

***Criterios para el tratamiento
paliativo de la metástasis ósea –
Aplicaciones clínicas***



IAEA

Organismo Internacional de Energía Atómica

***Criterios para el tratamiento
paliativo de la metástasis ósea –
Aplicaciones clínicas***



IAEA

Organismo Internacional de Energía Atómica

Febrero de 2008

Esta publicación proviene de la siguiente Sección del OIEA:

Sección de Medicina Nuclear
Organismo Internacional de Energía Atómica
Wagramer Strasse 5
P.O. Box 100
A-1400 Viena (Austria)

CRITERIOS PARA EL TRATAMIENTO PALIATIVO DE LA METÁSTASIS ÓSEA -
APLICACIONES CLÍNICAS
OIEA, VIENA, 2008
IAEA-TECDOC-1549
ISBN 978-92-0-300908-9
ISSN 1011-4289

© OIEA, 2008

Impreso por el OIEA en Austria
Febrero de 2008

PRÓLOGO

Las metástasis óseas constituyen una complicación frecuente en el cáncer. Se estima que aparecen en el 14% al 70% de todos los pacientes oncológicos, aunque, según los informes, están presentes en el material de autopsia del 70% al 85% de estos últimos. A pesar de que pueden derivarse de cualquier tumor primario maligno, algunos de ellos, como el cáncer de mama, próstata, pulmón, tiroides, riñón y mieloma parecen mostrar una cierta propensión a extenderse al hueso. Las metástasis óseas a menudo causan dolor, pero se ven también cuadros clínicos en que no lo ocasionan en absoluto.

Es bien conocida la importancia global del problema de las metástasis óseas, como lo demuestra el hecho de que, todos los años, centenares de miles de pacientes oncológicos desarrollan metástasis óseas. Por ejemplo, en los Estados Unidos de América, se detecta esta patología en más de 100 000 nuevos pacientes cada año, pese a que se estima que la prevalencia duplica ese número de casos. Si bien se ignora prácticamente cuántos pacientes de cáncer presentan metástasis óseas en los países en desarrollo, no sería pecar de exagerados prever que esas cifras superen ampliamente las correspondientes a los países desarrollados. Y la razón es muy sencilla: en los países en desarrollo se diagnostican más pacientes con una neoplasia localmente avanzada o metastásica que, con el tiempo, tenderá a diseminarse ampliamente, afectando también al sistema óseo. Además, al menos algunos de los pacientes oncológicos pueden tener una supervivencia prolongada. También es posible que lleguen a mostrar síntomas más precoces y severos que los pacientes que sufren otros tipos (localizaciones) de metástasis, lo que no hace sino resaltar la magnitud del problema general de las metástasis óseas dolorosas. No hay que olvidar, por otra parte, el grave problema socioeconómico de las metástasis óseas, que supone un lastre para los sistemas de atención sanitaria a escala mundial y que produce un cúmulo inagotable de repercusiones psicológicas adversas tanto en los pacientes como en sus familias.

El manejo de los pacientes con dolores óseos provocados por las metástasis debe basarse en un enfoque multidisciplinario que comprenda el uso de analgésicos, radioterapia, cirugía, quimioterapia, tratamiento hormonal, radioisótopos y bifosfonatos. En la mayoría de los pacientes, la primera opción es la analgesia con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), para pasar posteriormente a opiáceos más fuertes, a medida que la intensidad del dolor va en aumento. Esos fármacos producen efectos secundarios indeseables como náuseas, sedación y estreñimiento. Cabe recurrir a la radioterapia externa local o a la cirugía en el caso de enfermedad metastásica localizada y puede estar más indicada la radioterapia hemicorporal en los pacientes en los que la enfermedad se ha extendido a una región del cuerpo. En los pacientes con un cuadro doloroso de diseminación ósea generalizada, los radiofármacos con afinidad por el hueso ofrecen una estrategia de control del dolor muy prometedora.

El propósito de este documento técnico (TECDOC) es servir de guía y de instrumento útil tanto para los investigadores como para los clínicos, no sólo en el campo de la radioterapia oncológica sino también en el de la medicina nuclear. El OIEA ha hecho especial hincapié en el problema de las metástasis óseas dentro del marco de las investigaciones sobre el cáncer. Los proyectos coordinados de investigación recientes han puesto de relieve que se trata de una cuestión importante que debe abordarse a través de ensayos clínicos que se ajusten lo mejor posible a las necesidades de los países en desarrollo.

Los Sres. B. Jeremic y N. Watanabe de la División de Salud Humana son los funcionarios del OIEA responsables de esta publicación.

NOTA EDITORIAL

El uso de determinadas denominaciones de países o territorios no implica juicio alguno por parte de la entidad editora, el OIEA, sobre la situación jurídica de esos países o territorios, sus autoridades e instituciones o el trazado de sus fronteras.

La mención de nombres de empresas específicas o de sus productos (estén o no indicados como registrados) no implica ninguna intención de infringir los derechos de propiedad, ni debe entenderse como un reconocimiento o recomendación por parte del OIEA.

ÍNDICE

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Incidencia.....	1
1.2. Patofisiología del dolor óseo	1
1.3. Presentación clínica	2
1.3.1. Dolor	2
1.3.2. Fractura patológica	3
1.3.3. Hipercalcemia	3
1.3.4. Inestabilidad espinal con compresión medular.....	4
1.4. Diagnóstico de la metástasis ósea.....	4
1.4.1. Técnicas de imagen.....	5
1.4.2. Evaluación	6
Referencias del capítulo 1	9
CAPÍTULO 2. RADIOTERAPIA POR HAZ EXTERNO	10
2.1. Dolor local por metástasis no complicadas	10
2.1.1. Dosis de radiación	11
2.1.2. Toxicidad.....	14
2.2. Dolor en múltiples localizaciones por metástasis no complicadas	15
2.3. Compresión medular metastásica (CMM)	16
2.4. Fracturas patológicas.....	22
2.4.1. Fracturas inminentes del fémur/húmero.....	22
2.4.2. Fracturas del fémur y del húmero	26
2.4.3. Lesiones del cuerpo vertebral.....	26
2.5. Dolor neuropático.....	27
2.6. Costo-eficacia.....	28
Referencias del capítulo 2	36
CAPÍTULO 3. TERAPIA CON RADIONUCLEIDOS	43
3.1. Introducción.....	43
3.2. Radiofármacos	43
3.3. Indicaciones y selección de pacientes	45
3.4. Aspectos del procedimiento.....	45
3.4.1. Preparación	45
3.4.2. Administración del agente y dosis recomendada	46
3.5. Eficacia	46
3.6. Aspectos de los costos	48
3.7. Más allá del tratamiento paliativo: combinación de la terapia con radionucleidos con otras modalidades.....	48
Referencias del capítulo 3	51

CAPÍTULO 4. INNOVACIONES FUTURAS: RADIOFÁRMACOS NUEVOS Y CON ESPECIFICIDAD TUMORAL.....	54
4.1. Isótopos de rango corto de penetración	54
4.1.1. Sn-117m (Sn-117m-DTPA, Sn-117m-Pentetato).....	54
4.1.2. Radio 223 (Ra-223-cloruro)	54
4.2. Péptidos y anticuerpos radioetiquetados.....	55
Referencias del capítulo 4	56
CAPÍTULO 5. METODOLOGÍA PARA EL USO DE AMBAS MODALIDADES	57
COLABORADORES EN LA REDACCIÓN Y REVISIÓN	59

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

1.1. Incidencia

En el cáncer, las metástasis óseas son una complicación corriente y severa de la enfermedad avanzada. Se presentan hasta en un 70% de los pacientes con cáncer de próstata y de mama, y hasta en un 30% de los afectados por un cáncer de pulmón, vejiga y tiroides. Las principales complicaciones asociadas con la diseminación ósea son el dolor agudo, la compresión medular y las fracturas patológicas, cuadros todos que restringen la movilidad y el sueño, menoscabando en gran medida la calidad de vida del paciente. Se trata de un problema clínico de gran envergadura, ya que las neoplasias de próstata, mama y pulmón representan aproximadamente el 45% de todos los tipos de cáncer en cualquier localización. Las lesiones óseas se suelen clasificar radiográficamente como osteolíticas, cuando la destrucción ósea se produce por acción de los osteoclastos (como se ve en las pacientes de cáncer de mama), o como osteoblásticas, que son las que predominan en el cáncer de próstata y que se caracterizan por la esclerosis. Sin embargo, en muchas lesiones es frecuente encontrar un patrón mixto, y los estudios con marcadores sugieren la concomitancia de los fenómenos de reabsorción y neoformación óseas.

1.2. Patofisiología del dolor óseo

La patofisiología de las metástasis óseas y las complicaciones conexas es compleja [1.1]. El hueso normal está sometido a una remodelación continua, que resulta esencial para mantener la función mecánica. El proceso corre a cargo de una unidad multicelular formada por 2 tipos de células diferentes, los osteoclastos y los osteoblastos. Los osteoclastos reabsorben el hueso, mientras que los osteoblastos substituyen el hueso destruido [1.2]. Hay factores sistémicos — como la hormona paratiroidea, las citoquinas que activan los osteoclastos a nivel local, y los factores de crecimiento — que contribuyen al proceso [1.3]. Durante la resorción ósea, la matriz del hueso libera factores de crecimiento e iones minerales. Cuando surgen metástasis óseas, se produce un ciclo de señalización que repercute en un incremento de la actividad osteolítica. Los factores derivados del tumor estimulan la resorción ósea mediada por osteoclastos, mientras que los factores de crecimiento liberados por la matriz ósea estimulan el crecimiento de las células tumorales y la secreción de nuevas citoquinas, lo que da lugar a un cuadro de osteopenia y a un aumento del riesgo de fracturas y, cuando las lesiones afectan a las vértebras, a la compresión medular. El calcio liberado por la matriz ósea en el curso de este proceso puede dar origen a la hipercalcemia de la malignidad, que es una grave afección metabólica. La metástasis esquelética es un proceso multifactorial en el que varias secuencias biológicas desempeñan un papel que favorece la interacción entre el huésped y las células tumorales. Se considera que la invasión y la migración de las células, la adherencia de la matriz celular o las adherencias intercelulares, la interacción con las células endoteliales, la regulación de los factores de crecimiento y la estimulación de los osteoclastos y osteoblastos contribuyen al desarrollo de las metástasis esqueléticas. Las caderinas, integrinas, inmunoglobulinas, selectinas y CD44 son algunas de las moléculas implicadas en la pérdida de la adherencia celular, que desencadena el desprendimiento de la matriz celular, la invasión, y la migración de las células. Se han asociado varias isoformas de la CD44, una molécula de adherencia que liga al ácido hialurónico, con la diseminación linfática de los tumores y que se expresa en el cáncer de mama y de colon. Las P selectinas se unen a una amplia gama de células carcinomatosas, entre las que destacan las de mama, colon y pulmón. La interacción con las células endoteliales produce la inmovilización local o la ulterior migración de las células tumorales. Los trombos plaquetarios de fibrina y las citoquinas

inflamatorias provocan la adherencia y la inmovilización de las células tumorales, mientras que los factores quimiotácticos favorecen el aumento de la movilidad de las células tumorales. La capacidad de invasión está mediada por varios sistemas enzimáticos, incluidas las serina proteasas, de las que se cree que las más importantes son las metaloproteinasas de la matriz y el sistema activador del plasminógeno de la uroquinasa. La motilidad celular es un factor decisivo para que las células tumorales puedan desarrollar metástasis a distancia. La motilidad está mediada por varios factores, incluidos: los factores de crecimiento, los hialuronatos, los componentes de la matriz, y los factores segregados por el huésped o el tumor. Las citoquinas como la autotoxina y el factor de crecimiento de los hepatocitos están también implicados en la inducción de la motilidad celular [1.4]. El dolor de las metástasis óseas es de intensidad variable e intermitente al principio, pero progresa a un nivel continuo de baja intensidad con episodios de dolor intenso, que luego se convierte en crónico. Cabe la posibilidad de que se produzca una alodinia mecánica, en la que una actividad normalmente no dolorosa, como la tos y los movimientos suaves de los miembros, puede ser percibida como dolorosa, lo que conlleva una limitación importante de la actividad. Se estima que el dolor óseo es distinto del dolor neuropático o inflamatorio, en el que existe una regulación ascendente de la proteína ácida glial fibrilar en la médula espinal, lo que indica astrogliosis. Se desconoce el mecanismo exacto del dolor en el cáncer y se ha postulado que puede ser debido a la presencia de tumor en el hueso. El tratamiento con bifosfonatos respalda la hipótesis de que la osteolisis provoca el dolor óseo, que está vinculado a la cantidad y extensión de la actividad osteoclástica. Se cree que el dolor del cáncer óseo es desencadenado por la sensibilización del sistema nervioso. La información sensorial de los tejidos periféricos viaja a la médula espinal y al cerebro a través de las neuronas aferentes sensoriales primarias, nociceptores que detectan los estímulos que son percibidos como perjudiciales y los convierten en señales electroquímicas que se transmiten al sistema nervioso central. Los tumores segregan una serie de factores que sensibilizan o excitan directamente a las neuronas aferentes primarias, provocando la sensación de dolor. Estas neuronas expresan los receptores para muchos de esos factores. La sensibilización periférica produce un incremento de la liberación de la sustancia P en los nociceptores, por muy leve que sea la estimulación. La sensibilización tiene lugar también a nivel central en el asta dorsal de la médula espinal, lo que genera la alodinia y la hiperalgesia. La médula puede mostrar una marcada astrocitosis, un aumento de la expresión de c-Fos (marcador general de la actividad neuronal) y un péptido — la dinorfina. Otros factores que pueden contribuir a la activación de las neuronas sensoriales, son el descenso del pH intracelular y extracelular de los tumores sólidos, susceptibles también de causar dolor en los pacientes de cáncer. Se piensa así mismo que el crecimiento del tumor puede atrapar y lesionar los nervios, originando el dolor neuropático.

1.3. Presentación clínica

La presentación clínica de la metástasis ósea va acompañada de un cortejo de dolor, fracturas patológicas, hipercalcemia e inestabilidad espinal con compresión medular.

1.3.1. Dolor

El dolor es el síntoma que aparece más habitualmente en las lesiones bien osteolíticas o bien osteoblásticas. El dolor mecánico se suele asociar a la pérdida de hueso en las lesiones líticas; pero las lesiones blásticas pueden debilitar bastante el hueso por un mecanismo de pérdida de la integridad estructural que desencadena un dolor funcional. La presencia y la severidad del dolor no guardan correlación con el tipo de tumor, su localización, el número o las dimensiones de las metástasis, o el género o la edad del paciente. El dolor evoluciona gradualmente durante un periodo de semanas o meses, haciéndose poco a poco más agudo. A

menudo es difuso y se ha descrito como una sensación profunda, como un taladro, que causa dolor o quemazón y se acompaña de episodios de dolor lancinante, agudizándose frecuentemente por la noche. Las exacerbaciones intermitentes del dolor pueden surgir espontáneamente o en relación con alguna actividad como el movimiento, el cargar con peso o determinadas posturas. En general, es posible dividirlo en 2 tipos, en función de los síntomas de presentación o del mecanismo de la enfermedad. En lo tocante a los síntomas, puede tratarse de un “dolor continuo”, que es normalmente un dolor sordo, o de un ‘dolor incidente’, evocado por un movimiento o de un dolor penetrante. El mecanismo del dolor puede ser primario o secundario. ‘El dolor primario’ es el provocado por la resorción ósea y altera la arquitectura esquelética, originando microfracturas, distensión del periostio por la expansión tumoral, atrapamiento de los nervios y colapso óseo. ‘El dolor secundario’ está causado por la liberación de mediadores químicos algésicos, infiltración de las raíces nerviosas o compresión y espasmo muscular reactivo. Se necesitan tratamientos efectivos, bien tolerados y repetibles para el dolor óseo, a fin de optimizar la calidad de vida de los pacientes con esta patología.

1.3.2. Fractura patológica

La fractura patológica puede ser, en algunos casos, el primer signo de metástasis ósea. Se desconoce la incidencia de las fracturas patológicas. El cáncer de mama es la localización primaria más habitual. El mecanismo está relacionado con la destrucción del hueso cortical que reduce su capacidad de soportar peso, lo que provoca la disrupción trabecular y microfracturas y, ulteriormente, la pérdida total de la integridad ósea. Puede producirse espontáneamente o a raíz de un golpe leve, sobre todo en las metástasis osteolíticas, y con mayor frecuencia en los cuerpos vertebrales y en la extremidad proximal de los huesos largos. La probabilidad de desarrollar fracturas aumenta con la duración del compromiso metastásico y, por ende, en los casos más susceptibles de enfermedad circunscrita al hueso con un pronóstico relativamente bueno. Dado que la aparición de una fractura es un acontecimiento tan devastador para el paciente de cáncer, en la actualidad se hace cada vez mayor hincapié en tratar de predecir qué localizaciones metastásicas tendrán más riesgo de fractura, en el uso de cirugía profiláctica, en la radiación y en la administración de bifosfonatos.

1.3.3. Hipercalcemia

La hipercalcemia se define como una elevación del calcio ionizado en plasma. Este fenómeno se da a menudo en las metástasis óseas de los pacientes de mieloma y cáncer de mama, pulmón y próstata, pero puede encontrarse en cualquier localización primaria, incluido en el linfoma, en el que acompaña característicamente a la forma asociada al HTLV1. Los síntomas no suelen aparecer hasta que los valores de calcio no superan los 3 mmol/l y existe una correlación entre su severidad y los valores más altos. Se asocia a dolor, náuseas, vómitos, anorexia, estreñimiento, deshidratación y poliuria, trastornos mentales y confusión. La hipercalcemia se presenta habitualmente en el caso de lesiones osteolíticas muy extensas y la disminución de la actividad provocada por el dolor y la osteólisis asociada a un uso incorrecto pueden exacerbar la hipercalcemia. En la mayoría de los casos, el mecanismo tiene su origen en uno o más factores sistémicos generados por las células tumorales, como la proteína relacionada con la hormona paratiroidea, que estimula la resorción ósea osteoclástica y el aumento de la resorción del calcio tubular renal. Así pues, puede verse hiperercalcemia con metástasis óseas escasas o indetectables, en que la producción de péptidos relacionados con la parathormona procede de las células tumorales en la localización primaria. La hipercalcemia se asocia a hipercalciuria y poliuria y la depleción del volumen de plasma da lugar a una deshidratación y a una disfunción renal (mala perfusión renal, reducción de la filtración

glomerular, escasa excreción de calcio) que desemboca en un nuevo incremento del calcio plasmático. La frecuencia de la hipercalcemia puede disminuir con la utilización más generalizada de los bifosfonatos.

1.3.4. Inestabilidad espinal con compresión medular

La columna vertebral es la ubicación más habitual de las metástasis óseas, de modo que la inestabilidad espinal y las anomalías neurológicas son un fenómeno corriente. La compresión medular puede desencadenar la pérdida de la capacidad de deambulación e influir considerablemente en la calidad de vida. El inicio de los síntomas neurológicos progresivos es a menudo insidioso. Es preciso tomar nota e investigar las quejas poco concretas de dolor de espalda, debilidad de los miembros inferiores y disestesias, porque una detección y una intervención tempranas determinarán los resultados funcionales. En las lesiones de la columna cervical o lumbosacra puede aparecer un dolor radicular unilateral, que es susceptible de hacerse bilateral si su origen se halla en el segmento torácico. El dolor se exacerba por el decúbito, la flexión del cuello, la elevación de la pierna recta, la tos y la presión local, y puede aliviarse al sentarse o al mantener una postura de absoluta inmovilidad en decúbito. En la primera fase no son síntomas comunes la debilidad, la alteración de los esfínteres y la pérdida sensorial, pero pueden presentarse rápidamente a medida que el edema medular inicial es substituido por la fase de compresión mecánica. Las claves para el éxito de la rehabilitación son un diagnóstico precoz, altas dosis de corticoesteroides y una evaluación rápida, con la remisión urgente del paciente al hospital para su descompresión y estabilización espinal o para recibir radioterapia. No tendrá muchas posibilidades de recuperación neurológica si no se alivia la compresión medular en un plazo de 24 a 48 horas.

1.4. Diagnóstico de la metástasis ósea

Las imágenes radiográficas constituyen una parte esencial del manejo de las metástasis óseas. Hay varias técnicas de imagen disponibles. Recientemente, Hamaoka et al publicaron un panorama general de la práctica actual [1.15]. El cuadro 1.1 muestra las ventajas e inconvenientes de las distintas modalidades. En general, si un paciente sufre un dolor local circunscrito, una radiografía simple resulta un instrumento valioso. La cintigrafía esquelética de cuerpo entero se usa habitualmente como método de cribado para detectar lesiones óseas, porque se considera una prueba de gran sensibilidad para visualizar tanto las metástasis óseas osteolíticas como las osteoblásticas. Los hallazgos de la cintigrafía reflejan, sin embargo, la reacción metabólica del hueso a varios procesos patológicos, incluidos el trauma o la inflamación. Presenta una menor especificidad y una tasa más alta de falsos positivos que la radiografía simple. Por ello, deben utilizarse, otras modalidades, incluidas no sólo la radiografía simple, sino también la tomografía axial computadorizada (TAC) o la resonancia magnética (RM) para caracterizar esas lesiones, que abarcan los componentes de tejido blando, y valorar el riesgo de fractura. La fusión de la tomografía por emisión de positrones (PET) y el TAC ofrece la posibilidad de una detección más sensible, aunque la tecnología del PET no está aún muy generalizada y tampoco es específica para las metástasis óseas, pero pondrá de manifiesto cualquier zona de aumento de la tasa metabólica y del recambio de la glucosa. Se han hecho muy pocos estudios sobre la utilización de la tomografía computadorizada por emisión de fotón único (SPECT) en las metástasis óseas.

CUADRO 1.1. COMPARACIÓN DE LAS TÉCNICAS DE IMAGEN PARA LA DETECCIÓN DE LAS METÁSTASIS ÓSEAS [1.15]

Técnica de imagen ¹	Resolución anatómica	Alcance de la imagen ²	Aspecto de la afectación ósea	Causas del hallazgo de falsos negativos	Causas del hallazgo de falsos positivos	Sensibilidad diagnóstica	Especificidad diagnóstica	Repercusión global aproximada ³
CE	No	Cuerpo entero	Puntos calientes	Progresión osteolítica rápida /pura	Trauma, inflamación, curación de un tumor benigno	Variable 62-100% ⁴	Variable 78-100% ⁵	Baja (\$212,00)
RX	Sí	Local/regional cuerpo entero	Lítico, esclerótico, mixto	Sólo médula Lisis/esclerosis por debajo del umbral de detección Osteopenia	Trauma, inflamación, curación de un tumor benigno	Baja 44-50%	No se abordan los valores de especificidad numérica	Baja (\$84,32)
TAC	Sí	Local/regional	Lítico, esclerótico, mixto para el hueso, atenuación más alta para la médula	Lisis/esclerosis por debajo del umbral de detección	Trauma, inflamación, curación de un tumor benigno	Alta 71-100%	No se abordan los valores de especificidad numérica	Moderada (torácico \$291,02; abdominal \$282,76 sin contraste)
RM	Sí	Regional ⁵	Señal de intensidad baja o más alta en T1/T2	Lesión sólo en el cortical	Edema	Alta 82-100%	Alta 73-100%	Moderada (columna cervical \$521,33; torácica \$568,86 lumbar \$562,87 sin contraste)
PET	No	Cuerpo entero	Puntos calientes	Lesión sólo en la cortical	Después de la quimioterapia	Variable 62-100%	Alta 96-100%	Alta (\$2 097,22)
SPECT	No	Local	Puntos calientes	Igual que en la CE	Igual que en la CE	Alta 87-92%	Alta 91-93%	Moderada (\$285,29)

¹ CE, cintigrafía esquelética; RX, radiografía simple, TAC; tomografía axial computadorizada; RM, resonancia magnética; PET, tomografía por emisión de positrones; SPECT, tomografía computadorizada por emisión de un fotón único.

² Cuerpo entero, todo el cuerpo se estudia en una sola imagen; las zonas regionales y anatómicas amplias se estudian de una vez con una sola imagen; y los detalles anatómicos locales, focales o pequeños se estudian de una vez con una sola imagen.

³ Las estimaciones se basan en las pautas de honorarios de Medicare en el condado de Harris, Tejas. Baja, menos de \$250 dólares; moderada, de \$250 a \$999,99; alta, más de \$1 000 (Los valores se expresan en dólares de los EE.UU.).

⁴ Aunque los rangos de sensibilidad y los valores de especificidad para la CE varían, en la mayoría de los informes se considera que la CE es una técnica de imagen de alta sensibilidad pero de poca especificidad.

⁵ Las aplicaciones más recientes de la TAC o de la RM pueden ser útiles para obtener imágenes del cuerpo entero en un tiempo razonable, pero el costo de las imágenes axiales centrales del esqueleto sigue siendo elevado.

1.4.1. Técnicas de imagen

El diagnóstico de metástasis ósea generada por diferentes tipos de cáncer suele realizarse sobre la base de los síntomas y la sensibilidad dolorosa localizados en el esqueleto, una historia clínica detallada, y una imagen ósea obtenida por radionucleidos. El aumento de los niveles séricos de fosfatasa alcalina, el péptido terminal de procolágeno, así como ciertos marcadores tumorales, como la PSA en los pacientes de cáncer de próstata y el CA27.29 o el CA15.3 en el cáncer de mama, sugieren frecuentemente la presencia de una enfermedad recurrente o metastásica. La imagen ósea de la TAC, utilizando compuestos de fosfato etiquetados con ^{99m}Tc muestra, por lo general, múltiples zonas focales con un incremento de la captación relacionado con una reacción osteoblástica de alta sensibilidad, pero no específica. Por consiguiente, las lesiones metastásicas osteolíticas puras quizá no se pongan de manifiesto con la técnica de imagen ósea mediante radionucleidos. Y, a la inversa, focos

únicos de captación aumentada (que se observan a menudo, especialmente en los pacientes mayores durante el seguimiento) pueden ocasionar problemas de interpretación a la hora de distinguir una lesión benigna de otra maligna. En algunos casos de dificultad para establecer un diagnóstico diferencial, se aconseja practicar una biopsia guiada por TAC. Las lesiones puramente líticas se identifican mejor en una radiografía del esqueleto, TAC, RM, PET de alta resolución con ^{18}F -fluoruro, o en técnicas de imagen nucleares específicas para tumores, usando ^{18}F -FDG, ^{123}I -MIBG, o ^{111}In -Octreótido. La RM es la técnica más útil para detectar lesiones metastásicas en la médula ósea, cerebro, canal medular (incluidas las leptomeninges, así como el atrapamiento de las raíces nerviosas), y tejidos blandos. La TAC de multicortes y multiformatos resulta particularmente ventajosa para identificar el proceso destructivo de las metástasis óseas, el riesgo inminente de fractura y el colapso vertebral. La RM y la TAC con agentes de contraste se suelen emplear para diferenciar las metástasis óseas de las lesiones benignas del hueso. La imagen ósea mediante radionucleidos es absolutamente necesaria para documentar las lesiones metastásicas en los puntos dolorosos, y seleccionar mejor a los pacientes que podrán beneficiarse clínicamente, según se espera, del tratamiento con radionucleidos para paliar los dolores óseos. Se lleva a cabo en 2 a 3 horas tras la inyección i.v. de 20-30 mCi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP/HDP.

1.4.2. Evaluación

Los pacientes con metástasis óseas suelen presentar síntomas de dolor. Deberá procederse a una anamnesis detallada, que recoja todos los síntomas, sin olvidar el dolor, la dificultad para la deambulación, los trastornos del sueño, etc. Hay que formular preguntas concretas para la evaluación del dolor, que deben incluir su localización, intensidad y carácter, el dolor irruptivo, su relación con el movimiento y la capacidad para cargar peso y los factores que los alivian. Es posible que existan múltiples puntos dolorosos y todos deben ser registrados por separado; puede ser de ayuda en esa tarea el empleo de diagramas corporales. También deben constar en la historia clínica otras circunstancias asociadas, por ejemplo el estreñimiento, la poliuria, la sed o la confusión, susceptibles de predecir una hipercalcemia, y la debilidad, cambios sensoriales o en los esfínteres, preludios de una compresión temprana del canal medular o de una raíz nerviosa. La evaluación del dolor suele ser más exacta cuando es el propio paciente el que la registra; Los instrumentos más utilizados para la autoevaluación del dolor son la escala de evaluación numérica (EVN), la escala visual analógica (EVA), y la escala de descripción verbal (EDV). Las escalas continuas pueden ir de uno a diez o de uno a 100; el cero representa ausencia de dolor y el nivel máximo (10 o 100), el peor dolor posible o un dolor intolerable. Son de gran utilidad si se emplean al comienzo del tratamiento y en cada una de las visitas de seguimiento. En la evaluación del dolor debe incluirse el uso de analgésicos. Éstos convendrá registrarlos utilizando la escalera analgésica de 3 escalones de la OMS y convirtiendo las dosis de fármacos en equivalentes diarios de morfina oral. Deberán comprender las dosis programadas y las dosis de rescate. Hay que tomar nota también de las medicaciones coadyuvantes. El dolor debe ser valorado y documentado a intervalos periódicos, antes y después de iniciar una pauta de tratamiento. Es importante actualizar cada nueva información sobre el dolor a través de diagramas objetivos y escalas de evaluación. Se recomienda el enfoque ICERO del manejo del dolor que figura en el cuadro 1.2.

CUADRO 1.2. REGLAS “ICERO” PARA LA EVALUACIÓN Y MANEJO DEL DOLOR

- I - Interrogar sobre el dolor y evaluarlo sistemáticamente.
 - C - Creer al paciente y a su familia cuando describen el dolor y la forma de aliviarlo.
 - E - Elegir las opciones de control del dolor más adecuadas para el paciente, su familia y las circunstancias locales.
 - R - Regular las intervenciones en la forma más oportuna, lógica y coordinada.
 - O - Otorgar a los pacientes y a su familia los medios que les permitan controlar el dolor en la mayor medida posible
-

La evaluación del dolor debe englobar una exploración física a fondo, prestando especial atención al aparato musculoesquelético y al aspecto neurológico. La evaluación de la sensibilidad dolorosa a nivel local, la limitación del movimiento y las alteraciones sensoriales y motoras son fundamentales y no deben pasarse por alto los pares craneales ni la función de los esfínteres rectal y vesical. Existen varias escalas funcionales para facilitar una medición objetiva de las capacidades físicas, como, por ejemplo, la de la American Spinal Injury Association, que figura en el cuadro 1.3.

CUADRO 1.3. GRADACIÓN DE LA FUNCIÓN MOTORA (AMERICAN SPINAL INJURY ASSOCIATION)

- 0 Paraplejía completa
 - 1 Contracciones musculares visibles o palpables
 - 2 Movimiento activo de la pierna en ausencia de gravedad
 - 3 Movimiento activo contra la gravedad
 - 4 Contra una resistencia leve
 - 5 Contra una resistencia moderada
 - 6 Contra una resistencia fuerte
 - 7 Fuerza normal
-

En el caso de las metástasis óseas no existen cuestionarios con un módulo específico para la calidad de vida. Se está elaborando uno para el cuestionario EORTC QLQ C30 de la European Organization for Research and Treatment of Cancer. Se podría contemplar el uso de escalas básicas de calidad de vida, a nivel genérico, como las escalas EORTC o FACT

(Functional Assessment of Cancer Therapy), pero en la actualidad no tienen un papel en el tratamiento de rutina de las metástasis óseas fuera del marco de la investigación.

Cabe definir la respuesta como completa, parcial, ausencia de respuesta o progresión, incorporando las escalas de evaluación, no sólo del dolor sino también de la analgesia, como se advierte en el cuadro 1.4.

CUADRO 1.4. DEFINICIONES DE LA RESPUESTA

Respuesta completa: se define como nivel cero en la escala del dolor en la localización tratada, sin un incremento concomitante de la toma de analgésicos.

Respuesta parcial: se define como una reducción del dolor de dos puntos o más en la localización tratada en una escala de 0 a 10, sin un incremento o reducción del 25% o más de la analgesia, a partir de la línea basal sin una agudización del dolor.

Progresión / ausencia de respuesta: se define como un incremento de dos puntos o más en la escala de 0 a 10 por encima de la línea basal en la localización tratada, con una pauta estable de administración de analgésicos o un aumento del 25% o más, con una puntuación estable en la escala del dolor o un punto por encima de la línea basal.

Quizá resulte difícil centrarse en una respuesta a un dolor localizado cuando el dolor puede tener su origen en múltiples sitios. Las evaluaciones deben realizarse a intervalos de 4, 8 y 12 semanas. La respuesta a la radioterapia suele apreciarse en las primeras 4 a 6 semanas y es poco probable después de 8 semanas; en ese momento, es preciso introducir tratamientos alternativos si persiste el dolor. En cuanto al seguimiento, lo mejor es llevarlo a cabo mediante visitas clínicas y cuestionarios cumplimentados por el paciente, que brindarán la definición más exacta de la respuesta. No obstante, cuando las distancias sean grandes, convendrá hacerlo por correo o por teléfono, con ayuda de cuestionarios preestablecidos. Además de la ubicación primitiva del dolor, es importante no perder de vista la aparición de nuevos dolores y de posibles complicaciones. No tienen cabida aquí, sin embargo, las radiografías, las técnicas de imagen o los marcadores bioquímicos de rutina.

REFERENCIAS DEL CAPÍTULO 1

- [1.1] PANDIT-TASKAR, N., BATRAKI, M., DIVGI, R., Radiopharmaceutical therapy for palliation of bone pain from osseous metastases, *J. Nucl. Med* **45** (2004) 1358-1365.
- [1.2] PARFITT, A.M., Bone remodeling, normal and abnormal: a biological basis for the understanding of cancer-related bone disease and its treatment, *Can. J. Oncol.* **5** Suppl. 1 (1995) 1-10.
- [1.3] RAISZ, L.G., Physiology and pathophysiology of bone remodeling, *Clin.Chem.* **45** (1999) 1353-1358.
- [1.4] CHOONG, P.F., The molecular basis of skeletal metastases, *Clin. Orthop. Relat. Res. Suppl.* 415 (2003) S19-S30.
- [1.5] GUNTHER, U., HOFMAN, M., RUDY, W., et al., A new variant of glycoprotein CD44 confers metastatic potential to rat carcinoma cells, *Cell* **65** (1991) 13-24.
- [1.6] BEHRENS, J., FRIXEN, U., SCHIPPER, J., WEIDNER, M., BIRCHMEIER, W., Cell adhesion in invasion and metastasis, *Semin. Cell Biol.* **3** (1992) 169-178.
- [1.7] LI, Y., BHARGAVA, M.M., JOSEPH, A., JIN, L., ROSEN, E.M., GOLDBERG, I.D., Effect of hepatocyte growth factor/scatter factor and other growth factors on motility and morphology of non-tumorigenic and tumor cells, *In vitro Cell Dev. Biol. Anim.* **30A** 2 (1994) 105-110.
- [1.8] HONORE, P., ROGERS, S.D., SCHWEI, M.J., et al., Murine models of inflammatory, neuropathic and cancer pain each generates a unique set of neurochemical changes in the spinal cord and sensory neurons, *Neuroscience* **98** (2000) 585-598.
- [1.9] TREEDE, R.D., MEYER, R.A., RAJA, S.N., CAMPBELL, J.N., Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia, *Progr. Neurobiol.* **38** (1992) 397-421.
- [1.10] MANTYH, P.W., CLOHISY, D.R., KOLTZENBURG, M., HUNT, S.P., Molecular mechanisms of cancer pain, *Nat. Rev. Cancer* **2** (2002) 201-209.
- [1.11] MERCADANTE, S., Malignant bone pain: pathophysiology and treatment, *Pain* **69** (1997) 1-18.
- [1.12] MUNDY, G.R., Mechanisms of bone metastasis, *Cancer* **80** (1997) 1546-1556.
- [1.13] COLEMAN, R.E., Skeletal complications of malignancy, *Cancer* **80** (1997) 1588-1594.
- [1.14] VAKAET, L., BOTERBERG, T., Pain control by ionizing radiation of bone metastasis, *Int. J. Dev. Biol.* **48** (2004) 599-606.
- [1.15] HAMAOKA, T., MADEWELL, J.E., PODOLOFF, D.A., HORTOBAGYI, G.N., UENO, N.T., Bone imaging in metastatic breast cancer, *J. Clin. Oncol.* **22** (2004) 2942-2953.
- [1.16] CHOW, E., WU, J.S.Y., HOSKIN, P., COIA, L.R., BENTZEN, S., BLITZER, P.H., International consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases, *Radiotherapy and Oncology* **64** (2002) 275-280.

CAPÍTULO 2. RADIOTERAPIA POR HAZ EXTERNO

2.1. Dolor local por metástasis no complicadas

Hace ya muchos años que se han reconocido los efectos analgésicos de la radiación en las metástasis óseas dolorosas, datando los primeros informes de comienzos del siglo XX, no mucho después del descubrimiento de los rayos X [2.1]. La radioterapia local tal vez sea el tratamiento de elección para el dolor óseo localizado. Existe ya un amplio corpus de literatura publicada que confirma la eficacia de este tratamiento. En términos generales, de un 70% a un 80% de los pacientes mostrará una respuesta y hasta en un tercio de los casos ésta será completa. Las definiciones de la respuesta varían en función de los diferentes estudios. En los más fiables se han utilizado puntuaciones prospectivas, basadas bien en una escala simple con cuatro categorías o en una escala visual analógica de 10 mm. El uso de analgésicos y las modificaciones en las necesidades de estos últimos pueden incorporarse también a los criterios de respuesta; en respuesta completa se incluirán los pacientes que hayan logrado un estado de ausencia de dolor documentada, con o sin analgesia. Los objetivos finales para los estudios relativos a los ensayos sobre el dolor óseo metastásico se han publicado en una declaración sobre un consenso internacional [2.2].

La técnica de tratamiento dependerá del equipo disponible. Muchos huesos, como por ejemplo, las costillas y la columna lumbosacra, son superficiales y pueden tratarse de forma muy eficaz en aparatos de rayos X de ortovoltaje (250 a 300 kV). Para los huesos más profundos en la columna cervical y dorsal, los huesos largos, las cinturas pélvica y escapular, se necesitan energías del orden de los megavoltajes. El cobalto permite administrar un tratamiento adecuado, aunque quizá lo ideal sean los fotones de 4 a 6 MV de un acelerador lineal. La mayoría de los pacientes presentará metástasis múltiples, por lo que el volumen blanco clínico se define más por los puntos de localización del dolor y la sensibilidad dolorosa que por la extensión radiológica de las metástasis, a diferencia de lo que ocurre en los tratamientos radicales. Es imprescindible identificar clínicamente la ubicación de la lesión ósea responsable del dolor y confirmar radiológicamente su asociación con una metástasis ósea, así como excluir que no sea debida a otro mecanismo, como, por ejemplo, un colapso osteoporótico o una enfermedad articular degenerativa.

La planificación puede basarse en una sencilla delimitación clínica de la zona dolorosa y en la colocación del paciente en un aparato de ortovoltaje o una bomba de cobalto, usando un aplicador o un tamaño de campo apropiados. Debe dejarse un margen de 2 a 3 cm alrededor de la zona dolorosa. La colocación del paciente reviste una importancia decisiva, sobre todo si sufre dolores. Cuando se utiliza un dispositivo que consta de un aplicador y se administra un ortovoltaje o un haz de electrones, debe buscarse la posición más cómoda para el paciente que sea compatible con el acceso del aplicador a la zona diana. En los tratamientos de radiación externa con megavoltaje, el paciente debe estar en decúbito prono o supino, la posición que le resulte más confortable, siempre que se pueda administrar con garantías el tratamiento por debajo de la mesa si hay que tratar la columna con el paciente en decúbito supino. No se suele requerir una inmovilización propiamente dicha, pero debe preverse una analgesia adecuada para el paciente durante el procedimiento de planificación y tratamiento.

Se recomienda que, siempre que sea posible, se emplee un simulador de rayos X; así se podrá determinar la mejor localización para la columna, la pelvis y los huesos largos. Se adoptarán principios similares con el paciente en decúbito prono o supino, según convenga, definiendo un campo que cubra el hueso doloroso y deje un margen de 2 a 3 cm, teniendo en cuenta que los márgenes establecidos por las guías del simulador reflejarán normalmente la isodosis del 50%. También debe tenerse en cuenta, entre otras condiciones, que, al tratar el campo espinal,

lo ideal sería que los bordes estuvieran situados en los espacios intervertebrales y que el campo fuera simétrico en torno a la línea media, a menos que exista una masa de tejido blando paraespinal de un volumen considerable. Si se observa una escoliosis importante, quizá haya que abrir más el campo y, si es preciso, utilizar una protección de plomo para asegurar la cobertura completa de las vértebras. En la pelvis, será preferible, por lo general, tomar como referencia del tratamiento la línea media y cuando el dolor afecte al íleo y al sacro, es mejor incluir ambas articulaciones sacroilíacas que intentar moverse entre esas zonas. No hay que olvidar nunca que muchos de esos pacientes requerirán un nuevo tratamiento, bien en el mismo sitio o bien en algún punto adyacente y que, por tanto, es menester tener presentes los problemas relacionados con la posible cotejación de campos. Para no perder de vista ese aspecto, siempre que sea posible debe guardarse con carácter permanente una copia de las imágenes de la simulación, tomadas por rayos X o mediante una imagen digital reconstruida. De manera análoga, hay que marcar los márgenes del campo y, dada la importancia de la comparación de los campos, sobre todo en la zona espinal, utilizar tatuajes permanentes para que puedan reproducirse si procede, en el caso de que se necesite volver a tratar al paciente.

En muchas situaciones, bastará con un campo único, con la dosis prescrita como dosis 100% incidente, bien en la superficie o a la profundidad calculada para los haces de megavoltaje. Para huesos más profundos, en especial los huesos largos y la pelvis, se emplearán campos opuestos paralelos anterior y posterior con la dosis descrita para el punto de intersección. Pocas veces servirá un volumen planificado, por ejemplo, cuando exista una gran masa de tejido blando adyacente a la columna, asociada a una metástasis ósea.

2.1.1. Dosis de radiación

La dosis de radiación óptima para el tratamiento con radioterapia de las metástasis óseas localizadas ha sido objeto en los dos últimos decenios de numerosas investigaciones. A lo largo de ese tiempo, más de 3 500 pacientes han sido incluidos en ensayos controlados randomizados en los que se compara el hipofraccionamiento, normalmente con una fracción única, con regímenes multifraccionados. Esos ensayos se han sometidos ahora a tres meta-análisis [2.3-2.5] el más reciente de los cuales se ha basado en 12 ensayos con un total de 3 508 pacientes. Dicho meta-análisis confirmó los resultados de los dos meta-análisis previos y de los propios ensayos individuales, al no arrojar ninguna diferencia, ya sea en la respuesta completa o en la respuesta parcial al tratamiento, entre cualesquiera de los regímenes de fraccionamiento utilizados. La tasa de respuesta global fue del 60% y la de respuesta completa, del 33%. El último de esos estudios llevados a cabo por el RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) ha confirmado finalmente que, incluso en los EE.UU., la radioterapia de dosis única es efectiva para el dolor óseo metastásico, en contraste con los resultados del estudio RTOG 74-02 anterior, que postulaba, basándose en un nuevo análisis de los datos, que el tratamiento multifraccionado era más ventajoso. En el último estudio RTOG 97-02, 898 pacientes randomizados recibieron o bien 8 Gy o bien 30 Gy en 10 fracciones. La tasa global de respuesta fue del 66%. Las tasas completas y parciales de respuesta se elevaron al 15% y al 50%, respectivamente, en el brazo de 8 Gy, comparadas con el 18% y el 48% en el brazo de 30 Gy [2.6].

Son, por tanto, abrumadoras las pruebas de los ensayos clínicos que demuestran que es adecuada una dosis única de 8 Gy es adecuada y resulta óptima con fines paliativos para el paciente con dolor óseo localizado debido metástasis. El tratamiento multifraccionado no tiene ninguna utilidad en las metástasis óseas no complicadas.

Estos datos obtenidos de los ensayos vienen a confirmar los múltiples estudios monográficos precedentes, en los que se usaron dosis únicas de entre 4 y 10 Gy, recogidas en forma selectiva en el cuadro 2.1 [2.7].

CUADRO 2.1. ESTUDIOS DE UN SOLO BRAZO CON FRACCIÓN ÚNICA [2.8-2.17]

Autor	Año	Dosis de RT	Tasa de respuesta global
Vargha, Z.O., et al.	1969	4 a 18 Gy	90%
Penn, C.R.M.	1976	8 a 15 Gy	89%
Hendrickson, F.R., et al.	1976	9 Gy	88%
Jensen, N.H., Roesdahl, K.	1976	3 a 7,5 Gy	85%
Quasim, M.M.	1977	8 a 10 Gy	82,5-85%
Ambrad, A.J.	1978	15 Gy	100%
Barak, F., et al.	1987	6 a 10 Gy	71%
Price, P., et al.	1988	4 Gy	48%
Karstens, J.H., et al.	1989	4 Gy	45%
Uppelschoten, J.M., et al.	1995	6 Gy	88%

Se observan tasas de respuesta globales, comparables con las halladas en los ensayos randomizados, del orden del 80%, con la excepción de los dos estudios con dosis inferiores de 4 Gy. Aunque dosis inferiores a los 8 Gy son también efectivas para el dolor óseo metastásico, en un estudio prospectivo de su eficacia relativa ha quedado demostrado que en ese punto es donde emerge una respuesta a la dosis administrada para el alivio del dolor óseo. En dos estudios se han analizado las dosis de 6 Gy y 4 Gy [2.18-2.19]. Si bien estadísticamente resultan menos efectivas, ambas dosis logran mitigar el dolor en un número considerable de pacientes, con una respuesta, después de 4 Gy, en torno al 45%. Puede tomarse en consideración, por consiguiente, el uso de esas dosis, sobre todo si se plantea la posibilidad de repetir un tratamiento en la columna, cuando la tolerancia a la radiación suscita serias dudas.

La eficacia de unas dosis tan bajas da pie a interesantes hipótesis acerca de los mecanismos de alivio del dolor tras la radioterapia. Cada vez se ve más con mayor claridad que la destrucción de las células tumorales tal vez no sea fundamental para el proceso, pese a que, sobre la base de datos obtenidos en cultivos celulares que han permitido medir la fracción de células supervivientes tras una radiación de 2 Gy (SF2), se advierta una cantidad considerable de

células muertas, después de una exposición inicial a la radiación, con una SF2 para el cáncer de pulmón no microcítico de 0,89 y para el cáncer de mama de 0,88, frente a unos valores respectivos de la fracción superviviente de células, tras una radiación de 8GY, de 0.17 y 0.13 [2.20-2.21]. Gracias al conocimiento de la patofisiología del dolor óseo, se impone cada vez con más fuerza la certeza de que los responsables del dolor de las metástasis óseas son los complejos procesos bioquímicos que entrañan una activación de los osteoclastos y la multiplicidad de vías de los neurotransmisores a través de las fibras C de mayor tamaño. Las pruebas indirectas basadas en la medición de marcadores urinarios del recambio óseo sugieren que la radioterapia administrada a una metástasis ósea dolorosa reducirá la excreción de dichos marcadores, lo que constituye un firme respaldo a la hipótesis de que el osteoclasto puede ser un blanco importante para la radioterapia en lo tocante a la producción de su efecto analgésico [2.22]. Se ha demostrado, además, que el grado de supresión de los marcadores de osteoclastos predice la respuesta a la radioterapia para el dolor óseo.

Una característica que se ha identificado en los pacientes que reciben una dosis única de radioterapia para el dolor óseo metastático es que un gran porcentaje de ellos será tributario de un nuevo tratamiento. En los ensayos controlados no se sabe a ciencia cierta la verdadera razón de ese retratamiento y es evidente que intervienen la elección y el sesgo, tanto de los pacientes como de los médicos. En el cuadro 2.2 [2.23] figuran las tasas de nuevos tratamientos en los ensayos recientes de regímenes de fraccionamiento para tratar el dolor óseo metastático:

CUADRO 2.2. ENSAYOS PROSPECTIVOS RANDOMIZADOS PARA EVALUAR DISTINTOS REGÍMENES DE FRACCIONAMIENTO Y DE DOSIS ÚNICA [2.6, 2.18, 2.19, 2.24-2.27, 2.99]

Estudio	Tasa de nuevos tratamientos	
	Brazo de dosis baja	Brazo de dosis alta
<i>i) Dosis única de 8 Gy vs multifracción</i>		
Ensayo sobre dolor óseo del Reino Unido	11%	3%
Ensayo sobre dolor óseo del Reino Unido	23%	10%
Ensayo neerlandés sobre dolor óseo	25%	7%
Ensayo neerlandés sobre dolor óseo	20%	12%
RTOG 97-02	18%	9%
RTOG 9605	29%	24%
<i>ii) Dosis única de 8 Gy vs 4 Gy</i>		
Jeremic et al.	42%	38%
8 Gy vs 4 Gy en el Reino Unido	20%	9%

Cabe advertir, en términos generales, que un 25% aproximadamente de los pacientes recibe un nuevo tratamiento tras una dosis única de radiación. El retratamiento es no sólo viable sino efectivo, después de dosis únicas de 8 Gy, incluso sobre la médula espinal y es perfectamente inocua una nueva dosis de 8 Gy o un régimen fraccionado de 20 Gy en 5 fracciones. No se han registrado casos de mielitis tras esa práctica. La respuesta después del retratamiento es similar a la del primer tratamiento. En un análisis retrospectivo de 105 pacientes consecutivos

en los que se habían identificado 280 localizaciones individuales para un retratamiento se registró una tasa de respuesta global a la repetición del tratamiento del 87% [2.28]. Además, en esta serie, un reducido número de pacientes recibió una segunda repetición del tratamiento, en el que 7 de 8 (88%) pacientes lograron un alivio de su dolor. Se ha demostrado que el uso de una fracción única de 4 Gy es también eficaz [2.28]. En una serie de 135 pacientes, de los que 109 recibieron un retratamiento por dolor recidivante y 26 fueron sometidos a una nueva irradiación tras una falta de respuesta inicial, la tasa de respuesta fue del 74% para la recidiva del dolor y del 46% en los pacientes que no respondieron tras el tratamiento inicial [2.29]. En una nueva serie de pacientes que sentían dolor después de dos tratamientos con dosis única, una nueva irradiación con dosis única de 4 Gy produjo una tasa de respuesta global del 80%, correspondiendo a la respuesta completa un 40% y a la parcial otro 40% [2.30]. Por ello, es importante plantearse la posibilidad de volver a irradiar incluso a aquellos pacientes que no responden bien al tratamiento inicial e incluso a los que padecen recaídas o no presentan respuesta después de dos tratamientos.

Un análisis de los retratamientos en un ensayo neerlandés de gran envergadura sobre dolor óseo sugiere que la tasa de respuesta tras la administración de una dosis única de 8 Gy es más elevada (66% en este estudio) que tras los regímenes fraccionados y que la repetición de los tratamientos es más efectiva en las pacientes con cáncer de mama que en los pacientes con cáncer de próstata [2.31]. No obstante, cuando se procede a un análisis global, incluso tomando en consideración la repetición del tratamiento en la comparación entre la radioterapia de dosis única y los esquemas multifraccionados, este ensayo sigue sin mostrar ventajas a favor del tratamiento multifraccionado.

La repetición del tratamiento con una dosis única de 8 Gy es, por tanto, viable, inocua y efectiva. Se trata de un elemento que debe tenerse en cuenta en todos los pacientes con dolor óseo persistente o recurrente.

Se ha de programar el momento de la repetición del tratamiento sobre la base de la pauta conocida de respuesta a la radioterapia local. Se ha observado un patrón sistemático con una incidencia cada vez mayor de la respuesta en una población tratada, que alcanza una meseta de 4 a 6 semanas después del tratamiento. Por consiguiente, debe alentarse a los pacientes a esperar al menos 4 semanas a partir del tratamiento antes de plantearse su repetición, porque en ese intervalo es bastante probable que aparezca una respuesta a la primera radiación.

2.1.2 Toxicidad

En general, la radioterapia local para el dolor óseo metastásico goza de buena tolerancia. La toxicidad aguda es leve y autolimitada tras las dosis de 8 Gy o los regímenes fraccionados más prolongados. En el ensayo más reciente, el RTOG 97-02, se halló un exceso de toxicidad aguda de grado 2 a 4 en el brazo de 30 Gy fraccionados, comparado con la dosis única del brazo de 8 Gy (17% vs 10% $p=0,002$). Hasta un tercio de los pacientes experimentará algún grado de náusea y anorexia, en especial si se tratan grandes volúmenes que abarcan la pelvis y la columna toracolumbar. Es preciso ofrecer a esos pacientes antieméticos con carácter profiláctico. Los fármacos que se utilicen en la práctica dependerán de la disponibilidad. Las pautas más efectivas son probablemente combinaciones de dexametasona con un antagonista 5HT₃, por ejemplo, dexametasona de 8 mg con granisetron de 2 mg, que puede tomarse por vía oral media hora antes de la radioterapia y mantenerse de 24 a 48 horas después del tratamiento. Resultan igualmente aceptables medicamentos más fáciles de obtener, como la metoclopramida o la ciclizina.

Los tratamientos de la pelvis pueden provocar una diarrea de corta duración, pero muchos pacientes están recibiendo dosis altas de analgésicos, que también servirán para mitigar ese cuadro.

No suelen verse otras reacciones a la radiación. A veces se detecta un dolor en llamarada tras la radioterapia local para el dolor óseo, y se ha documentado hasta en un 14% de los pacientes al día siguiente de la radioterapia [2.32]. Debe facilitársele al paciente la analgesia adicional adecuada para cubrir esa posibilidad.

2.2. Dolor en múltiples localizaciones por metástasis no complicadas

Las metástasis óseas tienen habitualmente una presentación múltiple y el cuadro clínico más frecuente es el de dolor en varios puntos distintos, que a menudo salta de una ubicación a otra. La radioterapia local en ese caso no suele arrojar resultados satisfactorios, por lo que los pacientes han de acudir muchas veces al centro de tratamiento para aliviar los dolores en diferentes puntos. En esas circunstancias, debe administrarse una radioterapia externa, como la radioterapia de campo amplio o la hemicorporal.

Por radioterapia hemicorporal se entiende clásicamente la administrada al hemicuerpo superior o al hemicuerpo inferior, situándose la frontera entre los dos a nivel del ombligo. En la práctica, estas designaciones no son muy útiles para el manejo de las metástasis óseas y es preferible plantear el tratamiento en términos de radioterapia de campo amplio, empleando haces externos grandes que cubran los puntos dolorosos, ya sea por encima o por debajo del ombligo. Así, por ejemplo, cabe incluir el dolor en la columna tóracolumbar y en la pelvis en un solo campo, que podría ser, a los efectos prácticos, el hemicuerpo central.

La radioterapia de campo amplio requiere un tratamiento con haces de megavoltaje. Los haces de cobalto son adecuados, aunque pueden necesitar una dosis de entrada elevada en el campo definido de tratamiento, a fin de lograr la dosis a plano medio. La opción preferente son los haces de fotones de 6 MV. Es menester identificar clínicamente los puntos dolorosos y confirmar la presencia de metástasis óseas subyacentes. El campo objeto de tratamiento puede delimitarse clínicamente o, lo que es más aconsejable, con un simulador de tratamiento de rayos X. Un acelerador lineal moderno típico configurará un campo de unas dimensiones máximas de 40 x 40 cm con una distancia fuente-superficie (SSD) de 100 cm. Cabe utilizar técnicas ampliadas de distancia foco-piel (FSD) para conseguir campos más extensos que los alcanzados con las técnicas normales de FSD. Será preciso en ese caso introducir las correcciones oportunas en los factores de salida y en la dosimetría. El paciente deberá colocarse en decúbito supino sobre la mesa de tratamiento, pero si le resulta muy incómodo, puede adoptar una posición en decúbito prono. No se requiere una dosimetría compleja para esos tratamientos. La dosis de prescripción se suele dirigir hacia el plano medio en el centro del campo. No se necesita habitualmente compensar los cambios del contorno.

En esta situación, el órgano de riesgo crítico para la limitación de la dosis es el pulmón. La tolerancia pulmonar a la tasa de dosis del acelerador lineal, de aproximadamente 1 Gy por minuto, es de 6 Gy [2.33]. Por encima de esa dosis se observará una incidencia importante de neumonitis aguda, que suele ser letal. Debe considerarse, por tanto, como una dosis máxima en términos absolutos cuando se incluya el pulmón en el volumen de tratamiento de un hemicuerpo o de campo amplio. Por ese motivo, los tratamientos que afecten al hemicuerpo superior recibirán una dosis a plano medio de 6 Gy y los que afecten al hemicuerpo inferior, una dosis de 8 Gy. Se han descrito otros regímenes, por ejemplo, de 8 Gy en dos fracciones repartidas en dos días, con resultados similares [2.34], pero en estas condiciones, el

tratamiento fraccionado no ofrece unas ventajas claras, y una sola dosis es un tratamiento práctico, inocuo y efectivo.

La radioterapia de campo amplio se asocia inevitablemente con una toxicidad mayor que la de la radioterapia local. Los efectos tóxicos más comunes son de carácter gastrointestinal y medular. Los tratamientos globales del hemicuerpo superior pueden asociarse hasta con un 16% de las toxicidades moderadas o severas y los del hemicuerpo inferior hasta con un 9% [2.34]. Por esa razón, se recomienda un tratamiento profiláctico, en particular para la toxicidad aguda gastrointestinal. No se ha determinado aún cuál es el tratamiento óptimo. Antiguamente se aconsejaban pautas intensivas que exigían la hospitalización del paciente, con sueros intravenosos, sedación, esteroides y antieméticos. El uso de los antagonistas modernos de 5HT3 permite soslayar, en gran parte, la necesidad de unas medidas tan intensivas. En la mayoría de los pacientes, bastará con un tratamiento preventivo con 8 mg de dexametasona y 2 mg de granisetron o un equivalente antagonista de la 5HT3, administrado media hora antes del tratamiento, que evitará los efectos secundarios más severos. Se recomienda continuar con el régimen antiemético durante 48 horas. Debe facilitársele a los pacientes medicación antidiarreico, aunque muchos estarán recibiendo dosis altas de opiáceos para luchar contra ese problema.

El dolor en llamarada se observa en menos de un 10% de los pacientes, a los que debe administrarse una analgesia suplementaria.

Rara vez se observa una depresión medular clínicamente relevante, salvo en pacientes cuya función medular esté gravemente comprometida y que presenten contraindicaciones relativas para este tratamiento. En los pacientes que tengan al inicio un recuento sanguíneo normal, es decir, una hemoglobina > 10 g/dl, unos leucocitos $> 3,0 \times 10^9/l$, unos neutrófilos $> 1,5 \times 10^9/l$, y unas plaquetas $> 100 \times 10^9/l$, no debe registrarse una toxicidad clínicamente relevante y no requerirán una monitorización activa. Los pacientes que reciban una radioterapia de campo amplio, con una función medular comprometida y un hemograma que no cumpla esos criterios quizá sean tributarios de un control más detenido e incluso de transfusiones de sangre o plaquetas. Cuando se observa un descenso en el recuento, lo normal es que el proceso se prolongue de cuatro a seis semanas, pasadas las cuales se producirá una recuperación completa.

La radioterapia hemicorporal es muy eficaz para el alivio del dolor. Un número similar de pacientes logrará una respuesta, al igual que en el caso de la radioterapia local, es decir que aproximadamente en un 70% de los pacientes se observará al menos una reducción parcial de sus dolores. Una característica muy llamativa de la radioterapia de campo amplio es que las respuestas suelen ser rápidas, con un 25% de pacientes que consiguen ver aliviados sus dolores en las primeras 24 horas después del tratamiento [2.35-2.36].

2.3. Compresión medular metastásica (CMM)

La compresión medular metastásica (CMM) se define como una “Indentación, desplazamiento, o pinzamiento general del saco tecal que rodea la médula espinal o la cauda equina (cola de caballo) por las metástasis espinales epidurales“. Puede estar causada bien por una extensión posterior de una masa adyacente a un cuerpo vertebral (en la mayoría de los casos), por una extensión anterior de una masa que se desarrolla a partir de los elementos dorsales, o por el crecimiento de una masa que invade el foramen vertebral (caso menos frecuente). La columna torácica, por ser la parte más larga, se afecta más que otros tramos, la columna cervical $< 10\%$, la columna torácica del 60 al 80%, la columna lumbar del 15 al 30%.

La CMM aparece en el 5 al 10% de todos los pacientes de cáncer en el transcurso de su enfermedad [2.37]. La incidencia depende del tipo de tumor primario y oscila entre el 0,2% en el cáncer de páncreas y el 7,9% en el mieloma [2.37]. Los tumores primarios más comunes en los pacientes con CMM son el cáncer de mama, el cáncer de próstata y el cáncer de pulmón, que representan cada uno un 20% aproximadamente de los pacientes, y el mieloma [2.38]. La CMM puede estar asociada con varios signos neurológicos como el dolor, los déficits motores, sensoriales, y la disfunción autonómica (cuadro 2.3). Si el dolor es el único síntoma clínico o si el diagnóstico se basa exclusivamente en estudios radiológicos, debe describirse como “CMM inminente”. El tratamiento del dolor se ha descrito en los capítulos anteriores.

CUADRO 2.3. SÍNTOMAS CLINICOS DE LA CMM [2.39-2.42]

Referencia	Pacientes N	Dolor (%)	Déficits motores (%)	Déficits sensoriales (%)	Disfunción autonómica (%)
Bach, <i>Acta Neurochir</i> , 1990	398	83	67	90	48
Helweg-Larsen, <i>IJROBP</i> , 2000	153	88	61	78	40
Gilbert, <i>Ann Neurol</i> , 1978	130	96	76	51	57
Kovner, <i>J Neurooncol</i> , 1999	79	70	91	46	44

En caso de déficits neurológicos debidos a la CMM, como la disfunción motora, se requiere un tratamiento urgente para evitar la progresión, especialmente de los déficits motores que pueden desembocar en una paraplejía [2.43]. La radioterapia (RT) y la cirugía descompresiva son las modalidades más importantes de tratamiento [2.44].

Dado que la indicación de la cirugía en la CMM suele limitarse a los pacientes con un buen estado funcional, un pronóstico de supervivencia superior a 3 meses y la afectación de un único segmento de la columna, situación en que sólo se encuentra aproximadamente un 10% de todos los pacientes con CMM, la radioterapia no asociada a otros tratamientos sigue siendo una modalidad relevante en la CMM [2.44].

La irradiación se aplica bien con un acelerador lineal de 6 a 16 MV o con una bomba de cobalto 60. La técnica de radiación depende de la localización de la CMM y de la distancia de la superficie (piel) del paciente a la médula espinal. La CMM de la médula cervical debe tratarse con dos campos laterales opuestos para mantener la dosis en la cavidad oral al nivel más bajo posible y evitar la falta de homogeneidad causada por los hombros. La radiación de la CMM a nivel torácico y lumbar se lleva a cabo bien con un campo posterior único o con dos campos anteroposteriores opuestos. En la figura 2.1. se muestran las técnicas de radiación y las energías en relación con la distribución en profundidad de la dosis. Las curvas representan un campo posterior único con fotones de 6 MV, dos campos anteroposteriores con fotones de 16 MV (campos anteriores) y fotones de 6 MV (campo posterior) y dos campos anteroposteriores con fotones de 16 MV para los dos. A fin de evitar una dosis máxima en la médula espinal de más del 115%, se recomienda una técnica de campo único si la distancia entre la piel y la parte posterior del cuerpo vertebral es de 5 cm o menos. Si es superior a 5 cm, es más adecuada una técnica con dos campos opuestos.

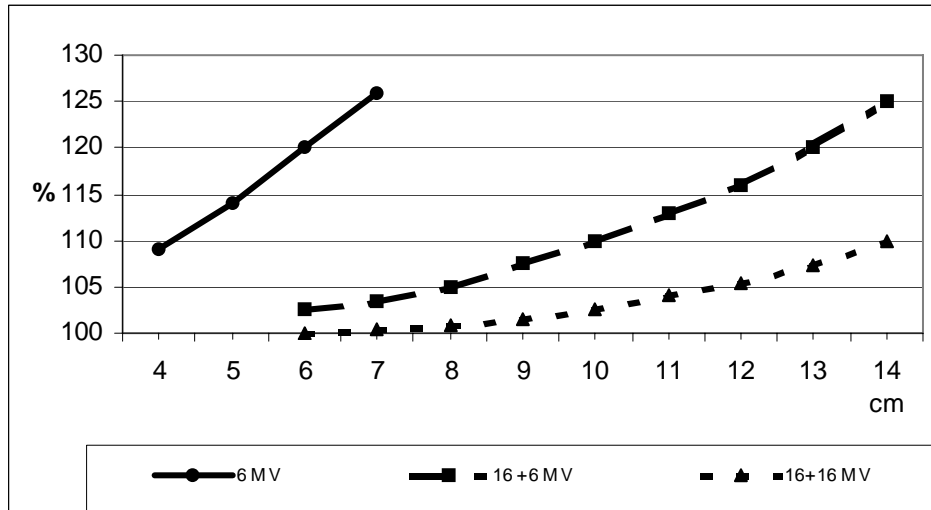


FIG.2.1. Distribución de las dosis en profundidad con varias técnicas y energías de radiación

En cuanto a la anatomía, la zona más importante es la parte posterior del cuerpo vertebral, desde donde la metástasis comprime o se infiltra en la médula espinal. Así pues, deben prescribirse dosis de radiación en el borde posterior del cuerpo vertebral, que pueden delimitarse fácilmente por tomografía axial computadorizada o resonancia magnética. Si no existe la posibilidad de practicar esas pruebas complementarias, cabe definir aproximadamente las dosis de radiación (en función del estado nutricional del paciente) a una profundidad de 5 a 6 cm en la médula espinal torácica y 6 a 8 cm en el segmento lumbar. El volumen de tratamiento debe abarcar una o dos vértebras normales por encima y por debajo de las lesiones metastásicas.

La radioterapia debe complementarse con la administración de dexametasona, que ha de iniciarse lo antes posible, habitualmente antes de la aplicación de la primera fracción de radiación. Sin embargo, aún se sigue discutiendo cuál es la dosis más adecuada de dexametasona. La dexametasona en dosis altas (96 a 100 mg/día) parece más efectiva que en dosis bajas (10 a 16 mg/día), pero se asocia con unos efectos adversos mucho más graves (cuadro 2.4). La dexametasona en dosis moderadas (16 a 32 mg/día) ha demostrado ser un fármaco efectivo e inocuo.

CUADRO 2.4. ADMINISTRACIÓN DE DEXAMETASONA [2.45-2.47]

Referencia	Pacientes N	Diseño del estudio	Dosis de dexametasona	Resultados	Efectos adversos graves
Sørensen, <i>Eur J Cancer</i> , 1994	57	Randomizado	96 mg/4 días vs. no esteroides	Deambulante 81% vs. 63% (P=0,046)	11% vs. 0% (psicosis, úlceras)
Vecht, <i>Neurology</i> , 1989	37	Randomizado	100 mg + 16 mg/d vs. 10 mg + 16 mg/d	Mejoría 25% vs. 8% (P=0,22)	No comunicados
Heimdal, <i>J Neurooncol</i> , 1992	66	Estudio de casos de control	96 mg/4 días vs. 10 mg + 16 mg/d	No comunicados	14% vs. 0% (úlceras, hemorragias, perforación)

A nivel mundial se utilizan muchos regímenes de radiación diferentes. Aún no se ha determinado cuál es el más apropiado. Se ha demostrado que varios factores pronósticos predicen los resultados funcionales después de la radioterapia [2.38]. Se ha establecido una asociación significativa entre la mejora de la función motora y una histología favorable del tumor primario (p.ej. mieloma, linfoma), con un intervalo más largo (más de 24 meses) entre el diagnóstico del tumor y la CMM, una afectación de sólo 1 o 2 vértebras, un desarrollo más lento (más de 14 días) de los déficits motores antes de la radioterapia, la deambulacion conservada antes de la radioterapia, y un buen estado funcional.

No se puede perder de vista que la CMM representa un cuadro tributario de cuidados paliativos. La mediana de supervivencia de los pacientes de CMM oscila habitualmente entre dos y seis meses (cuadro 2.5).

CUADRO 2.5. MEDIANA DE SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES DE CMM [2.48-2.56]

Autor	Año de publicación	Pacientes N	Mediana de supervivencia tras la RT (meses)
Sorensen, P.S., et al.	1990	149	2,3
Kim, R.Y., et al.	1990	59	2,5
Maranzano, E., et al.	1995	209	6
Helweg-Larsen, S., et al.	1995	107	3,4
Maranzano, E., et al.	1997	53	5
Rades, D., et al.	1999	96	4
Rades, D., et al.	2001	131	5
Hoskin, P.J., et al.	2003	102	3,5
Maranzano, E., et al.	2005	276	4

El traslado al departamento de radioterapia y la colocación sobre la mesa de tratamiento puede suponer para los pacientes, a menudo debilitados, graves molestias en todas las sesiones. Parece preferible un régimen con un tiempo de tratamiento global breve (radioterapia de ciclo corto), especialmente para pacientes con una esperanza de vida sumamente reducida, ya que es más cómodo para ellos y exige menos tiempo. Cabe recomendar esquemas de radioterapia de ciclo corto, como 1×8 Gy y 5×4 Gy (tiempo de tratamiento global ≤ 1 semana), si logran resultados similares a los de regímenes más prolongados, como 10×3 Gy, $15 \times 2,5$ Gy, y 20×2 Gy (radioterapia de ciclo largo). Varios autores han comparado diferentes esquemas de fraccionamiento en lo tocante a su impacto en la función motora en los pacientes de CMM [2.38, 2.55-2.58]. Todos esos estudios han demostrado que la radioterapia de ciclo corto y la radioterapia de ciclo largo tienen una eficacia similar en cuanto a resultados funcionales (cuadro 2.6).

La esperanza de vida de los pacientes con CMM varía según el tumor primario de que se trate [2.50, 2.55, 2.59]. Las pacientes de cáncer de mama, los pacientes de cáncer de próstata y los pacientes de mieloma que desarrollan una CMM pueden vivir varios años después de la radioterapia. Además, los diferentes tumores muestran una gran variación en cuanto a

radiosensibilidad [2.59]. Por ello, parece razonable considerar cada entidad tumoral como un grupo separado de pacientes de CMM. Desde 2005, se dispone de varios análisis sobre los resultados funcionales tras la radioterapia de los pacientes con CMM, que comparan los ciclos cortos con los ciclos largos de radioterapia y se centran en una sola entidad tumoral, como el cáncer de próstata, el cáncer de pulmón de células no microcíticas, el mieloma, y el carcinoma de células renales (cuadro 2.7). La radioterapia de ciclo corto y la de ciclo largo arrojaron resultados funcionales comparables en los pacientes de cáncer de mama, próstata, pulmón y carcinoma de células renales [2.60-63]. En los pacientes de mieloma, la radioterapia de ciclo largo parece asociarse a resultados funcionales significativamente mejores que la radioterapia de ciclo corto a los 6 meses (67% frente a 43% de mejora de la función motora, P=0,043) y a los 12 meses (76% frente a 40%, P=0,003) y parece, por consiguiente, más efectiva [2.64]. Se observó una tendencia a 1 mes (59% frente a 39%, P=0,10) después de la radioterapia. A la hora de interpretar los datos debe tenerse en cuenta el carácter retrospectivo del análisis.

CUADRO 2.6. COMPARACIÓN DE DIFERENTES REGÍMENES DE FRACCIONAMIENTO EN RELACIÓN CON LOS RESULTADOS FUNCIONALES [2.38, 2.55-2.58]

Referencia	Pacientes, N	Diseño del estudio	Regímenes	Resultados
<i>Hoskin, Radiother Oncol, 2003</i>	102	retrospectivo	1-2 fracciones vs. multifracciones	Resultados funcionales similares
<i>Rades, Cancer, 2004</i>	214	prospectivo	10 × 3 Gy vs. 20 × 2 Gy	Resultados funcionales similares
<i>Rades, IJROBP, 2005</i>	204	retrospectivo	1 × 8 Gy vs. 10 × 3 Gy	Resultados funcionales similares
<i>Maranzano, J Clin Oncol, 2005</i>	276	randomizado	2 × 8 Gy vs. 3 × 5 Gy + 5 × 3 Gy	Resultados funcionales similares
<i>Rades, J Clin Oncol, 2005</i>	1304	retrospectivo	1 × 8 Gy vs. 5 × 4 Gy vs. 10 × 3 Gy vs. 15 × 2.5 Gy vs. 20 × 2 Gy	Resultados funcionales similares

CUADRO 2.7. RESULTADOS FUNCIONALES 1 MES DESPUÉS DE LA RADIOTERAPIA EN RELACIÓN CON LOS DIFERENTES TUMORES PRIMARIOS[2.60-2.64]

	Mejora N (%)	Sin cambios N (%)	Deterioro N (%)	P
Cáncer de mama(N=335)				
Ciclo corto de radioterapia	44 (34)	74 (57)	12 (9)	
Ciclo largo de radioterapia	61 (30)	118 (58)	26 (12)	0,81
Cáncer de próstata(N=281)				
Ciclo corto de radioterapia	52 (34)	78 (50)	25 (16)	
Ciclo largo de radioterapia	40 (32)	72 (57)	14 (11)	0,83
Cáncer de pulmón no microcítico (N=252)				
Ciclo corto de radioterapia	16 (15)	58 (55)	31 (30)	
Ciclo largo de radioterapia	19 (13)	78 (53)	50 (34)	0,87
Mieloma (N=172)				
Ciclo corto de radioterapia	24 (39)	35 (58)	2 (3)	
Ciclo largo de radioterapia	66 (59)	43 (39)	2 (2)	0,10
Carcinoma de células renales (N=87)				
Ciclo corto de radioterapia	10 (27)	24 (65)	3 (8)	
Ciclo largo de radioterapia	15 (30)	28 (56)	7 (14)	0,91

Además de los resultados funcionales, otro objetivo importante de la CMM tras la radioterapia es el control local. Este control se define como la ausencia de recurrencia de la compresión modular asociada a síntomas y déficits neurológicos en la zona raquídea anteriormente irradiada (“recurrencia en el campo”). Se ha demostrado que los ciclos cortos de radioterapia se asocian a un número significativamente más alto de recurrencias en el campo que los ciclos largos (18% frente al 5% 1 año después, $P < 0,001$) [2.38]. Una vez más, ha de tenerse en cuenta el carácter retrospectivo de ese análisis. Los pacientes de CMM con un pronóstico de supervivencia relativamente bueno pueden vivir lo suficiente como para desarrollar una recurrencia de la CMM en el campo. Dado que la supervivencia de los pacientes de CMM varía mucho según la ubicación del tumor primario, es muy importante practicar análisis individuales de cada una de las entidades tumorales para el control local de la compresión medular. En los pacientes de nuestros análisis, que se centraron en cinco tipos distintos de tumores primarios (véase *supra*), los ciclos largos de radioterapia se asociaron a tasas de control local a 1 año significativamente mejores que los ciclos cortos en las pacientes de cáncer de mama (96% versus 84%, $P = 0,008$) y en los pacientes de cáncer de próstata (94% versus 77%, $P = 0,001$). En el caso de los pacientes de cáncer de pulmón no microcítico, mieloma y carcinoma de células renales, los resultados no fueron significativos.

Si en la CMM se produce una recurrencia en el campo tras un ciclo corto de radioterapia, cabe volver a irradiar sin problemas la médula espinal con 1×8 Gy, 5×3 Gy, o 5×4 Gy [2.65]. En una serie de 62 pacientes, el 40% mostró una mejoría de la función motora tras la reirradiación y el 38% de los pacientes previamente no ambulatorios recuperó la capacidad de andar. No se observó mielopatía por radiación tras una mediana de seguimiento de 12 meses (rango 4 a 42 meses) a raíz de la reirradiación.

En resumen, los ciclos cortos de radioterapia parecen preferibles en los pacientes de cáncer de mama y de próstata con un buen pronóstico de supervivencia, porque se asocian a menos recurrencias de la CMM en los pacientes con esos tipos de tumores.

En los pacientes de mieloma, los resultados funcionales parecen mejores después de un ciclo largo de radioterapia, lo que sugiere que los ciclos largos son más efectivos en esta patología. Estos resultados necesitan, no obstante, una confirmación prospectiva.

Los pacientes de cáncer de mama y de próstata, a los que, según las estimaciones, no les queda mucho tiempo de vida, pueden tratarse con un ciclo corto de radioterapia, porque seguramente no vivirán el tiempo suficiente para desarrollar una recurrencia y los ciclos cortos son más cómodos para el paciente. Debe ser el tratamiento de elección para los pacientes de CMM con cáncer de pulmón de células no microcíticas, carcinoma de células renales y otros tipos de carcinoma.

2.4. Fracturas patológicas

La afectación progresiva de la cortical del hueso debilita la fuerza axial de éste, provocando inestabilidad. Las fracturas se producen con mayor frecuencia en los miembros superiores e inferiores o en las vértebras de la columna, no existiendo a veces lesiones que las provoquen o si acaso muy leves. Incluso en los pacientes postrados, los huesos largos tienen tendencia a romperse debido a las fuerzas torsionales cuando los pacientes se giran en la cama [2.66]. Se trata de un episodio traumático muy doloroso para el paciente y a menudo requiere una estabilización y una inmovilización inmediatas del miembro para tratar el dolor y evitar nuevas complicaciones. La elección del tratamiento más apropiado para la fractura inminente o la fractura propiamente dicha depende de la posibilidad de operar al paciente y de su esperanza de vida. Para minimizar la probabilidad de una fractura patológica en huesos de carga, conviene buscar las lesiones que corren peligro de provocar una fractura y tratarlas de modo agresivo. Desgraciadamente es difícil predecir qué lesiones corren el riesgo de acabar en fractura utilizando imágenes radiográficas y datos clínicos. Las indicaciones actuales para el tratamiento profiláctico proceden, en la mayoría de los casos, de estudios retrospectivos y no han sido objeto de una definición rigurosa [2.67, 2.68]. Se considera, por tanto, que la predicción de las fracturas partiendo de las características de las lesiones no es un método demasiado exacto y que es preciso dedicarle mayor atención.

2.4.1. Fracturas inminentes del fémur/húmero

La aparición de una fractura patológica en una lesión metastásica en el fémur o el húmero es fuente de una considerable morbilidad en el paciente. Por ello, la prevención de las fracturas constituye un tratamiento paliativo importante con miras a estabilizar el hueso y asegurar funciones como la marcha. En las lesiones metastásicas con un elevado riesgo de fractura, el tratamiento de elección es una estabilización quirúrgica mediante una osteosíntesis profiláctica, como clavos intramedulares, placas y tornillos, o en la lesión femoral proximal, la sustitución completa de la cadera. Una ventaja de la cirugía electiva es que los pacientes con un estado funcional relativamente bueno son más fáciles de operar, con menos morbilidad y mortalidad que una vez que se ha producido la fractura. Por otra parte, las lesiones dolorosas de bajo riesgo pueden ser tributarias de un tratamiento conservador, utilizando modalidades de tratamiento menos invasivas, como la radioterapia externa, la quimioterapia, la hormonoterapia o las infusiones periódicas con bifosfonatos, para inducir la remineralización del hueso afectado [2.71-2.76]. Sin embargo, el efecto fortalecedor de esos tratamientos no invasivos tardará semanas o meses en hacerse notar.

Los médicos a menudo se guían por su intuición u “ojo clínico”, porque es difícil diferenciar entre lesiones de bajo y alto riesgo, sobre la base de la información radiológica disponible. Varios autores han tratado de definir factores objetivos de riesgo para la fractura inminente de las extremidades sobre la base de datos fundamentalmente quirúrgicos y retrospectivos, con objeto de decidir qué lesiones requieren una osteosíntesis profiláctica y cuáles pueden responder a un tratamiento conservador (cuadro 2.8) [2.68]. Los datos que más se mencionan son el tamaño de la lesión (> 25 mm), la ubicación proximal de éstas [2.77-2.82], un aspecto radiográfico osteolítico [2.66, 2.77-2.79, 2.81-2.85], el porcentaje de afectación cortical circunferencial o axial $> 50\%$ [2.67, 2.69, 2.79, 2.82, 2.84, 2.86-2.91], y el aumento del dolor local [2.69, 2.77-2.79, 2.82-2.86, 2.90, 2.92, 2.93]. En 1989, Mirels propuso un sistema de puntuación para la predicción de fracturas en el que se combinaban en un baremo único varios factores radiográficos y clínicos [2.82].

CUADRO 2.8. FACTORES DE RIESGO CONVENCIONALES EN LA FRACTURA INMINENTE DE LAS LESIONES METASTÁSICAS EN EL FÉMUR: REVISIÓN DE LA LITERATURA

	Año de publicación	Número de lesiones femorales ^a	Dolor en aumento	Tamaño de la lesión	Aspecto osteolítico radiográfico	Lesión proximal	Ratio extensión de la metástasis / hueso	Dstrucción cortical transversa	Dstrucción cortical axial	Dstrucción cortical circunferencial	Tumor primario	Observaciones
Snell ^[2.77]	1964	19 (19)	+	> 25 mm	+			+	+	+		En riesgo: cualquier lesión > 25 mm que invada la corteza
Parrish ^[2.86]	1970	103 (99)	+							> 50%		Dstrucción cortical progresiva
Beals ^[2.78]	1971	34 (3)	+	> 25 mm	+			+				Cinco lesiones estabilizadas profilácticamente con fijadores (pines)
Fidler ^[2.87]	1973	18(18)	-							> 50%		95% de las lesiones fracturadas tenían afectación cortical > 50%
Zickel ^[2.83]	1976	46 (34)	+		+			+	+	+	+	En riesgo, incluso con una ligera afectación de la corteza: carcinoma pulmonar
Cheng ^[2.80]	1980	75 (4)		-		+				-		En riesgo: lesiones con moteado difuso, 6 lesiones fracturadas antes de la RT ^b
Fidler ^[2.88]	1981	87 (32)								> 50%		Afectación cortical estimada o medida utilizando un tubo de papel enrollado
Miller ^[2.81]	1984	136 (14)		> 20 mm	+	+				+		Menciona como factores de riesgo un incremento del peso corporal y de la actividad
Bunting ^[2.85]	1985	? (1)			+							No se indica el número de lesiones femorales estudiadas
Keene ^[2.91]	1986	516 (26)	-	-	-				+			57% de lesiones permeativas imposibles de medir, afectación cortical axial en lesiones proximales mayor en 11 lesiones fracturadas ($P < 0,01$)
Menck ^[2.89]	1988	69 (69)					> 0.6		>30 mm	> 50%		Si las lesiones están en el cuello femoral: afectación cortical axial > 13 mm
Mirels ^[2.82]	1989	78 (27)	+		+	+				> 66%		Sistema de puntuación, incl. lesiones de miembros sup., número no mencionado
Yazawa ^[2.84]	1990	68 (41)	+		+					> 50%		Todos los pacientes tratados quirúrgicamente: fracturas presentes o inminentes
Dijkstra ^[2.90]	1997	54 (24)	+				> 0.9		>38 mm			Medidas exactas en el 50% de las lesiones estudiadas
Van der Linden ^[2.67]	2004	102 (14)	-	-	-	-	-	-	>30 mm	+/-	-	Datos prospectivos de los pacientes de un ensayo randomizado

^a Número de fracturas confirmadas entre paréntesis

^b RT= radioterapia

Sin embargo, la mayoría de los pacientes incluidos en estos estudios mostraban una fractura o se habían sometido a una osteosíntesis profiláctica. No se sabe mucho del comportamiento natural de lesiones similares sin una fijación quirúrgica. Ha quedado demostrado, por tanto, que una aplicación estricta de esos factores de riesgo provoca un sobret ratamiento quirúrgico en los pacientes que sólo tienen una esperanza de vida limitada [2.68]. Aunque en la mayoría de los estudios se menciona como factor de riesgo la afectación cortical circunferencial, resulta difícil de medir objetivamente en las radiografías simples. Se ha sugerido que, para tomar medidas objetivas válidas sólo sirve la TAC [2.93]. No obstante, en la práctica cotidiana no es fácil hacer tomografías de rutina para cada una de las metástasis óseas. La mayoría de los autores no han señalado específicamente cómo miden la afectación cortical circunferencial [2.80, 2.81, 2.83, 2.86, 2.87].

El único estudio en que se ha hecho un seguimiento prospectivo de los pacientes tras una radioterapia paliativa sin una fijación electiva es el realizado por el Grupo de Estudio Neerlandés sobre Metástasis Óseas [2.67]. Se ha demostrado que, en las lesiones femorales, la extensión de la destrucción cortical axial, medida sobre una radiografía diagnóstica, predecía significativamente el riesgo de fracturas (figura 2.2). Una afectación cortical axial de 30 mm o más tendrá un riesgo de fractura del 25%. De ser así, esos pacientes deben operarse profilácticamente, o irradiarse con una dosis total mayor, a fin de inducir la remineralización y fortalecer así el hueso (por ej. 24 Gy /6 fr., o 30 Gy /10 fr.) [2.71]. Otros factores de riesgo conocidos han demostrado poseer una capacidad diacrítica limitada en este estudio (cuadro 2.9). Aunque el uso del criterio de la afectación cortical axial sigue provocando un sobret ratamiento quirúrgico, su utilización en vez de otros factores de riesgo convencionales, reduce el número de pacientes ingresados para una osteosíntesis profiláctica innecesaria. Es preciso seguir investigando para predecir con mayor exactitud el riesgo de fracturas patológicas en las extremidades.

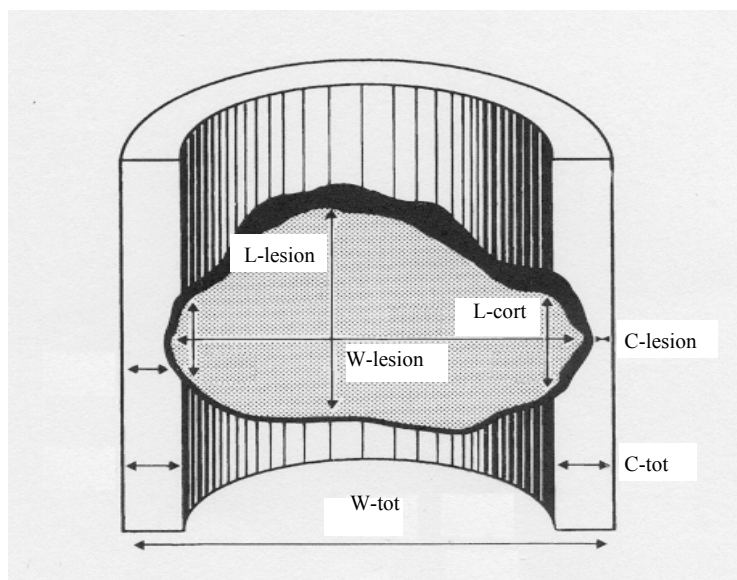


FIG. 2.2. Mediciones de las lesiones metastásicas en el fémur

Mediciones de las lesiones metastásicas en el fémur (en mm): longitud axial mayor de la totalidad de la lesión (*L-lesion*), extensión transversa mayor de la lesión (*W-lesion*), afectación cortical axial mayor (*L-cort*). Mediciones del fémur (en mm): dimensión transversal mayor del hueso (*W-tot*) grosor máximo de la cortical sin afectación lesional (*C-tot*) y grosor máximo de la cortical con afectación lesional (*C-lesion*).

CUADRO 2.9. SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD Y VALORES PREDICTIVOS DE LOS FACTORES DE RIESGO PARA LAS FRACTURAS INMINENTES EN LAS METÁSTASIS FEMORALES DE LOS PACIENTES TRATADOS EN EL ESTUDIO NEERLANDÉS SOBRE METÁSTASIS ÓSEAS [2.67, 2.82]

	Fractura no (N= 96)	Fractura sí (N= 14)	Valor de <i>P</i> ^a	SE ^b	SP ^b	VPP ^c	VPN ^c
Afectación cortical axial							
≤ 30 mm	56	2	0,01	86%	58%	23%	97%
> 30 mm	40	12					
Afectación cortical circunferencial							
≤ 50%	79	8	0,03	43%	82%	26%	91%
> 50%	17	6					
Sistema de puntuación de Mirels ^d							
6 a 8 puntos	12	0	0,36	100%	13%	14%	100%
9 a 12 puntos	84	14					

^a UV= análisis de univarianza, utilizando un modelo al azar proporcional de Cox

^b SE= sensibilidad, SP= especificidad

^c VPP= valor predictivo positivo, VPN= valor predictivo negativo

^d Para diferenciar entre lesiones de alto y bajo riesgo se seleccionó un punto de corte entre 8 y 9, con arreglo a lo propuesto por Mirels. En: Mirels H. Metastatic disease in long bones. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 249 (1989); 256-264

2.4.2. Fracturas del fémur y del húmero

Las fracturas patológicas de los huesos largos requieren una osteosíntesis estabilizadora para restaurar la movilidad del paciente y tratar su dolor [2.69]. En la extremidad superior, está indicada una fijación con placas y tornillos o clavos intramedulares. Para las fracturas del cuello femoral se utilizará una substitución total de la cadera o un clavo gamma y para las fracturas más bajas en la región intertrocanterica o diafisaria, se usa una fijación con placas y tornillos o un clavo intramedular.

La radioterapia se suele administrar posteriormente para inducir la remineralización del hueso fracturado y estabilizar la prótesis osteosintética (p.ej. 24 Gy /6 fr., o 30 Gy /10 fr.) [2.71, 2.94]. Si los pacientes son inoperables por una comorbilidad, por el deterioro de su estado general, o porque la fractura es demasiado complicada, la radioterapia paliativa puede reducir el dolor y favorecer la curación en un porcentaje considerable (p.ej. 1-2 × 8 Gy, o 5 × 4 Gy).

2.4.3. Lesiones del cuerpo vertebral

(Véase también la Sección 2.3 sobre compresión medular metastásica)

En cuanto a las lesiones espinales, con o sin fractura real o inminente, la elección del tratamiento paliativo depende de la presencia y la severidad de los síntomas clínicos, para los que cabe utilizar la clasificación de Harrington (cuadro 2.10) [2.95]. Harrington dividió a los pacientes en 5 clases, en función de la extensión del compromiso neurológico o de la destrucción ósea. Se ha recomendado la radioterapia primaria para las Clases I-III, y la intervención quirúrgica primaria para las Clases IV y V. Harrington señaló que debía plantearse la cirugía secundaria en los pacientes con dolor o síntomas neurológicos refractarios a la radioterapia, o cuando se ha alcanzado la tolerancia medular a la radiación [2.95, 2.96]. Se han desarrollado varias técnicas quirúrgicas, que van desde los métodos mínimamente invasivos, como la descompresión paliativa por laminectomía, a procedimientos más intervencionistas, como es la resección radical en bloque y la estabilización. La elección de la técnica quirúrgica depende de la supervivencia prevista, la morbilidad relacionada con el

tratamiento y los resultados después del tratamiento. En general, cuanto más amplia sea la técnica quirúrgica, más prolongado será el efecto paliativo [2.95]. Hay que poner de relieve, sin embargo, que muchos pacientes con colapso vertebral o inestabilidad, aunque vayan asociados a un compromiso local severo, no tienen la suficiente esperanza de vida como para justificar una intervención de esa envergadura. Por ello, resulta decisiva una predicción adecuada de la supervivencia [2.97, 2.98].

En términos generales, la elección entre cirugía a secas, cirugía más radioterapia, o radioterapia exclusivamente, depende de la situación clínica del paciente, el tiempo que han tardado en desarrollarse los déficits motores y sensoriales y la disponibilidad de neurocirujanos con experiencia.

CUADRO 2.10. CLASIFICACIÓN DE HARRINGTON DE LAS METÁSTASIS RAQUÍDEAS [2.96]

Clase I	sin afectación neurológica significativa
Clase II	afectación del hueso sin colapso ni inestabilidad
Clase III	deterioro neurológico importante (sensorial o motor) sin afectación ósea significativa
Clase IV	colapso vertebral con dolor debido a causas mecánicas o inestabilidad, pero sin compromiso neurológico apreciable
Clase V	colapso vertebral con dolor debido a causas mecánicas o inestabilidad combinado con un deterioro neurológico importante.

2.5. Dolor neuropático

El dolor neuropático tiene ciertas características específicas que lo distinguen del dolor óseo simple sin complicaciones. Se asocia normalmente con dolor o disestesias que irradian por el territorio de un dermatomo, frecuentemente con rasgos asociados de alteraciones de la sensibilidad en la zona. El dolor se describe muchas veces como una sensación lancinante o quemante y puede ser episódico. El origen del dolor suele estar en la compresión de una raíz nerviosa a su salida de la médula que, en un cuadro de metástasis óseas, será debido con toda seguridad a metástasis vertebrales. También puede observarse, sin embargo, en la patología del nervio periférico por metástasis de las costillas que afectan a los nervios intercostales, metástasis de los huesos largos que afectan a los nervios periféricos en los miembros y metástasis pélvicas que afectan a los nervios del plexo lumbosacro. Es importante, por consiguiente, saber distinguir este dolor del dolor óseo local y confirmar el lugar de origen, que puede hallarse a cierta distancia de la ubicación real de la afectación, gracias al conocimiento de la distribución de los dermatomos en el cuerpo y de la probable localización de la compresión del nervio. La presencia de una metástasis debe confirmarse clínicamente y a través de imágenes. Si se dispone de los medios adecuados, las imágenes del nervio periférico con una TAC o una RM pueden ser de utilidad, pero no son indispensables.

Las técnicas de tratamiento serán las mismas que las del dolor óseo local, una vez que se haya identificado el punto de origen que necesita ser tratado (véase 2.1 *supra*).

El dolor óseo neuropático ha sido objeto de un ensayo controlado randomizado en radioterapia, comparando regímenes de fraccionamiento de dosis de 8 Gy en una única dosis con 20 Gy en 5 fracciones. Ese estudio randomizó a 272 pacientes que, en un 89% de los

casos sufrían metástasis medulares que provocaban un dolor neuropático y en un 7%, dolor neuropático en la pared torácica por metástasis en las costillas. Ambos tratamientos resultaron muy efectivos para lograr el alivio del dolor, que se observó entre un 53 y un 61% de los pacientes, con una tasa de respuesta completa del 26% y 27%. La mediana global de supervivencia en este estudio fue de sólo 4,8 meses, con una tasa de supervivencia a 1 año del 27%. Frente a estas cifras, la mediana del tiempo transcurrido hasta el fracaso del tratamiento, de 3,1 meses, con una tasa del 20% de ausencia de fallos en un año, muestra que, para la mayoría de los pacientes, este tratamiento ha sido un alivio efectivo para la mayor parte del tiempo que les queda de vida. Se han vuelto a irradiar 73 pacientes de un total de 160 con una historia de fracaso terapéutico; a diferencia de otros ensayos sobre dolor óseo, en que era más frecuente la repetición del tratamiento en el brazo de la dosis única, las tasas de repetición fueron del 29% en el brazo de la dosis única de 8 Gy y del 24% en el brazo del multifraccionamiento.

En conjunto, la alternativa de la dosis única ha demostrado no ser inferior al régimen de multifraccionamiento y no ha habido diferencias estadísticamente significativas en las tasas de repetición del tratamiento, compresión medular o fractura patológica. Debe considerarse, por tanto, que una dosis única de 8 Gy constituye el fraccionamiento óptimo para abordar el dolor neuropático provocado por una metástasis ósea.

2.6. Costo-eficacia

En la literatura, se han publicado una serie de estudios sobre el tema de los costos frente a los resultados de los diferentes tratamientos paliativos de las metástasis óseas dolorosas.

En la literatura cabe encontrar cuatro tipos de análisis costo-eficacia, que se resumen en el cuadro 2.11.

CUADRO 2.11. TIPOS DE ANÁLISIS DE LAS EVALUACIONES ECONÓMICAS [2.100]

	Tipo de análisis	Tipo de resultados	Cuestión analizada
1	Minimización de costos	Efectos equivalentes	¿Cuál es el tratamiento menos costoso?
2	Costo-eficacia	Efectos clínicos	¿Cuál es la alternativa más eficiente de tratamiento en términos de los resultados definidos?
3	Costo-utilidad	Efectos sobre la calidad de vida	
4	Costo-beneficio	Efectos financieros	¿Cuál es el tratamiento más eficiente si se evalúan tanto los costos como los resultados en términos monetarios?

- En los análisis de minimización de los costos (AMC), se considera que los tratamientos investigados tienen la misma eficacia, por lo que la atención se centra en los costos. La opción preferente, desde un punto de vista económico, es el tratamiento de coste más bajo.
- En los análisis costo-eficacia (ACE), se contemplan los efectos sobre la salud de diferentes tratamientos. Sólo puede abordarse un resultado clínico cada vez, como los años de vida ganados, o la recidiva local evitada, con objeto de facilitar las comparaciones.
- Si hay más factores, como la toxicidad o la calidad de vida, de importancia para el estudio, cabe combinar en ese caso esos efectos múltiples en un denominador común,

como la esperanza de vida ajustada a la calidad (EVAC), expresada en la cantidad de años de vida ajustados a la calidad (AVAC) ganados. Ese tipo de análisis se denomina análisis de costo-utilidad (ACU): compara los costos incrementales de un tratamiento con la mejora de la salud global que aporta. Las utilidades oscilan entre 0 (=muerte) y 1 (=salud perfecta).

- Por último, en los análisis costo-beneficio (ACB), se convierten los efectos clínicos de los tratamientos en un valor monetario. Los análisis económicos de ese tipo apenas si se usan en los estudios sobre tratamientos de cáncer, porque es difícil convertir en términos monetarios los efectos clínicos.

A continuación se indican elementos importantes que no deben perderse de vista a la hora de interpretar análisis económicos:

- qué tipo de análisis económico se realiza,
- si se trata de un estudio sobre una base prospectiva o retrospectiva,
- si se fundamenta en los verdaderos costos y utilidades, o, en caso contrario, de qué supuestos se parte para construir los modelos,
- si consta de análisis de la sensibilidad y de gráficos costo-eficacia, qué marco temporal se prevé, etcétera.

En la literatura, la mayoría de los análisis que se han llevado a cabo sobre los costos y los efectos de varios tratamientos para las metástasis óseas son los de minimización de los costos o los de costo-eficacia, y la mayoría de ellos se centran sólo en los costos médicos directos. En la siguiente sección se ofrecerá un panorama general de la literatura reciente al respecto.

Panorama general de la literatura sobre evaluaciones económicas de la radioterapia en las metástasis óseas

En algunos estudios se han calculado **sólo los costos** de los diferentes tratamientos paliativos.

- 1) Hillner, et al. [2.101] realizaron un estudio sobre los costos del bifosfonato oral pamidronato en la prevención de las complicaciones óseas en el cáncer de mama metastásico. Calcularon que los costos ascendían a 775 dólares de los EE.UU. al mes.
- 2) Ferrel, et al. [2.102] estimaron que los costos de los analgésicos orales tomados para el dolor del cáncer se elevaban a 1 000 dólares de los EE.UU. por paciente / mes, mientras que el uso parenteral de analgésicos se cifraba en 4 000 dólares de los EE.UU. por paciente / mes.
- 3) En 1996, en un estudio del Consejo Sueco se estimaba que los costos de la radioterapia paliativa rondaban los 2 000 dólares de los EE.UU. por paciente [2.103].
- 4) Glazebrook calculó que los costos de la radioterapia en Canadá eran de 661 dólares canadienses por persona y año [2.104].
- 5) Macklis, et al. [2.105] efectuaron un estudio de minimización de costos en materia de analgésicos y radioterapia. Estimaron que los costos imputados (directos e indirectos) de un ciclo de radioterapia paliativa oscilaban entre 1 200 y 2 500 dólares de los

EE.UU., según el número de fracciones y la complejidad técnica del tratamiento. La toma de narcóticos durante un período de 6 meses, es decir, el marco temporal en el que se considera que hace efecto la radioterapia, varía entre los 9 000 y los 36 000 dólares de los EE.UU.

Se han realizado algunos estudios de corta duración sobre **costos, respuesta y supervivencia**.

- 1) Stevens, et al. [2.106] encontraron que los costos mensuales de los pacientes tratados con radioterapia paliativa en 1988 fueron de 105 dólares australianos.
- 2) Rees, et al. [2.107] llevaron a cabo un análisis en el que se utilizaron como parámetros los costos, la tasa de respuesta y la duración de la supervivencia. Para la radioterapia paliativa, a razón de 10 fracciones, con una tasa de respuesta del 75% y duración media de la respuesta de 4 meses, calcularon que el costo anual sería de 1 200 libras.

En la literatura se han publicado cinco estudios recientes de mayor envergadura, en los que se evaluaban los **costos y los efectos**.

1. En 2003, Barton, et al. [2.108] efectuaron **un análisis costo-utilidad**, usando unos datos en su mayor parte retrospectivos. Para calcular la utilidad, se utilizó la duración de la supervivencia, ajustada al grado de respuesta al tratamiento del dolor. Por ese motivo, se calculó la supervivencia en un grupo de 903 pacientes tratados entre 1991 y 1996 en el Westmead Hospital en Nueva Gales del Sur, y se extrajo el grado de respuesta de una revisión de la literatura sobre ensayos publicados en materia de metástasis óseas. El promedio de supervivencia fue de 14,6 meses, y la respuesta media ajustada fue del 59%, por lo que la utilidad media fue del $14,6 \times 0,59 = 8,5$ meses. En cuanto a los costos, tomaron los costos de administrar en 1991 un tratamiento de radioterapia, calculados por Smith, et al. [2.109]. Los costos medios por paciente fueron de 855 dólares australianos (es decir, 10,9 campos de tratamiento \times costo por campo de 78 dólares australianos). Los costos ajustados por utilidad se elevaron a 100 dólares australianos / mes (es decir, unos costos totales de 855 dólares australianos / número total de 8,5 meses de respuesta ajustados por utilidad). Además, un análisis de sensibilidad en el que variaban las tasas de respuesta extraídas de la literatura y, por ende, los costos, mostró que éstos oscilaban entre 89 y 139 dólares australianos.
2. En 2004, Konski desarrolló un **modelo de Markov** destinado a evaluar la efectividad de diferentes tratamientos paliativos para las metástasis óseas dolorosas [2.110]. Construyó un caso de referencia: un hombre con un cáncer de próstata refractario al tratamiento hormonal. En el modelo, los pacientes pasaban 1 mes en cada etapa de transición, que difería para cada tratamiento. Se llegaba al final del modelo a los 24 meses. Se analizaron tres tratamientos: fármacos para el dolor, quimioterapia, y radioterapia de fracción única y de fracciones múltiples. Para cada uno de los tres modelos se calcularon por separado los costos y utilidades. En cuanto a los fármacos para el dolor, se calcularon los costos de una medicación con morfina, combinada con un laxante. Se utilizaron dosis más altas a lo largo del modelo. Se fijaron unas utilidades de 0,4 en los tres primeros meses, que fueron disminuyendo luego en 0,05 cada dos meses. Para la quimioterapia, en el cálculo de costos y utilidad se usaron los resultados de un ensayo canadiense sobre mitoxantrona + prednisona [2.111]. Se

seleccionaron los regímenes de radioterapia de un ensayo reciente, el RTOG 97-14, que estudiaba el efecto paliativo de una fracción única de 8 Gy vs. 10 fracciones de 3 Gy [2.6]. Los costos se basaron en resultados reales de Medicare, y la utilidad se obtuvo del estudio de van den Hout, et al. [2.112]. En el cuadro 2.12 se muestran los resultados de los tres modelos: el tratamiento más efectivo desde el punto de vista de los costos fue la radioterapia de fracción única, con una ratio costo-eficacia de 6 857 dólares de los EE.UU. por años de vida ajustados a la calidad (AVAC).

CUADRO 2.12. MODELO DE MARKOV SOBRE LOS COSTOS DE LAS DIFERENTES MODALIDADES DE TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS ÓSEAS DOLOROSAS [2.110]

Tratamiento	Costo	Costo incremental	Eficacia (VACM)	Eficacia incremental (VACM)	Costo-eficacia incremental \$ / AVAC
Medicación para el dolor	\$11 700		5,75		
Radioterapia de dosis única	\$11 900	\$200	6,1	0,35	\$6 857
Radioterapia FM	\$13 200	\$1 500	6,25	0,5	\$36 000
Quimioterapia	\$15 300	\$3 600	4,93	-0,82	-

VACM= vida ajustada a la calidad por mes

La figura 2.3 muestra el gráfico costo-eficacia para la radioterapia tanto de fracción única como de fracciones múltiples, con una elipse de confianza del 95%, en el que se comparan ambos tratamientos con los analgésicos únicamente. A diferencia del régimen de fracciones múltiples, la mayoría de los puntos están situados por debajo de la línea de la disposición para pagar en los cuadrantes I y IV para el régimen de fracción única, convirtiendo a este régimen en el mejor tratamiento desde el punto de vista del costo-eficacia.

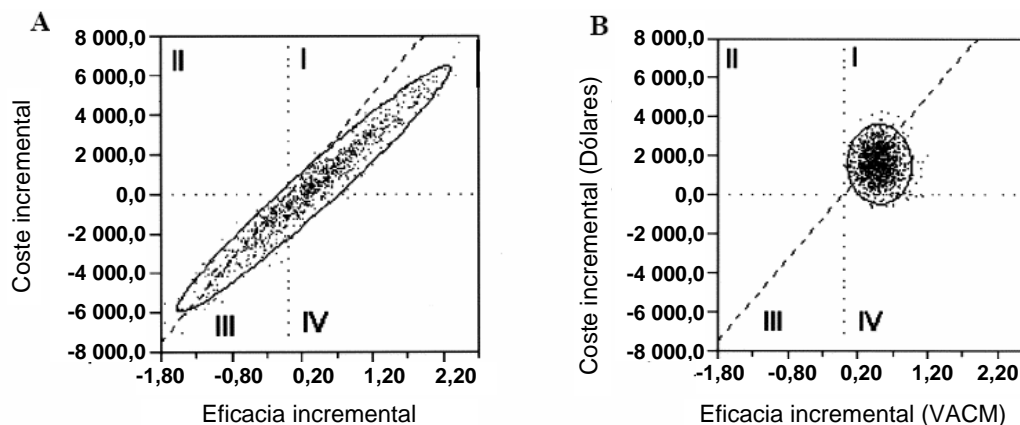


FIG 2.3. Gráficos de costo-eficacia para la medicación contra el dolor versus radioterapia de fracción única (A) y versus radioterapia de fracciones múltiples (B) en el modelo de Markov [2.110]

- 3) En 2005, Pollicino et al publicaron los resultados de un análisis económico sobre los pacientes incluidos en el ensayo RTOG 96.05 [2.113]. Ese estudio no mostró ningún beneficio apreciable de la radioterapia multifraccionada sobre la radioterapia de fracción única para el dolor neuropático en 272 pacientes [2.114]. Pollicino et al realizaron un **análisis de minimización de los costos** de ambos regímenes de radioterapia. Examinaron los costos directos del tratamiento, es decir que incluyeron cualquier repetición de los tratamientos durante el seguimiento, los analgésicos, coanalgésicos y los ingresos hospitalarios. Se calcularon los costos de la radioterapia usando la metodología de un estudio anterior [2.115]. Durante el ensayo se registró con carácter prospectivo la utilización de medicación. Los datos sobre ingresos hospitalarios relacionados con el tratamiento o motivados por el dolor se obtuvieron retrospectivamente a partir de las historias clínicas. El cuadro 2.13 muestra los resultados de ese cálculo: el tratamiento de fracción única costaba 1 021 dólares australianos menos que la pauta de fracciones múltiples, debido en gran parte a la diferencia de costos del tratamiento inicial y de los costos generados por los ingresos hospitalarios. Posteriormente se efectuó un análisis de sensibilidad, en el que varios supuestos relacionados con los componentes de los costos individuales mostraron que el costo incremental oscilaba entre los 745 y los 1 468 dólares australianos.

CUADRO 2.13. ANÁLISIS PRIMARIOS DE LOS COSTOS TOTALES EN DÓLARES AUSTRALIANOS [2.113]

Componentes del costo	8 Gy / 1 fr.	20 Gy / 5 fr.	Diferencia media entre 20 Gy / 5 fr. y 8 Gy / 1 fr.
RT inicial (protocolo)	138	669	531
Retratamiento	84	55	-20
Medicación	192	229	37
Ingresos hospitalarios relacionados con la RT o el dolor	1 411	1 893	482
Total de gastos medios por paciente	1 825	2 846	1 021

- 4) El estudio más completo es el realizado por el Grupo de Estudio Neerlandés sobre Metástasis Óseas (DBMS), un amplio ensayo prospectivo de 1 157 pacientes, que muestra la misma efectividad de una fracción única de 8 Gy que la de 24 Gy en 6 fracciones [2.116, 2.117]. Van den Hout, et al. [2.112] efectuaron un **análisis completo del costo-utilidad para la sociedad**, de carácter prospectivo, sobre la base de datos del DBMS. Para la utilidad, los encargados de los datos registraron la supervivencia en 1 157 pacientes. Para la calidad de vida, en 13 cuestionarios semanales y 23 cuestionarios mensuales basados en los pacientes, se registró la utilidad de la escala de calidad de vida EuroQol [2.118]. Sobre un total de 1 157 pacientes, la tasa de respuesta a los cuestionarios fue del 74%. Resultó que los pacientes que recibieron la pauta de dosis única tuvieron una EVAC adicional de 1,7 semanas, comparada con los pacientes de fracciones múltiples (cuadro 2.14).

CUADRO 2.14. ESPERANZA DE VIDA AJUSTADA A LA CALIDAD (PROMEDIO EN SEMANAS, CON DESVIACIONES TÍPICAS) [2.112]

	8 Gy × 1 (n=579)		4 Gy × 6 (n=578)		valor de p ^a
Esperanza de vida	43,0	(35,2)	40,4	(34,4)	0,20
EVAC ≤12 semanas	4,0	(3,9)	3,9	(3,9)	0,47
EVAC	17,7	(24,0)	16,0	(23,8)	0,21

^a Test de Welch de dos colas para varianzas desiguales

En cuanto al cálculo de los costos, se recopilamos todos los costos para la sociedad en los 3 primeros meses. Los costos de la radioterapia estaban integrados por los costos médicos directos (régimen randomizado, retratamiento), y los costos no médicos (desplazamientos, tiempo, copago). Para el tratamiento, se llevó a cabo un análisis de los costos en tres centros de radioterapia. Los costos se imputaron a 3 elementos: tratamientos, fracciones y Grays (cuadro 2.15). Los costos totales de la radioterapia ascendieron a 1 838 dólares de los EE.UU para una fracción única y a 2 448 dólares para un esquema de fracciones múltiples.

CUADRO 2.15. COSTOS MÉDICOS DE UN DEPARTAMENTO TÍPICO DE RADIOTERAPIA [2.112]

	Costos totales (en miles de dólares)		Base de asignación		
			Tratamientos	Fracciones	Grays
Personal	1 977	→ ^a	63%	34%	3%
Equipos	1 217	→	34%	35%	31%
Material	157	→	50%	41%	9%
Instalaciones	1 489	→	31%	68%	1%
Gastos generales	551	→	61%	35%	4%
Costos anuales (en miles de dólares)	5 391		2 522	2 379	490
Número anual			1 503	24 640	61 600
Costos por unidad (en dólares) ^b			1 678	96,55	7,95
Costos del régimen de 8 Gy × 1	1 838 dólares	← ^c	1 ×	1 ×	8 ×
Costos del régimen de 4 Gy × 6	2 448 dólares	←	1 ×	6 ×	24 ×

^a Los elementos individuales de los costos se han imputado a la(s) base(s) de asignación respecto de la(s) que constituyen una parte proporcional

^b Resultado obtenido dividiendo los costos anuales por el número anual, para cada base de asignación

^c Resultado obtenido multiplicando los costos por unidad por el número de unidades del régimen

Un total de 166 pacientes cumplieron 6 cuestionarios dos veces por semana sobre otros costos para la sociedad (médicos: hospitalización, consultas, medicación,

enfermería, y no médicos: tiempo, desplazamientos, copago, ayuda a domicilio, trabajo). En el cuadro 2.16 se muestran los costos totales para la sociedad. Se ha calculado que la diferencia global en los costos para la sociedad (radioterapia y otros costos, tanto médicos como no médicos) se eleva a 1 753 dólares por paciente en el caso más favorable de la pauta de fracción única. Se ha estimado que la diferencia global en los costos médicos (con exclusión de los costos no médicos de la radioterapia y otros costos no médicos) asciende a 1 344 dólares. Ambas diferencias han sido marginalmente significativas ($p=0,06$ y $p=0,09$ respectivamente).

CUADRO 2.16. COSTOS POR PACIENTE DURANTE LAS 12 PRIMERAS SEMANAS (VOLÚMENES, COSTOS MEDIOS EN DÓLARES Y DESVIACIONES TÍPICAS) [2.112]

		8 Gy × 1 (n=80)		4 Gy × 6 (n=86)		Valor de p ^a
Costos de la radioterapia		2 438	(1 019)	3 311	(1 682)	<0,001
Tratamiento inicial		1 838	(-)	2 448	(-)	-
Retratamientos ≤12 semanas	18%	466	(900)	5%	159 (539)	0,01
Tiempo, desplazamientos, copago	10 h	134	(213)	25 h	704 (1 439)	<0,001
Otros costos médicos		2 072	(3 778)	3 114	(6 039)	0,18
Hospitalización	28%	914	(3 091)	41%	2 160 (5 821)	0,08
Terapia sistémica	61%	373	(718)	59%	247 (475)	0,19
Consultas	6,3	302	(554)	6,4	248 (234)	0,42
Medicación para el dolor		79	(114)	56	(113)	0,19
Otra medicación		322	(857)	247	(530)	0,51
Cuidados de enfermería a domicilio	5 h	81	(251)	9 h	156 (501)	0,22
Otros costos no médicos		190	(1 230)	28	(1 479)	0,44
Tiempo, desplazamientos	8 h	94	(237)	130	(259)	0,35
Copago		127	(383)	64	(198)	0,19
Ayuda doméstica	42 h	438	(609)	43 h	482 (668)	0,65
Mano de obra (no)remunerada	56 h	-468	(847)	77 h	-647 (1 192)	0,26
Costos médicos		4 376	(3 834)	5 720	(6 144)	0,09
Costos para la sociedad		4 700	(4 402)	6 453	(7 389)	0,06

^a Test de Welch de dos colas para varianzas desiguales

A continuación, van den Hout et al practicaron un análisis costo-eficacia, comparando el beneficio neto, es decir, analizando si la diferencia entre los costos era igual a la disposición a pagar por la diferencia en AVAC. La curva de aceptabilidad (figura 2.4) muestra el valor p de esta hipótesis para diferentes valores de la disposición a pagar. Desde el punto de vista de la sociedad, ha quedado demostrado que la fracción única tiene un costo-eficacia superior con un nivel de significancia del 5% si se valora un AVAC entre 5 000 y 40 000 dólares de los EE.UU. Si se valora un AVAC en menos

de 5 000 o en más de 40 000 dólares, sigue siendo probable que el costo-eficacia del régimen de fracción única sea superior, pero ya no al nivel de significancia usual del 5%. Por ejemplo, a 50 000 y 100 000 dólares por AVAC, la significancia estadística fue de $p=0,06$ y $p=0,09$ respectivamente.

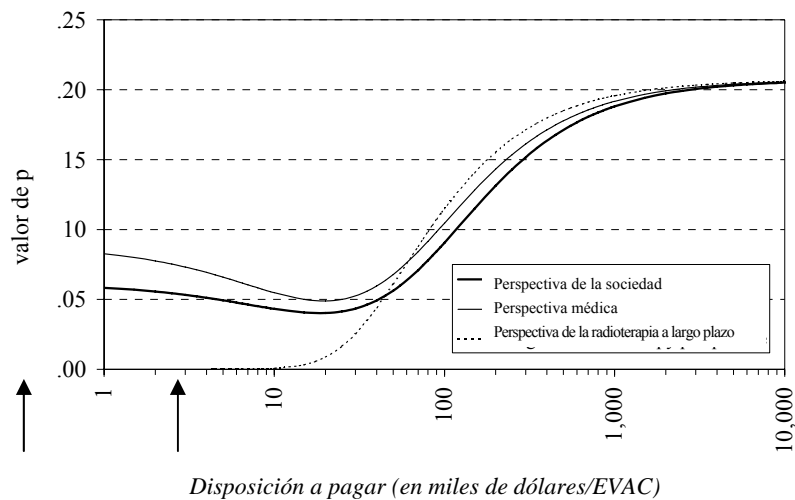


FIG. 2.4. Curvas de aceptabilidad: valor de p para la diferencia en el beneficio neto $DAP(\text{disposición a pagar}) \times EVAC - \text{Costos}$, analizados mediante el test de Welch de dos colas para varianzas desiguales [2.112].

- 5) En el quinto estudio, Van der Giessen, et al. demostraron en el trabajo que llevaron a cabo en los centros de radioterapia de Europa, África, América Latina y Asia que una fracción de tratamiento en un acelerador lineal con una funcionalidad comparable a la bomba de cobalto, cuesta aproximadamente un 50% más que la terapia con cobalto [2.119]. Esas variaciones dependen más de las diferencias en la utilización de los aparatos y en los costos del equipo que de la situación económica nacional.

En resumen, todos los estudios mencionados más arriba son muy heterogéneos en cuanto a diseño, comparando diferentes resultados y diferentes marcos temporales, de forma que no es posible formular una comparación definitiva de los costos. Sin embargo, la mayoría de ellos indican que la radioterapia paliativa para las metástasis óseas es un tratamiento rentable desde el punto de vista económico, si se compara con otras modalidades de tratamiento paliativo y, por consiguiente, cuando se dispone de centros de radioterapia, debe contemplarse siempre la posibilidad de administrar una radioterapia de fracción única o de ciclo corto para tratar el dolor causado por las metástasis óseas.

REFERENCIAS DEL CAPÍTULO 2

- [2.1] LEDDY, E.T., The Roentgen treatment of metastasis to the vertebrae and the bones of the pelvis from carcinoma of the breast, *Am J Roentgenol* 1930; XXIV: 657-672.
- [2.2] CHOW, E., WU, J.S., HOSKIN, P., COIA, L.R., BENTZEN, S., BLITZER, P.H., International consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases, *Radiotherapy and Oncology* **64** (2002) 275-280.
- [2.3] McQUAY, H., CARROLL, D., MOORE, R.A., Radiotherapy for painful bone metastases: a systematic review, *Clinical Oncology* **9** (1997) 150-154.
- [2.4] WU, J.S., WONG, R., JOHNSTON, M., BEZJAK, A., WHELAN, T., Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **55** (2003) 594-605.
- [2.5] SZE, W.-M., SHELLEY, M.D., HELD, I., WILT, T.J., MASON, M.D., Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy – A systemic review of randomized trials, *Clin Oncol* **15** (2003) 345-52.
- [2.6] HARTSELL, W.F., et al., Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases, *J. Natl. Cancer Inst.* **97** (2005) 798-804.
- [2.7] JEREMIC, B., Single fraction external beam radiation therapy in the treatment of localized metastatic bone pain, A Review, *J Pain Symptom Manage* **22** (2001) 1048-1058.
- [2.8] VARGHA, Z.O., GLICKSMAN, A. S., BOLAND, J., Single - dose radiation therapy in the palliation of metastatic disease, *Radiology* **93** (1969) 1181-1184.
- [2.9] PENN, C.R.M., Single dose and fractionated palliative irradiation for osseous metastases, *Clin. Radiol.* **27** (1976) 405-408.
- [2.10] HENDRICKSON, F.R., SHEHATA, W.M., KIRCHNER, A.B., Radiation therapy for osseous metastasis, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **1** (1976) 275-278.
- [2.11] JENSEN, N.H., ROESDAHL, K., Single - dose irradiation of bone metastases, *Acta. Radiol. Ther. Phys. Biol.* **15** (1976) 337-339.
- [2.12] QUASIM, M.M., Single dose palliative irradiation for bony metastases, *Strahlentherapie und Onkologie* **153** (1977) 531-532.
- [2.13] AMBRAD, A.J., Single dose and short, high dose fractionation radiation therapy for osseous metastases, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2** (1978) 207-208.
- [2.14] BARAK, F., WERNER, A., WALACH, N., HORN, Y., The palliative efficacy of a single high dose of radiation in treatment of symptomatic osseous metastases, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **13** (1987) 1233-1235.
- [2.15] PRICE, P., et al., Low dose single fraction radiotherapy in the treatment of metastatic bone pain: A pilot study, *Radiother. Oncol.* **12** (1988) 297-300.
- [2.16] KARSTENS, J.H., SCHNABEL, B., AMMAN, J., Management of metastatic bone pain: preliminary results with single fraction (4 Gy) radiotherapy, *Onkologie* **12** (1989) 41-42.
- [2.17] UPPELSCHOTEN, J.M., WANDERS, S.L., DE JONG, J.M.A., Single-dose radiotherapy (6 Gy): palliation in painful bone metastases, *Radiother. Oncol.* **36** (1995) 198-202.
- [2.18] HOSKIN, P.J., PRICE, P., EASTON, D., et al., A prospective randomised trial of 4 Gy or 8 Gy single doses in the treatment of metastatic bone pain, *Radiother. Oncol.* **23** (1992) 74-78.
- [2.19] JEREMIC, B., SHIBAMOTO, Y., ACIMOVIC, L., et al., A randomized trial of three single-dose radiation therapy regimens in the treatment of metastatic bone pain, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **42** (1998) 161-167.

- [2.20] DEACON, J., PECKHAM, M.J., STEEL, G.G., The radioresponsiveness of human tumours and the initial slope of the cell survival curve, *Radiother Oncol.* **2** (1984) 317-323.
- [2.21] FERTIL, B., MALAISE, E.P., Intrinsic radiosensitivity of human cell lines is correlated with radioresponsiveness of human tumors: analysis of 101 published survival curves, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* **11** (1985) 1699-1707.
- [2.22] HOSKIN, P.J., STRATFORD, M.R.L., FOLKES, L.K., REGAN, J., YARNOLD, JR., Effect of local radiotherapy for bone pain on urinary markers of osteoclast activity, *Lancet* (2000) **355** 1428-1429.
- [2.23] CHOW, E., et al., A phase III international randomised trial comparing single with multiple fractions for re-irradiation of painful bone metastases: National Cancer Institute Of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) SC 20, *Clin Oncol (R Coll Radiol)* **18** (2006) 125-128.
- [2.24] PRICE P, et al., Prospective randomized trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bone metastases, *Radiother Oncol* **6** (1986) 247-255.
- [2.25] BONE PAIN TRIAL WORKING PARTY, 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomized comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up, *Radiother Oncol* **52** (1999) 111-121.
- [2.26] STEENLAND E, et al., The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study, *Radiother Oncol* **52** (1999) 101-109.
- [2.27] NIELSEN, O.S, BENTZEN, S.M., SANDBERG, E., GADEBERG, C.C., TIMOTHY, A.R., Randomised trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases, *Radiother Oncol* **47** (1998) 233-240.
- [2.28] MITHAL, N., NEEDHAM, P., HOSKIN, P., Retreatment with radiotherapy for painful bone metastases, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **29** (1994) 1011-1014.
- [2.29] JEREMIC, B., SHIBAMOTO Y., IGRUTINOVIC I., Single 4 Gy re-irradiation for painful bone metastases following single fraction radiotherapy, *Radiother Oncol* **52** (1999) 123-127.
- [2.30] JEREMIC B., SHIBAMOTO Y., IGRUTINOVIC I., Second single 4 Gy reirradiation for painful bone metastasis, *J Pain Symptom Manage* **23** (2002) 26-30.
- [2.31] VAN DER LINDEN, Y.M., LOK, J.J., et al., Single fraction radiotherapy is efficacious: a further analysis of the Dutch Bone Metastasis Study controlling for the influence of retreatment, Dutch Bone Metastases Study Group, **59** (2004) 528-537.
- [2.32] CHOW, E., LING, A., DAVIS, L., PANZARELLA, T., DANJOUX C., Pain flare following external beam radiotherapy and meaningful change in pain scores in the treatment of bone metastases, *Radiother Oncol* **75** (2005) 64-69.
- [2.33] FITZPATRICK, P.J., "Wide-field irradiation of bone metastases", *Bone Metastasis* (WEISS, L., GILBERT, H.A., Eds) GK Hall, Boston (1981) 83-113.
- [2.34] SALAZAR, O.M., et al., Fractionated half body irradiation (HBI) for the rapid palliation of widespread symptomatic metastatic bone disease: a randomised phase III trial of the International Atomic Energy Agency (IAEA), *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* **50** (2001) 765-775.
- [2.35] SALAZAR, O.M., et al., Single-dose half body irradiation for palliation of multiple bone metastases from solid tumours, *Cancer* **58** (1986) 29-36.
- [2.36] HOSKIN, P.J., FORD, H.T., HARMER, C.I., Hemibody irradiation (HBI) for metastatic bone pain in two histological distinct groups of patients, *Clin Oncol* **1** (1989) 67-69.

- [2.37] LOBLAW, D.A., LAPERRIERE, N.J., Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline, *J Clin Oncol* **16** (1998) 1613-1624.
- [2.38] RADES, D., STALPERS, L.J.A., VENINGA, T., et al., Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression, *J Clin Oncol* **23** (2005) 3366-3375.
- [2.39] BACH, F., LARSEN, B.H., ROHDE, K., et al., Metastatic spinal cord compression. Occurrence, symptoms, clinical presentations and prognosis in 398 patients with spinal cord compression, *Acta Neurochir (Wien)* **107** (1990) 37-43.
- [2.40] HELWEG-LARSEN, S., SØRENSEN, P.S., KREINER, S., Prognostic factors in metastatic spinal cord compression: a prospective study using multivariate analysis of variables influencing survival and gait function in 153 patients, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **46** (2000) 1163-1169.
- [2.41] GILBERT, R.W., KIM, J.H., POSNER, J.B., Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: diagnosis and treatment, *Ann Neurol* **3** (1978) 40-51.
- [2.42] KOVNER, F., SPIGEL, S., RIDER, I., et al., Radiation therapy of metastatic spinal cord compression. Multidisciplinary team diagnosis and treatment, *J Neurooncol* **42** (1999) 85-92.
- [2.43] POORTMANS, P., VULTO, A., RAAIJMAKERS, E., Always on a Friday? Time pattern of referral for spinal cord compression, *Acta Oncol* **40** (2001) 88-91.
- [2.44] PATCHELL, R., TIBBS, P.A., REGINE, W.F., et al., Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial, *Lancet* **366** (2005) 643-648.
- [2.45] SØRENSEN, P.S., HELWEG-LARSEN, S., MOURIDSEN, H., et al., Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomized trial, *Eur J Cancer* **30A** (1994) 22-27.
- [2.46] VECHT, C.J., HAAXMA-REICHE, H., VAN PUTTEN, W.L., et al., Initial bolus of conventional versus high-dose dexamethasone in metastatic spinal cord compression, *Neurology* **39** (1989) 1255-1257.
- [2.47] HEIMDAL, K., HIRSCHBERG, H., SLETTEBO, H., et al., High incidence of serious side effects of high-dose dexamethasone treatment in patients with epidural spinal cord compression, *J Neurooncol* **12** (1992) 141-144.
- [2.48] SØRENSEN, P.S., BØRGESEN, S.E., ROHDE, K., et al., Metastatic epidural spinal cord compression, *Cancer* **65** (1990) 1502-1509.
- [2.49] KIM, R.Y., SPENCER, S.A., MEREDITH, R.F., et al., Extradural spinal cord compression: Analysis of factors determining functional prognosis - a prospective study, *Radiology* **176** (1990) 279-282.
- [2.50] MARANZANO, E., LATINI, P., Effectiveness of radiation therapy without surgery in metastatic spinal cord compression: final results from a prospective trial, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **32** (1995) 959-967.
- [2.51] HELWEG-LARSEN, S., HANSEN, S.W., SØRENSEN, P.S., Second occurrence of symptomatic metastatic spinal cord compression and findings of multiple spinal epidural metastases, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **33** (1995) 595-598.
- [2.52] MARANZANO, E., LATINI, P., PERRUCCI, E., et al., Short-course radiotherapy (8 Gy x 2) in metastatic spinal cord compression: an effective and feasible treatment, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **38** (1997) 1037-1044.
- [2.53] RADES, D., BLACH, M., NERRETER, V., et al., Metastatic spinal cord compression: influence of time between onset of motor deficits and start of irradiation on therapeutic effect, *Strahlenther Onkol* **175** (1999) 378-381.

- [2.54] RADES, D., HEIDENREICH, F., BREMER, M., et al., Time of developing motor deficits before radiotherapy as a new and relevant prognostic factor in metastatic spinal cord compression: final results of a retrospective analysis, *Eur Neurol* **45** (2001) 266-269.
- [2.55] HOSKIN, P.J., GROVER, A., BHANA, R., Metastatic spinal cord compression: radiotherapy outcome and dose fractionation, *Radiother Oncol* **68** (2003) 175-180.
- [2.56] MARANZANO, E., BELLAVITA, R., ROSSI, R., et al., Short-course versus split-course radiotherapy in metastatic spinal cord compression: results of a phase III, randomized, multicenter trial, *J Clin Oncol* **23** (2005) 3358-3365.
- [2.57] RADES, D., FEHLAUER, F., STALPERS, L.J.A., et al., A prospective evaluation of two radiation schedules with 10 versus 20 fractions for the treatment of metastatic spinal cord compression: final results of a multi-center study, *Cancer* **101** (2004) 2687-2692.
- [2.58] RADES, D., STALPERS, L.J.A., HULSHOF, M.C., et al., Comparison of 1x8 Gy and 10x3 Gy for functional outcome in patients with metastatic spinal cord compression, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **62** (2005) 514-518.
- [2.59] PRASAD, D., SCHIFF, D., Malignant spinal cord compression, *Lancet Oncol* **6** (2005) 15-24.
- [2.60] RADES, D., VENINGA, T., STALPERS, L.J., et al., Prognostic factors predicting functional outcome, recurrence-free survival, and overall survival after radiotherapy for metastatic spinal cord compression in breast cancer patients, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **64** (2006) 182-188.
- [2.61] RADES, D., STALPERS, L.J., VENINGA, T., et al., Evaluation of functional outcome and local control after radiotherapy for metastatic psinal cord compression in patients with prostate cancer, *J Urol* **175** (2006) 552-556.
- [2.62] RADES, D., WALZ, J., STALPERS, L.J.A., et al., Short-course radiotherapy (RT) for metastatic spinal cord compression (MSCC) due to renal cell carcinoma: results of a retrospective multi-center study, *Eur Urol* 2006 (in press).
- [2.63] RADES, D., HOSKIN, P.J., STALPERS, L.J.A., et al., Short-course radiotherapy is not optimal for spinal cord compression due to myeloma, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 (in press).
- [2.64] RADES, D., STALPERS, L.J.A., SCHULTE, R., et al., Defining the appropriate radiotherapy regimen for metastatic spinal cord compression (MSCC) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients, *Eur J Cancer* 2006 (in press).
- [2.65] RADES, D., STALPERS, L.J., VENINGA, T., et al., Spinal reirradiation after short-course RT for metastatic spinal cord compression, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **63** (2005) 872-875.
- [2.66] BUNTING, R., LAMONT-HAVERS, W., SCHWEON, D., KLIMAN, A., Pathologic fracture risk in rehabilitation of patients with bony metastases, *Clin Orthop* **192** (1985) 222-227.
- [2.67] VAN DER LINDEN, Y.M., KROON, H.M., DIJKSTRA, P.D. et al., Simple radiographic parameter predicts fracturing in metastatic femoral bone lesions: results from a randomized trial, *Radiother Oncol* **69** (2003) 21-31.
- [2.68] VAN DER LINDEN, Y.M., DIJKSTRA, P.D., KROON, H.M. et al., Comparative analysis of risk factors for pathological fracture with femoral metastases. Results based on a randomised trial of radiotherapy, *J Bone Joint Surg Br* **86-B** (2004) 566-573.
- [2.69] SPRINGFIELD, D.S., "Pathologic Fractures", *Fractures in Adults* (ROCKWOOD, C., GREEN, D., Eds), Lippincott Williams Wilkins, Philadelphia (2001).
- [2.70] NIELSEN, O.S., MUNRO, A.J., TANNOCK, I.F., Bone metastases: pathophysiology and management policy, *J Clin Oncol* **9** (1991) 509-524.

- [2.71] KOSWIG, S., BUDACH, V., Remineralization and pain relief in bone metastases after different radiotherapy fractions (10 times 3 Gy vs. 1 time 8 Gy), *A prospective study*, *Strahlenther Onkol* **175** (1999) 500-508.
- [2.72] FALKMER, U., JARHULT, J., WERSALL, P., CAVALLIN-STAHN, E., A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases, *Acta Oncol* **42** (2003) 620-633.
- [2.73] HORTOBAGYI, G.N., THERIAULT, R.L., PORTER, L., et al., Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases, Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group, *N Engl J Med* **335** (1996) 1785-1791.
- [2.74] LIPTON, A., Bisphosphonates and metastatic breast carcinoma, *Cancer* **97** Suppl. 3 (2003) 848-853.
- [2.75] ROGERS, M.J., WATTS, D.J., RUSSELL, R.G., Overview of bisphosphonates, *Cancer* **80** Suppl. 8 (1997) 1652-1657.
- [2.76] ROSEN, L.S., GORDON, D., TCHEKMEDYIAN, N., et al., Long term efficacy and safety of Zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors. A randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial, *Cancer* **100** 12 (2004) 2613-2621.
- [2.77] SNELL, W.E., BEALS, R.K., Femoral metastases and fractures from breast cancer, *Surg Gynecol Obstet* **119** (1964) 22-24.
- [2.78] BEALS, R.K., LAWTON, G.D., SNELL, W.E., Prophylactic internal fixation of the femur in metastatic breast cancer, *Cancer* **28** (1971) 1350-1354.
- [2.79] HARRINGTON, K.D., New trends in the management of lower extremity metastases, *Clin Orthop* **169** (1982) 53-61.
- [2.80] CHENG, D.S., SEITZ, C.B., EYRE, H.J., Nonoperative management of femoral, humeral, and acetabular metastases in patients with breast carcinoma, *Cancer* (1980) **45** 1533-1537.
- [2.81] MILLER, F., WHITEHILL, R., Carcinoma of the breast metastatic to the skeleton, *Clin Orthop*, **184** (1984) 121-127.
- [2.82] MIRELS, H., Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures, *Clin Orthop* **249** (1989) 256-264.
- [2.83] ZICKEL, R.E., MOURADIAN, W.H., Intramedullary fixation of pathological fractures and lesions of the subtrochanteric region of the femur, *J Bone Joint Surg Am* **58** (1976) 1061-1066.
- [2.84] YAZAWA, Y., FRASSICA, F.J., CHAO, E.Y., PRITCHARD, D.J., SIM, F.H., SHIVES, T.C., Metastatic bone disease. A study of the surgical treatment of 166 pathologic humeral and femoral fractures, *Clin Orthop* **251** (1990) 213-219.
- [2.85] BUNTING, R.W., SHEA, B., Bone metastasis and rehabilitation, *Cancer* **15** Suppl. 4 (2001) 1020-1028.
- [2.86] PARRISH, F.F., MURRAY, J.A., Surgical treatment for secondary neoplastic fractures. A retrospective study of ninety-six patients, *J Bone Joint Surg Am* **52** (1970) 665-686.
- [2.87] FIDLER, M., Prophylactic internal fixation of secondary neoplastic deposits in long bones, *Br Med J* **1** 5849 (1973) 341-343.
- [2.88] FIDLER, M., Incidence of fracture through metastases in long bones, *Acta Orthop Scand* **52** (1981) 623-627.
- [2.89] MENCK, H., SCHULZE, S., LARSEN, E., Metastasis size in pathologic femoral fractures, *Acta Orthop Scand* **59** (1988) 151-154.
- [2.90] DIJKSTRA, P.D., OUDKERK, M., WIGGERS, T., Prediction of pathological subtrochanteric fractures due to metastatic lesions, *Arch Orthop Trauma Surg* **116** (1997) 221-224.

- [2.91] KEENE, J.S., SELLINGER, D.S., McBEATH, A.A., ENGBER, W.D., Metastatic breast cancer in the femur. A search for the lesion at risk of fracture, *Clin Orthop* **203** (1986) 282-288.
- [2.92] MURRAY, J.A., PARRISH, F.F., Surgical management of secondary neoplastic fractures about the hip, *Orthop Clin North Am* **5** (1974) 887-901.
- [2.93] HIPP, J.A., SPRINGFIELD, D.S., HAYES, W.C., Predicting pathologic fracture risk in the management of metastatic bone defects, *Clin Orthop* **312** (1995) 120-135.
- [2.94] TOWNSEND, P.W., SMALLEY, S.R., COZAD, S.C., ROSENTHAL, H.G., HASSANEIN, R.E., Role of postoperative radiation therapy after stabilization of fractures caused by metastatic disease, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **31** (1995):43-49.
- [2.95] HARRINGTON, K.D., Metastatic disease of the spine, *J Bone Joint Surg Am* **68** (1986) 1110-1115.
- [2.96] HARRINGTON, K.D., Orthopedic surgical management of skeletal complications of malignancy, *Cancer* **80** Suppl. 8 (1997) 1614-1627.
- [2.97] VAN DER LINDEN, Y.M., DIJKSTRA, P.D.S., VONK, E.J.A., MARIJNEN, C.A.M., LEER, J.W.H., Prediction of survival in patients with metastases in the spinal column, *Cancer* **103** (2005) 320-328.
- [2.98] TOKUHASHI, Y., MATSUZAKI, H., ODA, H., OSHIMA, M., RYU, J., A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis, *Spine* **30** (2005) 2186-2191.
- [2.99] ROOS, D.E., TURNER, S.L., O'BRIEN, P.C., SMITH, J.G., SPRY, N.A., BURMEISTER, B.H., HOSKIN, P.J., BALL, D.L., Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (TROG 96.05), *Radiotherapy and Oncology* **75** (2005) 54-63.
- [2.100] LIEVENS, Y., Cost and economic evaluation of radiotherapy. Activity-based costing and modeling techniques. 2002.
- [2.101] HILLNER, B.E., WEEKS, J.C., DESCH, C.E., SMITH, T.J., Pamidronate in prevention of bone complications in metastatic breast cancer: a cost-effectiveness analysis, *J Clin Oncol* **18** (2000) 72-79.
- [2.102] FERREL, B.R., GRIFFITH, H., Cost issues related to pain management: report from the cancer pain panel of the agency for health care policy and research, *J Pain Symptom Manage* **9** (1994) 221-234.
- [2.103] SWEDISH COUNCIL ON TECHNOLOGY ASSESSMENT IN HEALTH CARE, A prospective survey of radiotherapy in Sweden, *Acta Oncol* **35** (1996) 1-152.
- [2.104] GLAZEBROOK, G.A., Radiation therapy: a long term cost benefit analysis in a North American region, *Clin Oncol* **4** (1992) 302-305.
- [2.105] MACKLIS, R.M., CORNELLI, H., LASHER, J., Brief courses of palliative radiotherapy for metastatic bone pain. A pilot cost-minimisation comparison with narcotic analgesics, *Am J Clin Oncol* **21** (1998) 617-622.
- [2.106] STEVENS, G., FIRTH, I., Audit in radiation therapy. Long term survival and cost of treatment, *Australas Radiol* **41** (1997) 29-34.
- [2.107] REES, G.J., Cost-effectiveness in oncology, *Lancet* **2** (1985) 1405-1408.
- [2.108] BARTON, M.B., JACOB, S., GEBSKY, V., Utility-adjusted analysis of the cost of palliative radiotherapy for bone metastases, *Australas Radiol* **47** (2003) 274-278.
- [2.109] SMITH, R.D., JAN, S., SHIELL, A., Efficiency considerations in the expansion of radiation therapy services, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **31** (1991) 379-385.
- [2.110] KONSKI, A., Radiotherapy is a cost-effective palliative treatment for patients with bone metastases from prostate cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **60** (2004) 1373-1378.

- [2.111]BLOOMFIELD, D.J., KRAHN, M.D., NEOGI, T., Economic evaluation of chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: based on a Canadian randomized trial with palliative end points, *J Clin Oncol* **16** (1998) 2272-2279.
- [2.112]VAN DEN HOUT, W.B., VAN DER LINDEN, Y.M., STEENLAND, E., et al., Single- versus multiple-fraction radiotherapy in patients with painful bone metastases: cost-utility analysis based on a randomized trial, *J Natl Cancer Inst* **95** (2003) 222-229.
- [2.113]POLLICINO, C.A., TURNER, S.L., ROOS, D.E., O'BRIEN, P.C., Costing the components of pain management. Analysis of Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial (TROG 96.05): one versus five fractions for neuropathic bone pain, *Radiother Oncol* **76** (2005) 264-269.
- [2.114]ROOS, D.E., TURNER, S.L., O'BRIEN, P.C., et al., Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05), *Radiother Oncol* **75** (2005) 54-63.
- [2.115]FOROUDI, F., LAPSELY, H., MANDERSON, C., Cost-minimization analysis: radiation treatment with and without a multi-leaf collimator, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **47** (2000) 1443-1448.
- [2.116]STEENLAND, E., LEER, J.W., VAN HOUWELINGEN, H., et al., The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study, *Radiother Oncol* **52** (1999) 101-109.
- [2.117]VAN DER LINDEN, Y.M., LOK, J.J., STEENLAND, E., et al., Single fraction radiotherapy is efficacious: a further analysis of the Dutch Bone Metastasis Study controlling for the influence of retreatment, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **59** (2004) 528-537.
- [2.118]EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. The EuroQol Group, *Health Policy* **16** (1990) 199-208.
- [2.119]VAN DER GIESSEN, P.H., et al., Multinational assessment of some operational costs of teletherapy, *Radiother Oncol* **71** (2004) 355.

CAPÍTULO 3. TERAPIA CON RADIONUCLEIDOS

3.1. Introducción

La terapia con radionucleidos se caracteriza por la administración selectiva de dosis de radiación a los tejidos blanco y por una toxicidad limitada y escasos efectos a largo plazo. El tratamiento puede ser sistémico o de aplicación locorregional. En el primer caso, combina la ventaja de ser selectivo, como la radioterapia externa o la braquiterapia, con la de ser sistémico, como la quimioterapia. La base de una terapia satisfactoria con radionucleidos reside en una concentración selectiva y adecuada y en una retención prolongada del radiofármaco en el lugar del tumor. La eficacia y la toxicidad mínimas comprobadas de esta modalidad de tratamiento lo hacen sumamente idóneo para el tratamiento paliativo en los pacientes de cáncer. En general, el tratamiento es bien tolerado por éstos y los estudios de seguimiento a largo plazo han demostrado que la terapia a base de radionucleidos conlleva un riesgo de leucemia y de segundos cánceres menor que la quimioterapia y la radioterapia externa. En la actualidad ofrece un gran número de aplicaciones y de indicaciones y existen muchos proyectos para nuevas aplicaciones a corto y largo plazo [3.1]. La terapia ósea con radionucleidos es sólo una de las múltiples aplicaciones de la medicina nuclear terapéutica y se viene empleando desde hace 70 años. La utilización terapéutica del fósforo-32 se remonta a 1936 [3.2] y la del estroncio 89 a 1941 [3.3]. La terapia ósea con radionucleidos puede ser el tratamiento de las metástasis óseas mediante el uso de radiofármacos específicos con afinidad por el tumor; la terapia ósea puede ser también el tratamiento de los tumores primarios del hueso, como por ejemplo, el osteosarcoma, en el que el radiofármaco con afinidad ósea se comporta como un agente con afinidad tumoral, dirigido al blanco del osteoide producido por el tumor, y no sólo el primario y sus metástasis esqueléticas, sino también a las metástasis extraóseas. El tercer tipo es la terapia que se sirve de radiofármacos con afinidad ósea para paliar el dolor de las metástasis esqueléticas. A diferencia de la terapia tumoral basada en radionucleidos, en la que el radiofármaco se incorpora o se fija a la célula tumoral, esta forma de terapia ósea tiene como diana la reacción osteoblástica reactiva en el hueso normal directamente adyacente a la metástasis, que suele ser la causa del dolor. Esta revisión se centrará en esta última aplicación, es decir, en el tratamiento paliativo de las metástasis esqueléticas dolorosas mediante radiofármacos con afinidad ósea.

3.2. Radiofármacos

Los requisitos que debe reunir un radionucleido con efectos terapéuticos óptimos para paliar el dolor de las metástasis óseas son:

- captación selectiva y retención prolongada en las lesiones metastásicas, en contraste con el hueso normal (en otras palabras, una ratio alta tumor/no tumor);
- aclaramiento rápido de los tejidos blandos y el hueso normal;
- biodistribución predecible por cintigrafía ósea de rutina;
- mecanismo de producción sencillo;
- estabilidad radioquímica;
- facilidad de transporte;
- disponibilidad inmediata con una buena logística de distribución;
- buena relación costo-eficacia;

- ausencia de toxicidad;
- inocuidad radiactiva.

El cuadro 3.1 muestra los radionucleidos disponibles para la terapia ósea y sus características físicas.

El fósforo 32, aplicado como ortofosfato, y el estroncio 89, como cloruro, son emisores β puros con una vida media física relativamente larga. El renio-186 hidroxietilidendifosfonato (HEDP), el renio-188 HEDP y el samario-153 etilendiaminotetrametilenfosfónico (EDTMP) tienen una vida media considerablemente más corta y emisiones γ además de β , lo que facilita la obtención de imágenes y dosimetría cintilográficas después de la terapia. En el otro extremo del espectro del rango se encuentran el estaño 117m ácido dietiltriampentaacético (DTPA) y el radio 223 fosfato, que, debido a los electrones de conversión y emisiones alfa, respectivamente, tienen una longitud de recorrido corto y ultracorto.

CUADRO 3.1. RADIOFÁRMACOS DISPONIBLES PARA TERAPIA ÓSEA Y SUS CARACTERÍSTICAS FÍSICAS

Radionucleido	Forma química	Vida media física	Energía máx.	Rango máx.	Emisión γ
³² P	Ortofosfato	14,3 d	β 1,7 MeV	8,5 mm	Ninguna
⁸⁹ Sr	Cloruro	50,5 d	β 1,4 MeV	7 mm	Ninguna
¹⁸⁶ Re	HEDP	3,7 d	β 1,07 MeV	5 mm	137 keV
¹⁸⁸ Re	HEDP	16,9 h	β 2,1 MeV	10 mm	155 keV
¹⁵³ Sm	EDTMP	1,9 d	β 0,81 MeV	4 mm	103 keV
^{117m} Sn	DTPA	13,6 d	CE 0,16 MeV	0.3 mm	159 keV
²²³ Ra	Fosfato	11,4 d	α 5,78 MeV	<10 μ m	154 keV

La elección del radiofármaco se basa en la vida media física deseada, la extensión de la enfermedad metastásica, el tamaño de las lesiones (en relación con el rango del radionucleido), la reserva medular y la disponibilidad y el costo del radiofármaco. Por ejemplo, los pacientes con un número limitado de metástasis esqueléticas dolorosas, buena reserva medular y dolor soportable, pueden tratarse con Sr-89-cloruro o P-32-ortofosfato. Por otra parte, en los pacientes con metástasis esqueléticas extendidas, reserva medular limitada, y/o en los cuales se impone una respuesta temprana, el uso de Re-186-HEDP o Sm-153-EDTMP es más apropiado. Utilizando las dosis administradas recomendadas (véase *infra*), todos esos radiofármacos conllevan un bajo riesgo de toxicidad, con excepción del P-32, que se asocia con más efectos hematológicos. La evaluación dosimétrica de algunos de estos agentes reveló unas dosis de radiación medias absorbidas de 35 Gy en las localizaciones tumorales en comparación con 2,6 Gy en el hueso normal y 1,7 Gy en la médula para 150 MBq de Sr-89-cloruro, 40 Gy en la localización tumoral, 1,8 Gy en el hueso normal y 1,7 Gy en la médula para 1 295 MBq de Re-186-HEDP, y 87 Gy en el tumor, 17,5 en el hueso normal y 4 Gy en la médula para 2 590 MBq de Sm-153-EDTMP.

3.3. Indicaciones y selección de pacientes

Las indicaciones de la terapia ósea con radionucleidos son las metástasis esqueléticas dolorosas refractarias al tratamiento, de tipo blástico o mixto, que tienen su origen en carcinomas de próstata y de mama (indicaciones establecidas), así como cualquier otro tumor con una captación intensa alrededor de las metástasis dolorosas en el cintigrama óseo. La explicación más común del fracaso terapéutico es una selección inapropiada de los pacientes. Éstos deben someterse a una cintigrafía ósea utilizando Tc-99m-metilén difosfonato (Tc-99m-MDP) poco antes de aplicar el tratamiento previsto. Es preciso correlacionar los focos de captación incrementada en el barrido de imágenes óseas con los puntos sintomáticos del paciente, para asegurarse de que el dolor es imputable a las metástasis óseas osteoblásticas. Otras fuentes de dolor, como el colapso vertebral, el atrapamiento de raíces nerviosas, las fracturas y el dolor visceral, no responderán a la terapia con radionucleidos. Se obtienen resultados óptimos cuando los puntos dolorosos coinciden con zonas de hipercaptación de Tc-99m-MDP que probablemente concentren y retengan radiofármacos con afinidad por el hueso. La respuesta es menos predecible en pacientes con una pauta de metástasis esqueléticas predominantemente osteolíticas, supuestamente porque la escasa captación y retención repercuten en una disminución de la dosis de radiación absorbida en la zona metastásica. Entre las contraindicaciones de la terapia ósea con radionucleidos están la mielosupresión, la función renal alterada, el embarazo, la compresión medular y las fracturas óseas inminentes. Los pacientes deben haberse estabilizado hematológica y bioquímicamente antes del tratamiento. Los parámetros hematológicos recomendados son: hemoglobina >90 g/L, recuento leucocitario $>4 \times 10^9$ /L y plaquetario $>100 \times 10^9$ /L. Cabe evaluar la reserva hematopoyética mediante una correlación del recuento hemático completo en sangre periférica con la extensión del tumor en la cintigrafía ósea convencional. Una infiltración difusa, el aspecto de superscan, o una hipercaptación en los huesos largos proximales indican que la médula ha sido sustituida en gran medida por el tumor y entrañan un pronóstico desfavorable. Una función renal deficitaria retrasará el aclaramiento de la mayoría de los radiofármacos con afinidad ósea, lo que lleva aparejado un aumento de la dosis en todo el organismo y un posible incremento de la toxicidad. En el segmento de población de más edad con carcinoma prostático es frecuente el hallazgo de una alteración renal moderada, pero la obstrucción de la salida de la unión vesicoureteral o cuello de la vejiga debe ser tratada adecuadamente antes de la administración de radionucleidos. Los parámetros recomendados de función renal son: urea <12 mmol/L y creatinina <200 mmol/L. El riesgo de fractura patológica y de compresión medular aguda debe considerarse como una emergencia quirúrgica o radioterapéutica y no tratarse con radiofármacos. La incontinencia urinaria conlleva peligro de contaminación y debe tratarse mediante cateterización de la vejiga antes de la administración de radiofármacos. Puede plantearse el retratamiento en los pacientes con recurrencias o nuevos puntos dolorosos, si han mostrado una buena respuesta a terapias óseas previas con radionucleidos y si se reúnen las condiciones descritas *supra* [3.4, 3.5].

3.4. Aspectos del procedimiento

3.4.1. Preparación

Es menester cumplir una serie de requisitos a la hora de preparar cualquier radiofármaco terapéutico para su administración en una terapia ósea. Debe prescribirse a los pacientes una cintigrafía ósea 14 días antes del tratamiento, lo que servirá para confirmar que los puntos dolorosos se corresponden con zonas de hipercaptación del trazador (mapeo del dolor). La misma importancia reviste una evaluación reciente de los parámetros funcionales, tanto hematológicos como renales. Luego se planifica el procedimiento terapéutico, es decir, se

encarga y se suministra oportunamente el radiofármaco, programando su administración y, si procede, la obtención de imágenes por cintigrafía en el departamento de medicina nuclear. Antes de administrarle el radiofármaco, debe informarse al paciente, no solo oralmente, sino también por escrito, mediante un folleto elaborado por el encargado local del servicio de protección radiológica, con el respaldo del departamento de medicina nuclear, que puede ser ligeramente diferente para cada uno de los radiofármacos utilizados. La información facilitada al paciente debe comprender como mínimo:

- una explicación del procedimiento terapéutico
- una estimación de cuándo cabe esperar el alivio del dolor (que varía según los distintos radiofármacos)
- la advertencia de que puede agudizarse transitoriamente el dolor o efecto llamarada y que, por eso, hay que mantener la medicación analgésica
- directrices en materia de protección radiológica, es decir, en lo tocante a los contactos con la pareja, las mujeres embarazadas y los niños
- medidas de higiene (por ejemplo, orinar sentado, cómo actuar en caso de contaminación)
- la advertencia de que, en caso de hospitalización o de necesitar asistencia médica en el plazo de 30 días, debe informarse al médico, dado que la terapia puede influir en otros procedimientos cintigráficos
- la recomendación, si viaja poco después de la terapia, de que no olvide llevar un certificado médico ni un certificado de inocuidad de la radiación (véase anexo), debido a los controles de seguridad en los aeropuertos.

3.4.2. Administración del agente y dosis recomendada

Para la administración de cantidades terapéuticas del radionucleido, es importante NO inyectar el radiofármaco directamente en una vena, sino a través de una línea intravenosa segura o de una aguja mariposa conectada a una llave de 3 vías. Tras comprobar que el dispositivo funciona inyectando una pequeña cantidad de solución salina al 0,9%, se administra el radiofármaco como inyección i.v. lenta o en forma de bolo. Es necesario tener mucho cuidado para evitar cualquier tipo de extravasación. Posteriormente se lavará el catéter i.v. o la aguja mariposa con una solución salina al 0,9% y se retirará; se eliminará todo el material utilizado con arreglo a las directrices de protección contra las radiaciones. Las dosis recomendadas para el uso terapéutico de los distintos agentes con afinidad ósea son:

- P-32-ortofosfato: 450 MBq; retratamiento no antes de 3 meses
- Sr-89-cloruro: 148 MBq; retratamiento no antes de 3 meses
- Re-186-HEDP: 1,4 GBq; retratamiento no antes de 2 meses
- Re-188-HEDP: 2,5-3,3 GBq; no se ha determinado el intervalo de retratamiento
- Sm-153-EDTMP: 37 MBq/kg; retratamiento no antes de 2 meses
- Sn-117m-DTPA: 2-10 MBq/kg; retratamiento no antes de 2 meses [3.4, 3.5]

3.5. Eficacia

Son muchos los estudios que se han publicado utilizando radiofármacos con afinidad para el hueso a fin de paliar el dolor de las metástasis óseas. Como los criterios de selección de pacientes, así como de los parámetros de respuesta apropiados no siempre han sido idénticos, se advierte una gran variación en las tasas de respuesta observadas. Cuanto más se

circunscriba el tratamiento a los pacientes con múltiples metástasis esqueléticas dolorosas de tipo blástico, sin alteración mecánica (fractura, compresión medular), mejores tenderán a ser las tasas de respuesta. En general, cabe afirmar que el beneficio global (es decir, cualquier grado de efecto paliativo) de todos esos tratamientos oscila en torno al 75% y que un 25% aproximadamente de los pacientes muestra una respuesta completa, quedando libre de dolor. En el cuadro 3.2 se resume el rango de las tasas de respuesta publicadas para cada uno de los radiofármacos por separado, con una respuesta global que oscila entre el 45 y el 92% y una respuesta completa cifrada entre el 10 y el 30%. También se muestra el tiempo mencionado entre el inicio del alivio del dolor y la duración de la respuesta: aunque el comienzo de la respuesta es más tardío (de 1 a 4 semanas después de la administración) para los isótopos de vida más larga, como el P-32, el Sr-89 y el Sn-117m; el tiempo hasta la aparición de la respuesta de los compuestos etiquetados con Re-186, Re-188 y Sm-153 es de 2 a 7 días, o sea, que es comparable al de la radioterapia externa. La duración de la respuesta varía también un poco, aunque se sitúa también generalmente entre 2 y 6 meses.

CUADRO 3.2. EFICACIA DE LA TERAPIA ÓSEA CON RADIONUCLEIDOS PUBLICADA EN LA LITERATURA [3.4-3.19]

Paliativo del dolor→	Respuesta global	Respuesta completa	Tiempo que media hasta la respuesta	Duración de la respuesta
³² P-fosfato	50-87%	20%	5 a 14 días	2 a 4 meses
⁸⁹ Sr-cloruro	45-90%	10-22%	2 a 4 semanas	3 a 6 meses
¹⁸⁶ Re-HEDP	50-92%	20%	2 a 7 días	2 a 4 meses
¹⁸⁸ Re-HEDP	64-77%	22-26%	2 a 7 días	2 a 6 meses
¹⁵³ Sm-EDTMP	65-80%	n.d.	2 a 7 días	2 a 4 meses
¹¹⁷ m Sn-DTPA	60-83%	30%	2 a 4 semanas	n.d.

Varios estudios prospectivos que comparan los radiofármacos terapéuticos con afinidad ósea con un placebo han demostrado que el efecto paliativo puede atribuirse no tanto a la formulación como a la radiación específica. En un estudio cruzado doble ciego en 32 pacientes, el efecto paliativo del Sr-89-cloruro fue superior al del estroncio estable (Sr-88) [3.20]. Otros dos estudios han demostrado de manera similar que la terapia con Re-186-HEDP alivia más el dolor en comparación con un placebo y necesita menos radioterapia externa adicional [3.21, 3.22]. Se ha demostrado así mismo que el Sm-153-EDTMP alivia mejor el dolor que su contraparte no radioactiva, el Sm-152-EDTMP en dos estudios comparativos con placebo [3.23, 3.24]. Se han publicado pocos estudios comparativos con radionucleidos. Comparando los efectos de 444 MBq de P-32 administrados oralmente con los detectados tras la administración intravenosa del Sr-89-cloruro, se ha hallado que el alivio completo del dolor era similar (7/16 vs 7/15 pacientes), pero se observó más toxicidad hematológica después de P-32 [3.25]. Dafermou et al., comparando 527 tratamientos con Sr-89-cloruro con 83 tratamientos con Re-186-HEDP, no encontraron ninguna diferencia en cuanto a eficacia y toxicidad, aunque la duración de la respuesta fue ligeramente superior para el Sr-89 [3.26]. Incluso un estudio que comparaba 3 radiofármacos con afinidad ósea (Re-186-HEDP, Re-188-HEDP y Sr-89-cloruro) no pudo demostrar diferencias en la respuesta paliativa y en la toxicidad [3.27].

3.6. Aspectos de los costos

Hay muy pocos datos sobre una evaluación costo-eficacia del tratamiento con radionucleidos para las metástasis óseas que cursan con dolor. La mayoría de los datos publicados hasta la fecha son análisis de minimización de costos, basados en el microenfoco de economía de la salud, comparando sencillamente los costos de dos tratamientos distintos con resultados equivalentes. Realizar un estudio adecuado costo-eficacia parece ser algo bastante difícil de llevar a cabo, dadas las múltiples variables económicas relacionadas con los costos de la terapia (tecnologías, suministros, preparación, administración, vigilancia, etc.), los costos de tratar los efectos secundarios derivados de la terapia, los costos relacionados con la información sobre los ingresos hospitalarios, y los costos efectuados o ahorrados durante los años de vida adicionales, en el caso de que la terapia logre prolongarlos. Se ha observado que, en 2005, los costos del tratamiento con radionucleidos en diferentes localizaciones y países mostraron una amplia variación (de 3 000 a 8 000 dólares en los EE.UU, 2 400 en Corea, 100 en China, de 1 000 a 1 500 en Europa). Sin embargo, se han comunicado ahorros generados por el tratamiento con radionucleidos, debido al uso cada vez menor de opiáceos en los EE.UU. [3.28], así como a la sustitución de la terapia de radiación externa (RTE) o conjuntamente con ésta [3.29, 3.30].

3.7. Más allá del tratamiento paliativo: combinación de la terapia con radionucleidos con otras modalidades

Desde la introducción temprana de la terapia con radionucleidos para paliar el dolor en los pacientes con enfermedad ósea metastásica, esta cuestión ha sido objeto de atención a causa de algunas observaciones anecdóticas sobre la regresión de las lesiones detectadas en las imágenes obtenidas por barrido óseo tras el tratamiento y/o la prolongación de la supervivencia, especialmente en pacientes con cáncer de próstata refractario a las hormonas. No obstante, la falta de ensayos clínicos específicos diseñados expresamente para hacer frente a esa cuestión ha frustrado las expectativas de que esa forma de tratamiento pueda demostrar sin lugar a dudas algún potencial “verdaderamente” terapéutico, además de los efectos beneficiosos comprobados sobre el dolor óseo [3.31]. Al revisar con esa intención la literatura publicada al respecto, es menester tener en cuenta que diferentes autores han utilizado distintos parámetros para definir la respuesta ‘objetiva’ al tratamiento, frente al simple tratamiento paliativo del dolor óseo. Entre esos parámetros figura un notable descenso (>50% respecto de la línea basal) en los niveles séricos del marcador tumoral específico (PSA) [3.32], la prolongación del tiempo que media hasta la aparición de nuevas metástasis esqueléticas [3.33], la reducción del número de tratamientos ulteriores (como una repetición de la terapia con radionucleidos o radioterapia externa (RTE)) necesarios para el control local de nuevas lesiones metastásicas, el alargamiento del tiempo de supervivencia (bien libre de progresión de la enfermedad y/o bien de sobrevida global) [3.34], etc. En cuanto a los marcadores tumorales bioquímicos, se ha documentado una cierta disminución en los niveles séricos de la PSA en un reciente ensayo multicéntrico europeo, en el que el 13% de los pacientes tratados sólo con una dosis normal de Sr-89 mostraba una respuesta bioquímica de ese tipo (frente al 10% de los pacientes tratados con RTE) [3.35]. Esta observación coincide con informes anteriores que indicaban una respuesta bioquímica clara en un porcentaje considerable de los pacientes tratados con Sr-89 [3.36], no infrecuentemente asociada a una reducción de la afectación metastásica esquelética, evaluable a través de una cintigrafía ósea de cuerpo entero [3.37]. En ese sentido, la aparición de una respuesta bioquímica significativa tras el tratamiento con Sr-89 (reducción de la PSA) parece representar un indicador fiable de una mejora de la supervivencia a raíz de esa terapia [3.38]. Entre otros marcadores, aunque indirectos, de la respuesta objetiva al tratamiento con Sr-89, figuran los indicadores

bioquímicos de la resorción ósea, como los enlaces cruzados de colágeno con piridinio excretados por la orina. Mediante el uso de estos marcadores alternativos, Papatheofanis ha demostrado que la terapia con Sr-89 frena considerablemente la resorción ósea por un período de al menos 6 meses después del tratamiento, mientras que no se ha observado ese efecto en los pacientes tratados con analgésicos convencionales y RTE [3.39]. El convencimiento cada vez mayor de que el tratamiento con radionucleidos puede producir algún tipo de efecto terapéutico que vaya más allá de la simple mitigación del dolor ha impulsado a varios grupos a explorar la posibilidad de lograr algún efecto sinérgico, combinando ese tratamiento con otros agentes antitumorales y, en especial, los quimioterápicos. En la elección del agente quimioterápico para combinarlo con radionucleidos, hay que tener presente que existen algunos radiosensibilizadores muy conocidos que carecen, sin embargo, de actividad antitumoral en los pacientes con cáncer de próstata metastásico, por lo que debe hallarse una fórmula de compromiso basada en la elección de agentes quimioterápicos con una actividad antitumoral comprobada en esos pacientes. En ese sentido, hay varios compuestos que tienen como diana blancos de ADN y/o no ADN, incluidos el 5-fluor-uracilo, los análogos del platino, la gemcitabina, los fármacos que tienen como diana la topoisomerasa-I del ADN, así como las moléculas que no tienen como diana el ADN [3.40]. Es obvio que el uso combinado de dos agentes antitumorales (radionucleido y quimioterapia), que entrañan ambos algún tipo de toxicidad (en su mayoría depresión medular) ha suscitado preocupaciones acerca de las posibles consecuencias adversas de la actividad aditiva, con efectos colaterales potencialmente severos. Este aspecto ha sido abordado en un estudio preliminar que indica la viabilidad y capacidad de tolerancia de una terapia combinada con Sr-89 (repetida cada tres meses) y doxorubicina en el cáncer de próstata metastático refractario a las hormonas (como hallazgo colateral, ese estudio no randomizado ha demostrado también un beneficio clínico neto y una respuesta significativa de la PSA a esa terapia combinada) [3.41]. Una vez superada la preocupación por la gravedad de los posibles efectos secundarios de un tratamiento combinado, el mismo grupo abordó en un ulterior ensayo clínico randomizado la posibilidad específica de que ese protocolo combinado acabara generando un beneficio objetivo [3.42]. Ese estudio reveló las ventajas inequívocas de un tratamiento combinado, no sólo en términos de la respuesta del PSA y del tiempo que transcurriría hasta la progresión de la enfermedad, sino también en términos de supervivencia global. De hecho, la mediana de supervivencia de los pacientes tratados simultáneamente con Sr-89 y doxorubicina fue de 27,7 meses, significativamente más largo que la mediana de supervivencia en los pacientes tratados sólo con doxorubicina (16,8 meses, $p=0,0014$), por no mencionar la mediana de supervivencia de 11,1 meses en los pacientes que no recibieron ninguno de los dos regímenes. Esos hallazgos sentaron las bases para formular la hipótesis de que el tratamiento combinado era especialmente efectivo, porque permitía atacar tanto la denominada ‘semilla’ (las células de cáncer de próstata, mediante un agente quimioterápico) como el ‘suelo’ (la matriz ósea adyacente, mediante un radionucleido con afinidad ósea) de la ubicación metastásica. En un estudio independiente se exploraron los beneficios objetivos potenciales de la terapia con Sr-89 combinada con cisplatino [3.43], sobre la base de informes previos acerca de los posibles efectos sinérgicos en el metabolismo de la radioterapia con compuestos del platino [3.44-3.46]. Aunque ese estudio demostró las ventajas significativas de la terapia combinada con respecto al Sr-89 sólo, en lo tocante al alivio global del dolor ($p<0,01$), la duración de ese alivio ($p=0,02$), la mediana de supervivencia sin nuevos puntos dolorosos ($p=0,04$), y la progresión de la enfermedad ósea ($p=0,01$), no pudo mostrar, sin embargo, una mediana de supervivencia significativamente prolongada en el grupo que recibió la terapia combinada en comparación con el grupo que recibió el Sr-89 sólo. Pagliaro et al. obtuvieron resultados igualmente decepcionantes en términos de prolongación de la supervivencia con un protocolo combinado basado en el Sr-89 y la gemcitabina [3.47]. Aunque la mayoría de las comunicaciones publicadas sobre los posibles beneficios objetivos derivados de la

quimioterapia combinada y la terapia con radionucleidos en el cáncer de próstata con metástasis óseas se refieren al estroncio 89, datos preliminares aún no publicados en su totalidad sugieren que también con los protocolos combinados de Sm-153-EDTMP con agentes quimioterápicos (bien fosfato de estramustina o bien mitoxantrona más prednisona) se prolonga significativamente la supervivencia de los pacientes con enfermedad refractaria a las hormonas, de una mediana de 16 meses a una mediana de 30 meses ($p=0,002$) [3.48]. El interés creciente por este campo queda de manifiesto por el hecho de que, teniendo en cuenta exclusivamente a los EE.UU., en la actualidad están en marcha al menos cinco ensayos clínicos diferentes sobre el cáncer de próstata metastásico tratado con Sm-153-EDTMP en combinación bien con docetaxel o bien con paclitaxel (fuente: Cytogen Corporation, Princeton, NJ, EE.UU.). Además, los ensayos clínicos utilizan un régimen combinado de Sm-153-EDTMP con paclitaxel y bevacizumab en las pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas o de ese radiofármaco con afinidad ósea, combinado con otros agentes antitumorales, en los pacientes con mieloma (tres protocolos), o en pacientes con osteosarcoma (dos protocolos). Esta última aplicación se basa en los resultados prometedores obtenidos con la combinación de altas dosis de Sm-153-EDTMP (30 mCi/kg de peso corporal frente a la dosis estándar de 1 mCi/kg) y gemcitabina en pacientes con osteosarcoma avanzado [3.49]. Es evidente que la utilización de Sm-153-EDTMP en dosis altas, como se ha hecho en el ensayo del osteosarcoma, así como en algunos de los ensayos del mieloma, entraña la recogida de células madre para el rescate medular tras el tratamiento.

Es de esperar que los ensayos en curso contribuyan a ofrecer una respuesta a algunas de las preguntas aún abiertas relativas a la terapia radiometabólica de las metástasis óseas, como lo resumió Silberstein en una reciente revisión de esta cuestión [3.50]:

- i) ¿se usarán esos tratamientos con radionucleidos también para tratar las metástasis osteoblásticas indoloras, a fin de retrasar el comienzo del dolor?
- ii) ¿hay otros agentes, además del Sr-89 que retarden el inicio de dolores óseos nuevos o recurrentes?
- iii) ¿cuáles son las mejores combinaciones de radiofármacos, hormonas y quimioterapia para tratar las metástasis óseas dolorosas, y no sólo con objeto de reducir el dolor, sino también de prolongar la vida?

REFERENCIAS DEL CAPÍTULO 3

- [3.1] CHATAL, J.F., HOEFNAGEL, C.A., Radionuclide therapy, *Lancet* **354** (1999) 931-935.
- [3.2] LAWRENCE, E.O., COOKSEY, D., On the apparatus for the multiple acceleration of light ions to high speeds, *Phys. Rev.* **50** (1936) 1131-1136.
- [3.3] PECHER, C., Biological Investigations with Radioactive Calcium and Strontium: Preliminary Report on the Use of Radioactive Strontium in the Treatment of Metastatic Bone Cancer, *Univ. Calif. Publ. Pharmacol.* **2** (1942) 117-149.
- [3.4] MCEWAN, A.J.B., "Palliation of bone pain", *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*, 3rd edn (ELL, P.J., GAMBHIR, S.S., Eds), Churchill Livingstone, Edinburgh (2004) 407-421.
- [3.5] LEWINGTON, V.J., Bone-seeking radionuclides for therapy, *J. Nucl. Med.* **46** (2005) S38- S 47.
- [3.6] SHAH SYED, G.M., MAKEN, R.N., MUZZAFFAR, N., et al., Effective and economical option for pain palliation in prostate cancer with skeletal metastases: 32P therapy revisited, *Nucl. Med. Commun.* **20** (1999) 697-702.
- [3.7] LAING, A.H., ACKERY, D.M., BAYLY, R.J., et al., Strontium-89 chloride for pain palliation in prostatic skeletal malignancy, *Br. J. Radiol.* **64** (1991) 816-822.
- [3.8] MAXON, H.R., 3rd, THOMAS, S.R., HERTZBERG, V.S., et al., Rhenium-186 hydroxyethylidene diphosphonate for the treatment of painful osseous metastases, *Semin. Nucl. Med.* **22** (1992) 33-40.
- [3.9] QUIRIJNEN, J.M., HAN, S.H., ZONNENBERG, B.A., et al., Efficacy of rhenium-186-etidronate in prostatic cancer patients with metastatic bone pain, *J. Nucl. Med.* **37** (1996) 1511-1515.
- [3.10] DE KLERK, J.M., ZONNENBERG, B.A., VAN HET SCHIP, A.D., et al., Dose escalation study of rhenium-186 hydroxyethylidene diphosphonate in patients with metastatic prostate cancer, *Eur. J. Nucl. Med.* **21** (1994) 1114-1120.
- [3.11] LAM, M.G., DE KLERK, J.M., VAN RIJK, P.P., 186Re-HEDP for metastatic bone pain in breast cancer patients, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **31** Suppl. 1 (2004) S162-S170.
- [3.12] HAN, S.H., ZONNENBERG, B.A., DE KLERK, J.M., et al., 186Re-etidronate in breast cancer patients with metastatic bone pain, *J. Nucl. Med.* **40** (1999) 639-642.
- [3.13] LIEPE, K., KROPP, J., RUNGE, R., KOTZERKE, J., Therapeutic efficiency of rhenium-188-HEDP in human prostate cancer skeletal metastases, *Br. J. Cancer* **89** (2003) 625-629.
- [3.14] PALMEDO, H., MANKA-WALUCH, A., ALBERS, P., et al., Repeated bone-targeted therapy for hormone-refractory prostate carcinoma: randomised phase II trial with the new, high-energy radiopharmaceutical rhenium-188 hydroxyethylidenediphosphonate, *J. Clin. Oncol.* **21** (2003) 2869-2875.
- [3.15] ZHANG, H., TIAN, M., LI, S., et al., Rhenium-188-HEDP therapy for the palliation of pain due to osseous metastases in lung cancer patients, *Cancer Biother Radiopharm.* **18** (2003) 719-726.
- [3.16] TURNER, J.H., MARTINDALE, A.A., SORBY, P., et al., Samarium-153 EDTMP therapy of disseminated skeletal metastasis, *Eur. J. Nucl. Med.* **15** (1989) 784-795.
- [3.17] RESCHE, I., CHATAL, J.F., PECHING, A., et al., A dose-controlled study of 153Sm-ethylenediaminetetramethylenephosphonate (EDTMP) in the treatment of patients with painful bone metastases, *Eur. J. Cancer* **33** (1997) 1583-1591.
- [3.18] MAINI, C.L., BERGOMI, S., ROMANO, L., SCIUTO, R., 153Sm-EDTMP for bone pain palliation in skeletal metastases, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **31** Suppl. 1 (2004) S171-S178.

- [3.19] SRIVASTAVA, S.C., ATKINS, H.L., KRISHNAMURTHY, G.T., et al., Treatment of metastatic bone pain with tin-117m stannic diethylenetriaminepentaacetic acid: a phase I/II clinical study, *Clin. Cancer Res.* **4** (1998) 61-68.
- [3.20] LEWINGTON, V.J., MCEWAN, A.J., POWE, J.E., et al., A prospective randomized double-blind crossover study to examine the efficacy of strontium-89 in pain palliation in patients with advanced prostatic cancer metastatic to bone, *Eur. J. Cancer* **27** (1991) 954-958.
- [3.21] MAXON, H.R., 3rd, SCHRODER, L.E., HERTZBERG, V.S., et al., Rhenium-186(Sn)HEDP for treatment of painful osseous metastases: results of a double-blind crossover comparison with placebo, *J. Nucl. Med.* **32** (1991) 1877-1881.
- [3.22] HAN, S.H., DE KLERK, J.M., TAN, S., et al., The PLACORHEN study: a double-blind placebo-controlled randomized radionuclide study with ¹⁸⁶Re-etidronate in hormone-resistant prostate cancer patients with painful bone metastases, *J. Nucl. Med.* **43** (2002) 1150-1156.
- [3.23] SERAFINI, A.N., HOUSTON, S.J., RESCHE, I., et al., Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 lexidronam: a double-blind placebo-controlled clinical trial, *J. Clin. Oncol.* **16** (1998) 1574-1581.
- [3.24] SARTOR, O., REID, R.H., HOSKIN, P.J., et al., Samarium-153-Lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer, *Urology* **63** (2004) 940-945.
- [3.25] NAIR, N., Relative efficacy of ³²P and ⁸⁹Sr in palliation in skeletal metastases, *J. Nucl. Med.* **40** (1999) 256-261.
- [3.26] DAFERMOU, A., COLAMUSSI P., GIGANTI M., et al., A multicentre observational study of radionuclide therapy in patients with painful bone metastases of prostate cancer, *Eur. J. Nucl. Med.* **28** (2001) 788-798.
- [3.27] LIEPE, K., FRANKE, W.G., KROPP, J. et al., Comparison of rhenium-188, rhenium-186-HEDP and strontium-89 in palliation of painful bone metastases, *Nuklearmedizin* **39** (2000) 146-151.
- [3.28] PAPTHEROFANIS, F.J., Variation in oncologic opinion regarding management of metastatic bone pain with systemic radionuclide therapy, *J. Nucl. Med.* **40** (1999) 1420-1423.
- [3.29] MALMBERG, I., PERSSON, U., ASK, A., TENVALL, J., ABRAHAMSSON, P.A., Painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer: costs of Sr-89 and/or external radiotherapy, *Urology* **50** (1997) 747-753.
- [3.30] MCEWAN, A.J., AMYOTTE, G.A., MCGOWAN, D.G., et al., A retrospective analysis of the cost effectiveness of treatment with Metastron (⁸⁹Sr-chloride) in patients with prostate cancer metastatic to bone, *Nucl Med Commun* **15** (1994) 499-504.
- [3.31] WINDSOR, P.M., Predictors of response to strontium-89 (Metastron.) in skeletal metastases from prostate cancer: Report of a single centre's 10-year experience, *Clin. Oncol.* **13** (2001) 219-227.
- [3.32] PORTER, A.T., MCEWAN, A.J.B., POWE, J.E., et al., Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* **25** (1993) 805-813.
- [3.33] QUILTY, P.M., KIRK, D., BOLGER, J.J., et al., A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer, *Radiother. Oncol.* **31** (1994) 33-40.
- [3.34] PALMEDO, H., MANKA-WALUCH, A., ALBERS, P., et al., Repeated bone-targeted therapy for hormone-refractory prostate carcinoma: randomized phase II trial

- with the new high-energy radiopharmaceutical rhenium-188 hydroxyethylidenediphosphonate, *J. Clin. Oncol.* **2** (2003) 2869-2873.
- [3.35] OOSTERHOF, G.O.N., ROBERTS, J.T., DE-REIJKJE, TH.-M., et al., Strontium⁸⁹ chloride versus palliative local field radiotherapy in patients with hormonal escaped prostate cancer: A phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group, *Eur. J. Urol.* **44** (2003) 519-526.
- [3.36] TURNER, S.L., GRUENEWALD, S., SPRY, N., et al., Less pain does equal better quality of life following strontium-89 therapy for metastatic prostate cancer, *Br. J. Cancer* **84** (2001) 297-302.
- [3.37] DAFERMOU, A., COLAMUSSI, P., GIGANTI, M., et al., A multicentre observational study of radionuclide therapy in patients with painful bone metastases of prostate cancer, *Eur. J. Nucl. Med.* **28** (2001) 788-798.
- [3.38] ZYSKOWSKI, A., LAMB D., MORUM P., HAMILTON D., JOHNSON C., Strontium-89 treatment for prostate cancer bone metastases: Does a prostate-specific antigen response predict for improved survival? *Austral. Radiol.* **45** (2001) 39-42.
- [3.39] PAPTATHEOFANIS, F.J., Quantitation of biochemical markers of bone resorption following strontium-89-chloride therapy for metastatic prostatic carcinoma, *J. Nucl. Med.* **38** (1997) 1179-1179.
- [3.40] KVOLS, L.K., Radiation sensitizers: A selective review of molecules targeting DNA and non-DNA targets, *J. Nucl. Med.* **46** Suppl. 1 (2005) S187- S190.
- [3.41] TU, S.-M., et al., Strontium-89 combined with doxorubicin in the treatment of patients with androgen-independent prostate cancer, *Urol Oncol* **2** (1997) 191-197.
- [3.42] TU, S.-M., MILLIKAN, R.E., MENGISTU, B., et al, Bone-targeted therapy for advanced androgen-independent carcinoma of the prostate: A randomised phase II trial, *Lancet* **357** (2001) 336-341.
- [3.43] SCIUTO, R., et al., Effects of low-dose cisplatin on ⁸⁹Sr therapy for painful bone metastases from prostate cancer: A randomized clinical trial, *J. Nucl. Med.* **43** (2002) 79-86.
- [3.44] MERTENS, W.C., PORTER, A., REID, R.H., POWE, J.E., Strontium-89 and low dose infusion cisplatin for patients with hormone refractory prostate carcinoma metastatic to bone: A preliminary report, *J. Nucl. Med.* **23** (1992) 1437-1443.
- [3.45] SCIUTO, R., et al., Radio-sensitization with low-dose carboplatin enhances pain palliation in radioisotope therapy with strontium-89, *Nucl. Med. Commun.* **17** (1996) 799-804.
- [3.46] SCIUTO, R., FESTA, A., TOFANI, A., et al., Platin compounds as radiosensitizers in strontium-89 metabolic radiotherapy, *Clin. Ther.* **19** (1998) 43-47.
- [3.47] PAGLIARO, L.C., DELPASSAND, E.S., WILLIAMS, D., et al., A Phase I/II study of strontium-89 combined with gemcitabine in the treatment of patients with androgen independent prostate carcinoma and bone metastases, *Cancer* **97** (2003) 2988-2894.
- [3.48] BONI, G., RICCI, S., CHIACCHIO, S., et al., Clinical benefit of combined ¹⁵³Sm-EDTMP bone pain therapy and chemotherapy in patients with metastatic hormone refractory prostate cancer [Abstract], *Q. J. Nucl. Med.* **48** Suppl. 1 (2004) 67-68.
- [3.49] ANDERSON, P.M., et al., Gemcitabine radiosensitization after high-dose samarium for osteoblastic osteosarcoma, *Clin. Cancer Res.* **11** (2005) 6895-6900.
- [3.50] SILBERSTEIN, E.B., Teletherapy and radiopharmaceutical therapy of painful bone metastases, *Semin. Nucl. Med.* **35** (2005) 152-158.

CAPÍTULO 4. INNOVACIONES FUTURAS: RADIOFÁRMACOS NUEVOS Y CON ESPECIFICIDAD TUMORAL

4.1. Isótopos de rango corto de penetración

4.1.1. *Sn-117m (Sn-117m-DTPA, Sn-117m-Pentetato)*

La premisa de que la eficacia de otros radionucleidos con afinidad tumoral está limitada por la mielotoxicidad ha estimulado el interés por el potencial terapéutico de los emisores de electrones de rango corto de penetración. El quelato Sn-117m-ácido dietiltriainopentaacético (Sn-117m-DTPA) es un radiofármaco experimental actualmente en fase de evaluación para el tratamiento de las metástasis óseas dolorosas [4.1]. El Sn-117m(4) decae por la emisión de electrones de conversión de baja energía (E_{\max} 0,16 MeV) y un γ -fotón de 159 keV de baja abundancia. La vida media física es de 13,6 días. El aclaramiento óptimo en sangre y tejidos blandos se logra por quelación con el ácido dietiltriainopentaacético (DTPA). Los electrones energéticos de conversión tienen un rango muy corto de penetración en los tejidos blandos (max. 0,3 mm), lo que quizá explique la baja incidencia de la mielosupresión observada con el Sn-117m-pentetato. El Sn-117m se inyecta como pentetato (DTPA) quelato y carece de afinidad por la hidroxiapatita. Se ha postulado que el mecanismo de localización es por precipitación del óxido estanoso sobre las superficies óseas o por una reacción de hidrólisis con la hidroxiapatita. Los estudios dosimétricos en un modelo de fémur de ratón determinaron que la dosis media absorbida por la médula femoral era de 0,043 cGy/MBq, comparada con una dosis media absorbida por el hueso de 1.07 cGy/MBq [4.2]. Los estudios en humanos confirman el aclaramiento biexponencial en todo el cuerpo tras una inyección intravenosa de Sn-117m-DTPA. El promedio de la vida media biológica en los tejidos blandos es de 1,45 días, representando el 22,4% de la actividad administrada. Al componente óseo le corresponde el 77,6% de la actividad inyectada y no muestra aclaramiento biológico, y el 22,4% de la actividad administrada tiene un aclaramiento renal. El pico de recaptación ósea en el hueso normal se registra en el plazo de 24 horas, pero la captación metastásica esquelética se produce lentamente, a lo largo de 3 a 7 días [4.3]. El primer estudio de escalación de actividad de fase 1, llevado a cabo sobre el rango de actividad de 66 a 573 MBq, reflejó un beneficio sintomático en 9 de 10 pacientes evaluables sin una mielotoxicidad significativa [4.4]. En un estudio ulterior de escalación de actividad fase 1/2, en 47 pacientes con metástasis óseas dolorosas, se recoge una respuesta global del dolor del 75% (rango, 60%–83%), con un alivio completo del dolor en el 30% [4.5]. No existe una relación dosis–respuesta; el inicio del alivio del dolor se da también mucho antes que con los demás agentes descritos. A dosis de ≥ 444 MBq (≥ 12 mCi) (por 70 kg de peso corporal), se advierte la mitigación del dolor ya < 1 semana después del tratamiento [4.5]. El tiempo de respuesta típico fue de 19 ± 15 días, en pacientes que recibían actividades de $\leq 5,29$ MBq/kg y de 5 ± 3 días en los pacientes que recibieron actividades de $\geq 6,61$ MBq/kg. La mielotoxicidad fue mínima, con 1 paciente que experimentó una toxicidad de grado 3 en el recuento de leucocitos. Se está a la espera de los resultados de nuevos ensayos.

4.1.2. *Radio 223 (Ra-223-cloruro)*

Recientemente se ha centrado la atención en el α -emisor Ra-223, administrado como Ra-223-cloruro (Ra-223-Cl₂). Al igual que el calcio, el radio tiene una afinidad natural por el hueso metabólicamente activo. La vida media física es de 11,4 días. El aclaramiento sanguíneo es rápido tras la administración intravenosa [4.6]. El pico de captación esquelética se registra 1 hora después de la inyección, sin redistribución posterior [4.7]. A diferencia de la mayoría de

los demás radionucleidos con afinidad ósea, la excreción se lleva a cabo predominantemente a través del aparato gastrointestinal, con menos del 10% de aclaramiento renal [4.7]. El Ra-223 decae por la emisión de 4 partículas α a través de los isótopos “hijas” hasta convertirse en el Pb-207, que es una forma estable. La energía total del decaimiento es de 28 MeV. El Ra-223-Cl₂ se concentra selectivamente en las superficies óseas adyacentes a tejidos blandos en los modelos murinos, lo que permite salvaguardar relativamente la médula. Estimaciones limitadas de la dosis absorbida indican una ratio tumor-médula de 30:1. Los estudios preclínicos y experimentales de fase I sobre los rangos de actividad no han podido demostrar que limita la toxicidad. Se ha comunicado una mielosupresión temporal, pero que no excede del grado 1 de la OMS, inclusive con actividades altas (200 kBq/kg) en pacientes con una larga historia clínica de pretratamiento. La toxicidad de bajo grado mencionada se atribuye a un rango corto (100- μ m) de penetración de la partícula α en el tejido. Entre los efectos secundarios más corrientes cabe citar la diarrea y las náuseas o vómitos que guardan, aparentemente, una relación con la actividad en un pequeño estudio de fase 1. Los datos de esa fase sugieren una respuesta superior tras una administración fraccionada, comparada con una terapia única de alta actividad. Están en marcha estudios controlados por placebo, randomizados, de fase 2.

4.2. Péptidos y anticuerpos radioetiquetados

El cáncer de mama, próstata, pulmón, tiroides, y riñón, los linfomas y otros tumores desarrollan metástasis óseas por diseminación hematogena de las células neoplásicas y, además de los trazadores con afinidad ósea, se han propuesto una serie de radiofármacos específicos para ciertos tumores en el tratamiento de la diseminación metastásica [4.8]. Ya se ha establecido la efectividad clínica de los anticuerpos monoclonales para el tratamiento de los linfomas no Hodgkin. Sin embargo, una afectación significativa de la médula suele ser una contraindicación para la radioinmunoterapia, debido a la severa depresión medular que puede producirse al utilizar anticuerpos anti-CD 20, etiquetados con Y-90 o I-131, a causa de la alta energía de estos β -emisores (efecto indeseable de fuego cruzado). En la esfera de la terapia de radionucleidos para los péptidorreceptores, se dispone desde hace poco tiempo de varios radiofármacos, como por ejemplo, los análogos radioetiquetados de la somatostatina, como el Y-90-DOTATOC o el Lu-177-etiquetado DOTATATE para el tratamiento de los tumores neuroendocrinos [4.9]. Estos novísimos radiofármacos (ninguno de ellos se ha aprobado oficialmente hasta la fecha) han demostrado unas respuestas antitumorales significativas, sobre todo en lo tocante a las metástasis hepáticas y de los ganglios linfáticos o para el tratamiento de tumores primarios irsecables. Las metástasis óseas se observan con mucha frecuencia en los tumores neuroendocrinos avanzados, y en algunos pacientes llegan a provocar dolores agudos y mielocompresión. Los resultados preliminares en pacientes con metástasis óseas muy extendidas (por ejemplo, de paragangliomas o feocromocitomas que no captan el ¹³¹I-MIBG) han mostrado una mejora impresionante de los síntomas y una reducción del dolor óseo sin mielosupresión severa. Por ese motivo, pequeñas moléculas (como los péptidos o anticuerpos artificiales) etiquetados con emisores de rango de penetración corto beta, alfa o de electrones podrían ser menos mielotóxicos y, a buen seguro, más efectivos para la destrucción de células tumorales que los trazadores con afinidad por el hueso. El reto de incrementar la eficacia terapéutica de estos nuevos radiofármacos sigue en pie, con objeto de controlar y reducir la masa cancerosa y aliviar el dolor de las metástasis óseas, mediante el uso de diferentes protocolos en ensayos prospectivos (por ejemplo, dosis más altas, asociación con otros agentes quimioterapéuticos o combinación con radioterapia externa).

REFERENCIAS DEL CAPÍTULO 4

- [4.1] SRIVASTAVA, S.C., MEINKEN, G.E., RICHARDS, P., et al., The development and in vivo behavior of tin-containing radiopharmaceuticals I: chemistry, preparation and biodistribution in small animals, *Int. J. Nucl. Med. Biol.* **12** (1985) 167–174.
- [4.2] BISHAYEE, A., et al., Marrow sparing effects of ^{117m}Sn (4+) diethylenetriamine pentaacetic acid for radionuclide therapy of bone cancer, *J. Nucl. Med.* **41** (2000)2043–2050.
- [4.3] KRISHNAMURTHY, G.T., SWAILEM, F.M., SRIVASTAVA, S.C., et al., Tin-^{117m}(4)DTPA: pharmacokinetics and imaging characteristics in patients with metastatic bone pain, *J. Nucl. Med.* **38** (1997) 230–237.
- [4.4] ATKINS, H.L., MAUSNER, L.F., SRIVASTAVA, S.C., et al., Biodistribution of Sn-^{117m}(4)DTPA for palliative therapy of painful osseous metastases, *Radiology* **186** (1993) 279–283.
- [4.5] SRIVASTAVA, S.C., ATKINS, H.L., KRISHNAMURTHY, G.T., et al., Treatment of metastatic bone pain with tin-^{117m} stannic diethylenetriaminepentaacetic acid: a phase I/II clinical study, *Clin. Cancer Res.* **4** (1998) 61–68.
- [4.6] HENRIKSEN, G., BREISTØL, K., BRULAND, Ø.S., FODSTAD, Ø., LARSEN, R.H., Significant antitumor effect from bone-seeking, α -particle-emitting ²²³Ra demonstrated in an experimental skeletal metastases model, *Cancer Res* **62** (2002) 3120–3125.
- [4.7] HENRIKSEN, G., FISHER, D.R., ROESKE, J.C., BRULAND, O.S., LARSEN, R.H., Targeting of osseous sites with alpha-emitting ²²³Ra: comparison with the β -emitter ⁸⁹Sr in mice, *J. Nucl. Med.* **44** (2003) 252–259.
- [4.8] HOEFNAGEL, C.A., Metaiodobenzylguanidine and somatostatin in oncology: role in the management of neural crest tumors, *Eur. J. Nucl. Med.* **21** (1994) 561-581.
- [4.9] KWEKKEBOOM, D., KRENNING, E.P., DE JONG, M., Peptide receptor imaging and therapy, *J. Nucl. Med.* **41** (2000) 1704-1713.

CAPÍTULO 5. METODOLOGÍA PARA EL USO DE AMBAS MODALIDADES

El cuadro 5.1 representa el punto de vista consensuado del Comité de Consultores en Radioterapia y Medicina Nuclear para establecer una metodología que permita determinar cuándo y cómo utilizar las dos modalidades de tratamiento paliativo de las metástasis esqueléticas dolorosas en sus diferentes formas de presentación.

CUADRO 5.1. METODOLOGÍA PARA EL USO DE RADIOTERAPIA EXTERNA Y DE TERAPIA ÓSEA CON RADIONUCLEIDOS PARA EL TRATAMIENTO PALIATIVO DEL DOLOR ÓSEO METASTÁSICO

Indicación específica del paciente	Radioterapia externa	Terapia con radionucleidos
Tipos de metástasis:		
- Osteoblásticas	Sí	Sí
- Osteolíticas	Sí	No
- Tipo Mixto	Sí	Sí
Número de metástasis:		
- Solitaria	Sí, campo local	No
- Limitada	Sí, campo local	Sí, preferentemente con un T1/2 más largo
- Extensiva	Sí, campo amplio	Sí, preferentemente con un T1/2 más corto
Tipo de tumor	Todos	Todos, si hay metástasis osteoblásticas
Riesgo de fractura	Sí	No
Compresión medular	Sí	No
Supervivencia esperada:		
- Corta (<3 meses)	Sí	Sí, preferentemente con un T1/2 corto Sí, posible T1/2 más largo
- Larga (>6 meses)	Sí	

COLABORADORES EN LA REDACCIÓN Y REVISIÓN

Agarwal, J.P.	Tata Memorial Hospital (India)
Baum, R.P.	Zentralklinik Bad Berka (Alemania)
Hoefnagel, C.A.	Instituto Neerlandés del Cáncer (Países Bajos)
Hoskin, P.	Centro Mount Vernon para el Tratamiento del Cáncer (Reino Unido)
Kim, E.E.	Universidad de Texas (Estados Unidos de América)
Mariani, G.	Centro Regional de Medicina Nuclear, Universidad de Pisa Facultad de Medicina (Italia)
Rades, D.	Centro Médico de la Universidad, Hamburgo-Eppendorf (Alemania)
Stroobants, S.	Hospital Universitario Gasthuisberg (Bélgica)
Swangsilpa, T.	Universidad Mahidol, Hospital Ramathibodi (Tailandia)
van der Linden, Y.	Instituto de Radioterapia, Friesland (RIF) (Países Bajos)

Reunión de Consultores sobre tratamiento paliativo del dolor óseo por tecnologías nucleares,
Viena (Austria) 12 a 14 de diciembre de 2005

Reunión de Consultores sobre el uso de la radioterapia en la enfermedad metastásica ósea,
Viena (Austria) 12 a 14 de diciembre de 2005