



Revista Chilena de Cirugía

ISSN: 0379-3893

editor@cirujanosdechile.cl

Sociedad de Cirujanos de Chile  
Chile

LOBOS M., ADRIANA; OLMEDO P., VALENTINA; ORTIZ B., EVELYN; OPAZO R., CLAUDIO

Sobrevida de pacientes con cáncer de mama y metástasis ósea

Revista Chilena de Cirugía, vol. 65, núm. 6, diciembre-, 2013, pp. 489-494

Sociedad de Cirujanos de Chile

Santiago, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=345531963003>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

## Sobrevida de pacientes con cáncer de mama y metástasis ósea\*

Drs. ADRIANA LOBOS M.<sup>1,2</sup>, VALENTINA OLMEDO P.<sup>3</sup>, EVELYN ORTIZ B.<sup>1</sup>, CLAUDIO OPAZO R.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Valparaíso.

<sup>2</sup> Hospital Gustavo Fricke, Unidad de Patología Mamaria, Viña del Mar.

<sup>3</sup> Interna Facultad de Medicina Universidad de Valparaíso, Valparaíso.

<sup>4</sup> Hospital Gustavo Fricke, Unidad de Medicina Nuclear, Viña del Mar, Chile.

### Abstract

#### Survival of patients with breast cancer and bone metastasis

**Introduction:** Breast cancer is an important cause of death among female cancer in Chile. It metastasizes to any part of the body, being bone the first area of dissemination in 26-50% of cases and being found in 75% of patients dead from this cause. A median survival of 18 to 24 months is reported, and a probability of surviving 5 years of 20%. Therefore the objective of this study is to determine the difference of median survival depending on the presence of bone metastasis. **Methods:** A retrospective cohort study was conducted with 822 patients diagnosed with breast cancer between 2003 and 2010. The exposed cohort had scintigraphically diagnosed bone metastasis, and the control group had no bone metastasis. **Results:** 8.88% of 822 patients, had bone metastasis. Those with bone metastasis had a mortality of 74%, and in the group with no bone metastasis, 16.69% died ( $p < 0.01$ ). The median survival of patients with no metastasis was 44.3 months (IQR 35-83), and with metastasis was of 35 (IQR 18.6-46.1) ( $p < 0.01$ ). With bone metastasis, over 48 months survival was 30.6%; and over 84 months 14.8%. Without bone metastasis, above 84 months, 78.51% survived ( $p < 0.01$ ). **Discussion and Conclusions:** The difference between the two groups, considering global survival, is significant and implies an important decrease in survival and quality of life; the result obtained also differs from those reported in literature and it makes us reflect on the importance to consider bone metastasis not as a terminal event.

**Key words:** Breast neoplasm, neoplasm metastasis, bone, survival.

### Resumen

**Introducción:** El cáncer de mama es una importante causa de muerte por cáncer en las mujeres chilenas. Metastatiza a cualquier parte del cuerpo, siendo hueso la primera zona de diseminación en 26-50% de los casos, encontrándose un 75% de los pacientes que fallecen por esta causa. Se reporta una sobrevida de 18-24 meses, y una supervivencia a los 5 años del 20%. El objetivo del siguiente trabajo es determinar la sobrevida

\*Recibido el 17 de diciembre de 2012 y aceptado para publicación el 30 de abril de 2013.

Los autores no reportan ningún conflicto de interés.

Correspondencia: Int. Valentina Olmedo P.

General Prieto 450 Depto E-202, Reñaca, Viña del Mar, Chile.  
vale.olmedop@gmail.com

ante presencia de metástasis óseas. **Pacientes y Método:** Se realizó un estudio de cohortes retrospectivas con 822 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama entre los años 2003 y 2010. La cohorte expuesta tiene diagnóstico cintigráfico de metástasis ósea, y la de control no tiene metástasis óseas. **Resultados:** 8,88% del total de 822 pacientes, presentó metástasis ósea. Con metástasis ósea existió una mortalidad del 74%, mientras que sin metástasis fue 16,69% ( $p < 0,01$ ). La mediana de sobrevida sin metástasis ósea fue 44,3 meses (RIQ 35-83), en cambio, ante metástasis ósea fue 35 meses (RIQ 18,6-46,1) ( $p < 0,01$ ). A los 48 meses, la supervivencia fue del 30,6%, para los pacientes con metástasis ósea y a los 84 meses, 14,8%, mientras que en los pacientes sin metástasis, la sobrevida a los 84 meses fue de 78,51% ( $p < 0,01$ ). **Discusión y Conclusiones:** La diferencia de sobrevida entre pacientes con y sin metástasis ósea es significativa, implica una disminución en la supervivencia y la calidad de vida; difiere poco de lo reportado en la literatura, pero no debe hacernos considerar la metástasis ósea como un evento terminal de la enfermedad.

**Palabras clave:** Cáncer de mama, metástasis, hueso, sobrevida.

## Introducción

El cáncer de mama es la proliferación maligna de células del epitelio de conductos o lobulillos mamarios, estas células poseen la capacidad de diseminarse a cualquier sitio del organismo<sup>1</sup>, siendo hueso la zona más frecuente de metástasis, y el lugar primario de diseminación en el 26 al 50% de los casos<sup>2,3</sup>, complicando de manera considerable el pronóstico de la enfermedad. La presencia de metástasis se encuentra en aproximadamente 75% de los pacientes que fallecen a raíz de esta patología<sup>4</sup>.

El cáncer de mama es la causa líder de muerte por cáncer en la mujer, con 1,38 millones de nuevos casos diagnosticados en el mundo durante 2008<sup>5</sup>. En nuestro país, el escenario es similar, ocupando el cuarto lugar en Sudamérica, con una tasa de mortalidad ajustada por edad de 11,2 por 100.000 mujeres en 2008, y una incidencia nacional cercana a los 3.100 casos nuevos en 2009<sup>6</sup>.

Según la literatura, estudios realizados en 1987 han reportado una sobrevida de 24 meses, con una supervivencia a los 5 años de un 40% en pacientes portadores de metástasis óseas<sup>3,7</sup>. Estudios posteriores en 2002, reportaron una sobrevida media de 18 a 24 meses, con una supervivencia a los 5 años del 20%<sup>8</sup>, y si la metástasis está confinada sólo a esqueleto, se estimó una sobrevida promedio de 6 años<sup>9</sup>.

El sitio más común de metástasis es la columna vertebral (63%), seguido por pelvis, esternón, costillas, cráneo y huesos largos<sup>4,9</sup>.

Al existir discrepancias al hablar de sobrevida, se definió como objetivo del siguiente estudio determinar la diferencia en la sobrevida de los pacientes diagnosticados con cáncer de mama y que presentaron aparición de metástasis óseas en comparación con los que no las presentaron, describiendo además las características del grupo estudiado, respecto a la realidad de nuestro país. Es importante destacar que el siguiente estudio no consideró dentro de las variables estudiadas, el tipo de tratamiento recibido.

## Material y Método

El estudio que se realizó es de tipo observacional, longitudinal, de cohortes retrospectivas, de los pacientes atendidos en la unidad de patología mamaria del Hospital Gustavo Fricke, Viña del Mar, durante los años 2003 a 2010 con diagnóstico de cáncer de mama. Se han definido dos cohortes, una expuesta conformada por pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas, y una cohorte de control compuesta por pacientes sin metástasis óseas; se excluyeron 70 pacientes cuyos datos personales y clínicos estuvieron incompletos, y no se pudieron encontrar.

Los datos fueron obtenidos a través de la base de datos propia de la unidad de patología mamaria del Hospital Gustavo Fricke, mientras que el diagnóstico de metástasis ósea se realizó mediante la base de datos de cintigrafías óseas de la unidad de medicina nuclear del Hospital Gustavo Fricke. La información relacionada al estado vital, fecha y causa de muerte fueron obtenidos vía registro civil.

Se registraron variables como año de diagnóstico, edad y sexo del paciente, estado vital y causa de muerte, estadio de debut, presencia y localización de metástasis óseas, sobrevida global y específica. Todas éstas fueron procesadas y analizadas a través de MS Excel<sup>a</sup> 2007 y Stata 10<sup>a</sup>.

Para analizar variables demográficas y clínicas en ambas cohortes, se utilizó estadística paramétrica, donde se usó para variables cualitativas el test de chi cuadrado.

El análisis de sobrevida se realizó mediante estadística no paramétrica, a través de los test de Wilcoxon Mann-Whitney y de Kruskal-Wallis. Se realizó el cálculo de odds ratio para diversas variables cualitativas, se analizó también la sobrevida global porcentual en ambas cohortes, se generaron las consiguientes curvas de Kaplan Meier y se hizo el cálculo de hazard ratio.

Se predefinió un valor  $p = 0,05$  como estadísticamente significativo.

## Resultados

La población total compuesta de 822 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama se caracterizó por una edad mediana de debut de 60 años (RIQ 48-70), con predominio prácticamente total de mujeres (99,27%), donde un 78,22% de ellos estaban vivos, mientras que el 21,87% estaba fallecido. Del total de pacientes, 69,27% fallecieron por cáncer de mama, y 30,73% fallecieron por otras causas. 8,88% de todos los pacientes presentó metástasis ósea (4,38% al diagnóstico y 4,5% al seguimiento).

Al comparar las características de ambos grupos (Tabla 1), se observa que la diferencia etaria entre los grupos no es significativa ( $p = 0,6528$ ), las pacientes con metástasis ósea tienen una media de edad de 61 años (RIQ 49- 71) y aquellas sin metástasis ósea, una mediana de 59 años (RIQ 49-71). En ambos grupos, el sexo femenino fue el predominante en su totalidad ( $p = 0,44$ ).

El conjunto de pacientes sin metástasis ósea está formado por 83,31% pacientes vivas y 16,69% pacientes fallecidas. En cambio, el grupo de pacientes con metástasis ósea incluye 26,03% de pacientes vivas, versus un 73,97% de fallecidas, lo que implica una diferencia significativa entre ambos grupos ( $p < 0,01$ ). Por otra parte, la mortalidad por cáncer en pacientes libres de enfermedad metastásica ósea fue de 60%, mientras que en aquellos con metástasis ósea fue de 90,74% ( $p < 0,01$ ).

Del total de 822 pacientes, el 28,95% debutó como estadio II, y el 23,36% debutó como estadio I (Figura 1). En las pacientes libres de metástasis ósea, el estadio de debut predominante fue el II, presente en 30,7%; en segundo lugar el estadio I con una frecuencia de 24,43%, y un 9,61% con estadio de debut desconocido. Por otra parte, 49,32% de las pacientes con metástasis ósea, debutaron en estadio IV, mientras que el resto de los estadios de debut presentaron la metástasis en hueso durante el seguimiento (50,68%). La diferencia entre ambos grupos fue estadísticamente significativa con una  $p < 0,01$  (Figura 2).

La localización principal de metástasis ósea fue en la parrilla costal con 77,03% del total, seguido por columna vertebral (64,86%), pelvis (41,11%) y extremidad inferior (36,71%) (Tabla 2).

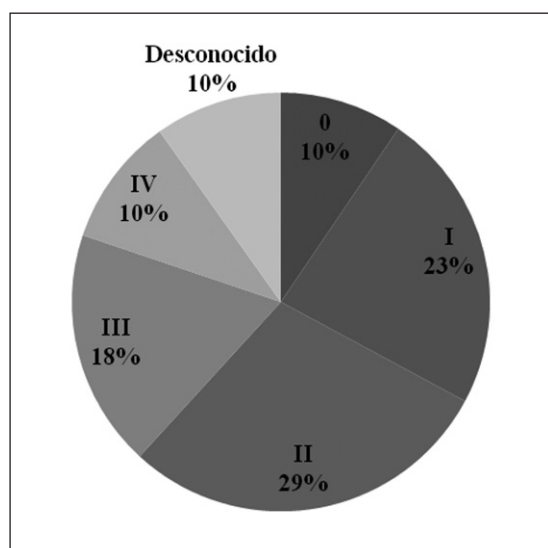
La mediana de sobrevida para toda la población de pacientes con cáncer de mama fue de 47 meses (RIQ 32,4- 76,9). En pacientes libres de enfermedad metastásica, la mediana de sobrevida fue de 44,3 meses (RIQ 35- 83), y para las pacientes con metástasis ósea fue de 35 meses (RIQ 18,6- 46,1), siendo estos resultados estadísticamente significativos ( $p < 0,01$ ). La mediana de sobrevida para el grupo con metástasis ósea desde el diagnóstico de la misma fue de 12,8 meses (RIQ 3,9- 24,8) (Figura 3).

En pacientes con metástasis ósea, aquellos que debutaron con estadio 0 tuvieron una mediana de supervivencia de 11,4 meses, mientras que en aquellos

Tabla 1. Características basales de los pacientes

Características	Pacientes sin metástasis ósea (n = 749)	Pacientes con metástasis ósea (n = 73)	Valor de p
Edad debut, mediana (RIQ)	61 (RIQ 49-71)	59 (RIQ 49-71)	0,6528*
<b>Sexo</b>			
Femenino (%)	743 (99,2%)	73 (100%)	0,443**
Masculino (%)	6 (0,8%)	0 (0%)	
<b>Estado vital</b>			
Vivo (%)	624 (83,31%)	19 (26,03%)	< 0,01**
Fallecido (%)	125 (16,69%)	54 (73,97%)	
<b>Causa de muerte (n = 179)</b>			
Por cáncer de mama (%)	75 (60%)	49 (90,74%)	< 0,01**
Otra causa (%)	50 (40%)	5 (9,26%)	
<b>Estadio de debut</b>			
0 (%)	77 (10,28%)	1 (1,37%)	< 0,01**
I (%)	183 (24,43%)	9 (12,33%)	
II (%)	230 (30,71%)	8 (10,96%)	
III (%)	141 (18,83%)	10 (13,69%)	
IV (%)	46 (6,14%)	36 (49,32%)	
Desconocido (%)	72 (9,61%)	9 (12,33%)	

\*Prueba Wilcoxon Mann-Whitney. \*\*Prueba  $\chi^2$ .



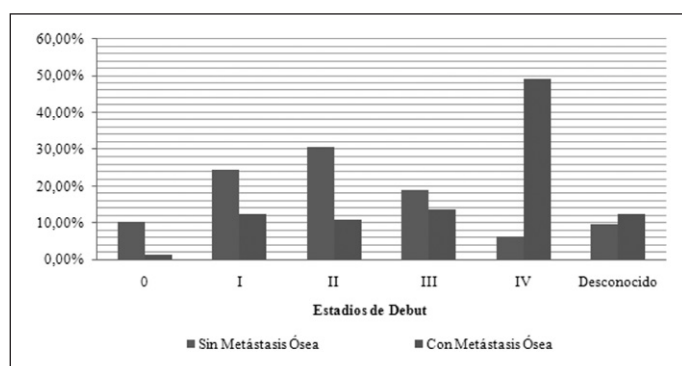
**Figura 1.** Gráfico de distribución de los estadios de debut en la población total con diagnóstico de cáncer de mama.

que debutaron con estadio IV la mediana de supervivencia fue de 19,5 meses (RIQ 9,45-37,05). Sin embargo, estos resultados no fueron significativos por la dispersión de los mismos ( $p = 0,0559$ ).

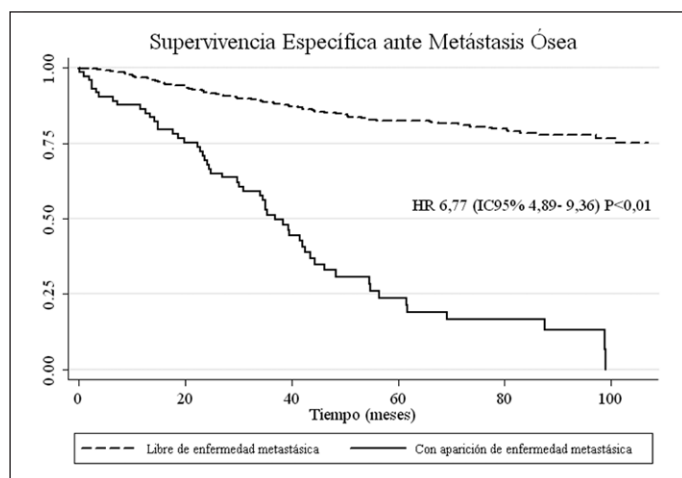
La probabilidad de supervivencia a los 60 meses en el grupo libre de enfermedad metastásica es de 82,61% y sobre los 84 meses es de 78,51%. Por

**Tabla 2.** Distribución porcentual de localización de metástasis ósea

Localizaciones de metástasis ósea	
Parrilla costal	77,03%
Columna vertebral	64,86%
Pelvis	41,11%
Extremidad inferior	36,71%
Cráneo	28,38%
Extremidad superior	21,52%



**Figura 2.** Gráfico de distribución de los estadios de debut según presencia o no de aparición de metástasis ósea.



**Figura 3.** Gráfico de supervivencia global promedio para ambos grupos.

otra parte, la probabilidad de supervivencia a los 24 meses es de 25,35% en el grupo con metástasis ósea, a los 60 meses es de 22,36%, y sobre los 84 meses de 14,8%, lo cual implica una diferencia significativa ( $p < 0,01$ ) entre ambos grupos (Tabla 3), con un valor de hazard ratio de 6,77 (IC95% 4,89-9,36;  $p < 0,01$ ).

Cabe destacar que en el caso de la metástasis ósea localizada en cráneo, la sobrevida mediana fue de 3,1 meses (RIQ 1,6-12,7), mientras que aquellos que metastizaron en otras áreas tuvieron una mediana de tiempo de sobrevida de 14,8 meses (RIQ 8,2-31), siendo esto estadísticamente significativo ( $p = 0,0004$ ); por otra parte la ausencia o presencia de metástasis ósea en otras localizaciones no fue significativa sobre el tiempo de sobrevida ( $p > 0,05$ ). Sin embargo, el odds ratio no fue significativo para ninguna de las localizaciones respecto del estado vital del paciente, lo que implica que no hay un riesgo significativo de la localización sobre la sobrevida.

## Discusión y Conclusiones

El cáncer de mama afecta tanto la calidad de vida, como el pronóstico de supervivencia de quienes presentan la enfermedad, escenario que se vuelve más difícil de enfrentar cuando se suma la aparición de metástasis óseas y las complicaciones derivadas de éstas<sup>3</sup>. Mediante el análisis del estado vital de la población, se observó que la mayoría de los pacientes con enfermedad metastásica hacia el final del tiempo de estudio, se encontraron fallecidos en comparación con aquellas que no la padecieron.

La diferencia de mediana de sobrevida entre los dos grupos nos indica que los pacientes con aparición de metástasis ósea durante la evolución de la enfermedad o al momento del diagnóstico del cáncer de mama tienen una sobrevida menor, que es de 35 meses, en comparación con los 44,3 meses de sobrevida mediana que presentan las pacientes sin metástasis ósea, en la literatura este tiempo es menor reportando una sobrevida de 18 a 24 meses<sup>8</sup>. Por otra parte, determinamos que a los 5 años, 22% de las pacientes sobreviven, lo que es similar a lo que dice la literatura (20%)<sup>8</sup>. También, el valor de hazard ratio (HR 6,77; IC95% 4,89-9,36;  $p < 0,01$ ) demuestra que aquellas pacientes con cáncer de mama metastizado a hueso, tienen casi 7 veces más riesgo de fallecer por cáncer por mes de vida.

Estos resultados varían si se analizan desde el momento de diagnóstico de la metástasis ósea. La mayoría de las pacientes con metástasis ósea debutó como estadio IV, y en la medida que los estadios de debut eran más precoces, la cantidad de pacientes que a la larga presentaron metástasis ósea fueron

**Tabla 3. Análisis de sobrevida en pacientes con metástasis ósea y cáncer de mama**

	% Pacientes vivos
<b>Pacientes sin metástasis ósea (n = 749)</b>	
6 meses	98,9%
12 meses	96,8%
24 meses	91,87%
48 meses	84,86%
60 meses	82,61%
> 84 meses	78,51%
<b>Pacientes con metástasis ósea (n = 73)</b>	
6 meses	89,04%
12 meses	85,6%
18 meses	77,32%
24 meses	67,94%
48 meses	30,6%
60 meses	22,36%
> 84 meses	14,8%

menores a aquellos que debutaron como estadio IV. Sin embargo, las medianas de supervivencia entre los diferentes estadios fueron no significativas.

Si bien la localización de la metástasis no define si existe un peor o mejor pronóstico, debemos mencionar que existe una predominancia por tórax seguido de columna vertebral, lo cual es diferente a lo que se ha reportado en la literatura<sup>4,9</sup>. Sin embargo, es relevante decir que es raro encontrar metástasis en extremidad superior y cráneo. Sólo en este último caso existe una disminución considerable del tiempo de supervivencia y un aumento significativo en las probabilidades de fallecimiento, lo cual nos habla de un eventual compromiso encefálico. La vasta diseminación de las células cancerígenas a diversas zonas óseas del cuerpo, nos permite inferir también el muy probable compromiso metastático extra óseo, pero esta variable no fue considerada en el estudio.

Es así como podemos concluir que es de suma importancia considerar que debido a que nos encontramos en un escenario adverso, en el cual el período de sobrevida de un paciente que presenta metástasis es reducido, es importante orientar las investigaciones futuras de tratamiento hacia la búsqueda de nuevas terapias que aumenten la sobrevida y mejoren la calidad de ésta, considerando las múltiples complicaciones de la metástasis ósea derivada del cáncer de mama<sup>4</sup>. Sin embargo, es importante recordar que no debe considerarse como un evento terminal, debe tener un adecuado cuidado y tratamiento especial, para darle un manejo precoz y en lo posible evitarlas en pacientes que debutan en estadios tempranos y que en su evolución puedan presentarlas.

Es fundamental el diagnóstico precoz del cáncer de mama y control periódico como herramientas esenciales para evitar tanto la diseminación del cáncer, mejorar la calidad de vida de las pacientes metastásicas y reducir la mortalidad por la enfermedad.

### Agradecimientos

Queremos agradecer al señor Carlos Miranda, jefe de estadística en el SEREMI de salud de Valparaíso, quien amablemente nos aportó los datos de causa de muerte de cada uno de nuestros pacientes fallecidos.

Por otra parte, queremos agradecer a nuestros compañeros Ricardo Aris y Daniel Lira, quienes fueron una ayuda fundamental en el análisis estadístico presentado.

Para finalizar, queremos agradecer a todo el personal de la unidad de patología mamaria del HGF, quienes aportaron la completa base de datos que nos permitió iniciar esta investigación.

### Referencias

1. Fauci A, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Eds. Harrison: Principios de Medicina Interna. 17 th Edition ed: McGraw Hill; 2008.
2. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res.* 2006;12(20 Pt 2):6243s-9s.
3. Kozlow W, Guise TA. Breast cancer metastasis to bone: mechanisms of osteolysis and implications for therapy. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2005;10:169-80.
4. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer*1997;80(8 Suppl):1588-94.
5. Ferlay J SH BF, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008: Breast Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2008, Summary2008: Available from: <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>.
6. Ministerio de Salud. Guía Clínica Cáncer de Mama. En: MINSAL, editor. Santiago 2011.
7. Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br J Cancer* 1987;55:61-6.
8. Cardoso F, Di LA, Lohrisch C, Bernard C, Ferreira F, Piccart MJ. Second and subsequent lines of chemotherapy for metastatic breast cancer: what did we learn in the last two decades? *Ann Oncol.* 2002;13:197-207.
9. Briasoulis E, Karavasilis V, Kostadima L, Ignatiadis M, Fountzilas G, Pavlidis N. Metastatic breast carcinoma confined to bone: portrait of a clinical entity. *Cancer* 2004;101:1524-8.