Tratamiento médico de las metástasis óseas

12

C. Valverde, M. Arumí, R. Morales-Barrera, C. Ortíz-Velez, F. J. Ros, N. M. Díaz-Mejía, M. González-Rodríguez, A. Navarro-Mendivil

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de las metástasis (M1) óseas no es una cuestión despreciable, ya que tanto la incidencia (la metástasis es el tumor óseo más frecuente en el adulto) como su impacto en la supervivencia y calidad de vida del paciente son muy importantes. Aunque la incidencia clínica de las M1 óseas es del 15-20 % de los pacientes con cualquier cáncer, estas cifras están aumentando, debido al incremento de la esperanza de vida. Por otro lado, esta incidencia va a depender de algunos factores, como el tipo de tumor, siendo más frecuentes en cáncer de mama, próstata, pulmón, tiroides y riñón.

Las complicaciones secundarias de las metástasis óseas son dolor, empeoramiento del estado funcional (*performance status*) y de la calidad de vida, y eventos óseos o eventos relacionados con el esqueleto (SRE), que son los que requieren tratamiento con radioterapia o cirugía en el hueso, fracturas patológicas, compresión medular e hipercalcemia.

En cuanto al planteamiento terapéutico de las metástasis óseas, como el del resto de la patología neoplásica, a día de hoy es multidisciplinar, siendo esencial la coordinación entre cirujanos ortopédicos, oncólogos, anatomopatólogos, radiólogos intervencionistas y especialistas en el tratamiento del dolor.

Antes de planificar nuestra estrategia terapéutica debemos tener presente cuáles son los objetivos del mismo y realizar una valoración individual del paciente.

Los objetivos globales del tratamiento son, en primer lugar, aliviar los síntomas (principalmente, el dolor), mejorando así la calidad de vida del paciente; en segundo lugar, recuperar la función de una forma rápida y duradera para conseguir la mayor autonomía posible, y por último, frenar la progresión de la enfermedad y aumentar la supervivencia disminuyendo las complicaciones futuras.

En cuanto a la valoración individualizada, habremos de tener en cuenta por un lado aspectos locales que condicionarán los síntomas y riesgo de fractura y por otro, aspectos globales, que condicionarán la probabilidad de respuesta y la supervivencia del paciente, sin olvidar el deseo del propio paciente (**Tabla 12-1**).

Tabla 12-1. Factores que deben valorarse de manera multidisciplinar en el diseño del plan terapéutico de un paciente con metástasis óseas

Factores locales	Factores globales
Localización	Estado general (ECOG/Índice de Karnofsky)
Tamaño	Comorbilidades-edad
Extensión	Carga tumoral: número y localización de metástasis
Riesgo de fractura	Tipo de tumor primario
1 o varias lesiones	Tratamientos previos
	Presencia de biomarcadores/ alteraciones moleculares pronósticas y predictivas

Con ello en mente, podremos decidirnos entre las distintas opciones disponibles o una combinación de varias: cirugía, embolización, técnicas de destrucción ósea, radioterapia, tratamientos sistémicos y tratamiento médico del dolor.

Así, en los pacientes con buen estado general (ECOG 0-1, Índice de Karnofski > 70 %, **Tabla 12-2**) y con baja carga de enfermedad, número de tratamientos previos y diferentes opciones posteriores disponibles y, por tanto, mayor supervivencia esperable (> 1 año), vamos a ser más agresivos localmente hablando (resecciones amplias, colocación de prótesis, etc.), mientras que en los pacientes con supervivencias estimadas <3 meses, seremos más conservadores tanto en el tratamiento local como en el sistémico. El índice de Tokuhashi, diseñado para lesiones vertebrales, a pesar de tener un valor predictivo limitado (66 %, ya que no contempla muchos de los más recientes avances terapéuticos ni los marcadores moleculares) es una herramienta útil a la hora de realizar una categorización pronóstica en los pacientes en los que se plantea un tratamiento quirúrgico y ayudar así en la toma de decisiones.[1] (**Tabla 12-3**)

Tabla 12-2. Estado general: Índice de Karnofsky (IK)

IK 100 %	El paciente está normal. No se queja. No hay evidencia de enfermedad
IK 90 %	Puede realizar una actividad normal. Hay signos o síntomas leves de enfermedad
IK 80 %	Realiza la actividad normal con esfuerzo. Hay algunos signos o síntomas de enfermedad
IK 70 %	Se ocupa de sí mismo, pero es incapaz de llevar una actividad normal o realizar un trabajo activo
IK 60 %	Necesita asistencia ocasional, pero es capaz de atender a la mayoría de sus necesidades
IK 50 %	Necesita mucha asistencia y cuidados médicos frecuentes
IK 40 %	Está incapacitado. Necesita cuidados y asistencia especial
IK 30 %	Está gravemente incapacitado. Está indicada la hospitalización, aunque la muerte no es inminente
IK 20 %	Es necesaria la hospitalización. Está muy enfermo. Necesita tratamiento activo de soporte
IK 10 %	Está moribundo. Progresa rápidamente hacia el desenlace final
IK 0 %	Muerte

Tabla 12-3. Puntuación de Tokuhashi

Estado funcional	Malo (Karnofsky 10-40 %)	0
	Moderado (Karnofsky 50-70 %)	1
	Bueno (Karnofsky 80-100 %)	2
Nº de metástasis óseas extraespinales	≥ 3	0
	1-2	1
	0	2
Nº de metástasis óseas en cuerpo vertebral	≥ 3	0
	1-2	1
	0	2
Metástasis viscerales	Irresecables	0
	Resecables	1
	Ninguna	2
Localización del tumor primario	Pulmón, estómago, páncreas, esófago, vejiga, osteosarcoma	0
	Hígado, vesícula biliar, desconocido	1
	Otros	2
	Riñón, útero	3
	Recto	4
	Tiroides, próstata, mama, carcinoide	5
Parálisis espinal	Completa	0
	Incompleta	1
	Ninguna	2
Puntuación total	**Supervivencia**	
0-8	< 6 meses	
9-11	6-12 meses	
12-15	>1 año	

GENERALIDADES DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO

En este capítulo nos centraremos en los tratamientos sistémicos con actividad antitumoral, que a modo general incluyen (**Tabla 12-4**):

- **Quimioterapia**. Puede administrarse por vía intravenosa o por vía oral. Los tumores malignos se caracterizan porque sus células tienen modificado el mecanismo habitual de división, por lo que comienzan a dividirse descontroladamente e invaden y afectan los

Tabla 12-4. Tratamientos médicos disponibles

Tratamientos médicos	
Quimioterapia	Alquilantes
	Antimetabolitos
	Antibióticos antitumorales
	Inhibidores de la topoisomerasa
	Alcaloides vegetales
	Otros
Hormonoterapia	
Terapia dirigida	Moléculas pequeñas: inhibidores de tirosina cinasa (imatinib, pazopanib)
	Anticuerpos monoclonales: Bevacizumab, Herceptin
Inmunoterapia	Anticuerpos monoclonales
	Inmunoterapia no específica: interferones, interleucinas
	Terapia celular: células CAR-T
	Vacunas
	Virus oncolíticos
Fármacos antirresortivos	Bifosfonatos: pamidronato, ácido zoledrónico
	Denosumab
Radiofármacos	

órganos vecinos y a distancia. Estos fármacos tienen la desventaja de que actúan tanto sobre células cancerosas (efecto tumoral buscado) como sobre células normales (efectos secundarios), si bien estas últimas, al tener sus mecanismos de reparación intactos, pueden recuperarse mejor. Los distintos antineoplásicos pueden actuar por diferentes mecanismos para eliminar a las células tumorales:

- Los *alquilantes* impiden la reproducción celular, al dañar al ADN, y pueden actuar en cualquier momento del ciclo celular. A este grupo pertenecen algunos fármacos, como ifosfamida, cisplatino, oxaliplatino o trabectedina, utilizados para el tratamiento del cáncer de pulmón, vejiga, mama, ovario, colon o sarcomas.
- Los *antimetabolitos* son muy similares a sustancias normales que se encuentran dentro de la célula, como el ácido fólico. Cuando las células incorporan estas sustancias para formar ADN y ARN pierden la capacidad de dividirse (actúan en fases concretas del ciclo celular, son específicos de ciclo). Algunos fármacos, como 5-fluorouracilo, capecitabina, metotrexato o gemcitabina, se usan para tratar cáncer de mama, de ovario o del tracto intestinal.
- Los *antibióticos antitumorales* interfieren con las enzimas que participan en la replicación de ADN durante el ciclo celular. Son específicos de ciclo celular. Ejemplos de ellos son las antraciclinas, que tienen la particularidad de que son cardiotóxicas cuando se sobrepasan determinadas dosis acumuladas de por vida, lo que obliga a limitarlas. Es frecuente su uso en cáncer de mama o sarcomas.
- Los *inhibidores de la topoisomerasa* interfieren con las enzimas topoisomerasa I y II, que ayudan a separar las hebras de ADN para que se puedan copiar. Algunos de estos fármacos son irinotecán, topotecán y etopósido, que se usan para tratar leucemias, cáncer de pulmón, de ovario, gastrointestinal, colorrectal, pancreático y sarcomas.

- **Alcaloides vegetales**. Son derivados de plantas que reaccionan contra las células cancerosas. Entre ellos se encuentran paclitaxel, docetaxel y vincristina.

- **Hormonoterapia**. Funciona haciendo que las células cancerosas no puedan utilizar la hormona que necesitan para crecer o evitando que el cuerpo produzca la hormona. Esto es especialmente útil en el cáncer de mama (antiestrógenos como tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa) o de próstata (antiandrógenos clásicos, como bicalutamida, y de nueva generación, como enzalutamida, abiraterona y apalutamida).

- **Tratamientos dirigidos**. Actúan bloqueando proteínas o receptores específicos que tienen algunas células cancerosas y que o no se encuentran o, al menos, se encuentran en menor proporción o limitados a determinados tejidos normales, lo que reduce los efectos secundarios. El primero de ellos fue imatinib (inhibidor de *kit*), que se utiliza en GIST (tumores del estroma gastrointestinal) y leucemias, pero al que han seguido antiangiogénicos (como pazopanib o sunitinib) que han cambiado el tratamiento del cáncer renal, entre otros, o los inhibidores de EGFR (*epidermal growth factor receptor*), en cáncer de colon o pulmón.

- **Inmunoterapia**. Utiliza sustancias producidas por el cuerpo o fabricadas en un laboratorio para mejorar o restaurar la función del sistema inmunitario. Existen diferentes tipos:
  - *Anticuerpos monoclonales*. Pueden utilizarse como terapias dirigidas para reconocer una proteína (bevacizumab reconoce al VEGFR (*vascular endothelial growth factor receptor*) en cáncer de colon o renal) o para "señalar" a las células cancerosas para que el sistema inmunitario pueda encontrarlas y destruirlas o liberar los frenos del sistema inmunitario, los llamados *immune checkpoints* o puntos de control inmunitarios. Muchos tipos de cáncer utilizan estas vías para evadir el sistema inmunitario y los fármacos capaces de bloquear los *immune checkpoints* PD-1/PD-L1 o CTLA-4 (nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, etc.) han revolucionado el tratamiento de muchos pacientes con melanoma, cáncer de pulmón o vejiga.
  - *Inmunoterapias no específicas*, como los interferones o interleucinas (IL-2), que han ido perdiendo terreno en favor de otros tratamientos.
  - *La terapia con virus oncolíticos* es una terapia local que consiste en inyectar virus genéticamente modificados en el tumor, donde se reproducen, matando a las células tumorales. A medida que las células mueren, liberan antígenos que activan al sistema inmune del paciente y hacen que se dirija a todas las células cancerosas del cuerpo que tengan esos mismos antígenos. T-VEC es una versión genéticamente modificada del virus del herpes simple que causa herpes labiales, aprobada en EE. UU. para tratar el melanoma.
  - *En la terapia con células T* se extraen células T de la sangre del paciente (aféresis) y se modifican en un laboratorio para que tengan proteínas específicas denominadas receptores que permiten que las células T reconozcan a las células cancerosas. Posteriormente, las células T modificadas se cultivan en el laboratorio y se vuelven a inyectar al paciente, donde viajan por el organismo y destruyen las células cancerosas. Un ejemplo de este tipo de tratamiento son las CAR-T (chimeric antigen receptor-T cells).
  - Las *vacunas* contra el cáncer exponen al sistema inmunitario a un antígeno. Esto provoca que el sistema inmunitario reconozca y destruya ese antígeno o los materiales relacionados.

Tratamientos de regeneración ósea (antirresortivos)

- **Bifosfonatos**. Son una versión sintética de un componente natural llamado pirofosfato. Producen inhibición de la actividad osteoclástica (destructora) y favorecen la diferenciación osteoblástica (formadora).[2] Son útiles en el tratamiento de la osteoporosis y de la enfermedad de Paget, pero también en el tratamiento de las metástasis óseas. Los más utilizados en el tratamiento del cáncer son el pamidronato y el ácido zoledrónico (AZ) intravenoso. En un metanálisis de 18 ensayos aleatorizados, en

los que se compararon diferentes bifosfonatos frente a placebo o entre ellos en pacientes con metástasis óseas[3] (principalmente, con cáncer de mama), los bifosfonatos demostraron reducir significativamente el índice de fracturas patológicas vertebrales, de fracturas no vertebrales y fracturas combinadas, y las indicaciones de radioterapia y de hipercalcemia, y en el caso de los intravenosos, un retraso en el primer evento óseo. No disminuyó el número de cirugías ortopédicas ni la aparición de compresión medular ni mejoró la supervivencia. En estudios posteriores en otro tipo de tumores como cáncer de próstata, pulmón, renal y vejiga se confirmó una reducción en el número y un retraso en la aparición de eventos óseos.

- **Denosumab**. Una de las vías implicadas en la fisiopatología de las metástasis óseas es la vía RANKL/RANK/osteoprotegerina. Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que se dirige y se une con gran afinidad y especificidad al RANKL, lo que impide que la interacción del RANKL/RANK se produzca y provoca la reducción del número y la función de los osteoclastos, lo que disminuye la resorción ósea y la destrucción ósea inducida por el cáncer. Al igual que el AZ, está indicado en cáncer en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea y además es útil en el tratamiento de pacientes con el esqueleto maduro con tumor de células gigantes de hueso no resecable o cuando la resección quirúrgica implique morbilidad grave. Aunque estos dos tratamientos son bien tolerados y pueden ser utilizados en combinación con otros tratamientos como quimioterapia y hormonoterapia, en ambos casos es necesario vigilar los efectos secundarios potencialmente graves, como la insuficiencia renal, la osteonecrosis mandibular (se recomienda revisión dental antes del inicio del tratamiento y no manipulación durante el mismo) o la hipocalcemia.

- Los **radiofármacos** (explicados con más detalle en el siguiente capítulo) poseen la ventaja de combinar su capacidad selectiva para el sitio afectado (del mismo modo que la terapia de radiación externa) con su distribución sistémica (igual que la quimioterapia o los bifosfonatos). Existen radiofármacos específicos de tumor como I-131 (en el caso de la metástasis del cáncer diferenciado de tiroides) o péptidos y anticuerpos radiomarcados (en el caso de metástasis óseas de tumores neuroendocrinos y linfomas) y, por otra parte, radiofármacos con afinidad ósea que pueden ser empleados para el tratamiento paliativo de las metástasis óseas escleróticas o mixtas dolorosas de cualquier otra variedad de cáncer. Las contraindicaciones absolutas más comunes para la terapia ósea con radionúclidos son la mielosupresión, la insuficiencia renal, el embarazo y la lactancia. Alrededor del 15 % de los pacientes tratados con radiofármacos se quejan de un aumento del dolor (reacción "*flare*") que se produce 1-5 días después de la administración; este fenómeno puede durar hasta 4 días y parece estar asociado con una buena respuesta.[4]

CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS SEGÚN EL TIPO DE TUMOR

Uno de los factores fundamentales, dado que condiciona cada vez más el tipo y el número de tratamientos disponibles así como la respuesta esperable a los mismos, es el tipo de tumor primario.

Cáncer de mama

La incidencia de M1 óseas es del 60-70 % en cáncer de mama. Un 20 % de las pacientes presentan M1 óseas como localización única durante un largo período de tiempo, pudiendo ser la supervivencia mediana en esta situación de más de 3-4 años.

En mujeres con cáncer de mama y metástasis óseas, el *tratamiento antirresortivo* con bifosfonatos o denosumab disminuye la probabilidad de presentar un evento óseo (SRE),[5] mientras que en pacientes con enfermedad diseminada y *sin evidencia* de M1 ósea no parece disminuir la incidencia de M1 óseas. Está indicado, por tanto, administrar bifosfonatos en las pacientes con M1

óseas líticas o sintomáticas para cáncer de mama y esperanza de vida > 6meses (evidencia IA). En referencia a la duración del tratamiento con bifosfonatos, no existe un estándar y se debe individualizar según el caso después de un mínimo de 9 o 12 meses de tratamiento. Posteriormente, se puede mantener de forma mensual o espaciarlo a cada 12 meses, teniendo en cuenta los datos del estudio OPTIMIZE.[6]

En cuanto a denosumab, demostró su superioridad frente a AZ, dado que retrasó/previno eventos óseos en pacientes con M1 óseas por cáncer de mama en un estudio aleatorizado de fase III.[7] No se detectaron diferencias en cuanto a supervivencia global, supervivencia libre de progresión ni toxicidad, con la ventaja de que su administración es subcutánea y no necesita controlar de la función renal. El perfil de seguridad renal de denosumab es mejor que el del AZ, especialmente en pacientes con aclaramiento < 60 mL/min. No hay datos ni recomendaciones sobre la duración del tratamiento con denosumab.

Otro aspecto relevante en cáncer de mama y que va a condicionar la oferta de tratamientos es la presencia de receptores hormonales y sobreexpresión de la proteína Her2, ya que, además de ser factores pronósticos (influyen de por sí en la supervivencia del paciente), son también predictivos de respuesta a determinados tratamientos como el tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa (en caso de receptores hormonales positivos) y a la terapia antiHer2 (Herceptin, TDM1).

Cáncer de próstata

La mayoría de los pacientes con cáncer de próstata (aproximadamente, 75 %) son diagnosticados en fase localizada con una supervivencia a 5 los años > 95 %. Si bien, una vez desarrollada metástasis, la tasa de supervivencia a los cinco años cae aproximadamente el 30 %. Sabemos que un 70-80 % de los pacientes con adenocarcinoma de próstata en estadio IV (diseminado) desarrollarán metástasis a nivel óseo y en autopsia, hasta en un 90,1 % de los pacientes. Los huesos más comúnmente afectados son la columna vertebral, las caderas y las costillas.

El manejo médico de estos pacientes se basa en tres pilares:

Tratamientos quimioterápico y hormonal

Para el manejo de los pacientes con cáncer de próstata metastásico deben diferenciarse dos grandes grupos:

- Pacientes con cáncer de próstata hormonosensible (CPHS). Aproximadamente, un 5-20 % son de este tipo. Son pacientes con un debut metastásico de inicio, que no han realizado tratamiento previo con supresión androgénica. Históricamente, la terapia de privación androgénica (TDA), por medio de orquiectomía bilateral o tratamiento con análogos de LHRH, era el estándar óptimo, induciendo respuesta en más del 90 % de los pacientes; la media de resistencia a la castración era de 24-36 meses y la supervivencia global, de 3,5 años. En los últimos años, distintos estudios de fase III han demostrado una mejoría estadísticamente significativa en supervivencia global y supervivencia libre de progresión con la adicción de docetaxel[8] (quimioterapia), abiraterona, apalutamida y enzalutamida (tratamientos hormonales de nueva generación) respecto al tratamiento de deprivación androgénica.
- Pacientes con cáncer de próstata resistentes a la castración (CPRC). Pacientes con cáncer de próstata que muestra recidivas al tratamiento con terapia de privación androgénica (TDA) y, por lo tanto, experimenta una progresión de la enfermedad a pesar de una concentración de testosterona a niveles de castración. En el manejo de esta etapa de la enfermedad hay diferentes fármacos que en los últimos años han demostrado un aumento en la supervivencia global de nuestros pacientes, tanto quimioterápicos como tratamientos hormonales de nueva generación. Uno de los factores más importantes en este contexto es la sintomatología de los pacientes, ya que la media de supervivencia de un paciente con CPRC metastásico (CPRCm) sintomático es de unos 14-18 meses frente 32-34 meses en los asintomáticos. Además, este factor será determinante a la hora elegir la estrategia para el tratamiento, de manera que en los pacientes sintomáticos nos decantaremos por tratamientos de quimioterapia con docetaxel y en los asintomáticos o levemente sintomáticos

podremos retrasar la quimioterapia utilizando tratamientos hormonales de nueva generación, como abiraterona o enzalutamida.

Los tratamientos médicos ya sea con quimioterapia o nuevos agentes hormonales en pacientes con CPRCm han demostrado mejorías en la disminución del dolor y en el retraso de eventos óseos.

Tratamientos de regeneración ósea (antirresortivos)

En pacientes con CPRCm se llevó a cabo un ensayo fase de III[9] con 643 pacientes con M1 óseas. El brazo de AZ (4 mg) presentó una disminución significativa en el número de eventos óseos comparado con el grupo placebo (44 frente a 33 %, p = 0,021) y principalmente en el número de fracturas patológicas. No se ha descrito impacto en supervivencia.

En otro estudio en CPRCm fase III que comparaba denosumab con zoledrónico, denosumab demostró superioridad frente a zoledrónico en el retraso o prevención de eventos óseos incluido retraso en la aparición de fracturas patológicas, necesidad de irradiación o cirugía ósea, o aparición de compresión medular de 20.7 frente a 17.1 meses, respectivamente (HR 0,82; p = 0,008).[10] De nuevo, al igual que con los bifosfonatos, no se ha demostrado ningún beneficio en supervivencia.

Radiofármacos

El Radium-223 es un agente terapéutico radiactivo emisor de partículas alfa. En el estudio fase ALSYMPCA se encontró un beneficio a favor de radium 223 en el objetivo secundario de retraso de evento óseo con una media 13,6 frente a 8,4 meses, p = 0,00046.

Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte relacionada con cáncer en todo el mundo. El hueso es el tercer lugar de metástasis más frecuente después de hígado y pulmones. La incidencia de las M1 óseas es de 20-32 % y, generalmente, son de aspecto osteolítico, siendo responsables de fracturas de huesos largos y vertebrales que conllevan dolor, impotencia funcional y en algunos casos complicación más graves como compresión medular que alteran de forma significativa la calidad de vida de los pacientes.

El tratamiento y el pronóstico del cáncer de pulmón están cambiando drásticamente en los últimos años con la llegada de la medicina personalizada basada en terapia dirigida para subgrupos concretos de pacientes con alteraciones moleculares y con la instauración de la inmunoterapia como parte del tratamiento habitual en enfermedad avanzada.

Como en otros tipos de tumor, la valoración ha de ser individualizada. Así, en aquellos pacientes con buen ECOG basal, comorbilidades controladas, tipo histológico adenocarcinoma con alteraciones moleculares que puedan ser tributarias de tratamiento dirigido (EGFR, ALK, ROS1, entre otros), se debería considerar la opción de cirugía, junto con el tratamiento sistémico. Mientras que en los pacientes con enfermedad más diseminada, tipo microcítico (célula pequeña), peor estado general y sin alteraciones moleculares, el tratamiento sistémico sería el principal, incluyendo quimioterapia e inmunoterapia.

En cuanto a los *tratamientos antirresortivos*, el AZ es el único bifosfonato con datos de eficacia y seguridad a largo plazo en pacientes con cáncer de pulmón con metástasis óseas. En el estudio de Rosen et al. se incluyeron 773 pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos (de los cuales casi la mitad tenían cáncer de pulmón de célula no pequeña), que fueron aleatorizados para recibir AZ o placebo. En el brazo de AZ se observó una reducción significativa del riesgo de eventos óseos (incluida la hipercalcemia) en comparación con placebo (38 frente a 47 %, p = 0,039).[11]

En un ensayo fase III en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos y mieloma múltiple, los pacientes fueron aleatorizados para recibir denosumab o AZ. De los 1.776 pacientes incluidos, 702 tenían carcinoma no microcítico pulmonar. Se encontró que denosumab no era inferior al AZ en términos de retraso en el tiempo de primer evento óseo (HR 0,84; IC 95 % 0,71-0,98; p = 0,0007). Disponemos de forma más reciente de los datos del estudio SPLENDOUR, ensayo clínico de fase III para pacientes con cáncer no

microcítico pulmonar avanzado no tratados previamente, que evaluaba la adición de denosumab o placebo al tratamiento de quimioterapia estándar. En el ensayo se incluyeron 514 pacientes, algo más de la mitad de los cuales presentaban metástasis óseas en el momento de la inclusión en el estudio. No se observaron diferencias significativas en supervivencia global con la adición de denosumab, con respecto a placebo.[12]

Cáncer células renales

Los huesos son el segundo sitio más común de metástasis del cáncer de células renales (CCR), habiéndose encontrado aproximadamente en el 35-40 % de los pacientes con CCR avanzado. Estas metástasis se encuentran, generalmente, en la pelvis, el sacro, la columna vertebral y las extremidades proximales y suelen ser lesiones osteolíticas (79 %) y muy vascularizadas. El estudio de Santini et al. incluyó datos de más de 1.800 pacientes y el 31 % tenían metástasis óseas en el momento del diagnóstico del CCR. El 68 % desarrolló metástasis óseas en un período medio de 25 meses a lo largo de su enfermedad,[13] la mayoría múltiples. Además de causar dolor y SRE, la presencia de metástasis óseas se ha asociado con una supervivencia global reducida. La mediana de supervivencia después del diagnóstico de metástasis óseas en el CCR varía de 12 a 28 meses.

En la revisión de Grünwald et al.,[14] un panel multidisciplinario de expertos propone el siguiente algoritmo para el tratamiento de pacientes con enfermedad ósea metastásica:

- En pacientes con enfermedad ósea oligometastásica, la curación de la enfermedad es el objetivo del tratamiento y la cirugía es la opción de tratamiento preferida. Sin embargo, otras opciones de terapia definitiva también pueden ser aplicables y el enfoque debe ser individualizado a las necesidades del paciente. Puede administrarse tratamiento médico en presencia de enfermedad residual o si hay metástasis adicionales, pero no se recomienda como complemento después de la resección completa o el tratamiento locorregional definitivo.
- En los pacientes con enfermedad múltiple, el manejo tiene como objetivo paliar los síntomas. Los pacientes asintomáticos pueden someterse a vigilancia activa o terapia preventiva en casos de enfermedad de alto riesgo y los pacientes sintomáticos deben ser evaluados para tratamiento local y sistémico. En este sentido, la *inmunoterapia* con fármacos, como pembrolizumab, ipilimumab y nivolumab, ha arrojado resultados positivos, igual que la *terapia dirigida* con fármacos frente a los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), como pazopanib, sunitinib o cabozantinib, el receptor de rapamicina en mamíferos (mTOR) y otras vías. Cabozantinib es una de varias opciones de tratamiento aprobadas, que se ha estudiado específicamente en el subgrupo de pacientes con metástasis óseas, basado en datos del ensayo METEOR. En este análisis, los resultados de los pacientes fueron significativamente mejores con cabozantinib que con everolimus.[15]

Cáncer de vejiga

El cáncer de vejiga (CV) es el tumor más frecuente del tracto urinario. Aproximadamente, el 5 % de los pacientes tienen metástasis en el momento del diagnóstico. Además, el 50 % de los pacientes sometidos a cistectomía radical tienen recaídas. La prevalencia de metástasis óseas en CV es del 30 %, siendo las localizaciones más frecuentes la pelvis (68 %) y la columna. Los factores de riesgo independientes para predecir el desarrollo de enfermedad ósea metastásica son la elevación de la fosfatasa alcalina y el calcio y la presencia de anemia.

Los factores pronósticos más importantes del CV metastásico son el estado general (Karnofsky < 80 %) y la presencia de enfermedad visceral o enfermedad ósea. La mediana de supervivencia para pacientes con cero, uno o dos factores fue 33, 13,4 y 9,3 meses, respectivamente.[16]

En cuanto a los *tratamientos antirresortivos*, en un pequeño estudio aleatorizado de 40 pacientes con CV metastásico, el AZ (4 mg) endovenoso una vez al mes durante 6 meses comparado con placebo retrasó la aparición de eventos óseos esqueléticos (16 frente a 8 semanas) y redujo la incidencia de eventos óseos esqueléticos.[17] Denosumab no es inferior a AZ para prevenir el desa-

rrollo de SRE en pacientes con CV metastásico.[18] Por eso, las guías de la *European Association of Urology* recomiendan el uso cualquiera de los dos en pacientes con CV con metástasis óseas.

El tratamiento *quimioterápico* del CV metastásico basado en cisplatino (cisplatino/gemcitabina, metotrexato/vinblastina/adriamicina/ciclofosfamida) tiene unas tasas de respuesta de 50-70 %. Recientemente, avelumab, un fármaco de *inmunoterapia de mantenimiento*, ha demostrado el incremento de la supervivencia global y el aumento de la supervivencia sin progresión en pacientes tratados con quimioterapia de primera línea basada en platino, que después de recibir 4-6 ciclos de tratamiento no presentaron progresión. La mediana de supervivencia fue de 21 meses frente a 17 meses en pacientes tratados con tratamiento de soporte.[19]

Cáncer de colon

El cáncer colorrectal (CCR) es el segundo cáncer en frecuencia diagnosticado en Europa y la primera causa de muerte por cáncer en el mundo. Actualmente, la mediana de supervivencia global (SG) se sitúa en torno a los 30 meses. Las metástasis óseas son poco frecuentes (11-13 %) y suelen ser líticas o mixtas.

Además de los factores habituales en otros tumores, en el cáncer colorrectal la biología molecular es un factor pronóstico fundamental. Las mutaciones en *KRAS*, *NRAS* o *GNAS* aparecen en torno al 50 % de los pacientes con CCR metastásico y condicionan un peor pronóstico en comparación con los tumores nativos (no mutados), ya que implican resistencia a los tratamientos dirigidos frente al EGFR (*epidermal growth factor receptor*), como cetuximab y panitumumab.

Así, en los pacientes no mutados, al tratamiento con *quimioterapia* basada en 5-Fluorouracilo, capecitabina y oxaliplatino o irinotecán (FOLFOX, FOLFIRI) se le puede asociar una *terapia dirigida* con un anticuerpo monoclonal anti-EGFR o un antiangiogénico. La tasa de respuestas con estas combinaciones es del 55-60 %, con una supervivencia libre de progresión de 10,5 meses y una supervivencia global de 30 meses. Los tumores con mutaciones en KRAS, NRAS o GNAS, sólo recibirían quimioterapia con una supervivencia global de 23,9 meses. Por último, los tumores que presentan la mutación V600E de BRAF, aunque sólo representan el 10 %, tienen un curso agresivo y mal pronóstico, y, en ellos, el tratamiento convencional con FOLFIRI-bevacizumab (antiangiogénico) logra sólo una supervivencia de 11 meses.[20]

No hay datos específicos sobre la influencia del tratamiento sistémico en la enfermedad metastásica ósea.

Cáncer gástrico

El cáncer gástrico es la tercera causa de muerte por cáncer en los países desarrollados y es la quinta neoplasia más frecuente en todo el mundo. La heterogeneidad molecular del cáncer gástrico, causa la escasa respuesta y la refractariedad a determinadas terapias dirigidas. La incidencia de las M1 óseas es baja (11 %).

El tratamiento de la enfermedad metastásica con dobletes o tripletes de *quimioterapia* consigue una mediana de supervivencia global baja (11 meses).

El 10-15 % de los pacientes presentan amplificaciones o mutaciones en HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano). Estos pacientes se benefician de añadir tratamiento dirigido contra esta alteración molecular (herceptin), consiguiendo una pequeña mejora de la supervivencia hasta 13,8 meses.

Cáncer de páncreas

El pronóstico de este tumor no ha cambiado significativamente en los últimos años. Su expectativa de supervivencia es del 5 % a los 5 años. Es la cuarta causa de cáncer en Europa.

La incidencia de las metástasis óseas es del 11 % y su tratamiento no difiere en cuanto al cáncer de páncreas con diseminación a otros niveles. Está basado en esquemas de quimioterapia, consiguiendo supervivencias globales de apenas 6,5 meses de mediana con monoterapia y de hasta 11 meses con tratamientos de combinación.

Melanoma

El melanoma, el carcinoma basocelular, el carcinoma escamoso cutáneo y el carcinoma de

células de Merckel son tumores primarios de piel con fenotipos agresivos. Debido a la naturaleza agresiva del melanoma, a pesar de realizar una cirugía con resección local extensa con márgenes libres, existe la posibilidad de desarrollar metástasis a distancia.

El hueso es el cuarto sitio más frecuente de M1 viscerales del melanoma, detrás de pulmón, hígado y cerebro (11-18 %). A su vez, las localizaciones más frecuentes de M1 óseas son las costillas y la columna. En este contexto, la estabilidad de las metástasis en columna es una preocupación clínica que está aumentando en frecuencia. En algunas cohortes, cerca del 46 % de los pacientes con melanoma y metástasis en columna presentan metástasis inestables en el diagnóstico.[21]

El melanoma es considerado un tumor relativamente radiorresistente, lo que indica que los pacientes pueden mejorar más con tratamientos quirúrgicos y médicos que con radioterapia, por lo que es deseable identificar a los pacientes con pronóstico de más de tres meses que puedan beneficiarse de la cirugía. En el caso de compresión medular, los factores pronósticos más importantes para la supervivencia son ECOG < 2 y ausencia de metástasis viscerales. Estas conclusiones están basadas en estudios pequeños y muchos de los pacientes incluidos no recibieron las terapias que tenemos hoy en día para el tratamiento del melanoma, por lo que es necesario validar estos hallazgos.[22]

En cuanto al tratamiento sistémico, las opciones terapéuticas aprobadas para los pacientes con melanoma metastásico son *inmunoterapia* con anti-PD1 o anti-CTLA4 (en todos los pacientes) o *terapia dirigida* con inhibidores de BRAF y MEK para el subgrupo de pacientes con mutación en BRAF. Estas nuevas terapias han mejorado significativamente el pronóstico de estos pacientes, con tasas de respuesta objetiva del 45-58 % y prolongación de la supervivencia. Hoy en día no tenemos datos sobre la tasa de repuesta de las metástasis óseas de los pacientes con melanoma metastásico tratados con inmunoterapia o terapia dirigida. Sin embargo, según nuestra experiencia y la de algunas series retrospectivas, si las metástasis extraóseas responden al tratamiento, las metástasis óseas también responden.

Tratamientos antirresortivos. Aunque las ventajas de la terapia con bifosfonatos en pacientes con melanoma maligno y M1 óseas está demostrada, recientemente algunos estudios están evaluando el valor de añadir denosumab al tratamiento con inmunoterapia. RANKL no es relevante solamente en la osteoclastogénesis, sino que también tiene efectos inmunológicos, por lo que se plantea que la combinación de denosumab con anti-PD1 podría producir un efecto sinérgico. En un estudio retrospectivo que analizó el beneficio de esta combinación, se ha encontrado recalcificación en las M1 óseas en el 62 % de los pacientes.[23] Algunos estudios prospectivos están actualmente en desarrollo (CHARLI-trial y BONEMET-trial).

Sarcomas

Los sarcomas son tumores poco frecuentes (1 % en el adulto) y muy heterogéneos (hay más de 80 subtipos en la última clasificación de la OMS). La incidencia de las metástasis óseas varía de manera muy importante, dependiendo del subtipo. Son muy excepcionales y aparecen en etapas muy avanzadas de la enfermedad en pacientes con GIST, mientras que son más frecuentes en pacientes con osteosarcoma y sarcoma de Ewing.

En general, aunque el tratamiento sistémico será el mismo que para las metástasis de otras localizaciones, como el pulmón, en pacientes con osteosarcoma y Ewing implican un peor pronóstico en el debut, reduciendo la probabilidad de supervivencia a largo plazo al 20 % o incluso menos si aparecen en combinación con metástasis en otras localizaciones.

CONCLUSIONES

La metástasis es el tumor óseo más frecuente en el adulto y ejerce un alto impacto en la supervivencia y calidad de vida del paciente, ya que es responsable de dolor o eventos relacionados con el esqueleto (aquellos que requieren tratamiento con radioterapia o cirugía en el hueso, fracturas patológicas, compresión medular e hipercalcemia).

Disponemos de distintas opciones, como cirugía, embolización, técnicas de destrucción ósea, radioterapia, tratamientos sistémicos y tratamiento médico del dolor. Por tanto, la elección de una o la combinación de varias de ellas ha de ser multidisciplinar, teniendo en cuenta lo siguiente:

- Aspectos locales: metástasis única/múltiple, localización, tamaño y extensión, que condicionarán los síntomas y riesgo de fractura.
- Aspectos globales: estado general del paciente (ECOG/Índice de Karnofsky), tipo de tumor primario, extensión de la enfermedad a otros órganos y cuáles son éstos, tratamientos previos recibidos y respuesta a los mismos, alteraciones moleculares (pronósticas o predictivas de respuesta), opciones disponibles, comorbilidades y deseo del paciente, todos los cuales condicionarán la probabilidad de respuesta y la supervivencia.

Entre los tratamientos médicos, aparte del tratamiento quimioterápico clásico, disponemos de hormonoterapia, tratamientos dirigidos (diana), inmunoterapia y fármacos antirresortivos, como bifosfonatos o denosumab, que tienen diferentes valores en los distintos tipos tumorales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Oda H, Oshima M, Ryu J. A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. Spine (Phila Pa 1976). 2005;30(19):2186-91.
2. Lipton A. Pathophysiology of bone metastases: how this knowledge may lead to therapeutic intervention. J Support Oncol 2004;2:205-13.
3. Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, Patel S, Broadley KE, Johnston SR. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. Brit Med J 2003; 327:469-75.
4. Bodei L, Lam M, Chiesa C, Flux G, Brans B, Chiti A, Giammarile F. EANM procedure guideline for treatment of refractory metastatic bone pain. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008;35:1934-40.
5. Wong MHF, Stockler MR, Pavlakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 2. Art. No.: CD003474. DOI: 10.1002/14651858.CD003474.pub3.
6. Hortobagyi GN. Efficacy and safety of continued zoledronic acid every 4 weeks versus every 12 weeks in women with bone metastases from breast cancer: Results of the OPTIMIZE-2 trial. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA9500).
7. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. J Clin Oncol. 2010;28(35):5132-9.
8. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. J Clin Oncol. 2018 Apr 10;36(11):1080-1087. doi: 10.1200/JCO.2017.75.3657.
9. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst 2002;94:1458-68.
10. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet. 2011;377(9768):813-22.doi:10.1016/S0140-6736(10)62344-6.
11. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial-the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. J Clin Oncol. 2003;21(16):3150-3157. doi:10.1200/JCO.2003.04.105
12. Peters S, Danson S, Hasan B, Dafni U, Reinmuth N, Majem M, et al. A randomised open-label phase III trial evaluating the addition of denosumab to standard first-line treatment in advanced NSCLC - the ETOP and EORTC SPLENDOUR trial [published online ahead of print, 2020 Jun 18]. J Thorac Oncol. 2020;S1556-0864(20)30481-0. doi:10.1016/j.jtho.2020.06.011.
13. Nieder C, Dalhaug A, Pawinski AR. Management of Patients with Metastatic Renal Cell Cancer and Bone Metastases. In Vivo. 2020;34(2):675-8.
14. Grünwald V, Eberhardt B, Bex A, Flörcken A, Gauler T, Derlin T, et al. An interdisciplinary consensus on the management of bone metastases from renal cell carcinoma. Nat Rev Urol. 2018;15(8):511-21.
15. Escudier B, Powles T, Motzer RJ, Olencki T, Arén Frontera O, Oudard S, et al. Cabozantinib, a New Standard of Care for Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma and Bone Metastases? Subgroup Analysis of the METEOR Trial. J Clin Oncol. 2018;36(8):765-72.
16. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI, et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. J Clin Oncol. 1999;17:3173–81.
17. Zaghloul MS, Boutrus R, El-Hossieny H, Kader YA, El-Attar I, Nazmy M. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in bony metastatic bladder cancer. Int J Clin Oncol. 2010;15:382-9.
18. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, double-bind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple mieloma. J Clin Oncol. 2011; 29:1125-32.
19. Powles T, Park SH, Voog E. Maintenance avelumab + best supportive care (BSC) versus BSC alone after platinum-based first-line (1L) chemotherapy in advanced urothelial carcinoma (UC): JAVELIN Bladder 100 phase III interim analysis. J Clin Oncol. 2020 38:18_suppl, LBA1-LBA1.
20. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: Updated overall survival

and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. Lancet Oncol. 2015;16(13):1306–15.

21. Goodwin CR, Sankey EW, Liu A. A systematic review of clinical outcomes for patients diagnosed with skin cancer spinal metastases [published correction appears in J Neurosurg Spine. 2016 Nov;25(5):671]. J Neurosurg Spine. 2016;24(5):837-849. doi:10.3171/2015
22. Hadden NJ, McIntosh JRD, Jay S, Whittaker PJ. Prognostic factors in patients with metastatic spinal cord compression secondary to melanoma: a systematic review. Melanoma Res. 2018;28(1):1-7. doi:10.1097/CMR.0000000000000411
23. Angela Y, Haferkamp S, Weishaupt C, Ugurel S, Becker JC, Oberndörfer F, et al. Combination of denosumab and immune checkpoint inhibition: experience in 29 patients with metastatic melanoma and bone metastases. Cancer Immunol Immunother. 2019;68(7):1187-94. doi:10.1007/s00262-019-02353-5.