/regional; 30% en estadio temprano pueden presentar progresión y con una supervivencia a 5 años del 23%. Entre el 5% y el 10% de los casos se diagnostican con enfermedad metastásica de *novo* en su evaluación inicial (3-6). Un estudio realizado en la Unidad Funcional de Seno y Tejidos Blandos (UFSTB) del Instituto Nacional de Cancerología (INC) con relación a la estadificación pronóstica de las pacientes de cáncer de mama, encontró que el 17% ingresa en estadio IV de *novo* (7).

El cáncer de mama estadio IV es una enfermedad con manifestaciones clínicas variables y está incluida en el grupo denominado *cáncer de mama avanzado*. Se

define como la diseminación de células tumorales más allá de la mama y de los ganglios linfáticos regionales (4,8).

En relación con los subtipos moleculares, se ha encontrado que el 70% de los tumores de la mama expresa receptores hormonales, entre el 20% y el 30% sobreexpresión del HER2 y alrededor del 10% al 15% no expresa ninguno de los tres marcadores. Los sitios más comunes de metástasis a distancia son: hueso, en los tumores luminales (71,4% en luminal B y 66,6% en luminal A), cerebro, en los HER2, y pulmón, en los triple negativos (9,10).

La estadificación clínica y pronóstica sumada a los estudios de extensión determinan el estadio final de la enfermedad y, por consiguiente, el pronóstico y el tratamiento de la misma. Dada la alta prevalencia e incidencia del cáncer de mama en el mundo y el riesgo de desarrollar cáncer de mama metastásico, se ha logrado que su diagnóstico temprano se convierta en uno de los grandes retos en la investigación oncológica. La supervivencia global (SG) del cáncer de mama a 5 años es aproximadamente del 89,2%, para el estadio I más del 90%, para los estadios III 40% a 65% y para el IV entre 10% y 15% (3).

En la literatura hay pocos estudios que describan estas características, la mayoría de ellos son retrospectivos y de baja calidad. En España, el estudio *El Álamo*, promovido por GEICAM en 2014, recogió datos representativos sobre mujeres con cáncer de mama metastásico. Se identificó que las pacientes

con diagnóstico de metástasis de *novo* tenían una mediana de edad de 65 años, la mayoría de ellas posmenopáusicas (79%) y una SG de 2,8 años (4). En América Latina la información es escasa, hay estudios reportados en México que mencionan características clínicas en pacientes con metástasis cerebrales (9) y en Colombia está el trabajo publicado por la UFSTB del INC en 2022 en el que la gran mayoría de las pacientes también era posmenopáusica (69%) y con biología tumoral luminal B HER2 negativo (33,8%) (10).

Los objetivos de este estudio fueron describir las características sociodemográficas, clínicas e histopatológicas de las pacientes que ingresaron a la UFSTB del INC, que inicialmente se estadificaron como enfermedad no metastásica y luego, con los estudios de extensión, la evaluación definitiva fue estadio IV de *novo*, con el fin de identificar los factores pronósticos que más se relacionaban con metástasis a distancia y, además, describir los tiempos de oportunidad de diagnóstico e inicio de manejo en un centro especializado entre septiembre de 2013 y diciembre de 2022.

Métodos

Se desarrolló un estudio observacional de cohorte histórica retrospectiva, que incluyó pacientes diagnosticadas con cáncer de mama metastásico de *novo* que ingresaron a la UFSTB del INC durante el periodo comprendido entre el 1° de septiembre de 2013 y el 31 de diciembre de 2022, que cumplieron los siguientes criterios de inclusión: edad mayor de 15 años al momento del diagnóstico, diagnóstico de cáncer de mama no metastásico en la primera consulta, pero reestadificado a estadio IV de *novo* con los estudios de extensión en la junta bidisciplinaria. Se excluyeron las pacientes que venían diagnosticadas a su ingreso en la primera consulta como estadio IV o que en los estudios de extensión se descartó compromiso metastásico o que fallecieron antes de la estadificación. En 2021, la unidad estableció un protocolo basado en la evidencia por el cual a todos los pacientes con estadio III se les ordena tomografía axial computarizada (TAC) de tórax y TAC de abdomen contrastadas, así como gammagrafía ósea. Si el paciente refiere síntomas adicionales, se solicitan otros estudios, como resonancia magnética (RM) de cerebro. El estadio IIA incluye gammagrafía ósea, radiografía de tórax y ecografía abdominal, en el estadio IIB se reemplaza la radiografía de tórax por la TAC de tórax y en el estadio I no se realiza ningún examen de extensión (11).

Se hizo una caracterización descriptiva para esta cohorte de pacientes. En el caso de las variables continuas se utilizaron estadísticos de resumen acordes con las características de las variables (medias o medianas con sus correspondientes medidas de dispersión). Para las variables cualitativas se utilizaron valores absolutos y porcentajes; para calcular la frecuencia de desenlaces oncológicos se estimaron tasas de densidad de incidencia con sus intervalos de confianza del 95% (IC_{95%}). Se evaluaron los tiempos de oportunidad para diagnóstico y de remisión al centro oncológico para inicio de tratamiento. Se llevó a cabo un análisis bivariado para determinar posibles factores asociados al fallecimiento mediante la prueba Chi-cuadrado y la prueba de Freeman Halton.

Como desenlaces oncológicos de interés se evaluaron la supervivencia global (SG) —definida como el tiempo transcurrido entre la fecha de la consulta bidisciplinaria y la fecha del evento (muerte por cualquier causa)— y la supervivencia libre de progresión (SLP) —definida como el tiempo transcurrido entre la fecha de la consulta bidisciplinaria y la fecha de diagnóstico de la progresión de la enfermedad—. Teniendo en cuenta estudios previos que informan una proporción de mortalidad del 30% medida a tres años, se decidió ese mismo tiempo de seguimiento para la presente cohorte. Para describir la SG y la SLP se utilizaron funciones de supervivencia con el método de Kaplan-Meier y la prueba *log-rank*. Se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox para analizar la asociación entre los desenlaces de interés y variables consideradas factores de riesgo. Las pruebas de hipótesis de los modelos estadísticos utilizaron niveles de significación del 5%. Para el análisis se utilizó el *software* estadístico R-Project versión 4.2.2.

Resultados

Entre el 1° de septiembre de 2013 y el 31 de diciembre 2022 ingresaron a la UFSTB 2766 pacientes con diagnóstico nuevo de cáncer de mama, de estas, 178 venían con diagnóstico de estadio IV desde la primera consulta y se excluyeron del estudio. A las 2588 restantes se le solicitaron estudios de extensión en la primera consulta, de acuerdo con la estadificación clínica inicial. Posteriormente, en la consulta bidisciplinaria, se excluyeron 2318 pacientes porque no tenían compromiso metastásico en los estudios de extensión y, por lo tanto, se clasificaron como no metastásico. Al final del ejercicio, 270 pacientes ingresaron a la Unidad con estadio clínico no metastásico, pero en los

estudios de extensión se determinó que sí tenían enfermedad metastásica; su estadificación final fue IV de *novo*. Estas 270 pacientes conformaron la muestra para el análisis de esta cohorte.

El 96,7% de las pacientes presentó síntomas antes del diagnóstico (como masas, secreción, cambios en la piel). Las imágenes con las cuales se realizó el diagnóstico inicial fueron ecografía en 54,4% ($n=147$), mamografía diagnóstica en 43,0% ($n=116$) y mamografía de tamización en 2,6% ($n=7$).

La mediana de edad de las pacientes de esta cohorte fue 64,5 (Q1=53,4 y Q3=74,7) años. El 64,1% de ellas tenía más de 60 años al momento del diagnóstico, el 81,1% ($n=219$) pertenecía al régimen subsidiado y la mayoría procedían de la ciudad de Bogotá (55,5%); los estratos socioeconómicos predominantes fueron 1 y 2 en el 67,4% ($n=182$). En la primera consulta, el 59,3% de las pacientes ($n=160$) se estadificó como estadio IIIB, 37,8% ($n=102$) eran N2 y la biología tumoral principal fue luminal B HER2 negativo en el 41,4% ($n=112$), con grado histológico II en el 55,6% ($n=112$) de los casos. El tipo histológico más común fue el ductal infiltrante en el 84,1% ($n=227$), seguido del tipo lobulillar en el 6,3% ($n=17$) de los casos.

Se identificó compromiso metastásico en los estudios de extensión en el 97,4% ($n=263$) de las pacientes, el restante 2,6% ($n=7$) se reclasificó a estadio IV por compromiso de piel; ninguna de las pacientes con estadio I tenía hallazgos positivos en los estudios de extensión. El examen de extensión que mostró el mayor número de pacientes con enfermedad metastásica fue la TAC de tórax en el 68,1% ($n=179$), ya que identificó metástasis pulmonares y óseas. En algunos casos se identificaron múltiples sitios de localización de las metástasis, el 33,4% ($n=90$) tenía dos y el 14,1% ($n=38$) tenía tres o más sitios metastásicos. Los lugares más comunes fueron hueso 50,7% ($n=137$) y pulmón 43,7% ($n=118$) y en menor porcentaje hígado (18,5%); solo en un caso se encontró metástasis cerebral. En las pacientes con un único sitio con metástasis ($n=142$), las localizaciones más frecuentes fueron hueso en el 42,9% ($n=61$), seguido por pulmón en el 27,5% ($n=39$) e hígado en el 9,2% ($n=13$). Para las pacientes con dos sitios metastásicos ($n=90$), la mayoría estaban en hueso y pulmón en el 23,3% ($n=21$) de los casos. Las demás características clínicas se describen en la [tabla 1](#).

Tabla 1. Características clínicas de las pacientes incluidas en la cohorte ($n=270$)

Característica	Categorías	Porcentaje (n)
Edad (años)	Mediana [RIC]	64,5 [21,3]
	< 60	35,9 (97)
	≥ 60	64,1 (173)
Régimen de aseguramiento	Contributivo	18,5 (50)
	Subsidiado	81,1 (219)
	Sin dato	0,4 (1)
Presencia de síntomas	Sí	96,7 (261)
	No	3,3 (9)
Estadio clínico inicial	IIA	4,1 (11)
	IIB	6,7 (18)
	IIIA	5,9 (16)
	IIIB	59,3 (160)
	IIIC	24,0 (65)
Tamaño del tumor*	T2	8,9 (24)
	T3	5,9 (16)
	T4a	0,4 (1)
	T4b	82,2 (222)
	T4c	1,5 (4)
	T4d	1,1 (3)
Compromiso ganglionar*	N0	8,9 (24)
	N1	24,1 (65)
	N2	41,4 (112)
	N3	24,8 (67)
	Nx	0,8 (2)
Tipo histológico	Ductal	84,1 (227)
	Lobulillar	6,3 (17)
	Subtipo especial	3,0 (8)
	Otros	5,2 (14)
	Sin dato	1,4 (4)
Grado histológico	I	3,2 (9)
	II	55,4 (150)
	III	40,8 (109)
	Sin dato	0,6 (2)
Subtipo biológico	Luminal B/HER2-	41,4 (112)
	Luminal B/HER+++	16,7 (45)
	Luminal A	15,6 (42)
	HER2 puro	6,3 (17)
	Triple negativo	20 (54)

Característica	Categorías	Porcentaje (n)
Estudios de extensión	Sí	97,4 (263)
	No	2,6 (7)
Tipos de estudio de extensión con hallazgos positivos de compromiso metastásico	TAC de tórax	68,1 (179)
	TAC de abdomen	21,3 (56)
	Gammagrafía ósea	43,7 (115)
	RM de abdomen	3,8 (10)
	RM de cerebro	1,1 (3)
	RM de columna	7,6 (20)
Número de sitios metastásicos	1	52,6 (142)
	2	33,3 (90)
	3	11,1 (30)
	≥4	3,0 (8)
Ubicación de las metástasis**	Hueso	50,7 (137)
	Pulmón	43,7 (118)
	Hígado	18,5 (50)
	Ganglios a distancia	18,5 (50)
	Ganglios axilares contralaterales	13,3 (36)
	Piel	12,2 (33)
	Pleura	4,8 (13)
	Mama contralateral	1,1 (3)
	Otra	1,1 (3)
	Serosas	0,3 (1)
Cerebro	0,3 (1)	

RIC: Rango Intercuartílico

*Información de la consulta bidisciplinaria

**Casi el 50% de las pacientes con metástasis concomitantes, fueron en órganos viscerales y no viscerales

El 77% de las pacientes tardó más de 60 días entre la fecha de reporte de inicio del primer síntoma y la fecha del reporte de la biopsia con resultado histológico positivo para cáncer; 65% tardó más de 60 días desde la fecha de la primera imagen reportada con hallazgo anormal hasta la fecha del reporte de la biopsia con resultado histológico positivo para cáncer; el 35% tardó más de 60 días entre la fecha del reporte de la biopsia con resultado histológico positivo para cáncer y la fecha de la primera consulta en el INC, y el 54,1% tardó menos de 30 días entre la fecha de consulta bidisciplinaria y la fecha de inicio del primer tratamiento. La relación de oportunidad se describe en la [tabla 2](#).

Tabla 2. Tiempos de oportunidad para la cohorte de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama metastásico de *novo*

Medición	Intervalo de tiempo (días)	%	n
Tiempo entre la fecha del reporte de inicio del primer síntoma hasta la fecha del reporte de la biopsia con resultado histológico positivo para cáncer [†] (n=261)	≤30	5,0	13
	30-60	9,2	24
	≥60	77	201
	Sin dato	8,8	23
Tiempo entre la fecha de la primera imagen reportada con hallazgo anormal hasta la fecha del reporte de la biopsia con resultado histológico positivo para cáncer [‡]	≤30	6,3	17
	30-60	14,4	39
	≥60	65,3	176
	Sin dato	14,0	38
Tiempo entre la fecha del reporte de la biopsia con resultado histológico positivo para cáncer hasta la fecha de la primera consulta en el INC [¶]	≤30	21,9	59
	30-60	24,4	66
	≥60	35,2	95
	Sin dato	18,5	50
Tiempo entre la fecha de la primera consulta en el INC hasta la fecha de inicio de tratamiento*	≤30	23,7	64
	30-60	44,8	121
	≥60	23,4	63
	Sin dato	8,1	22
Tiempo entre la fecha de la consulta bidisciplinaria en el INC hasta la fecha de inicio de tratamiento*	≤30	54,1	146
	30-60	11,5	31
	≥60	6,3	17
	Sin dato	28,1	76

†: Sin dato: Sin registro de la fecha de inicio del síntoma o perdieron el reporte del examen inicial o pacientes cuyo diagnóstico fue por imagen de tamización.

‡: Sin dato: Imagen realizada en el INC después de la primera consulta.

¶: Sin dato: Pacientes cuya biopsia fue tomada en el INC después de la primera consulta.

*Sin dato: Pacientes que no tenían completos los estudios de extensión para terminar su estadificación y que continuaron manejo en otra institución o fallecieron antes del inicio del primer tratamiento formulado.

Las metástasis óseas más frecuentes fueron las de los tumores luminales, 50% (n=11) para luminal A y 64,4% (n=38) para luminal B, mientras que los HER2 puro tuvieron una distribución variable 28,6% (n=2) en pulmón y 28% (n=2) en hígado. Los triple negativos 55% (n=16) presentaron metástasis pulmonares. En la [tabla 3](#) se desglosa la localización de las metástasis de acuerdo con la biología tumoral.

Tabla 3. Localización de las metástasis en único sitio de acuerdo con la biología tumoral

Localización metástasis	Subtipo biológico				
	Luminal B/HER2- % (n=59)	Luminal B/ HER2+++ % (n=25)	Luminal A % (n=22)	HER2 puro % (n=7)	Triple negativo % (n=29)
Hueso	64,4 (38)	20,0 (5)	50,0 (11)	14,3 (1)	20,7 (6)
Pulmón	15,3 (9)	20,0 (5)	31,8 (7)	28,6 (2)	55,2 (16)
Hígado	3,4 (2)	16,0 (4)	9,1 (2)	28,6 (2)	10,3 (3)
Piel	6,8 (4)	8,0 (2)	0,0 (0)	14,3 (1)	6,9 (2)
Ganglios axilares contralaterales	3,4 (2)	8,0 (2)	4,5 (1)	14,3 (1)	0,0 (0)
Mama contralateral	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	3,4 (1)
Pleura	1,6 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)
Ganglios a distancia	5,1 (3)	28,0 (7)	4,5 (1)	0,0 (0)	3,4 (1)

En relación con los tratamientos administrados a los pacientes de la cohorte, el 36,7% (n=99) recibió quimioterapia primaria, y de estas, el tratamiento más utilizado fue antraciclinas (AC) en el 31,3% (n=31), seguido de taxanos + trastuzumab + pertuzumab en el 30,3% (n=30). El 25,9% (n=70) fue tratada con terapia hormonal, de ellas el 50,0% (n=35) recibió inhibidores de aromatasa (IA) y el 34,3% (n=24) combinación de IA + inhibidores de ciclinas. El 31,5% (n=85) recibió terapia combinada secuencial (quimioterapia + terapia hormonal), y la más utilizada fue AC + IA en el 23,5% (n=20). El 40,0% (n=108) de las pacientes recibió radioterapia, en hueso 42,5% (n=46), holoencefálica 17,6% (n=19) y otras localizaciones 39,8% (n=43) entre las cuales se destacaron mama + axila y reja costal + axila. La ooforectomía se realizó en el 15,2% (n=41) de las pacientes.

Del total de pacientes del estudio, en 37 no se logró establecer información sobre la progresión de la enfermedad por traslado a otra institución, abandono de tratamiento o muerte. Por lo tanto, el análisis sobre SLP se llevó a cabo en 233 pacientes únicamente. La mediana de la SLP fue de 13,9 meses (IC_{95%}=11,7-17,4). A los 36 meses la SLP fue de 23,0% (IC_{95%}=17,2-30,7) (figura 1A).

Durante el seguimiento de tres años se encontró que de las 270 pacientes el 52,2% (n=141) presentó progresión de la enfermedad. De estas, la progresión se localizó en único órgano en el 41,8% (n=59) y el restante 58,1% (n=82) en dos o más órganos.

Más de la mitad de las pacientes falleció durante el periodo de estudio, 57,8% (n=156). La mediana del tiempo de seguimiento para SG fue 18,2 meses. Toda la cohorte de pacientes aportó un total de 578,8 años de seguimiento para SG. La tasa de mortalidad fue de 26,9 muertes por 100 pacientes/año (IC_{95%}=22,8-31,5). La mediana de SG para toda la cohorte de pacientes fue de 30,1 meses (IC_{95%}=22,6-37,9) y la SG a 36 meses fue de 44,6% (IC_{95%}=38,3-52,0) (figura 1B).

Análisis bivariado

En el análisis bivariado se encontró que el estadio IV fue más frecuente en tumores localmente avanzados en el momento del ingreso. Los tumores con biología tumoral luminal B HER2 negativo fueron los que más presentaron enfermedad metastásica, en su mayoría en la estadificación inicial EIIIB (54,5%). El 58,0% (n=87) de las pacientes con grado histológico II y el 61,5% (n=67) con grado histológico III tenían una estadificación inicial IIIB. Se encontró que los tumores luminal A (prueba Freeman-Halton $p < 0,01$), el grado histológico I y II (prueba Chi-cuadrado $p=0,017$), al igual que el tiempo de inicio de tratamiento menor a 30 días desde la primera consulta en el INC (prueba Chi-cuadrado $p=0,047$) se asociaron con un mejor desenlace en términos de mortalidad (tabla 4).

Tabla 4. Asociación entre características sociodemográficas, clínicas, tiempos de oportunidad y el estado vital (mortalidad) de la cohorte de pacientes bajo estudio

Característica	Mortalidad			Valor p
	Sí (n=156)	No (n=114)		
Edad (años)	<50	16,7% (26)	17,5% (20)	0,980
	≥50	83,3% (130)	82,5% (94)	
Régimen de afiliación	Subsidiado	80,1% (125)	82,5% (94)	0,827
	Contributivo	19,2% (30)	17,5% (20)	
	Sin dato	0,6% (1)	0,0% (0)	
Estadio clínico inicial	II	9,0% (14)	13,2% (15)	0,369
	III	91,0% (142)	86,8% (99)	
Biología tumoral	Luminal A	10,2% (16)	22,8% (26)	<0,01
	Luminal B Her2-	39,7% (62)	43,8% (50)	
	Luminal B Her2+++	16,7% (26)	16,7% (19)	
	Her2 puro	7,1% (11)	5,3% (6)	
	Triple negativo	26,3% (41)	11,4% (13)	
Grado histológico	I y II	52,6% (82)	67,5% (77)	0,017
	III	46,8% (73)	31,6% (36)	
	Sin dato	0,6% (1)	0,9% (1)	
Tiempo entre el inicio de síntomas y la biopsia (días) (n=261)	≤30	4,0% (6)	6,3% (7)	0,051
	30-60	12,7% (19)	4,5% (5)	
	>60	74% (111)	81,1% (90)	
	Sin dato	9,3% (14)	8,1% (9)	
Tiempo entre la primera consulta en el INC y la fecha del reporte de la biopsia (días)	≤30	18,6% (29)	26,3% (30)	0,468
	30-60	24,4% (38)	24,6% (28)	
	>60	35,9% (56)	34,2% (39)	
	Sin dato	21,2% (33)	14,9% (17)	
Tiempo entre la primera consulta en el INC y la imagen con que se realizó el diagnóstico (días)	≤30	6,4% (10)	6,1% (7)	0,973
	30-60	14,1% (22)	14,9% (17)	
	>60	65,4% (102)	64,9% (74)	
	Sin dato	14,1% (22)	14,0% (16)	
Tiempo entre primera consulta en el INC y la fecha de inicio del primer tratamiento (días)	≤30	17,3% (27)	32,5% (37)	0,047
	30-60	45,5% (71)	43,8% (50)	
	>60	25,0% (39)	21,1% (24)	
	Sin dato	12,2% (19)	2,6% (3)	

Característica	Mortalidad			Valor p
	Sí (n=156)	No (n=114)		
Tiempo entre consulta bidisciplinaria y la fecha de inicio del primer tratamiento (días)	≤30	51,3% (80)	57,9% (66)	0,494
	30-60	10,9% (17)	12,3% (14)	
	>60	7,7% (12)	4,4% (5)	
	Sin dato	30,1% (47)	25,4% (29)	

En relación con los estudios de extensión en los que se identificó la enfermedad metastásica, se encontró que la mayoría de las pacientes era mayor de 50 años con estadio III, biología tumoral predominante luminal B HER2 negativo, grado histológico II y tipo ductal infiltrante, pero sin significancia estadística.

En el análisis estadístico de la SLP la edad, el estadio clínico inicial y el grado histológico no mostraron significancia estadística para este desenlace. Los subtipos biológicos diferentes al luminal A y el HER2 puro se asociaron con mayor riesgo de progresión (prueba *log-rank* $p < 0,05$ [figura 1C]). Las pacientes tratadas únicamente con quimioterapia tienen mayor probabilidad de progresión de la enfermedad en comparación con las que recibieron terapia hormonal o terapia hormonal + quimioterapia (prueba *log-rank* $p < 0,05$), esto es directamente relacionado con la biología tumoral. Para el grupo de pacientes que presentó metástasis en una única localización, se observó una mejor SLP en quienes tenían metástasis en órganos no viscerales, como el hueso (prueba *log-rank* $p < 0,05$), en comparación con las metástasis viscerales.

En el análisis multivariado (tabla 5) se encontró que dos variables se asociaron con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad: el subtipo molecular y la metástasis a un único órgano. Tomando como referencia el subtipo luminal A, la probabilidad de progresión fue mayor en aquellas pacientes con tumores triple negativos (HR=3,22; IC_{95%}=1,82-5,70; $p < 0,01$). En el caso de metástasis a un único órgano, el riesgo de progresión fue mayor en aquellas que presentaron más de dos localizaciones metastásicas en comparación con quienes presentaron un único sitio metastásico (HR=1,42; IC_{95%}=1,01-1,98; $p = 0,04$).

Al realizar un análisis estratificado para SG considerando factores relevantes en el valor pronóstico de esta neoplasia, se encontró que el estadio clínico inicial III (que incluye IIIA, IIIB y IIIC), el subtipo biológico triple negativo ([figura 1D](#)), el grado histológico III y no haber recibido tratamiento predicen una SG significativamente más baja (prueba *log-rank* $p < 0,05$) en comparación con las otras categorías consideradas para cada factor. En el caso de la localización de las metástasis, para el grupo de pacientes que presentó una única localización ($n=142$), aquellas con enfermedad metastásica limitada a órganos viscerales, como el hígado y los pulmones, evidenciaron una peor SG en comparación con otros sitios, como hueso, y otros órganos, como piel, ganglios axilares y ganglios a distancia (prueba *log-rank* $p=0,042$).

Para SG, se evidenció en el análisis multivariado que el subtipo biológico luminal B/HER2 negativo se asoció significativamente con un mayor riesgo de muerte, con respecto a las pacientes con tumores luminales A ($HR=2,35$; $IC_{95\%}=1,26-4,41$; $p < 0,01$). En comparación con las pacientes que fueron tratadas con quimioterapia primaria en combinación con hormonoterapia, el riesgo de muerte fue mayor en quienes no recibieron tratamiento primario ($HR=53,92$; $IC_{95\%}=24,93-116,00$; $p < 0,01$). Con respecto al tiempo de oportunidad de tratamiento, no se encontró una asociación estadísticamente significativa ([tabla 5](#)).

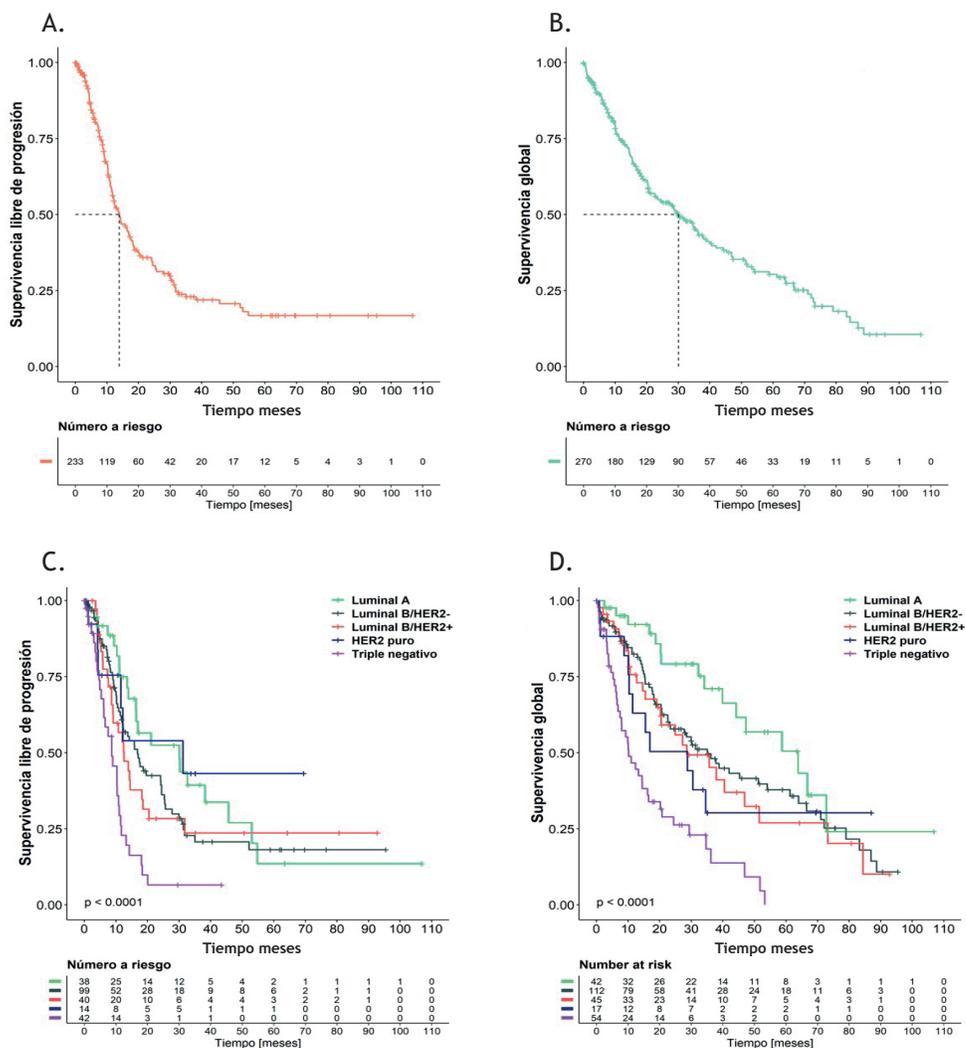


Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes con cáncer de mama metastásico de *novo*. **A y B:** Toda la cohorte. **C y D:** Estratificadas por subtipo molecular.

Tabla 5. Análisis multivariado mediante modelos de riesgos proporcionales de Cox para la supervivencia libre de progresión y supervivencia global

Característica	Supervivencia libre de progresión		Supervivencia global	
	No ajustado		Ajustado	
	HR (IC _{95%}); P	HR (IC _{95%}); P	HR (IC _{95%}); P	HR (IC _{95%}); P
Estadio clínico inicial				
IIA, IIB	R*	R*	R*	R*
IIIA, IIIB, IIIC	1,43 (0,84-2,45); 0,19		1,82 (1,04-3,16); 0,03	1,75 (0,94-3,24); 0,07
Subtipo biológico				
Luminal A	R*	R*	R*	R*
Luminal B/HER2-	1,34 (0,82-2,22); 0,24	1,34 (0,83-2,26); 0,21	1,68 (0,96-2,91); 0,06	2,35 (1,26-4,41); <0,01
Luminal B/HER+++	1,50 (0,84-2,68); 0,17	1,56 (0,87-2,79); 0,13	1,88 (1,01-3,52); 0,04	1,75 (0,82-3,75); 0,14
HER2 puro	0,90 (0,36-2,23); 0,82	0,86 (0,35-2,14); 0,75	2,19 (1,01-4,74); 0,04	0,95 (0,35-2,61); 0,93
Triple-negativo	3,31 (1,87-5,85); <0,01	3,22 (1,82-5,70); <0,01	4,93 (2,74-8,87); <0,01	1,74 (0,78-3,87); 0,17
Grado				
I, II	R*			
III	1,34 (0,95-1,90); 0,09		1,90 (1,38-2,61); <0,01	1,22 (0,85-1,75); 0,07
Tratamiento recibido				
Quimioterapia + terapia hormonal			R*	R*
Quimioterapia			4,01 (2,70-5,96); <0,01	5,45 (3,14-9,44); <0,01
Terapia hormonal			1,30 (0,79-2,14); 0,29	1,86 (1,07-3,23); 0,02
Sin tratamiento			34,50 (17,41-68,52); <0,01	53,90 (24,92-116,00); <0,01
Metástasis a un único órgano				
No	R*	R*	R*	
Sí	1,44 (1,03-2,02); 0,03	1,42 (1,01-1,98); 0,04	1,08 (0,79-1,48); 0,61	
Tiempo entre primera consulta en el INC y la fecha de inicio del primer tratamiento (días)				
≤ 30	R*		R*	
30-60	0,99 (0,66-1,47); 0,95		1,34 (0,86-2,09); 0,19	
≥ 60	1,25 (0,76-2,05); 0,79		1,25 (0,76-2,05); 0,36	

HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de confianza; R*: Referencia

Discusión

Hasta la fecha, este es de los pocos estudios que compara los factores clínicos e histopatológicos de las pacientes con cáncer de mama metastásico de *novo* y los tiempos de oportunidad para el diagnóstico e inicio de tratamiento con la posibilidad de enfermedad metastásica y su relación con los desenlaces oncológicos, tratadas en un centro oncológico de referencia en Colombia, donde la gran mayoría de las pacientes ingresan en estadios avanzados; el resultado muestra la demora en la oportunidad de acceso a diagnóstico y tratamiento oportuno del cáncer. Esto refleja la importancia de los programas de detección temprana y tamización para cáncer de mama, al igual que el direccionamiento oportuno de las pacientes con hallazgos positivos en el examen clínico de la mama o anomalías sospechosas en las exámenes diagnósticos o de tamización.

La mayoría de las pacientes tardó más de 60 días desde el inicio de los síntomas o el hallazgo anormal en imágenes hasta la fecha del diagnóstico histológico de cáncer; tardaron más de 60 días desde la fecha del diagnóstico histológico de cáncer hasta la fecha de la primera consulta en el INC; la mayoría de las pacientes tardó más de 30 días el inicio del tratamiento desde la fecha de la primera consulta en el INC debido a la demora en la realización completa de los estudios de extensión, mientras que la oportunidad de inicio de tratamiento desde la fecha de la bidisciplinaria se logró en más del 50% de las pacientes en un periodo menor a 30 días. En algunas pacientes se desconocen los datos de oportunidad debido a que continuaron manejo en otras instituciones y se perdió el seguimiento. La demora que se encontró en la oportunidad de diagnóstico y tratamiento puede explicar el porcentaje elevado de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama metastásico de *novo* en nuestro país (17%) en comparación con el porcentaje informado a escala mundial (10%), lo cual influye negativamente en los desenlaces oncológicos (4,7).

Ravaioli *et al.* describieron características relacionadas con los estadios de la enfermedad metastásica detectadas en los estudios de extensión, en los que encontraron una prevalencia del 1,4% de detección de metástasis para las pacientes con bajo riesgo (pT1-T3 con menos de tres ganglios positivos), mientras que para las de alto riesgo

(cpT4 o más de tres ganglios) la prevalencia fue del 10,6% (12). Estos datos se correlacionan con las características encontradas en la cohorte del estudio en las que el 86% de las pacientes era T4, el 95,5% tenía compromiso ganglionar, por lo cual se puede concluir un aumento progresivo del riesgo de sufrir compromiso a distancia en la medida en que se aumenta el estadio de la enfermedad.

En relación con los estudios de extensión, se encontraron hallazgos positivos en el 97,4% de los casos, principalmente en la TAC de tórax y en la gammagrafía ósea en pacientes con enfermedad estadio III. Por el contrario, no se encontraron hallazgos positivos en pacientes en estadio I y solo el 10,8% de las pacientes eran estadio II. Estos resultados son similares a los encontrados en el estudio italiano con tasa de detección de metástasis en pacientes con estadio I y II del 5,5% únicamente a nivel óseo en comparación con el estadio III con detección en el 14% en la gammagrafía ósea (13). Porcentajes equivalentes fueron publicados en otros estudios, como el de Myers *et al.*, Brothers *et al.*, y en la revisión sistemática de Arnaout *et al.*, con tasa de detección de compromiso metastásico en el estadio III entre el 8% y el 21% en los estudios de extensión, lo que permite concluir que es razonable la evaluación de la enfermedad metastásica con TAC y gammagrafía, dada la alta prevalencia en este estadio, independientemente de si la paciente se encuentra asintomática o no, y no realizarlos en pacientes con estadios I y IIA (14-16).

El 52,2% de las pacientes de la cohorte presentó progresión de la enfermedad principalmente a hueso, piel y cerebro, independientemente de la edad, estadio clínico y grado histológico para este desenlace. El 57,8% falleció durante el seguimiento. La mediana de SG para la cohorte fue de 30,1 meses y la SG a 36 meses fue de 44,6%. Las características prevalentes en las pacientes que fallecieron fueron estadificación clínica inicial III, el subtipo biológico triple negativo, el grado histológico II y III y no haber recibido tratamiento. Otros estudios informan SG a tres años entre el 30-44% de las pacientes, 20% aproximadamente a cinco años, y se encuentra una mortalidad más alta en pacientes triple negativo, SLP a un año de 18-30% con o sin tratamiento y SG a dos años de 42% sin tratamiento, en comparación con 51% para pacientes HER2 positivo que recibieron tratamiento (17-20).

El estudio de Iwase *et al.* confirmó también los hallazgos encontrados en la cohorte de este estudio, en cuanto a que la SG en las pacientes

con cáncer de mama metastásico de *novo* es mayor en el subtipo molecular luminal y HER2 positivo y es peor en las pacientes triple negativo (21). Así mismo, en el estudio realizado previamente por la UFSTB en el INC se documentó que las pacientes con tumores luminal A tuvieron mejores desenlaces oncológicos (10). En concordancia con esto, se considera que el diagnóstico de la enfermedad metastásica implica tanto la parte clínica como el uso de ayudas diagnósticas desde la evaluación inicial, especialmente en algunos subtipos moleculares para los que se indican exámenes adicionales debido a la presentación y localización de las metástasis (22).

En el análisis bivariado para SG se encontró que la biología tumoral, el grado histológico y el tiempo de oportunidad entre la primera consulta hasta la fecha de inicio del primer tratamiento en días fueron factores asociados con mejor SG, pero los demás factores como edad, sistema de régimen de salud, estadio clínico inicial y los tiempos de oportunidad de diagnóstico no tuvieron asociación con el desenlace de mortalidad.

Este estudio mostró que hay una demora significativa en la oportunidad de las pacientes con este estadio clínico para su diagnóstico y remisión a un centro especializado para inicio de tratamiento, comparado con datos informados en Estados Unidos de intervalos de tiempo entre la aparición de síntomas y el diagnóstico de 36 días, entre el hallazgo anormal en imágenes y el diagnóstico de 21 días (23) y tiempo de inicio de tratamiento de 32 días, lo cual se asocia a una menor mortalidad (24).

Se resalta la importancia de mejorar el acceso a los servicios de salud y poder optimizar las rutas de tratamiento integral del cáncer en Colombia, teniendo en cuenta los problemas culturales y de educación de las pacientes de la cohorte de este estudio, quienes pertenecían a estratos socioeconómicos I y II en el 67% de los casos y el 81% se encontraban en el régimen subsidiado. Se debe hacer énfasis en establecer programas de tamización organizados en las ciudades o instituciones, al igual que determinar estrategias para la remisión adecuada y oportuna de las pacientes con hallazgos positivos al examen clínico de la mama o paraclínicos a centros oncológicos que ofrezcan un abordaje multidisciplinario.

Las limitaciones del estudio en términos de realizar inferencia de los resultados obtenidos son claras, dado que los resultados son propios

de la cohorte de pacientes analizadas y no deben ser extrapolados a la población con la condición estudiada; sin embargo, los resultados son útiles para el desarrollo de estudios prospectivos relacionados con esta patología. Los sesgos de selección se controlaron con los criterios de inclusión y exclusión establecidos, mientras que los sesgos de información, con la validación de los datos recolectados de la historia clínica efectuada por el equipo de monitoría. El porcentaje de datos faltantes en las principales variables incluidas en el estudio no superó el 10%, lo cual es aceptable, dado que estos no dependieron de la categoría ni de su valor, sino que se presentaron de forma aleatoria. Con el tamaño de la muestra de 270 pacientes se logró una potencia del 84,1% para detectar proporciones superiores al 0,3, que se considera un valor adecuado de potencia de la muestra al superar el 80%.

La fortaleza del estudio se centró en el alto número de pacientes de la cohorte, teniendo en cuenta la baja incidencia en el contexto mundial y la escasa literatura con enfoque en el análisis de este subgrupo de pacientes. Así mismo, la calidad de la información obtenida fue adecuada debido a que esta se derivó de una detallada revisión de las historias clínicas empleando un riguroso proceso de recolección, verificación y análisis de los datos.

Conclusiones

Las demoras en el diagnóstico y remisión a una entidad oncológica son factores asociados a la presentación del cáncer de mama en estadio IV de *novo*. Las pacientes con tumores T4, N2, luminal B HER-2 negativo con grados histológicos 2 y 3 deben ser estudiadas de manera más rigurosa por su mayor riesgo de metástasis a distancia, siendo el hueso el sitio más frecuente de metástasis.

Referencias

1. International Agency for Research on Cancer [Internet]. Colombia. World Health Organization; 2021 [citado: 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheets.pdf>
2. International Agency for Research on Cancer [Internet]. World. World Health Organization; 2021 [citado: 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-24. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
4. GEICAM (Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama). Guía para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama metastásico. Guía completa 2015. Madrid; 2015 [citado: 2023]. Disponible en: <https://www.geicam.org/wp-content/uploads/2016/06/GUIA-GEICAM-COMPLETA.pdf>
5. Organización Panamericana de la Salud. Cáncer de mama [Internet]. S. f. [citado: 2023 mar 20]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/cancer-mama>
6. Lord S, Bahlmann K, O'Connell D, Kiely B, Daniels B, Pearson S, *et al*. De Novo and recurrent metastatic breast cancer - a systematic review of population-level changes in survival since 1995. *eClinicalMedicine*. 2022;44:101282. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101282>
7. Cervera-Bonilla S, Rodríguez-Ossa P, Vallejo-Ortega M, Osorio-Ruiz A, Mendoza-Díaz S, Orozco-Ospino M, *et al*. Evaluation of the AJCC eighth-edition prognostic staging system for breast cancer in a Latin American cohort. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(11):6014-21. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-09907-x>
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *The Lancet*. 2005;365(9472):1687-717. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)66544-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)66544-0)
9. Mohar-Betancourt A, Alvarado-Miranda A, Torres-Domínguez JA, Cabrera P, Lara Medina F, Villarreal-Gómez YS, *et al*. Factores pronósticos en pacientes con cáncer de mama y metástasis cerebral como primer sitio de recurrencia. *Salud Pública de México*. 2018;60(2):141. <https://doi.org/10.21149/9082>
10. Díaz-Casas SE, Briceño-Morales X, Puerto-Horta LJ, Lehmann-Mosquera C, Orozco-Ospino MC, Guzmán-AbiSaab LH, *et al*. Factors associated with time to progression and overall survival in patients with de novo metastatic breast cancer: A Colombian cohort. *Oncologist*. 2022;27(2):e142-50. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyab023>
11. Pedroza Durán AM, González Hurtado D, Quintero Ortiz MA, Guzmán Abi-Saab LH, Briceño Morales X, Sánchez Castillo JO, *et al*. Estudios de extensión para la estadificación del cáncer de mama infiltrante. Revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología - Colombia. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2023;27(Supl. 1):6-15. <https://doi.org/10.35509/01239015.867>
12. Ravaioli A, Pasini G, Polselli A, Papi M, Tassinari D, Arcangeli V, *et al*. Staging of breast cancer: New recommended standard procedure. *Breast Cancer Res Treat*. 2002;72(1):53-60. <https://doi.org/10.1023/a:1014900600815>
13. Puglisi F, Follador A, Minisini AM, Cardellino GG, Russo S, Andreetta C, *et al*. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: Further evidence of their limited indications. *Ann Oncol*. 2005;16(2):263-6. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdi063>
14. Myers RE, Johnston M, Pritchard K, Levine M, Oliver T. Breast Cancer Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative. Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline. *CMAJ*. 2001;164(10):1439-44. PMID: 11387916
15. Brothers JM, Kidwell KM, Brown RK, Henry NL. Incidental radiologic findings at breast cancer diagnosis and likelihood of disease recurrence. *Breast Can Res Treat*. 2016;155(2):395-403. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3687-1>
16. Arnaout A, Varela NP, Allarakhia M, Grimard L, Hey A, Lau J, *et al*. Baseline staging imaging for distant metastasis in women with stages I, II, and III breast cancer. *Curr Oncol*. 2020;27(2):123-45. <https://doi.org/10.3747/co.27.6147>
17. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23:vii11-9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds232>
18. Co M, Ng J, Kwong A. De-novo metastatic breast cancers with or without primary tumor resection - A 10-year study. *Cancer Treat Res Commun*. 2019;19:100118. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2019.100118>
19. He ZY, Lian CL, Wang J, Lei J, Hua L, Zhou J, *et al*. Incorporation of biologic factors for the staging of de novo stage IV breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2020;6(1):43. <https://doi.org/10.1038/s41523-020-00186-5>
20. Michiels S, Pugliano L, Marguet S, Grun D, Barinoff J, Cameron D, *et al*. Progression-free survival as surrogate end point for overall survival in clinical trials of HER2-targeted agents in HER2-positive metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2016;27(6):1029-34. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw132>
21. Iwase T, Shrimanker TV, Rodríguez-Bautista R, Sahin O, James A, Wu J, *et al*. Changes in overall survival over time for patients with de novo metastatic breast cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(11):2650. <https://doi.org/10.3390/cancers13112650>
22. Lecuona M. Manejo del cáncer de mama Estadio IV. *Revista Argentina de Mastología*. 2020;39(142):52-90. https://www.revistasamas.org.ar/revistas/2020_v39_n142/08.pdf
23. Caplan L. Delay in breast cancer: Implications for stage at diagnosis and survival. *Front Public Health*. 2014;2:87. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2014.00087>
24. Cone EB, Marchese M, Paciotti M, Nguyen D-D, Nabi J, Cole AP, *et al*. Assessment of time-to-treatment initiation and survival in a cohort of patients with common cancers. *JAMA Netw Open*. 2020;3(12): e2030072. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.30072>