

Tratamiento médico de las metástasis óseas en cáncer de pulmón

M. MAJEM, P. GALLARDO MELO

Servicio de Oncología Médica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

RESUMEN

Las metástasis óseas representan la forma de diseminación más frecuente en cáncer de pulmón. Su diagnóstico puede dar lugar a una serie de eventos relacionados con el esqueleto (SRE), tales como fracturas óseas, hipercalcemia maligna o compresión medular, todos ellos relacionados con una pérdida de la independencia funcional y un aumento de la mortalidad. La evolución de nuevas técnicas de imagen, como el PET-TC, permite un diagnóstico más preciso de esta entidad, cuyo manejo interdisciplinar engloba la cirugía, la radioterapia y los inhibidores de la resorción ósea, además del tratamiento sistémico de la enfermedad. El incremento de la supervivencia global en el cáncer de pulmón durante la última década refuerza la necesidad de revisar un manejo con el potencial de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

PALABRAS CLAVE: Metástasis óseas. Cáncer de pulmón. Fractura ósea. Compresión medular.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón (CP) es el tumor que mayor mortalidad ocasiona en los países desarrollados. Predominante en hombres, se estima que durante el año 2020 se diagnosticarán 29 638 nuevos casos en España (1). Sin embargo, se espera un notable incremento de la incidencia y de la mortalidad en mujeres durante la próxima década.

La clasificación anatomopatológica tiene importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas en la enferme-

ABSTRACT

Bone metastases represent the most frequent distant spread in lung cancer. Its diagnosis can lead to a series of skeletal-related events (SREs), such as bone fractures, malignant hypercalcemia or spinal cord compression, all of them related to a loss of functional independence and an increase in overall mortality. The evolution of new imaging techniques such as PET-CT allows a more precise diagnosis, whose interdisciplinary management includes surgery, radiotherapy, bone resorption inhibitors, together with cancer treatment itself. The increase in overall survival in lung cancer over the past decade reinforces the need to review a management with the potential to improve the quality of life of these patients.

KEYWORDS: Bone metastasis. Lung cancer. Bone fracture. Spinal cord compression.

dad. El cáncer de pulmón microcítico (CPM) representa cerca del 15 % del total de nuevos diagnósticos, más relacionados y con peor pronóstico con el tabaquismo (2). Por su parte, el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) representa el 85 % restante. Durante los últimos años, la mejoría en las técnicas diagnósticas y la introducción de biomarcadores específicos han permitido el desarrollo de nuevas terapias farmacológicas, que globalmente han supuesto una mejoría en la supervivencia del paciente afectado de cáncer de pulmón, especialmente en su variante CPNM.

Las metástasis óseas representan la diseminación a distancia más frecuente en el cáncer de pulmón (3). Durante los últimos años, la incorporación de técnicas de imagen como la tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodesoxiglucosa (PET-TC con 18F-FDG) ha permitido un diagnóstico más preciso de las metástasis óseas, que actualmente se describe inicialmente en un 20-30 % de los pacientes afectados de CPNM avanzado, hasta alcanzar el 35-40 % durante el curso de la enfermedad (4). Un análisis de la SEER database (5) con más de 100000 pacientes con metástasis óseas describió este hallazgo en un 23,19 % de los pacientes afectados de CPM, frente a un 20,28 % en adenocarcinomas y un 8,44 % en carcinomas escamosos.

De acuerdo a un estudio retrospectivo de 259 pacientes con CPNM (6), la columna vertebral es la localización más frecuente (50 %), seguida de las costillas (27,1 %), el ilion (10 %), el sacro (7,1 %), el fémur (5,7 %), el húmero, la escápula y el esternón (2,9 %).

La presencia de metástasis óseas al diagnóstico del cáncer de pulmón se correlaciona con una peor supervivencia, y el pronóstico de pacientes con metástasis a nivel apendicular es peor que en pacientes con metástasis en un hueso axial únicamente.

Los factores que se han relacionado con un mejor pronóstico de las M1 óseas son la edad < 60 años, el tratamiento sistémico, la histología de CPNM frente a CPM y la cirugía de la metástasis ósea.

Este hallazgo incrementa el riesgo de aparición de una serie de complicaciones o de eventos relacionados con el esqueleto (SRE, por sus siglas en inglés: *skeletal-related events*), tales como las fracturas patológicas, la compresión medular, la hipercalcemia maligna o la necesidad de cirugía o radioterapia. Todas ellas suponen un impacto negativo en el curso de la enfermedad, lo que condiciona un incremento de la morbilidad y de la pérdida de la independencia funcional, así como peor calidad de vida y, finalmente, menos supervivencia, con una expectativa de vida inferior a un año para este grupo de pacientes (7,8). Su hallazgo también se relaciona con un aumento del coste económico que supone la enfermedad para el sistema sanitario, que puede llegar a incrementarse hasta un 190 % (9).

En un contexto en el que aumenta la supervivencia global por cáncer de pulmón, revisar el manejo de las metástasis óseas cobra especial relevancia como herramienta para mejorar la calidad de vida de los pacientes durante el curso de la enfermedad.

FISIOPATOLOGÍA

La remodelación ósea implica un recambio continuo entre la función de los osteoclastos, encargados de la resorción ósea, y los osteoblastos, células formadoras de matriz. La presencia de metástasis óseas altera dicho

equilibrio mediante señales recíprocas entre el tumor y el microambiente óseo.

La resorción ósea se incrementa debido a la liberación de diversas enzimas por parte de las células tumorales, como el receptor activador del factor nuclear κ B (conocido como RANK), interleucinas (IL1, IL6), la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP), o la proteína inflamatoria de macrófagos 1- α (10), capaces de estimular la actividad de osteoblastos y osteoclastos. A su vez, los osteoclastos liberan factores de crecimiento, como el factor de crecimiento transformante β (TGF β), y el factor de crecimiento insulinoide 1 (IGF-1) de la matriz ósea, que estimulan la producción de PTHrP y promueven el crecimiento tumoral. La secreción de PTHrP incrementa la actividad osteoclástica y la reabsorción de calcio a nivel renal, relacionada con la hipercalcemia maligna (11).

Las células tumorales logran activar los precursores de los osteoclastos (preosteoclastos) mediante la osteoclastogénesis. Este proceso se encuentra regulado por la unión del receptor activador de factor nuclear κ B (RANK) y el ligando del receptor activador del factor nuclear κ B (RANKL). La unión del RANKL a su receptor (RANK) promueve la activación de la vía de señalización intracelular NF- κ B y, como resultado, genera la diferenciación de los preosteoclastos en osteoclastos maduros, facilitando la resorción de hueso.

Por su parte, la estimulación de los osteoblastos da lugar a un proceso de osteogénesis y secreción de factores estimuladores de la matriz, con formación de un tejido aberrante que reduce la integridad y la estabilidad del hueso sano (12), lo que incrementa el riesgo de fractura ósea.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La presentación clínica de las metástasis óseas se caracteriza por la presencia de dolor, fracturas patológicas, hipercalcemia y compresión medular.

DOLOR

El dolor constituye el primer síntoma de las metástasis óseas en el 80 % de los pacientes con cáncer de pulmón (13). Prácticamente todos los pacientes afectados presentarán dolor en algún momento de la enfermedad (14). En la mayoría de casos, el dolor está relacionado con la resorción ósea osteoclástica, si bien su origen puede ser óseo (por invasión directa, microfracturas o afectación del periostio) o por compresión nerviosa o muscular.

Dado que la corteza y la médula ósea no tienen terminaciones nerviosas, el dolor se deriva de la estimulación de los receptores del periostio y del endostio (15).

Se trata principalmente de un dolor somático (nociceptivo), al que puede añadirse un componente neuropático o visceral. Asimismo, en el contexto de esta entidad se ha descrito un subtipo de dolor asociado a la metástasis ósea llamado “incidental”, que se manifiesta como una exacerbación de dolor intenso, lancinante y de intensidad creciente en pocos minutos, relacionado con el movimiento o con una actividad específica.

FRACTURAS PATOLÓGICAS

La fractura patológica puede ser la primera manifestación de metástasis ósea. La destrucción del hueso cortical sano por parte de las células tumorales provoca una interrupción trabecular, microfracturas y, en última instancia, una disminución de la capacidad para soportar peso que puede conducir a una pérdida total de la integridad ósea. Su frecuencia es mayor en los cuerpos vertebrales o en la región proximal de huesos largos, y pueden producirse de manera espontánea o de forma secundaria a un sobreesfuerzo, especialmente en las metástasis osteolíticas.

Dado que su aparición comporta una pérdida de funcionalidad y de calidad de vida, resulta fundamental realizar un diagnóstico precoz y una prevención adecuada.

HIPERCALCEMIA

La hipercalcemia se define como una elevación del calcio sérico por encima de 10,5 mg/dL, aunque los síntomas suelen aparecer cuando los valores superan los 12 mg/dL, con una correlación positiva entre concentración sérica y gravedad. Hasta un tercio de los pacientes pueden presentar hipercalcemia durante el transcurso de su enfermedad. Es más frecuente en la histología escamosa y en el contexto de lesiones osteolíticas.

Las manifestaciones clínicas de la hipercalcemia incluyen síntomas como las náuseas, los vómitos, el estreñimiento, la deshidratación, la poliuria y la confusión, y puede acabar con coma y muerte. En la mayoría de los casos, su etiología se relaciona con la secreción tumoral de factores estimuladores de la resorción ósea osteoclástica y con el aumento de la reabsorción de calcio a nivel tubular renal, ambos favorecidos por la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP). Así pues, es posible el diagnóstico de hipercalcemia tumoral, a pesar de que el número de metástasis óseas sea reducido, e incluso, en algunos casos, la producción de péptidos paratiroideos puede preceder al diagnóstico inicial de las metástasis óseas.

La hipercalcemia se asocia a hipercalciuria, poliuria y a una depleción del volumen de plasma que da lugar a deshidratación y a disfunción renal, lo que a su vez conlleva un nuevo incremento del calcio sérico. Una vez establecida, su tratamiento se basa en la administración

de fluidoterapia intensiva y en un aumento de la calciuria mediante diuréticos del asa (furosemida 40 mg vía endovenosa cada 12-24 horas) (16). Los bifosfonatos, una vez asegurada una correcta hidratación y función renal, pueden resultar efectivos a la hora de normalizar los niveles séricos tras las primeras 48 horas.

COMPRESIÓN MEDULAR

La compresión medular puede desencadenar la pérdida de la capacidad de deambulación, con un impacto considerable en la calidad de vida. El inicio de los síntomas puede ser insidioso, con aparición de disestesias, debilidad o un dolor que típicamente exagera con el decúbito y mejora con la sedestación. A medida que la compresión mecánica progresa, la debilidad de las extremidades, la alteración de los esfínteres y la pérdida sensorial se establecen rápidamente.

Ante la sospecha de compresión medular, el diagnóstico y el tratamiento precoz son fundamentales a la hora de evitar secuelas neurológicas irreversibles, como la parálisis y la pérdida de funcionalidad, puesto que más allá de las primeras 48 horas tras establecerse el cuadro, la recuperación funcional es infrecuente.

El manejo inicial se basa en la estabilización de la columna vertebral, corticoesteroides a altas dosis para reducir el edema asociado y valoración urgente de cirugía o radioterapia descompresiva.

DIAGNÓSTICO

Las herramientas más utilizadas en el diagnóstico de metástasis óseas comprenden la radiografía simple, la tomografía computarizada (TAC), la resonancia magnética nuclear (RMN), la gammagrafía ósea y, más recientemente, la PET-TC con 18F-FDG.

La radiografía simple, por su rapidez y bajo coste, constituye a menudo una opción preferente en el diagnóstico inicial. Sin embargo, su sensibilidad es baja (44-50 %) (18) y su alcance, local o regional. La gammagrafía ósea consigue un alcance corporal completo, e incrementa de forma moderada la sensibilidad (62-100 %). La presencia de inflamación, traumatismo o zonas de activación osteoblástica de características benignas a menudo constituyen causas de falsos positivos.

La TAC constituye en ocasiones una prueba diagnóstica de elección debido a su alta sensibilidad (71-100 %), accesibilidad y a su coste económico respecto a otras técnicas. La resonancia magnética, por su parte, posee una alta sensibilidad (82-100 %) y especificidad (73-100 %), con un coste económico y logístico mayor. La presencia de lesiones exclusivamente corticales puede constituir una causa de falsos negativos, y el alcance de esta prueba es regional.

Por último, la PET-TC con 18F-FDG emerge en los últimos años como una prueba diagnóstica cada vez más extendida, con una sensibilidad y una especificidad superiores a la gammagrafía ósea (sensibilidad y especificidad del 94,3 % frente a 78,1 % ($p = 0,001$) y 98,8 % frente al 97,4 %, respectivamente ($p = 0,006$) (19). Sus principales limitaciones se basan en la logística requerida, así como en la existencia de falsos positivos.

La tabla I resume las características de las diferentes técnicas diagnósticas.

Existen una serie de marcadores analíticos que pueden relacionarse con la presencia de metástasis óseas. Los parámetros más utilizados son la fosfatasa alcalina sérica y la excreción de hidroxiprolina urinaria, puesto que ambas pueden ver sus niveles incrementados como consecuencia de los fenómenos de recambio óseo. Su utilidad diagnóstica se ve limitada por una baja especificidad, dado que pueden verse alteradas en numerosas patologías concomitantes (hepatopatías, hiperparatiroidismo y enfermedad de Paget o acromegalia, entre otras). Su uso en la práctica clínica es muy limitado.

TRATAMIENTO

El manejo de las metástasis óseas requiere un enfoque multidisciplinar, que incluye el tratamiento farmacológico, la administración de radioterapia y la cirugía. El objetivo es alcanzar la paliación sintomática a través del control del dolor y la preservación de la integridad y de la funcionalidad ósea. La enfermedad oligometastásica generalmente se maneja con cirugía o radioterapia, mientras que la enfermedad diseminada a menudo requiere, además, un tratamiento sistémico con bifosfonatos o anti-RANK, o la propia terapia oncológica.

TRATAMIENTO ANALGÉSICO

El tratamiento sintomático de las metástasis óseas requiere el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o paracetamol como analgesia inicial ante dolor de intensidad leve. Los analgésicos opioides se clasifican según su dosificación y su capacidad para controlar el dolor de leve a moderado (tramadol o codeína, 2.º escalón de la OMS) y los utilizados para el dolor moderado a intenso (morfina, metadona, oxicodona, fentanilo y tapentadol). La gabapentina y los antidepresivos tricíclicos poseen utilidad como coadyuvantes en el dolor neuropático (20). En la práctica habitual, los corticosteroides se utilizan con frecuencia como coanalgésicos en esta entidad, aunque su eficacia en el control del dolor no ha sido totalmente establecida (21).

El tratamiento analgésico suele utilizarse en combinación con un tratamiento sistémico o local, como la cirugía o la radioterapia (22).

TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA

El tratamiento con radioterapia constituye uno de los tratamientos paliativos más utilizados. Se realiza principalmente para aliviar el dolor y prevenir la aparición de fracturas patológicas o compresión medular.

Su efecto se basa en la necrosis tumoral, que permite controlar el dolor y, más tardíamente, la recalcificación del tejido sano, su recuperación funcional y la prevención de eventos relacionados con el esqueleto (SRE). La dosis prescrita y el fraccionamiento varían según la indicación de la radioterapia (23) (Tabla II).

Por su parte, las indicaciones de la radioterapia estereotáctica (*stereotactic body radiation therapy*, SBRT, por sus siglas en inglés) incluyen hasta tres lesiones

TABLA I
CARACTERÍSTICAS DE LAS DIFERENTES TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

<i>Técnica de imagen</i>	<i>Alcance anatómico</i>	<i>Sensibilidad</i>	<i>Especificidad</i>	<i>Coste</i>
Radiografía de tórax (RX)	Local/Regional	44-50 %	-	Bajo
Gammagrafía ósea (GGO)	Completo	78,1 %	97,4 %	Bajo
Tomografía computarizada (TAC)	Regional	71-100 %	-	Moderado
Resonancia magnética (RM)	Regional	82-100 %	73-100 %	Alto
Tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodesoxiglucosa (PET-TC con 18F-FDG)	Completo	94,3 %	98,8 %	Alto

TABLA II
DOSIS Y FRACCIONAMIENTO SEGÚN INDICACIÓN

<i>Clínica</i>	<i>Modalidad</i>	<i>Dosis de RT</i>	<i>Fracciones</i>
Metástasis óseas dolorosas	3D-CRT	8 Gy	1
	SBRT	15-24 Gy 18-36 Gy	1 3-6
Fracturas patológicas	3D-CRT	20 Gy	5
		30 Gy	10 Gy
Compresión medular	3D-CRT	20 Gy	5
		30 Gy	10
		8 Gy	1
Reirradiación	3D-CRT	8 Gy	1
	SBRT	10-30 Gy	1-5

vertebrales menores de 5 cm. La compresión medular sintomática constituye una contraindicación para esta modalidad de tratamiento.

Radioterapia como tratamiento del dolor por metástasis óseas

Un metaanálisis publicado en 2007 (24) y actualizado en 2011 (25) que englobó un conjunto de 25 ensayos clínicos aleatorizados evidenció que las tasas de respuesta en el control del dolor secundario a metástasis óseas eran similares tanto para la dosis única como para la dosis fraccionada; la tasa de respuesta parcial fue del 60 % frente al 61 %, respectivamente; la tasa de respuesta completa, del 23 % para la dosis única y del 24 % para la fraccionada. Globalmente, la respuesta fue del 60 %. Si bien la toxicidad fue menor en el grupo de dosis única, la necesidad de retratamiento también fue significativamente mayor, por lo que debería individualizarse cada paciente en función de una serie de variables como la intención del tratamiento, las comorbilidades existentes y la supervivencia esperada.

Radioterapia como tratamiento de la fractura patológica

El tratamiento recomendado es la administración de una dosis de 20-30 Gy en 5-10 fracciones en pacientes con riesgo de fracturas patológicas para intentar una reducción del tamaño tumoral antes del abordaje quirúrgico. Cuando el objetivo del tratamiento es la reducción de la lesión y el control del dolor por una lesión ósea asociada con una gran masa de partes blandas, no existe una recomendación de fraccionamiento de dosis (Tabla II).

En aquellas fracturas patológicas de huesos largos que hayan requerido de osteosíntesis estabilizadora en su manejo inicial, la radioterapia tras la cirugía constituye una herramienta eficaz a la hora de inducir la remineralización del hueso fracturado y estabilizar la prótesis osteosintética.

Radioterapia como tratamiento de la compresión medular

La radioterapia, la cirugía o la combinación de ambos tratamientos constituyen el tratamiento de la compresión medular. La evidencia actual posiciona la cirugía descompresiva seguida de la radioterapia posoperatoria como una estrategia superior a la radioterapia exclusiva (26). Sin embargo, únicamente el 10-15 % de los pacientes son candidatos a cirugía descompresiva de entrada, ya que muchos de ellos presentan múltiples comorbilidades (17), un mal control de la enfermedad oncológica, múltiples metástasis óseas vertebrales o, en general, un pronóstico sombrío, por lo que su tratamiento se basa únicamente en la radioterapia.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El objetivo del tratamiento quirúrgico en la enfermedad diseminada ósea se basa en prevenir o restaurar la pérdida de funcionalidad y de dolor asociada a los SRE. Su indicación abarca tanto las fracturas patológicas como las lesiones óseas de elevado riesgo, o en las que se espera una pobre respuesta a la radioterapia (27). Dado que se trata de un procedimiento no exento de complicaciones, es fundamental realizar una adecuada valoración previa del paciente, de sus comorbilidades, de la posibilidad de retrasar el tratamiento sistémico y del pronóstico global.

En cuanto al procedimiento, en el esqueleto axial generalmente se emplean placas y clavos endomedulares para las lesiones diafisarias, mientras que las localizadas en epífisis o metáfisis pueden requerir prótesis articulares. La columna vertebral es una de las localizaciones más frecuentes de metástasis óseas. La cirugía está especialmente indicada ante la aparición de un déficit neurológico agudo o cuando existe una inestabilidad segmentaria de la columna (28). Su técnica se basa en la resección del tejido tumoral, en la liberación de toda compresión sobre el tejido medular y en la fijación interna mediante osteosíntesis vertebrales asociadas a injertos óseos por vías de abordaje anterior o posterior.

TRATAMIENTO SISTÉMICO

Bifosfonatos

Los bifosfonatos son una herramienta eficaz en el manejo de las metástasis óseas de diferentes tipos de tumores. Se trata de compuestos sintéticos, análogos del pirofosfato endógeno, que se depositan en las superficies óseas poco después de su absorción, con una eliminación predominantemente renal. Su clasificación depende de la presencia de un grupo nitrogenado. Aquellos que no lo poseen se denominan de primera generación (ausencia de etidronato, clodronato o tiludronato), mientras que aquellos que lo poseen se denominan de segunda o tercera generación (pamidronato, alendronato, ibandronato, risedronato y zoledronato).

Este grupo de fármacos reduce la actividad de los osteoclastos al interrumpir la vía metabólica del mevalonato e inhibir la maduración de sus células precursoras y la liberación de citocinas por parte de los macrófagos. Tras su depósito en la superficie ósea, son internalizados por los osteoclastos, lo que reduce su capacidad total para favorecer la resorción ósea. Durante la última década se evalúan además sus propiedades a la hora de inhibir la proliferación celular tumoral, inducir su apoptosis y presentar una acción sinérgica con determinados grupos de fármacos citostáticos (29).

Diversos bifosfonatos se han utilizado en el manejo de las metástasis óseas oncológicas, aunque el zoledronato es el que presenta una mayor evidencia en cáncer de pulmón, especialmente en CPNM. Un estudio doble ciego comparó la eficacia de zoledronato contra placebo en la aparición de SRE en cáncer de pulmón y en otros tumores sólidos (30). Se incluyeron 773 pacientes, de los que 378 presentaban CPNM y 58, CPM.

El estudio demostró un beneficio significativo a favor de zoledronato, con una reducción en la aparición de SRE tanto a 9 meses (38 frente a 47 %; $p = 0,039$) como a 21 meses (39 frente a 48 %; $p = 0,039$). Asimismo, se demostró que el zoledronato aumentó de forma significativa el tiempo hasta la aparición del primer SRE. De forma glo-

bal, el zoledronato redujo el riesgo de aparición de SRE un 31 % frente a placebo ($RR = 0,693$, $p = 0,003$). La administración del zoledronato se toleró bien en el grupo de intervención. Las náuseas, la disnea, la hipocalcemia y el dolor óseo durante la infusión fueron los efectos secundarios más reportados, todos ellos manejables.

La dosis recomendada es de 4 mg IV. Dado que la excreción renal es su principal vía de eliminación, se recomienda valorar la función renal antes de la administración del fármaco y ajustar la dosis en los pacientes con una disminución del filtrado glomerular (31).

La osteonecrosis mandibular es un efecto secundario grave, ampliamente descrito en el uso de los bifosfonatos. Su incidencia es baja: se han descrito en un 0,7-12,6 % de los pacientes afectados de metástasis óseas (32). La duración prolongada del tratamiento y una mala higiene dental son los principales factores de riesgo en su aparición. La prevención es la herramienta más importante y se recomienda una valoración odontológica antes del inicio del tratamiento. Una vez establecido el cuadro, el tratamiento puede incluir un manejo conservador, antibioterapia o cirugía, en función de la gravedad y de la valoración por un equipo multidisciplinar.

Denosumab

El sistema RANK-RANKL juega un papel fundamental en la función de los osteoclastos y, por tanto, en el desarrollo y en la progresión de metástasis óseas. La actividad mediada por el sistema RANKL favorece la resorción y la destrucción ósea local, con un incremento de los SER (33). Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une y neutraliza a RANKL, lo que inhibe así la función de los osteoclastos.

En un estudio de fase III de no inferioridad que comparó denosumab frente a zoledronato en pacientes afectados de metástasis óseas (excluyendo neoplasia de próstata y mama) o mieloma múltiple, denosumab demostró ser no inferior en cuanto a la aparición del primer SRE ($HR = 0,84$, $p = 0,0007$) (34) (Fig. 1). En un análisis posterior, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la superioridad de denosumab para retrasar el tiempo hasta el primer SRE ($p = 0,06$), ni en la supervivencia global ($HR = 0,95$, $p = 0,43$) o en la supervivencia libre de progresión ($HR = 1,00$, $p = 1,0$).

En cuanto al perfil de seguridad, la hipocalcemia fue más frecuente en el grupo de denosumab (10,8 %) frente al ácido zoledrónico (5,8 %), a pesar de que en ambos casos las complicaciones asociadas a su aparición fueron manejables. La incidencia de osteonecrosis mandibular fue baja y sin diferencias relevantes en ambos grupos durante el primer año (0,5 %, denosumab; 0,6 %, ácido zoledrónico). A diferencia de zoledronato, denosumab no requiere ajuste de dosis por insuficiencia renal (35).

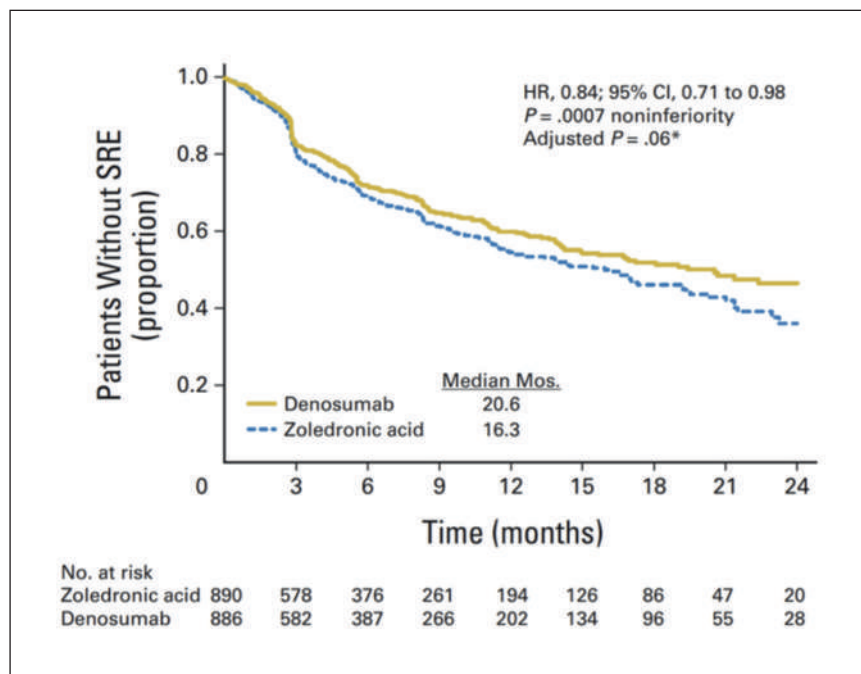


Fig. 1. Tiempo hasta la aparición del primer evento relacionado con el esqueleto (SRE).

En un análisis de subgrupos publicado posteriormente, se evaluó la supervivencia global de los pacientes con cáncer de pulmón (CPNM y CPM) (36). Con una población de 811 pacientes, la administración de denosumab se asoció a un beneficio significativo en supervivencia global en cáncer de pulmón con cualquier histología (8,9 frente a 7,7 meses; HR = 0,80) y con un mayor beneficio en histología escamosa (8,6 frente a 6,4 meses, HR 0,68; $p = 0,035$). El beneficio en la supervivencia global podría ser secundario a la estrecha relación entre las células tumorales y el microambiente óseo, en el que las células tumorales secretan factores que estimulan la vía RANKL y, a su vez, la activación de los osteoclastos promueve las lesiones osteolíticas y la liberación de factores de crecimiento tumoral (37).

Recientemente se publicaron los resultados del estudio SPLENDOR (38), un ensayo clínico de fase III que evaluó la adición de denosumab al tratamiento de primera línea en 514 pacientes con CPNM. No se encontraron diferencias en supervivencia en el global de pacientes ni en el subgrupo con metástasis óseas.

Quimioterapia

La quimioterapia basada en platino continúa siendo una de las principales herramientas terapéuticas en cáncer de pulmón, tanto en CPNM como en CPM. Los factores de riesgo para la aparición de SRE en pacientes con CPNM y metástasis óseas tratados con quimioterapia son el género masculino (HR 1,44; 0,98-2,11),

el estado funcional ECOG > 2 (HR 2,21, 0,97-5,03) y la presencia de metástasis óseas múltiples (HR 4,43, 2,91-6,76) (39). Una revisión de 202 pacientes con cáncer de pulmón y metástasis óseas demostró que recibir quimioterapia era un factor independiente de buen pronóstico (40).

Terapias dirigidas

El factor de crecimiento epidérmico (EGF, por sus siglas en inglés) constituye una importante vía de regulación del crecimiento y de diferenciación celular. Su alteración, mediante la activación del receptor de crecimiento epidérmico (EGFR), puede dar lugar a una pérdida del normal equilibrio entre osteoblastos y osteoclastos, a un incremento de la proliferación tumoral ósea y al desarrollo del microambiente tumoral (41).

Los inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR-TKI) representan en la actualidad el tratamiento de primera línea en CPNM EGFR mutado con mutaciones de sensibilidad a los EGFR-TKI. Este grupo de fármacos interfiere en el proceso de diferenciación y activación de los osteoclastos y posee actividad antiangiogénica (42) a través del bloqueo de la producción de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). En este contexto, numerosos estudios han descrito la aparición de reacciones osteoblásticas inherentes a la propia acción terapéutica durante el tratamiento con inhibidores de EGFR (43), un fenómeno que no debe considerarse progresión de la enfermedad por sí mismo (44).

A pesar del notable incremento de la supervivencia global y de la supervivencia libre de progresión de los pacientes tratados con inhibidores de EGFR más recientes (45), la presencia de metástasis óseas condiciona un peor pronóstico en pacientes CPNM tratados con inhibidores de primera generación (46).

En el estudio Flaura, no se observaron diferencias en términos de progresión ósea en pacientes tratados con osimertinib o EGFR-TKI de primera generación (47).

Inmunoterapia

En la última década diversos anticuerpos anti-PD1 y anti PD-L1 han demostrado un beneficio significativo en términos de eficacia en cáncer de pulmón, tanto en monoterapia como en combinación con quimioterapia, especialmente en pacientes con CPNM y sobreexpresión de PD-L1. Sin embargo, ninguno de los ensayos clínicos aleatorizados ha reportado datos específicos sobre la eficacia de la inmunoterapia según la presencia de metástasis óseas, por lo que se desconoce su beneficio en pacientes con metástasis óseas.

La médula ósea, como órgano hematopoyético, coordina diferentes vías relacionadas con la inmunidad a través de la regulación de linfocitos T, células dendríticas, células NK o neutrófilos. Un estudio de cohortes (38) analizó la evolución de pacientes afectados de CPNM previamente tratados de etiología escamosa y no escamosa tratados con nivolumab en función de la presencia de metástasis óseas. Los resultados evidenciaron una menor tasa de respuesta en el grupo con metástasis óseas (ORR; cohorte CPNM no escamoso: 12 % frente a 23 %, $p < 0,0001$; cohorte CPNM escamoso: 13 % frente a 22 %, $p = 0,04$), así como una disminución de la supervivencia libre de progresión y de la supervivencia global (SG; cohorte CPNM no escamoso: 7,4 frente a 15,3 meses, $p < 0,0001$; cohorte CPNM escamoso: 5,0 frente a 10,9 meses, $p < 0,0001$), por lo que la presencia de metástasis óseas podría constituir un factor de mal pronóstico en el tratamiento con nivolumab.

CORRESPONDENCIA:

Margarita Majem
Servicio de Oncología Médica
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Carrer de Sant Quintí, 89
08041 Barcelona
e-mail: mmajem@santpau.cat

En la actualidad, se evalúa si el uso de inmunoterapia en combinación con tratamiento antiangiogénico (bevacizumab) podría suponer un avance en el manejo del cáncer de pulmón con metástasis óseas (49).

BIBLIOGRAFÍA

- REDECAN (2020). Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2020. Recuperado desde: https://redecana.org/es/Informe_incidencia_REDECAN_2020.pdf.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424.
- Zhou Y, Yu QF, Peng AF, et al. The risk factors of bone metastases in patients with lung cancer. *Sci Rep* 2017;7(1):8970. DOI: 10.1038/s41598-017-09650-y.
- Santini D, Barni S, Intagliata S, et al. Natural History of Non-Small-Cell Lung Cancer with Bone Metastases. *Sci Rep* 2015;5:18670. DOI: 10.1038/srep18670
- Huang JF, Shen J, Li X, et al. Incidence of patients with bone metastases at diagnosis of solid tumors in adults: a large population-based study. *Ann Transl Med* 2020;8(7):482. DOI: 10.21037/atm.2020.03.55
- Tsuya A, Kurata T, Tamura K, et al. Skeletal metastases in non-small cell lung cancer: a retrospective study. *Lung Cancer* 2007;57(2):229-32.
- Berenson JR, Rajdev L, Broder M. Managing bone complications of solid tumors. *Cancer Biol Ther* 2006;5(9):1086-9.
- Niu YJ, Wen YT, Shen WW, et al. Risk factors for bone metastasis in patients with primary lung cancer: study protocol for a systematic review. *BMJ Open* 2014;4(7). DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005202
- Delea TE, McKiernan JM, Liss M, et al. Impact of skeletal complications on total medical care costs in lung cancer patients with bone metastases. *J Clin Oncol* 2004;22(Suppl.14):6064.
- Soysa NS, Alles N. Osteoclast function and bone-resorbing activity: an overview. *Biochem Biophys Res Commun* 2016;476(3):115-20.
- Hirsh V, Major PP, Lipton A, et al. Zoledronic acid and survival in patients with metastatic bone disease from lung cancer and elevated markers of osteoclast activity. *J Thorac Oncol* 2008;3(3):228-36. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181651c0e
- Saad F, Schulman CC. Role of bisphosphonates in prostate cancer. *Eur Urol* 2004;45:26-34. DOI: 10.1016/j.euro.2003.10.003
- D'Antonio C, Passaro A, Gori B, et al. Bone and brain metastases in lung cancer: recent advances in therapeutic strategies. *Ther Adv Med Oncol* 2014;6(3):101-14.
- Delaney A, Fleetwood-Walker SM, Colvin LA, et al. Translational medicine: cancer pain mechanisms and management. *Br J Anaesth* 2008;101(1):87-94.
- Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain* 1997;69:1-18. DOI: 10.1016/S0304-3959(96)03267-8
- Mirrahimov AE. Hypercalcemia of Malignancy: An Update on Pathogenesis and Management. *N Am J Med Sci* 2015;7(11):483-93.
- Chow E, Zeng L, Salvo N, et al. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24(2):112-24.
- Hamaoka T, Madewell JE, Podoloff DA, et al. Bone imaging in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(14):2942-53.
- Song JW, Oh YM, Shim TS, et al. Efficacy comparison between (18)F-FDG PET/CT and bone scintigraphy in detecting bony metastases of non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009;65(3):333-8. DOI: 10.1016/j.lungcan.2008.12.004
- Fallon MT. Neuropathic pain in cancer. *Br J Anaesth* 2013;111(1):105-11. DOI: 10.1093/bja/aet208
- Watanabe S, Bruera E. Corticosteroids as adjuvant analgesics. *J Pain Symptom Manage* 1994;9(7):442-5. DOI: 10.1016/0885-3924(94)90200-3
- Coleman RE. How can we improve the treatment of bone metastases further? *Curr Opin Oncol* 1998;10(Suppl.1):S7-13.
- De Felice F, Piccioli A, Musio D, et al. The role of radiation therapy in bone metastases management. *Oncotarget* 2017;8(15):25691-9. DOI: 10.18632/oncotarget.14823

24. Chow E, Harris K, Fan G, et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25(11):1423-36. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.5281
25. Chow E, Zeng L, Salvo N, et al. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24(2):112-24. DOI: 10.1016/j.clon.2011.11.004
26. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomized trial. *Lancet* 2005;366:643-8.
27. Swanson KC, Pritchard DJ, Sim FH. Surgical treatment of metastatic disease of the fémur. *J Am Acad Orthop Surg* 2000;8:56-65.
28. Rades D, Šegedin B, Conde-Moreno AJ, et al. Radiotherapy With 4 Gy × 5 Versus 3 Gy × 10 for Metastatic Epidural Spinal Cord Compression: Final Results of the SCORE-2 Trial (ARO 2009/01). *J Clin Oncol* 2016;34(6):597-602. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.0862
29. Zekri J, Mansour M, Karim SM. The anti-tumour effects of zoledronic acid. *J Bone Oncol* 2014;3(1):25-35. DOI: 10.1016/j.jbo.2013.12.001
30. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial-the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21(16):3150-7. DOI: 10.1200/jco.2003.04.105
31. Zometa (Zoledronic acid) Injection, sterile solution for IV use, 4 mg/100 ml, Monograph Citation NDA021223, Chemical Ingredient: Zoledronic Acid Anhydrous. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2005.
32. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2008;23:826-36. DOI: 10.1359/jbmr.080205
33. Coleman RE, Major P, Lipton A, et al. Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. *J Clin Oncol* 2005;23:4925-35. DOI: 10.1200/JCO.2005.06.091
34. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29(9):1125-32. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.3304
35. Tabrizi MA, Tseng CM, Roskos LK. Elimination mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies. *Drug Discov Today* 2006;11:81-8. DOI: 10.1016/S1359-6446(05)03638-X
36. Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S, et al. Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized, phase 3 study. *J Thorac Oncol* 2012;7(2):1823-9. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31826aec2b
37. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004;350:1655-64. DOI: 10.1056/NEJMra030831
38. 3Peters S, Danson S, Stahel RA. A Randomized Open-Label Phase III Trial Evaluating the Addition of Denosumab to Standard First-Line Treatment in Advanced NSCLC: The European Thoracic Oncology Platform (ETOP) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) SPLENDOUR Trial. *J Thorac Oncol* 2020;15(10):1647-56. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.06.011
39. Sekine I, Nokihara H, Yamamoto N, et al. Risk factors for skeletal-related events in patients with non-small cell lung cancer treated by chemotherapy. *Lung Cancer* 2009;65:219-22.
40. Cho YJ, Cho YM, Kim SH, et al. Clinical analysis of patients with skeletal metastasis of lung cancer. *BMC Cancer* 2019;19:303.
41. Lu X, Kang Y. Epidermal growth factor signalling and bone metastasis. *Br J Cancer* 2010;102:457-61.
42. Normanno N, Gullick W. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors and bone metastases: different mechanisms of action for a novel therapeutic application? *Endocr-Relat Cancer* 2006;13:3-6.
43. Pluquet E, Cadranel J, Legendre A, et al. Osteoblastic reaction in non-small cell lung carcinoma and its association to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors response and prolonged survival. *J Thorac Oncol* 2010;5:491-6.
44. Anse'n S, Bangard C, Querings S, et al. Osteoblastic response in patients with non-small cell lung cancer with activating EGFR mutations and bone metastases during treatment with EGFR kinase inhibitors. *J Thorac Oncol* 2010;5:407-9.
45. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al; FLAURA Investigators. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378(2):113-25.
46. Taniguchi Y, Tamiya A, Nakahama K, et al. Impact of metastatic status on the prognosis of EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer patients treated with first-generation EGFR-tyrosine kinase inhibitors. *Oncol Lett* 2017;14(6):7589-96.
47. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al; FLAURA Investigators. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020;382(1):41-50. DOI: 10.1056/NEJMoa1913662
48. Landi L, D'Inca F, Gelibter A, et al. Bone metastases and immunotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Immunother Cancer* 2019;7:316.
49. Wallin JJ, Bendell JC, Funke R, et al. Atezolizumab in combination with bevacizumab enhances antigen-specific T-cell migration in metastatic renal cell carcinoma. *Nat Commun* 2016;7:12624.