

SOBREVIDA DE PACIENTES DE CLÍNICA ALEMANA DE SANTIAGO CON METÁSTASIS CEREBRAL TRATADOS CON RADIOTERAPIA PALIATIVA ENTRE 2000 Y 2017

Camila Barrientos^{a*}

Daniela Fernández^a

Karen Hunt^a

Alberto Kyling^a

Paulina Zarges^a

Andrés Córdova^b

^aEstudiante de Medicina, Facultad de Medicina Clínica Alemana de Santiago - Universidad del Desarrollo.

^bClínica Alemana de Santiago

Artículo recibido el 17 de abril, 2020. Aceptado en versión corregida el 18 de julio, 2020.

RESUMEN

Introducción: De los pacientes con cáncer, aproximadamente un 20% desarrollan Metástasis Cerebral (MC). La sobrevida estimada sin tratamiento paliativo es de un mes, mientras que con radioterapia paliativa ronda los 3 a 8 meses. **Objetivo:** Realizar una estimación estadística de la sobrevida de pacientes con MC tratados con radioterapia paliativa en la Clínica Alemana de Santiago (CAS), entre los años 2000 y 2017. **Metodología:** Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo mediante una base de datos anonimizada perteneciente al Servicio de Radioterapia CAS, conteniendo el diagnóstico de cáncer primario, fecha de inicio de tratamiento, y fecha de defunción o última visita de 114 pacientes. Se analizaron estos datos utilizando la prueba Kaplan-Meier para calcular el tiempo de sobrevida y Log Rank, Breslow y Tarone-Ware para determinar significancia. **Resultado:** La mediana de sobrevida de pacientes con MC tratados en CAS entre 2000 y 2017 fue de 9,6 meses. Los principales cánceres primarios que originaron MC fueron el pulmonar (54,5%) y mamario (19,3%). No se observaron diferencias significativas en el tiempo de sobrevida según sexo ni entre los grupos con cáncer primario pulmonar y mamario. **Discusión:** Debe considerarse la población determinada y posibles fuentes de error antes de hacer extrapolaciones para la población general. El tiempo de sobrevida es un análisis multifactorial, por ello sería importante la generación de nuevos estudios que incluyan más variables y poblaciones. **Conclusión:** La sobrevida estimada de pacientes tratados por MC con radioterapia holocraneana en CAS es de 9,6 meses. Este estudio reveló datos importantes para el Servicio de Radioterapia CAS.

Palabras clave: Radioterapia, Sobrevida, Metástasis de la neoplasia, Cuidados paliativos, Metástasis cerebral.

INTRODUCCIÓN

La radioterapia es un tratamiento que ocupa radiaciones ionizantes que actúan fundamentalmente a nivel del ADN de células. En el cáncer, donde el proceso de multiplicación celular está descontrolado, la radiación actúa induciendo la muerte celular¹. Frente a un paciente con Metástasis Cerebral (MC), el objetivo de la terapia es aliviar o prevenir los síntomas que afectan la calidad de vida, siendo los más comunes la cefalea, convulsiones, déficits focales, cognitivos y trastornos de la marcha².

Las MC son los tumores intracraneales más comunes en los adultos³. Se presentan en aproximadamente un 20% de los pacientes con cáncer^{4,5}, y en su mayoría, provienen de cáncer primario pulmonar, de mama, colorrectal, melanoma y carcinoma de células renales⁶. Tres cuartos de las MC son por cáncer de mama, pulmonar y melanoma².

Se ha descrito un peor pronóstico de MC en pacientes de sexo masculino⁷. En términos generales, el pronóstico de los pacientes con MC es poco esperanzador, con una supervivencia media sin tratamiento de aproximadamente un mes⁷. Con radioterapia paliativa se han observado tiempos de sobrevida variables, según la bibliografía, de entre 3 a 8 meses^{8,9,10}. Además, la literatura reporta la

mejoría de síntomas neurológicos de los pacientes en un 64 a 83%³. Otro antecedente relevante de mencionar es una sobrevida media de 12 meses cuando la MC es de origen pulmonar, 16 meses cuando es de origen mamario y de 10 meses para MC de melanoma⁵.

Debido a lo descrito anteriormente, nace como motivación del equipo investigador ahondar en el conocimiento de la sobrevida de aquellos pacientes que padecen esta patología, con el fin de obtener una cifra concreta para comparación con otras instituciones y de ser necesario, otorgar pronósticos estadísticamente correctos a pacientes. Por tanto, surge como pregunta de investigación: ¿cómo se comporta la sobrevida de los pacientes con MC tratados con radioterapia paliativa en Clínica Alemana de Santiago? El objetivo principal de este trabajo de investigación es determinar una estimación estadística de la sobrevida de pacientes con MC tratados con radioterapia paliativa. Esto se llevó a cabo completando los siguientes objetivos específicos: a) determinar medidas estadísticas adecuadas de la sobrevida de los pacientes; y b) evaluar relación del cáncer primario y el sexo en el tiempo de sobrevida.

*Correspondencia: cbarrientosr@udd.cl
2020, Revista Confluencia, 2(1), 84-87



METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una investigación descriptiva y retrospectiva de pacientes tratados por MC con radioterapia en CAS, entre los años 2000 y 2017. A partir de una base de datos de 1011 pacientes tratados con radioterapia en CAS, se realizó un muestreo intencional y se identificó a una muestra de 114 sujetos.

Para ser incluidos en este estudio deben haber sido diagnosticados con MC, haber recibido radioterapia paliativa encefálica total tratado en CAS y haber iniciado su tratamiento posterior al año 1999. Como criterio de exclusión, se considera no tener un registro completo de su información en la base de datos.

Para esta investigación se utilizó una base de datos secundaria, obtenida del Servicio de Radioterapia de CAS y anonimizada, por lo cual no se obtuvo ningún dato de identificación de los pacientes involucrados. Esta base de datos únicamente incluye el cáncer primario y fecha de inicio de tratamiento, a la cual se le agregó sexo y fecha de defunción o fecha de última consulta, lo cual se recabó a través del médico tratante del Servicio de Radioterapia de CAS. A partir de estos registros se obtuvo una estimación de la supervivencia de los pacientes con MC a través de análisis estadísticos, junto con esto se analizaron correlaciones entre el sexo y cáncer primario de los pacientes. El *outcome* de esta investigación sería, por lo tanto, el tiempo en meses de supervivencia de los sujetos.

Se utilizó el programa SPSS para realizar los análisis estadísticos y crear los gráficos. Se ocupó la prueba Kaplan-Meier para calcular el tiempo de supervivencia de los pacientes con MC tratados con radioterapia paliativa entre los años 2000-2017. Para determinar la significancia al comparar la supervivencia con el sexo y cáncer primario se usaron las pruebas Log Rank, Breslow y Tarone-Ware, y se consideró como diferencia estadísticamente significativa valores bajo 0,05. El tiempo de supervivencia se midió en meses, considerando un mes como 30 días.

La investigación cuenta con el Acta de Aprobación del Comité de Ética de Investigación de la Universidad del Desarrollo, que estipula que no existen riesgos asociados atribuibles directamente a la intervención del estudio y existe protección a los individuos en cuanto a población vulnerable y confidencialidad de datos.

RESULTADO

Según la información proporcionada por la base de datos de Radioterapia CAS, la distribución de origen primario de MC tratados con radioterapia holocraneana es la siguiente: cáncer pulmonar (54,4%), de mama (19,3%), gastrointestinal (10,5%), sistema urinario (5,3%), melanoma (4,4%), desconocido (2,6%), cerebral (1,8%), ovario y fosa nasal (0,9%) (Tabla 1).

Tabla 1: Distribución de los sujetos según tipo de cáncer primario

Cáncer primario	Número de pacientes	%
Pulmón	62	54,4
Mama	22	19,3
Gastrointestinal	12	10,5
Sistema urinario	6	5,3
Melanoma	5	4,4
Desconocido	3	2,6
Cerebral	2	1,8
Ovario y Fosa nasal	1	0,9

La mediana de la supervivencia de todos los pacientes del estudio según la prueba Kaplan-Meier fue de 9,6 meses (Figura 1). El error típico de estos datos fue de 2,1 meses. Al segmentar la muestra por sexo, se observó que la mediana para los hombres es de 9,7 meses y para las mujeres, 10,4 meses (Figura 2).

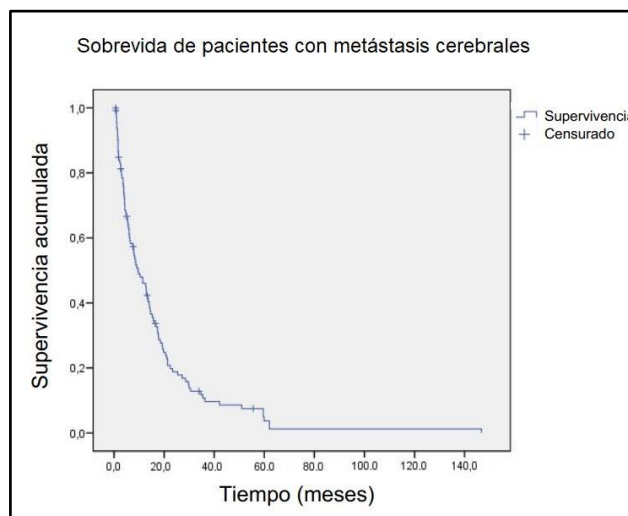


Figura 1. Curva Kaplan-Meier muestra el tiempo de supervivencia en meses de pacientes con MC

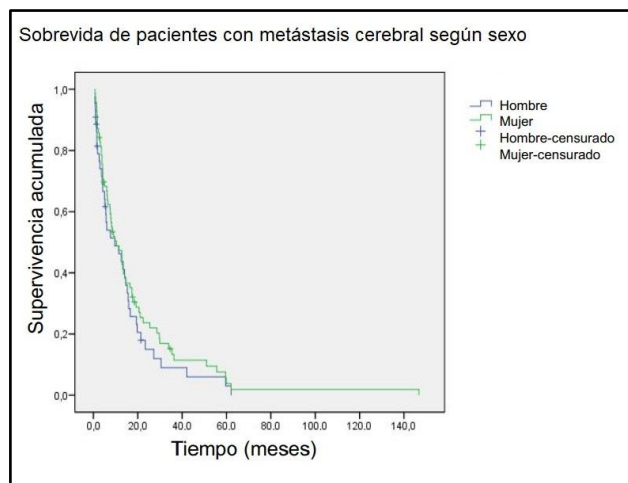


Figura 2. Curvas de supervivencia de hombres (azul) y mujeres (verde). Ambos grupos no presentan una diferencia significativa de tiempo de supervivencia, según las



pruebas Log Rank, Breslow y Tarone-Ware, se considera significativo $p < 0,05$

Al correlacionar los datos en relación al sexo, se emplearon las pruebas de significancia de Log Rank, Breslow y Tarone-Ware, dando estos como resultado $p = 0,326$, $0,374$ y $0,350$, respectivamente. Al ser la significancia mayor a $0,05$, se puede concluir que la sobrevida es estadísticamente equivalente para hombres y mujeres.

En relación al cáncer primario, se utilizaron las mismas pruebas de significancia ya mencionadas para comparar la sobrevida de pacientes con cáncer primario pulmonar y mamario, patologías que derivaron en MC en mayor frecuencia en los pacientes de este estudio y las únicas que cumplen con una muestra suficiente para hacer una comparación. La mediana de sobrevida de cáncer primario de pulmón fue de 9 meses y de mama $12,9$ (Figura 3). Los resultados de la significancia para esto fueron: Log Rank $p = 0,261$, Breslow $p = 0,434$ y Tarone-Ware $p = 0,365$. Al ser las significancias mayores a $0,05$, las diferencias de mediana de sobrevida de cáncer primario de mama y pulmonar no son estadísticamente significativas y su diferencia no es considerable.

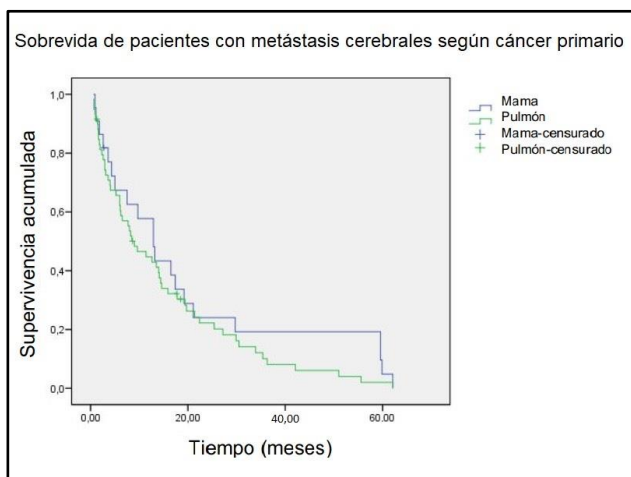


Figura 3. Curvas de supervivencia de pacientes con MC según cáncer primario, mama (azul) y pulmón (verde). Ambos grupos no presentan una diferencia significativa de tiempo de sobrevida, según las pruebas Log Rank, Breslow y Tarone-Ware. Se considera significativo $p < 0,05$

DISCUSIÓN

Según los resultados obtenidos, la mediana de sobrevida en CAS fue de $9,6$ meses. Se utilizó como medida estadística la mediana y no otros indicadores de tendencia central, porque los datos disponibles para el estudio eran muy dispersos y había datos particulares que presentaban un tiempo de sobrevida muy alto o muy bajo, que sesgaban el promedio y, por tanto, no era un indicador adecuado del tiempo de sobrevida.

Es importante mencionar que el tiempo de sobrevida es un análisis complejo debido a que

existen múltiples factores que influyen en este, como podrían ser las dosis y fracciones de radioterapia recibida, el tiempo de tratamiento, comorbilidad, uso de otras terapias como quimioterapia, cirugía, y otros fármacos.

Con respecto a los resultados, no se observan diferencias significativas en la curva de sobrevida entre ambos sexos. Sin embargo, existe literatura que, a diferencia de este estudio, indica al sexo masculino como factor pronóstico negativo para la sobrevida de pacientes con metástasis cerebrales⁸.

Debido a la baja cantidad de sujetos por cada cáncer primario, el tamaño muestral no es suficiente para realizar la comparación de sobrevida respecto del origen del tumor primario, a excepción de los cánceres primarios de pulmón y de mama, en los cuales no se vio una diferencia significativa en el tiempo de sobrevida.

Las fuentes de error del estudio, que podrían haber alterado los datos, son errores de registro en la base de datos (por ejemplo, en fechas mal registradas), errores de cálculo estadístico, ausencia de un protocolo al registrar el diagnóstico en la base de datos, y falta de datos en algunos parámetros que impiden obtener conclusiones significativas con respecto a estos.

Como alternativa metodológica se considera que el diseño de estudio ideal para esta investigación sería un estudio prospectivo de largo plazo, con seguimiento de los pacientes y que involucre una base de datos propia, que incluya todos los parámetros que podrían influir sobre la sobrevida de estos pacientes, y un registro riguroso de datos.

Como limitaciones de este estudio se puede nombrar la utilización de una población proveniente de un centro de salud específico al que acude una población determinada. Esto impide extrapolar los resultados a pacientes con MC tratados en otros centros de salud. Por este mismo motivo, sería relevante la generación de nuevos estudios que incluyan más centros de salud, quizás incluso a nivel regional o nacional, que permitan evaluar los distintos parámetros que pudieran influir en la sobrevida de estos pacientes, como, por ejemplo, la técnica o los equipos utilizados, los sistemas de inmovilización involucrados y tantas otras variables de difícil detalle.

Una observación importante respecto de la realización de este estudio, tiene que ver con las diferentes instancias y procesos que debieron ser aprobadas para su realización. La legislación chilena es muy estricta respecto al resguardo de datos personales, estipulada en la Ley 19.628 sobre Protección de la Vida Privada¹¹ y la Ley 20.584 sobre Derechos y Deberes de las Personas en relación con Acciones Vinculadas a su Atención en Salud¹², que busca proteger a las personas. Debido a que este tipo de investigación implica la revisión de datos sensibles de personas que están resguardadas por estas leyes,



los estudiantes involucrados en el trabajo no pudieron participar en la obtención de datos que se encontraban en fichas o historiales clínicos, lo que, en consecuencia, puede influir en la calidad de los datos disponibles para el análisis.

CONCLUSIÓN

Con todas las consideraciones previamente descritas, se puede concluir que la sobrevida estimada de pacientes tratados por MC con radioterapia holocraneana en CAS tienen una sobrevida estimada de 9,6 meses, no pudiendo identificar diferencias estadísticamente significativas por el tipo de cáncer primario ni por el sexo del paciente.

Este trabajo fue de gran importancia para la formación de pregrado de los autores, ya que pudieron tener un primer acercamiento a lo que es la realización y publicación de un trabajo de investigación, aportando experiencia y conocimiento de revisión de bibliografía, aspectos bioéticos, análisis de datos y normas de publicación, entre otras. Junto a esto, este estudio reveló datos importantes para el servicio de Radioterapia de CAS, permitiendo actualizar información del centro e identificar nuevos problemas a ser investigados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Besa P. Radioterapia externa: Lo que el médico general debe saber. *Rev Med Clin Condes* [Internet]. 2013 [citado el 28 de junio de 2020];24(4):705-15. Disponible en: https://www.clinicalascondes.cl/Dev_CLC/media/Imagenes/PDF%20revista%20m%C3%A9dica/2013/4%20julio/17_Dr.-Pelayo-Besa-De-C.pdf
- Perez-Larraya J, Hildebrand J. Brain metastases. *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. 2014 [citado el 28 de junio de 2020];121(77):1143-57. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4088-7.00077-8>
- Chinnaiyan P, McTyre E, Scott J. Whole brain radiotherapy for brain metastasis. *Surg Neurol Int* [Internet]. 2013. [citado el 15 de abril de 2020];4(5):236. Disponible en: <https://doi.org/10.4103/2152-7806.111301>
- Brown PD, Ahluwalia MS, Khan OH, Asher AL, Wefel J, Gondi V. Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases: Evolution or Revolution? *J Clin Oncol* [Internet]. 2018 [citado el 15 de abril de 2020];36(5):483-91. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/jco.2017.75.9589>
- Contreras LE. Epidemiología de tumores cerebrales. *Rev Méd Clín Condes* [Internet]. 2017 [citado el 15 de abril de 2020];28(3):332-38. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2017.05.001>
- Achrol AS, Rennert RC, Anders C, Soffiatti R, Ahluwalia M, Nayak L, et al. Brain metastases. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2019 [citado el 28 de junio de 2020];5(5). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0055-y>
- Ostrom QT, Wright CH, Barnholtz-Sloan JS. Brain metastases: epidemiology. *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. 2018 [citado el 15 de abril de 2020];27-42. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-811161-1.00002-5>
- Nieder C, Norum J, Hintz M, Grosu AL. Short Survival Time after Palliative whole Brain Radiotherapy: Can We Predict Potential Overtreatment by Use of a Nomogram? *J Cancer* [Internet]. 2017 [citado el 15 de abril de 2020];8(9):1525-9. Disponible en: [doi:10.7150/jca.18600](https://doi.org/10.7150/jca.18600).
- El Shafie RA, Celik A, Weber D, Schmitt D, Lang K, König L, et al. A matched-pair analysis comparing stereotactic radiosurgery with whole-brain radiotherapy for patients with multiple brain metastases. *J Neurooncol* [Internet]. 2020 [citado el 15 de abril de 2020];147:607-18. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03447-2>
- Stelzer K. Epidemiology and prognosis of brain metastases. *Surg Neurol Int* [Internet]. 2013 [citado el 15 de abril de 2020];4(5):192. Disponible en: <https://doi.org/10.4103/2152-7806.111296>
- Ministerio Secretaría General de la Presidencia. Ley 19.628. Sobre Protección de la Vida Privada [Internet]. Santiago, Chile: Biblioteca del Congreso Nacional; 2012 [citado el 15 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=141599>
- Superintendencia de Salud. Ley 20.584 sobre Derechos y Deberes de las Personas en relación con Acciones Vinculadas a su Atención en Salud [Internet]. Santiago, Chile: MINSAL; 2020 [citado el 15 de abril de 2020]. Disponible en: <http://www.supersalud.gob.cl/consultas/667/w3-propertyvalue-4185.html>

