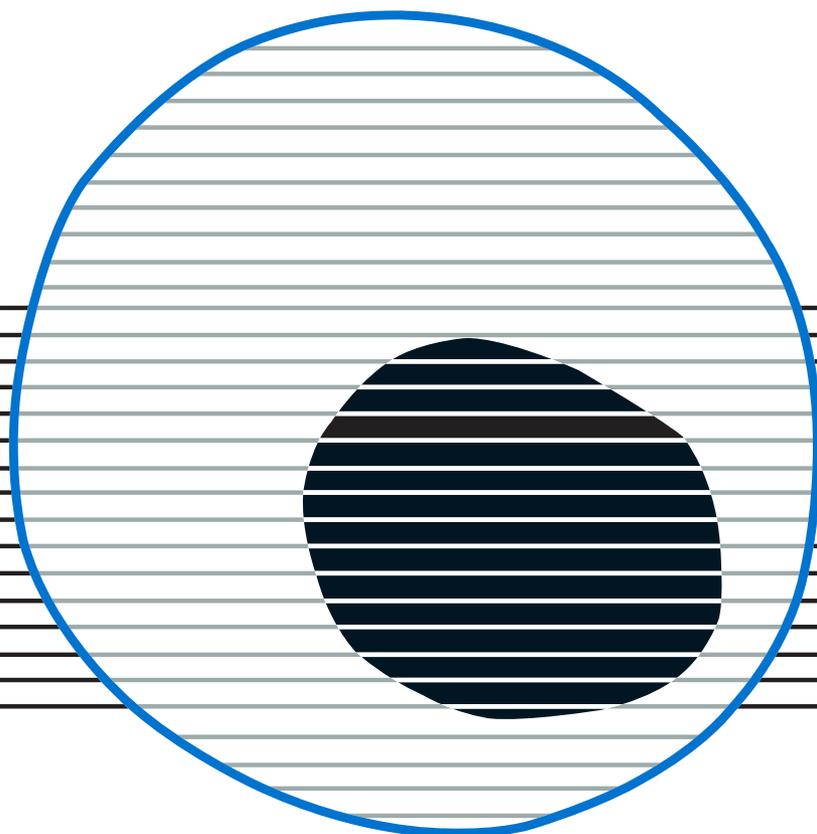


revisiones en

CÁNCER

METÁSTASIS ÓSEAS

VOL. 34. NÚM. 6, 2020



revisiones en

CÁNCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Dr. D. Emilio Alba (Madrid)	Dr. D. Enrique Grande (Madrid)
Dr. D. Antonio Antón (Zaragoza)	Dr. D. Vicente Guillem (Valencia)
Dr. D. Enrique Aranda (Córdoba)	Dra. Dña. Dolores Isla (Zaragoza)
Dr. D. Manuel Benavides (Málaga)	Dr. D. Rafael López López (Santiago de Compostela)
Dra. Dña. Begoña de las Heras Bermejo (Valencia)	Dr. D. Guillermo López Vivanco (Bilbao)
Dr. D. Carlos Camps (Valencia)	Dra. Dña. Ana Lluch (Valencia)
Dr. D. Alfredo Carrato (Madrid)	Dr. D. Salvador Martín Algarra (Pamplona)
Dr. D. Javier Casinello (Guadalajara)	Dr. D. Fernando Moreno (Madrid)
Dr. D. Manuel Codes (Sevilla)	Dr. D. Alberto Ocaña (Madrid)
Dr. D. Juan Jesús Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. D. Pedro Pérez Segura (Madrid)
Dr. D. Luis de la Cruz (Sevilla)	Dr. D. Javier Puente (Madrid)
Dr. D. Emilio Esteban (Oviedo)	Dr. D. Fernando Rivera (Santander)
Dra. Dña. Enriqueta Felip (Barcelona)	Dr. D. Delvys Rodríguez Abreu (Las Palmas)
Dr. D. Jaime Feliu (Madrid)	Dr. D. Álvaro Rodríguez Lescure (Alicante)
Dr. D. Jesús García Foncillas (Madrid)	Dr. D. Ramón Salazar (Barcelona)

© Copyright 2020. ARÁN EDICIONES, S. L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.
Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.
Depósito Legal: M-19548-1987.

Esta publicación se encuentra indexada en: Scopus, EMBASE (Excerpta Médica), Latindex

ARÁN EDICIONES, S. L.

c/ Castelló, 128, 1.º - 28006 Madrid - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com

Departamento Editorial: Telf. 91 782 00 35

<http://www.grupoaran.com>



revisiones en

CÁNCER

SUMARIO

VOL. 34

NÚM. 6

Tratamiento quirúrgico de las fracturas patológicas. Cirugía de las metástasis vertebrales R. García Maroto, E. Manrique Gamo, J. L. Cebrián Parra	311
Papel de la radioterapia en la enfermedad ósea secundaria J. Contreras Martínez, Á. Flores Sánchez	321
Tratamiento médico de las metástasis óseas del cáncer de mama M. Ruiz Borrego, I. Miras Rodríguez	325
Tratamiento médico de las metástasis óseas en el cáncer de próstata I. Nalda Ariza, J. Cassinello Espinosa, M. Peñas Pita da Veiga, L. Bernier García	334
Tratamiento médico de las metástasis óseas en cáncer de pulmón M. Majem, P. Gallardo Melo	340

revisiones en

CÁNCER

SUMMARY

VOL. 34

No. 6

Surgery for spinal metastatic tumors. State of the art R. García Maroto, E. Manrique Gamó, J. L. Cebrián Parra	311
Role of radiotherapy treatment in secondary bone metastatic disease J. Contreras Martínez, Á. Flores Sánchez	321
Medical treatment of bone metastases from breast cancer M. Ruiz Borrego, I. Miras Rodríguez	325
Medical treatment of bone metastases in prostate cancer I. Nalda Ariza, J. Cassinello Espinosa, M. Peñas Pita da Veiga, L. Bernier García	334
Medical treatment of bone metastases in lung cancer M. Majem, P. Gallardo Melo	340

Tratamiento quirúrgico de las fracturas patológicas. Cirugía de las metástasis vertebrales

R. GARCÍA MAROTO, E. MANRIQUE GAMO, J. L. CEBRIÁN PARRA

Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

Entre el 25 % y el 70 % de los pacientes con cáncer se verán afectados durante el curso de su enfermedad y hasta el 20 % de ellos presentará síntomas por compresión de la médula espinal, lo que representa un reto para el especialista que los trata. Se espera que la magnitud de este problema crezca con el aumento del uso de terapias dirigidas y de la esperanza de vida. El papel de la cirugía sigue siendo fundamental, si bien se ha observado una tendencia hacia técnicas menos agresivas, a menudo mínimamente invasivas. Con el uso de tecnologías e instrumentaciones más modernas los resultados quirúrgicos continúan mejorando, con una menor morbilidad, lo que permite introducir los siguientes tratamientos antes.

De todo lo anterior se deduce la necesidad de introducir un enfoque multidisciplinario que incluya a cirujanos, oncólogos médicos, oncólogos radioterapeutas, intervencionistas y especialistas en dolor. Se establece la necesidad de introducir guías para determinar si es necesario y, en su caso, cuál es el tratamiento más adecuado para cada paciente, de forma que incida adecuadamente en su calidad de vida.

PALABRAS CLAVE: Metástasis vertebral. Tratamiento quirúrgico. Sistemas de pronóstico.

INTRODUCCIÓN

En España se diagnostican cada año más 200 000 nuevos casos de cáncer. Según los datos del Instituto Nacional de Estadística, en 2018 el cáncer fue la segunda causa de muerte en España (cerca del 30 % de los fallecimientos). Las metástasis son las responsables

ABSTRACT

Spinal metastases are a common oncologic challenge, as 25 % to 70 % of cancer patients are affected during the course of their illness and up to 20 % of those will become symptomatic from spinal cord compression. The magnitude of this problem is expected to grow with the exponential rise in the use of targeted therapies. Treatment paradigms for patients with spine metastases have evolved significantly over the past decade. The role for surgical intervention remains consistent, but a trend has been observed toward less aggressive, often minimally invasive, techniques. Using modern technologies and improved instrumentation, surgical outcomes continue to improve with reduced morbidity.

The complex nature of current treatment schemes necessitates a multidisciplinary approach including surgeons, medical oncologists, radiation oncologists, interventionalists, and pain specialists. Determination of the best surgical candidates still is controversial. Better methods are necessary to evaluate the status of the patients preoperatively and postoperatively, to classify functional improvement after surgical treatment, and to determine the impact of treatment on the quality of life.

KEYWORDS: Vertebral metastases. Treatment. Scoring system.

del 90 % de las muertes por cáncer. El hueso es el tercer sitio más frecuente de metástasis, y un 60 % se presentan como lesiones espinales (1-5). En general, los pacientes oncológicos presentan metástasis vertebrales en un 25-70 % de los casos y, entre ellos, un 20 % aproximadamente desarrollan una compresión medular epidural. Se dan en todos los grupos de edad, con mayor

incidencia entre los 40 y los 65 años (6). La localización preferente es la columna torácica (60-80 %), seguida de la columna lumbar (15-30 %) y, finalmente, la columna cervical (con menos del 10 %) (7,8).

Se estima que el alcance del problema seguirá aumentando, ya que la supervivencia global de casi todos los tumores malignos ha mejorado notablemente debido a los avances en cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapias dirigidas y, recientemente, inmunoterapia, así como a los avances en la detección precoz de la enfermedad debido a la disponibilidad de las nuevas técnicas de diagnóstico por imagen, como la resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa.

Los pacientes con metástasis espinales requieren actualmente un enfoque multidisciplinar. Idealmente, el tratamiento debería tener como objetivo preservar o restaurar el deterioro funcional (hipercalcemia), la función neurológica, la estabilidad espinal y mejorar el dolor y la calidad de vida de los pacientes en un entorno de control tumoral local a largo plazo (9). Normalmente, estas lesiones causan en los pacientes un gran deterioro en su calidad de vida y son un indicador de mal pronóstico de la enfermedad.

En líneas generales, la cirugía es el tratamiento de elección para pacientes con una supervivencia estimada > 3 meses, compresión medular secundaria localizada, tumores radiorresistentes (cáncer renal, sarcomas, colón y melanoma), progresión del déficit durante el tratamiento o dosis que alcanzan tolerancia de la médula espinal tras la radioterapia, inestabilidad espinal y dolor intratable que no responde al tratamiento no quirúrgico (4) y, en algunos casos seleccionados, mejora del pronóstico.

La cirugía puede mejorar los anteriores puntos, pero hay que preguntarse qué papel juega en la mejora de la esperanza de vida. Las técnicas antiguas de descompresión sin estabilización dieron peores resultados a largo plazo. Esto ha hecho que en el pasado se creyera que la radioterapia era casi la única una opción a considerar. Las técnicas quirúrgicas más modernas han demostrado mejores resultados a largo plazo. Actualmente, nuevas modalidades de tratamiento se han incorporado al manejo de las metástasis vertebrales (inmunoterapias, radiocirugía estereotáxica de la columna...). Por otro lado, los avances quirúrgicos, incluidos los implantes de columna modernos y las técnicas mínimamente invasivas, como la fijación con tornillos pediculares (abierta o percutánea y tornillos cementados), la ablación por radiofrecuencia y los procedimientos de aumento con cemento con polimetilmetacrilato (vertebroplastia y cifoplastia percutánea con balón), dan como resultado una menor morbilidad relacionada con la cirugía, lo que permite, además, una continuación rápida de terapias sistémicas (9). Saber qué tratamiento es el más adecuado para cada paciente es uno de los retos de esta difícil patología.

¿QUÉ CIRUGÍA ELEGIR PARA CADA PACIENTE EN FUNCIÓN DE SU SITUACIÓN?

Se establece como prioritario para el cirujano que se enfrenta a este problema plantearse esta pregunta. Es necesaria una selección cuidadosa de los pacientes para asegurar un resultado óptimo. La descompresión agresiva del canal espinal a través de los abordajes posterior o ventral, seguida de estabilización mediante implantes metálicos, ha logrado mejores resultados en términos de control del dolor y de restauración neurológica en comparación con la laminectomía simple. Sin embargo, el éxito de las intervenciones radicales extensas está muy limitado por el aumento de la mortalidad perioperatoria y las tasas de complicaciones (9,10), de ahí la necesidad de introducir instrumentos de pronóstico para predecir la supervivencia y determinar claramente las indicaciones de la intervención quirúrgica.

SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA

Se han establecido varios sistemas pronósticos con la intención de predecir la supervivencia y seleccionar en función a esta la opción quirúrgica ideal. Entre los sistemas pronósticos de valoración para las metástasis vertebrales se encuentran los propuestos por Tokuhashi (11,12) y Tomita (13), aunque existen otros, como los de Bauer (14) y Sioutos (15). Daremos un breve repaso a los más representativos.

La tradicional y de las primeras estadificaciones es la de Harrington (1988) (17), que divide a los pacientes en 5 grupos basados en la destrucción ósea y en la afectación neurológica.

1. Los pacientes de clase I no tienen afectación ósea pero no neurológica.
2. Los de clase II presentan afectación ósea, sin colapso o inestabilidad vertebral, pero con una mínima afectación neurológica.
3. Los pacientes de la clase III presentan una mayor afectación neurológica, sin afectación ósea significativa.
4. Los de clase IV presentan colapso vertebral con dolor atribuible a causas mecánicas o inestabilidad, pero sin compromiso neurológico;
5. Finalmente, los pacientes incluidos en la clase V presentan colapso vertebral o inestabilidad con compromiso neurológico.

La cirugía estaba solamente indicada por la presencia de inestabilidad de la columna o dolor mecánico (clases IV y V). La clasificación de Harrington es quizás una simplificación que incluye en cada categoría pacientes con diferentes pronósticos, dado que no tiene en cuenta el tipo del tumor, la diseminación de la enfermedad ni estado del paciente (18,19).

Tomita (Tomita) desarrolló un sistema basado en tres factores pronósticos: el índice de crecimiento del tumor primario (lento: 1 punto; moderado: 2 puntos, y rápido crecimiento: 4 puntos), el número de metástasis óseas (solitaria: 1 punto; múltiples: 2 puntos) y la presencia de metástasis viscerales (tratables: 2 puntos; intratables: 4 puntos). La suma de estos parámetros establece una puntuación pronóstica en un rango de 2-10 (desde bueno a un pobre pronóstico, respectivamente). Los pacientes con buen pronóstico (2 o 3) podrían someterse a cirugías de resección mayores, mientras que en puntuaciones intermedias (4-5) a cirugías marginales o intralesionales y cirugías paliativas (cirugía descompresiva neurológica con o sin fijación o cirugías de refuerzo vertebral) para puntuaciones 6-7 habría que administrar medidas de apoyo sin cirugía para los pacientes con peor pronóstico (puntuaciones de 8-10).

En 1990, primero, y después en 2005 (11,12), Tokuhashi estableció un sistema que se compone de los siguientes parámetros: escala de valoración funcional de Karnofsky (valores de 10-40: 0 puntos; de 50 a 70: 1 punto, y de 80 a 100: 2 puntos), número de metástasis óseas extraespinales, número de metástasis, metástasis viscerales, tumor primario y presencia o ausencia de parálisis según la escala de Frankel. La única diferencia tras la revisión del sistema de evaluación del 2005 es que la escala de Tokuhashi (1990) establece un rango de puntuación para la localización del tumor primario de 0-2, mientras que tras la revisión (Tokuhashi revisado) se amplía la puntuación de 0 a 5 puntos, dado que se considera que el tipo de tumor primario es el factor pronóstico más importante. La suma total de estos parámetros determina una puntuación de 0 a 15 puntos, desde pobre a buen pronóstico. Recomienda cirugía excisional en pacientes con buen pronóstico (puntuaciones de 12-15), cirugías paliativas para la mayoría de los pacientes con pronóstico intermedio (puntuaciones de 9-11) y manejo conservador no quirúrgico para puntuaciones menores de 8 (Tabla I). Para este autor, la parálisis constituye un factor pronóstico, mientras que otros estudios no muestran esta correlación directa entre el déficit neurológico y la supervivencia. Es posible que la parálisis esté asociada con un incremento de la carga tumoral o con el rápido crecimiento del tumor, lo que, más que estar directamente relacionado con la mala supervivencia (16), supone un factor de confusión. La influencia significativa como factor pronóstico en función del tipo de tumor primario, el estado neurológico y el número de metástasis vertebrales aparecen claramente demostrados en otros grupos de trabajo (20).

Los dos sistemas se han mostrado útiles, pero el Tokuhashi parece ser mejor para predecir la supervivencia a corto plazo, mientras que la escala de Tomita es más útil para predecir la supervivencia a largo plazo (16,21). No obstante, es difícil estudiar la validez de estos sistemas dado que los pacientes con buen pronóstico, según las escalas de valoración, reciben tratamientos de resección

en bloque, mientras que el grupo de pacientes con un pobre pronóstico reciben tratamientos paliativos, por lo que resulta difícil precisar la influencia de la puntuación pronóstica en la supervivencia o si bien está condicionada por la cirugía en sí misma (21).

Durante los siguientes años se introdujeron nuevos sistemas de puntuación pronóstica, pero su valor predictivo y su relevancia clínica han sido inconsistentes (3,8,22).

En los últimos años destaca el estudio realizado por Katagiri (23). Si bien los anteriores estaban centrados en las metástasis vertebrales, este último puede aplicarse a cualquier localización. Identifica seis factores pronósticos significativos para la supervivencia: el tipo de lesión primaria (de lento, moderado o rápido crecimiento), metástasis viscerales o cerebrales, datos de laboratorio anormales (en concreto, PCR, LDH y albumina en sangre), estado de funcional del paciente (utiliza el ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status), quimioterapia previa y metástasis esqueléticas múltiples. Los tres primeros factores tuvieron un impacto mayor que los tres restantes. La puntuación se calculó sumando todas las puntuaciones de los factores individuales. Con una puntuación pronóstica de ≥ 7 , la tasa de supervivencia fue del 27 % a los 6 meses y solo del 6 % al año. Por el contrario, los pacientes con una puntuación ≤ 3 tuvieron una tasa de supervivencia del 91 % al año y del 78 % a los 2 años. Al comparar el sistema revisado con anteriores, refieren un número significativamente menor de pacientes catalogados erróneamente. Fue capaz de predecir tasas de supervivencia de los pacientes con metástasis esqueléticas con mayor precisión que sistemas anteriores y concluye que puede ser útil para seleccionar un tratamiento óptimo (23).

Por último, hay que destacar el algoritmo de toma de decisiones NOMS (10), que vuelve a centrarse en las metástasis vertebrales. Fue introducido por el equipo interdisciplinario de columna vertebral del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center con el fin de proporcionar una herramienta para el tratamiento del tumor espinal metastásico. Se basa en cuatro pilares esenciales (NOMS): estado neurológico (N), estado oncológico (O), inestabilidad mecánica (M) y la evaluación sistémica de la enfermedad (S). A diferencia de los anteriores sistemas, el algoritmo NOMS se adapta a los nuevos desarrollos en oncología a medida que están disponibles y tiene como objetivo optimizar el control local del tumor, el alivio del dolor y la función neurológica, al tiempo que minimiza el riesgo de morbilidad y mortalidad.

N: las indicaciones neurológicas se basan en la presencia clínica de mielopatía o radiculopatía funcional y en el grado de compromiso del canal espinal epidural. La compresión epidural de la médula espinal se calcula mediante un sistema de puntuación validado de seis puntos que utiliza imágenes RM axiales ponderadas en T2 en el sitio de compresión más crítica. Este sistema

TABLA I
ESCALA PRONÓSTICO DE TOKUHASHI REVISADA

	0	1	2	3	4	5
Karnofsky	10-40	50-70	80-100			
MTX óseas extraespinales	≥ 3	1-2	0			
MTX vertebrales	≥ 3	2	1			
MTX viscerales	No extirpables	Extirpables	Ninguna			
Tumor primario	Pulmón Hueso Estómago Vejiga Esófago Páncreas	Hígado Vesícula biliar	Otros	Riñón Útero	Recto	Mama Tiroides Próstata
Escala Frankel	A, B	C, D	E			
Total						
Buen pronóstico (12-15)	_____			➔ Cirugías excisionales		
Intermedio (9-15)	_____			➔ Cirugías paleativas		
Mal pronóstico (≤ 8)	_____			➔ Manejo conservador		

Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Oda H, et al. A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. Spine 2005;30:2186-91.

de puntuación se utiliza para distinguir la compresión nula o mínima (0-1) de la compresión espinal epidural de alto grado (2-3).

O: la valoración oncológica evalúa la respuesta tumoral local prevista tras la radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia u hormonoterapia.

M: la indicación de estabilización por inestabilidad mecánica en el NOM es un parámetro independiente del grado de compresión neurológica y de radiosensibilidad. Se basa en la baremación del sistema SINS (Spinal Instability Neoplastic Disease) (24), que se explicará en el siguiente apartado.

S: el cuarto parámetro a considerar en el algoritmo NOMS es el de extensión y alcance de la enfermedad: las comorbilidades médicas, la capacidad del paciente para tolerar un procedimiento recomendado, la relación riesgo-beneficio del tratamiento y la supervivencia global del paciente. El Grupo de Investigación de Oncología Esquelética creó un nomograma para estimar la supervivencia de los pacientes con enfermedad metastásica de la columna vertebral. Este método ha sido validado externamente y ha demostrado que estima con precisión la supervivencia de 3 y 12 meses para la enfermedad metastásica de la columna operable (25,26) y da a entender la gran importancia que tiene establecer las indicaciones con base en grupos de trabajo.

¿CUÁNDO SE CONSIDERA UNA LESIÓN INESTABLE?

Las escalas previas nos permiten qué tratamiento o cirugía realizar en función del pronóstico, pero el cirujano se encuentra con otro problema a la hora de decidir el tratamiento quirúrgico: determinar la presencia o no de inestabilidad de la columna. La inestabilidad mecánica es un indicador para realizar la cirugía, junto con el grado de compresión medular o la radiosensibilidad del tumor, ya que la radioterapia y la terapia sistémica no restauran la estabilidad mecánica de la columna.

Esta noción de inestabilidad en la columna metastásica no está bien definida en la literatura y engloba diferentes conceptos. El grupo de estudio de columna oncológica (SOSG, Spine Oncology Study Group) (24) define a esta como una “pérdida de la integridad espinal como resultado de un proceso neoplásico que se asocia a dolor relacionado con el movimiento, deformidad sintomática o progresiva o compromiso neural bajo cargas fisiológicas”. Realizaremos también un breve repaso.

El sistema de tres columnas de Denis (1986), muy utilizado para las lesiones traumáticas de columna en las lesiones tumorales, está en entredicho (27).

Kostuik (1988) propone un sistema de seis columnas y considera inestable si están afectadas al menos tres columnas o si presenta una angulación mayor de 20° (28).

Taneichi (1997) (29) determinó en metástasis torácico-lumbares osteolíticas unos criterios para determinar el riesgo de colapso vertebral. En las vértebras comprendidas entre T1 y T10, una afectación superior al 50-60 % del cuerpo o bien al 30 % del cuerpo más la afectación de los elementos posteriores es indicativa de alto riesgo de fractura patológica. En las vértebras comprendidas entre T10 y L5, una afectación del 40 % del cuerpo vertebral o una afectación del 25 % del cuerpo, más la lesión de los elementos posteriores, se considera de alto riesgo de fractura.

En la literatura existen diferentes trabajos que estudian los factores predictivos de inestabilidad en la columna con metástasis vertebrales, todos ellos recogidos en una revisión sistemática realizada por Weber (30). Factores que incrementan el riesgo de inestabilidad son: el tamaño del tumor, y específicamente el área del defecto óseo transversal, el aumento de las fuerzas de carga axial, la disminución de la densidad ósea, la localización posterior del tumor dentro de la vértebra, la destrucción de la articulación costovertebral, la destrucción del pedículo en la columna toracolumbar, las lesiones vertebrales superiores comparadas con las inferiores en las vértebras torácicas, la rigidez axial incrementada y la deformidad sagital de la columna vertebral. Es preciso recordar que todas estas variables se han estudiado de forma aislada e independiente y que sus interacciones o efectos sumatorios son complejos y difíciles de predecir.

El reciente sistema de baremación para estudiar el grado de inestabilidad SINS (Spinal Instability Neoplastic Disease) (24) evalúa seis parámetros: la localización vertebral, el dolor, la alineación radiográfica, el tipo de lesión ósea, el colapso del cuerpo vertebral y la afectación del elemento posterior (Tabla I). Las pun-

tuciones altas (13-18) predicen de manera confiable la necesidad de estabilización quirúrgica, mientras que los puntajes SINS bajos (0-6) se consideran estables. Para SINS intermedios (7-12), la necesidad de tratamiento se basa esencialmente en la evaluación y en la experiencia del cirujano de columna (Tabla I). La clasificación SINS ha mostrado una alta fiabilidad intraobservador e interobservador (0,94) en lo que respecta a la localización, excelente (0,77) intra y moderada (0,55) inter en lo que respecta a la puntuación global, sin importar la especialidad, los años de experiencia ni el tipo de centro hospitalario (31).

OPCIONES DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Los sistemas anatómicos de clasificación pueden ser útiles para el planteamiento quirúrgico, pero son posiblemente más adecuados para la valoración de tumores vertebrales primarios que para las metástasis vertebrales, dado que para decidir el tipo de operación es necesario tener más información con base en las escalas de valoración pronóstica ya descritas con anterioridad. No obstante, su conocimiento nos permite detectar factores de riesgo o criterios de inestabilidad de la columna, así como planificar las cirugías.

Tomita (2001) (13) diseñó una clasificación con siete categorías basada en si la lesión está contenida en la vértebra (intracompartimental), infiltra partes blandas fuera del hueso (extracompartimental) o afecta a múltiples vértebras. Este es un sistema de clasificación útil y fácil de aplicar a la hora de planificar la cirugía y que representa la evolución natural de la progresión del tumor en la vértebra (Fig. 1).

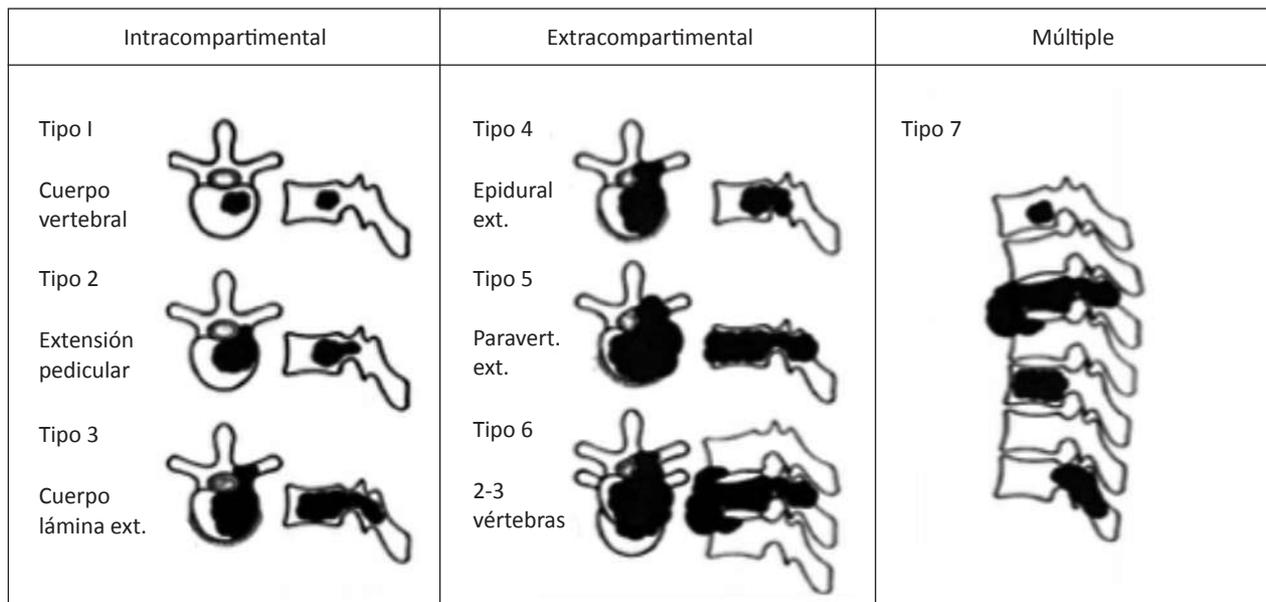


Fig. 1. Diagrama esquemático de la clasificación quirúrgica de los tumores vertebrales de Tomita. Tomado de Tomita *et al.*

La cirugía de resección en bloque o vertebrectomía con objetivo curativo solo debe valorarse en pocas circunstancias (por ejemplo, metástasis renal o tiroides solitaria tras estudio completo) (32). Dependiendo del nivel de la vértebra afectada se utiliza una vía u otra. Se comenzaría con una resección en bloque de los elementos posteriores, a la que seguiría la resección de la parte anterior del cuerpo vertebral. Esta división en dos etapas es importante para intentar evitar la lesión del neuroeje. Puede realizarse mediante un abordaje posterior único o combinado (anterior y posterior o posterior y anterior). El abordaje posterior único se recomienda para la columna torácica y torácico-lumbar, hasta L3. Los abordajes combinados posteroanteriores se recomiendan para resecciones de L4-L5. En el caso del sacro, puede realizarse su resección completa mediante un abordaje posterior, aunque algunos autores recomiendan un abordaje anterior previo para el control de los vasos y la realización de las osteotomías anteriores.

En el caso de la columna cervical puede realizarse una resección en bloque mediante una vía anterior practicando únicamente una corpectomía, puesto que la mayoría de los tumores asientan en esta parte de la vértebra. Si existiera afectación de las estructuras posteriores se realizaría un segundo tiempo posterior para completar la resección. La resección en bloque origina una inestabilidad combinada de las tres columnas que obliga a restaurar la columna anterior, que soporta peso, y a restaurar la banda de tensión posterior mediante instrumentación posterior (Fig. 2).

La cirugía de resección intralesional se realiza en aquellos pacientes en los que la resección en bloque es imposible por la estructura anatómica de la lesión y presentan buen pronóstico en las escalas de valoración. La vía de abordaje estándar para acceder a la columna torácica anterior es la toracotomía o la toracoscopia, y para la columna lumbar anterior se aborda por vía retro-

peritoneal o transabdominal. En la región posterior, la columna toracolumbar se aborda a través de una incisión en la línea media para los tumores de los elementos posteriores. Tras la realización de una espondilectomía subtotal o total (Fig. 3), es obligado restaurar la columna anterior, como ocurre con la resección en bloque. La utilización de cestas protésicas rellenas de injerto óseo se emplea actualmente de forma preferente para realizar la reconstrucción anterior de la columna. La fijación anterior con placa puede combinarse con la reconstrucción anterior para mejorar la estabilidad de la columna y evitar la instrumentación posterior en algunos pacientes.

En la cirugía descompresiva neurológica, la descompresión posterior debe acompañarse de una fijación interna con o sin injerto si la metástasis engloba el cuerpo vertebral o amenaza la estabilidad de la columna. Las técnicas antiguas de descompresión sin estabilización han dado peores resultados porque la cirugía ha generado más inestabilidad en la columna que, en ocasiones, presenta una inestabilidad secundaria al tumor (32). La laminectomía solamente debe valorarse para tumores epidurales aislados o metástasis en el arco neural sin inestabilidad ósea. La cirugía puede no estar indicada como tratamiento definitivo en pacientes con metástasis vertebrales con compresión medular con paraplejía o tetraplejía completa de más de 24 horas, al menos que se requiera la estabilización de la columna para aliviar el dolor.

TERAPIA HÍBRIDA: CIRUGÍA DE SEPARACIÓN DEL CAMPO COMBINADA CON RADIOCIRUGÍA ESTEROTÁXICA

En los últimos años, hemos visto una transición del tratamiento con cirugías citorreductoras agresivas, como la espondilectomía en bloque o la resección total macroscópica, a la integración con la radiocirugía para

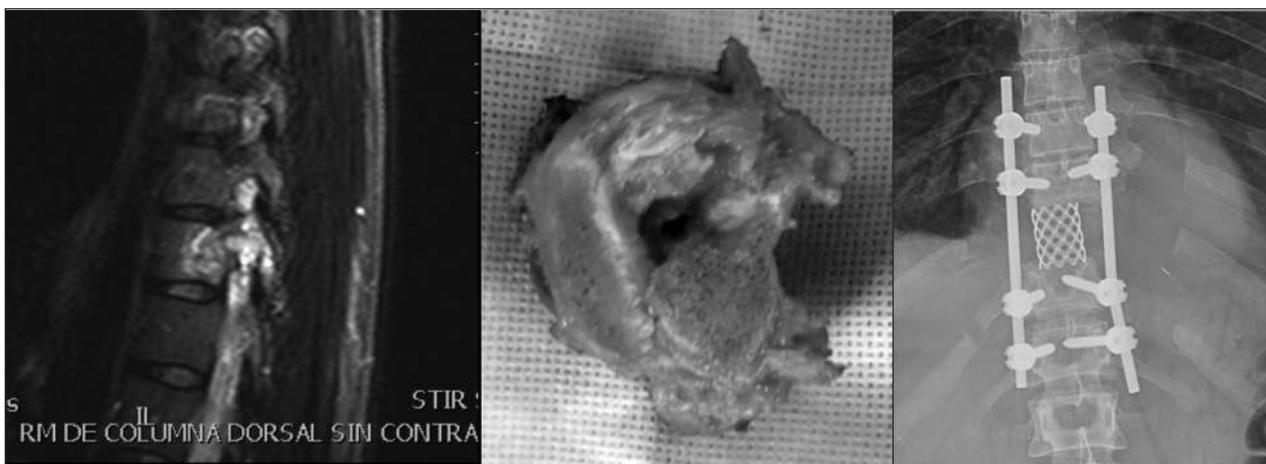


Fig 2. Paciente con tumoración en la vértebra D10. Se le realizó Tomita (vertebrectomía en bloque) por vía dorsal única y fijación con cesta y tornillos pediculares.

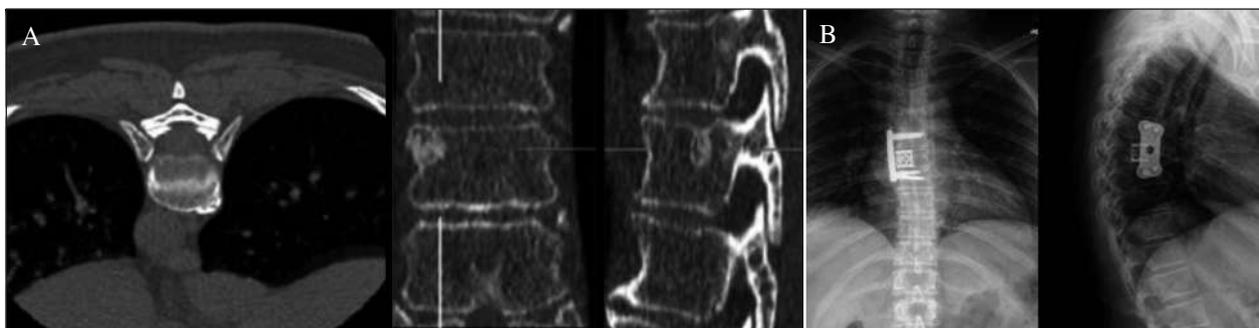


Fig. 3. A. Paciente con metástasis de cáncer de mama en T6 con buen pronóstico vital según las escalas de valoración de Tomita y Tokuhashi. B. Hemicorporectomía de la vértebra con reconstrucción de la columna anterior con una cesta intersomática rellena de aloinjerto y placa de fijación.

un mejor control tumoral. La terapia híbrida se refiere a la combinación de esta radiocirugía estereotáxica y a la cirugía convencional. El término “cirugía de separación” describe un abordaje posterolateral que permite la estabilización y la descompresión circunferencial del saco tecal y raíces (33).

La importancia de lograr una descompresión quirúrgica adecuada para reconstituir el saco tecal (2 mm) ha sido señalada por Al-Omar y cols. (34), quienes demostraron que los pacientes que en el posoperatorio mantenían una compresión continua de la médula espinal tenían un riesgo significativamente mayor de recurrencia local después de radiocirugía posoperatoria en comparación con los pacientes con suficiente separación entre el tumor y la médula espinal.

AUGE DE LAS CIRUGÍAS MÍNIMAMENTE INVASIVAS Y NUEVAS INSTRUMENTACIONES

La recuperación posoperatoria rápida y el retorno al tratamiento oncológico son unos objetivos claves en los

pacientes con tumores espinales. La utilización de técnicas de cirugía de acceso mínimo implica una morbilidad perioperatoria menor, permite una recuperación rápida y ha demostrado que conduce a una menor pérdida de sangre, bajas tasas de transfusión y hospitalizaciones breves (35-37). La radiación convencional puede iniciarse inmediatamente, a diferencia de las cirugías abiertas, en las que el riesgo de complicaciones de la herida retrasa frecuentemente la radioterapia.

Las cirugías de refuerzo vertebral (vertebroplastia y cifoplastia) son técnicas mínimamente invasivas que consisten en la introducción de polimetilmetacrilato en el interior del cuerpo vertebral, lo que aumenta la consistencia ósea de un cuerpo vertebral con un implante osteolítico (Fig. 4). Tienen un fin exclusivamente paliativo que pretende un alivio inmediato del dolor al estabilizar la vértebra y al evitar el colapso vertebral que obligaría a cirugías de mayor agresividad. La cifoplastia al introducir el polimetilmetacrilato de forma más controlada en una cavidad previamente creada mediante un balón similar al de las angioplastias se muestra como una técnica más segura. La cifoplastia se presenta en la literatura como una técnica

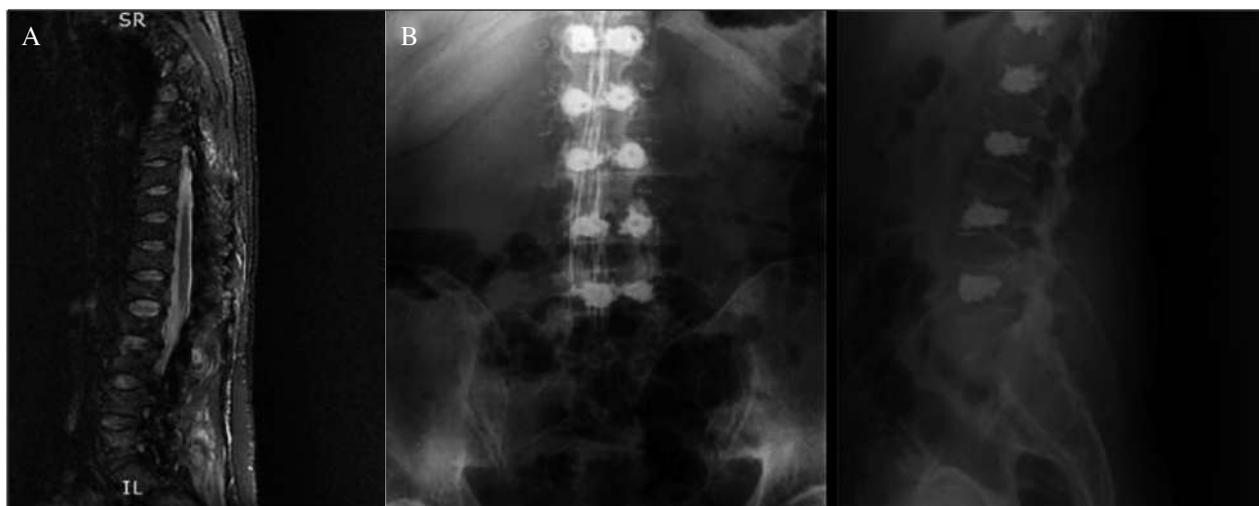


Fig. 4. A. Fracturas patológicas. Aplastamiento de L1 a L5 en paciente con mieloma múltiple. B. Control radiológico tras la realización de la cifoplastia de L1 a L5. Puede observarse el relleno del cuerpo vertebral con polimetilmetacrilato a través de ambos pedículos.

eficaz en cuanto a disminución del dolor según la escala analógica visual, una mejora de la capacidad funcional y una técnica segura. Las fugas de cemento, generalmente asintomáticas, ocurren en aproximadamente el 6 % de todos los niveles tratados, y sin encontrar un aumento de las complicaciones médicas, más allá de las relacionadas con la progresión de la enfermedad (38).

La radiofrecuencia tendría un objetivo similar. Técnicamente, la inserción de un electrodo de radiofrecuencia es similar a la cifoplastia. La ablación por radiofrecuencia puede realizarse al mismo tiempo que el aumento de cemento percutáneo o como un procedimiento independiente para destruir el tejido tumoral dentro del cuerpo vertebral (39).

EN EL PLANO DE LAS NUEVAS INSTRUMENTACIONES

Destacamos: los implantes de titanio, que permiten mejores controles posoperatorios; los tornillos pedicula-

res cementados, que permiten mejores fijaciones (40,41) e instrumentaciones más cortas, y la reconstrucción con implantes de fibra de carbono, que interfiere en menor medida con la radioterapia posoperatoria si esta fuera necesaria al disminuir la interferencia de planificación en el escáner y RM y el efecto sombra del implante (42).

A nivel de las instrumentaciones anteriores, destacamos las cajas expandibles en titanio o en PEEK (la polietilenoacetato es un polímero termoplástico de alto rendimiento y biocompatible) (43).

CONCLUSIONES

En los últimos años se han desarrollado sistemas de estadificación y clasificación que nos orientan a determinar qué técnica es la más adecuada, así como cuándo realizar una individualización del tratamiento. La cirugía profiláctica, previa a la fractura, aporta como principales ventajas: es técnicamente más fácil frente a una fractura ya estable-

TABLA II

<i>Localización</i>	Unión de zonas vertebrales	3
	Zonas de segmentos móviles	2
	Zonas de segmentos semirrígidos	1
	Rígidas	0
<i>Dolor</i>	Constante	2
	Ocasional	1
	Sin dolor	0
<i>Lesión ósea</i>	lítica	2
	Mixta	1
	Blástica	0
<i>Alineamiento radiográfico</i>	Subluxación o translación vertebral	4
	Nueva deformidad (cifosis o escoliosis)	2
	Normal	0
<i>Colapso vertebral</i>	> 50%	3
	< 50%	2
	Sin colapso con afectación mayor del 50% del cuerpo v.	1
	Ninguno de los anteriores	0
	Bilateral	3
<i>Afectación de los elementos posteriores</i>	Unilateral	1
	Ninguno de los anteriores	0
	Estable	0-6
<i>Total</i>	Indeterminado	7-12
	Inestable	13-18

Fisher CG, Dipaola CP, Ryken TC, et al. A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease. *Spine* 2010;35(22):E1221-9.

cida, una morbilidad menor, una recuperación en menor tiempo, evita el sufrimiento del proceso de la fractura en el paciente y poder intervenirle en mejores condiciones, lo que optimiza su situación antes de la cirugía.

Dentro de estas consideraciones, los desafíos futuros incluyen el desarrollo de sistemas personalizados de puntuación que se correspondan con la histología del tumor primario y las situaciones de los pacientes individualmente. Los diferentes tipos de cáncer, o cánceres con una huella genética distinta, probablemente intensificarían la evolución de los sistemas de puntuación individualizados que incorporan marcadores específicos de tipos particulares de neoplasias como factores de pronóstico.

Finalmente, es imprescindible un abordaje multidisciplinar de los especialistas que intervienen en esta para diseñar nuevos sistemas de puntuación teniendo en cuenta la mejora reciente de la supervivencia lograda por los avances en el manejo del cáncer, como las técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas, la radioterapia estereotáxica y las terapias dirigidas, entre otros, que permitan como principal objetivo una mayor calidad de vida del paciente.

CORRESPONDENCIA:

Juan Luis Cebrián Parra
Hospital Clínico San Carlos
C/ del Prof. Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: juanluis.cebrian@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Disponible en: <https://seom.org/dmccancer/wp-content/uploads/2019/Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf>
2. Disponible en: https://www.ine.es/infografias/infografia_fallecidos_cancer.pdf
3. Lazebnik Y. What are the hallmarks of cancer? *Nat Rev Cancer* 2010;10(4):232-3.
4. Wong DA, Fornasier VL, MacNab I. Spinal metastases: the obvious, the occult, and the impostors. *Spine (Phila Pa 1976)* 1990;15(1):1-4.
5. Loblaw DA, Perry J, Chambers A, et al. Systematic review of the diagnosis and management of malignant extradural spinal cord compression: The Cancer Care Ontario Practice Guide lines Initiative's Neuro-Oncology Disease Site Group. *J Clin Oncol* 2005;23:2028-37.
6. Perrin RG, Laxton AW. Metastatic spine disease: Epidemiology, pathophysiology, and evaluation of patients. *Neurosurg Clin N Am* 2004;15:365-73.
7. Lewandrowski KU, Bell GR, McLain RF. Cancer of the spine: How big is the problem? In: McLain RF. *Cancer in the Spine: Comprehensive Care*. Totowa: Humana Press; 2006. pp. 1-5.
8. McLain RF, Weintein JN. Tumors of the spine. *Semin Spine Surg* 1990;2:157-80.
9. Alpantaki K, Ioannidis A. Surgery for spinal metastatic tumors: Prognostication systems in clinical practice (Review). *Mol Clin Oncol* 2020;12(5):399-402.
10. Barzilai O, Fisher CG, Bilsky MH. State of the Art treatment of spinal metastatic disease. *Neurosurgery* 2018;82:757-69.
11. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Oda H, et al. A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine* 2005;30:2186-91.
12. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Toriyama S, et al. Scoring system for the preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine* 1990;15:1110-3.
13. Tomita K, Kawahara N, Kobayashi T, et al. Surgical strategy for spinal metastases. *Spine* 2001;26:298-306.
14. Bauer HC, Wedin R. Survival after surgery for spinal and extremity metastases. Prognostication in 241 patients. *Acta OrthopScand* 1995;66:143-6.
15. Sioutos PJ, Arbit E, Meshulam CF, et al. Spinal metastases from solid tumors. Analysis of factors affecting survival. *Cancer* 1995;76:1453-9.
16. Andreas L, Roman R, Gerald G. Predictive value of seven preoperative prognostic scoring systems for spinal metastases. *Eur Spine J* 2008;17:1488-95.
17. Harrington KD. Anterior decompression and stabilization of the spine as a treatment for vertebral collapse and spinal cord compression from metastatic malignancy. *Clin Orthop* 1988;233:177-9.
18. Wai EK, Finkelstein JA, Tangente RP, et al. Quality of life in surgical treatment of metastatic spine disease. *Spine* 2003;28:508-12.
19. Ibrahim AG, Crockard HA, Antonetti P, et al. Does spinal surgery improve the quality of life for those with extradural (spinal) osseous metastases? An international multi-centre prospective observational study of 223 patients. *J Neurosurg Spine* 2005;8:271-8.
20. Zeng JC, Song YM, Liu H, et al. The predictive value of the Tokuhashi revised scoring system for the survival time of patients with spinal metastases (Chinese). *Sichan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2007;38:488-91.
21. David C, Crockard A, Bunger C. Review of metastatic spine tumour classification and indications for surgery: The Consensus Statement of the Global Spine Tumour Study Group. *Eur Spine J* 2010;19:215-22.
22. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res* 2006;12:6243s-9s.
23. Katagiri H, Okada R, Takagi T. New prognostic factors and scoring system for patients with skeletal metastasis. *Cancer Medicine* 2014;3(5):1359-67.
24. Fisher CG, Dipaola CP, Ryken TC, et al. A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease. *Spine* 2010;35(22):E1221-9.
25. Paulino Pereira NR, Janssen SJ, Van Dijk E, et al. Development of a prognostic survival algorithm for patients with metastatic spine disease. *J Bone Joint Surg* 2016;98(21):1767-76.
26. Paulino Pereira NR, McLaughlin L, Janssen SJ, et al. The SORG nomogram accurately predicts 3- and 12-months survival for operable spine metastatic disease: external validation. *J Surg Oncol* 2017;115(8):1019-27.
27. O'Connor MI, Currier BL. Metastatic disease of spine. *Orthopaedics* 1992;15:611-20.
28. Kostuik JP, Errico JN. Spinal stabilization of vertebral column tumors. *Spine* 1988;13:250-6.
29. Taneichi H, Takeda N. Risk factor and probability of vertebral body collapse in metastases of the thoracic and lumbar spine. *Spine* 1997;22:239-45.
30. Weber M, Burch S, Buckley J, et al. Instability and impending instability of the thoracolumbar spine in patients with spinal metastases: A systematic review. *Int J Oncol* 2011;38:5-12.
31. Arana E, Kovacs FM, Royuela A, et al. Spine Instability Neoplastic Score: agreement across different medical and surgical specialties. *Spine J* 2016;16(5):591-9.
32. White B, Stirling A, Paterson E, et al., on behalf of the Guideline Development Group. Diagnosis and management of patients at risk of or with metastatic spinal cord compression: Summary of NICE guidance. *BMJ* 2008.
33. Bilsky MH, Laufer I, Burch S. Shifting paradigms in the treatment of metastatic spine disease. *Spine* 2009;34(Suppl.22):S101-7.
34. Al-Omair A, Masucci L, Masson-Cote L, et al. Surgical resection of epidural disease improves local control following postoperative

- perative spine stereotactic body radiotherapy. *Neuro Oncol* 2013;15(10):1413-9.
35. Hansen-Algenstaedt N, Kwan MK, Algenstaedt P, et al. Comparison between minimally invasive surgery and conventional open surgery for patients with spinal metastasis: a prospective propensity score-matched study. *Spine* 2017;42(10):789-97.
 36. Hikata T, Isogai N, Shiono Y, et al. A Retrospective cohort study comparing the safety and efficacy of minimally invasive versus open surgical techniques in the treatment of spinal metastases. *Clin Spine Surg* 2017;30(8):E1082-7.
 37. Rao PJ, Thayaparan GK, Fairhall JM, et al. Minimally invasive percutaneous fixation techniques for metastatic spinal disease. *Orthop Surg* 2014;6(3):187-95.
 38. Kumar N, Malhotra R, Maharajan K, et al. Metastatic spine tumor surgery: a comparative study of minimally invasive approach using percutaneous pedicle screws fixation versus open approach. *Clin Spine Surg* 2017;30(8):E1015-21.
 39. Bouza C, López-Cuadrado T, Cediél P, et al. Balloon kyphoplasty in malignant spinal fractures: a systematic review and meta-analysis. *BMC Palliative Care* 2009;8:12.
 40. Gevargez A, Groenemeyer DHW. Image-guided radiofrequency ablation (RFA) of spinal tumors. *Eur J Radiol* 2008;65(2):246-52.
 41. Frankel BM, Jones T, Wang C. Segmental polymethylmethacrylate-augmented pedicle screw fixation in patients with bone softening caused by osteoporosis and metastatic tumor involvement. *Neurosurgery* 2007;61(3):531-8;discussion 537-8.
 42. Elder BD, Lo SL, Holmes C, et al. The biomechanics of pedicle screw augmentation with cement. *Spine J* 2015;15(6):1432-45.
 43. Lindeque BGP, Hak DJ, Mauffrey C, et al. Use of carbon-fiber-reinforced composite implants in orthopedic surgery. *Orthopedics* 2014;37(12):825-30.
 44. Jackson JB 3rd, Crimaldi AJ, Peindl R, et al. Effect of polyether ether ketone on therapeutic radiation to the spine. *Spine* 2017;42(1):E1-E7.

Papel de la radioterapia en la enfermedad ósea secundaria

J. CONTRERAS MARTÍNEZ¹, Á. FLORES SÁNCHEZ²

¹Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga. ²Centro Oncológico GenesisCare. Málaga

RESUMEN

En este capítulo, nos centramos en el enfoque terapéutico mediante radioterapia en los distintos escenarios de enfermedad diseminada ósea. Cabe resaltar que tradicionalmente la radioterapia ha sido (y es) un pilar fundamental del tratamiento en el paciente paliativo o en la enfermedad diseminada. En esta situación, la paliación del dolor óseo provocado por la metástasis o por sus complicaciones, como la fractura vertebral, se hacen indispensables para mejorar la calidad de vida.

En la enfermedad oligometastásica, por el contrario, se plantea un nuevo horizonte en curación de enfermedad provocado por técnicas tan novedosas como la SBRT. El objetivo, por tanto, será el control local de la enfermedad.

Repasamos a lo largo del capítulo la indicación de radioterapia, el número de sesiones o el fraccionamiento a emplear, la evidencia científica y la eficacia de tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Radioterapia. Oligometástasis. Metástasis. SBRT. Paliativo. Dolor.

El papel de la radioterapia en la enfermedad ósea metastásica ha ido incrementándose con el paso de los años. El gran desarrollo tecnológico de los aceleradores lineales de radioterapia (LINAC) ha permitido administrar altas dosis de radioterapia en muy pocos días de tratamiento con una gran precisión. Este desarrollo ha ido acompañado de la mejora de los sistemas de inmovilización e imagen, lo que minimiza los posicionamientos erróneos y verifica la localización del tumor.

ABSTRACT

In this chapter, we focus on the role of radiotherapy treatment in different bony metastatic scenarios. We need to highlight that traditionally, radiotherapy treatment was and it is a corner stone in palliative metastatic disease. In that situation, pain relief caused by metastatic bony involvement, or it's complications as pathological vertebral fractures, are absolutely necessary to improve quality of life.

On the contrary, in oligometastatic disease, we look for a curative intent based in new techniques like SBRT. Furthermore, the aim is local control of the disease.

Along the chapter, we review radiotherapy indication, number of fractions or fractionation, scientific evidence and efficacy.

KEYWORDS: Radiotherapy. Oligometastases. Metastases. SBRT. Palliative. Pain.

Todo ello ha permitido una mejora en la supervivencia de los pacientes y un aumento del control local de la enfermedad.

Fundamentalmente tendremos dos escenarios de afectación ósea metastásica:

1. Enfermedad oligometastásica: caracterizada por presentar un número limitado de metástasis (no claramente establecido) con tumor primario, controlado o no.

2. Enfermedad metastásica diseminada: en la que existe un gran número de localizaciones con afectación metastásica.

La diferenciación entre enfermedad oligometastásica y enfermedad diseminada no está claramente establecida en cuanto al número de lesiones. Por lo general, se aceptan menos de cinco lesiones metastásicas. En el caso concreto de afectación ósea, se establece un máximo de tres.

Tradicionalmente, se ha empleado radioterapia en 2D hasta la introducción de la simulación por TAC en los servicios de oncología radioterápica en la década de los años ochenta. Desde entonces, se considera estándar la radioterapia en 3D con TAC para una mayor precisión y calidad. Tradicionalmente, se han definido los siguientes esquemas de tratamiento o fraccionamientos:

- 30 Gy en fracciones de 3 Gy (10 sesiones).
- 20 Gy en fracciones de 4 Gy (5 sesiones).
- 20 Gy en fracciones de 5 Gy (4 sesiones).
- 8 Gy en dosis única.

Se han comparado los diversos esquemas de tratamiento en lo que respecta a su eficacia en la disminución del dolor o en las complicaciones (1,2) sin que se hayan alcanzado diferencias significativas en cuanto a los distintos fraccionamientos.

Ambos tratamientos alcanzan tasas de respuesta al dolor del 40-70 %. Las únicas diferencias destacables entre los esquemas multifracción y el esquema de sesión única son unas menores tasas de retratamiento en los esquemas multifracción: estas son del 20 % y del 8 % para esquemas de fracción única y multifracción, respectivamente.

Por ello, no siempre alcanzamos la respuesta esperada en el primer curso de radioterapia.

La reirradiación puede contemplarse en tres escenarios distintos:

1. Reparación del dolor tras un tratamiento que fue exitoso inicialmente.
2. Sin mejora del dolor tras el primer tratamiento radioterápico.
3. Respuesta parcial tras el primer tratamiento radioterápico, pero con la persistencia de un dolor evidente e invalidante.

Actualmente, y aunque hay diversos estudios (3) que demuestran la eficacia de la reirradiación, existe cierto temor a las complicaciones, como la fractura patológica o la afectación neurológica. Como complicaciones más frecuentemente descritas, se sitúan las náuseas y los vómitos de grado 1-2 (18,5 %). Solo en un estudio se analizan las tasas de compresión medular y las fracturas patológicas provocadas por la reirradiación (4), que son del 2,2 % en ambos casos.

Aunque a priori no podemos asegurar la respuesta al tratamiento, existen factores predictores de respuesta a tratamiento, entre los que se encuentran el *performance status* en el momento de la reirradiación, el tiempo

desde el tratamiento radioterápico inicial y el número de áreas a tratar. Pacientes con un buen *performance status*, una única localización metastásica y un tiempo mayor a 4 meses entre la primera radioterapia y la reirradiación son factores para una mayor respuesta (5).

La edad, el sexo o la dosis de tratamiento no parecen significativos como predictores de la respuesta (5,6).

Existe una tasa de mejora del dolor en reirradiación del 68 %. Analizando en función de la respuesta, se alcanzan unas tasas del 50 % de respuesta parcial y de un 20 % de respuesta completa al tratamiento.

Con base en esta evidencia disponible, podemos justificar plenamente la indicación de reirradiación en los casos previamente mencionados.

Por tanto, deberemos tener en cuenta factores como el *performance status* del paciente, el pronóstico de la enfermedad, la intensidad del dolor o la distancia al centro oncológico a la hora de decidir el número de sesiones.

Más recientemente, surge una nueva técnica de radioterapia de alta precisión capaz de administrar gran cantidad de dosis en muy poco tiempo y con alta seguridad. Esta técnica, llamada radioterapia estereotáxica extracraneal (SBRT), no tardará en plantearse para la enfermedad metastásica, lo que revolucionará el escenario dentro de la radioterapia.

En pacientes diseminados, se continuará con las técnicas y los fraccionamientos anteriormente descritos. El nuevo paradigma se plantea en la reirradiación después de la radioterapia convencional y en la enfermedad oligometastásica.

La reirradiación siempre se presenta como una situación complicada, con alto riesgo de complicaciones locales, al ser un tejido previamente tratado, por lo que en la SBRT, al ser una técnica en la que alcanzamos una gran precisión, podemos salvar un gran volumen de tejido circundante sano en el que podemos evitar radiación.

En un reciente análisis (7), se estudia la eficacia en el control del dolor mediante SBRT comparada con la radioterapia convencional, en la que las áreas de tratamiento son mayores. Con una media de seguimiento de los pacientes de diez meses, el resultado fue el siguiente:

- Tasa de respuesta completa al dolor del 52 %.
- Mejora al dolor en el 86 % de los pacientes.
- Progresión del dolor en el 9 % de los casos.
- Complicación: fractura patológica (1,5 %).

La media de control del dolor después del tratamiento estereotáxico se estima en 13 meses.

La SBRT en pacientes oligometastásicos ha demostrado mejora en tasa de supervivencia global (OS) de 41,2 meses frente a 17 sin tratamiento SBRT. También hay una mejora en el *performance status* del paciente, una mejora mantenida en el tiempo (8,9).

Si comparamos los resultados entre SBRT y radioterapia convencional en oligometástasis, se demuestra también un claro beneficio en el tratamiento con SBRT

en cuanto a rapidez de mejora del dolor y tasa de respuesta completa.

Sprave y cols. publicaron resultados en consonancia con estos datos, comparando dosis únicas de SBRT de 24 o de 30 Gy en 10 fracciones de 3 Gy (10). Las tasas de respuestas completas al tratamiento antiálgico a 3 meses fueron del 43,5 % en el grupo de SBRT frente al 17,4 % en el grupo de radioterapia convencional.

Plantearíamos, por tanto, radioterapia estereotáxica fraccionada (SBRT) en los pacientes con las siguientes características:

- KPS > 70 % / ECOG < 2.
- < 3 localizaciones vertebrales afectas.
- < 2 afectaciones vertebrales consecutivas.

Con ello, logramos tasas de control local de alrededor del 80 % a 2-3 años (1). En cuanto al dolor, todo apunta a que mediante SBRT se obtiene mejor respuesta al dolor, aunque las diferencias no son significativas. En una reciente revisión sistemática, tampoco se describen diferencias significativas en cuanto a la toxicidad del tratamiento mediante SBRT frente a radioterapia convencional (RTEc) (11). Tampoco debemos olvidar el sesgo de publicar con más interés los estudios con resultados positivos, en los que los estudios con resultados negativos pueden no ser publicados. Para comparar tratamientos, en los estudios no se describen los ajustes en la medicación antiálgica, un factor importante a la hora de controlar la respuesta en la mejora del dolor. En situaciones de diseminación metastásica, se anticipa difícil la valoración de respuesta al dolor en pacientes que tienen riesgo potencial de fallecimiento y difícil seguimiento. Por ello, solo se evaluarían los casos supervivientes con mejores respuestas a tratamientos, y no todos los pacientes.

Por todo lo anteriormente descrito, la SBRT plantea las siguientes ventajas frente a radioterapia paliativa convencional:

- Administración de dosis ablativa radical (no paliativa exclusivamente).
- Reducción del volumen de tratamiento y alcanzando una mayor precisión.
- Menor dosis de radioterapia a tejidos sanos circundantes.
- Alivio potencial del dolor más rápido.
- Mayor duración de la respuesta a la radioterapia.
- Menos días de tratamiento.
- Mayor efecto en tumores radiorresistentes.

Por otro lado, también presenta otra serie de desventajas a la hora de tener en cuenta la selección de la técnica. Estas desventajas, *grosso modo*, podrían resumirse como las siguientes:

- Mayor tiempo en la planificación del tratamiento. No aceptable en urgencias.
- No es posible realizarla en lesiones de gran tamaño.
- Se requiere una mayor tecnología, con un acelerador lineal más moderno.

- Mayor duración de la sesión de radioterapia diaria.
- Riesgo de no incluir toda la enfermedad subclínica al ajustar los márgenes del tratamiento.
- Mayor riesgo de complicaciones en tejido sano circundante.
- Dificultad para la reproducibilidad de los tratamientos.
- Falta de evidencia científica de peso para estandarizar el tratamiento.
- Incremento del riesgo de fractura vertebral.
- Es necesaria una mayor colaboración del paciente.

Una vez establecida la indicación y la idoneidad del tratamiento mediante SBRT, necesitamos realizar el TAC de simulación de radioterapia en unas condiciones óptimas de precisión e inmovilización. Para ello, emplearemos sistemas de inmovilización mediante colchón de vacío específico para cada paciente cuando sea posible. Es importante que el paciente mantenga una posición cómoda para no adoptar posturas antiálgicas que aumenten el movimiento y los desplazamientos en cada sesión. De situarse la lesión ósea a nivel cervical o humeral, procederemos a realizar también una máscara termoplástica, que nos minimizará los movimientos del paciente y los errores en la reproducibilidad del tratamiento. El margen de error para la técnica SBRT se sitúa en torno a 2 mm, por lo que cualquier error en el posicionamiento puede tener grandes consecuencias. Por este mismo motivo, los cortes del TAC de simulación de radioterapia deben ser lo más finos posibles. Son óptimos cortes de 1-2 mm.

Para la delimitación de los volúmenes del tratamiento o del contorno de la zona a tratar, existen recomendaciones y guías de consenso, como las de la Sociedad Europea de Oncología Radioterápica (ESTRO) (12). En ellas, se describen en profundidad los requerimientos para el diseño del tratamiento.

Para una mejor delimitación de los volúmenes de irradiación, es de gran utilidad la RMN con contraste. Debemos incluir en el volumen de tratamiento la lesión claramente visible, tanto a nivel vertebral como si presenta masa de partes blandas asociada próxima a la vértebra (GTV) (Fig. 1), a lo que hay que darle un pequeño margen de enfermedad subclínica que contemple el margen de error en el posicionamiento o en la administración de la radiación (PTV). Lesiones de más de 5 cm plantean dificultades para administrar la técnica de manera segura, al ocupar un gran volumen de espacio y altas dosis de radiación.

Para predecir la tolerancia al tratamiento del paciente, disponemos de *constraints* o límites de dosis estipuladas para cada órgano bajo riesgo, lo que nos permitirá considerar aceptable o no un tratamiento antes de ser administrado al paciente. Si la planificación del tratamiento excede las dosis de tolerancia en el órgano de riesgo, podemos optar por disminuir la dosis por sesión

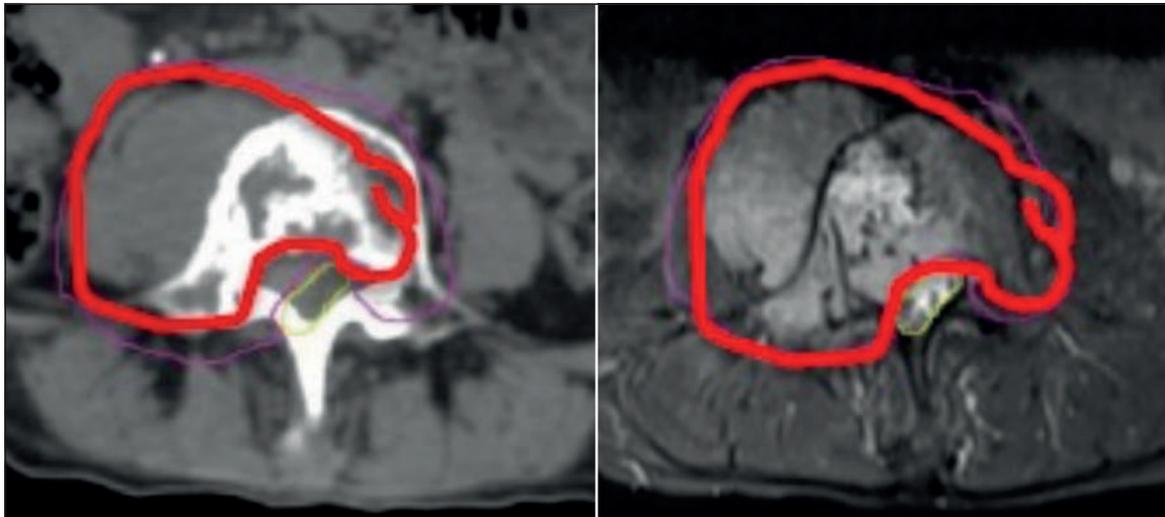


Fig. 1.

a administrar en la zona metastásica, aumentando el número de sesiones totales o los días de tratamiento. Otra opción menos recomendable, aunque realizada en ocasiones, es la disminución del volumen de tratamiento, con el riesgo de no dar toda la dosis en el área tumoral completa.

CORRESPONDENCIA:

Jorge Contreras Martínez
Hospital Regional Universitario de Málaga
Av. de Carlos Haya, 84
29010 Málaga
e-mail: jorge.contreras.sspa@juntadeandalucia.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Chow R, Hoskin P, Chan S, et al. Efficacy of multiple fraction conventional radiation therapy for painful uncomplicated bone metastases: A systematic review. *Radiother Oncol* 2017;122(3):323-31.
2. Lutz S, Balboni T, Jones J, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2017;7(1):4-12.
3. Wong E, Hoskin P, Bedard G, et al. Re-irradiation for painful bone metastases – A systematic review. *Radiother Oncol* 2014;110(1):61-70.
4. Jeremic B, Shibamoto Y, Igrutinovic I. Single 4 Gy re-irradiation for painful bone metastasis following single fraction radiotherapy. *Radiother Oncol* 1999;52(2):123-7.
5. Hayashi S, Hoshi H, Iida T. Reirradiation with local-field radiotherapy for painful bone metastases. *Radiation Med* 2002;20(5):231-6.
6. Mithal N, Needham P, Hoskin P. Retreatment with radiotherapy for painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29(5):1011-4.
7. Ogawa H, Ito K, Shimizuguchi T, et al. Re-irradiation for painful bone metastases using stereotactic body radiotherapy. *Acta Oncológica* 2018;57(12):1700-4.
8. Gomez DR, Tang C, Zhang J, et al. Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients with Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. *J Clin Oncol* 2019;37(18):1558-65.
9. Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *The Lancet Oncology* 2013;14(1).
10. Sprave T, Verma V, Förster R, et al. Randomized phase II trial evaluating pain response in patients with spinal metastases following stereotactic body radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy. *Radiother Oncol* 2018;128(2):274-82.
11. Spencer KL, Velden JMVD, Wong E, et al. Systematic Review of the Role of Stereotactic Radiotherapy for Bone Metastases. *JNCI* 2019;111(10):1023-32.
12. Dunne EM, Sahgal A, Lo SS, et al. International consensus recommendations for target volume delineation specific to sacral metastases and spinal stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Radiother Oncol* 2020;145:21-9.
13. Mayles P, Nahum A, Rosenwald JC. Dose Fractionation in Radiotherapy. In: Mayles P, Nahum A, Rosenwald JC. *Handbook of Radiotherapy Physics*. Boca Ratón (USA): CRC Press; 2007. pp. 181-200.
14. Baig M. Time, Dose and Fractionation in Radiotherapy. In: Baig M. *Practical Radiotherapy and Chemotherapy Planning*. Nueva Delhi (India): Jaypee Brothers Medical Publishers; 2018. pp. 33-ss.
15. Lu JJ, Brady LW. *Decision making in radiation oncology*. Berlin: Springer; 2011.
16. Wenz F. *Radiation Oncology*. Cham: Springer International Publishing; 2019.
17. Solberg TD, Siddon RL, Kavanagh B. Historical Development of Stereotactic Ablative Radiotherapy. *Stereotactic Body Radiation Therapy Medical Radiology* 2012:9-35.
18. Heron D, Huq MS, Herman JM. *Stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy (SBRT)*. New York: Demos Medical (Springer Publishing); 2019.
19. Meyer JL. *IMRT, IGRT, SBRT - advances in the treatment planning and delivery of radiotherapy: 33 tables*. Basel: Karger; 2007.
20. Dupuy DE, Fong Y, McMullen WN. *Image-Guided Cancer Therapy A Multidisciplinary Approach*. New York: Springer New York; 2013.
21. Gaya A, Mahadevan A. *Stereotactic body radiotherapy: a practical guide*. London: Springer; 2015.

Tratamiento médico de las metástasis óseas del cáncer de mama

M. RUIZ BORREGO, I. MIRAS RODRÍGUEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

RESUMEN

La enfermedad metastásica ósea es una entidad muy frecuente en el cáncer de mama. Su etiopatogenia y su fisiopatología son complejas e implican varias moléculas y vías de activación. En los últimos años hemos asistido a la introducción de diferentes tratamientos que implican a distintos especialistas. Desde el punto de vista del tratamiento médico, la introducción de los bifosfonatos, en especial del ácido zoledrónico y de denosumab, han mejorado los resultados terapéuticos en términos de mejora de los eventos óseos relacionados con el esqueleto. Este progreso del tratamiento ha supuesto una mejora en la calidad de vida de las pacientes.

PALABRAS CLAVE: Metástasis óseas. Ácido zoledrónico. Denosumab. Eventos óseos. Calidad de vida.

INTRODUCCIÓN

El esqueleto es uno de los órganos más comúnmente afectados por la enfermedad metastásica en múltiples neoplasias (1), con una alta prevalencia en los casos de cáncer de mama y de próstata (2). Estos dos tumores constituyen más del 80 % de los casos de neoplasias con metástasis óseas.

En la actualidad, las estrategias de diagnóstico y las posibilidades de tratamiento de las metástasis óseas han mejorado de forma significativa: radiofármacos (3), radioterapia paliativa (4,5), avances en cirugía ortopédica (6), tratamiento médico específico de las metástasis óseas, avances en el tratamiento quimioterápico y en la

ABSTRACT

Metastatic bone disease is a highly frequent in breast cancer. The pathogenesis and pathophysiology are complex and involve several molecules and activation pathways. In recent years we have seen the introduction of different treatments involving different specialists. From the point of view of medical treatment, the introduction of bisphosphonates, especially zoledronic acid, denosumab and have improved the therapeutic results in terms of enhancement of bone events associated with the skeleton. This improved treatment has led to an improvement in the quality of life of patients.

KEYWORDS: Bone metastases. Zoledronic acid. Denosumab. Bone events. Quality of life.

hormonoterapia para el cáncer de mama y nuevas aproximaciones de fármacos ya conocidos (7), así como una amplio arsenal terapéutico paliativo para el dolor relacionado con la enfermedad metastásica ósea (8).

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en las mujeres del mundo occidental (9). Actualmente, además, se describe una tendencia al incremento de la incidencia de cáncer de mama avanzado en mujeres jóvenes (10). Las metástasis óseas pueden ser la primera manifestación de enfermedad avanzada en más

del 50 % de los casos de cáncer de mama metastásico y el carácter lítico es más frecuente que el blástico o el mixto (11). Las complicaciones asociadas, como el dolor, la impotencia funcional, el compromiso neurológico, las fracturas patológicas, la hipercalcemia o la necesidad de radioterapia paliativa, tienen un impacto directo en la calidad de vida de las pacientes (12).

FACTORES DE RIESGO Y FISIOPATOLOGÍA

El riesgo de aparición de la enfermedad metastásica ósea está relacionado con los factores pronósticos del cáncer de mama, incluido el número de ganglios axilares afectados (13). Existen marcadores relacionados con la resorción ósea que pueden asociarse a la recaída exclusiva en hueso del cáncer de mama, con un intervalo de recurrencia más corto (14).

Se han descrito múltiples mecanismos que intervienen en el desarrollo de la enfermedad ósea del cáncer de mama, como la producción de factores de crecimiento y citoquinas, que conllevan el incremento en la actividad de los osteoclastos.

A nivel óseo, se generan el factor de crecimiento insulínico 1 (IGF1), que promueve la proliferación e inhibe la apoptosis celular tumoral, el P04 fosfato y su receptor en la diferenciación de las células tumorales, el factor de crecimiento tumoral beta (TGF β), receptores de calcio y el receptor activador del factor KB (BANK). Todos ellos intervienen en la promoción de la reabsorción ósea, en la proliferación y en la diferenciación de células.

Por otra parte, la interleucina-6 (IL6), producida en el microambiente tumoral, tiene una alta capacidad oncogénica mediada a través de vías de señalización como STAT3, Erk1/2 y Pkb/AKT. Esta promueve la expresión de numerosos oncogenes relacionados con la supervivencia, la proliferación, la angiogénesis, la inmunomodulación y la osteogénesis/osteólisis sobre diferentes tipos celulares a nivel óseo, relacionándose no solo con la fisiopatología de las metástasis óseas, sino también con el desarrollo de las pulmonares, cerebrales y hepáticas.

En la osteoclastogénesis se describe también el desarrollo de la enfermedad micrometastásica, en la que las células tumorales inducen la maduración del pro-osteoclasto maduro por el eje OPG-RANKL-RANK (vía del receptor activador y ligando del factor Kappa beta nuclear), lo que produce mayor reabsorción ósea y liberación de factores con progresión tumoral (15).

Las metástasis óseas líticas se caracterizan por la producción de factores como TPH/TPHrP, IL1, IL6, IL8, IL11 y TNF, que actúan sobre los osteoclastos incrementando la síntesis y la liberación de RANKL, que se uniría a RANK presente en las células osteoprogenitoras con mayor producción de osteoclastos y el consecuente aumento de la reabsorción ósea.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Las metástasis óseas del cáncer de mama se manifiestan en la práctica clínica habitual con una morbilidad y un deterioro de la calidad de vida de las pacientes debidos a la aparición de los llamados *eventos relacionados con el esqueleto*. Estos eventos incluyen dolor, fracturas patológicas, compromiso neurológico (compresión medular), hipercalcemia y necesidad de radioterapia paliativa o de cirugía (16).

Se estima que la supervivencia mediana de las pacientes tras el diagnóstico de metástasis óseas está en torno a los 18-26 meses, por lo que prevenir el desarrollo de estas complicaciones es de primordial importancia para ellas (2).

TRATAMIENTO MÉDICO

Existen distintas estrategias terapéuticas para el tratamiento médico de la enfermedad metastásica ósea en el cáncer de mama. Por una parte, encontramos los tratamientos médicos de las complicaciones de las metástasis óseas, que incluyen la analgesia, desde el primer escalón hasta técnicas de anestesia mayor (catéter intradural con perfusión de cloruro morfíco), o el tratamiento de la hipercalcemia, y, por otra, el tratamiento de la enfermedad tumoral de base (con quimioterapia paliativa, hormonoterapia o cualquier tratamiento dirigido). El tratamiento médico "específico" de las metástasis óseas tiene como intención esencial la prevención de la aparición de los eventos óseos relacionados con la enfermedad. En la actualidad en este grupo terapéutico incluiríamos los bifosfonatos y el denosumab (17).

Los bifosfonatos (ibandronato, pamidronato y ácido zoledrónico) son un grupo de fármacos que actúan directamente contra el osteoclasto (18). El denosumab, en cambio (19), inhibe la resorción ósea a través de un mecanismo más complejo que implica a la vía RANK.

Aunque no existen datos concluyentes de estudios aleatorizados sobre si los pacientes con metástasis óseas deben iniciar tratamiento específico (bifosfonatos y denosumab) desde su diagnóstico, habitualmente el primer evento esquelético asociado ocurre al inicio del desarrollo de dichas metástasis óseas. En un estudio aleatorizado en el que se comparaba el uso de denosumab frente a ácido zoledrónico en el tratamiento y en la prevención de los eventos esqueléticos en pacientes con cáncer de mama con metástasis óseas (20), el 37 % de los pacientes había sufrido tal evento a la inclusión en el estudio, con un tiempo medio desde el diagnóstico de las metástasis óseas de dos meses. Por ello, recomiendan el inicio del tratamiento específico al diagnóstico de metástasis óseas, sean sintomáticas o no.

Ambos fármacos (bifosfonatos y denosumab) deben usarse de forma indefinida, incluso en fases avanzadas

de la enfermedad. Sin embargo, su interrupción debe considerarse en pacientes con buen pronóstico, enfermedad oligometastásica, bajo riesgo de complicaciones óseas y respuesta duradera al tratamiento sistémico.

ÁCIDO ZOLEDRÓNICO

El ácido zoledrónico es un bisfosfonato que presenta una alta afinidad por el hueso mineralizado, actuando como inhibidor de la resorción ósea osteoclástica (21). En estudios preclínicos, se evidenció una cierta actividad antitumoral *in vivo* a través de la alteración del microentorno de la médula ósea, lo que lo hacía menos favorable al crecimiento de la célula tumoral a través de metabolitos citotóxicos o mediante actuación sobre mecanismos de función y de supervivencia celular, aunque estas consideraciones son controvertidas (22). De esta forma, el ácido zoledrónico previene y retrasa los eventos esqueléticos relacionados con las metástasis óseas con mejor control del dolor y aumento de la calidad de vida de las pacientes en comparación con otros bifosfonatos (23).

EVIDENCIA CIENTÍFICA

En un ensayo clínico de fase III en el que se comparaba el uso de ácido zoledrónico frente a pamidronato en pacientes con cáncer de mama y mieloma múltiple, con un seguimiento de 25 meses (24), el ácido zoledrónico fue más eficaz en la reducción del riesgo de complicaciones esqueléticas. En el grupo de pacientes con cáncer de mama tratadas con hormonoterapia, aumentó de manera

estadísticamente significativa el tiempo hasta el primer evento (415 días frente 370 días, $p: 0,047$) así como la reducción de la tasa de morbilidad esquelética (eventos por año). En la población general, el porcentaje de pacientes que necesitaron tratamiento radioterápico fue menor en los tratados con ácido zoledrónico (19 % frente a 24 % $p: 0,037$). En la figura 1 están recogidos de manera esquemática los elementos de evaluación de la eficacia del ácido zoledrónico en los ensayos clínicos, incluidos tumores sólidos diferentes del cáncer de próstata y de mama (25).

En cuanto a la hipercalcemia tumoral, el ácido zoledrónico ha demostrado ser un tratamiento más eficaz que el pamidronato (26). En relación al dolor asociado a las metástasis óseas, el ácido zoledrónico mejora la escala de dolor de las pacientes con cáncer de mama y su calidad de vida (27).

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética del ácido zoledrónico es independiente a la dosis administrada. Su concentración plasmática se mantiene estable a la variación del tiempo de perfusión (de 5 a 15 minutos).

Su eliminación tiene un proceso trifásico: eliminación bifásica rápida de la circulación sistémica, con dos horas de vida media, seguida de una fase de eliminación prolongada con una semivida de 146 horas (28).

El ácido zoledrónico presenta una baja unión a proteínas plasmáticas. Se excreta inalterado por vía renal, con un aclaramiento total independiente a la dosis administrada a parámetros asociados al paciente, incluyendo el aclaramiento de creatinina. Es un fármaco seguro en

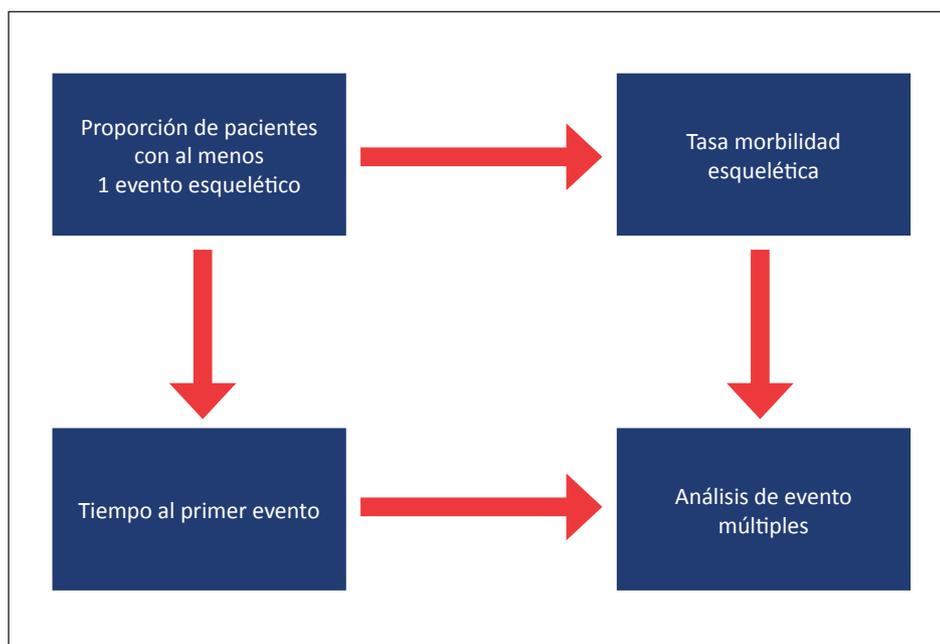


Fig. 1.

insuficiencia renal moderada. En insuficiencia renal grave no se disponen de datos concluyentes, así como en pacientes con insuficiencia hepática.

POSOLOGÍA

En cuanto a la dosificación más adecuada, podemos encontrar varios ensayos realizados a este respecto. El estudio CALGB 70604 es un estudio abierto de no inferioridad que incluía pacientes con cáncer de mama, cáncer de próstata y mieloma múltiple con afectación ósea que no habían recibido bifosfonatos. Se aleatorizó a los pacientes a recibir ácido zoledrónico cada cuatro o cada doce semanas durante dos años, y se demostró la no inferioridad de ninguno de los brazos del estudio en el análisis por intención de tratar ($p < 0,001$) en cuanto a la aparición de eventos esqueléticos. Se encontraron diferencias significativas en cuanto a la tasa de aparición de osteonecrosis de mandíbula, mayor en el grupo de pacientes que recibieron ácido zoledrónico cada doce semanas (29).

Otros estudios que profundizan en este sentido son los ensayos aleatorizados ZOOM (30) (ensayo abierto) y OPTIMIZE-2 (31) (ensayo doble ciego controlado con placebo), en los que se confirmó la no inferioridad de administrar ácido zoledrónico cada doce semanas frente a hacerlo cada cuatro.

USO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Las indicaciones para la administración de ácido zoledrónico son la prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fracturas patológicas, compresión medular, radiación o cirugía ósea o hipercalcemia inducida por tumor) en pacientes adultos con neoplasias avanzadas con afectación ósea y tratamiento de pacientes adultos con hipercalcemia tumoral.

Sus contraindicaciones son la hipersensibilidad al principio activo, a otros bisfosfonatos o a alguno de los excipientes y lactancia.

REACCIONES ADVERSAS

Las principales reacciones adversas asociadas a la administración de ácido zoledrónico son (32):

ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL

La frecuencia de acontecimientos adversos asociados a insuficiencia renal en cáncer de mama fue del 4,3 %. Este deterioro de la función renal se ha relacionado con múltiples factores, como la deshidratación, la presencia

previa de insuficiencia renal o tratamientos prolongados, así como con el uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos o un tiempo de perfusión más corto del recomendado. No debe utilizarse en caso de filtrado glomerular < 30 ml/min (32). Hay que realizar un ajuste de dosis según el aclaramiento de creatinina que presente el paciente (Tabla I).

TABLA I

<i>Aclaramiento de creatinina basal, ml/minuto</i>	<i>Dosis recomendada de ácido zoledrónico</i>
> 60	4 mg
50-60	3,5 mg
40-49	3,3 mg
30-39	3 mg

OSTEONECROSIS DE LA MANDÍBULA

La osteonecrosis mandibular se caracteriza por la destrucción ósea dolorosa de la mandíbula o del maxilar, con un proceso infeccioso secundario subyacente y un retraso en su curación. Es un efecto adverso poco frecuente (33) que se presenta con mayor frecuencia en pacientes que reciben bifosfonatos de forma mensual y con tratamientos concomitantes con actividad antiangiogénica (34). Se relaciona con múltiples factores de riesgo, como la presencia de cáncer, los tratamientos concomitantes y la presencia de comorbilidades (anemia, alteración de la coagulación, infecciones...), así como con la extracción dental previa (35). Una medida adecuada para evitarla es la revisión por el servicio de odontología o por el de cirugía maxilofacial antes de iniciar el tratamiento con ácido zoledrónico.

FIBRILACIÓN AURICULAR

Se ha descrito un aumento del riesgo de fibrilación auricular en pacientes que reciben tratamiento con ácido zoledrónico en un porcentaje poco significativo, por lo que no debe tenerse en cuenta al plantear el tratamiento (36).

SÍNDROME PSEUDOGRIPAL

En los tres días posteriores a la administración del ácido zoledrónico, los pacientes pueden presentar un cuadro pseudogripal con síntomas que incluyen dolor óseo, fie-

bre, fatiga, artralgia, mialgia y escalofríos. Habitualmente se resuelve en pocos días. No suele afectar a la adherencia al tratamiento y puede minimizarse con el tratamiento concomitante con paracetamol o AINE (37).

FRACTURAS ATÍPICAS DEL FÉMUR

Consideramos fracturas atípicas de fémur aquellas de localización subtrocantérea y diafisaria en pacientes en tratamiento con bifosfonatos. Es una complicación rara y puede presentarse en pacientes con osteoporosis y en tratamiento prolongado con bifosfonatos (mediana de 7 años) (38).

HIPOCALCEMIA

La inhibición de la resorción ósea producida por los bifosfonatos puede causar hipocalcemia. Por ello, deben controlarse los niveles séricos de calcio y de vitamina D, especialmente los primeros meses de tratamiento, ya que los pacientes oncológicos suelen presentar déficits asociados a su enfermedad. En caso de presentarse esta complicación, podremos suplementar dichos déficits con aportes orales.

En definitiva, el ácido zoledrónico es un tratamiento eficaz para la prevención de eventos relacionados con la enfermedad metastásica ósea y su administración debe plantearse en el momento del diagnóstico como un tratamiento prolongado que, en cualquier caso, deberá individualizarse teniendo en cuenta los efectos adversos u otras situaciones, como el progreso de la enfermedad metastásica a otros niveles o el deterioro de la calidad de vida de la paciente.

Hay estudios reportados de administración alternante de los bifosfonatos en los que el tiempo hasta el primer evento sería similar al tratamiento continuo (39). Asimismo, se ha demostrado que aquellas pacientes que han sufrido eventos óseos o progresión de la enfermedad metastásica mientras recibían tratamiento con clodronato o pamidronato se benefician del cambio al tratamiento con ácido zoledrónico (40).

DENOSUMAB

El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) con alta afinidad y especificidad por RANKL (19), que ha supuesto una innovación en el tratamiento médico de las metástasis del cáncer de mama. El denosumab se produce por una línea celular de mamíferos (CHO) mediante tecnología del ARN recombinante. Este anticuerpo se une a RANKL (ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-B), una proteína soluble o transmembrana esencial para la formación, la función y la supervivencia de los osteoclastos, lo que impide la activación de su receptor,

RANK, en la superficie de los precursores de los osteoclastos y en los osteoclastos (41). Al impedir la interacción del RANKL/RANK, se inhibe la formación, la función y la supervivencia de los osteoclastos, lo que a su vez provoca la disminución de la resorción ósea y la destrucción ósea inducida por el cáncer.

EVIDENCIA CIENTÍFICA

Lipton y cols. (42) realizaron un estudio de fase II aleatorizado multicéntrico e internacional con 255 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama y metástasis óseas, en el que se valoraron la eficacia y la seguridad del denosumab. Las pacientes recibieron denosumab vía subcutánea (n = 212) cada 4 semanas (30, 120 o 180 mg) u 8 semanas (60 o 180 mg) o bifosfonatos vía intravenosa cada 4 semanas (n = 43) (pamidronato, ibandronato o ácido zoledrónico a criterio del médico). El objetivo principal fue la mediana del cambio porcentual en N-telopéptido urinario (uNTx) corregido para creatinina (uNTx/Cr) desde el nivel basal hasta la semana 13, que fue $\geq 65\%$ en un porcentaje superior de pacientes tratados con denosumab (74 % frente a 63 %). En cuanto a los eventos esqueléticos que se produjeron durante el estudio, el 9 % de los pacientes recibía denosumab, mientras que el 16 % recibía bifosfonato. El perfil de toxicidad de denosumab fue bueno, sin ningún evento que fuera considerado grave.

En un estudio de fase III (43) aleatorizado y doble ciego, que incluía a 2046 mujeres con cáncer de mama con metástasis óseas, se comparó denosumab subcutáneo 120 mg y placebo intravenoso (n = 1026) frente a ácido zoledrónico 4 mg intravenoso ajustado al aclaramiento de creatinina y placebo subcutáneo (n = 1020) cada 4 semanas, junto a suplementos de 500 mg de calcio y 400 UI de vitamina D al día. El objetivo primario (no inferioridad) fue el tiempo hasta la aparición del primer evento esquelético durante el estudio, mientras que el objetivo secundario (de superioridad) fue el tiempo hasta la aparición del primer evento y los siguientes durante el estudio.

El denosumab retrasó el tiempo hasta el primer evento esquelético durante el estudio (HR 0,82; IC 95 %, 0,71-0,95; $p < ,001$ no inferioridad; $p = ,01$ superioridad). La mediana de tiempo del primer evento esquelético durante el estudio fue de 26,4 meses para el grupo de ácido zoledrónico y no se alcanzó en el grupo de denosumab. El denosumab también redujo el riesgo de desarrollar múltiples eventos esqueléticos en un 23 % comparado con ácido zoledrónico (HR 0,77; IC 95 %, 0,66-0,89; $p < ,001$). Tanto la supervivencia global como el intervalo libre de progresión observados fueron similares entre los grupos del estudio (HR = 0,95 [0,81-1,11]; $p = 0,49$ y HR = 1,00 [0,89-1,11], $p = 0,93$, respectivamente). En cuanto a la incidencia de reacciones adversas, no hubo diferencias entre ambos grupos,

aunque el síndrome pseudogripal y los eventos adversos relacionados con la función renal fueron más frecuentes con el ácido zoledrónico. La hipocalcemia ocurrió más frecuentemente con el denosumab (la mayoría dentro de los primeros 6 meses de tratamiento), pero el grado 3-4 fue similar en ambos grupos (1,6 %, denosumab; 1,2 %, ácido zoledrónico). El desarrollo de osteonecrosis mandibular fue infrecuente en ambos grupos (2 %, denosumab; 1,4 %, ácido zoledrónico), sin diferencias estadísticamente significativas ($p = ,39$).

Se realizó un metaanálisis con los tres ensayos clínicos pivotales aleatorizados de fase III (43) que incluía al anterior estudio, y otros dos con pacientes con cáncer de próstata y otros tumores sólidos y mieloma múltiple (44,45), con diseños similares al ensayo de fase III doble ciego con denosumab en comparación con ácido zoledrónico, que demuestra que el denosumab es superior en el tiempo hasta el desarrollo del primer evento esquelético y mejora el tiempo hasta el primer evento y los siguientes. Confirma, además, que la frecuencia de osteonecrosis mandibular es similar en ambos grupos y la hipocalcemia, más frecuente en el grupo de denosumab, aunque se presenta mayoritariamente de forma asintomática. En el grupo de pacientes tratados con denosumab, hubo un total de 44 % de eventos frente a un 55 % del grupo con bifosfonato.

Al mismo tiempo, existe evidencia científica sobre la eficacia de denosumab en el tratamiento de la hipercalcemia maligna (46) en pacientes refractarios al tratamiento con bifosfonatos intravenosos. Los niveles de calcio se normalizan en la mayoría de pacientes en el día 10 del tratamiento y la mediana de duración de respuesta es de 28 días. A su vez, los datos sobre el control del dolor asociado a metástasis óseas fueron favorables para denosumab (47).

FARMACOCINÉTICA

El denosumab está compuesto de aminoácidos e hidratos de carbono, como las inmunoglobulinas naturales. Su metabolismo y su eliminación siguen las vías de aclaramiento de las inmunoglobulinas, que se degradan en pequeños péptidos y aminoácidos simples. Tras la administración subcutánea (posología de 120 mg cada 4 semanas), la biodisponibilidad es del 62 % (48). Posee una farmacocinética no lineal en relación a la unión con el ligando RANK, con un efecto similar sobre este independiente de si se administra una dosis fija o ajustada a peso. No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal (49).

USO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

El denosumab tiene las mismas indicaciones de uso que el ácido zoledrónico en cuanto a las metástasis

óseas del cáncer de mama se refiere, además del tratamiento de la osteoporosis. Es más eficaz que el ácido zoledrónico en reducir la incidencia de eventos relacionados con el esqueleto y en retrasar el tiempo hasta el primer evento, aunque no existen diferencias en la reducción de la mortalidad ni en la frecuencia global de eventos adversos (50). Dos características del fármaco que son importantes para uso en la clínica diaria: son la vía de administración subcutánea (120 mg una vez cada 4 semanas) y que no sea necesario monitorizar periódicamente las cifras de creatinina. Las pacientes en tratamiento con denosumab deben recibir suplemento diario de calcio, al menos 500 mg, y vitamina D, 400 UI, salvo que presenten hipercalcemia. Es una alternativa para pacientes que desarrollan insuficiencia renal. Existen estudios farmacoeconómicos que demuestran que denosumab es un fármaco coste-efectivo si tenemos en cuenta su eficacia, su perfil de toxicidad y su vía de administración (51).

REACCIONES ADVERSAS

Basándonos en los ensayos referidos previamente, existen reacciones adversas que tienen una frecuencia de presentación superior al 10 %, como son fatiga (45 %), náuseas (31 %), diarrea (20 %), debilidad (45 %), cefalea (13 %), dermatitis (4-11 %), hipomagnesemia (32 %) e hipocalcemia (3-18 %), entre otras. Por otra parte, destacan entre las que presentan una frecuencia del 1-10 % el edema periférico (5 %), la hipercolesterolemia (7 %), el dolor músculo-esquelético (6 %) y la ciática (5 %). Por último, algunas que se presentan en menos del 1 % de los casos son la hipertensión arterial, el estreñimiento o la hipocalcemia severa.

De todas las que nombramos, destacamos las tres más importantes en relación a la administración de denosumab. Estas son:

1. Hipocalcemia. Se diagnostica habitualmente en los seis primeros meses de tratamiento, aunque puede ocurrir en cualquier momento. Existe un mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia en pacientes con insuficiencia renal. En estos pacientes se recomienda realizar una monitorización de los niveles séricos de calcio. En los tres ensayos clínicos de fase III en pacientes con neoplasias avanzadas y afectación ósea, se notificó hipocalcemia en el 9,6 % de pacientes tratados con denosumab y en el 5 % tratados con ácido zoledrónico.
2. Osteonecrosis mandibular. Al igual que en los casos asociados a ácido zoledrónico, los factores de riesgo son la realización de procedimientos dentales invasivos, una higiene bucal deficiente u otra enfermedad dental preexistente, neoplasias avanzadas, infecciones o tratamientos concomitantes. Es recomendable el tratamiento odontológico pre-

ventivo antes del inicio del tratamiento. En tres ensayos clínicos de fase III en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea, se confirmó el desarrollo de osteonecrosis mandibular en el 1,8 % de los pacientes tratados con denosumab y en el 1,3 % de pacientes tratados con ácido zoledrónico.

3. Infecciones cutáneas (celulitis) que precisaron hospitalización. Se notificaron con mayor frecuencia infecciones cutáneas en el grupo tratado con denosumab (0,9 %) que en el grupo tratado con ácido zoledrónico (0,7 %).

PREVENCIÓN DE METÁSTASIS ÓSEAS

El uso de bifosfonatos o denosumab en pacientes con cáncer de mama no diagnosticadas de metástasis óseas para prevenirlas es controvertido.

El ensayo clínico AZURE de fase III aleatorizado para la evaluación del uso de bifosfonatos adyuvante en pacientes con cáncer de mama en estadio II o III no encontró beneficio en el análisis por intención de tratar. No obstante, identificó beneficio en el subgrupo de pacientes con niveles hormonales bajos, ya fuera por causa natural (posmenopáusicas) o por tratamiento para la supresión ovárica (52).

Un metaanálisis posterior de ensayos aleatorizados de pacientes con cáncer de mama con tratamiento adyuvante con bifosfonatos demostró la reducción de recaída de la enfermedad, especialmente de las metástasis óseas, en pacientes posmenopáusicas o en tratamientos hormonales dirigidos. Los resultados fueron similares independientemente del subtipo histológico y del grado tumoral (53).

En cuanto a la posología del ácido zoledrónico como parte del tratamiento adyuvante, las recomendaciones se orientan a administrar 4 mg cada seis meses debido a los resultados de ensayos como el ABCSG-12, en los que se administraba junto a hormonoterapia. En este ensayo, los efectos adversos fueron menos frecuentes que en los que se administraba ácido zoledrónico cada cuatro semanas (54).

Los resultados del ensayo ZO-FAST determinaban que el inicio precoz de la terapia con bifosfonatos en adyuvancia era mejor respecto al aumento de la supervivencia libre de enfermedad y a la densidad ósea frente a demorarlo, si bien también encontró resultados positivos al comparar el inicio tardío con no administrarlos. Estos resultados no han concluido en una recomendación genérica en cuanto al momento idóneo para iniciar los bifosfonatos en adyuvancia, dado que el objetivo principal fue la densidad ósea, que actualmente queda a criterio del médico (55).

En cuanto al uso del denosumab como parte del tratamiento adyuvante, el estudio D-CARE no identificó

resultados estadísticamente significativos respecto a la reducción de recaídas óseas del cáncer de mama. Sin embargo, tampoco obtuvo resultados positivos en el uso de bifosfonatos, lo que se confronta con el metaanálisis referido previamente (56).

CONCLUSIÓN

En los últimos años hemos asistido al desarrollo del tratamiento médico de las metástasis óseas del cáncer de mama. La introducción de los bifosfonatos, como el ácido zoledrónico, con mayor potencia, eficacia y comodidad de administración que los previos, y del denosumab, administrados conjuntamente con nuevos fármacos citotóxicos, hormonales o dirigidos, ha supuesto un beneficio indudable en la calidad de vida de las pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas, así como en términos de reducción de eventos relacionados con el esqueleto (dolor, fracturas patológicas, compromiso neurológico, hipercalcemia, necesidad de radioterapia paliativa o necesidad de cirugía). Este avance en el tratamiento médico se enmarca en la mejora global del tratamiento del cáncer de mama, que incluye los avances quirúrgicos y en la radioterapia.

Las últimas investigaciones sobre el uso de bifosfonatos se centran en el contexto del tratamiento adyuvante de las pacientes con cáncer de mama para prevenir el desarrollo de metástasis óseas. Aunque los resultados son controvertidos, varios metaanálisis corroboran los efectos positivos de la administración de bifosfonato tras la adyuvancia, especialmente en las pacientes posmenopáusicas o en aquellas que reciben terapias de supresión ovárica, independientemente del subtipo histológico o del grado tumoral.

Por otra parte, encontrar la posología idónea de estos fármacos, alcanzando un adecuado equilibrio riesgo-beneficio, es el objetivo primordial. Así, están realizándose ensayos en los que administrar ácido zoledrónico (4 mg) cada cuatro semanas frente a cada doce no obtiene mejores resultados respecto al efecto sobre las metástasis óseas, reduciéndose drásticamente la aparición de efectos secundarios, como la osteonecrosis mandibular, en el segundo grupo. Los estudios respecto al cambio de posología del denosumab se encuentran todavía en fase de reclutamiento (ensayo SAKK 96/12), por lo que continúa administrándose según su posología clásica.

Por supuesto, el tratamiento médico específico de las metástasis óseas del cáncer de mama se encuentra enmarcado por el tratamiento global de la enfermedad avanzada. Conocemos que la pacientes con perfil luminal tienen de manera relativa una proporción elevada de afectación ósea (57). En este subtipo hemos asistido a una auténtica revolución en los últimos años con la incorporación de los inhibidores de ciclina (58) como tratamiento estándar del cáncer de mama avanzado con

receptores hormonales positivos. Cualquiera de los miembros de esta familia sería el tratamiento inicial, asociado al tratamiento hormonal, para cualquier paciente con cáncer de mama luminal con afectación ósea a este tratamiento debe asociarse el “tratamiento específico” recogido en este artículo.

CORRESPONDENCIA:

Manuel Ruiz Borrego
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Av. Manuel Siurot, s/n
41013 Sevilla
e-mail: ruizsabater@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Ibrahim T, Farolfi A, Mercatali L, et al. Metastatic bone disease in the era of bone-targeted therapy: clinical impact. *Tumori* 2013;99:1-9.
2. Oster G, Lamerato L, Glass AG, et al. Natural history of skeletal-related events in patients with breast, lung, or prostate cancer and metastases to bone: a 15-year study in two large US health systems. *Support Care Cancer* 2013;21(12):3279-86.
3. Lamb HM, Faulds D. Samarium 153Sm leixidronam. *Drugs Aging* 1997;5:413-8.
4. Expósito J, Jaén J, Alonso E, et al. Use of palliative radiotherapy in brain and bone metastases (VARA II study). *Radiat Oncol* 2012;131. DOI: 10.1186/1748-717X-7-131
5. Chow E, Harris K, Fan G, et al. Palliative Radiotherapy Trials for Bone Metastases: A Systematic Review. *J Clin Oncol* 2007;25:1423-36.
6. Wegener B, Schlemmer M, Stemmler J, et al. Analysis of orthopedic surgery of bone metastases in breast cancer patients. *BMC Musculoskelet Disord* 2012;13:232. DOI: 10.1186/1471-2474-13-232
7. Maass N, Harbeck N, Mundhenke C, et al. Everolimus as treatment for breast cancer patients with bone metastases only: results of the phase II RADAR study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139(12):2047-56.
8. Smith HS, Barkin RL. Painful Boney Metastases. *Am J Ther* 2014;21(2):106-30.
9. Desantis C, Ma J, Bryan L, et al. Breast cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2014;64(1):52-62. DOI: 10.3322/caac.21203
10. Johnson RH, Chien FL, Bleyer A. Incidence of breast cancer with distant involvement among women in the United States, 1976 to 2009. *JAMA* 2013;309:800-5.
11. James JJ, Evans AJ, Pinder SE, et al. Bone metastases from breast carcinoma: histopathological - radiological correlations and prognostic features. *Br J Cancer* 2003;89:660-5.
12. Wong E, Chow E, Zhang L, et al. Factors influencing health related quality of life in cancer patients with bone metastases. *J Palliat Med* 2013;16:915-21. DOI: 10.1089/jpm.2012.0623
13. Colleoni M, O'Neill A, Goldhirsch A, et al. Identifying Breast Cancer Patients at High Risk for Bone Metastases. *J Clin Oncol* 2000;18:3925-35.
14. Lipton A, Chapman J-A W, Demers L, et al. Elevated Bone Turnover Predicts for Bone Metastasis in Postmenopausal Breast Cancer: Results of NCICCTGMA.14. *J Clin Oncol* 2011;29:3605-10.
15. Walkington L, Coleman RE. Advances in management of bone disease in breast cancer. *Bone* 2011;1:80-7.
16. Coleman R E. Clinical Features of Metastatic Bone Disease and Risk of Skeletal Morbidity. *Clin Cancer Res* 2006;12(Suppl.20):6243-9.
17. Gnani M, Balic M, Petru E, et al. Treatment of Bone Metastases in Patients with Advanced Breast Cancer. *Breast Care* 2012;7:92-8.
18. Russell RG, Rogers MJ, Frith JC, et al. The pharmacology of bisphosphonates and new insights into their mechanisms of action. *J Bone Miner Res* 1999;14(Suppl.2):53-65.
19. Casas A, Llombart A, Martín M. Denosumab for the treatment of bone metastases in advanced breast cancer. *Breast* 2013;22:585-92.
20. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010;28(35):5132-9.
21. Skerjanec A, Berenson J, Hsu C, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of zoledronic acid in cancer patients. *J Clin Pharmacol* 2003;43:154-62.
22. Green JR. Antitumor effects of bisphosphonates. *Cancer* 2003;97(Suppl.3):840-7.
23. Lluch A, Cueva J, Ruiz-Borrego M, et al. Zoledronic acid in the treatment of metastatic breast cancer. *Anticancer Drugs* 2014;25(1):1-7. DOI: 10.1097/CAD.000000000000020
24. Rosen S, Gordon D, Karninski M, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Zoledronic Acid Compared with Pamidronate Disodium in the Treatment of Skeletal Complications in Patients with Advanced Multiple Myeloma or Breast Carcinoma. *Cancer* 2003;98:1735-44.
25. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with non small cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004;100:2613-21.
26. Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001;19:558-67.
27. Wardley A, Davidson N, Barrett-Lee P, et al. Zoledronic acid significantly improves pain scores and quality of life in breast cancer patients with bone metastases: a randomised, crossover study of community vs hospital bisphosphonate administration. *Bri J Cancer* 2005;92:1869-76.
28. Katherine A. Lyseng-Williamson L. Zoledronic Acid Review of its Use in Breast Cancer. *Drugs* 2008;68:2662-75.
29. Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, et al. Effect of longer-interval vs standard dosing of zoledronic acid on skeletal events in patients with bone metastases: A randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:48-58.
30. Amadori D, Aglietta M, Alessi B, et al. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): A phase 3, open-label, randomized, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2013;14:663-70.
31. Hortobagyi GN, Van Poznak C, Harker WG, et al. Continued treatment effect of zoledronic acid dosing every 12 vs 4 weeks in women with breast cancer metastatic to bone: The OPTIMIZE-2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017;3:906-12.
32. Brufsky AM, Sereika SM, Mathew A, et al. Long-term Treatment with Intravenous Bisphosphonates in Metastatic Breast Cancer: A Retrospective Study. *Breast J* 2013;19:504-11.
33. Bamias A, Kastiris E, Bamia C, et al. Osteonecrosis of the Jaw in Cancer after Treatment with Bisphosphonates: Incidence and Risk Factors. *J Clin Oncol* 2005;23:8580-7.
34. Otto S, Pautke C, Van den Wyngaert T, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treat Rev* 2018;69:177e187.
35. Utreja A, Almas K, Javed F. Dental extraction as a risk factor for bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw in cancer patients: an update. *Odontostomatol Trop* 2013;142:38-46.
36. Arslan C, Aksoy S, Dizdar O, et al. Zoledronic acid and atrial fibrillation in cancer patients. *Support Care Cancer* 2011;19:425-30.
37. Reid IR, Gamble GD, Mesenbrink P, et al. Characterization of and risk factors for the acute-phase response after zoledronic acid. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4380-7.

38. Black DM, Kelly MP, Genant HK, et al Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 2010;362:1761-71.
39. Ruiz-Borrego M, Lluch A, Martín M, et al. Multicenter phase IV randomized study to assess efficacy of continuous versus alternate administration of pamidronate to breast cancer patients with symptomatic bone metastases. GEICAM 2000-01 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2005;(issue 28th SABCS). Abst 6030, S258.
40. Clemons MJ, Dranitsaris G, Ooi WS, et al. Phase II Trial Evaluating the Palliative Benefit of Second-Line Zoledronic Acid in Breast Cancer Patients With Either a Skeletal-Related Event or Progressive Bone Metastases Despite First-Line Bisphosphonate Therapy. *J Clin Oncol* 2006;24:4895-900.
41. Castellano D, Sepúlveda JM, García-Escobar I, et al. The role of RANK-ligand inhibition in cancer: The story of denosumab. *The Oncologist* 2011;16:136-45.
42. Lipton A, Steger GG, Figueroa J, et al. Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases. *J Clin Oncol* 2007;25:4431.
43. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010;28:5132-9.
44. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: A combined analysis of 3 pivotal, randomized, phase 3 trials. *Eur Cancer* 2012;48:3082-92.
45. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al A randomized double blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer. *Lancet* 2011;377:813-22.
46. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. A 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;29:1125-32.
47. Hu MI, Glezerman I, Levolleux S, et al. Denosumab for patients with persistent or relapsed hypercalcemia of malignancy despite recent bisphosphonate treatment. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1417-20.
48. Cleeland CS, Patrick DL, Fallowfield L, et al. Comparing the effects of denosumab and zoledronic acid on pain interference with daily functioning in a randomized phase 3 trial of patients with breast cancer and bone metastases. The 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2010;P1-13-01. Available from: http://www.abstract2view.com/sabcs10/view.php?nu=SABCS10L_745
49. Gibiansky L, Sutjandra L, Doshi S, et al. Population pharmacokinetic analysis of denosumab in patients with bone metastases from solid tumours. *Clin Pharmacokinet* 2012;51:247-60.
50. Sutjandra L, Rodríguez RD, Doshi S, et al Population pharmacokinetic meta-analysis of denosumab in healthy subjects and postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:793-807.
51. Peddi P, López-Olivo MA, Pratt GF, et al. Denosumab in patients with cancer and skeletal metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2013;39:97-104.
52. Coleman R. Clinical benefits of bone targeted agents in early breast cancer. *Breast* 2019;48(Suppl.1):S92eS99.
53. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2015;386:1353e1361.
54. Gnani M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al: Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozole plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: Final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. *Ann Oncol* 2015;26:313-20.
55. Gnani M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozole plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: Final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. *Ann Oncol* 2015;26:313-20.
56. Coleman R, Finkelstein DM, Barrios C, et al. Adjuvant denosumab in early breast cancer (D-CARE): an international, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:60e72.
57. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al. Metastatic Behavior of Breast Cancer Subtypes. *J Clin Oncol* 2012;28:3271-7.
58. Kwapisz D. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in breast cancer: palbociclib, ribociclib, and abemaciclib. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 166(1):41-54.

Tratamiento médico de las metástasis óseas en el cáncer de próstata

I. NALDA ARIZA, J. CASSINELLO ESPINOSA, M. PEÑAS PITA DA VEIGA, L. BERNIER GARCÍA

Sección de Oncología Médica. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

RESUMEN

Hasta un 80 % de los pacientes con cáncer de próstata avanzado presentan metástasis óseas durante la historia natural de su enfermedad. La afectación ósea condiciona un aumento de morbimortalidad, lo que causa un impacto negativo en su calidad de vida y limita su funcionalidad. Esto se debe tanto al desarrollo de eventos relacionados con el esqueleto (ERE o SRE) como a la presencia de otras complicaciones, entre las que destaca el dolor o la hipercalcemia.

El manejo de la enfermedad ósea en el paciente con cáncer de próstata metastásico debe llevarse bajo un enfoque multidisciplinar en el que el tratamiento sistémico juega un papel fundamental, tanto terapéutico como preventivo.

Desde que en 2011 se acuñase el término *agentes modificadores del hueso* (BTA), los bisfosfonatos y el denosumab han constituido los pilares básicos en el tratamiento médico de estos pacientes al disminuir el riesgo de presentar los SRE descritos y mejorar, consecuentemente, su calidad de vida.

PALABRAS CLAVE: Eventos relacionados con el esqueleto. Bisfosfonatos. Denosumab. RANK-L.

INTRODUCCIÓN

En el cáncer de próstata avanzado se desarrollan metástasis óseas hasta en el 75-80 % de los casos, localizadas con mayor frecuencia en el esqueleto axial (1). La naturaleza de las metástasis óseas en el cáncer de próstata es habitualmente osteoblástica; sin embargo, en determinadas situaciones, se ha descrito un componente resorptivo, osteolítico, tanto histológica como bioquímicamente (2).

ABSTRACT

Up to 80 % of patients with advanced prostate cancer develop bone metastases during the natural history of their disease. Bone involvement results in an increased morbidity and mortality, causing a negative impact on their quality of life and limiting their functionality. This is due both to the development of Skeletal-Related Events (SRE) and to the presence of other complications, among which pain or hypercalcemia.

The management of bone disease in the patient with metastatic prostate cancer should be carried out under a multidisciplinary approach, in which systemic treatment plays a fundamental role both therapeutically and preventively.

Since the term Bone-Targeted Agents (BTA) was coined in 2011, bisphosphonates and Denosumab have been the mainstays of the medical treatment for these patients, associating a reduction in the risk of development of the described SRE, as well as improving the quality of life of the patients.

KEYWORDS: *Skeletal-related events. Bisphosphonates. Denosumab. RANK-L.*

La presencia de metástasis óseas puede cursar de forma asintomática. Lo frecuente, sin embargo, es que se traduzca en un aumento de la morbilidad, con un notable deterioro en la calidad de vida de los pacientes, que presentan, hasta en un 40 % de los casos, complicaciones asociadas a dichas metástasis (3). Estas complicaciones se denominan *eventos relacionados con el esqueleto* (ERE o SRE, en la denominación anglosajona) y son cuatro: desarrollo de fracturas patológicas, la aparición

de compresión medular, la necesidad de radioterapia sobre el hueso y la realización de cirugía ósea.

Además de los citados SRE, el dolor es el síntoma más frecuente asociado a las metástasis óseas y reduce la independencia y la autonomía funcional de estos pacientes; también la hipercalcemia, que constituye un evento sistémico y potencialmente mortal, aunque reversible.

Entre las opciones terapéuticas para los pacientes con metástasis óseas existen la radioterapia, la cirugía ortopédica y el tratamiento sistémico con bifosfonatos, denosumab o radiofármacos, además del tratamiento sintomático de apoyo y el tratamiento oncológico específico, todo ello evaluado de forma multidisciplinar.

Desde que en 2011 se publicara la actualización de la guía de práctica clínica de ASCO para el manejo de las metástasis óseas (4), se acuñó el concepto de *agentes modificadores del hueso* (BTA: *bone-target agents*) para referirse tanto a los bifosfonatos como al anticuerpo monoclonal denosumab, término que mantenemos en la actualidad. A continuación, revisaremos el papel de estos BTA en el abordaje terapéutico sistémico de las metástasis óseas en el cáncer de próstata.

BISFOSFONATOS

Los bifosfonatos constituyen uno de los pilares fundamentales del tratamiento para evitar las complicaciones asociadas a las metástasis óseas. Gracias a su estructura similar al pirofosfato endógeno, los bifosfonatos inhiben la maduración de los osteoclastos y su fijación a la superficie del hueso, lo que disminuye la reabsorción

ósea. Tras su administración, los bifosfonatos se unen al hueso mineral y son internalizados por los osteoclastos, induciendo su apoptosis.

Desde los ochenta el uso de los bifosfonatos ha ido evolucionando en el paciente oncológico. Inicialmente estaban indicados para el control de la hipercalcemia tumoral, pero actualmente han adquirido un papel esencial en el manejo de la salud ósea y existen diferentes generaciones de fármacos en función de su estructura bioquímica y de sus propiedades (5) (Fig. 1). Los nuevos bifosfonatos (pamidronato, alendronato, ibandronato y ácido zoledrónico) son más potentes que los bifosfonatos de primera generación (clodronato y etidronato). El ácido zoledrónico es 850 veces más potente que el pamidronato y 20 veces más potente que el ibandronato. Los bifosfonatos pueden usarse tanto para el control del dolor óseo que deriva de la enfermedad ósea diseminada como para reducir el riesgo de SRE, manejar la hipercalcemia tumoral y disminuir la comorbilidad asociada a la afectación ósea (6).

Tradicionalmente, la dosis recomendada de ácido zoledrónico es de 4 mg cada 3-4 semanas, aunque la posología debe individualizarse en función de las comorbilidades previas del paciente y de la toxicidad derivada del uso del propio fármaco. En relación a la búsqueda de dosis ajustadas para una menor incidencia de efectos adversos, se realizó un estudio de no inferioridad en pacientes con cáncer de mama, cáncer de próstata y mieloma múltiple con afectación ósea en el que se comparaba la administración de ácido zoledrónico a la dosis habitual de 4 mg, administrado cada 4 semanas, frente a un intervalo de administración cada 12 semanas durante 2 años. Los resultados del estudio avalan la no inferioridad

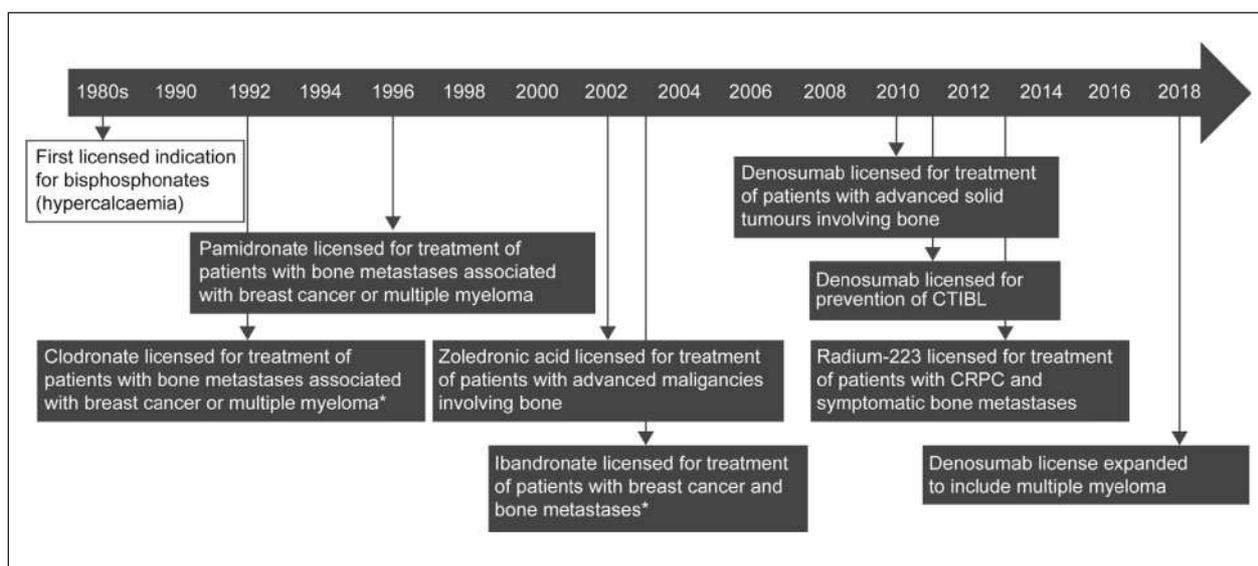


Fig. 1. Evolución del desarrollo de los bifosfonatos y del denosumab en el manejo de la enfermedad ósea en el paciente oncológico. CRPC: castrate-resistant prostate cancer; CTIBL: cancer therapy-induced bone loss. Figura extraída de: Von Moos R, Costa L, González-Suárez E, et al. (5).

ridad de la administración cada 12 semanas en términos de riesgo de presentar SRE (el 29,5 % en el grupo de administración cada 4 semanas frente al 28,6 % en el grupo de administración cada 12 semanas sufrieron al menos 1 SRE durante los 2 años de tratamiento, $p < 0,001$ para no inferioridad). Sin embargo, no se objetivaron diferencias significativas en el desarrollo de osteonecrosis mandibular, insuficiencia renal o alteración de *performance status* entre ambos grupos (7). Con los datos obtenidos del estudio se abre la opción de la administración de ácido zoledrónico cada 12 semanas como alternativa no inferior; sin embargo, se precisa mayor evidencia sobre qué grupos de pacientes pueden beneficiarse de esta posología y cuáles precisan un menor intervalo de dosificación.

El papel del ácido zoledrónico en el cáncer de próstata debe analizarse en los diferentes escenarios que se desarrollan a lo largo de la historia natural de la enfermedad. Por un lado, en el contexto del cáncer de próstata resistente a castración (CRPC) el ácido zoledrónico es el único bisfosfonato que ha demostrado beneficio en términos de reducción de SRE, según los datos obtenidos de un estudio de fase III, el Estudio 039, en el que se aleatorizaron 643 pacientes con CRPC con metástasis óseas a recibir 4 mg de ácido zoledrónico frente a placebo. El estudio inicial, así como los resultados tras el seguimiento a 24 meses de tratamiento, mostró un descenso tanto en la incidencia de SRE (38 % frente a 49 %, $p = 0,028$) como en la mediana de tiempo al desarrollo del primer SRE (488 días frente a 321 días, $p = 0,009$), con una reducción de riesgo de SRE del 36 % (RR 0,64, IC 95 %, 0,485-0,845; $p = 0,002$). No se objetivaron, en cambio, diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia global (OS) ni supervivencia libre de progresión (PFS) (8). Por lo tanto, se recomienda la administración de ácido zoledrónico en pacientes con CRPC desde el diagnóstico de metástasis óseas, incluso en ausencia de síntomas, de forma indefinida a lo largo de la enfermedad. Sin embargo, puede considerarse la interrupción del tratamiento atendiendo a determinados factores de mejor pronóstico, como la existencia de enfermedad ósea oligometastásica susceptible de tratamiento radical, pacientes con bajo riesgo de complicaciones óseas o con respuesta mantenida durante 2 años al tratamiento sistémico (9).

En contraposición, este beneficio no se ha descrito en el escenario del cáncer de próstata sensible a castración (CPHS). El estudio de fase III CALGB 90202, realizado en pacientes con CPHS y metástasis óseas en tratamiento con terapia de privación androgénica (ADT), no logró demostrar beneficio alguno en términos de reducción de riesgo de SRE ni de retraso en la aparición del primer SRE (31,9 meses frente a 29,8 meses; HR 0,97) (10). Por otro lado, la adición de ácido zoledrónico a tratamientos indicados en el tratamiento de primera línea de CPHS no ha demostrado un aumento de la supervi-

encia, como es el caso de la adición a docetaxel en el estudio STAMPEDE (11). Por consiguiente, el uso de bisfosfonatos no se recomienda de manera sistemática, ni con carácter profiláctico ni terapéutico, en pacientes con CPHS y con afectación ósea (9).

Entre los principales efectos adversos derivados del uso de bisfosfonatos, destacan la toxicidad renal, la hipocalcemia y la osteonecrosis mandibular. Durante su uso debe monitorizarse la creatinina sérica antes de cada administración. Está contraindicado su uso en pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min. Del mismo modo, debe realizarse la determinación de los valores de calcio, de fósforo y de magnesio debido al riesgo de hipofosfatemia e hipocalcemia. Es recomendable el uso concomitante de suplementos de calcio y de vitamina D, especialmente durante los primeros meses de tratamiento. La osteonecrosis mandibular es uno de los efectos adversos más importantes derivados del uso de agentes de antirresorción ósea (12). Este fenómeno puede manifestarse como presencia de dolor, exposición ósea, necrosis, celulitis facial, presencia de fístulas, pérdida de piezas dentales, halitosis e hipoestesia mentoniana o en labio inferior, y su aparición se relaciona fundamentalmente con el uso, especialmente si es prolongado y a altas dosis, de bisfosfonatos y denosumab con similar incidencia (13,14). En el caso de los bisfosfonatos, pueden aparecer hasta en un 6-7 % de los pacientes asociada a periodontitis y a su uso prolongado, tanto del ácido zoledrónico como del pamidronato y del ibandronato (15); por este motivo, se recomienda evitar manipulaciones dentales durante el tratamiento. Por otro lado, se ha descrito la aparición de síntomas agudos, como escalofríos, fiebre, dolor óseo o disnea tras la administración intravenosa de bisfosfonatos.

DENOSUMAB

Denosumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano que se une específicamente con alta afinidad a RANK-L y neutraliza su actividad, lo que interfiere con la formación, la función y la supervivencia de los osteoclastos, lo que inhibe la destrucción ósea (15).

El ambiente de citoquinas del hueso en presencia de células tumorales estimula la destrucción ósea, lo que, a su vez, constituye un estímulo que favorece el tropismo al hueso de las células metastásicas. Este círculo vicioso se produce porque las células tumorales liberan factores de crecimiento que estimulan la producción de RANK-L (ligando del receptor transmembrana activador del factor nuclear kappa B, citoquina miembro de la familia de TNF o factor de necrosis tumoral) por parte de las células del estroma y de los osteoblastos y que se une a su receptor RANK, situado en la superficie de los osteoclastos (16). Esta unión activa los osteoclastos que

reabsorben la matriz ósea y liberan potentes factores de crecimiento que promueven, a su vez, la colonización celular tumoral alrededor del hueso, lo que perpetúa el círculo vicioso (17). Así, RANK-L se convierte en diana terapéutica de primer orden en los tumores con metástasis óseas establecidas o con una elevada tendencia a su desarrollo, como en el caso del cáncer de próstata (18,19) (Fig. 2).

Se recomienda la administración de denosumab a dosis de 120 mg por vía subcutánea cada 4 semanas y se precisa suplementación de calcio y de vitamina D de forma continuada durante su uso. Del mismo modo que los bifosfonatos, su administración está indicada desde el diagnóstico de enfermedad metastásica ósea. Sin embargo, dados los efectos adversos derivados de su suspensión, y que se revisan a continuación, el tratamiento con denosumab debe administrarse de forma indefinida. Existe la posibilidad de su suspensión en casos seleccionados (9) y en dependencia de los efectos secundarios que hayan podido desarrollarse.

Fizazi y cols. (15) realizaron un estudio de fase III con 1904 pacientes diagnosticados de CRPC con metástasis óseas en el que se comparó el uso de denosumab a dosis de 120 mg administrados por vía subcutánea frente a 4 mg intravenosos de ácido zoledrónico, con el objetivo primario de valorar el impacto en términos de tiempo al desarrollo del primer SRE. En el estudio, denosumab resultó ser superior al ácido zoledrónico en la reducción

del riesgo al primer SRE, con una mediana del tiempo hasta el primer evento óseo en el brazo de denosumab de 20,7 meses y de 17,1 meses para el ácido zoledrónico (RR 0,82; IC 95 %, 0,71-0,95; $p = 0,008$). De los 727 pacientes que experimentaron un primer SRE, 341 (36 %) lo hicieron en el grupo de denosumab y 386 (41 %) en el del ácido zoledrónico. Sin embargo, la supervivencia global (HR 1,03; IC 95 %, 0,91-1,17; $p = 0,65$) y la supervivencia libre de progresión (HR 1,06; IC 95 %, 0,95-1,18; $p = 0,30$) fueron similares entre ambos grupos. La toxicidad renal se presentó con mayor frecuencia en el grupo tratado con ácido zoledrónico, mientras que los episodios de hipocalcemia fueron más frecuentes con denosumab: 121 (13 %) frente a 55 (6 %); $p < 0,0001$. A su vez, la osteonecrosis mandibular fue un fenómeno infrecuente y su incidencia fue similar en ambos brazos terapéuticos, sin presentar diferencias significativas: 22 (2 %) en el grupo de denosumab frente a 12 (1 %) en el brazo de ácido zoledrónico ($p = 0,09$) (15).

Atendiendo a los resultados obtenidos, denosumab fue mejor que el ácido zoledrónico en la prevención del desarrollo de SRE en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración y metástasis óseas, lo que actualmente constituye el tratamiento de elección en este contexto (20).

Posteriormente se han publicado tres metaanálisis que confirman la superioridad de denosumab sobre el ácido zoledrónico en la prevención de SRE de pacientes con CPRC

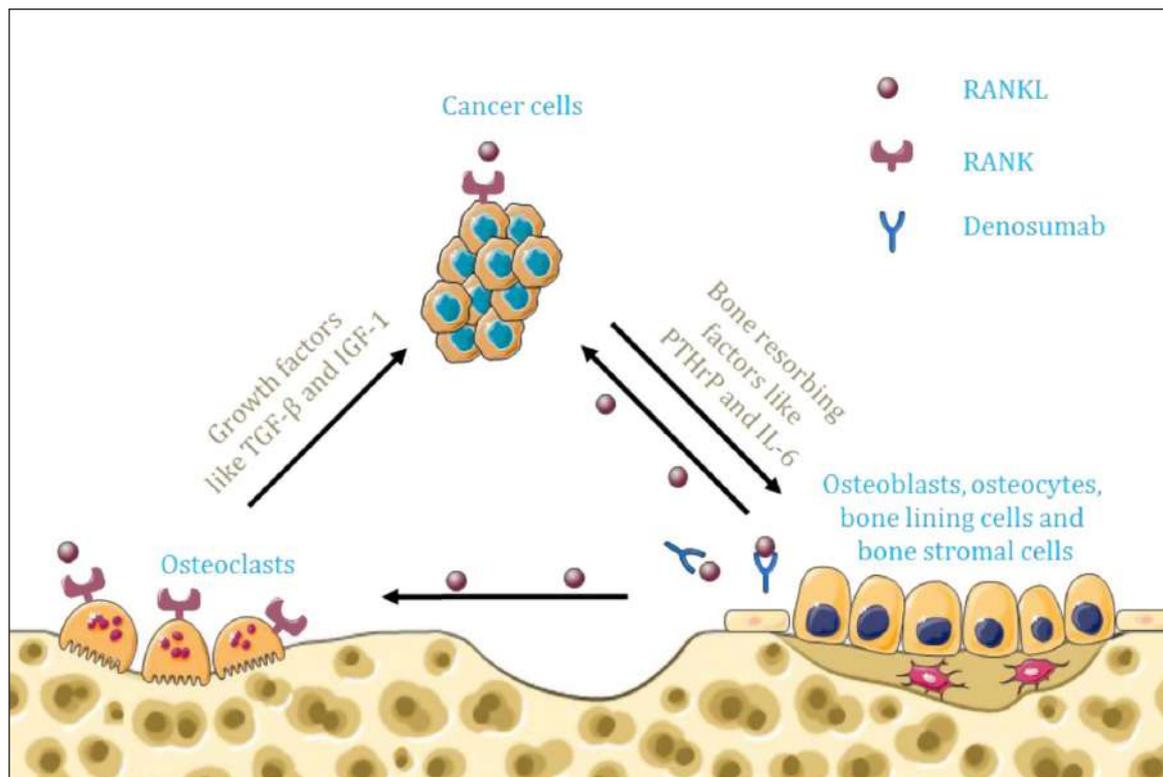


Fig. 2. Procesos biológicos en la formación de las metástasis óseas (19).

metastático y cáncer de mama (21). Del mismo modo se ha demostrado la no inferioridad del uso de denosumab frente a ácido zoledrónico en el tiempo a la aparición de SRE en otros tumores sólidos diferentes de mama y próstata (22).

En relación a los efectos adversos derivados del uso de denosumab previamente mencionados, se han realizado estudios posteriores en los que se describe una incidencia de hipocalcemia que puede alcanzar el 30 %, a pesar del uso de suplementos de calcio y de vitamina C (23). Esta incidencia es mayor al inicio del tratamiento, y se presenta raramente después de más de 12 meses de uso de denosumab. Con respecto a la incidencia de osteonecrosis mandibular con el uso de denosumab, no se han hallado diferencias significativas frente al ácido zoledrónico en los estudios realizados (23,24).

Por otro lado, y debido a la supervivencia cada vez mayor en los pacientes con CRPC, aún en estadios avanzados, que supone tratamientos prolongados con BTA, en el caso del denosumab es importante tener en cuenta una serie de consideraciones antes de valorar su retirada. A diferencia de los bisfosfonatos, el denosumab no se incorpora a la matriz ósea y el recambio óseo ya no se ve suprimido tras la retirada del fármaco. Datos de diferentes estudios sugieren que tras la retirada de denosumab se produce un aumento del recambio óseo con una disminución de la densidad mineral ósea, lo que se traduce en muchas series en un aumento de la incidencia de fracturas vertebrales (25). Por este motivo, en pacientes en los que se suspenda el uso de denosumab debe plantearse el uso semestral de ácido zoledrónico con la finalidad de evitar una posible reactivación osteolítica secundaria (9).

BTA COMO PREVENCIÓN DE APARICIÓN DE METÁSTASIS ÓSEAS EN CRPC

El proceso de la formación de metástasis es complejo y en él intervienen múltiples factores, como la influencia hormonal, mecanismos de hipoxia, factores de crecimiento y citoquinas inflamatorias, entre otros. El papel de los BTA en la modificación del microambiente celular para evitar el desarrollo de metástasis es controvertido y precisa de mayor evidencia para su indicación en la actualidad. Según las recomendaciones publicadas recientemente en las guías ASCO, el uso de denosumab o de bisfosfonatos no está indicado como profilaxis de enfermedad metastásica en pacientes con CRPC no metastásico (26). Por un lado, en el estudio de fase III ZEUS no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en términos de incidencia de metástasis óseas en el grupo de ácido zoledrónico frente a placebo (27). Por otro lado, el estudio de fase III realizado con denosumab objetivó un aumento significativo en términos de supervivencia libre de metástasis en comparación con el grupo de placebo (mediana de 29,5 meses frente a 25,2 meses, HR 0,85, IC 95 %, 0,73-0,98), sin que se

observara beneficio en términos de supervivencia global (mediana de 44 meses frente a 45 meses, HR 1,01) y describiéndose hasta en un 5 % de los pacientes osteonecrosis mandibular y en un 2 %, hipocalcemia (28).

BTA EN LA PREVENCIÓN DE PÉRDIDA DE MASA ÓSEA INDUCIDA POR EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

Aunque no es el tema principal de esta revisión, en términos de salud ósea en relación a la pérdida de masa ósea inducida por el tratamiento oncológico (*cancer therapy-induced bone loss*, CTIBL), el uso semestral de denosumab a bajas dosis en cáncer de próstata no metastásico ha demostrado, frente a placebo, un aumento de la densidad mineral ósea y reducción de la incidencia de fracturas vertebrales en pacientes en tratamiento prolongado con tratamiento de deprivación androgénica (1,5 % frente a 3,9 %; RR 0,38; IC 95 %, 0,19-0,78; $p = 0,006$) (29). Sin embargo, la indicación de tratamiento debe individualizarse en base a diferentes factores, como el riesgo de fractura o la densidad de masa ósea (26). El uso de bisfosfonatos no ha demostrado beneficio en esta indicación en pacientes con cáncer de próstata. Existen algunas herramientas, como la propuesta por la Organización Mundial de la Salud, *The World Health Organization Fracture Risk Assessment tool (FRAX)*, que pueden ser empleadas para calcular el riesgo de fractura a diez años. El tratamiento con BTA en pacientes con tratamiento hormonal debe considerarse cuando presentan un $T\ score \leq 2$ o factores clínicos de riesgo (30).

CONCLUSIONES

La presencia de metástasis óseas se produce hasta en un 80 % de los pacientes con cáncer de próstata en estadios avanzados, lo que condiciona tanto un deterioro funcional como el desarrollo de complicaciones, como los SRE descritos, con la repercusión que estos suponen en la calidad de vida y en la supervivencia de nuestros pacientes. El manejo de la enfermedad metastásica ósea debe ser multidisciplinar y debe tener como eje principal en muchas ocasiones el tratamiento farmacológico, en el que juegan un papel fundamental los principales BTA, los bisfosfonatos y el denosumab. Ambos han demostrado ser eficaces en la reducción de SRE en pacientes con cáncer de próstata; sin embargo, en los estudios realizados hasta la fecha el denosumab se ha consolidado como alternativa de elección. Tanto la indicación de su uso como la posología y la duración de ambos deben ser individualizadas, teniendo en cuenta los efectos adversos derivados de su uso y el beneficio que aportan a nuestros pacientes. No debemos olvidar, además, la importancia del tratamiento de apoyo, tanto en términos de salud ósea, mediante la suplementación de calcio y de vitamina D,

como en el manejo básico de la analgesia, con el objetivo de reducir al máximo la morbilidad derivada de las metástasis óseas, buscando el mayor beneficio de forma integral en los estadios avanzados de la enfermedad.

CORRESPONDENCIA:

Javier Cassinello Espinosa
Sección de Oncología Médica
Hospital Universitario de Guadalajara
C/ Donantes de Sangre, s/n
19002 Guadalajara
e-mail: jcassinelloespinosa@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol* 2000;31(5):578-83. DOI: 10.1053/hp.2000.6698
- Lipton A, Uzzo R, Amato RJ, et al. The science and practice of bone health in oncology: managing bone loss and metastasis in patients with solid tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7 Suppl 7(Suppl.7):S1-S30. DOI: 10.6004/jnccn.2009.0080
- Decroisette C, Monnet I, Berard H, et al. Epidemiology and treatment costs of bone metastases from lung cancer: a French prospective, observational, multicenter study (GFPC 0601). *J Thorac Oncol* 2011;6:576-82.
- Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, et al. American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer [published correction appears in *J Clin Oncol* 2011;29(16):2293]. *J Clin Oncol* 2011;29(9):1221-7. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.5209
- Von Moos R, Costa L, González-Suárez E, et al. Management of bone health in solid tumours: from bisphosphonates to a monoclonal antibody. *Cancer Treat Rev* 2019;76:57e67.
- D'Oronzio S, Coleman R, Brown J, Silvestris F. Metastatic bone disease: pathogenesis and therapeutic options: up-date on bone metastasis management. *J Bone Oncol* 2019;15:004
- Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, et al. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients with Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;317(1):48-58. DOI: 10.1001/jama.2016.19425
- Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(11):879-82.
- Coleman R, Body JJ, Aapro M, et al. ESMO Guidelines Working Group. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2014;(Suppl.3)25:iii124-37.
- Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, et al. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). *J Clin Oncol* 2014;32(11):1143-50. DOI: 10.1200/JCO.2013.51.6500
- James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): Survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;387:1163-77.
- Otto S, Pautke C, Van den Wyngaert T, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treat Rev* 2018;69:177-87.
- Bamias A, Kastiritis E, Bamia C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005;23:8580-858.
- Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update [published correction appears in *J Oral Maxillofac Surg* 2015;73(7):1440] [published correction appears in *J Oral Maxillofac Surg* 2015;73(9):1879]. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72(10):1938-56. DOI: 10.1016/j.joms.2014.04.031
- Fizazi K, Carducci MA, Smith MR, et al. Denosumab versus zoledronic acid for the treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813-22.
- Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998;93(2):165-76. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81569-x
- Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004;350(16):1655-64. DOI: 10.1056/NEJMra030831
- Jones DH, Nakashima T, Sánchez OH, et al. Regulation of cancer cell migration and bone metastasis by RANKL. *Nature* 2006;440(7084):692-6. DOI: 10.1038/nature04524
- De Groot AF, Appelman-Dijkstra NM, Van der Burg SH. The anti-tumor effect of RANKL inhibition in malignant solid tumors—A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2018;62:18-28. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.10.010
- Grávalos C, Rodríguez C, Sabino A, et al. SEOM Clinical Guideline for bone metastases from solid tumours (2016). *Clin Transl Oncol* 2016;18(12):1243-53. DOI: 10.1007/s12094-016-1590-1
- Peddi P, López-Olivo MA, Pratt GF, et al. Denosumab in patients with cancer and skeletal metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2013;39(1):97-104. DOI: 10.1016/j.ctrv.2012.07.002
- 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;29:1125-32.
- Von Moos R, Hawle H, Hayoz S, et al. Incidence of hypocalcemia in a non-inferiority phase III trial assessing prevention of symptomatic skeletal events (SSE) with denosumab (DN) administered every 4 weeks (q4w) versus every 12 weeks (q12w): SAKK 96/12 (REDUSE). *Ann Oncol* 2018;29(Suppl.8). (Abstract 1703P).
- Saad F, Brown JE, Van Poznak C, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 2012;23(5):1341-7. DOI: 10.1093/annonc/mdr435
- Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, et al. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension. *J Bone Miner Res* 2018;33:190e198.
- Saylor PJ, Rumble RB, Tagawa S, et al. Bone Health and Bone-Targeted Therapies for Prostate Cancer: ASCO Endorsement of a Cancer Care Ontario Guideline. *J Clin Oncol* 2020;38(15):1736-43. DOI: 10.1200/JCO.19.03148
- Wirth M, Tammela T, Cicalese V, et al. Prevention of bone metastases in patients with high-risk nonmetastatic prostate cancer treated with zoledronic acid: efficacy and safety results of the Zometa European Study (ZEUS). *Eur Urol* 2015;67(3):482-91. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.02.014
- Smith MR, Saad F, Coleman R, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;379(9810):39-46. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61226-9
- Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361(8):745-55. DOI: 10.1056/NEJMoa0809003
- Shapiro CL, Van Poznak C, Lacchetti C, et al. Management of Osteoporosis in Survivors of Adult Cancers with Nonmetastatic Disease: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2019;37(31):2916-46. DOI: 10.1200/JCO.19.01696

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 100 000 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).

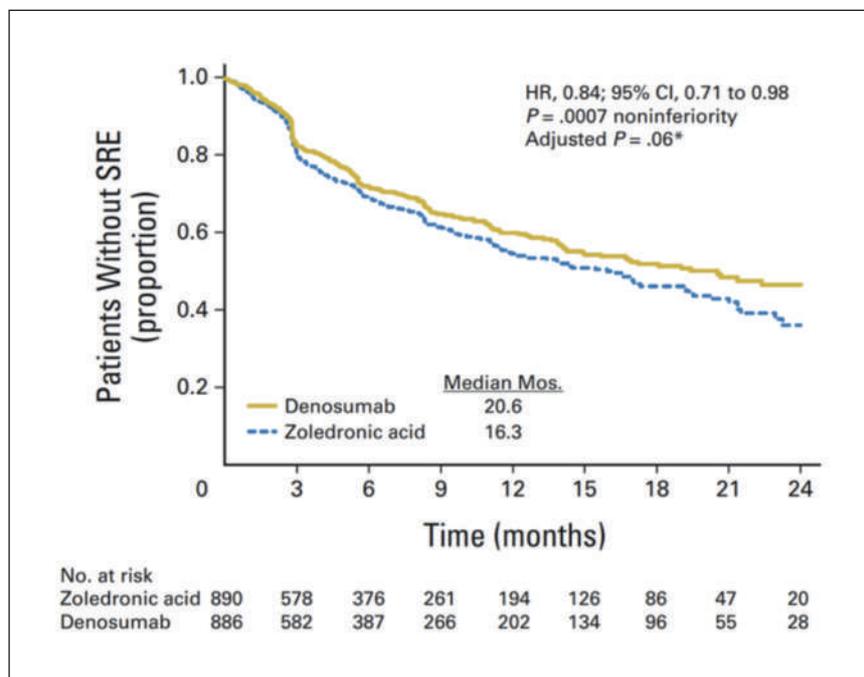


Fig. 1. Tiempo hasta la aparición del primer evento relacionado con el esqueleto (SRE).

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.

Asegúrese la recepción de la revista:

revisiones en

CÁNCER

Tarifa suscripción anual (6 núms./año):

- MIR y Estudiantes*: 57,00 €
 Médicos Especialistas: 85,00 €
 Organismos y Empresas: 135,00 €

*Los MIR y Estudiantes deberán adjuntar documento acreditativo

BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN AÑO 2021

DIRECCIÓN DE ENVÍO

Nombre y apellidos _____
Dirección _____
Tel. _____ E-mail: _____
Población _____ Cod. Postal _____ Provin. _____
Especialidad _____ Centro _____ Cargo _____

SUSCRÍBANME A:

revisiones en
CÁNCER (6 núms./año)

- A través de mi cuenta bancaria (cumplimento autorización adjunta)
 Mediante talón n.º _____ que adjunto
 Contra reembolso

ORDEN DE PAGO POR DOMICILIACIÓN BANCARIA

revisiones en CÁNCER

BANCO/CAJA _____
DIRECCIÓN _____ POBLACIÓN _____ C.P. _____
TITULAR DE LA CUENTA _____
CÓDIGO C/C.: BANCO SUCURSAL D.C. N.º CUENTA

Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta con esa entidad el recibo o letra que anualmente y a mi nombre les sean presentados para su cobro por ARÁN EDICIONES, S.L.

Les saluda atentamente,

(Firma)

de _____ de 20_____

DOCUMENTO PARA EL BANCO



Más información o envíos a:

c/ Castelló, 128, 1º - 28006 Madrid - Telf. 917 820 030 - Fax: 915 615 787
e-mail: suscripc@grupoaran.com - www.grupoaran.com

Técnico Superior en Imagen para el Diagnóstico y Medicina Nuclear



Títulos FP

- Técnico en Emergencias Sanitarias
- Técnico en Farmacia y Parafarmacia
- Técnico en Cuidados Auxiliares de Enfermería
- Técnico Superior en Higiene Bucodental
- Técnico Superior en Laboratorio Clínico y Biomédico
- Técnico Superior en Anatomía Patológica y Citodiagnóstico
- Técnico Superior en Prótesis Dentales
- Técnico Superior en Radioterapia y Dosimetría
- Técnico Superior en Imagen para el Diagnóstico y Medicina Nuclear
- Técnico Superior en Documentación y Administración Sanitarias
- Técnico en Atención a Personas en Situación de Dependencia
- Técnico Superior en Educación Infantil
- Técnico en Emergencias y Protección Civil
- Técnico Superior en Coordinación de Emergencias y Protección Civil
- Técnico Superior en Gestión Forestal y del Medio Natural
- Técnico Superior en Paisajismo y Medio Rural

Son los únicos adaptados
a la última normativa
del Real Decreto
770/2014



Entra en nuestra web:

formacion.grupoaran.com y descubre todas las posibilidades

91 782 00 30 - fp@aranformacion.es