

Estado actual de las metástasis óseas.

F. BAIXAULI GARCÍA, J. AMAYA VALERO, M. ANGULO SÁNCHEZ, J. BAEZA OLIETE, E. FERNANDEZ SABATÉ, T. MUT OLTRA.

SERVICIO DE TRAUMATOLOGÍA Y CIRUGÍA ORTOPÉDICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE. VALENCIA.

Resumen. Los tumores óseos primarios representan solo un pequeño porcentaje comparado con las metástasis óseas. Pero, mientras que los tratamientos neo-adyuvantes y las técnicas de reconstrucción han mejorado la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes afectados de tumores óseos primarios, el tratamiento primario de las metástasis óseas sigue siendo paliativo. Siendo el objetivo del tratamiento de las metástasis óseas: evitar el dolor y restaurar al máximo la actividad funcional del paciente, hasta su muerte. Y todo ello con la ayuda del tratamiento médico, de la quimioterapia, los bifosfonatos, denosumab, la radioterapia y la cirugía. En la actualidad las recientes mejoras en nuestra comprensión de los mecanismos biológicos y moleculares implicados en la metástasis ósea pueden conducir a mejores y más precoces métodos de diagnóstico y tratamiento. Se intenta dar una pequeña pincelada sobre la fisiopatología actual de las metástasis óseas.

Current status of bone metastases.

Summary. Primary bone tumors represent only a small percentage compared to bone metastases. But while neo-adjuvants treatments and reconstruction techniques have improved survival and quality of life of patients with primary bone tumors, primary treatment of bone metastases remains palliative. The goals of treatment for bone metastases are pain relief and maximal functional restoration of the patient, until his death. And of all this, with the help of medical treatment with chemotherapy, bisphosphonates, denosumab, radiotherapy and surgery. At present the recent improvements in our understanding of the biological and molecular mechanisms involved in bone metastasis may lead to better and earlier diagnosis and treatment methods. We try to give a small sample of the current pathophysiology of bone metastases.

Correspondencia:
Dr. Francisco Baixauli García
C/ Felix Pizcueta 16, pta 10.
46004 Valencia.
España.
fbaixaulig@hotmail.com

Introducción

Los tumores óseos primarios, que fundamentalmente afectan a niños y adolescentes, es una patología poco frecuente y más si la comparamos con la alta incidencia de las metástasis óseas.

Las metástasis son las responsables de la mayor parte de la morbilidad y mortalidad derivada de la enfermedad tumoral maligna. El envejecimiento de la población y el aumento de la tasa de supervivencia de los pacientes afectados de cáncer ha llevado a un incremento en la prevalencia de lesiones óseas metastásicas sintomáticas y que por tanto puedan requerir de atención ortopédica.

Aunque es difícil cuantificar la prevalencia de metástasis óseas, la incidencia de metástasis óseas¹ de diferentes tumores primarios registrados en estudios post mortem en autopsias nos indican la magnitud del problema. La incidencia de las neoplasias más frecuentes son las de mama (73%), seguida por las de próstata (68%), tiroides (42%), pulmón (36%) y riñón (35%).

Dada la alta prevalencia de carcinomas de mama, pulmón y próstata, hace que estos cánceres representen más del 80% de los casos de enfermedad ósea metastásica². La distribución de las metástasis óseas predomina en el esqueleto axial (columna, pelvis y costillas), aunque también se dan frecuentemente en húmero proximal y fémur.

Teniendo en cuenta estas consideraciones y el hecho de que las metástasis óseas no suelen ser clínicamente silentes, pues a menudo cursan con fracturas patológicas, dolor acusado (ocasionalmente intratable), hipercalcemia y anemia, es necesario conocer un poco la fisiopatología de la metástasis para saber que sólo unas

pocas requerirán de una intervención quirúrgica y que los objetivos del tratamiento quirúrgico son aliviar el dolor, mejorar la función y la deambulaci3n, facilitar la atenci3n m3dica y de enfermería, y mejorar el bienestar psicol3gico del paciente.

Fisiopatología

Conocer la fisiopatología b3sica de la enfermedad tumoral 3sea, nos puede ayudar a entender nuestro papel de cirujanos ortop3dicos en la paliaci3n de los sntomas ligados a los eventos adversos secundarios a la reabsorci3n 3sea.

Las c3lulas tumorales de la lesi3n primaria deben primero invadir el tejido normal circundante, lográndolo mediante la producci3n de enzimas proteol3ticos³. Esto le da a las c3lulas tumorales la posibilidad de acceder a la microcirculaci3n del tejido circundante, pero tambi3n hacen uso de la neovascularizaci3n que induce el propio tumor primario, en un proceso denominado angi3genesis⁴.

Para que la c3lula cancerígena alcance a 3rganos específcos se ha propuesto un mecanismo de diana. Se ha demostrado experimentalmente que las c3lulas pulmonares y las c3lulas del estroma 3seo segregan una citoquina, para la que las c3lulas neoplásicas de mama presentan un receptor específcico. Se ha visto que el bloqueo específcico de este receptor mediante anticuerpos, es capaz de frenar la aparici3n de metástasis⁵. Lo cual abre una vía de investigaci3n prometedora para combatir las metástasis 3seas.

Una vez alcanzado el hueso, la relaci3n entre las c3lulas tumorales y el tejido 3seo (se crea como un microambiente de acogida), es un factor importante a la hora de progresar la metástasis.

El daño causado al esqueleto por las metástasis 3seas es normalmente en exceso de lo que cabría esperar por la presencia y el volumen de las c3lulas tumorales por sí solo, especialmente en las lesiones osteol3ticas del c3ncer de mama. La osteolisis es el resultado de la activaci3n de los osteoclastos. El principio mediador de esta activaci3n de los osteoclastos es la hormona paratiroidea relacionada con el péptido (PTHrP), la cual desempeña un papel fundamental en la hipercalcemia. Adem3s, se ha identificado un nuevo sistema de citoquinas, capaces de regular la proliferaci3n y activaci3n de los osteoclastos (Sistema RANKL)⁶. Todo esto explicaría como junto a una serie de factores de crecimiento secretados por las c3lulas tumorales (TGF- β e IGFs), sobre todo en las neoplasias de mama y próstata, se produce una osteolisis y una hipercalcemia mayor de lo esperado por la invasi3n tumoral.

El conocimiento de los mecanismos moleculares por los cuales se produce la metástasis 3sea nos aporta oportunidades terap3uticas para el tratamiento de las mismas y sus complicaciones.

Tratamiento

El tratamiento ser3 m3dico, radioterap3utico y quirúrgico. Cada uno de ellos aplicados de forma independiente y con el objeto de evitar la progresi3n de la enfermedad y mejorar la calidad de vida.

Una vez aparecida la metástasis 3sea sintomática, el tratamiento primario es la radioterapia.

El tratamiento m3dico, ser3 el del tumor de origen a base de la quimioterapia y hormonoterapia correspondiente, pero sobre todo los dirigidos a tratar y prevenir los efectos adversos relacionados con el esqueleto como son los bifosfonatos, ampliamente utilizados hasta el momento y el denosumab⁷.

El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une al ligando RANKL e impide que active su receptor RANK sobre la superficie de los osteoclastos. Debido a ello, se inhibe la formaci3n, funci3n y supervivencia de los osteoclastos, lo que ocasiona una disminuci3n en la resorci3n 3sea y un aumento de la masa 3sea.

La radioterapia es uno de los pilares fundamentales en el tratamiento de la enfermedad 3sea metastásica, tanto para el control del dolor, como método profiláctico para lesiones con riesgo de fracturarse. Adem3s minimiza la progresi3n de la enfermedad y el riesgo de fracaso de una osteosíntesis o implante. La radioterapia postoperatoria⁸ no parece tener un efecto significativo sobre la formaci3n del callo 3seo y no altera la resistencia o propiedades biomecánicas del cemento. Todas las metástasis son sensibles a la radioterapia, sin embargo las dosis requeridas para lograr una respuesta varía seg3n el tipo de tumor. Las metástasis mas radiosensibles son las del mieloma, linfoma, mama y próstata, los mas radioresistentes (requieren dosis más altas) son las de origen renal y de sarcomas, mientras que las que presentan una respuesta intermedia son las de origen pulmonar, tiroides y melanoma.

Por 3ltimo se encuentra el tratamiento quirúrgico. No olvidemos que el tratamiento quirúrgico de los pacientes que presentan metástasis 3seas es fundamentalmente paliativo, con el objetivo de aliviar el dolor, mejorar la funci3n y la deambulaci3n, facilitar la atenci3n m3dica y de enfermería, y mejorar el bienestar psicol3gico del paciente. El principal objetivo de la intervenci3n quirúrgica es permitir la carga inmediata⁹ en caso de afectaci3n en extremidades inferiores y pelvis o bien evitar las posibles complicaciones de la afectaci3n neurol3gica en la columna vertebral.

Se han descrito una gran variedad de técnicas incluyendo la reconstrucci3n protésica (especialmente alrededor de la cadera) o bien la fijaci3n interna en combinaci3n con cemento (PMMA), que proporciona una fijaci3n y estabilidad inmediata.

Existen nuevas técnicas mínimamente invasivas como son la ablaci3n con radiofrecuencia de metástasis 3seas menores de 7 cm en determinadas localizaciones

anatómicas. La vertebroplastia y cifoplastia también han demostrado un alivio sustancial del dolor en pacientes con colapso vertebral secundario a la enfermedad metastásica.

Una de las recientes controversias en el manejo quirúrgico de la enfermedad ósea metastásica es si la resección de una metástasis solitaria en el hueso va a mejorar la supervivencia global del paciente. Parece ser que en metástasis de carcinomas renales pueden mejorar la supervivencia, sobre todo cuando existe un gran intervalo entre el tratamiento del carcinoma renal primario y la aparición de la metástasis y siempre que no sea en zona pélvica¹⁰. Por último el desarrollo de espaciadores metálicos intercalares puede ser útil para la resección intercalar de metástasis en diáfisis óseas, respetando las articulaciones adyacentes.

Comentario

Con los avances en el diagnóstico precoz y el tratamiento del cáncer, los pacientes con enfermedad metastásica sobrevivirán durante más tiempo con su enfermedad primaria. En un futuro muy cercano habrá más pacientes que vivan con metástasis. Este subgrupo de pacientes podran cursar con una disminución de su calidad de vida debido al dolor, fracturas, compromiso neurológico y la incapacidad para poder llevar a cabo sus actividades normales de la vida diaria. Los cirujanos ortopédicos somos una parte integral del equipo multidisciplinario necesario para tratar a estos pacientes, sobre todo para poder proporcionar ayuda en el

control del dolor y permitir la mejora en su actividad funcional.

Los recientes avances en la comprensión de los mecanismos moleculares implicados en la destrucción ósea, mejoras en el diagnóstico, la estadificación de la enfermedad metastásica y el tratamiento con una combinación de quimioterapia, bifosfonatos, denosumab, radioterapia y la cirugía han mejorado nuestra capacidad para tratar a pacientes con enfermedad ósea metastásica.

De todas maneras son necesarios nuevos estudios a gran escala para poder determinar mejor, cuando intervenir y que agresivos debemos de ser, a la hora de intervenir quirúrgicamente las metástasis óseas.

En general, el tratamiento de las metástasis óseas es el de paliar los síntomas, siendo la curación solo en raras ocasiones un objetivo realista (por ejemplo, en el linfoma). El tratamiento variará dependiendo de la sintomatología de la enfermedad subyacente. La radioterapia externa, tratamientos endocrinos (hormonoterapia), quimioterapia y los radioisótopos son todos importantes. Además, la intervención de la cirugía ortopédica puede ser necesaria para las complicaciones estructurales de la propia destrucción ósea. El manejo óptimo del paciente afecto de metástasis óseas requiere de un equipo multidisciplinario que incluye no sólo a los oncólogos médicos y de oncología radioterapéutica, radiólogos y médicos de medicina nuclear, médicos generales, especialistas en medicina paliativa (unidades del dolor) sino también a cirujanos ortopédicos.

Bibliografía:

1. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res* 2006; 12:6243-9.
2. Coleman RE, Holen I. Bone Metastasis. En: Abeloff MD y cols. *Clinical Oncology*. New York: Churchill Livingstone; 2007. p. 739-62.
3. Chambers AF, Naumov GN, Varghese HJ, Nadkarni KV, MacDonald IC, Groom AC. Critical steps in hematogenous metastasis: an overview. *Surg Oncol Clin N Am* 2001; 10:243-55.
4. Folkman J. The role of angiogenesis in tumor growth. *Semin Cancer Biol* 1992; 3:65-71.
5. Muller A, Homey B, Soto H, Ge N, Catron D, Buchanan ME. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature* 2001; 410:50-6.
6. Singh S, Singh G. Overview. En: Gurmit Singh, Shafaat Rabbani editores. *Bone Metastasis: Experimental and Clinical Therapeutics*. New Jersey: Human Press Inc; 2005. p. 3-12.
7. Van Pozna CH, Termin S, Yee G, Janjan N, Barlow W y cols. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on the Role of Bone-Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer. *ASCO Guidelines*. 2011.
8. Quinn RH, Lor Randal R, Benevenia J, Berven SH, Raskin KA. Contemporary management of metastatic bone disease: tips and tolos of the trade for general practioners. *J Bone Joint Surg* 2013; 95A:1888-95.
9. Malawer MM, Wittig J.C, Bickels J, editors. *Operative techniques in orthopaedic surgical oncology*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/ Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
10. Weber K, Gebhardt M. What's new in musculoskeletal oncology?. *J Bone Joint Surg* 2003; 85A:761-7.