



ARTÍCULO ESPECIAL

Radioterapia profiláctica para prevención de complicaciones en metástasis óseas de alto riesgo

Prophylactic radiotherapy for the prevention of complications in high risk bone metastases

Rodrigo Barrientos^a✉, Lorena Vargas^a, Pelayo Besa^a.

^a Unidad de Radioterapia, Clínica Las Condes, Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 05 12 2023

Aceptado: 27 02 2024

Key words:

Radiotherapy; Prophylaxis; Metastases.

Palabras clave:

Radioterapia; Profilaxis; Metástasis.

RESUMEN

Las metástasis óseas son frecuentes en pacientes oncológicos y una causa frecuente de complicaciones debido al daño estructural que causan a nivel del hueso. Generan complicaciones denominadas "eventos relacionados con el esqueleto" (SRE, por sus siglas en inglés), lo que conlleva un deterioro importante en la calidad de vida en los pacientes.

En el manejo de las metástasis óseas, uno de los objetivos es la disminución del dolor y el manejo de las complicaciones cuando ya se han producido, pero otro objetivo, no menos importante, es la prevención de los SRE.

Con respecto a la prevención de SRE, existe amplio conocimiento y bibliografía que avala el uso de cirugía y tratamientos sistémicos como la hormonoterapia, bifosfonatos, radiofármacos y otros agentes. Sin embargo, la radioterapia también tiene un rol en la prevención de SRE en pacientes oncológicos con metástasis óseas, ya que ha demostrado que genera mayor latencia para la ocurrencia de SRE y menor tasa de hospitalización, traduciéndose en un menor costo de tratamiento y mejor calidad de vida para los pacientes. Por este motivo, el objetivo del presente trabajo es comentar cuáles son las indicaciones y el beneficio de la radioterapia profiláctica en el contexto de prevención de SRE.

ABSTRACT

Bone metastases are frequent in cancer patients and are a frequent cause of complications due to the structural damage they cause at bone level, generating complications called "skeletal-related events" (SREs), which lead to significant deterioration in patient quality of life.

In the management of bone metastases, one of the objectives is to reduce pain and manage complications when they have already occurred, but another objective, no less important, is the prevention of SREs. Regarding the prevention of SRE, there is extensive knowledge and literature that supports the use of surgery and systemic treatments such as hormone therapy, bisphosphonates, radiopharmaceuticals and other agents. However, radiotherapy also has a role in the prevention of SRE in cancer patients with bone metastases since it has been shown to produce a greater latency for the occurrence of an SRE and a lower hospitalization rate, which translates into lower treatment costs and better quality of life for patients. For this reason, the objective of the present work is to comment on the indications and benefits of prophylactic radiotherapy in the context of SRE prevention.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: rbarrientos@clinicalascondes.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2024.03.004>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2024 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

Las metástasis óseas son frecuentes en el curso de una enfermedad neoplásica y su incidencia en el grupo de pacientes metastásicos, varía según el órgano de origen, siendo más frecuente en cáncer de próstata (88,7%), seguido del cáncer de mama (53,7%), riñón (38,6%) y adenocarcinoma de pulmón (36,9%)¹. La importancia de desarrollar metástasis óseas radica en las complicaciones secundarias al daño estructural del hueso, que puede causar dolor y llevar a la fractura del hueso patológico. Las complicaciones de las metástasis óseas que requieren tratamientos quirúrgicos, tratamiento con radioterapia, descompresión medular o tratamiento de la hipercalcemia, se denominan “eventos relacionados al esqueleto”, utilizándose las siglas en inglés SRE (*skeletal related events*)². Las metástasis óseas complicadas producen deterioro en la calidad de vida de los pacientes, pudiendo requerir tratamientos urgentes que aumenten los costos relacionados a la enfermedad.

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

El tratamiento de las metástasis óseas sintomáticas tiene por objetivo disminuir el dolor, disminuir la necesidad de analgésicos, preservar la función y mejorar la calidad de vida, así como también, disminuir la probabilidad de progresión. Dentro del arsenal terapéutico para el tratamiento de las metástasis óseas está la cirugía, la radioterapia y los tratamientos farmacológicos sistémicos como bifosfonatos, hormonoterapia, quimioterapia, inmunoterapia y los radioisótopos.

El tratamiento de las metástasis óseas es complejo. La decisión terapéutica debe considerar las características del paciente, la localización de la, o las, metástasis óseas, la cantidad o carga tumoral metastásica, el grado de control del tumor primario y sus posibilidades terapéuticas futuras, el riesgo de fractura y, si esta está presente, que provoque daño motor o neurológico secundario, entre otros factores. Por lo tanto, es fundamental que las decisiones de tratamiento de las metástasis óseas sean llevadas a cabo por un equipo integral multidisciplinario, donde participen los diferentes especialistas: radiólogo, traumatólogo, radiooncólogo, oncólogo médico, médico de medicina paliativa, entre otros².

TRATAMIENTOS EN METÁSTASIS ÓSEAS

En el tratamiento de las metástasis óseas, ya sean sintomáticas o asintomáticas, los agentes farmacológicos modificadores óseos han logrado disminuir los SRE en un 10 a 20%, efecto valioso dada la gran morbilidad y deterioro de calidad de vida derivada de estos eventos³⁻⁵. Más aún, la reducción de SRE en pacientes oncológicos, sobre todo en adultos mayores, se ha traducido en un beneficio en supervivencia, determinado fundamentalmente por una disminución de la morbilidad inducida por fractura en hueso patológico⁶⁻⁹.

La radioterapia es una herramienta de tratamiento en metástasis óseas, tanto con intención paliativa antiálgica en pacientes que ya presentan síntomas, así como también para disminuir la probabilidad de ocurrencia de SRE, en pacientes asintomáticos.

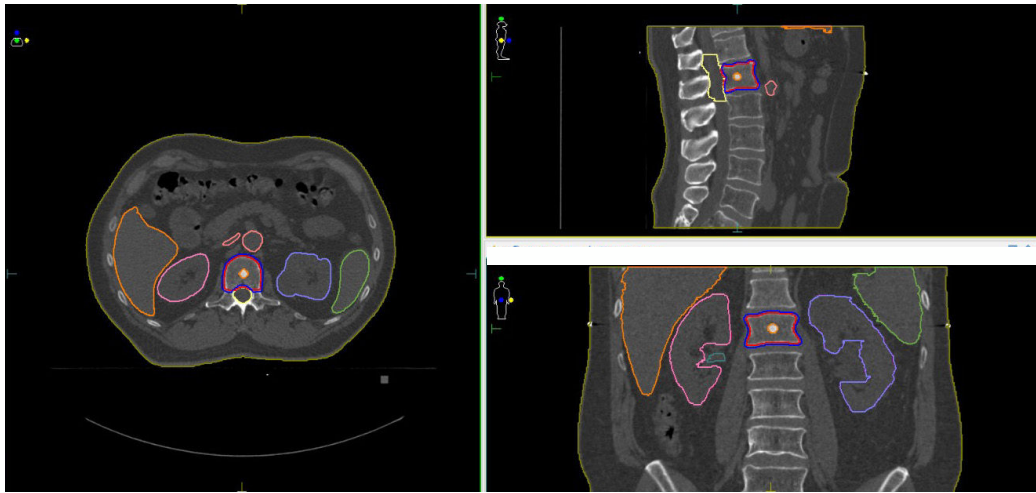
La radioterapia paliativa ósea se puede utilizar en dosis única o en múltiples fracciones, para paliar los síntomas de las metástasis óseas de manera efectiva, con tasas de respuesta completa al dolor entre un 17-34%, respuesta parcial en torno a 49%, y con respuesta global de la sintomatología entre un 60-66%. Algunas metástasis pueden requerir un segundo tratamiento para el control de los síntomas, siendo la incidencia de retratamiento entre un 7,4-21,5%¹⁰⁻¹¹.

RADIOTERAPIA PROFILÁCTICA

A diferencia de la radioterapia paliativa, que se utiliza en metástasis óseas sintomáticas, la radioterapia profiláctica tiene por objetivo reducir la probabilidad de ocurrencia de un SRE en aquellas zonas óseas comprometidas por metástasis (figuras 1 y 2). Actualmente, para la prevención de SRE se indican fundamentalmente tratamientos farmacológicos, sin embargo, la radioterapia en este escenario también ha demostrado beneficios. Rosen et al⁵ reportó que, en ausencia de tratamientos óseos dirigidos a la metástasis, aproximadamente el 50% de los pacientes con cáncer de mama y de pulmón desarrollará SRE. El estudio de Elazab et al.¹², retrospectivo, evaluó 200 pacientes con cáncer de próstata y mama sin SRE previos que dividió en dos grupos. Comparó el grupo de pacientes que recibieron radioterapia preventiva vs los sin radioterapia. Con un seguimiento de al menos 3 años en todos los pacientes, se observó una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, con respecto al tiempo en que se presenta el primer SRE, con una mediana de 19 meses en los pacientes sin radioterapia vs una mediana de 33 meses en los pacientes irradiados profilácticamente ($p < 0,05$). Los autores concluyen que, en pacientes con metástasis óseas asintomáticas, la irradiación ósea profiláctica logra mantener la funcionalidad de los pacientes durante más tiempo y evita un deterioro en la calidad de vida al disminuir SRE tales como fracturas y compresiones medulares.

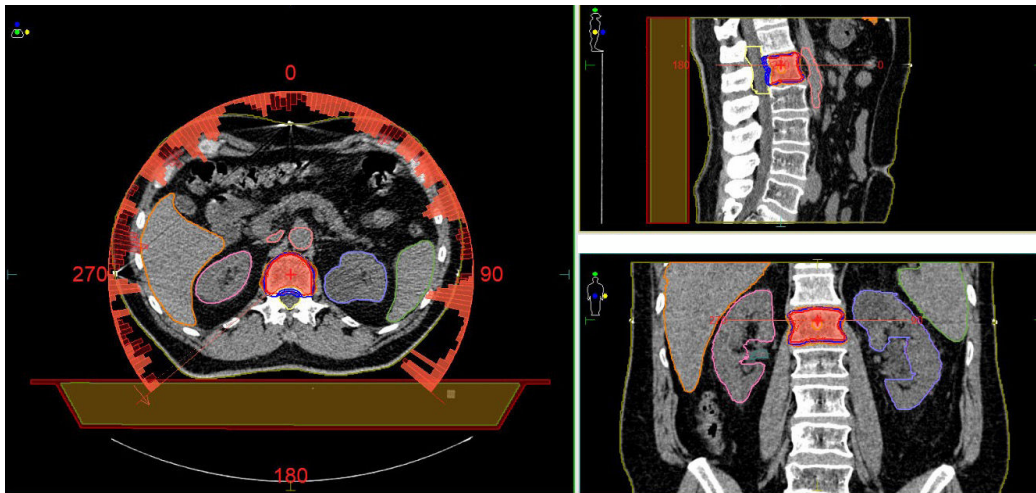
Otra serie retrospectiva¹³ evaluó 171 pacientes con cáncer de próstata, de mama y de pulmón con metástasis óseas asintomáticas tratados o no con radioterapia profiláctica entre los años 2007 y 2017. Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre la mediana de tiempo desde el diagnóstico de la metástasis a la presentación de SRE entre ambos grupos: 21 meses en aquellos no irradiados y 81 meses en aquellos que recibieron radioterapia ($p < 0,001$). Si bien, la mayoría de los pacientes presentaban 3 o menos metástasis, el número de metástasis no mostró significancia en el análisis multivariado, lo que implicaría que el beneficio en SRE no depende del número de metástasis óseas. La radioterapia, mostró beneficios en los pacientes asintomáticos tanto oligo como poli-metastásicos¹³.

Figura 1. Metástasis ósea de riesgo



Metástasis óseas en vertebra L1

Figura 2. Distribución de dosis de radioterapia en metástasis



Distribución de dosis de una radiocirugía de una metástasis espinal

Recientemente, fue publicado el estudio aleatorizado, multicéntrico, fase II de Gillespie et al.¹⁴ donde 78 pacientes con 112 metástasis óseas asintomáticas de alto riesgo, fueron aleatorizados a recibir tratamiento con radioterapia profiláctica. La enfermedad ósea de alto riesgo fue definida como aquellas metástasis con enfermedad voluminosa (*bulky*) en el hueso (≥ 2 cm); enfermedad con compromiso de la cadera (acetábulo, cabeza femoral y cuello femoral), hombro (acromion, glenoides y cabeza humeral) o articulación sacro iliaca; compromiso de uno a dos tercios del grosor de la cortical en huesos largos (húmero, radio, ulna, clavícula, fémur, tibia, fibula, metacarpianos y falanges), enfermedad en vértebras de unión (C7-T1, T12-L1 y L5-S1) y/o con compromiso de elementos posteriores. Además, dentro de los criterios de inclusión, estaban pacientes polimetastásicos, con más de 5 metástasis óseas. La radioterapia profiláctica redujo los SRE a 1 año de manera significativa: 1,6% en pacientes irradiados vs 29% de SRE en pacientes no irradiados ($p < 0,001$). Además, se redujo el número de hospitalizaciones por SRE de un 11% a un 0% ($p = 0,045$).

El tiempo que tardó en presentarse un SRE fue más largo para los pacientes irradiados y se encontró incluso un beneficio en sobrevida a favor de la irradiación profiláctica en el análisis multivariado (HR 0,46 95% CI 0,25-0,83; $p = 0,011$).

Otro estudio en curso que busca evaluar el tratamiento profiláctico con radioterapia es el estudio PROMISSED, que incluye pacientes polimetastásicos con metástasis espinales con alguna de las características de alto riesgo del *Spinal Instability Neoplastic Score* (SINS), definidas como vértebras de unión (C1-C2, C7-T1, T12-L2, L5-S1), compromiso de elementos posteriores incluyendo interespinal, compromiso de articulaciones facetarias (unilaterales o bilaterales) y compresión o deformidad mayor al 50%¹⁵.

Las metástasis óseas sintomáticas generan una alteración importante en la calidad de vida, y una atención no oportuna, además de generar estrés psicológico en los pacientes y llevar a discon-

tinuidad en los cuidados médicos, conllevará a una evaluación tardía, cuando la funcionalidad del paciente ya se ha visto afectada, con deterioro en términos clínicos ya sea por dolor, fractura u alguna otra complicación relacionada¹⁶, siendo candidatas a un tratamiento paliativo más que a un tratamiento profiláctico.

CONCLUSIÓN

Las metástasis óseas son frecuentes en el curso de la enfermedad de los pacientes oncológicos, siendo mayor su incidencia en determinadas histologías. Las metástasis óseas producen morbilidad

importante con alteración significativa de la calidad de vida. Distintas alternativas terapéuticas se utilizan con el fin de disminuir SRE relacionados con estas metástasis. La radioterapia profiláctica en ciertas lesiones óseas ha demostrado ser efectiva para disminuir los SRE, aumentar el tiempo libre de eventos y disminuir el número de hospitalizaciones, permitiéndole a los pacientes mantener su calidad de vida al permanecer libres de SRE y disminuir los costos relacionados al tratamiento oncológico. Por lo tanto, la radioterapia debe ser considerada profilácticamente en la decisión terapéutica de las metástasis óseas con riesgo de SRE, para prevenir dichas complicaciones.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Consideraciones éticas

Todos los casos son discutidos en comité oncológico previo al tratamiento y todos los pacientes firman consentimiento informado donde aprueban el uso de datos y parámetros de su tratamiento con fines de investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Huang JF, Shen J, Li X, Rengan R, Silvestris N, Wang M, et al. Incidence of patients with bone metastases at diagnosis of solid tumors in adults: a large population-based study. *Ann Transl Med.* 2020;8(7):482. doi: 10.21037/atm.2020.03.55
- Coleman R, Hadji P, Body JJ, Santini D, Chow E, Terpos E, et al.; ESMO Guidelines Committee. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2020;31(12):1650-1663. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.019
- Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, Simeone J, Knight RD, Mellars K, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer.* 2000;88(5):1082-1090. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(20000301)88:5<1082::aid-cncr20>3.0.co;2-z
- Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyan S, Venner P, Lacombe L, et al.; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(11):879-882. doi: 10.1093/jnci/djh141
- Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, 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.* 2004;100(12):2613-2621. doi: 10.1002/cncr.20308
- O'Carrigan B, Wong MH, Willson ML, Stockler MR, Pavlakis N, Goodwin A. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10(10):CD003474. doi: 10.1002/14651858.CD003474.pub4
- Rennert G, Pinchev M, Gronich N, Saliba W, Flugelman A, Lavi I, et al. Oral Bisphosphonates and Improved Survival of Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2017;23(7):1684-1689. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0547
- Howard LE, De Hoedt AM, Aronson WJ, Kane CJ, Amling CL, Cooperberg MR, et al. Do skeletal-related events predict overall survival in men with metastatic castration-resistant prostate cancer? *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016;19(4):380-384. doi: 10.1038/pcan.2016.26
- Wong KW, Ma WK, Wong CW, Wong MH, Tsang CF, Tsu HL, et al. Impact of skeletal-related events on survival in patients with metastatic prostate cancer prescribed androgen deprivation therapy. *Hong Kong Med J.* 2016;22(2):106-115. doi: 10.12809/hkmj144449
- Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, Scarantino CW, Ivker RA, Roach M 3rd, et al. Randomized trial of short- vs long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(11):798-804. doi: 10.1093/jnci/dji139
- Sze WM, Shelley M, Held I, Mason M. Palliation of metastatic bone pain: single fraction vs multifraction radiotherapy - a systematic review of the randomised trials. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;2002(2):CD004721. doi: 10.1002/14651858.CD004721
- Elazab SH, Elkalla HMHR, Zahi MS. Palliative radiotherapy to asymptomatic bone metastasis: Is it beneficial or not? Single institution experience. *Middle East J Cancer.* 2021;12(3):422-428. doi: 10.30476/mejc.2021.84106.1201.
- Shulman RM, Meyer JE, Li T, Howell KJ. External beam radiation therapy (EBRT) for asymptomatic bone metastases in patients with solid tumors reduces the risk of skeletal-related events (SREs). *Ann Palliat Med.* 2019;8(2):159-167. doi: 10.21037/apm.2018.10.04
- Gillespie EF, Yang JC, Mathis NJ, Marine CB, White C, Zhang Z, et al. Prophylactic Radiation Therapy Vs Standard of Care for Patients With High-Risk Asymptomatic Bone Metastases: A Multicenter, Randomized Phase II Clinical Trial. *J Clin Oncol.* 2024;42(1):38-46. doi: 10.1200/JCO.23.00753
- Rothrock RJ, Ozair A, Avendano MC, Herrera S, Appel H, Ramos S, et al. Prophylactic Radiotherapy Of Minimally Symptomatic Spinal Disease (PROMISSEd): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2024;25(1):41. doi: 10.1186/s13063-023-07850-8
- Kimura T. Multidisciplinary Approach for Bone Metastasis: A Review. *Cancers (Basel).* 2018;10(6):156. doi: 10.3390/cancers10060156