

Radioterapia en el tratamiento de las metástasis óseas

N. FARRÉ BERNADÓ¹ Y M. ESTORCH CABRERA²

RESUMEN

Las metástasis óseas son la causa más frecuente de dolor en los pacientes afectos de cáncer. El papel de la radioterapia (RT) en el tratamiento de las metástasis óseas dolorosas está bien establecido y consigue tasas de control del dolor superiores al 75%. Las últimas revisiones sistemáticas no muestran diferencias en términos de control del dolor entre los fraccionamientos largos con multifracciones (MF) y las dosis únicas (DU), aunque la tasa de reirradiaciones sea mayor en las DU. Las actuales técnicas de RT permiten administrar tratamientos cada vez más precisos y eficaces y menos tóxicos.

Palabras clave: Metástasis óseas. Paliación. Radioterapia.

ABSTRACT

Bone metastases are the most common cause of cancer-related pain. The role of radiotherapy (RT) for palliation of painful bone metastases has been well established and achieves rates of pain relief in over 75% of patients. In the latest systematic reviews, there were no significant differences in complete and overall pain relief between single fraction (SF) and multiple fractions (MF), even though re-treatment rates were higher in patients treated with SF. Current radiotherapy techniques allow the administration of more accurate and less toxic treatments. (DOLOR. 2014;29:53-9)

Corresponding author: Núria Farré Bernadó, nfarre@santpau.cat

Key words: Bone metastases. Palliation. Radiotherapy.

¹Servicio de Oncología Radioterápica

²Servicio de Medicina Nuclear

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Barcelona

Dirección para correspondencia:

Núria Farré Bernadó

E-mail: nfarre@santpau.cat

INTRODUCCIÓN

Las metástasis óseas, una de las manifestaciones más comunes en pacientes oncológicos, afectan aproximadamente a un 30% de los pacientes en el transcurso de su enfermedad, y constituyen una de las primeras causas de morbilidad y deterioro de la calidad de vida de los pacientes oncológicos. Entre sus manifestaciones más comunes destacan la aparición de dolor, la compresión medular, la hipercalcemia y las fracturas patológicas.

La presencia de metástasis óseas puede asociarse a cualquier tipo de cáncer, aunque aparecen con mayor frecuencia en el cáncer de mama, próstata o pulmón. La localización más habitual es la columna vertebral, seguida de la pelvis y los huesos largos.

Debido a la complejidad de esta enfermedad, el correcto abordaje terapéutico debe ser realizado por un equipo multidisciplinar, que ha de incluir a oncólogos médicos, Unidades de Curas Paliativas, traumatólogos, radiólogos intervencionistas y oncólogos radioterápicos, puesto que habitualmente se requiere la intervención de diferentes especialistas para conseguir una correcta paliación del dolor.

Uno de los principales y más eficaces tratamientos de las metástasis óseas, cuyo uso se remonta a principios del siglo XX, es la RT. El objetivo primordial es el alivio del dolor y de la sintomatología neurológica si está presente, además de evitar o demorar en el tiempo la aparición de complicaciones ortopédicas o neurológicas secundarias a la metástasis.

MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción de las radiaciones ionizantes como terapia antiálgica es multifactorial; están implicados factores mecánicos, químicos, inmunológicos y radiobiológicos.

En primer lugar, sus efectos se relacionan con un fenómeno puramente mecánico de disminución de la masa tumoral, descompresión del periostio y disminución de la infiltración de los receptores nociceptivos, con la consecuente mejoría del dolor¹. También se producen otros mecanismos, como la liberación de sustancias químicas e inhibidores de las prostaglandinas, como la prostaglandina E2 (PGE2), mediadora de la respuesta dolorosa². Algunos estudios han demostrado también una relación directa entre el efecto antiálgico,

la radiosensibilidad tumoral y la dosis de irradiación³, de forma que se pueden establecer tres subgrupos de tumores según la radiosensibilidad tumoral:

- Tumores radiosensibles: tumores hematológicos (linfomas, mielomas).
- Tumores radiorresistentes: melanoma, hipernefroma y osteosarcoma.
- Tumores de radiosensibilidad intermedia: de pulmón, de mama, de próstata.

A pesar de la conocida diferente radiosensibilidad tumoral, las actuales técnicas de RT, con hipofraccionamientos extremos, superiores a los 10 Gy por fracción (Fx) y que pueden llegar hasta los 24 Gy por Fx, parecen vencer las diferencias radiobiológicas intrínsecas de algunos tumores clásicamente radiorresistentes, como el renal o los sarcomas.

INDICACIONES

El tratamiento radioterápico de las metástasis óseas tiene diversos objetivos: mejoría del dolor, prevención de fracturas patológicas, consolidación de fracturas patológicas sometidas a tratamiento ortopédico y evitar complicaciones neurológicas por invasión del espacio epidural como la compresión medular.

Las indicaciones del tratamiento radioterápico en las metástasis óseas son las siguientes:

- Metástasis óseas asintomáticas: lesiones óseas no dolorosas pero que presentan riesgo de complicación, ya sea porque afectan a huesos largos que soportan carga y tienen riesgo de fractura pero en las que no es necesario el tratamiento ortopédico, ya sea por tratarse de lesiones en cuerpos vertebrales que presenten riesgo de compresión medular.
- Metástasis óseas sintomáticas: este subgrupo supone el mayor número de indicaciones de tratamiento radioterápico paliativo y corresponde a lesiones óseas en las que el dolor no puede ser controlado de forma adecuada farmacológicamente, o bien cuando las dosis necesarias de analgésicos pueden interferir en la calidad de vida del paciente.
- Compresión medular: la invasión del canal medular como consecuencia de una metástasis ósea vertebral es una indicación de tratamiento radioterápico urgente; para que tenga una mayor eficacia es imprescindible que se administre en las primeras 24-48 h del inicio de la clínica neurológica y siempre que no exista una inestabilidad

vertebral radiológica, en cuyo caso debería valorarse un tratamiento quirúrgico de forma preferente.

- Tratamiento adyuvante a la cirugía ortopédica: la RT postoperatoria incrementa significativamente el control local de la metástasis, mejorando el dolor y demorando su reaparición en la zona afectada⁴. Debe efectuarse a partir del 7.º-10.º día después de la intervención, para evitar infecciones y dehiscencias de sutura.

RADIOTERAPIA: TIPOS DE IRRADIACIÓN, DOSIS Y FRACCIONAMIENTO

La RT es una herramienta terapéutica, cuyo uso se remonta a principios del siglo XX, que ha experimentado un extraordinario desarrollo en la última década, gracias a las mejoras en las técnicas de imagen y programas informáticos, y al desarrollo de una nueva era de aceleradores lineales que permiten una administración cada vez más precisa de la RT, tanto cuando su aplicación es con intención curativa como cuando es paliativa (Fig. 1).

Actualmente la planificación de la RT es tridimensional, mediante la realización de una tomografía computarizada (TC) localizada en la zona a tratar, que se realiza en una posición cómoda y reproducible para el paciente. Las imágenes obtenidas en la TC son enviadas a una estación de trabajo donde se definen los volúmenes a tratar y los órganos de riesgo que se deben preservar. Una vez definidos los volúmenes, se procede a la fase dosimétrica en la que se diseña la distribución de dosis óptima de RT con el objetivo de obtener la mejor irradiación del volumen tumoral preservando al máximo las estructuras próximas (Figs. 2 y 3).

La RT tiene un efecto antiálgico, ampliamente reconocido en el campo de la paliación de las metástasis



Figura 1. Acelerador lineal de electrones; paciente en posición de tratamiento.

óseas; consigue una mejora significativa del dolor en un 50-80% de los casos y su desaparición completa en la zona tratada en más de una tercera parte de los pacientes⁵, con una duración mayor de seis meses en más del 50% de ellos. Esta mejoría puede iniciarse a las 48-72 h del inicio del tratamiento, aunque en un porcentaje significativo de pacientes suele aparecer entre la primera y la tercera semanas posteriores a la finalización del tratamiento radioterápico.

Actualmente, la toxicidad atribuible a la RT, gracias a la mejora en las técnicas de planificación, aparece sólo en la zona tratada, depende de los órganos que se encuentren próximos a la lesión y en el 90% de los casos es leve y transitoria. Mientras que en el tratamiento de una extremidad sólo es esperable un leve eritema cutáneo, en la irradiación de una lesión pélvica lo es una enteritis o cistitis de grado I-II transitoria. Sólo el 10% de los pacientes tratados presentan una toxicidad \geq grado III. La toxicidad suele aparecer durante la segunda semana de la irradiación y desaparece a los 7-10 días de la finalización del tratamiento.



Figura 2. Metástasis ósea en el sacro: definición del volumen a tratar y distribución de la dosis de RT.

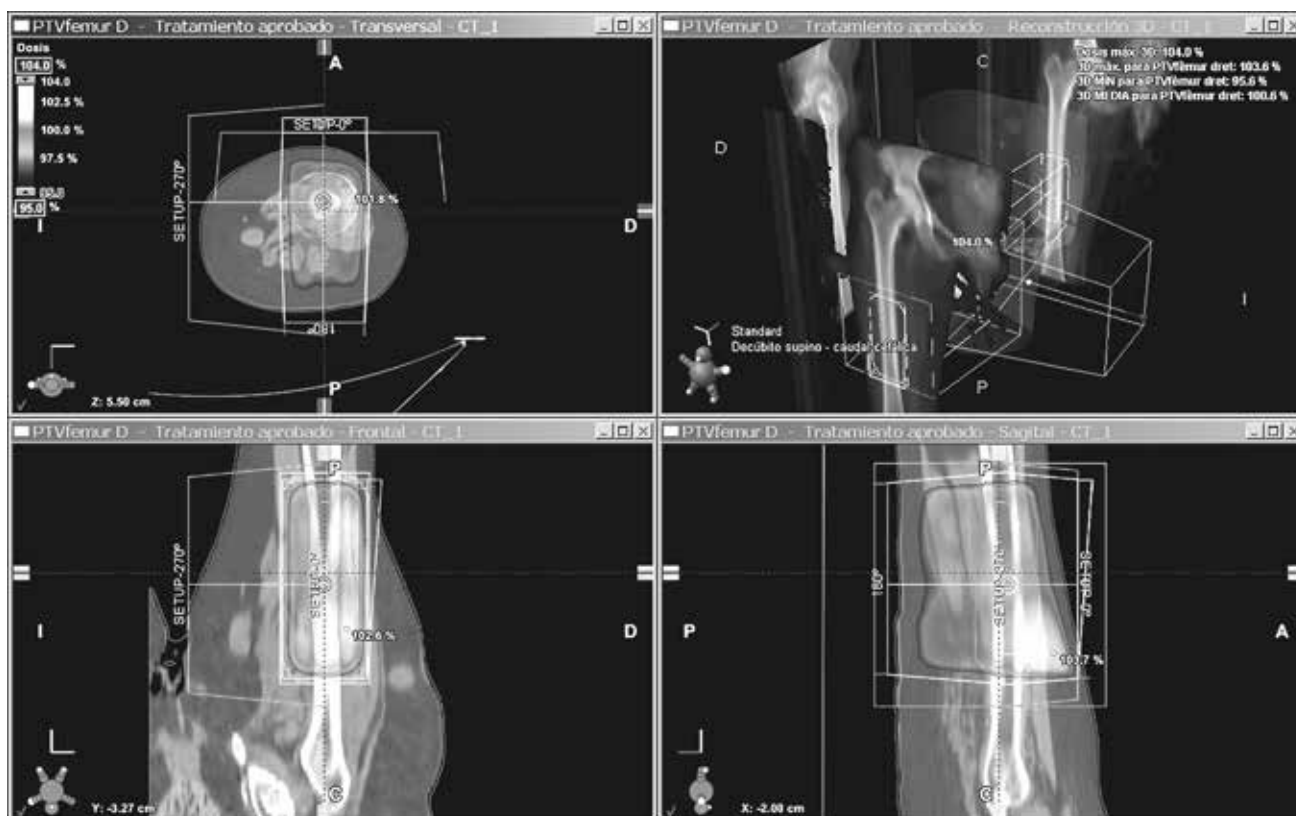


Figura 3. Metástasis ósea en el fémur: distribución de la dosis de RT.

Radioterapia externa mediante campos localizados

La RT externa localizada exclusivamente en el área afecta es la forma más frecuente de administración de RT en metástasis óseas y supone más del 50% de todos los tratamientos paliativos que se realizan en un Servicio de Oncología Radioterápica.

A pesar de que el uso de RT en el tratamiento de las metástasis óseas se remonta a principios del siglo XX, no existe un consenso en cuanto al esquema de tratamiento más adecuado, por lo que se utilizan tanto pautas largas como esquemas concentrados de RT, que presentan todos resultados similares en cuanto a paliación.

El esquema de administración de la RT, entendiéndose por ello el número de sesiones de RT y la dosis por sesión, ha sido largamente analizado en la literatura mediante numerosos estudios retrospectivos y prospectivos aleatorios, que no han permitido establecer cuál es el mejor esquema de tratamiento y que han mostrado equivalencia en el control del dolor entre los fraccionamientos largos con MF de 30 Gy en 10 Fx o 20 Gy en 5 Fx y la DU de 8 Gy, con una baja

toxicidad en todos los casos⁴⁻⁶. Los estudios coinciden en el hecho de que los fraccionamientos largos se asocian a una menor necesidad de reirradiación respecto a los casos de DU, en que el porcentaje es mayor, y, por tanto, debe considerarse la situación oncológica y personal de cada paciente para decidir el fraccionamiento más apropiado (Tabla 1).

El reciente metaanálisis publicado por Chow, et al. en 2012¹³ analizó 25 estudios prospectivos aleatorios en que se comparaba la DU con la MF, y se observó una equivalencia en el porcentaje de respuesta completa en términos de desaparición del dolor del 23 versus 24%, mientras que el análisis global del porcentaje de respuesta completa más respuesta parcial fue del 60% para la DU frente al 61% de la MF, por lo que se llegó a la conclusión de que, ante la igualdad de la respuesta, la DU debería ser el tratamiento estándar para el control del dolor en las metástasis no complicadas. La guía de práctica clínica de la *American Society for Radiation Oncology* (ASTRO)⁴ para el tratamiento radioterápico de las metástasis óseas, publicada en 2011, llegó a las siguientes conclusiones:

Tabla 1. Estudios prospectivos aleatorios

Estudio	N.º pacientes	Fraccionamiento*	% Mejora dolor	% Respuesta completa	Reirradiación
Nielsen, et al. ⁷ (1998)	241	8 Gy/1 Fx	62%	15%	21%
		20 Gy/4 Fx	71%	15%	12%
Jeremic, et al. ⁸ (1998)	327	4 Gy/1 Fx	59%	21%	42%
		6 Gy/1 Fx	73%	27%	44%
		8 Gy/1 Fx	78%	32%	38%
Bone Pain Trial Working Party ⁹ (1999)	775	8 Gy/1 Fx	78%	57%	23%
		20 Gy/5 Fx	78%	58%	10%
		30 Gy/10 Fx	78%	58%	10%
Hartsell, et al. ¹⁰ (2005)	898	8 Gy/1 Fx	66%	15%	18%
		30 Gy/10 Fx	66%	18%	9%
Roos, et al. ¹¹ (2005)	272	8 Gy/1 Fx	53%	26%	29%
		20 Gy/5 Fx	61%	27%	24%
Foro, et al. ¹² (2008)	160	8 Gy/1 Fx	75%	15%	28%
		30 Gy/10 Fx	86%	13%	2%

*Gy es la unidad de medida de la irradiación.

- Existe equivalencia en cuanto a control del dolor con esquemas de tratamiento de 30 Gy/10 sesiones, 20 Gy/5 sesiones o 8 Gy/1 sesión, tanto en lesiones vertebrales como en huesos largos.
- No existen diferencias en cuanto a toxicidad entre los distintos esquemas de tratamiento.
- El porcentaje medio de reirradiación es del 8% en fraccionamientos largos y del 20% en las DU de 8 Gy.
- La cirugía, los radioisótopos, los bifosfonatos o la vertebroplastia no obvian la necesidad de RT en metástasis óseas dolorosas.
- La *stereotactic body radiotherapy* (SBRT), en metástasis vertebrales, cuyo uso debe limitarse a pacientes oligometastásicos y dentro de ensayos clínicos, presenta resultados prometedores.

Irradiación hemicorporal

La irradiación hemicorporal es una técnica de RT indicada en pacientes con metástasis óseas dolorosas múltiples, localizadas en un mismo hemicuerpo, que permite administrar una dosis eficaz en un volumen corporal grande.

El volumen de tratamiento de RT en el caso del hemicuerpo superior está limitado por la línea umbilical, excluyendo habitualmente el cráneo, y en el hemicuerpo inferior va de la línea umbilical hasta las rodillas. Estos volúmenes limitan dos porciones orgánicas con una reserva hematopoyética equilibrada.

La dosis recomendada en esta técnica es de 6 Gy para el hemicuerpo superior, con el fin de minimizar

el riesgo de neumonitis, y de 8 Gy para el hemicuerpo inferior. La toxicidad derivada de esta técnica es mínima, y la más relevante es la hematológica, que puede presentarse hasta en un 20% de los casos y que se manifiesta por una leucopenia y trombopenia cuya gravedad y duración dependen de la reserva hematopoyética del paciente. Otras toxicidades descritas son la elevación transitoria de las enzimas hepáticas, náuseas, vómitos o diarrea, todas de carácter leve o moderado y transitorias.

Los resultados obtenidos con estas técnicas muestran una tasa de respuestas en términos de mejoría del dolor de hasta el 90% en cáncer de mama y próstata, que son los tumores en los que se han obtenido mejores resultados. Esta mejoría es significativa ya a las 72 h del procedimiento, y su efecto paliativo se prolonga en el tiempo. La *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) publicó un estudio en fase III para valorar el beneficio de la irradiación hemicorporal en el tratamiento de las metástasis óseas múltiples después de la irradiación localizada, y se observó un incremento en el tiempo libre de progresión ósea de 12.6 meses en el grupo de RT localizada seguida de irradiación hemicorporal *versus* 6.3 meses en el grupo de RT localizada exclusiva¹⁴.

Aunque el uso de esta técnica está limitado a casos muy concretos de metástasis óseas múltiples en un mismo hemicuerpo, presenta unos buenos resultados cuando existe una correcta selección del paciente.

Stereotactic body radiotherapy

La SBRT es una técnica de alta precisión en RT que permite irradiar un volumen tumoral pequeño con

una elevada dosis de RT, administrada en una DU de 16 a 24 Gy, o bien mediante MF, de 2-10 sesiones, con dosis totales de 20-48.5 Gy (8 Gy × 3; 6 Gy × 5; 4 Gy × 5; 9 Gy × 3). Estas elevadas dosis de irradiación pueden administrarse de forma segura gracias a la posibilidad de modular múltiples haces de irradiación con técnicas de *intensity modulation of radiation therapy* (IMRT), que permiten una elevada conformación de la dosis en el área a tratar con una rápida caída de dosis fuera de la lesión, obteniendo una elevada eficacia terapéutica y una mínima toxicidad. Para un correcto control de calidad de esta técnica es imprescindible disponer de técnicas de control de imagen en tiempo real durante el tratamiento, llamadas *image-guided radiotherapy* (IGRT).

La principal ventaja de la SBRT frente a la RT convencional es el mejor y más rápido control del dolor: el 80%-90% de los pacientes tienen el dolor controlado en menos de una semana. La SBRT presenta también una ventaja radiobiológica en histologías clásicamente radorresistentes como los sarcomas, los hipernefomas o los melanomas, en los que se consiguen cifras de control del dolor de entre el 75 y el 87%. Uno de los resultados más relevantes y novedosos de la SBRT frente a la RT convencional es que ha mostrado un control tumoral de hasta el 90% en el área tratada, dato especialmente importante en pacientes oligometastásicos, en los que la SBRT puede potencialmente incrementar la supervivencia, siendo en la actualidad uno de los tratamientos de elección en pacientes oligometastásicos óseos¹⁵⁻¹⁷.

Tratamiento metabólico

El tratamiento metabólico o con radiofármacos, con enfoque multidisciplinar, está indicado en la paliación del dolor por enfermedad ósea diseminada cuando la quimioterapia ha perdido su efectividad, la RT no es de elección por su acción únicamente local y la analgesia con opiáceos requiere dosis tan elevadas que limita la calidad de vida de los pacientes.

El tratamiento metabólico del dolor por metástasis óseas ejerce su acción tanto a nivel sistémico, gracias a la capacidad de los radiofármacos para unirse a todas las estructuras óseas, como local, por su capacidad de incorporarse selectivamente en las lesiones metastásicas, permaneciendo en éstas prolongadamente, con una eficacia terapéutica elevada y una toxicidad mínima.

Entre los radiofármacos que se han desarrollado a lo largo de los últimos años actualmente destacan el estroncio-89 (⁸⁹Sr), el samario-153 (¹⁵³Sm) y el radio-223 (²²³Ra). Estos radiofármacos reúnen las características

idóneas para ser utilizados para tratar el dolor óseo metastásico: son emisores de partículas β (⁸⁹Sr, ¹⁵³Sm) o α (²²³Ra), presentan una distribución similar a la de los radiotrazadores diagnósticos utilizados para la gammagrafía ósea y se incorporan selectiva y prolongadamente a las metástasis óseas en comparación con el hueso sano¹⁸⁻²⁰.

En líneas generales, los criterios de inclusión que deben cumplir los pacientes candidatos a tratamiento metabólico son: evidencia gammagráfica reciente de diseminación metastásica ósea, dolor óseo por metástasis y niveles correctos de plaquetas, leucocitos, hemoglobina, bilirrubina y creatinina séricas, así como una esperanza de vida superior a dos meses. Entre los criterios de exclusión, aparte de no cumplir con los anteriores, destaca el tratamiento quimioterápico o radioterápico las seis semanas anteriores (aunque es relativo, por su acción solamente a nivel local) o, de forma no estricta, la hormonoterapia ocho semanas antes¹⁸.

El inicio de la disminución o desaparición del dolor depende del radiofármaco empleado, pero oscila entre días y semanas, con una duración de respuesta de entre dos y seis meses. El efecto adverso que se debe controlar es la mielotoxicidad, que en la mayoría de pacientes es transitoria y bien tolerada²⁰.

El tratamiento metabólico del dolor por metástasis óseas, muchas veces infrautilizado, es efectivo, seguro y bien tolerado. En los últimos años se está investigando la posibilidad de utilizarlo combinado con otros tratamientos con el fin de mejorar y prolongar su efecto antiálgico o incluso tratar las metástasis antes de que aparezca el dolor, para retrasar su aparición²¹.

CONCLUSIONES

La irradiación paliativa en sus múltiples modalidades (RT localizada, irradiación hemicorporal, SBRT y tratamiento metabólico) es una terapia analgésica eficaz en el abordaje de las metástasis óseas, ofrece un buen control del dolor en más del 75% de los pacientes, puede evitar complicaciones neurológicas y presenta una baja tasa de toxicidad. Ante la igualdad de resultados entre los distintos tipos de fraccionamientos, las guías de práctica clínica internacionales recomiendan utilizar DU o fraccionamientos cortos en el tratamiento de las metástasis óseas. Las terapias metabólicas como el ⁸⁹Sr, el ¹⁵³Sm o el ²²³Ra también son una excelente herramienta que debe integrarse en el tratamiento multidisciplinar del dolor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Poulson HS, Nielsen OS, Klee M, et al. Palliative irradiation of bone metastases. *Cancer Treat Rev.* 1989;16:41-8.
2. Algara M, Valls A, Ruiz V, Jaume M, Lacruz M, Foro P. Irradiación hemicorporal. Eficacia paliativa y factores predictivos de respuesta en 79 procedimientos. *Med Clin.* 1994;103:85-8.
3. Garmatis CI, Chu FCH. The effectiveness of radiation therapy in the treatment of bone metastases from breast cancer. *Radiology.* 1978;3:40-51.
4. Lutz S, Berk L, Chang E, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *IJROBP.* 2011;70(4):965-76.
5. Chow E, Harris K, Fan G, et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: A systematic review. *J Clin Oncol.* 2007;25:1423-36.
6. Sze WM, Shelley M, Held I, Mason M. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy - a systematic review of the randomised trials. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD004721.
7. Nielsen O, Bentzen S, Sandberg S, et al. Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. *Radiother Oncol.* 1998;47:233-40.
8. 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.* 1998;42:161-7.
9. 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomised comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up. Bone Pain Trial Working Party. *Radiother Oncol.* 1999;52(2):111-21.
10. Hartsell W, Kanski A, Scott C, et al. Randomized trial of short versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. (RTOG 97-14). *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:798-804.
11. Roos D, Turner S, O'Brien P, et al. Randomized trial of 8Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.05). *Radiother Oncol.* 2005;75:54-63.
12. Foro P, Fontanals A, Galceran J, et al. Randomized clinical trial with two palliative radiotherapy regimens in painful bone metastases: 30 Gy in 10 fractions compared with 8 Gy in single fraction. *Radiother Oncol.* 2008;89:150-5.
13. Chow E, Zeng L, Salvo N, et al. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol.* 2012;24:112-24.
14. Poulter CA, Cosmatos D, Rubin P, et al. A report of RTOG 8206: A Phase III study of whether the addition of single dose hemibody irradiation to standard fractionated local field irradiation alone in the treatment of symptomatic osseous metastases. *Int J Radiat Oncol Biol.* 1992;23:207-14.
15. Guckenberger M, Sweeney R, Flickinger JC, et al. Clinical practice of image-guided spine radiosurgery-results from an international research consortium. *Radiat Oncol.* 2011;6:172.
16. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, Welch WC. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution. *Spine.* 2007;32:193-9.
17. Greco C, Zelesfsky MJ, Lovelock M, et al. Predictors of local control after single-dose stereotactic image-guided intensity-modulated radiotherapy for extracranial metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79:1151-7.
18. Bodei L, Lam M, Chiesa C, et al. EANM procedure guideline for treatment of refractory metastatic bone pain. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35(10):1934-40.
19. Brady D, Parker CC, O'Sullivan JM. Bone-targeting radiopharmaceuticals including radium-223. *Cancer J.* 2013;19(1):71-8.
20. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alphaemitter Radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369:213-23.
21. Papatheofanis FJ, Najib MM. Bonemarrowrecovery following use of systemic ¹⁵³Sm-lexidronam and ⁸⁹Sr-chloride for bone palliation after myelosuppressive therapy. *Int J Radiat Biol.* 2009;85:448-53.