

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA CLÍNICA Y SALUD PÚBLICA

**DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**UNIVERSIDAD DE GRANADA**



TESIS DOCTORAL

**UTILIDAD DE LA RADIOTERAPIA EN LAS METÁSTASIS ÓSEAS.  
EVALUACIÓN DESDE EL PUNTO DE VISTA DEL PACIENTE**

Memoria presentada por la Licenciada **AYAT HATEM FARIS** para optar al grado de  
Doctor por la Universidad de Granada

Director

**JOSÉ EXPÓSITO HERNÁNDEZ**

Granada, 2021

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales  
Autor: Ayat Hatem Faris  
ISBN: 978-84-1306-914-2  
URI: <http://hdl.handle.net/10481/69425>

“El sabio no busca el placer,  
sólo busca la ausencia de dolor”

*Aristóteles*

A todos los pacientes  
con metástasis óseas

## **Agradecimientos**

La presente tesis titulada UTILIDAD DE LA RADIOTERAPIA EN LAS METÁSTASIS ÓSEAS. EVALUACIÓN DESDE EL PUNTO DE VISTA DEL PACIENTE se enmarca en la línea de investigación Radiología y Medicina Física y analiza la respuesta que genera la radioterapia paliativa en pacientes oncológicos.

Quiero expresar mis más sinceros agradecimientos a todas aquellas personas que, de una forma u otra, me han apoyado y ayudado en mi trayectoria profesional y de forma particular en la culminación de la presente tesis doctoral.

En primer lugar, a mi director de tesis el **Dr. D. José Expósito** por su ayuda, apoyo y por constituir un referente de profesionalidad durante estos años en el desempeño de la labor asistencial.

Al **Dr. D. Nicolás Olea** por guiarme y ayudarme en esta carrera investigadora.

A todos los miembros del Servicio de Radioterapia del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, especialmente a Antonio Martínez-Única por todo su esfuerzo para llevar a cabo el reclutamiento con éxito. A mis compañeros Paco y Juan Pedro. Me siento afortunada porque se han interesado en todo momento por el progreso de este trabajo, se han solidarizado en los momentos más oscuros. Su apoyo ha sido importante.

A mi hermana Inas por preocuparse todos y cada uno de los días, por ser parte del camino y por recordarme siempre las cosas positivas. A mi hermano y a mis padres, porque a pesar de no estar siempre presentes físicamente, me han estado apoyando de manera incondicional.

A mis amigos, especialmente a Zita, que desde donde quiera que estén siempre han confiado en mí y han sido un soporte fundamental.

A Daniel, por escucharme, aconsejarme y ver todo lo bueno que hay en mí.

Por último, gracias a todos los pacientes que contribuyeron con su tiempo en el estudio y que con su fortaleza nos enseñan a ser cada día mejores profesionales y mejores personas.

¡A todos mi mayor reconocimiento y gratitud!

## Índice general

Prefacio

Abreviaturas

Listado de gráficas y figuras

Listado de tablas

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>14</b>
1.1. Incidencia. Un Recuerdo Histórico .....	14
1.2. Fisiología de los huesos sanos .....	15
1.3. Fisiopatología de las Metástasis Óseas .....	17
1.4. Tipos de Metástasis Óseas .....	18
1.5. Presentación Clínica .....	19
1.6. Diagnóstico de las Metástasis Óseas.....	22
1.6.1. Marcadores Tumorales. Concepto General.....	22
1.6.2. Marcadores Tumorales en el Diagnóstico de Metástasis Óseas.....	23
1.6.3. Pruebas de Imagen.....	26
1.7. Tratamiento de Pacientes con Metástasis Óseas.....	29
1.7.1. Analgésicos Generales.....	29
1.7.2. Adyuvantes.....	31
1.7.3. Tratamiento Hormonal.....	33
1.7.4. Radioterapia.....	34
1.7.4.1. Radioterapia Conformada Tridimensional (3D-CRT).....	35
1.7.4.2. Planificación 3D y procedimiento radioterápico.....	37

1.8. Ablación.....	39
1.9. Cementación.....	43
1.10. Radiofármacos.....	45
1.11. Cirugía.....	47
<b>2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>54</b>
2.1. Hipótesis.....	54
2.2. Objetivos.....	54
<b>3. PACIENTES Y MÉTODOS .....</b>	<b>56</b>
3.1. Diseño .....	56
3.2. Ámbito .....	56
3.3. Población en Estudio .....	56
3.4. Muestreo .....	57
3.5. Protocolo de estudio.....	57
3.6. Recogida de datos.....	60
3.7. Análisis de datos.....	63
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>64</b>
4.1. Análisis descriptivo de nuestra población en estudio.....	64
4.2. Tratamiento Radioterápico.....	66

<b>5. DISCUSIÓN.....</b>	<b>73</b>
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>80</b>
<b>7. ANEXOS.....</b>	<b>82</b>
Anexo I: EORTC QLQ-C15-PAL.....	82
Anexo II: Edmonton Symptom Assessment System.....	83
Anexo III: Escala de Karnofsky .....	84
<b>8. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>85</b>

## **ABREVIATURAS**

**CDV:** Calidad de Vida

**CT:** Computed Tomography

**CTV:** Clinical Target Volume

**3D-CRT:** Radioterapia conformada tridimensional

**DU:** Dosis Única

**EORTC QLQ-C15-PAL:** The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core

**ESAS:** Edmonton Symptom Assessment System

**EVA:** Escala Visual Analógica

**FU:** Fracción Única

**GLOBLOCAN:** Global Cancer Observatory

**Gy:** Gray, unidad (del Sistema Internacional) de dosis absorbida de radiación ionizante. Equivalente a la absorción de un Julio de energía en una masa de un kilogramo de tejido; 1 Gy = 100 rad.

**MF:** Múltiples Fracciones

**MO:** Metástasis ósea

**MT:** Marcadores Tumorales

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**PET:** Positron Emission Tomography o Tomografía por Emisión de Positrones

**PTV:** volumen tumoral planificado

**REDECAN:** Red Española de Registros de Cáncer

**RT:** Radioterapia

**RTP:** Radioterapia paliativa

**RMN:** Resonancia Magnética Nuclear

**SEOR:** Sociedad Española de Oncología Radioterápica

**TAC:** Tomografía Axial Computarizada

## **LISTADO DE TABLAS**

**Tabla 1.** Sensibilidad y Especificidad: Modalidades de imagen en la MO

**Tabla 2.** Analgésicos usados en el tratamiento de las MO

**Tabla 3.** Sexo de los pacientes con metástasis ósea que recibieron radioterapia paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital Virgen de las Nieves, 2015-2018

**Tabla 4.** Edad de los pacientes con metástasis ósea que recibieron radioterapia paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, 2015-2018

**Tabla 5.** Tipo de tumor primario de los pacientes con metástasis ósea que recibieron radioterapia paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, 2015-2018

**Tabla 6.** Estado general antes del tratamiento

**Tabla 7.** Dosis de radiación de los pacientes con metástasis ósea que recibieron radioterapia paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, 2015-2018

**Tabla 8.** Sitio de radiación de los pacientes con metástasis ósea que recibieron radioterapia paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, 2015-2018

**Tabla 9.** Puntuaciones de los pacientes antes y después de la radioterapia (RT)

**Tabla 10A.** Evaluación del dolor en pacientes (n = 167) con metástasis óseas (MO) dolorosas tratados con radioterapia paliativa(RTP)

**Tabla 10B.** Evaluación del dolor en pacientes (n = 167) con metástasis óseas (MO) dolorosas tratados con radioterapia paliativa(RTP)

**Tabla 11.** Respuesta al analgésico en pacientes (n = 167) con metástasis óseas dolorosas después de recibir radioterapia paliativa (RTP)

## **LISTADO DE GRÁFICAS Y FIGURAS**

**Figura 1.** La destrucción ósea en la enfermedad ósea metastásica

**Figura 2.** Acelerador de electrones utilizado en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Virgen de las Nieves

**Figura 3.** Algoritmo de tratamiento de metástasis óseas no vertebrales

**Figura 4.** Algoritmo de tratamiento de metástasis óseas vertebrales

**Figura 5.** Circuito de atención rápida

**Gráfica 1.** Resultados de la evaluación de la calidad de vida según la mediana de la Escala de evaluación de síntomas de Edmonton (ESAS)

**Gráfica 2.** Curva de supervivencia de Kaplan-Meier

## **Prefacio**

La radioterapia paliativa (RTP) en la actualidad es una técnica bien establecida en los tratamientos contra las metástasis óseas (MO) dolorosas. El Hospital Universitario Virgen de las Nieves (HUVN) cuenta con un servicio de Oncología Radioterápica que diariamente ofrece tratamientos paliativos a pacientes que padecen dichas metástasis. Hasta el momento, no se contaba con estudios en nuestro medio que analizaran la calidad de vida de estos pacientes. Es por esto que se planteó estudiar prospectivamente los pacientes tratados con RTP por este motivo.

El objetivo de esta memoria es desarrollar un protocolo o circuito de atención, tratamiento y seguimiento que permita ayudar a mejorar la atención al paciente con MO. Para ello, el plan a seguir es el siguiente: Se propone una herramienta de ayuda a la valoración del pronóstico del paciente tratado con RTP que consiste en cuestionarios previamente validados para los pacientes con MO. La herramienta propuesta permite evaluar su calidad de vida. Para concluir, se presentan los resultados obtenidos y sus posibles extensiones futuras.

## **Introducción**

### **1.1 Incidencia. Un Recuerdo Histórico**

Considerado como una de las mayores causas tanto de mortalidad como de morbilidad, el cáncer contabilizó casi 18,1 millones de nuevos casos, a nivel mundial, según fuentes del proyecto GLOBLOCAN. A partir de la realización de estimaciones poblacionales se concluyó en que hacia el año 2040 aumentarían estos nuevos casos hasta el número de 28,9 millones de personas(1). Del mismo modo si acercamos nuestro enfoque hacia España vemos como esta pauta es idéntica. Según los cálculos de REDECAN, el número de cánceres diagnosticados en España en el año 2020 es de 277.394 casos(2).

El Instituto Nacional de Estadística español nos informa sobre los datos de incidencia de esta enfermedad, que durante los últimos años nos señala la posición, en segundo lugar, del cáncer en España por detrás únicamente de las enfermedades cardiovasculares(3).

Se desconoce la incidencia global de MO(4). En cuanto a los datos disponibles para revisar las MO, se observa que las que presentan un mayor grado de complicación a niveles clínicos se dan en cierto tipo de tumores tales como el cáncer de mama, el cáncer de próstata y el cáncer pulmonar (4,5).

Según un estudio realizado por Coleman et al. en 1987(6), las MO son una causa significativa de morbilidad que generalmente conducen a dolor y disminución de la calidad de vida. Los datos sobre la incidencia de las MO aumentan de forma considerable cada año. El síntoma que se muestra con mayor frecuencia es sin duda el dolor, cerca de un 40% de los pacientes remitidos a la unidad de Oncología Radioterápica precisa tratamiento paliativo, y aproximadamente un 70% de ellos precisará de este tipo de tratamiento a lo largo de su enfermedad(7). La mediana de supervivencia de los pacientes de cáncer de mama tras la primera MO es de 20 meses, y de aproximadamente 5 meses en el caso del cáncer de pulmón(6,8), es por ello fundamental poner en funcionamiento una terapia local efectiva a ser posible en una o pocas sesiones ambulatorias, que

conllevaría beneficios tanto para el propio paciente como para la sanidad pública o privada.

Cabe destacar la evolución relevante producida en referencia al uso de la radioterapia dirigida al tratamiento de la MO durante los últimos años, asistiendo al surgimiento de técnicas novedosas para tratarlas en materia de radiofármacos, así como de ablación y cementación.

## **1.2. Fisiología de los huesos sanos**

El tejido óseo consiste en células incrustadas en una matriz orgánica mineralizada. Según su composición se dividen en: 1. hueso cortical, una densa capa externa de hueso, responsable de soportar el peso del cuerpo humano. 2. hueso trabecular, una matriz porosa con mayor actividad metabólica ubicada al final del hueso(9).

La superficie externa del hueso cortical está cubierta por el periostio, que se compone de dos estratos: una capa interna compuesta de células osteoprogenitoras que pueden diferenciarse en osteoblastos y una capa externa (estructura vascular) compuesta de fibras de colágeno y fibroblastos (10). la superficie interna del hueso (endostio) se compone por células osteoprogenitoras y tejido conectivo. Tanto el endostio como el periostio proporcionan un suministro de nuevos osteoblastos o células osteoprogenitoras para la reparación ósea y el crecimiento(11).

La matriz ósea está compuesta de materia orgánica e inorgánica. La materia inorgánica está compuesta por hidroxapatita. La materia orgánica incluye fibras de colágeno de tipo I. La dureza del hueso se debe a la asociación de las materias orgánicas e inorgánicas (12). En el hueso sano existe un mecanismo continuo de remodelación ósea en un proceso acoplado y secuencial con la finalidad de mantener la integridad y fuerza del esqueleto, por el cual los osteoclastos y osteoblastos destruyen el hueso existente y forman hueso nuevo(13).

El ciclo de remodelado óseo están regulados por la osteoprotegerina (OPG), el activador del receptor del ligando del factor nuclear NF- $\kappa$ B (RANKL) y el activador del receptor del NF- $\kappa$ B (RANK)(14). La vía de transducción de señales; OPG-RANKL-RANK, regula la función y el desarrollo de los osteoclastos. RANKL activa RANK,

extendiendo los osteoclastos activos con el fin de aumentar la resorción ósea. OPG neutraliza RANK, disminuyendo los osteoclastos y la resorción ósea. Tanto RANKL como OPG están regulados por diversas citosinas calciotrópicas, hormonas y fármacos(11).

El proceso de resorción ósea osteoclástica es multifásico(11):

**Fases inducidas por RANKL e inhibidas por OPG:**

- Fase de proliferación, un factor de crecimiento hematopoyético; el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), estimula la proliferación de células precursoras de osteoclastos.
- Fase de diferenciación, RANKL se une al receptor RANK e induce la diferenciación de los precursores de osteoclastos en osteoclastos de pre-fusión.
- Fase de supervivencia y fusión, las citosinas como la interleucina-1 (IL-1), la IL-6, y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\beta$ ) modulan el RANKL en las células estromales y los osteoblastos para estimular la producción de osteoclastos multinucleados.

**Fase inducida por OPG e inhibida por RANKL:**

- Fase de activación, RANKL, IL-1, IL-6, y TNF- $\beta$ , activan los osteoclastos, y a consecuencia proceden a la resorción del hueso.

Además de lo anteriormente mencionado, el estrógeno, tiene una función en la regulación de la resorción ósea, ya que aumenta la resorción, estimula la formación de osteoclastogénesis, inhibe la apoptosis de los osteoclastos y mejora la actividad de los osteoclastos(15).

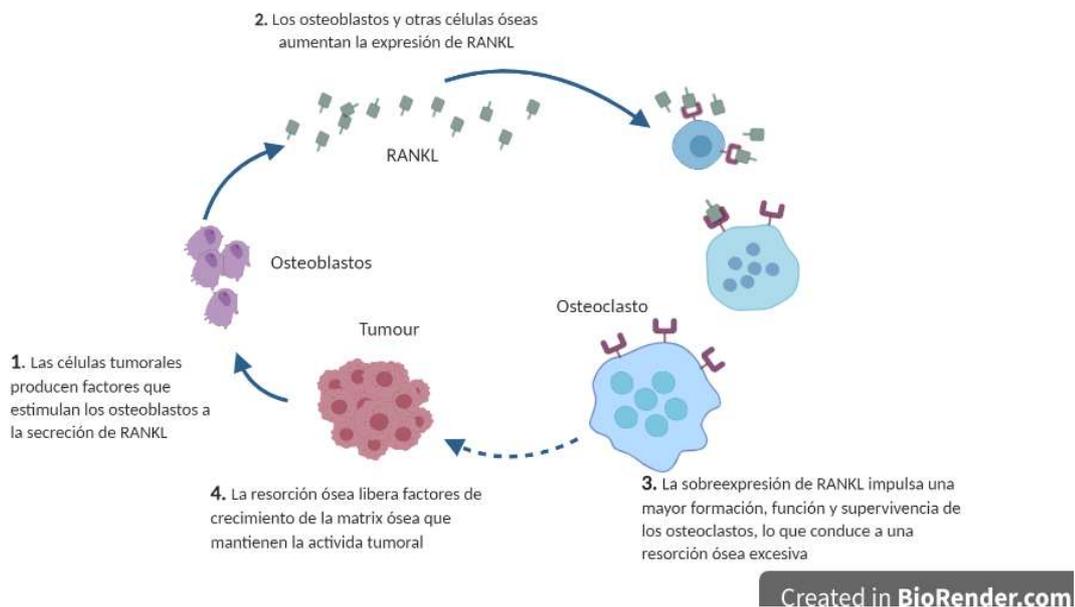
### 1.3. Fisiopatología de las Metástasis Óseas

Las MO interrumpen la vía de transducción de la señal OPG-RANKL-RANK, promueven la formación de osteoclastos con sobreexpresión de RANKL, y, a consecuencia se acelera la resorción y pérdida ósea(16). Figura 1.

La metástasis es un proceso en el que las células tumorales entran en la vasculatura sistémica tras desprenderse del tumor primario, habitualmente logran sobrevivir a la respuesta inmune del huésped y a las fuerzas circulatorias físicas, y, se detienen en el lecho capilar de los órganos distantes, a continuación escapan del lecho capilar y acceden al tejido vecino donde finalmente crecen(17). La alta incidencia de MO, avala la teoría de que el microambiente óseo proporciona un entorno fértil para el crecimiento y desarrollo de las células tumorales migrantes de los tumores primarios(11).

En el caso de tumor primario de cáncer de mama, el mecanismo de producción de las MO es: la inmigración de las células de cáncer de mama al hueso, y la sobreproducción del péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP), un factor que activa los osteoblastos para producir RANKL y regular negativamente la OPG, lo que activa los precursores de los osteoclastos y conduce a la osteólisis. Este proceso osteolítico a su vez conduce a la liberación de los factores de crecimiento; el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1) y el transformante- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), así como el aumento de las concentraciones de calcio extracelular(18).

Tanto el calcio extracelular como los factores de crecimiento contribuyen a un círculo vicioso, en el que las interacciones entre las células tumorales y los osteoclastos conducen a un aumento de: la osteoclastogénesis, la actividad osteolítica, y el crecimiento y comportamiento agresivos de las células tumorales. Los factores, IGF1 y TGF- $\beta$  se unen a receptores en la superficie de la célula tumoral, y a su vez activan la autofosforilación y la señalización a través de vías que involucran el SMAD (mediadores citoplásmicos) y el MAPK (proteína quinasa activada por mitógenos). El calcio extracelular se une y activa una bomba de  $Ca^{2+}$ . La señalización a través de estas vías promueve la producción adicional de PTHrP (alimenta la osteoclastogénesis y la osteólisis), y la proliferación de células tumorales(11).



**Figura 1.** La destrucción ósea en la enfermedad ósea metastásica. Adaptada de(19)

#### 1.4. Tipos de Metástasis Óseas

Los tumores óseos metastásicos se componen de cuatro lesiones definidas radiológicamente:

- Las lesiones osteolíticas: se caracterizan por la destrucción de huesos y generalmente se reconocen como un orificio en la corteza en las radiografías.
- Las lesiones osteoblásticas: se caracterizan por un depósito excesivo de hueso nuevo, y radiológicamente aparece como un hueso más denso, es decir, más blanco que el hueso circundante.
- Las lesiones osteoporóticas: aparecen como huesos "descoloridos" sin áreas diferenciadas de daño cortical o aumento de densidad en las radiografías.
- Las lesiones mixtas radiográficamente: una combinación de destrucción ósea y deposición de hueso nuevo(9).

También son clasificadas en tres tipos fundamentales: osteolíticas, osteoblásticas o mixtas, dependiendo del mecanismo principal de interferencia así como de su relación con la remodelación ósea(20).

- **Osteolítica:** metástasis cuya característica primordial sería la destrucción ósea normal, estando mediada a través de los osteoclastos y no siendo considerada como efecto directo de la acción de las células tumorales. Su presencia puede fijarse en el mieloma múltiple, el carcinoma celular renal, el cáncer pulmonar producido a partir de células no pequeñas, el linfoma no Hodgkin, el cáncer tiroideo, el melanoma y la histiocitosis de células de Langerhans(5).

- **Osteoblástica:** sus mecanismos metastáticos son a día de hoy bastante desconocidos, pero entre sus características encontramos generalmente la deposición de nuevo hueso, habiendo casos en los que esta nueva formación ósea no está precedida por la necesidad de la reabsorción. Presente en el cáncer de próstata, carcinoide, cáncer pulmonar a partir de células pequeñas y linfoma de Hodgkin o meduloblastoma(4).

- **Mixta:** esta metástasis se asigna a la situación mediante la cual un paciente sufre tanto de lesiones osteolíticas como de osteoblásticas; otra situación sería también en el caso de producirse una metástasis individual que en su composición conlleve tanto componente osteolítico como osteoblástico. Su presencia puede tomar protagonismo en el cáncer de mama, el cáncer de próstata, los cánceres gastrointestinales y en último lugar, en los cánceres escamosos. Los tipos generales que más predominan dentro de este tipo de metástasis mixta serían el del cáncer de próstata y el del cáncer de mama respectivamente, dando lugar a ciertas lesiones de carácter osteolítico(21).

## **1.5. Presentación Clínica**

### **1.5.1. Dolor**

El dolor detectado en los pacientes de cáncer generalmente es presentado de modo multifactorial, es decir, se hará presente como efecto del proceso en sí mismo, como efecto adverso del tratamiento propuesto o puede aparecer de manera conjunta(22). La tipología más frecuente de dolor a consecuencia del cáncer es el dolor de huesos, que resulta un verdadero problema en su resolución tanto para la práctica hospitalaria como para la adoptada de forma comunitaria. Por último, señalar que de manera frecuente no

se consigue localizarlo bien, y suele ser descrito por los pacientes que lo padecen asemejándolo a una sensación muy profunda que además de producir dolor puede notarse quemazón y que a menudo puede también venir acompañada de sensaciones punzantes(23).

### **1.5.2. Fractura Patológica**

Una fractura patológica aumenta su probabilidad de aparición cuando la duración de la metástasis se alarga en el tiempo tras someterse el paciente al tratamiento indicado por lo que generalmente suele ser bastante común cuando el cáncer limita con el hueso en pacientes con un pronóstico mejor a priori(23). Al producirse una destrucción ósea por metástasis, este tiende a reducir su capacidad de base o soporte, ello derivará inevitablemente en una posible ruptura trabecular a la que se pueden añadir ciertas microfracturas, siendo la consecuencia final de lo anterior la pérdida total de la originaria integridad ósea(23).

### **1.5.3. Hipercalcemia**

La hipercalcemia a una de las complicaciones metabólicas surgidas por el padecimiento del cáncer; su relevancia clínica radica en que se asocia a la morbilidad. Requiere tratamiento, si no lo hubiere, esta complicación hipercalcemia de calcio sérico en proporción  $> 3,0$  mmol /l conllevaría la aparición de diferentes tipos de síntomas tales como disfunciones en el tracto gastrointestinal, los riñones y el sistema nervioso central. Si los niveles de este calcio sérico fueran más altos tanto las funciones renales como el propio nivel de conciencia del paciente se irían deteriorando hasta que finalmente llegara la muerte fruto de arritmias cardíacas y de una insuficiencia renal aguda(4). La hipercalcemia no se desarrolla de forma uniforme entre los pacientes con cáncer, presentándose más frecuentemente en pacientes con carcinoma por células escamosas de pulmón, adenocarcinoma de mama, renal y determinadas neoplasias hematológicas(23).

### **1.5.4. Inestabilidad Espinal con Compresión Medular**

Una de las complicaciones consideradas graves de la metástasis ósea es sin dudar, la compresión medular; no suele conllevar una recuperación neurológica en el caso de que la compresión medular no pueda aliviarse con tratamiento en un periodo habitual que

va entre las 24 a 48 h(24). Si el proceso de dolor de espalda sufrido por un paciente de cáncer concuerda con una aparición anómala mediante una radiografía de la columna, esta señal debe advertirnos de una posible evolución de la compresión de la propia médula espinal (23). Puede ser clave de cara a una rehabilitación beneficiosa tanto un diagnóstico temprano, como hacer uso de altas dosis de corticosteroides, así como de realizar una rápida evaluación y su consecuente derivación para que sea factible: la descompresión, la estabilización espinal o en último término, la radioterapia(23).

## **1.6. Diagnóstico de las Metástasis Óseas**

### **1.6.1 Marcadores Tumorales (MT). Concepto General.**

Un MT es toda aquella sustancia producida por las células tumorales o por el propio organismo en respuesta al tumor, cuya presencia puede ser detectada en el suero o en otros líquidos biológicos y que refleja el crecimiento o actividad tumoral y permite conocer la presencia, evolución o respuesta terapéutica de un tumor maligno(25).

Estas moléculas cuentan con variedad de características, por regla general gluproteínas encontradas en los denominados fluidos biológicos relacionados con la aparición tumoral ya sea cuando el huésped reacciona ante la enfermedad cancerígena o ya sea a consecuencia del tumor mismo(26).

Los MT encuentran su definición más temprana siendo explicados tal y como ciertas sustancias medibles de forma cuantitativa, mediante el uso de métodos inmunohistoquímicos o bioquímicos realizados tanto en fluidos biológicos tumorales como en los tejidos circundantes; de este modo, se nos refleja la identificación precisa y real de la aparición del cáncer y su localización orgánica justa. Conocemos otra de sus capacidades adicionales demostradas: gracias a el análisis de estos MT podemos adelantarnos al tratamiento del tumor estableciendo su extensión concreta, por lo que consiguientemente, daremos una respuesta más rápida y apropiada al mismo e igualmente podremos aventurarnos con certeza a poder pronosticar este cáncer de modo más preciso. Pese a tener conocimiento, como mencionamos al inicio del capítulo, de la existencia de una gran diversidad de sustancias que pueden ser reconocidas como MT, las más frecuentes y relevantes serían las enzimas, los antígenos asociados a un tumor, los metabolitos y ciertas proteínas específicas(27).

En la atención y seguimiento del cáncer, los MT tienen una función fundamental desde el cribado inicial de los mismos hasta el hecho de poder continuar con su seguimiento incluso una vez que ya se ha finalizado el tratamiento propuesto e indicado(28).

Cobra una máxima relevancia poder diagnosticar de la forma más precoz posible las MO, si este diagnóstico es tardío conllevará para el paciente una peor calidad de vida

durante su enfermedad, debido al dolor que produce así como por las probables fracturas patológicas derivadas del mismo; es entonces cuando han de realizarse las analíticas de las MO junto con radiografías óseas, ya que sabemos que en las etapas más iniciales de la metástasis no se evidencian muestras de destrucción ósea (29).

Pese a los numerosos estudios enfocados hacia los MT en las MO, los centros médicos oncológicos no suelen aplicarlos como herramientas para un mejor diagnóstico. Las líneas de investigación siguen evolucionando igualmente enfocando la atención en la determinación de su especificidad. Esta especificidad reside en la existencia de marcadores subrogados desde la metástasis hacia el hueso coincidente de modo real con los pertinentes marcadores bioquímicos usados en la evaluación del propio metabolismo óseo. De este modo, se evidencia que pueden ser utilizados con dos funciones prioritarias: en la valoración de la extensión y en su seguimiento tras formalizar el tratamiento. Los resultados ofrecidos hasta la actualidad sugieren variabilidad.

Entre los marcadores con una mayor utilización encontramos: los niveles séricos de fosfatasa alcalina, hidroxiprolina y el calcio urinario; tres marcadores un tanto bajos en cuanto a su rango de especificidad, ya que pueden alterarse por múltiples factores. Por otro lado, si hemos de mencionar los marcadores que cuentan con mayor especificidad tendremos que incluir entre ellos en aras de su valoración a los productos de degradación de colágeno, sobre todo los del tipo I tanto en la orina como en el suero, ya que ambos soportan la determinación bioquímica de los niveles de N-telopéptido y de los de C-telopéptido séricos. Por último, señalar también la importancia tanto de los niveles de piridolina como de desoxipiridolina en la orina, siendo considerados estos como los marcadores de la tasa de resorción ósea, por lo que son fundamentales como herramienta para poder mostrarnos la monitorización de una enfermedad ósea metastásica(30–32).

Seguidamente ofrecemos un listado pormenorizado de los marcadores de las MO.

## **1.6.2. Marcadores Tumorales en el Diagnóstico de Metástasis Óseas**

### **1.6.2.1 Fosfatasa Alcalina (AP)**

La fosfatasa alcalina (AP) es conocida por ser uno de los marcadores óseos un tanto inespecíficos, siendo empleado en el momento de la predicción general de

supervivencia en el cáncer de próstata resistente a la castración así como en la evaluación de su tratamiento concreto(33–36). Si nos acercamos al estudio realizado por Adam R. Metwalli et al. (2014) observamos como la velocidad de la fosfatasa alcalina (APV) sugiere su capacidad para de forma independiente poder predecir MO, así como su consecuencia más inmediata, es decir, la mayor supervivencia en pacientes masculinos mediante un aumento de un antígeno prostático específico en suero (PSA) y tras terapia de privación de andrógenos(37).

Se puede concluir tras los datos que ciertos marcadores de la función osteoblástica como por ejemplo la fosfatasa alcalina específica del hueso, nos ofrecen su utilidad tanto para evaluar la enfermedad como para poder manejar de un modo más satisfactorio las neoplasias malignas que metastatizan al hueso(38).

#### **1.6.2.2. Antígeno Prostático Específico en Suero (PSA)**

El antígeno prostático específico en suero (PSA) se presenta como una serinaproteasa localizada en el espermatozoide en concentraciones elevadas, está vinculada con la licuefacción del semen y se produce por medio de las células epitelioides ubicadas en la glándula prostática. Actualmente, esta glucoproteína se presenta como uno de los marcadores biológicos con mayor sensibilidad en su relación con el cáncer de próstata. Es por ello que se puede afirmar una mayor probabilidad de enfermar de este tipo de cáncer, si las concentraciones séricas de PSA total se elevan de un modo progresivo y constante(27). Este antígeno PSA finalmente resulta útil en el diagnóstico preventivo del riesgo de desarrollo MO en los mencionados pacientes(39,40).

#### **1.6.2.3 Sialoproteína Ósea Sérica (BSP)**

La BSP es una glicoproteína extracelular de tejidos mineralizados tales como: hueso, cartílago calcificado, dentina y cemento(41). es producida por las células implicadas en la morfogénesis ósea, y en las enfermedades como el mieloma múltiple, cáncer de mama, próstata, pulmón, tiroides y cervicales.(42). Es frecuentemente considerado como un tipo de marcador óseo independiente y de funcionabilidad precoz, así como relevante en el pronóstico del desarrollo de las MO. El BSP sérico también se considera factor pronóstico negativo (43).

#### **1.6.2.4 Piridinolina y Desoxipiridinolina**

Ambos son aminoácidos no reducibles en los que, debido a su acción se crea una unión entre las fibras de colágeno maduro. Podemos ubicarlos justo en dos matrices: la matriz ósea y en la matriz del cartílago. Existen pruebas evidentes de que esta excreción urinaria de piridinolina y desoxipiridinolina sufre un aumento altamente considerable en los pacientes con metástasis óseas(44), por lo que concluimos nuevamente que gracias a este tipo de excreción y su aumento, este marcador puede obtener la consideración de utilidad en cuanto a la tarea de evaluación de las MO y su actividad, así como dar una respuesta precisa dirigida a mejorar los tratamientos hormonales enfocados al cáncer de próstata(45).

#### **1.6.2.5 Telopéptidos**

Estos marcadores óseos no gozan de una utilización generalizada de manera clínica en cuanto a la predicción de las MO, pese a esta salvedad, creemos en su utilidad para poder realizar el seguimiento evolutivo en este tipo de enfermedad ósea(30). Así mismo, N-telopéptido puede ser utilizado para evaluar y manejar las neoplasias malignas, actoras protagonistas en la MO(38).

### **1.6.3. Pruebas de Imagen**

En la actualidad contamos con diferentes métodos dedicados a obtener imágenes precisas para la visualización de las metástasis óseas. Ofrecemos a continuación un listado con las más clínicamente reconocidas por su gran respuesta ante su especificidad y sensibilidad. Tabla 1.

#### **1.6.3.1 Tomografía por Emisión de Positrones (PET)**

Conforme a su denominación, la tomografía PET se presenta como una de las técnicas de obtención de imágenes moleculares en la que no se produce invasión. Su base es el uso de radiofármacos mediante los cuales se pueden recoger imágenes directas tanto de procesos bioquímicos como de procesos biológicos. Su utilización nos permitirá estudiar dinámicamente las mismas y sus resultados, además de guiarnos en la realización de las medidas de actividad metabólica celular con cierta durabilidad temporal. Su funcionamiento, así como su resolutivez están basadas en captar la emisión de la radiación de un radionúclido ligado a una molécula de interés. Cuando obtenemos esta precisa información visual es el momento ideal para promover las medidas cuantitativas necesarias a partir de los distintos parámetros fisiológicos disponibles, con la finalidad de su interés tanto para la fase del diagnóstico como para su futura investigación más detallada.

Gracias a este tipo de tomografía se puede reconstruir en 3D la distribución del radionúclido(46). Existen a día de hoy tanto a disposición como en proceso de desarrollo un notable número de radiofármacos PET, cuyo foco está localizado en su potencial en cuanto a la mejora de la precisión de los diagnósticos, así como de su alta capacidad para poder monitorizar la consecuente respuesta del tratamiento utilizado en las MO(47). Finalmente, el flúor-18 también puede considerarse como uno de los isótopos de flúor utilizados de manera generalizada en la actividad de radio marcaje de biomoléculas para PET, gracias a disponer de una propiedad de poder emitir positrones, así como de una durabilidad de vida media propia con criterios favorables, alrededor de 109,8 min(48,49).

### **1.6.3.2. Resonancia Nuclear Magnética (RNM)**

Los tejidos blandos disponen de una magnífica resolución, de ahí que la modalidad de imagen mediante RNM para evaluar la diseminación metastásica en la cavidad ósea, la extensión del tumor a partir de la cavidad medular, así como la participación de las estructuras circundantes sea la más adecuada y favorable(50). Al mismo tiempo reconocemos la sensibilidad de esta modalidad de imagen utilizada para detectar la MO, disponiendo de la suficiente capacidad para visibilizar un depósito metastásico intramedular antes de la destrucción cortical y anterior a la manifestación del proceso osteoblástico patológico a consecuencia de una posible acumulación focal de radiotrazador en una gammagrafía ósea(51). Su adecuado uso no aumenta la irradiación del paciente por lo que es muy útil en caso de sospechas de MO a mujeres en período de embarazo(52).

### **1.6.3.3 Gammagrafía Ósea**

Gracias a su completa disponibilidad es considerada como la técnica radionúclidos de uso más frecuente y generalizado en las investigaciones de metástasis esqueléticas(53). Podríamos describirla asemejándola a un examen imagenológico que nos evidencia de forma precisa las áreas tanto del aumento como de la disminución del metabolismo óseo. Su implicación consiste en la inyección de una mínima cantidad de marcador en el interior venoso, para que pueda circular desde la sangre con dirección hacia los órganos y huesos; al desaparecer poco a poco es probable que emita cierta cantidad de radiación.

La probabilidad de captar el radiotrazador va a ir en dependencia de la fluidez sanguínea local, así como de la actividad osteoblástica y finalmente de la eficiencia de extracción. Cuando se produce la acumulación ósea, los difosfonatos a su vez absorbidos por cristales de hidroxapatita localizados en las superficies óseas mineralizadas(54). Es entonces cuando la citada acumulación pasa a ser detectada mediante una cámara encargada de escanear el cuerpo de modo muy lento, tomando imágenes precisas sobre la cantidad de marcador radiactivo acumulado en los huesos. En el supuesto de tener que realizar una evaluación sobre si el cáncer ha podido conseguir diseminarse de manera ósea, es decir, produciendo una enfermedad ósea metastásica, estas imágenes han de ser tomadas siempre después de 3 o 4 horas de espera.

Esta metodología posee una excelente sensibilidad en la tarea precisa de la detección de metástasis óseas, aunque paradójicamente, es notable su carencia en cuanto a su especificidad. Su utilidad está comprobada en las evaluaciones de extensiones en la diseminación metastásica, fundamental en esta tipología de lesiones, debido a que gracias a ella podemos diagnosticarlas de modo precoz y al mismo tiempo condicionar su pronóstico.

Esta técnica hace uso del isótopo fosfato de Tecnecio 99, cuyo radioisótopo se encuentra ubicado en el hueso nuevamente formado y reactivo, ya que puede presentar mayor actividad osteoblástica y ser metabólicamente más activo que un hueso original. Pese a ello, debemos citar su escasa especificidad que constituye un inconveniente real ante la existencia de un gran número de situaciones consabidas no malignas que cursan con un aumento de la formación de hueso y marcada captación isotópica, por lo que resulta fundamental tener muy presente el contexto clínico del paciente(55).

**Tabla 1.** Sensibilidad y Especificidad: Modalidades de imagen en la MO(56).

Modalidad de imagen	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
<sup>18</sup> F-NaF-PET/CT	100	97
RNM	95	90
Gammagrafía ósea	78	48
PET: tomografía por emisión de positrones; TC: tomografía computarizada; <sup>18</sup> F-NaF: fluoruro de sodio marcado con flúor 18; RNM: resonancia nuclear magnética.		

## 1.7. Tratamiento de Pacientes con Metástasis Óseas

En el tratamiento de las MO influyen factores, tales como:

- El sitio primario del tumor y su histopatología: ambos actores serán los encargados de la definición de un tratamiento sistémico requerido en el control de la metástasis ósea tanto de modo sistémico como óseo.
- Otro factor relevante sería la recomendación y utilización de medicamentos efectivos en promover la disminución del riesgo de los eventos esqueléticos, así como del tratamiento paliativo para el dolor(57).

La acción previa a la planificación de tratamientos específicos sería poder valorar de modo globalizado al paciente con MO previamente, prestando principal atención a la posibilidad de inmovilización en el supuesto de riesgo o ante el hecho de fractura patológica. Un tratamiento general consistiría en reposo y dar comienzo a terapias de carácter analgésico.

### 7.1.1 Analgésicos Generales

Se detallan brevemente algunos de los analgésicos convencionales en este tipo de tratamientos. Tabla 2.

- **Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)**

Una vez llegados al inicio del tratamiento en pacientes con dolor en MO, estos se suelen recomendar para un control con intensidad de leve a moderada. Entre los más comunes y generalizados encontramos: paracetamol, ácido acetilsalicílico (AAS), ibuprofeno, diclofenaco, metamizol, indometacina y naproxeno. Estos AINE deben recomendarse en baja dosis, e ir incrementando su consumo según necesidad hasta llegar a la dosis máxima permitida. Del mismo modo, cabe recordar la no utilización de consumo simultáneo de dos antiinflamatorios no esteroideos, por lo que, si no hubiera respuesta en el paciente, sería necesario recomendar analgésicos tipificados como de segundo escalón para el dolor en pacientes con MO(58).

- **Opioides**

Podemos clasificarlos bajo dos criterios esenciales: débiles (tramadol y codeína) y potentes (morfina, metadona, fentanilo, meperidina, petidina, buprenorfina, naloxona y naltrexona)(58). Si nos centramos en un opioide débil como el tramadol, vemos un ejemplo de opioide de carácter sintético incluido en el grupo del aminociclohexanol, cuyas propiedades opioides-agonistas hacen que prevenga la absorción de norepinefrina y serotonina, siendo por ello indicado para tratar los casos de dolor neuropático(59).

### **Fentanilo**

No requiere administración intravenosa, su acción es muy rápida pudiendo ser administrado mediante un simple parche transdérmico(60), esto nos permitirá obtener la producción de una adecuada concentración plasmática del mismo durante alrededor de las siguientes 72 horas, produciendo una favorable analgesia en tratamientos con dolor crónico, además de conllevar mínimos efectos secundarios, como en el caso de la utilización de morfina administrada por vía oral, parenteral o espinal(61). El dolor calificado como irruptivo es el que con mayor frecuencia adolece en estos pacientes con cáncer, un dolor que se inicia rápidamente y de corta duración, no soliendo llegar hasta una hora, pero que en este tipo de pacientes puede producir un gran deterioro en su calidad de vida(62). El fármaco más adecuado para su subsanación sería a priori, el fentanilo, administrado vía transmucosa bucal, sublingual, o intranasal(63–65). Su acción es muy rápida y su efecto analgésico suele aparecer en los 10 minutos siguientes a su administración(66–68).

**Tabla 2.** Analgésicos usados en el tratamiento de las MO. Adaptada de (58).

Tipo de analgésico	Principio activo	Dosis y pauta	Vía de administración
No opioides	AAS	500-1000 mg/4-6h	Oral
	Paracetamol	500-1000 mg/6-8h	Oral
	Ibuprofeno	400-600 mg/6-8h	Oral
	Diclofenaco	50-100 mg/8h	Parental
	Metamizol	575-2000 mg/6-8h	Oral Rectal Parental
	Indometacina	25-50 mg/8h	Oral
	Naproxeno	500-550 mg/12h	Oral
	Piroxicam	20 mg/24h	Oral Rectal
Opioides débiles	Codeína	30-60 mg/4-6h	Oral
	Tramadol	50-100 mg/6h	Oral Parental
Opioides potentes	Morfina	5-20 mg/4h	Parental
	Petidina	50-150 mg/8-24h	Parental
	Fentanilo	12-300mcg/h (parche)	Oral Parental Transdérmico
	Metadona	20-60 mg/24h	Oral
	Buprenorfina	52.5 µg/h (parche)	Transdérmico

### 1.7.2. Adyuvantes

- **Ketamina**

Considerado como el principal antagonista del receptor-N-metil-D-aspartato, entre sus funciones encontramos la potenciación del estímulo producido por el dolor, dirigiendo este estado hacia la sensibilización central o hiperalgesia.

Del mismo modo, la ketamina produce otro efecto a nivel anestésico disponiendo de la capacidad para poder ejercer un bloqueo sobre la sensibilización central anteriormente mencionada(69). Si nos hacemos eco de los recientes estudios en referencia a la

utilización de la ketamina como un adyuvante a los opioides indicados para aliviar el dolor en estos pacientes, concluyen su tratamiento como insuficiente, de ahí que las conclusiones respecto a su eficacia estén en entredicho, además de evidenciar que ante un aumento en cuanto a la dosis, unos 500mg, deja de mostrar beneficios para el paciente, además de poder tener efectos adversos relacionados con reacciones de carácter grave (70).

- **Corticoesteroides**

Aparecen recomendados generalmente a modo de terapia adyuvante en tratamientos de MO agudas, producen en los pacientes con MO un efecto antiinflamatorio y consecuentemente, analgésico(71). La dexametasona es uno de los corticoides más usados para la paliación del dolor causado por las MO(72). A partir de las revisiones sobre su uso, realizadas por Fiona M.Y. Lim et al. (2017), se ha podido concluir la utilidad de los corticosteroides en los tratamientos enfocados a aliviar el dolor en pacientes con MO. Se usan con frecuencia para el manejo del dolor asociado a las MO, hecho que confirma su relevancia en el alivio del dolor y el cual nos refuerza su recomendación en referencia tanto a su utilización, como a su capacidad de ofrecer resultados positivos a partir de la administración de dexametasona oral en un plazo relativamente corto de tiempo, que iría de entre el primer día de la RT a los cuatro días posteriores misma(73).

- **Bifosfonatos**

Considerados como análogos sintéticos no hidrolizables del pirofosfato e inhibidores de efectividad muy alta en la actividad de la resorción ósea y debido a su interferencia de modo selectivo en los osteoclastos in vivo, e igualmente ofrecerían efecto directo celular(74). Sus principales efectos adversos son: osteonecrosis de la mandíbula, irritación esofágica y fracturas(75,76). Contrariamente sería el ácido zoledrónico uno de los bifosfonatos más recomendado para tratamientos largos en las MO tales como el cáncer de próstata refractario a hormonas, ya que se han evidenciado significativas reducciones de sus complicaciones a nivel esquelético así como su capacidad para paliar de manera considerable el dolor(77).

- **Denosumab**

Si unimos Denosumab con RANKL, podemos controlar la actividad de su receptor RANK en la base de los osteoclastos. Al impedir esta función, su formación y la posible supervivencia de los mencionados osteoclastos, esto conllevará un aumento considerable de masa ósea e igualmente proporcionará una menor resorción(78). No es necesaria una monitorización renal ya que no se considera como un nefrotóxico como tal, quizás por ello sí que se hace indispensable que sus dosis sean evaluables temporalmente. Es una opción recomendada para pacientes con insuficiencia renal en tratamiento. Pese a que su tolerancia es aceptable puede dar lugar a hipocalcemia en algunos casos(79). El Denosumab puede prevenir las MO en pacientes con cáncer de próstata, aportando mayores beneficios que el ácido zoledrónico(80).

- **Calcitonina**

La Calcitonina es considerada una hormona producida por las llamadas células C parafoliculares y cuenta en su composición con treinta y dos aminoácidos. Puede ser tenida en cuenta como agente anti-hipercalcémico, ya que gracias a ella se reduce el nivel de calcio en suero mediante su administración e inhibe los osteoclastos. Sus efectos aparecen en 72 horas con una dosis de 2 mg / dL (81,82).

### **1.7.3. Tratamiento Hormonal**

El tratamiento hormonal se realiza a través de anti-andrógenos unidos a otros análogos de la hormona de gonadotropina. Este tratamiento generador paliativo suele utilizarse en pacientes con cáncer de próstata, ya que parece ser el adecuado para el control de esta enfermedad(83); si lo elegimos para tratar el cáncer de mama podemos combinarlos con tamoxifeno, letrozol, anastrozol y examestano(84).

- **Tamoxifeno**

El tratamiento con Tamoxifeno puede ser una opción para las MO presentadas en el cáncer de mama. En dosis superiores consigue paliar el dolor y desarrollar cierta movilidad corporal(85).

#### 1.7.4. Radioterapia (RT)

La RT es una modalidad de tratamiento que consiste en la administración de radiación, procurando hacer el menor daño posible a las células sanas adyacentes. Se divide según su función en:

**Radioterapia radical:** Se utiliza con el objetivo de curar, es decir, erradicar las células tumorales, frenando su crecimiento para aumentar tanto el control local como la supervivencia.

**Radioterapia paliativa (RTP):** Su objetivo es reducir o eliminar los síntomas causantes de morbilidad como el dolor, la compresión neural o de vías aéreas, o el sangrado, disminuyendo el volumen tumoral, y a su vez alterando el mínimo posible la anatomía local. Es una opción a la cirugía de alto riesgo y evidencia su eficacia paliativa en pacientes con MO. Suele administrarse en pocas fracciones, preferentemente sobre volúmenes óseos pequeños. Conlleva una baja toxicidad y aporta beneficios temporales tales como analgesia, control del riesgo de fracturas óseas, disminución de administración de otros fármacos y la mejoría funcional de las posiciones vertebrales que conlleva asimismo un menor daño neurológico(86). Se caracteriza por ser un tratamiento rápido con efecto analgésico, e inmediato con efecto hemostático. Efectivo: depende de la histología del tumor, la localización, el tamaño, y el tipo de metástasis. De duración corta, ya que se puede administrar en una única sesión. Se caracteriza también por tener efectos secundarios mínimos y una toxicidad tardía, lo que se considera favorable para el paciente con pronóstico de vida corto porque no llegaría a experimentarlos. Además, se considera un tratamiento económico(87).

La RT se clasifica, según su administración a un designado órgano en:

1. Radiación externa:

- Radioterapia Conformada Tridimensional (3D-CRT).
- Radioterapia de intensidad modulada (IMRT).
- Radioterapia guiada por imágenes.
- Radioterapia estereotáctica.

2. Radiación interna o Braquiterapia.
3. Radionucleótidos y radioinmunoterapia.
4. Terapia fotodinámica.

#### **1.7.4.1. Radioterapia Conformada Tridimensional (3D-CRT)**

Es la técnica de RT externa usada clásicamente en la mayoría de servicios de Oncología Radioterápica para el tratamiento de las MO, incluyendo la del Hospital Universitario Virgen de las Nieves (HUVN). Figura 2. Viene siendo clínicamente aplicada desde finales de los años 90, y es considerada un tratamiento con modelos tridimensionales desarrollado a partir de las anteriores técnicas de RT 2D (88). Es una terapia ambulatoria, aplicable a todas las patologías oncológicas tratables con radiaciones, además tiene consideración de tratamiento no invasivo. Presenta un efecto útil sobre el dolor óseo que se debe a su capacidad de osificación, además, la radiación ionizante, destruye las células tumorales y disminuye la activación de los osteoclastos(89). Según Edward C. Halperin et al. (2018), la mayoría de los pacientes consigue alivio del dolor después de recibir la RT, de una duración de aproximadamente dos tercios de su vida restante(90).

Gracias a ella podemos tratar adecuadamente las MO, debido a su mejor adaptación a partir de un volumen objetivo en sus dosis, con una reducción de la dosis en tejidos vecinos (91). Según Iglesias Lago A. et al. (2003), disponemos en España de un escenario muy heterogéneo en el uso de los sistemas de planificación y cálculo 3D(92). Pese a lo expresado es indispensable planificar de forma precisa este tipo de tratamiento, que ha de llevarse a cabo utilizando un simulador que nos ayude a definir el volumen a tratar; de esta manera podremos prever los posibles efectos adversos que pueda conllevar en los tejidos circundantes normales.

La dosis y el fraccionamiento óptimo sigue siendo una cuestión sin determinar en la práctica clínica. La selección del esquema de tratamiento suele ser individualizado para cada paciente, según su:

1. Estado funcional y esperanza de vida.
2. Factores relacionados con el tumor: histología del tumor primario, tiempo de intervalo desde el diagnóstico primario hasta MO, tiempo de manifiesto del dolor, o la presencia de un déficit neurológico.
3. Otros factores: ubicación del hospital, duración del tratamiento y coste de la terapia (91).

Según una revisión sistemática de Stephen Lutz et al. (2017), la literatura afirma la equivalencia de alivio de dolor conseguido en las MO entre los regímenes de fracción única (FU) y fracción múltiple (FM) (93). Asimismo, una revisión sistemática de Shayna E. Rich et al. (2018), concluye que las tasas de fracturas patológicas de las MO, la respuesta general y completa de paliación, son iguales en la RT de FU y de FM(94).



**Figura 2.** Acelerador de electrones utilizado en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Virgen de las Nieves. (Máquina generadora de rayos X de alta energía mediante la aceleración de electrones)

### **1.7.4.2. Planificación 3D y procedimiento radioterápico**

El proceso del tratamiento con radioterapia, implica los siguientes pasos.

#### **1. Localización y Adquisición de Datos Anatómicos**

Con objeto de obtener la mayor precisión y reproducibilidad en la administración de las dosis al paciente durante los procedimientos realizados a priori para lograr la máxima concreción en los datos anatómicos, tanto en la simulación previa como en la administración completa del tratamiento, el grado de incertidumbre debe ser mínimo(95).

#### **2. Delimitación de Volúmenes**

Durante esta fase de planificación deben delimitarse bien los volúmenes necesarios para comenzar el tratamiento. Los criterios a seguir:

- Volumen Tumoral Macroscópico (GTV): o volumen tumoral visible (o palpable) sin márgenes. Visualización mediante estudios de CT, MRI o PET.
- Volumen Blanco Clínico (CTV): sería la fracción de un tejido u órgano a irradiar mediante radioterapia. A este volumen se le debe añadir otro volumen específico, de tejido maligno de nivel microscópico.
- Volumen Blanco Planificado (PTV): responsable de conferir los márgenes a añadir al CTV. Su finalidad es la de configurar un balance entre el tumor, los movimientos y la compensación orgánica.

#### **3. Selección Provisional de la Técnica y Cálculo en la Distribución de las Dosis**

El objetivo principal es, sin duda, realizar una selección provisional de la técnica concreta para iniciar el tratamiento, para ello deben ser configurados los diferentes campos de irradiación teniendo en cuenta tanto sus orientaciones como sus conformaciones de haz. Una vez contrastados conseguiremos su dosis precisa, calculada mediante la selección del listado algorítmico de dosis(96), siendo lo más recomendable realizar esta selección considerando e interpretando el cálculo al completo.

#### **4. Comparación de las Distribuciones de Dosis y Selección del Plan de Tratamiento Óptimo**

Gracias a la representación tridimensional sobre volúmenes conoceremos de forma precisa la necesidad y distribución de dosis necesarias para el inicio del tratamiento. De manera opcional se podrán, si fuera necesario, cambiar los parámetros de irradiación, mediante la re calculación y la reevaluación de los mismos de modo iterativo, con fin de alcanzar un mayor grado de heterogeneidad(92).

#### **5. Cálculo Completo y Representación del Plan de Tratamiento Seleccionado**

Una vez concluida la fase anterior, se calculará nuevamente la dosis a administrar en cuanto a su relación con el volumen irradiado; será el modo de interpretar los valores indicados para una futura dosis absoluta con precisión. Nos ayudará igualmente con los histogramas dosis-volumen correspondientes al PTV y a reevaluar los órganos de riesgo tal y como recomiendan ICRU 50 y las representaciones 3D significativas(92).

#### **6. Simulación Virtual y Simulación-Verificación**

Si necesitamos una simulación virtual, el TAC nos permite la visualización de una muestra tridimensional además de proporcionarnos al mismo tiempo la distribución de densidad electrónica para su posterior uso en el cálculo dosimétrico, así como la delineación de los volúmenes esenciales y finalmente, la dosis de radiación y de fraccionamiento requerida para el paciente. La clave está en un parámetro fundamental: el paciente siempre adoptará una idéntica posición tanto para la simulación virtual mediante TAC, como la que adoptará en su unidad de tratamiento, para este cometido se contará con la ayuda de los sistemas de inmovilización(97).

- TAC de Simulación

Se utilizan las mismas herramientas disponibles para la realización del TAC, tanto a la hora de conformar las imágenes como en la posterior planificación del tratamiento, pero cambiando su procedimiento en la programación de las imágenes de interés(97).

- Simulación Virtual

La realización de esta simulación se apoya en herramientas software de cara a planificar el tratamiento, obteniendo y evaluando a la vez una serie de imágenes radiográficas digitales que reconstruyen el total de los haces de radiación utilizados para su finalidad (92).

## **7. Radiación 3D-CRT**

Una vez terminadas las fases anteriores tratamos al paciente con la RT planificada.

### **1.8. Ablación**

Mediante la utilización de la ablación conseguimos la destrucción local de un tumor bien localizado, para ello se administra etanol o una fuente de energía pertinente(98,99). La Ablación con etanol es un tratamiento en el que se inyecta el etanol a través de una aguja percutánea hacia la lesión. Pese a su relevancia en cuanto a su especificidad no es de uso común debido a la aparición de efectos adversos tales como: trombosis vascular, isquemia y una posible deshidratación celular(100). La ablación térmica por radiofrecuencia guiada mediante TAC es un tratamiento de utilidad para el tratamiento del dolor de las lesiones óseas benignas y malignas(101).

La ablación percutánea puede ser aplicada en las MO como una posibilidad de tratamiento curativo en casos de: <3 - 5 lesiones, <3 cm de diámetro, o como paliativo destinado a la reducción del dolor, la descompresión del tumor y la reducción de volumen (102). Sus ventajas más reseñables son: la posibilidad de llevar a cabo estas ablaciones de forma ambulatoria, su bajo costo, la obtención de imágenes en tiempo real y su capacidad para poder ser aplicada junto con otros tratamientos disponibles(103,104). Se recomienda para tratar metástasis espinales sin respuesta a radioterapia y en caso de haber alcanzado el máximo grado de tolerancia acumulativa a la radiación en la médula espinal(105). Un estudio reciente concluyó que no hay evidencia que favorezca el uso de una técnica de ablación térmica percutánea sobre otra y que todas las técnicas usadas lograron paliar el dolor en el 91%-95% de los pacientes transcurrido un periodo de tiempo que oscila entre 1 y 3 meses (106). La ablación percutánea guiada por imagen es considerada un tratamiento escasamente invasivo y seguro(102-104), aunque ha de

tenerse en cuenta un posible riesgo de déficit neurológico permanente al aplicar esta técnica en la columna vertebral(107), así como la posibilidad de producir ciertas lesiones térmicas. La ablación térmica por radiofrecuencia guiada por TAC es un tratamiento de utilidad para el tratamiento del dolor de las lesiones óseas benignas y malignas(101). La aplicación de la técnica de ablación térmica para tumores óseos y tejidos blandos suele generar dolor agudo por lo que requiere tanto sedación como analgesia(100). Debe elegirse como opción a la ablación química, dados los posibles efectos adversos de esta última tanto en el interior del canal espinal como en el área nerviosa espinal(108). Por el contrario, la puesta en marcha del tratamiento mediante ablación térmica puede producir la destrucción de nervios o tejidos circundantes. Para prevenir estos riesgos es fundamental conocer en profundidad estas técnicas (activas, pasivas y combinables)(107).

Entre las técnicas de ablación a realizar mediante energía encontramos:

- Ablación térmica: láser y radiofrecuencia.
- Ablación por microondas.
- Crioablación y coblación.
- Electroporación irreversible.
- Ultrasonido focalizado y guiado mediante resonancia magnética (107,109,110).

Se detallan a continuación las técnicas de ablación utilizadas para el tratamiento de las MO.

### **1.8.1. Ablación Percutánea por Radiofrecuencia (APRF)**

La APRF es recomendable para tratar de paliar o curar el dolor las MO(111). La APRF guiada a través de una tomografía logra controlar el dolor bajo un mínimo índice de riesgo(112). La tomografía computarizada combinada con o sin fluoroscopia es la modalidad de imagen comúnmente usada en el tratamiento de ablaciones espinales(108). Para llevar a cabo esta técnica se aplica una corriente alterna de alta frecuencia (400 a 500 kHz) que atraviesa a aguja del electrodo con dirección focalizada hacia los tejidos adyacentes, lo que produce calentamiento por fricción y necrosis del tejido(108,113).

Entre sus acciones encontramos: inhibición de la actividad osteoclástica, conducción por destrucción de fibras sensitivas del segmento óseo afectado, formación de citoquinas y destrucción tanto del volumen de la lesión como de las células tumorales(113). Goetz et al. (2004) han encontrado tras su utilización un alivio clínicamente significativo en el dolor experimentado en el 95% de los pacientes tratados con APRF(114). Además, Según Wei Zhao et al. (2018), la APRF con o sin la inyección de cemento es segura y efectiva en para tratar de forma paliativa el dolor producido en pacientes con tumores óseos metastásicos dolorosos(115).

### **1.8.2. Ablación por Microondas (MWA)**

Se fundamenta en agitar moléculas de agua para su futura transmisión energética(107). Utiliza una antena recta que se coloca de modo percutáneo con el fin de suministrar las buscadas microondas electromagnéticas que oscilan entre los 915- 2,450 MHz. Gracias al calor de fricción resultante se consigue desnaturalizar tanto las proteínas como la necrosis producida por la coagulación(100).

### **1.8.3. Ultrasonido Focalizado Guiado con Resonancia Magnética (MRgFUS)**

Este tipo de ablación está recomendada para el tratamiento de MO dolorosas y para el mieloma múltiple(114,116). Durante la aplicación del MRgFUS, la energía de ultrasonido focalizada se guía y enfoca hacia la lesión de MO, lo que provoca una elevada temperatura focal, así como la mencionada necrosis por coagulación. Ha de realizarse bajo la guía disponible para la resonancia magnética ya que es la más adecuada para focalizar y generar el necesario monitoreo térmico del proceso(117).

### **1.8.4. Crioblación (CA)**

La crioblación mediante TC reduce el dolor en MO dolorosas, logrando controlar localmente y de forma efectiva el tumor, además se muestra como opción para intentar curar una lesión diana(118,119). Actúa del siguiente modo: congela el tejido patológico con la finalidad de destruir las células ya sea mediante lesiones celulares o a través de lesiones vasculares directas (isquemia tisular). Para llevar a cabo este objetivo han de insertarse criogénicos de calibre entre 14-17 internamente tunelizados en los tumores pertinentes. Es entonces cuando el argón-gas circula en el interior de los criogénicos y se

expande provocando el enfriamiento rápido (efecto Joule-Thomson) del tejido circundante, para a posteriori infundir el gas helio con objeto de lograr la descongelación activa(108). Su principal ventaja radica en ser capaz de monitorear la zona de ablación mediante la utilización de la tomografía computarizada (TC) o imagen por resonancia magnética (IRM) intermitente(120).

Entre sus desventajas se destaca un aumento del tiempo del procedimiento, si es comparado con la RF, la disipación calorífica, el riesgo de lesionar las estructuras vitales circundantes y el sangrado pos procedimiento, debido a una posible falta de cauterización o coagulación(121).

## **Técnicas de Protección para la Ablación Térmica**

### **1. Protección térmica pasiva**

La protección térmica pasiva incluye la monitorización tanto de la temperatura como de la función nerviosa, para esta consecución se utilizan sistemas de monitorización neurológica intraoperatorios tales como el EEG o el EMG, así como potenciales electrodos evocados con accesorios(107). Esta medición continuada de la temperatura cercana a una estructura neuronal sensible ofrece unos excelentes datos a tener en cuenta para poder realizar una sesión segura utilizando la ablación. Su calentamiento llegará hasta superar los 45°C y el enfriamiento proporciona una temperatura menor a los 10°C, pudiendo esto resultar neurotóxico tanto para la médula espinal como para los nervios periféricos(122).

### **2. Protección Térmica Activa**

La protección térmica activa incluye: modos de disección de gases, hidrodisección y calentamiento/enfriamiento con el objetivo de proteger la dermis. Puede administrarse mediante una inyección subcutánea de fluidos aplicada utilizando guantes esterilizados bajo una solución salina tibia o fría(122).

## **1.9. Cementación**

La conocida como cementoplastia percutánea evidencia su alta efectividad paliativa en MO(123,124). Esta técnica se lleva a cabo mediante la administración de una inyección con cemento óseo de polimetilmetacrilato (PMMA). Este tipo de cemento tiene un carácter biológico y un ajustado perfil de seguridad. Puede ser utilizado para reemplazar la rodilla y la cadera(125). Su inyección puede completarse de forma individual o combinada con implantes metálicos, de polietileno o con tornillos(102). Este tratamiento puede ser aplicado conjuntamente con otra tipología de ablación en el momento o en días posteriores a la inicial(109). En estudios recientes se muestran los beneficios de combinar este tipo de tratamiento con la finalidad de minimizar al máximo las probables fugas que puedan realizarse del propio PMMA y de este modo ofrecer una notable mejoría en su eficiencia como antitumoral e igualmente mejorar la calidad de vida de los pacientes con MO. La principal ventaja del uso de combinaciones de técnicas de ablación es la de un control más ajustado y preciso en la distribución del PMMA una vez administrado (126). Tras revisiones sistemáticas de este tratamiento combinado se evidencia su efectividad en huesos largos, al obtenerse un control paliativo sobre el dolor del paciente en un 95,6% tras un seguimiento temporal que oscila entre los seis meses, así como una relevante recuperación funcional en las extremidades que padecen tumores líticos u óseos mixtos(127).

La principal complicación del uso del PMMA es la posible fuga del mismo, es decir, su extravasación. Ello se debe a múltiples factores que surgen durante su proceso, tanto durante la preparación, su enfoque, la posición de la aguja inyectable, así como de la propia aplicación del PMMA. Resulta crítica a la hora de resumir todo lo anterior la visualización óptima del PMMA óptimamente opacificado además de un control fluoroscópico permanente, llegados al punto de aplicación del mismo(128).

### **Tipos de Cementación**

#### **1. Vertebroplastia (VP)**

Podemos considerar a la Vertebroplastia como un tipo de técnica aplicable mediante intervención quirúrgica emergente mínimamente invasiva. Su procedimiento es el siguiente: administrar una inyección de PMMA en el cuerpo vertebral utilizando agujas

para insertarlas percutáneamente. Todo el proceso debe ser guiado bien por tomografía computarizada o bien por fluoroscopia(129). Gracias a la VP se obtiene una mejoría paliativa y una mayor movilidad en los pacientes de manera casi inmediata, es decir en un plazo de un día tras aplicar la VP(130). Esta técnica está enfocada también para lograr un cierto grado de fortalecimiento óseo tras producirse alguna fractura por compresión en el cuerpo vertebral(129). Se suele utilizar tanto para las vértebras lumbares como para las torácicas(129).

## **2. Cifoplastia (CP)**

La técnica por Cifoplastia aplicada desde el año 2001 es considerada como una herramienta de aumento espinal (131). Su procedimiento es el siguiente: mediante una técnica intervencionista emergente se crea un acceso percutáneo para introducir después en el interior del cuerpo vertebral dos balones radiopacos a través de los pedículos. Una vez dentro, estos son inflados en bloque con la finalidad de que resulte del mismo una cavidad que pueda permitir la posterior administración de una inyección de cemento óseo dispuesto previamente a baja presión. El proceso puede llevarse a cabo de forma ambulatoria siendo su tolerancia buena y dando lugar a beneficios paliativos en pacientes con dolor(132). Según una revisión sistemática de Sorensen ST et al. (2019), la CP mostró ser un tratamiento paliativo efectivo según EVA, Oswestry Disability Index (ODI) y Karnofsky Performance Score (KPS)(133). La fuga, como ya mencionamos del cemento óseo es bastante frecuente, pero no añade sintomatología, por lo que los resultados no concluyen diferencias entre la VP y la CP como técnicas para obtener mejoría de EVA para el dolor, ODI y KPS. Los efectos de realizar tratamientos con VP y con CP resultan análogos, por lo que elegir uno u otro como opción del proceso queda en manos del profesional y sus preferencias quirúrgicas, así como del protocolo institucional o de la falta de restauración de la altura vertebral(133).

Habrá que seguir atentos en relación a la posibilidad de futuros tratamientos y nuevos enfoques que conduzcan hacia una mejora en la calidad de vida de los pacientes con MO.

## 1.10. Radiofármacos

Los denominados como radiofármacos constituyen otro método para tratar el dolor en MO. Se evidencia su beneficio en un 75% de los pacientes tratados(134). Para que un radiofármaco sea considerado adecuado en este tipo de pacientes debe disponer de los siguientes criterios fundamentales:

- Captación selectiva y retención prolongada en las áreas metastásicas.
- Breve aclaramiento de tejidos blandos y hueso sano.
- Proceso de producción simple.
- Perfil de baja toxicidad y estabilidad radioquímica.
- Coste favorable.
- Seguridad ajustada en términos expositivos a la radiación(135).

Durante las últimas décadas se ha revisado la identificación de la efectividad de estos radiofármacos indicados en las MO, proponiéndose un listado de los mismos, a partir de los radionúclidos para proceder a su administración. Según Francisco D.C. et al. Lutecio-177( $^{177}\text{Lu}$ ) y Renio-188 ( $^{188}\text{Re}$ ) serían estos últimos los radiofármacos más adecuados para el tratamiento de lesiones óseas de tamaño pequeño y mediano/grande, respectivamente. De igual modo son útiles también para el tratamiento de pacientes con esperanza de vida larga o corta(134).

Aparecen a continuación y brevemente explicados los que han evidenciado una efectividad más notable:

### 1. Samario-153 ( $^{153}\text{Sm}$ )

El Samario-153 se considera como un emisor de radiaciones beta y gamma que permite la creación visual de imágenes posterior al tratamiento. Dispone de una vida física aproximada de 46 horas y es administrado conjuntamente tanto con leixidronam como con Ácido Etilendiaminotetrametilen fosfórico(136). Es, por lo tanto, un tipo de tratamiento efectivo en MO asociadas al cáncer de próstata o de mama. Sus efectos paliativos permiten la disminución de la administración de dosis relativas al uso de opioides(137).

## **2. Renio-188 ( $^{188}\text{Re}$ )**

El Renio-118 es un radiofármaco considerado como un isótopo emisor de partículas beta con una media de vida aproximada de 17 horas. Se utiliza como otro tipo de tratamiento indicado para las MO dolorosas. El hidroxietilidino difosfonato conjugado con renio-188, es decir, la combinación  $^{188}\text{Re}$ -HEDP puede realizar captaciones de las áreas afectadas por las MO emitiendo las necesarias partículas beta con energía suficiente para poder conllevar una mejora en los pacientes. Se comprobó su costo-efectividad cuando se utiliza en una población grande de pacientes, además conlleva una mínima toxicidad hematopoyética, así como escasos efectos secundarios de relevancia. Su utilización hace que, pasado el tratamiento, algunos pacientes no necesiten analgesia extraordinaria al mismo(138).

## **3. Lutecio-177 ( $^{177}\text{Lu}$ )**

El Lutecio-177 es otro de los radiofármacos indicados para el tratamiento del dolor de las MO, gracias a su liberación local de radiaciones gamma y beta. Con su utilización proporcionamos la dosis terapéutica adecuada al hueso y al mismo tiempo preservamos la médula ósea(139,140). Existen estudios actuales en los que tras realizar una comparativa entre el uso del  $^{177}\text{Lu}$ -EDTMP y el  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP en su finalidad paliativa en pacientes con MO, la conclusión es que uno y otro son opciones de tratamiento eficaces, ajustados en sus costes e intercambiables durante el tratamiento, esto último se evidencia en su semejante bio-distribución mediante dosis idénticas de radiación tanto en órganos concretos como en las distintas lesiones metastásicas(141).

## **4. Dicloruro de radio-223 ( $^{223}\text{Ra}$ )**

El Dicloruro de radio-223 quizás sea el único y principal radiofármaco capaz de emitir partículas alfa con el objetivo de lograr un aumento de la supervivencia entre pacientes con MO en estados avanzados de la enfermedad, todo ello según el estudio ALSYMPCA (ALpharadinin SYMptomatic Prostate CAncer)(142). De este modo, sus resultados condujeron a aprobar el Dicloruro de radio-223 por parte de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios en el año 2015. Al mismo tiempo obtuvo la consideración de adecuarse al tratamiento del cáncer de mama con MO y al

tratamiento de cáncer de próstata con resistencia a la castración con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas(143,144).

Su mecanismo de actuación es el siguiente: una vez comenzado el proceso formativo de las MO, se hace implícita la interacción conjunta entre las células cancerígenas y el microambiente tumoral concreto; ello da lugar a un notable desajuste entre las propias actividades osteoblástica y osteolítica, indistintamente, lo que, sin lugar a dudas, afecta a la remodelación ósea(145).

El  $^{223}\text{Ra}$ , al mimetizarse con el calcio es capaz de ejercer una actuación muy precisa sobre el hueso, así como de formar complejos con la hidroxiapatita ósea. Al elevarse la energía de transferencia lineal de las partículas alfa (80 keV/micrómetro), produce las rupturas de las cadenas dobles de DNA en las células tumorales adyacentes de manera generalizada por lo que cabe la posibilidad de que se produzca un efecto citotóxico(146).

A partir de estudios recientes en los que el  $^{223}\text{Ra}$  fue aplicado como tratamiento para pacientes con cáncer de próstata y metástasis óseas dolorosas se obtuvieron respuestas favorables al dolor en el 41% de los pacientes y un control del dolor en el 75% de los mismos. Con estos datos fue posible asociar al tratamiento una considerable esperanza de vida. Es adecuado para tratar a pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC)(147), también se adecúa para pacientes con mCRPC con menos carga tumoral metastásica ósea, como así lo reflejan los niveles más bajos de PSA y un menor número de lesiones óseas en las evaluaciones de pre-terapia(148).

### **1.11. Cirugía**

Al mismo tiempo que conseguimos mediante los distintos tratamientos expuestos una mayor esperanza de vida en los pacientes con MO, vemos un considerable incremento en las consecuentes fracturas de orden patológico, sobre todo las aparecidas en los huesos largos. Si realizamos una definición de lo que se conoce como fractura patológica, esta sería la producida en un determinado hueso tras perder este tanto su viscoelasticidad como su propia resistencia natural(149). El hueso fémur es el más propenso a padecer este tipo de fracturas metastásicas(150). Llegada esta situación es fundamental intervenir

quirúrgicamente(151) con fin de mejorar la calidad de vida (CDV) del paciente y disminuir las complicaciones posteriores en la medida oportuna (149).

Existe evidencia científica de que la cirugía puede ofrecer un alivio del dolor importante(152,153). Asimismo se hace evidente que la intervención quirúrgica beneficia paliativamente pudiendo realizarse con unas mínimas complicaciones durante el proceso (154). El hueso pélvico es el sitio más común de metástasis óseas después del esqueleto axial(155).

Para ciertas lesiones consideradas como de mayor riesgo en cuanto a fractura o de dolor intratable, se prefiere el tipo de cirugía profiláctica(156), debido a que tiene la capacidad de minimizar tanto el dolor como el estrés producidos por la aparición de unafractura patológica; también logra disminuir ciertas complicaciones tanto intraoperatorias como postoperatorias(157,158). La situación clínica tipo más generalizada es la mostrada en pacientes con una o varias lesiones óseas metastásicas a nivel de huesos largos, teniendo en cuenta que la mayoría de las metástasis de los huesos largos afectan al fémur proximal(159).

Se ofrecen en la actualidad distintos modos de adecuar este tratamiento, bien sea mediante un clavo intramedular, una placa o una prótesis, aunque la utilización del ya mencionado cemento óseo de metilmetacrilato como actor complementario para fijar la fractura aporta excelentes resultados funcionales, permitiendo una movilización más rápida al mejorar la estabilidad de la reconstrucción(154).

Finalmente, para la aplicación de este tipo de tratamiento deben tenerse en cuenta dos consideraciones clave: que el paciente disponga de una expectativa vital mayor a dos meses y que su calidad ósea repartida a ambos lados de su lesión disponga del tamaño necesario para poder soportar la fijación metálica(160).

Si no hay una expectativa razonable de que el paciente pueda sobrevivir a un procedimiento quirúrgico, las medidas no quirúrgicas pueden ser la única alternativa viable para la paliación. Si se puede esperar razonablemente que el paciente sobreviva al procedimiento pero tenga un potencial de supervivencia extremadamente limitado más allá de unas pocas semanas, puede que no sea prudente proceder con un procedimiento quirúrgico(161).

## **Tratamientos Quirúrgicos en las Lesiones Metastásicas Vertebrales**

Para plantear la cirugía como tratamiento de columna han de tenerse en cuenta los siguientes criterios:

- Esperanza de vida del paciente.
- Capacidad de tolerancia a la cirugía.
- Necesidad de mejorar la función y limitar el dolor.
- Control local.
- Posibilidad de asociar tratamientos adyuvantes para mejorar la eficacia del tratamiento y reducir la morbilidad(162).

Recientes estudios concluyen que gracias a la intervención quirúrgica mejora la calidad de vida del paciente al proporcionar inmediato alivio prolongado del dolor, así como mejora del estado funcional y neurológico(163–166).

### **1. La cirugía de columna mínimamente invasiva (MIS)**

Este tipo de cirugía resulta un proceso con garantías de seguridad y eficacia tanto para la descompresión como para la estabilización de las MO vertebrales(167). Sus beneficios más evidentes son los siguientes: reducción de la pérdida hemática intraoperatoria, del trauma muscular y del dolor postoperatorio. Todo ello acompañado de una breve recuperación, menor estancia intrahospitalaria y costes(168,169).

### **2. Cirugía abierta**

Llamamos cirugía abierta al proceso de descompresión y la estabilización más breve y con un menor grado de agresividad para el paciente. Entre los diversos procedimientos conocidos para ejercer esta descompresión directa en el tratamiento de las MO vertebrales encontramos el legrado intratumoral hasta la vertebrectomía en bloque de amplio margen(170), igualmente es recomendable realizar esta descompresión quirúrgica y la posterior estabilización en el contexto de un déficit neurológico secundario a la compresión neural. También se recomienda para tratar de forma quirúrgica la inestabilidad de la columna vertebral, especialmente en pacientes con déficit neurológico

concomitante secundario a la compresión neural y en pacientes con síntomas progresivos, fractura inminente o alivio inadecuado del dolor después de la radioterapia y / o quimioterapia(171).

Ambas cirugías mencionadas consiguen mejorar tanto el alivio del dolor como la disfunción neurológica a través de la descompresión y la estabilización en pacientes con metástasis de la columna vertebral, pero la cirugía abierta puede implicar complicaciones mayores como una tendencia de menores tasas de supervivencia y mayores tasas de recurrencia en comparación con MIS(172).

## **Tratamientos Quirúrgicos en las Lesiones Metastásicas de Huesos Largos**

### **1. Clavo Intramedular**

El clavo intramedular es el modo de fijación más utilizado en los pacientes con MO para tratar el fémur y la tibia, debido a que es fácilmente insertable y por sus notables propiedades de carga compartida(173). En lesiones metafisodiartriales de huesos largos, este clavo intramedular es encerrojado y se recomienda su uso porque se obtiene una mayor estabilidad a cambio de una mínima agresividad en términos quirúrgicos(162). Conocemos ahora un novedoso tratamiento evolucionado del expuesto, consistente en la estabilización percutánea adecuada para las extremidades inferiores y que conlleva la inserción de otro clavo intramedular flexible percutáneo, a lo que se une además la administración de una inyección de cemento óseo intramedular(174). Con este tratamiento lograremos un mayor efecto paliativo del dolor, una notable estabilidad mecánica y la posibilidad de control local del tumor con escasas complicaciones(174).

### **2. Placa**

Para tratar eficazmente las fracturas patológicas del fémur distal se utiliza una placa con cemento adyuvante(175). Su fijación favorece que se eviten daños en el manguito muscular, que las fracturas muy distales puedan ser reparadas específicamente y que se realice correctamente la fijación rígida con tornillos. Al enfocarse abiertamente, se recrea un excelente acceso y visualización para poder llevar a cabo las siguientes realizaciones: legrado, reducción y reposición de fracturas, y la posterior aplicación de cemento adyuvante. Entre algunas de las desventajas de la utilización de estas placas

encontramos: la necesidad de realizar una gran incisión, un procedimiento quirúrgico más largo y la falta de fijación profiláctica de todo el hueso(175).

### **3. Prótesis**

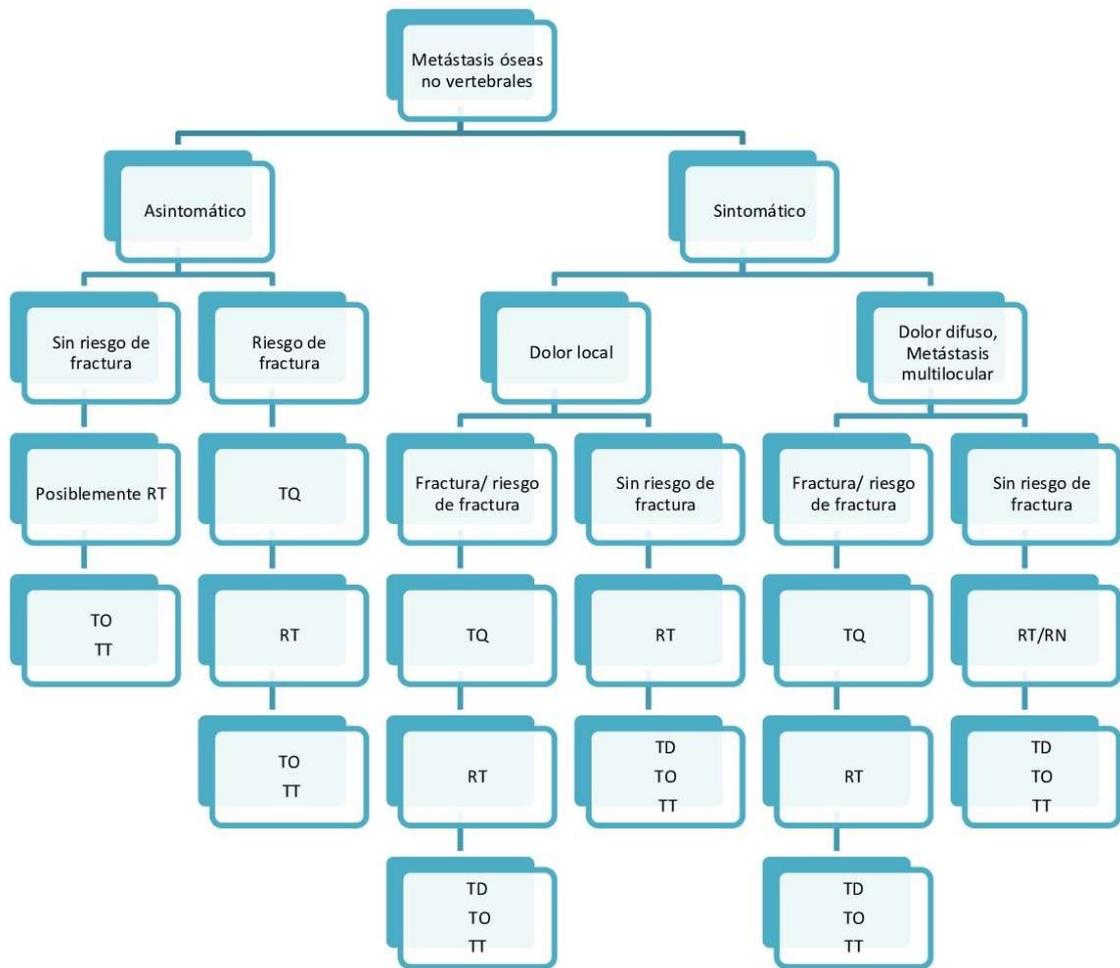
La prótesis, y más concretamente la denominada reconstrucción con prótesis, aparece finalmente como otra posibilidad disponible para el tratamiento de las fracturas patológicas, ya que gracias a ella se produce una mayor estabilidad de modo inmediato e independientemente del grado de curación de la fractura, minimizándose riesgos de progresión local(176). Su principal desventaja estriba en su alto riesgo de complicaciones(177).

### **Tratamientos Quirúrgicos en las Lesiones Metastásicas de Huesos Pélvicos**

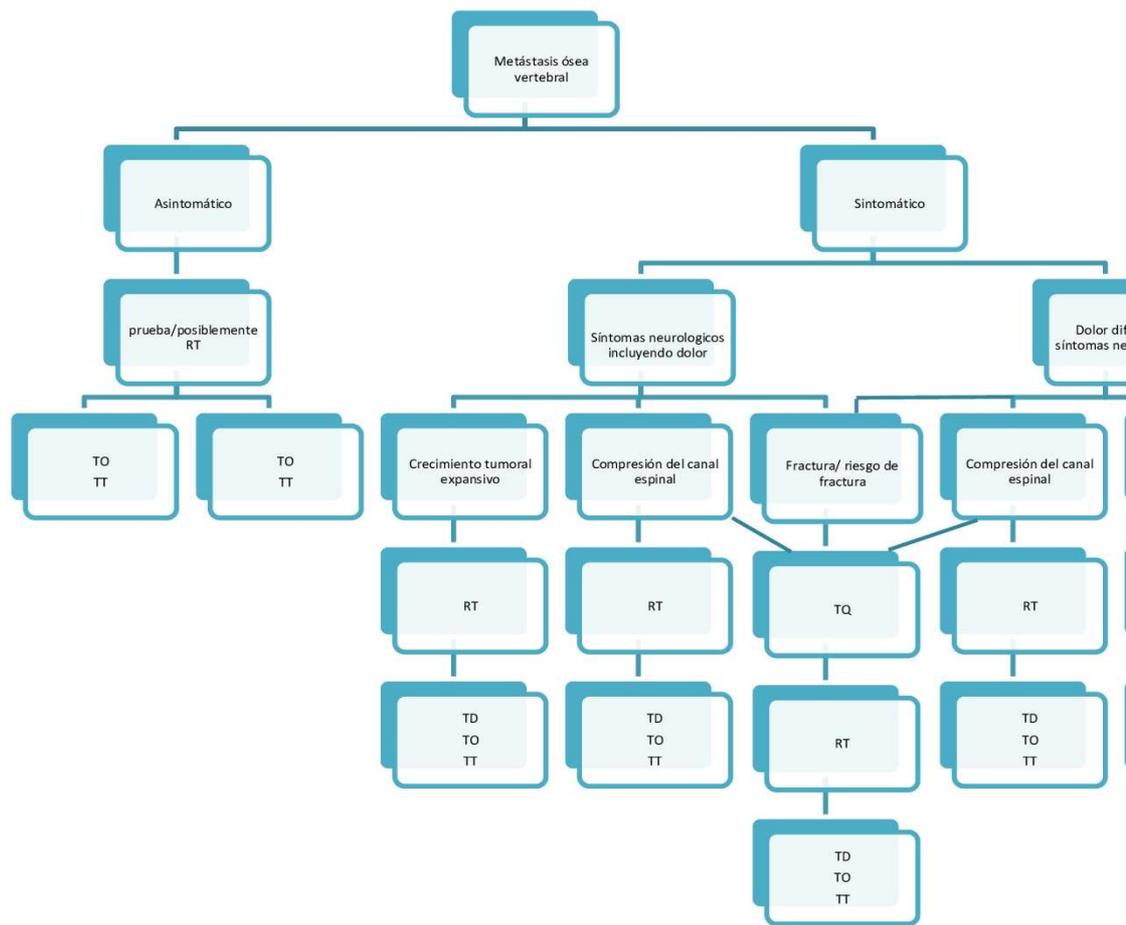
Las MO del hueso pélvico, por regla general, son tratadas de modo no quirúrgico y sólo están indicadas en pacientes con estabilidad esquelética ciertamente comprometida o que padezcan dolor que no responda a otras modalidades de tratamiento o enfermedad solitaria u oligometastática. La focalización del tratamiento quirúrgico de las metástasis en el hueso pélvico incluyen: el control local del tumor, su estabilidad estructural y el restablecimiento funcional(173).

### **Algoritmo de tratamiento de las metástasis óseas**

En el cáncer avanzado, el tratamiento de las MO tiene como objetivo, paliar el dolor, mantener la función, y prevenir los eventos relacionados con el esqueleto. El algoritmo de tratamiento diseñado para las MO puede promover la integración de diversas modalidades de tratamiento, como la cirugía ortopédica, la oncología médica radioterápica y la oncología radioterápica. Figuras 3 y 4(178).



**Figura 3.** Algoritmo de tratamiento de metástasis óseas no vertebrales. TQ, tratamiento quirúrgico; TO, terapia osteoprotectora; TD, terapia del dolor; RT, radioterapia; TT, tratamiento para el tumor; RT/RN, radioterapia y/o terapia con radionúclidos. Terapia osteoprotectora: denosumab o bisfosfonatos, suplementos de calcio y vitamina D(178)



**Figura 4.** Algoritmo de tratamiento de metástasis óseas vertebrales. TQ, tratamiento quirúrgico; TO, terapia osteoporo; radioterapia; TT, tratamiento para el tumor; RT/RN, radioterapia y/o terapia con radionúclidos. Terapia osteoporo suplementos de calcio y vitamina D(178)

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **2.1. Hipótesis**

Es bien conocido y está suficientemente establecido en nuestro ámbito sanitario, el papel de la radioterapia paliativa (RTP) en el tratamiento de los pacientes con metástasis óseas (MO) dolorosas. De hecho, el Hospital Universitario Virgen de las Nieves (HUVN) cuenta con un servicio de Oncología Radioterápica que ofrece diariamente, desde hace años, tratamientos paliativos a dichos pacientes. No obstante, hasta el momento, no se cuentan con estudios en nuestro medio que analicen la CDV de estos pacientes bajo tratamiento o que evalúen el efecto de protocolos terapéuticos personalizado en series prospectivas que permitiría averiguar si:

1. El tratamiento paliativo con RT, en pacientes con MO dolorosas puede mejorarse si esta terapia se dota de un flujo específico de atención dentro del Servicio de Oncología Radioterápica.
2. Los resultados de este flujo implican una mejoría de la sintomatología y calidad de vida que los pacientes pondrán de manifiesto.

### **2.2. Objetivo**

El objetivo de este trabajo de tesis doctoral es desarrollar un protocolo de tratamiento y seguimiento del paciente con MO. Dicho protocolo debe suponer una mejora en la atención personalizada y debe establecerse como circuito de atención al paciente oportuno, ágil y flexible. Para ello, se propone una herramienta de ayuda a la valoración del pronóstico del paciente tratado con RTP, consistente en cuestionarios previamente validados para los pacientes con MO. La herramienta propuesta permite evaluar la calidad de vida de los pacientes.

De forma particular los objetivos generales de esta tesis son:

1. Diseñar un circuito de atención rápida incluyendo protocolos de radioterapia.
2. Validar de este circuito para el paciente y comprobar sus efectos directamente sobre los pacientes.

### Objetivos particulares

1. Analizar las características de los pacientes de esta serie.
2. Utilizar de forma sistemática escalas validadas para evaluar los resultados en el paciente.
3. Mejorar el control de la enfermedad reduciendo sus complicaciones, y aportar mayor comodidad de uso.
4. Detectar si hay descenso o suspensión en las dosis de analgésicos posteriormente a recibir la RT.
5. Estudiar la supervivencia global en nuestra serie de pacientes diagnosticados de MO.

### **3. PACIENTES Y MÉTODOS**

#### **3.1 Diseño**

Estudio observacional longitudinal prospectivo descriptivo (serie de casos).

#### **3.2 Ámbito**

##### Geográfico

Los pacientes de nuestro estudio proceden del área sanitaria de la que es referencia el HUVN.

##### Temporal

Los pacientes han sido recogidos desde febrero del 2015 hasta febrero de 2018.

#### **3.3. Población en Estudio**

Se incluyen todos los pacientes diagnosticados de cáncer avanzado, es decir, aquellos pacientes en el que cualquier tipo de tumor primario invade otros órganos de forma directa, en concreto pacientes con MO.

##### 3.3.1 Criterios de Inclusión:

1. Un diagnóstico histológico comprobado de un tumor sólido.
2. MO dolorosa de cualquier sitio óseo, que no se irradió previamente.
3. edad >18 años.

##### 3.3.2 Criterios de Exclusión:

1. Pacientes que no dieron su consentimiento para la participación en el estudio (en total dos).
2. Menores de 18 años.

### **3.4. Muestreo**

Los pacientes se han seleccionado mediante reclutamiento secuencial siguiendo el orden de llegada al Servicio de Oncología Radioterápica del HUVN.

No se ha realizado aleatorización, de modo que han sido incluidos todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión.

### **3.5. Protocolo de estudio**

La implantación de un protocolo de tratamiento es un elemento importante de cara a conseguir una atención de calidad a los pacientes. En el servicio de Oncología Radioterápica del HUVN, Granada, se emplea un Protocolo específico determinado para el tratamiento de las MO. A continuación, se resume el protocolo.

#### 1. Indicaciones

- Tratamiento de MO sintomáticas.
- Tratamiento de MO asintomáticas cuando haya afectación de huesos de carga; riesgo de fractura mayor del 50% (asociando tratamiento quirúrgico) o afectación vertebral con riesgo de compresión medular y daño neurológico.

#### 2. Sistemas de inmovilización y adquisición de imágenes

- Posicionamiento del paciente en decúbito prono o supino, en la posición que resulte más cómoda para el paciente y que permita un correcto acceso a la zona diana. No es necesaria la fijación del paciente.
- Realizar cortes de TAC de 5mm, 4 -5 cm por encima y por debajo de la zona a tratar.
- Prever la analgesia correcta para el paciente durante la simulación y durante el tratamiento.

### 3. Delimitación del volumen blanco

Vertebral: vértebra/s afectada/s con 2 vértebras por encima y por debajo del nivel afecto, como margen de seguridad. En el resto de localizaciones daremos un margen de seguridad de 2- 3 cm por encima y por debajo de la lesión metastásica.

### 4. Dosis y fraccionamientos

Para las MO sintomáticas, con riesgo de fractura o afectación medular: 8 Gy en sesión única. Valorar re irradiación sólo si reaparece la sintomatología. Diversos ensayos de fase III y metaanálisis evidencian la similitud de los tratamientos fraccionados a los de sesión única(86,179).

Valorar un subgrupo de pacientes que podrían beneficiarse de tratamientos a mayor dosis (5x400 cGy – 10x300 cGy): muy elevado riesgo de fracturas patológicas o gran afectación de partes blandas. Así mismos pacientes con mayor esperanza de vida, metástasis única, buen estado de rendimiento y tratamiento sistémico activo, donde podría conseguirse un mayor control tumoral local. Si MO múltiples: valorar realizar “RT hemicorporal”: 6 Gy en hemicuerpo superior y 8 Gy en hemicuerpo inferior, dosis única. No evidencia de mayor control del dolor y sí de mayor toxicidad con tratamientos a mayores dosis(180).

### 5. Seguimiento

Para ello se ha diseñado un circuito de atención rápida que incluye:

#### 1. Primera consulta con oncólogo radioterápico.

En esta primera consulta se procede a rellenar un impreso (Pacientes RTP) e incorporarlo a la ficha de dosimetría.

#### 2. TAC Simulación/ Tratamiento

El oncólogo radioterápico avisa a consulta de enfermería y cita el TAC simulación / tratamiento para el paciente.

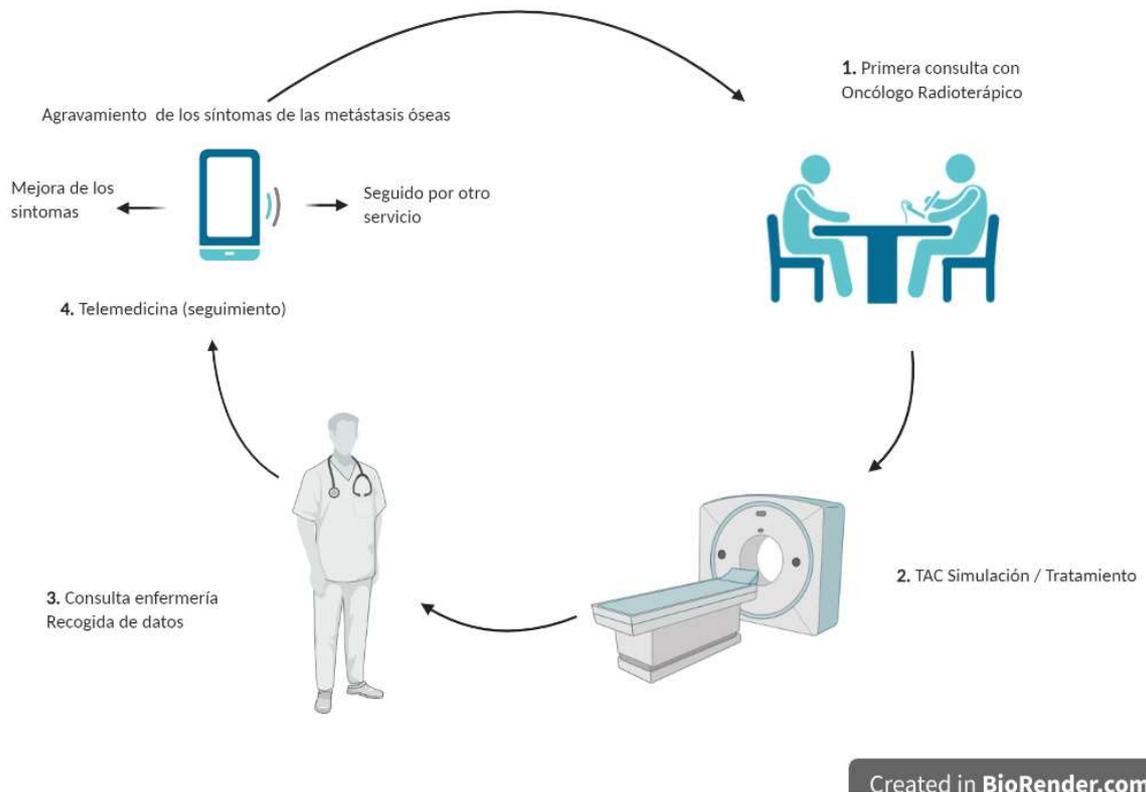
#### 3. Consulta de enfermería

El mismo día de simulación o de tratamiento se procede a:

- Recogida de datos (detallada más adelante)
- Rellenar los test de la calidad de vida; EORTC-QLQ-C15-PAL y el ESAS.
- Rellenar formulario registro del dolor (EVA).
- Rellenar la ESCALA DE ACTIVIDAD –KARNOFSKY
- Pasarlo a registro de pacientes (SPSS) y fijar fechas de seguimiento (quincenal hasta los dos meses).

4. Seguimiento telefónico: a las 2, 4, 6 y 8 semanas de recibir la RT:

Se llevó a cabo una consulta telefónica (telemedicina) en la que un médico del servicio de oncología radioterápica hace una llamada telefónica cada dos semanas al paciente para consultar su estado actual, valorar nuevamente los cuestionarios de ESAS, EORTC-QLQ-C15-PAL y EVA, y los analgésicos consumidos. Adicionalmente valora si el paciente es seguido por algún servicio concreto (en caso contrario concertar cita con el radioterapeuta), y finalmente pasa los datos a registro. Figura 5.



**Figura 5.** Circuito de atención rápida

### 3.6. Recogida de Datos

La fuente de información es la ficha de datos recopilados de los pacientes que recibieron RTP, la historia clínica (DIRAYA), y los recogidos mediante entrevista telefónica. Fueron almacenados en formato “SPSS”.

**Descripción de las variables recogidas:** En la tabla se definieron múltiples variables.

1. **Número historia clínica:** código para la identificación de los pacientes.
2. **Fecha de nacimiento:** para definir la edad del paciente.
3. **Sexo del paciente:** para identificar el sexo.
4. **Origen tumor primario:** para identificar el lugar original del tumor.
5. **Histología del tumor primario:** para identificar los diferentes tipos histológicos.
6. **Sitio de la RTP:** para identificar el lugar del tratamiento.
7. **Dosis de la RTP:** para identificar la dosis recibida.
8. **Dosis única o fraccionada:** para identificar el régimen de tratamiento.
9. **Fecha diagnóstico del tumor primario** para identificar el momento de inicio del tumor.
10. **Fecha diagnóstico del paciente como paliativo** para identificar el momento de diagnosticar al paciente como candidato para la RTP.
11. **Fecha tratamiento de RTP:** para identificar el momento de inicio de la RTP.
12. **Tratamiento primario activo** se definió como variable dicotómica (si/no).
13. **Tratamiento primario controlado:** se recogió la información en la fecha del diagnóstico del paciente como paliativo y se definió como variable dicotómica (si/no). Se consideró tumor primario controlado cuando no había signos de progresión radiológica (medida por TAC o RNM) y/o se detectaba una respuesta completa funcional (medida por PET-TAC), seis meses después de realizar un tratamiento curativo sobre el tumor primario.

**14. Metástasis óseas:** se definió como 0 (no presentaba metástasis óseas al inicio del evento) o 1 (si presentaba metástasis óseas al inicio del evento).

**15. Puntuación global de los cuestionarios de calidad de vida (EORTC-QLQ-C15-PAL y el ESAS):** se recogió la puntuación cinco veces, antes de iniciar la RTP y a las 2, 4, 6 y 8 semanas de recibirla.

**16. Puntuación de EVA:** La puntuación del dolor (0-10) que se recogió antes del tratamiento y a las 2, 4, 6 y 8 semanas de recibirlo. Se consideró la puntuación de EVA de antes de tratar como la referencia para compararla con las puntuaciones después del tratamiento, y se definió como 1 (peor dolor = cuando hay un aumento en la puntuación de EVA), 2 (no cambio = cuando la EVA es idéntica en el pre y pos tratamiento), 3 (respuesta parcial = cuando la puntuación de EVA aumenta dos o más puntos sin aumentar los analgésicos o narcóticos, o cuando disminuimos los analgésicos o narcóticos 25% o más de antes del tratamiento sin empeorar en la puntuación de EVA), 4 (respuesta completa = cuando la puntuación de EVA es 0).

**17. Severidad del dolor:** Se definió como no dolor (puntuación del EVA de 0), leve (puntuación del EVA del 1-3), moderado (puntuación del EVA del 4-6), severo (puntuación del EVA del 7-10), y a continuación se recodificaron las clasificaciones de la severidad del dolor en cuatro; 0 (no dolor), 1 (leve), 2 (moderado), 3 (severo).

**18. Frecuencia del dolor:** Se definió como 0 (no dolor), 1 (ocasional = menos que diario), 2 (intermitente = al menos una vez al día), 3 (constante).

**19. Marcador del dolor:** Se calculó multiplicando la severidad del dolor por la frecuencia del dolor, y se definió como 1 (una respuesta completa al dolor = cuando el marcador del dolor es 0), 2 (una respuesta parcial al dolor = cuando el marcador del dolor disminuye una o más de una puntuación), 3 (no cambio = cuando el marcador del dolor es estable antes y después del tratamiento), 4 (peor dolor = cuando el marcador del dolor aumenta una o más de una puntuación).

**20. Potencia de los analgésicos:** Se definió como 0 (no toma analgésicos), 1 (toma analgésicos no opioides), 2 (toma opioide débiles), 3 (toma opioide potentes).

**21. Frecuencia de los analgésicos:** Se definió como 0 (no toma analgésicos), 1 (menos de una vez al día), 2 (una vez al día), 3 (dos o tres veces al día).

**22. Marcador de los analgésicos:** Se calculó multiplicando la potencia del analgésico o narcótico por su frecuencia, y se definió como discontinuado = puntuación del fármaco de 0, parcialmente reducido = disminución de la puntuación del fármaco  $\geq$  un punto, estable = misma puntuación del fármaco antes y después del tratamiento, incrementado = aumento de la puntuación del fármaco  $\geq$  un punto. El marcador de los analgésicos para evaluar el uso de analgésicos.

**23. Mórficos:** se definió como 0 (no consumía mórficos al inicio del evento) o 1 (si consumía mórficos al inicio del evento).

**24. Puntuación de KARNOFSKY:** se recogió la puntuación antes de iniciar la RTP.

**25. Éxitus:** se definió como 0 si el paciente estaba vivo en la fecha final del seguimiento en el estudio (28-2-18), 1 si el paciente se encontraba éxitus en dicha fecha.

**26. Fecha del éxitus:** se definió como la fecha en la que el paciente falleció, se recogió hasta la fecha final de seguimiento en el estudio (28-2-18).

**27. Ingreso al hospital:** se definió como ingreso a causa del dolor posteriormente a recibir la RTP, durante el periodo de seguimiento del paciente, 1 si el paciente ingreso, 0 si el paciente no ingreso.

**28. Fecha del ingreso al hospital:** se definió como la fecha de ingreso a causa del dolor posteriormente a recibir la RTP, durante el periodo de seguimiento del paciente.

**29. Re radiación:** se definió como 1 si el paciente recibió RTP por segunda vez en el mismo sitio de la primera radiación por la misma causa (dolor) hasta la fecha final de seguimiento en el estudio (28-2-18) y 0 si el paciente no la recibió.

**30. Dosis de re radiación:** para identificar la dosis de re irradiación recibida.

### **3.7. Análisis de datos**

Se realizó un análisis descriptivo mediante frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. Las variables continuas se describieron mediante medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (Intervalos de Confianza al 95%).

La evolución de los niveles de las variables dependientes se evaluó mediante la prueba no paramétrica de Friedman.

La evolución de la mortalidad de los pacientes se evaluó mediante curvas de Kaplan-Meier, representando la supervivencia acumulada en función del tiempo (días) de supervivencia. Para el análisis de supervivencia, la fecha de inicio se consideró la fecha en que el individuo se consideró un paciente paliativo y la fecha de finalización fue la fecha de éxitus.

El éxitus y la re-irradiación se calcularon durante el período del estudio global, que fue de febrero de 2015 a febrero de 2018. Las admisiones hospitalarias se calcularon durante el período de seguimiento de 8 semanas.

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando el paquete de software estadístico SPSS, versión 24.0.

#### Consideraciones éticas

A todos los pacientes se les informó sobre las características y los objetivos de este estudio, así como de los mecanismos de confidencialidad para aseverar el anonimato. Además, se les solicitó un consentimiento y en el caso de no consentirlo se les excluyó del estudio.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Análisis descriptivo de nuestra población en estudio

#### Sexo y edad

Nuestra población está constituida por 99 varones (59.3%) y 68 mujeres (40.7%). (Tabla 3). De los 167 pacientes que recibieron radioterapia paliativa por MO, una mayoría de 45 (27%) se encontraba con edades entre 60-69 años. Adicionalmente se observó que 50 (30%) eran menores de 60 años y que la edad media de la población de estudio fue de 66 años, con un mínimo de 24 años y un máximo de 96 años. En la tabla 4 se muestra la distribución de la población en decenios.

**Tabla 3.** Sexo de los pacientes con metástasis ósea que recibieron radioterapia paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital Virgen de las Nieves, 2015-2018

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Hombre	99	59,3
Mujer	68	40,7
Total	167	100

**Tabla 4.** Edad de los pacientes con metástasis ósea que recibieron radioterapia paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, 2015-2018

Edad	Frecuencia	Porcentaje
20-29	3	1,8
30-39	2	1,2
40-49	15	9
50-59	30	18
60-69	45	27
70-79	36	21,6
80-89	29	17,4
90 y más	7	4,2
Total	167	100

### Tipo histológico

Los tumores primarios que produjeron MO en la población en estudio en orden de frecuencia fueron: cáncer de pulmón 52 (31,1 %), mama 25 (15,0) vejiga 18 (10,8). A nivel mundial el cáncer de mama y el cáncer de próstata son los más frecuentes produciendo las MO, en nuestro estudio el cáncer de pulmón fue el más frecuente seguido por el de mama. En la tabla 5 se resumen los tumores primarios de la población de estudio. La variante histológica más frecuente fue el adenocarcinoma, que estaba presente en 37 (22,2%) pacientes.

**Tabla 5.** Tipo de tumor primario de los pacientes con metástasis ósea que recibieron radioterapia paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, 2015-2018

Sitio	Frecuencia	Porcentaje
Cáncer de pulmón	52	31,1
Cáncer de mama	25	15,0
Cáncer de vejiga	18	10,8
Tracto digestivo superior	13	7,8
Tracto digestivo inferior	13	7,8
Cáncer de próstata	12	7,2
Cáncer de riñón y glándula suprarrenal	7	4,2
Otros*	27	16,2
Total	167	100
*Tiroides, paratiroides, útero, ovario, nasofaringe, columna vertebral, melanoma, sarcoma, testículo y desconocidos.		

El estado general de los pacientes se midió con la escala de Karnofsky(181); es una escala descendiente que va desde estar sano (100) a la muerte (0) y que muestra el valor asignado a cada paciente de acuerdo con su estado funcional y su grado de enfermedad. El 40,1% de los pacientes presentó un Índice de Karnofsky (IK) de 60, al comienzo de la RT. La puntuación osciló entre los valores 40 y 80. Tabla 6.

**Tabla 6.** Estado general antes del tratamiento

<b>Índice de Karnofsky</b>	<b>Frecuencia (n)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
80	19	11,4
70	39	23,3
60	67	40,1
50	33	19,8
40	9	5,4
Total	167	100

## **Diagnóstico**

Los pacientes fueron diagnosticados con un PET-TAC, TAC o RNM, no fue precisa la confirmación histopatológica.

## **4.2. Tratamiento Radioterápico**

### **1. Localización y dosis**

Todos los pacientes fueron referidos a radioterapia para control de dolor. Evidenciando que este es el síntoma principal en pacientes con MO. La demora media desde la primera evaluación hasta la primera dosis de RT recibida fue de 2 días (rango, 1-5). Los pacientes de nuestra población de estudio recibieron radioterapia sobre la lesión de MO; 119 (71,2%) pacientes recibieron RTP de fracción única (FU), mientras que 48 (28,8%) recibieron RTP de fracción múltiple (FM). La dosis de radiación prescrita con mayor frecuencia fue la fracción única de 8 Gy en 117 pacientes (70%), y la localización de radiación más común fue la columna vertebral en un total de 85 pacientes (50,9%). Las tablas 7 y 8 resumen las dosis y los sitios de radiación de los pacientes tratados.

**Tabla 7.** Dosis de radiación de los pacientes con metástasis ósea que recibieron radioterapia paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, 2015-2018

Dosis (Gy)	Fracción	Frecuencia	Porcentaje
8 Gy	1	117	70
20 Gy	5	26	15,6
30 Gy	10	6	3,6
12 Gy	3	5	3,0
15 Gy	5	2	1,2
10 Gy	2	2	1,2
9 Gy	3	2	1,2
8 Gy	2	2	1,2
4 Gy	1	2	1,2
21 Gy	3	2	1,2
36 Gy	6	1	0,6
Total		167	100

**Tabla 8.** Localización de radiación de los pacientes con metástasis ósea que recibieron radioterapia paliativa en el Servicio de Radioterapia del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, 2015-2018

Localización de radiación	Frecuencia	Porcentaje
Columna vertebral	85	50,9
Cervical	5	5,9
Dorsal	31	36,5
Lumbar	37	43,5
Dorso-lumbar	12	14,1
Cadera	34	20,4
Costillas	17	10,2
Sacro	12	7,2
Fémur	6	3,6
Escápula	6	3,6
Clavícula	3	1,7
Húmero	2	1,2
Esternón	2	1,2
Total	167	100

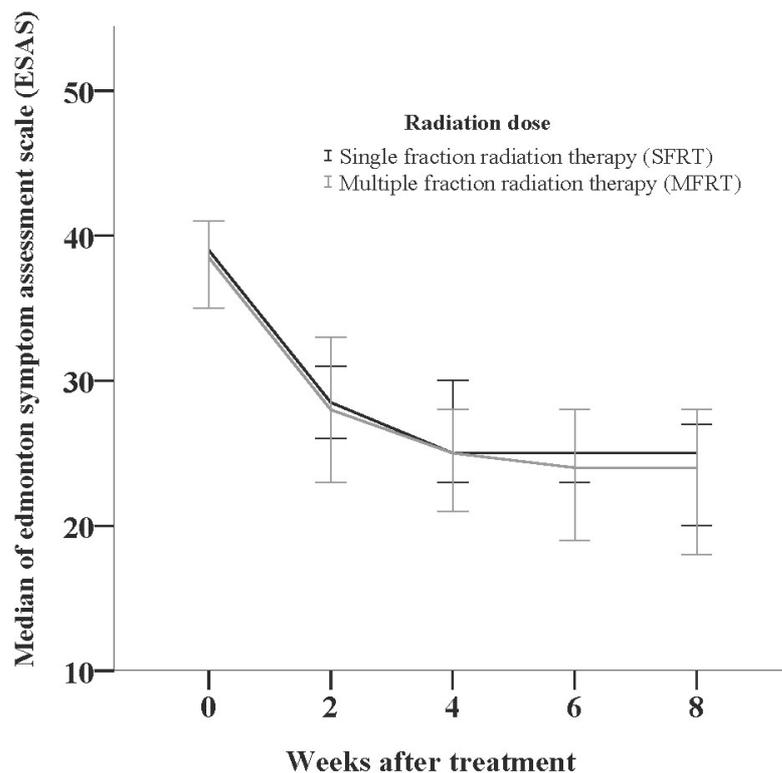
## 2. Calidad de vida y dolor

Los cuestionarios QLQ-C15-PAL y ESAS se completaron antes del tratamiento (n = 167), en la semana 2 (n = 132), semana 4 (n = 103), semana 6 (n = 79) y semana 8 (n = 68) posterior al tratamiento. Los pacientes que finalizaron la evaluación habían mejorado significativamente la CDV general ( $P < 0,001$ ). También hubo una reducción significativa del dolor según la evaluación de la EVA (media de la EVA antes de la radioterapia paliativa: 7, media de la EVA a las 2 y 4 semanas respectivamente después de la radiación: 5, y la media de la EVA a las 6, 8 semanas respectivamente: 4;  $P < 0,001$ ). (Tabla 9)(182).

**Tabla 9.** Puntuaciones de los pacientes antes y después de la radioterapia(182).

ESAS	0	1	2	3	4	Valor p
Valido (n)	167	132	103	79	68	<0,001
Perdido (n)	0	35	64	88	99	
Media	39	28	25	25	24,50	
QLQ-C15-PAL						
Valido (n)	167	132	103	79	68	<0,001
Perdido (n)	0	35	64	88	99	
Media	31	28	26	26	25	
EVA						
Valido (n)	167	132	103	79	68	<0,001
Perdido (n)	0	35	64	88	99	
Media	7	5	5	4	4	
<b>Notas:</b> ESAS: Edmonton Symptom Assessment Scale; QLQ-C15-PAL: Quality of Life Questionnaire-Core 15-Palliative; EVA: Escala Visual Analógica. 0 = Antes del tratamiento, 1 = A las 2 semanas de RT, 2 = A las 4 semanas de RT, 3 = A las 6 semanas de RT, 4 = A las 8 semanas de RT. Cuanto más bajos sean los puntajes ESAS y / o QLQ-C15-PAL, mayor será la calidad de vida. Cuanto menor sea la puntuación EVA, menor será el dolor.						

Cuando se realizó la estratificación para los regímenes de tratamiento de RT en FU y en FM, se detectó que ambos grupos; los que recibieron una dosis única de radiación y los que recibieron una dosis fraccionada, siguieron la misma tendencia, y no se observó diferencias estadísticas significativas entre ellos. (Gráfica 1).



**Gráfica 1.** Resultados de la evaluación de la calidad de vida según la mediana de la Escala de evaluación de síntomas de Edmonton (ESAS). Cuanto menor sea la puntuación ESAS, mayor será la calidad de vida. El número de pacientes para la Radioterapia en Fracción Única fue 94,70,54,47 y 38,33,25,21 para la Radioterapia en Multifracción. Las barras de error representan intervalos de confianza del 95%(182)

La evacuación de la respuesta al dolor se realizó de acuerdo con las categorías de Chow E. et al. (2012). La EVA y el marcador del dolor estiman el dolor percibido en relación con el estado previo al tratamiento y, por lo tanto, no se registraron los datos previos al tratamiento. Se consideró que se consiguió respuesta al dolor en aquellos que obtuvieron alivio total o parcial del dolor en la EVA y / o marcador del dolor.

Según la primera evaluación que se registró a las dos semanas de recibir la radioterapia, de los 132 pacientes evaluados, setenta de ellos (53%) informaron de alivio parcial del dolor según la evaluación de EVA y 68 (51,5%) según el marcador de dolor (Tablas 10A y 10B). Además, 14 pacientes (10,6%) habían reducido parcialmente el consumo de analgésicos y 23 (17,4%) habían interrumpido el consumo de analgésicos a las 2 semanas (Tabla 11)(182).

**Tabla 10A.** Evaluación del dolor en pacientes (n = 167) con metástasis óseas (MO) dolorosas tratados con radioterapia paliativa(RTP)

Respuesta al dolor según EVA tras la RTP	En 2 semanas n (%)		En 4 semanas n (%)		En 6 semanas n (%)		En 8 semanas n (%)	
Peor dolor	29	(22)	19	(18,4)	16	(20,3)	14	(20,6)
Sin cambio	33	(25)	20	(19,4)	13	(16,5)	12	(17,6)
Alivio parcial	70	(53)	63	(61,2)	49	(62)	41	(60,3)
Alivio completo	0	(0)	1	(1)	1	(1,3)	1	(1,5)
Válido	132		103		79		68	
Perdido	35		64		88		99	

**Notas:** La escala visual analógica (EVA) se definió como alivio completo del dolor = puntuación EVA de 0. Alivio parcial del dolor = reducción del dolor  $\geq 2$  puntos en el sitio tratado sin aumento del analgésico, o como reducción del analgésico  $\geq 25\%$  desde el inicio sin empeoramiento del dolor. Sin cambios = EVA fue idéntica en comparación con la línea de base. Peor dolor = aumento de la EVA.

Se encontraron diferencias significativas o al borde de la significancia estadística en la puntuación EVA entre la semana 2 y la semana 4 ( $P = 0,042$ ), la semana 6 ( $P = 0,009$ ) y la semana 8 ( $P = 0,063$ ). Se encontraron diferencias no significativas entre la semana 4 y la semana 6, la semana 4 y la semana 8, y, entre la semana 6 y la semana 8 (182).

**Tabla 10B.** Evaluación del dolor en pacientes (n = 167) con metástasis óseas (MO) dolorosas tratados con radioterapia paliativa(RTP)

Respuesta al dolor según Marcador del dolor tras la RTP	En 2 semanas n (%)		En 4 semanas n (%)		En 6 semanas n (%)		En 8 semanas n (%)	
Peor dolor	23	(17,4)	12	(11,7)	7	(8,9)	10	(14,7)
Sin cambio	41	(31,1)	23	(22,3)	18	(22,8)	12	(17,6)
Alivio parcial	59	(44,7)	54	(52,4)	41	(51,9)	41	(60,3)
Alivio completo	9	(6,8)	14	(13,6)	13	(16,5)	5	(7,4)
Válido	132		103		79		68	
Perdido	35		64		88		99	

**Notas:** Marcador del dolor = marcador de la severidad del dolor  $\times$  marcador de la frecuencia del dolor. Severidad del dolor (sin dolor = 0, dolor leve = 1, dolor moderado = 2, dolor severo = 3). Frecuencia del dolor (no dolor = 0, dolor ocasional [menos de una vez al día] = 1, dolor intermitente [al menos una vez al día] = 2, dolor constante = 3). El marcador de dolor se definió como alivio completo del dolor = puntuación de dolor de 0, alivio parcial del dolor = disminución de la puntuación de dolor  $\geq$  un punto, sin cambios = puntuación de dolor sin cambio antes y después del tratamiento, peor dolor = aumento de la puntuación de dolor  $\geq$  un punto.

Se encontraron diferencias significativas o al borde de la significancia estadística en el marcador del dolor entre la semana 2 y la semana 4 ( $P = 0,005$ ), semana 6 ( $P = 0,046$ ) y semana 8 ( $P = 0,086$ ), entre la semana 4 y la semana 6, entre la semana 4 y la semana 8. Se encontraron diferencias no significativas entre la semana 6 y la semana 8 (182).

**Tabla 11.** Respuesta al analgésico en pacientes (n = 167) con metástasis óseas dolorosas después de recibir radioterapia paliativa (RTP)

Consumo de medicamentos analgésicos después de RTP	Marcador del analgésico a las 2 semanas de la RTP, n (%)	Marcador del analgésico las 4 semanas de la RTP, n (%)	Marcador del analgésico las 6 semanas de la RTP, n (%)	Marcador del analgésico las 8 semanas de la RTP, n (%)
Aumentado	12 (9,1)	8 (7,8)	6 (7,6)	4 (5,9)
Sin cambio	83 (62,9)	56 (54,4)	36 (45,6)	33 (48,5)
Parcialmente reducido *	14 (10,6)	14 (13,6)	17 (21,5)	13 (19,1)
Interrumpido	23 (17,4)	25 (24,3)	20 (25,3)	18 (26,5)
Valido	132	103	79	68
Perdido	35	64	88	99

**Notas:** Marcador del analgésico = marcador de potencia del analgésico × marcador de frecuencia del analgésico. Potencia del analgésico: ninguno administrado = 0, analgésico = 1, narcótico leve = 2, narcótico fuerte = 3. Frecuencia del analgésico: ninguno administrado = 0, menos de una vez al día = 1, una vez al día = 2, dos o más veces al día = 3. El marcador del analgésico se definió como: discontinuada = marcador del analgésico de 0, parcialmente reducida = disminución del marcador del analgésico  $\geq$  un punto, estable = sin cambio del marcador del analgésico antes y después del tratamiento, aumentada = aumento del marcador del analgésico  $\geq$  un punto.

El marcador de analgésicos estima el consumo de analgésicos en relación con el estado previo al tratamiento y, por lo tanto, no se registraron los datos previos al tratamiento.

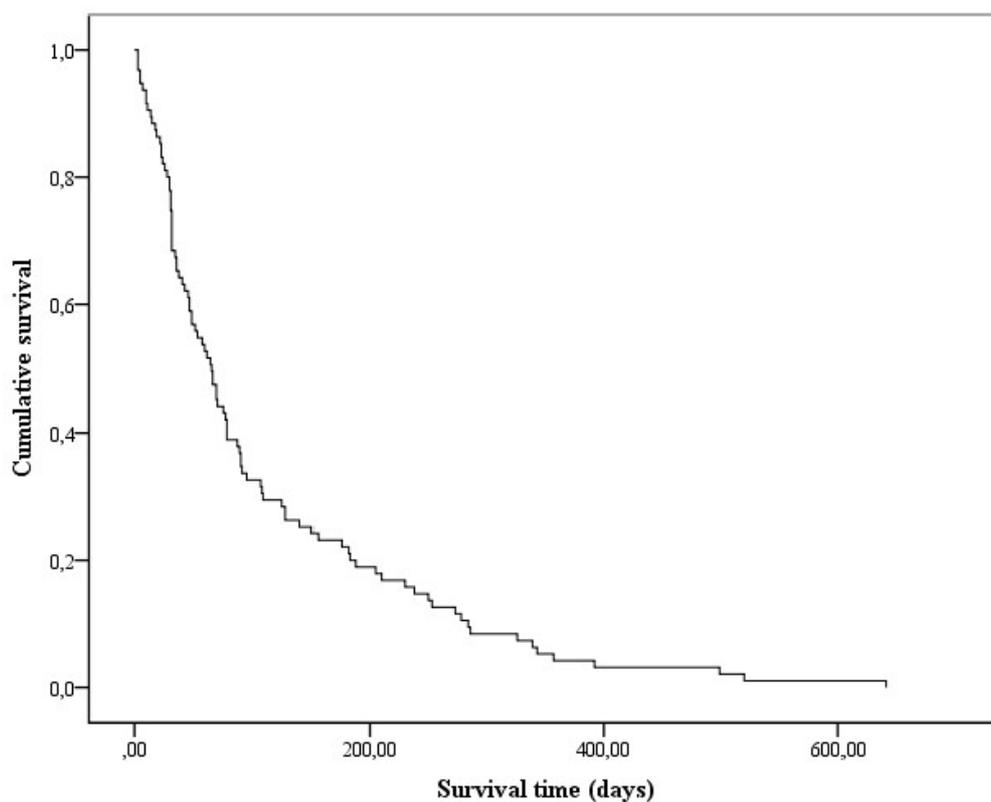
\* Consumo de analgésicos parcialmente reducido significa que el paciente ha cambiado la potencia del fármaco de un narcótico fuerte a un narcótico leve o un analgésico, o de un narcótico leve a un analgésico, y / o ha cambiado la frecuencia del fármaco de tomarlo dos o más veces al día, a una vez o menos al día. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la evolución en el marcador del analgésico entre la semana 2 y la semana 4 ( $p = 0,013$ ), la semana 6 ( $p = 0,011$ ) y la semana 8 ( $p = 0,012$ ), entre la semana 4 y la semana 6, entre la semana 4 y la semana 8, entre la semana 6 y la semana 8, los valores  $p$  no fueron significativos (182).

Veinte pacientes (12%) tuvieron que ser ingresados en el hospital debido a un dolor intenso e insoportable durante su período de seguimiento.

La demora media desde la primera evaluación hasta la primera dosis de RT recibida fue de dos días (rango = 1-5).

Se realizó una reirradiación en 16 pacientes en el mismo sitio óseo después de una respuesta inicial satisfactoria debido a la recaída del dolor. Catorce pacientes (8,4%) recibieron una dosis de FU de 8 Gy. Mientras que un paciente recibió 20 Gy en 5 fracciones y otro 15 Gy en 5 fracciones.

Al mes del tratamiento habían fallecido un total de 37 pacientes (22,1%). De los 37 fallecidos; 28 (75,7%) tenían un IK inicial de 50, y 9 (24,3%) tenían un IK inicial de 40. Al final del estudio (a los tres años), el 94% (157) de los pacientes habían fallecido con una mediana de supervivencia de 66 días (intervalo de 49-82 días). Gráfica 2.



**Gráfica 2.** Curva de supervivencia de Kaplan-Meier. El eje x muestra los días hasta la muerte y el eje y muestra el porcentaje de supervivencia (182)

## 5. DISCUSIÓN

La literatura médica consultada sobre la radioterapia como tratamiento para el dolor en las MO confirmó que son muy escasos los estudios en España, que habían evaluado prospectivamente la calidad de vida y el dolor en pacientes con MO tras la RTP. Por esta razón, este trabajo de tesis doctoral se planteó tanto con el objeto de prestar atención a este aspecto tan mal estudiado, como de diseñar un circuito de atención rápida, ponerlo en práctica y validarlo, para después, extender los conocimientos ya existentes del uso de la RTP en pacientes con MO dolorosas.

El conocimiento de la RTP como alternativa, complementaria a otros tratamientos es fundamental para elegir adecuadamente el mejor tratamiento de forma personalizada. Un estudio publicado recientemente muestra que la RT por haz externo (EBRT) está infrautilizada en Cataluña, donde solo el 24,4% de los pacientes la recibieron (183). De igual modo, aproximadamente el 20% de los pacientes que necesitan radioterapia no la reciben, la mayoría de ellos son pacientes de tratamiento paliativo que habitualmente sustituyen la RTP por los mórficos (184). El presente trabajo de tesis destaca la importancia del seguimiento de los pacientes tratados.

Al iniciar el estudio, y debido a que era prospectivo, y diseñado para pacientes que se encuentran en un momento muy difícil de su vida, no se sabía con certeza si los pacientes estaban dispuestos a participar en el circuito diseñado. A lo largo de los meses de desarrollo, entre febrero de 2015 y febrero de 2018, se han podido incluir un total de 167 pacientes, la totalidad de enfermos con MO dolorosas tratados en el HUVN.

Tratándose de un estudio prospectivo, desde un punto de vista metodológico, frente a los estudios retrospectivos que están basados en la recogida de datos de historias clínicas, nos parece de especial interés haber realizado el nuestro mediante la extracción directa de información de los pacientes, historias clínicas y de las fichas de los tratamientos de RT. Por ello, consideramos nuestro estudio de especial relevancia ya que recoge los datos según las palabras de los propios pacientes, en línea con la tendencia actual de investigación en resultados desde el punto de vista de los pacientes(185,186).

Hemos de considerar que, tratándose de un estudio prospectivo, con pacientes paliativos, la muestra del estudio iba disminuyendo a lo largo del mismo, ya sea por el

hecho de que fallecieron, o por el abandono por razones desconocidas, probablemente por el estado disminuido de ánimo debido a padecer un cáncer incurable, de ahí que el análisis realizado con este número reducido de pacientes pudiera llevar a cierta pérdida del valor estadístico.

Nuestra experiencia en poner en funcionamiento el circuito de atención rápida y el seguimiento telefónico es aún reciente, además el periodo de estudio fue algo limitado, de aproximadamente 3 años, ya que se trataba de diseñar un circuito de atención rápida, evaluarlo y conocer su aplicabilidad. Al terminar el estudio y evidenciar que es una herramienta eficaz y factible se puso en marcha el protocolo de tratamiento en la unidad de RT que se está aplicando desde entonces hasta el momento.

En relación a los límites en cuanto a la fiabilidad, nos propusimos incrementarla, especialmente respecto a:

- Los cuestionarios utilizados en el seguimiento: EORTC-QLQ-C15-PAL, ESAS y EVA son viables para la población española(187–189).
- Los procedimientos: el procedimiento aplicado para tratar y seguir a los pacientes fue el mismo para todos.

En cuanto a los límites vinculados con la validez, hemos mantenido la máxima transparencia factible, tomando medidas concretas de las cuales destacamos:

1. El control de los sesgos del seguimiento, explicando las preguntas y puntuaciones de los cuestionarios a cada paciente y, una vez transcrita la entrevista ya sea en persona o por teléfono, volver a revisar con el participante sus respuestas y afirmarlas.
2. La utilización del software SPSS como base de datos que engloba los datos de todos los participantes y faculta por lo tanto la revisión y confirmación de los datos por terceras personas.

Los pacientes fueron diagnosticados con un PET-TAC, TAC o RNM, métodos de diagnóstico concordantes con el aplicado en otros estudios(190), e irradiados siguiendo los protocolos, con Radioterapia Conformada Tridimensional (3D-CRT).

El análisis de los resultados obtenidos muestra que el 60% de los pacientes tratados fueron varones de 60 años o más (edad media de 66,30 años). Este dato es coincidente con otras áreas geográficas, donde se constata una mayor edad al diagnóstico, y una mayor incidencia entre varones(191).

El cáncer de pulmón es un problema de salud mundial y es el primero en incidencia y mortalidad entre los cánceres en varones(192), en nuestro estudio resultó ser el tipo de tumor primario más frecuente (31%), esto podría ser atribuible también a que la mayoría de nuestros pacientes son varones. Asimismo, el cáncer de próstata ocupa el segundo lugar después del cáncer de pulmón(193), y según Hensel J. et al. (2016), aproximadamente el 70% de pacientes de cáncer de próstata avanzado terminan con MO(194). Como ya hemos indicado, la mayor incidencia de MO se encuentra en los cánceres de mama, próstata y pulmón. Nuestro estudio corrobora estos datos, ya que el cáncer de mama fue el segundo en nuestra muestra, en un total de 25 pacientes (15%), también, el cáncer de próstata fue presente en 12 pacientes (7,2%).

Como en otras series, es la comuna vertebral la localización más frecuente de asiento de MO susceptibles de tratamiento con RT (50,9%) (195). Dentro de la columna vertebral, La localización más común de metástasis espinal es la región torácica (60% - 80%), seguida de la lumbar (15% -30%) y por último la cervical (<10%)(196,197). En nuestra serie de pacientes, la distribución fue: región lumbar (43,5%), dorsal (36,5%), dorsal y lumbar (14,1%), y por último la cervical (5,9%). Según un estudio de Zhu Mingyu et al. (2019), los pacientes cuyas MO se limitaban a la región torácica tenían significativamente más probabilidades de tener un tumor torácico primario. De manera similar, entre los pacientes con un solo hueso afectado, los pacientes con tumores pélvicos primarios tenían una probabilidad significativamente mayor de tener MO pélvicas, y aquellos con tumores primarios del área cervical tenían significativamente más probabilidades de tener MO en la columna cervical; sin embargo, esto no fue así en pacientes con múltiples huesos afectados. Por lo tanto, las MO únicas, pero no múltiples pueden ser indicios de la ubicación de los tumores primarios(198). Esto podría explicar la variabilidad de distribución de las MO en nuestro estudio comparado con otros.

El uso de la RTP en las MO destaca la variedad de esquemas de irradiación empleados, aunque los datos son limitados, podría atribuirse a que, para los pacientes con

riesgo de fractura patológica, un tratamiento fraccionado múltiple, de 20 Gy en 5 fracciones o de 30 Gy en 10 fracciones podría considerarse el más apropiado(199). Según una revisión sistemática y un metaanálisis de Ronald Chow et al.(2017), la dosis de 8 Gy, FU, es la dosis más utilizada para la paliación de las MO(200). Estos datos simulan los resultados de nuestro estudio, la FU de 8 Gy fue la más usada, en un total de 70%, seguida por 20 Gy en 5 fracciones, en un total de 15,6%, y 30 Gy en 10 fracciones en el 3,6% de la serie de casos estudiados. No obstante, esta variabilidad de regímenes de tratamiento ya la encontramos en un estudio previo de nuestra unidad de RT (2012), en el que se estudió la Variabilidad y Adecuación de la Radioterapia en Andalucía(VARA); La dosis media total de RT fue 22,3 Gy (rango 5-44 Gy) y la mediana fue de 30 Gy. Las dosis más frecuentemente usadas fueron las de 30 Gy en 10 fracciones (32%), seguida por 40 Gy en 5 fracciones (27%), y la FU de 8 Gy (25%)(191).

Los regímenes de tratamiento con radiación de FU y FM muestran resultados similares en el control del dolor, sin embargo la re irradiación es más común para los pacientes que reciben tratamiento de FU(94). En este aspecto nuestra serie no fue una excepción ya que de los 16 pacientes que tuvieron que ser re irradiados, 14 de ellos fueron inicialmente tratados con una dosis de FU de 8 Gy.

Los resultados de esta tesis evidencian que, para el tratamiento del paciente oncológico con MO dolorosas, es conveniente dotarnos de un circuito de atención rápida. Hacerlo no solo acelerará la administración del tratamiento y la mejora de calidad del servicio médico, sino que también facilitará que los pacientes accedan a este método de tratamiento. Según un estudio previo realizado en nuestro departamento, la demora media entre la indicación de la RT y su inicio fue de 13 días (191). Al introducir el circuito diseñado de atención rápida, la demora media se redujo a tan sólo dos días.

La CDV se evaluó con el cuestionario EORTC MO específico: EORTC-QLQ-C15-PAL, un cuestionario validado para la investigación de la calidad de vida en pacientes con cáncer(201), que consta de 15 preguntas. Los pacientes calificaron cada pregunta en una escala numérica de 1 (en absoluto) a 4 (mucho), con la excepción de la QoL general, que fue calificada de 1 (pésima) a 7 (excelente). Algunos investigadores de cuidados paliativos optan por usar el cuestionario, EORTC QLQ-C30, para evaluar la CDV (202), sin embargo, en nuestro estudio usamos la versión reducida, de 15 preguntas,

por ser de la misma organización, y en atención a minimizar la incomodidad de los pacientes entrevistados, ya que debido a su estado no toleran los cuestionarios extensos. Aun así, de manera frecuente en las entrevistas los pacientes dejaban mostrar su impaciencia por terminarlas. Por eso creemos que nuestro planteamiento fue el más conveniente.

También se utilizó el ESAS, una escala de 11 puntos que evalúa 9 síntomas, en una escala de 0-10 (0 = ausencia de síntomas y 10 = peor síntoma posible). Los 9 síntomas son: dolor, fatiga, náuseas, depresión, ansiedad, somnolencia, apetito, sensación de bienestar y falta de aliento. Esta herramienta ha sido validada con éxito en la población con cáncer (203,204). Los cuestionarios fueron rellenos por los pacientes antes del tratamiento (el mismo día antes de recibir la RT), a las dos, cuatro, seis y ocho semanas de la intervención. Se decidió esta fórmula de seguimiento pensando en la comodidad del paciente, ya que la primera evaluación se hizo el mismo día del tratamiento, y en que el efecto se empezaría a notar a las dos semanas.

La evaluación de la respuesta al dolor se realizó de acuerdo con las categorías de Chow E. et al. (2012); respuesta completa: se define como nivel cero en la EVA en la localización tratada, sin un incremento concurrente de la toma de analgésicos. Respuesta parcial: se define como una reducción del dolor de dos puntos o más en la localización tratada en una escala de 0 a 10, sin un incremento o reducción del 25% o más de la analgesia, a partir de la línea basal sin una agudización del dolor. Ausencia de respuesta: se define como un incremento de dos puntos más en la escala de 0 a 10 por encima de la línea basal en la localización tratada, con una pauta estable de administración de analgésicos o un aumento del 25% o más, con una puntuación estable en la EVA o un punto por encima de la línea basal(205).

La respuesta al dolor se midió utilizando: 1. la escala analógica visual (EVA) de la intensidad del dolor que varía de 0 a 10 {sin dolor (0), leve (1-3), moderada (4-6) e intensa (7- 10)}, 2. El marcador del dolor (severidad del dolor × frecuencia del dolor) y el marcador de los analgésicos (severidad del analgésico × frecuencia del analgésico)(206). Todos los pacientes completaron los cuestionarios antes de recibir PRT. En las semanas 2, 4, 6 y 8 fueron contactados por un sanitario instruido en el estudio y completaron los mismos cuestionarios por teléfono. Mediante esta llamada también se

verificó la conexión del paciente con otras unidades (cuidados paliativos, oncología médica, médico general) y se impulsó el siguiente paso en la atención.

Nuestro estudio mostró que la CDV, según los cuestionarios EORTC-QLQ-C15-PAL, y ESAS mejoró significativamente ( $p < 0,001$ ), fundamentalmente en el primer mes, y que cuando se realiza la estratificación de los regímenes de RT, en FU y en MF, ambos grupos siguen la misma tendencia.

Estos datos fueron similares para el dolor y los analgésicos. En la primera evaluación, se registró alivio parcial del dolor en un 53% de los pacientes según EVA y en un 51,5% según el marcador de dolor. En relación al consumo de analgésicos, 17,4% suspendieron su consumo, y el 10,6% lo redujeron parcialmente. En un estudio retrospectivo llevado a cabo por Macchia et al. de 160 pacientes con MO dolorosas tratados con 3D-conformal irradiación hemi-corporal (HBI), el dolor y el consumo de analgésicos se redujeron en 76,3% y 50,4% de los pacientes, respectivamente(207). En nuestro estudio, las puntuaciones generales de dolor y analgésicos tras un mes de tratamiento fueron del 66% y 37,9%, respectivamente. Sus resultados más favorables podrían deberse a que la irradiación hemi-corporal implica una zona de radiación más amplia, en la parte anterior y posterior que engloba la mitad del cuerpo.

Según un estudio de Elisabeth Svensson et al. (2017), la supervivencia a un año después de diagnosticarse MO fue más baja en pacientes con cáncer de pulmón (10%, IC del 95%: 9% a 11%) y más alta en pacientes con cáncer de mama (51%, IC del 95%: 50% a 53%). La supervivencia a tres años osciló entre el 2% para el cáncer de pulmón (IC del 95%: 1 a 2), el 12% (IC del 96% del 11% al 13%) para la próstata y el 25% (IC del 95%: 23% al 26%) para el cáncer de mama(208). Estos datos se aproximan a los nuestros, siendo los nuestros peores, en nuestros resultados el 22,1% (37) de los participantes fallecieron tras un mes del tratamiento. Estos pacientes fueron los que tuvieron el peor estado general antes de recibir la RT según el índice de Karnofsky, de 50 y 40, lo que explicaría el dato anterior. A los tres años (final del estudio) el 94% (157) de los pacientes habían fallecido con una mediana de supervivencia de 66 días (intervalo de 49-82 días).

El IK combinado con el tipo de tumor primario es una herramienta sencilla para predecir la supervivencia de los pacientes con MO dolorosas(209), y que se debería tener

en cuenta a la hora de decidir el esquema de tratamiento ya que se demostró que los pacientes con peor Karnofsky son los que primeros fallecen.

Las escalas de CDV se pueden utilizar para analizar la calidad de vida en pacientes con cáncer y no solo en el caso de tratamiento con RT, sino en otro tipo de tratamientos, por ejemplo, el cuestionario ESAS se usó para evaluar la calidad de vida tras la técnica de Vertebroplastia percutánea(210), Muchos estudios utilizan más de una escala o instrumento para medir la CDV en los pacientes con MO. Esta circunstancia dificulta la comparación de los resultados de los estudios y llegar a conclusiones formales. Por lo tanto, es necesario desarrollar un módulo universal para que pueda utilizarse en los ensayos clínicos futuros(211).

Hay varios estudios que utilizaron las escalas de CDV que nosotros aplicamos en nuestro estudio, pero no se encontró uno que utilizara el cuestionario EORTC-QLQ-C15-PAL, para evaluar la Radioterapia Conformada Tridimensional (3D-CRT), en las MO dolorosas, de ahí que no pudiéramos comparar nuestros resultados con otros. Aun así, se encontraron estudios que utilizaron el cuestionario, EORTC QLQ-C30, entre ellos uno que evalúa la irradiación hemi-corporal en el tratamiento de la enfermedad ósea metastásica dolorosa y generalizada, y en el mismo se concluyó, que es una modalidad de tratamiento eficaz y simple que proporciona una mejora significativa en la calidad de vida y en el alivio del dolor(212). Siendo este estudio diferente, en cuanto al tipo de radiación recibida y en cuanto a la escala usada para evaluar la CDV, se debería tener en cuenta dicha circunstancia en el caso de tratar de comparar sus parecidos resultados con los del nuestro.

## 6. CONCLUSIONES

El trabajo presentado en esta tesis doctoral, desarrollado en la Unidad de Radioterapia del HUVN, pretende mejorar el tratamiento paliativo de los pacientes con MO dolorosas centrándose en la evaluación de los efectos alcanzados en el punto de vista del paciente. Este estudio aporta información novedosa relativa a la importancia de los circuitos de atención. El análisis de los resultados del presente trabajo permite, a nuestro juicio, formular las siguientes conclusiones:

1. El circuito diseñado, es válido para los pacientes tratados con RTP, pues se ha conseguido: i) Aportar mayor comodidad al paciente y reducir la demora media del tiempo de tratamiento; ii) Reducir o interrumpir los analgésicos en un total de 39% de los pacientes seguidos, después de un mes de recibir la RTP. Los pacientes tratados con RTP generalmente lo están, a su vez, con analgésicos por lo que el hecho de suspenderlo, reducirlo, o cambiarlo por un fármaco menos potente corrobora nuestras conclusiones.

2. Los resultados confirman un alivio del dolor en un 62,2% de los pacientes seguidos, al mes de tratarse. Además, se ha comprobado que, según los cuestionarios empleados en el estudio (ESAS, QLQ-C15-PAL, y el EVA), los pacientes mejoraron su sintomatología lo que repercute en su CDV.

3. Nuestra casuística es similar a la presentada en otras series de pacientes tanto en localización del tumor primario como en la extensión ósea: i) Los tumores primarios que produjeron más frecuentemente MO en la población en estudio fueron cáncer de pulmón 52 (31,1 %), mama 25 (15,0%) vejiga 18 (10,8%), tracto digestivo 26 (15,6%), próstata 12(7,2%), riñón y glándula suprarrenal 7(4,2%); ii) La localización que fue irradiada en mayor frecuencia fue la columna vertebral en 85 (50,9%) de los pacientes, de la cual fue mayormente en la región lumbar (43,5%), seguida por la dorsal (36,5%), dorsal y lumbar (14,1%), y por último la cervical (5,9%).

4. El esquema de tratamiento aplicado se ajusta a las recomendaciones establecidas en función de la localización y profundidad del dolor que provocan. En nuestro estudio, la mayoría de los 167 pacientes (70%), recibieron el esquema de FU de 8 Gy, seguido por 20 Gy en 5 fracciones, en un total de 15,6%, los cuales, según la literatura médica, son esquemas adecuados. Cuando se realizó la estratificación para los regímenes de

tratamiento de RT en FU y en FM, se evidenció que ambos grupos siguieron la misma tendencia. Dichos resultados fueron esperados y razonables.

5. La re-irradiación es hoy una práctica habitual y segura que debe ser planteada y ofrecida a los pacientes en caso de recidiva. De hecho, en 14 pacientes (8,4%) se realizó una re-irradiación debido a la recaída del dolor, con una dosis de fracción única de 8 Gy; un paciente recibió 20 Gy en 5 fracciones y otro 15 Gy en 5 fracciones.

6. Se confirma la hipótesis de que el uso de la RTP en pacientes con MO dentro de un circuito de atención rápida, permite mejorar la CDV de los pacientes tratados, aun cuando la incidencia en la supervivencia debe buscarse mediante otras vías de tratamiento. De hecho, la pobre supervivencia de nuestra serie que presenta una mediana de supervivencia de 66 días, con un intervalo de 49-82 días, puede justificarse por el porcentaje de pacientes con tumores primarios pulmonares, así como el deterioro general de los mismo al inicio del tratamiento RT.

## 7. ANEXOS

### Instrumentos de medida:

#### I. EORTC QLQ-C15-PAL (versión 1) (187,188)

Estamos interesados en conocer algunas cosas sobre usted y su salud. Por favor, responda a todas las preguntas personalmente, rodeando con un círculo el número que mejor se aplique a su caso. No hay contestaciones “acertadas” o “desacertadas”. La información que nos proporcione será estrictamente confidencial.

Por favor escriba sus iniciales: ----

Su fecha de nacimiento (día, mes, año): --/--/--

Fecha de hoy (día, mes, año): --/--/--

---

	No	Un poco	Bastante	Muchísimo
1. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo corto fuera de su casa?	1	2	3	4
2. ¿Tiene que permanecer en cama o sentado/a en una silla durante el día?	1	2	3	4
3. ¿Necesita ayuda para comer, vestirse, asearse o ir al baño?	1	2	3	4
<b>Durante la semana pasada</b>	<b>No</b>	<b>Un poco</b>	<b>Bastante</b>	<b>Muchísimo</b>
4. ¿Se quedó sin aliento?	1	2	3	4
5. ¿Tuvo algún dolor?	1	2	3	4
6. ¿Tuvo dificultades para dormir?	1	2	3	4
7. ¿Se sintió débil ?	1	2	3	4
8. ¿Se sintió sin apetito ?	1	2	3	4
9. ¿Sintió náuseas?	1	2	3	4
10. ¿Tuvo estreñimiento ?	1	2	3	4
11. ¿Se sintió cansado/a ?	1	2	3	4
12. ¿Interfirió algún dolor en sus actividades diarias ?	1	2	3	4
13. ¿Se sintió nervioso/a ?	1	2	3	4
14. ¿Se sintió deprimido/a ?	1	2	3	4

**Por favor, en la siguiente pregunta encierre en un círculo el número del 1 al 7 que mejor se aplique a usted**

15. En general ¿cómo valoraría su calidad de vida durante la semana pasada?

1      2      3      4      5      6      7

**Pésimo**

**Excelente**

**II. Versión española revisada del Edmonton Symptom Assessment System (ESAS-r) Cuestionario de evaluación de síntomas de Edmonton, versión revisada ESAS-r (es)(189,213,214)**

Por favor, marque el número que describa mejor como se siente AHORA:

Nada de dolor	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	El peor dolor que se pueda imaginar
Nada agotado (cansancio, debilidad)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Lo más agotado que se pueda imaginar
Nada somnoliento (adormilado)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Lo más somnoliento que se pueda imaginar
Sin náuseas	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Las peores náuseas que se pueda imaginar
Ninguna pérdida de apetito	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	El peor apetito que se pueda imaginar
Ninguna dificultad para respirar	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	La mayor dificultad para respirar que se pueda imaginar
Nada desanimado	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Lo más desanimado que se pueda imaginar
Nada nervioso (intranquilidad, ansiedad)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Lo más nervioso que se pueda imaginar
Duermo perfectamente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	La mayor dificultad para dormir que se pueda imaginar
Sentirse perfectamente (sensación de bienestar)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Sentirse lo peor que se pueda imaginar
Nada Otro problema (por ej.; sequedad de boca)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Lo peor posible

### III. Escala de Karnofsky(181,215)

Población diana: Población oncológica. Se trata de una escala que valora la calidad de vida en las personas que sufren cáncer. A mayor grado, mayor calidad de vida.

GRADO	ACTIVIDAD
100	Actividad normal. Sin evidencia de enfermedad
90	Actividad normal. Signos y síntomas leves de enfermedad
80	Actividad normal con esfuerzo. Algunos signos o síntomas de enfermedad
70	Cuida de sí mismo, pero es incapaz de llevar a cabo una actividad o trabajo normal
60	Necesita ayuda ocasional de otros, pero es capaz de cuidar de sí mismo para la mayor parte de sus necesidades
50	Requiere ayuda considerable de otros y cuidados especiales frecuentes
40	Incapacitado. Requiere cuidados especiales
30	Severamente incapacitado. Indicación de hospitalización, aunque no hay indicios de muerte inminente
20	Gravemente enfermo. Necesita asistencia activa de soporte
10	Moribundo
0	Fallecido

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cancer Tomorrow [Internet]. [cited 2021 Jan 26]. Available from: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/tables>
2. REDECAN - Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2020 [Internet]. [cited 2021 Jan 26]. Available from: <https://redecn.org/redecn.org/es/estimaciones-incidencia2020.html?id=196&title=estimaciones-de-la-incidencia-del-cáncer-en-España-2020>
3. INE. Defunciones según la Causa de Muerte 2018. Inst Nac estadística [Internet]. 2019;1–8. Available from: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do>
4. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev.* 2001;27:165–76.
5. Selvaggi G, Scagliotti G V. Management of bone metastases in cancer: A review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005;56(3):365–78.
6. Coleman RE, Ruben RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Breast J cancer.* 1987;55:61–6.
7. Calvo FA. *Oncología radioterápica. Principios, métodos, gestión y práctica clínica.* 3rd ed. 2014.
8. Pruksakorn D, Phanphaisarn A, Settakorn J, Arpornchayanon U, Tantraworasin A, Chaiyawat P, et al. Prognostic score for life expectancy evaluation of lung cancer patients after bone metastasis. *J Bone Oncol* [Internet]. 2018;10(November 2017):1–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2017.10.001>
9. Theriault RL, Theriault RL. Biology of bone metastases. *Cancer Control.* 2012;19(2):92–101.
10. Nather A, Ong HJC, Aziz Z. Structure of Bone. In: *Bone Grafts And Bone Substitutes* [Internet]. WORLD SCIENTIFIC; 2005. p. 3–17. Available from: [http://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/9789812775337\\_0001](http://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/9789812775337_0001)

11. Berenson JR, Rajdev L, Broder M. Pathophysiology of bone metastases. *Cancer Biol Ther*. 2006;5(9):1078–81.
12. Karsenty G. The complexities of skeletal biology. *Nature* [Internet]. 2003 May 15;423(6937):316–8. Available from: <http://www.nature.com/articles/nature01654>
13. Khosla S. Minireview: The OPG/RANKL/RANK System. *Endocrinology* [Internet]. 2001 Dec;142(12):5050–5. Available from: <https://academic.oup.com/endo/article-lookup/doi/10.1210/endo.142.12.8536>
14. Hofbauer LC, Heufelder AE. The Role of Receptor Activator of Nuclear Factor- $\kappa$ B Ligand and Osteoprotegerin in the Pathogenesis and Treatment of Metabolic Bone Diseases 1. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2000 Jul;85(7):2355–63. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem.85.7.6702>
15. Riggs BL. The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption. *J Clin Invest* [Internet]. 2000 Nov 15;106(10):1203–4. Available from: <http://www.jci.org/articles/view/11468>
16. Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* [Internet]. 2004 Jul 28;292(4):490–5. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.292.4.490>
17. Clines GA, Guise TA. Hypercalcaemia of malignancy and basic research on mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic metastasis to bone. *Endocr Relat Cancer* [Internet]. 2005 Sep;12(3):549–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16172192>
18. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2002 Aug;2(8):584–93. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrc867>
19. von Moos R, Haynes I. Where Do Bone-Targeted Agents RANK in Breast Cancer

- Treatment? *J Clin Med.* 2013;2(3):89–102.
20. Macedo F, Ladeira K, Pinho F, Saraiva N, Bonito N, Pinto L, et al. Bone metastases: An overview. *Oncol Rev.* 2017;11(1).
  21. Coleman RE, Seaman JJ. The role of zoledronic acid in cancer: Clinical studies in the treatment and prevention of bone metastases. *Semin Oncol* [Internet]. 2001 Apr 1 [cited 2019 Apr 2];28:11–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009377540190260X>
  22. Payne R. Mechanisms and Management of Bone Pain. *Am Cancer Soc.* 1997;80(8):1608–13.
  23. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer.* 1997;80(8 SUPPL.):1588–94.
  24. Siegal T, Siegal T, Tiqva P. Vertebral body resection for epidural compression by malignant tumors. Results of forty-seven consecutive operative procedures. *J Bone Jt Surg - Ser A.* 1985;67(3):375–82.
  25. Definition of tumor marker test - NCI Dictionary of Cancer Terms - National Cancer Institute [Internet]. [cited 2021 Jan 29]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/tumor-marker-test>
  26. Lazcano IH, Tejero ES, Sánchez CN, Bernabé RC, Escudero IM, Sánchez JP. Marcadores tumorales. *Rev Clínica Med Fam.* 2016;9(1):31–42.
  27. Suárez AM, Díaz LA, Álvarez IO, Vázquez J, Piñeiro FV. Utilidad clínica de los marcadores tumorales séricos. *Aten Primaria.* 2003;32(4):227–39.
  28. Sharma S. Tumor markers in clinical practice: General principles and guidelines. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2009;30(1):1.
  29. Wei RJ, Li TY, Yang XC, Jia N, Yang XL, Song HB. Serum levels of PSA, ALP, ICTP, and BSP in prostate cancer patients and the significance of ROC curve in the diagnosis of prostate cancer bone metastases. *Genet Mol Res.* 2016;15(2).

30. Costa L, Demers LM, Gouveia-Oliveira A, Schaller J, Costa EB, Lipton MC de M. Prospective Evaluation of the Peptide-Bound Collagen Type I Cross-Links N-Telopeptide and C-Telopeptide in Predicting Bone Metastases Status. *J Clin Oncol*. 2002;20(3):850–6.
31. Tamada T, Sone T, Tomomitsu T, Jo Y, Tanaka H, Fukunaga M. Biochemical markers for the detection of bone metastasis in patients with prostate cancer: Diagnostic efficacy and the effect of hormonal therapy. *J Bone Miner Metab*. 2001;19(1):45–51.
32. Aruga A, Koizumi M, Hotta R, Takahashi S, Ogata E. Usefulness of bone metabolic markers in the diagnosis and follow-up of bone metastasis from lung cancer. *Br J Cancer* [Internet]. 1997 Sep;76(6):760–4. Available from: <http://www.nature.com/articles/bjc1997458>
33. Sonpavde G, Pond GR, Berry WR, de Wit R, Armstrong AJ, Eisenberger MA, et al. Serum alkaline phosphatase changes predict survival independent of PSA changes in men with castration-resistant prostate cancer and bone metastasis receiving chemotherapy. *Urol Oncol Semin Orig Investig* [Internet]. 2012;30(5):607–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2010.07.002>
34. Jung K, Miller K, Wirth M, Albrecht M, Lein M. Bone turnover markers as predictors of mortality risk in prostate cancer patients with bone metastases following treatment with zoledronic acid. *Eur Urol* [Internet]. 2011;59(4):604–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2010.12.006>
35. Cook RJ, Coleman R, Brown J, Lipton A, Major P, Hei YJ, et al. Markers of bone metabolism and survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2006;12(11 I):3361–7.
36. Lein M, Wirth M, Miller K, Eickenberg HU, Weißbach L, Schmidt K, et al. Serial Markers of Bone Turnover in Men with Metastatic Prostate Cancer Treated with Zoledronic Acid for Detection of Bone Metastases Progression. *Eur Urol*. 2007;52(5):1381–7.

37. Metwalli AR, Rosner IL, Cullen J, Chen Y, Brand T, Brassell SA, et al. Elevated Alkaline Phosphatase Velocity Strongly Predicts Overall Survival and the Risk of Bone Metastases in Castrate Resistant Prostate Cancer *Adam. Urol Oncol.* 2014;32(6):761–8.
38. Demers LM, Costa L, Lipton A. Biochemical Markers and Skeletal Metastases. *Cancer.* 2000;88(12):2919–26.
39. Trial P, Smith MR, Saad F, Coleman R, Shore N, Fizazi K, et al. Denosumab and Bone Metastasis-Free Survival in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer: Results of a Global Phase 3, Randomised, Placebo-Controlled Trial *Matthew. Lancet.* 2012;379(9810):39–46.
40. Smith MR, Saad F, Oudard S, Shore N, Fizazi K, Sieber P, et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: Exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol.* 2013;31(30):3800–6.
41. Fisher LW, McBride OW, Termine JD, Young MF. Human Bone Sialoprotein. *Biol Chem.* 1989;265:2347–51.
42. Kruger TE, Miller AH, Godwin AK, Wang J. Bone Sialoprotein and Osteopontin in Bone Metastasis of Osteotropic Cancers. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2014;89(2):330–341.
43. Uccello M, Malaguarnera G, Vacante M, Motta M. Serum bone sialoprotein levels and bone metastases. *J Can Res Ther.* 2011;7(2):115–9.
44. Coleman RE, Houston S, James I, Rodger A, Rubens RD, Leonard RCF, et al. Preliminary results of the use of urinary excretion of pyridinium crosslinks for monitoring metastatic bone disease. *BR J Cancer.* 1992;65:766–8.
45. Ikeda I, Miura T, Kondo I. Pyridinium cross-links as urinary markers of bone metastases in patients with prostate cancer. *Br J Urol.* 1996;77(1):102–6.
46. Guijarro JAR. Tomografía por emisión de positrones (PET): evolución y futuro. *Radiobiología.* 2007;7:148–56.

47. Cook GJR. PET and PET/CT imaging of skeletal metastases. *Cancer Imaging*. 2010;10(1):153–60.
48. Shields AF, Grierson JR, Dohmen BM, Machulla HJ, Stayanoff JC, Lawhorn-Crews JM, et al. Imaging proliferation in vivo with [F-18]FLT and positron emission tomography. *Nat Med*. 1998;4(11):1334–6.
49. Alauddin MM. Positron emission tomography (PET) imaging with 18F-based radiotracers. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;2(1):55–76.
50. Bäuerle T, Semmler W. Imaging response to systemic therapy for bone metastases. *Eur Radiol*. 2009;19(10):2495–507.
51. Choi J, Raghavan M. Diagnostic imaging and image-guided therapy of skeletal metastases. *Cancer Control*. 2012;19(2):102–12.
52. Uribe R, O. NS, C JC. ESTUDIOS DE RADIODIAGNÓSTICO DURANTE EL EMBARAZO. *Rev chil Obs ginecol*. 2009;74(2):111–22.
53. Cuccurullo V, Cascini GL, Tamburrini O, Rotondo A, Mansi L. Bone metastases radiopharmaceuticals: an overview. *Curr Radiopharm*. 2013;6(1):41–7.
54. Gnanasegaran G, Cook G, Adamson K, Fogelman I. Patterns, Variants, Artifacts, and Pitfalls in Conventional Radionuclide Bone Imaging and SPECT/CT. *Semin Nucl Med*. 2009;39(6):380–95.
55. Garbayo AJ, Villafranca E, Blas A De, Tejero A, Eslava E, Manterola A, et al. Enfermedad metastásica ósea. Diagnóstico y tratamiento. *An Sist Sanit Navar*. 2004;27(Supl. 3):137–53.
56. Talbot JN, Paycha F, Balogova S. Diagnosis of bone metastasis: recent comparative studies of imaging modalities. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;55(4):374–410.
57. Granados García M, Arrieta Rodríguez O, Hinojosa Gómez J. Tratamiento del cáncer. *Oncología médica, quirúrgica y radioterapia*. 1st ed. 2016. xviii–1066.
58. Betancourt SMR, Pérez MDF. Escalera analgésica en el tratamiento del dolor

- oncológico Analgesic stairway in the treatment of oncological pain. *Rev Electrónica Dr Zoilo E Mar Vidaurreta*. 2015;40(12).
59. Leppert W, Łuczak J. The role of tramadol in cancer pain treatment - A review. *Support Care Cancer*. 2005;13(1):5–17.
  60. Stanley TH. The fentanyl story. *J Pain* [Internet]. 2014;15(12):1215–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2014.08.010>
  61. Torres LM, Calderón E, Rey RM. Fentanilo transdérmico ( Durogesic ® ): características farmacológicas y aplicación clínica. *Rev Soc Esp Dolor*. 1999;6:121–31.
  62. Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: Characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain*. 1999;81(1–2):129–34.
  63. Daeninck P, Gagnon B, Gallagher R, Henderson JD, Shir Y, Zimmermann C, et al. Canadian recommendations for the management of breakthrough cancer pain. *Curr Oncol*. 2016;23(2):96–108.
  64. Mercadante S, Marchetti P, Cuomo A, Mammucari M, Caraceni A. Breakthrough pain and its treatment: critical review and recommendations of IOPS (Italian Oncologic Pain Survey) expert group. *Support Care Cancer*. 2016;24(2):961–8.
  65. Bornemann-Cimenti H, Wejbor M, Szilagyi IS, Sandner-Kiesling A. Fentanyl for the Treatment of Tumor-Related Breakthrough Pain. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(16):271–7.
  66. Parikh N, Goskonda V, Chavan A, Dillaha L. Single-Dose Pharmacokinetics of Fentanyl Sublingual Spray and Oral Transmucosal Fentanyl Citrate in Healthy Volunteers: A Randomized Crossover Study. *Clin Ther* [Internet]. 2013;35(3):236–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.02.017>
  67. Portenoy RK, Burton AW, Gabrail N, Taylor D. A multicenter, placebo-controlled, double-blind, multiple-crossover study of Fentanyl Pectin Nasal Spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain. *Pain* [Internet]. 2010;151(3):617–24.

Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2010.07.028>

68. Portenoy RK, Taylor D, Messina J, Tremmel L. A Randomized , Placebo-controlled Study of Fentanyl Patients With Cancer. *Clin J Pain* Vol 22, Number 9, November/December 2006. 2006;22(9):805–11.
69. Petrenko AB, Yamakura T, Sakimura K, Baba H. Defining the role of NMDA receptors in anesthesia: Are we there yet? *Eur J Pharmacol*. 2014;723(1):29–37.
70. Bell RFF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain (Review). *Cochrane database Syst Rev*. 2017;(6):1–40.
71. Pernia A, Torres LM. Tratamiento del dolor oncológico terminal intenso. *Rev la Soc Esp del Dolor*. 2008;15(5).
72. White P, Arnold R, Bull J, Cicero B. The Use of Corticosteroids as Adjuvant Therapy for Painful Bone Metastases: A Large Cross-Sectional Survey of Palliative Care Providers. *Am J Hosp Palliat Med*. 2018;35(1):151–8.
73. Lim FMY, Bobrowski A, Agarwal A, Silva MF. Use of corticosteroids for pain control in cancer patients with bone metastases: A comprehensive literature review. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2017;11(2):78–87.
74. Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ, Boyce, Roodman, et al. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: Current status. *Clin Cancer Res*. 2006;12(20 PART 2):6222–31.
75. Watts NB, Diab DL. Long-Term Use of Bisphosphonates in Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(4):1555–65.
76. Kim S-M, Park Y-S, Moon Y-W, Kang S-H, Yeo I, Oh S-M, et al. Atypical Complete Femoral Fractures Associated with Bisphosphonate Use or Not Associated with Bisphosphonate Use: Is There a Difference? *Biomed Res Int*. 2016;1–8.
77. Saad; F, DM Gleason; , Murray; R, Tchekmedyian; S, Venner; P, Lacombe; L, et al. 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):879–82.
78. Valero JA, Oliete JB. Estado actual de las metástasis óseas. *Rev Española Cirugía Osteoartic.* 2014;49(257):1–3.
  79. Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J. Bone health in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2014;25(March):124–37.
  80. Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS, Kostenuik PJ, Dougall WC, Sullivan JK, et al. Bench to bedside: elucidation of the OPG–RANK–RANKL pathway and the development of denosumab. *Nat Rev Drug Discov.* 2012;11(5):401–19.
  81. Vaughn CB, Vaitkevicius VK. The effects of calcitonin in hypercalcemia in patients with malignancy. *Cancer.* 1974;34:1268–974.
  82. Deftos L, First B. Calcitonin as a drug. *Ann Intern Med.* 1981;95(2):192–7.
  83. Mottet N, Prayer-Galetti T, Hammerer P, Kattan MW, Tunn U. Optimizing outcomes and quality of life in the hormonal treatment of prostate cancer. *BJU Int.* 2006;98(1):20–7.
  84. Perez EA. Appraising Adjuvant Aromatase Inhibitor Therapy. *Oncologist.* 2006;11(10):1058–69.
  85. Stathopoulos GP, Trafalis D, Kaparelou M. Bone metastasis in breast cancer is treated by high-dose tamoxifen. *J BUON.* 2016;21(4):1013–5.
  86. Wu JSY, Wong R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55(3):594–605.
  87. Spencer K, Parrish R, Barton R, Henry A. Palliative radiotherapy. *BMJ.* 2018;360(March):1–12.
  88. Manterola Burgaleta A, Romero P, Asín G, Rico M, Sola A, Vila MT. The clinical application of intensity-modulated radiation therapy. *An Sist Sanit Navar.* 2009;32(SUPPL. 2):21–31.

89. Goblirsch MJ, Zwolak PP, Clohisy DR, Roodman, Guise, Coleman, et al. Biology of bone cancer pain. *Clin Cancer Res.* 2006;12(20 PART 2):6231–6.
90. Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW. *Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology.* seventh ed. Philadelphia: Health, Wolters Kluwer; 2018.
91. De Felice F, Piccioli A, Musio D, Tombolini V. The role of radiation therapy in bone metastases management. *Oncotarget.* 2017;8(15):25691–9.
92. Lago AI, Cameán MP, Comesaña JG, Patiño EG, Raviña AR. Planificadores 3D y simulación virtual del tratamiento. Situación en España. Supervivencia asociada a su aplicación. *Avalia-T.* 2003;1–94.
93. Lutz S, Balboni T, Jones J, Lo S, Petit J, Rich SE, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol* [Internet]. 2017;7(1):4–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prro.2016.08.001>
94. Rich SE, Chow R, Raman S, Liang Zeng K, Lutz S, Lam H, et al. Update of the systematic review of palliative radiation therapy fractionation for bone metastases. *Radiother Oncol* [Internet]. 2018 Mar;126(3):547–57. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.01.003>
95. Fraass BA, McShan DL, Kessler ML. Computer-controlled treatment delivery. *Semin Radiat Oncol.* 1995;5(2):77–85.
96. Kagawa K, Lee WR, Schultheiss TE, Hunt MA, Shaer AH, Hanks GE. Initial clinical assessment of CT-MRI image fusion software in localization of the prostate for 3D conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;38(2):319–25.
97. Cabrera A. *Fundamentos Teórico Prácticos en Radioterapia.* 2011. 15 p.
98. Dupuy DE, Liu D, Ph D, Hartfeil D, Hanna L, Ph D, et al. NIH Public Access. 2011;116(4):989–97.

99. Marchal F, Brunaud L, Bazin C, Boccacini H, Henrot P, Troufleau P, et al. Radiofrequency ablation in palliative supportive care: Early clinical experience. *Oncol Rep.* 2006;15(2):495–9.
100. Kurup AN, Callstrom MR. Image-guided percutaneous ablation of bone and soft tissue tumors. *Semin Intervent Radiol.* 2010;27(3):276–84.
101. Paniza MR, Santiago FR, Chinchilla AS, Martínez AG, Huertas MG, Romera NR. Eficacia del tratamiento percutaneo de tumores óseos mediante ablación térmica por radiofrecuencia (ATR) guiada mediante TC. *Radiologia.* 2016;58:1263.
102. A. K, F.H. C, S. T, D. F. Metastatic Osseous Pain Control: Bone Ablation and Cementoplasty. *Semin Intervent Radiol.* 2017;34(4):328–36.
103. Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR. Thermal Ablation Therapy for Focal Malignancy. *Am J Roentgenol.* 2013;174(2):323–31.
104. Dupuy DE, Goldberg SN. Image-guided radiofrequency tumor ablation: Challenges and opportunities - Part II. *J Vasc Interv Radiol.* 2001;12(10):1135–48.
105. Buchowski JM, Chao ST, Meyer J, Long J, Morris JM, Jennings JW, et al. The Metastatic Spine Disease Multidisciplinary Working Group Algorithms. *Oncologist.* 2015;20(10):1205–15.
106. Gennaro N, Sconfienza LM, Ambrogi F, Boveri S, Lanza E. Thermal ablation to relieve pain from metastatic bone disease: a systematic review. *Skeletal Radiol.* 2019;48(8):1161–9.
107. Filippiadis DK, Tutton S, Mazioti A, Kelekis A. Percutaneous image-guided ablation of bone and soft tissue tumours: A review of available techniques and protective measures. *Insights Imaging.* 2014;5(3):339–46.
108. Tsoumakidou G, Koch G, Caudrelier J, Garnon J, Cazzato RL, Edalat F, et al. Image-Guided Spinal Ablation: A Review. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2016;39(9):1229–38.

109. Rosenthal D, Callstrom MR. Critical review and state of the art in interventional oncology: Benign and metastatic disease involving bone. *Radiology*. 2012;262(3):765–80.
110. Gangi A, Tsoumakidou G, Buy X, Quoix E. Quality improvement guidelines for bone tumour management. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33(4):706–13.
111. Gangi A, Basille A, Buy X, Alizadeh H, Sauer B, Bierry G. Radiofrequency and laser ablation of spinal lesions. *Semin Ultrasound, CT MRI*. 2005;26(2):89–97.
112. Sola G, Fita I, Sarmiento P, Garabano G, del Sel H. Ablación percutánea por radiofrecuencia en metástasis óseas dolorosas. *Rev la Asoc Argentina Ortop y Traumatol*. 2015;80(3):164–70.
113. Honore P, Luger NM, Sabino MAC, Schwei MJ, Rogers SD, Mach DB, et al. Osteoprotegerin blocks bone cancer-induced skeletal destruction, skeletal pain and pain-related neurochemical reorganization of the spinal cord. *Nat Med*. 2000;6(5):521–8.
114. Goetz MP, Callstrom MR, Charboneau JW, Farrell MA, Mans TP, Welch TJ, et al. Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of painful metastases involving bone: A multicenter study. *J Clin Oncol*. 2004;22(2):300–6.
115. Zhao W, Wang H, Hu JH, Peng ZH, Chen JZ, Huang JQ, et al. Palliative pain relief and safety of percutaneous radiofrequency ablation combined with cement injection for bone metastasis. *Jpn J Clin Oncol*. 2018;48(8):753–9.
116. Pfeffer R, Kopelman D, Hengst S, Rabin T, Inbar Y, Shabshin N, et al. MR-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for the palliation of pain in patients with bone metastases--preliminary clinical experience. *Ann Oncol*. 2006;18(1):163–7.
117. Napoli A, Anzidei M, Beatrice @bullet. General oncologic imaging and interventions MR Imaging–guided Focused Ultrasound for Treatment of Bone Metastasis.  
file:///Users/violarieke/Documents/Library.papers3/Articles/2013/Pichardo/Phys\_Med\_Biol\_2013\_Pichardo.pdf. 2013;1555–69.

118. Callstrom MR, Dupuy DE, Solomon SB, Beres RA, Littrup PJ, Davis KW, et al. Percutaneous image-guided cryoablation of painful metastases involving bone: Multicenter trial. *Cancer*. 2013;119(5):1033–41.
119. McArthur TA, Narducci CA, Lander PH, Lopez-Ben R. Percutane Image-Guided Cryoablation of Painful Osseous Metastases: A Retrospective Single-Center Review. *Curr Probl Diagn Radiol* [Internet]. 2017;46(4):282–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1067/j.cpradiol.2016.11.007>
120. Foster RCB, Stavas JM. Bone and soft tissue ablation. *Semin Intervent Radiol*. 2014;31(2):167–79.
121. Dupuy DE, Shulman M. Current status of thermal ablation treatments for lung malignancies. *Semin Intervent Radiol*. 2010;27(3):268–75.
122. Exhibit S, Filippiadis DK, Mazioti A, Velonakis G, Papakonstantinou O, Kelekis NL, et al. Percutaneous image-guided ablation of bone and soft tissue tumors : how to avoid complications. 2013;1–17.
123. Anselmetti GC, Manca A, Ortega C, Grignani G, DeBernardi F, Regge D. Treatment of extraspinal painful bone metastases with percutaneous cementoplasty: A prospective study of 50 patients. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008;31(6):1165–73.
124. Barragán-Campos HM, Le Faou AL, Rose M, Livartowski A, Doz M, Astagneau P, et al. Percutaneous vertebroplasty in vertebral metastases from breast cancer: Interest in terms of pain relief and quality of life. *Interv Neuroradiol*. 2014;20(5):591–602.
125. Services H. Class II Special Controls Guidance Document : Polymethylmethacrylate ( PMMA ) Bone Cement ; Guidance for Industry and FDA. 2002;510:1–12.
126. Lane MD, Le HBQ, Lee S, Young C, Heran MKS, Badii M, et al. Combination radiofrequency ablation and cementoplasty for palliative treatment of painful neoplastic bone metastasis: Experience with 53 treated lesions in 36 patients.

- Skeletal Radiol. 2011;40(1):25–32.
127. Cazzato RL, Palussière J, Buy X, Denaro V, Santini D, Tonini G, et al. Percutaneous Long Bone Cementoplasty for Palliation of Malignant Lesions of the Limbs: A Systematic Review. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015;38(6):1563–72.
  128. Laredo JD, Hamze B. Complications of percutaneous vertebroplasty and their prevention. *Skeletal Radiol*. 2004;33(9):493–505.
  129. Peh WCG, Gilula LA. Percutaneous vertebroplasty: Indications, contraindications, and technique. *Br J Radiol*. 2003;76(901):69–75.
  130. Cotten A, Boutry N, Cortet B, Assaker R, Demondion X, Leblond D, et al. Percutaneous vertebroplasty: state of the art. *Radiographics*. 1998;18(2):311–3.
  131. Lieberman IH, Dudeney S, Reinhardt MK, Bell G. Initial outcome and efficacy of “kyphoplasty” in the treatment of painful osteoporotic vertebral compression fractures. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001;26(14):1631–7.
  132. Theodorou DJ, Theodorou SJ, Duncan TD, Garfin SR, Wong WH. Percutaneous balloon kyphoplasty for the correction of spinal deformity in painful vertebral body compression fractures. *Clin Imaging*. 2002;26(1):1–5.
  133. Sørensen ST, Kirkegaard AO, Carreon L, Rousing R, Andersen MØ. Vertebroplasty or kyphoplasty as palliative treatment for cancer-related vertebral compression fractures: a systematic review. *Spine J [Internet]*. 2019;19(6):1067–75. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2019.02.012>
  134. Guerra Liberal FDC, Tavares AAS, Tavares JMRS. Palliative treatment of metastatic bone pain with radiopharmaceuticals: A perspective beyond Strontium-89 and Samarium-153. *Appl Radiat Isot [Internet]*. 2016;110:87–99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apradiso.2016.01.003>
  135. Serena C, Borso E, Alsharif A, Boni G, Mariani G. Radiofármacos para el tratamiento paliativo del dolor en pacientes con metástasis óseas y su posible integración con la quimioterapia. 2010;(October).

136. Pandit-Taskar N, Batraki M, Divgi CR. Radiopharmaceutical therapy for palliation of bone pain from osseous metastases. *J Nucl Med*. 2004;45(8):1358–65.
137. Kolesnikov-Gauthier H, Lemoine N, Tresch-Bruneel E, Olivier A, Oudoux A, Penel N. Efficacy and safety of <sup>153</sup>Sm-EDTMP as treatment of painful bone metastasis: a large single-center study. *Support Care Cancer*. 2018;26(3):751–8.
138. Li S, Liu J, Zhang H, Tian M, Wang J, Zheng X. Rhenium-188 HEDP to treat painful bone metastases. *Clin Nucl Med*. 2001;26(11):919–22.
139. Bouchet LG, Bolch WE, Goddu SM, Howell RW, Rao D V. Considerations in the selection of radiopharmaceuticals for palliation of bone pain from metastatic osseous lesions. *J Nucl Med*. 2000;41(4):682–7.
140. Sadremontaz A, Masoumi M. An assessment of bone-seeking radionuclides for palliation of metastatic bone pain in a vertebral model. *Ann Nucl Med* [Internet]. 2019;33(4):252–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12149-019-01329-w>
141. Sharma S, Singh B, Koul A, Mittal BR. Comparative Therapeutic Efficacy of <sup>153</sup>Sm-EDTMP and <sup>177</sup>Lu-EDTMP for Bone Pain Palliation in Patients with Skeletal Metastases: Patients' Pain Score Analysis and Personalized Dosimetry. *Front Med*. 2017;4(May):1–9.
142. Parker C, Nilsson D, Heinrich S, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(3):213–23.
143. Coleman R, Aksnes AK, Naume B, Garcia C, Jerusalem G, Piccart M, et al. A phase IIa, nonrandomized study of radium-223 dichloride in advanced breast cancer patients with bone-dominant disease. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;145(2):411–8.
144. Takalkar A, Adams S, Subbiah V. Radium-223 dichloride bone-targeted alpha particle therapy for hormone-refractory breast cancer metastatic to bone. *Exp Hematol Oncol*. 2014;3(1):1–6.

145. Casimiro S, Guise TA, Chirgwin J. The critical role of the bone microenvironment in cancer metastases. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;310(1–2):71–81.
146. Bruland ØS, Nilsson S, Fisher DR, Larsen RH. High-Linear Energy Transfer Irradiation Targeted to Skeletal Metastases by the  $\alpha$ -Emitter 223Ra: Adjuvant or Alternative to Conventional Modalities? *Clin Cancer Res.* 2006;12(20):6250s--6257s.
147. Prelaj A, Rebuzzi SE, Buzzacchino F, Pozzi C, Ferrara C, Frantellizzi V, et al. Radium-223 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Efficacy and safety in clinical practice. *Oncol Lett.* 2019;17(2):1467–76.
148. Gayed I, Salama V, Dawood L, Canfield S, Wan D, Cai C, et al. Can bone scans guide therapy with radium-223 dichloride for prostate cancer bone metastases? *Cancer Manag Res.* 2018;10:3317–24.
149. Alcalá-Santaella Oria de Rueda R. Fracturas patológicas: introducción. *Rev Ortop y Traumatol* [Internet]. 2006;50:57–65. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0482-5985\(06\)74997-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0482-5985(06)74997-5)
150. Clain A. Secondary malignant disease of bone. *Br J Cancer.* 1965;19(1):15–29.
151. Cheng DS, Seitz CB, Eyre HJ. Nonoperative Management of Femoral, Humeral, and Acetabular Metastases in Patients. *Am Cancer Soc.* 1980;45(C):1533–7.
152. Tan JL, Lo NN, Tan SK. Surgical treatment of metastatic long bone disease. *Singapore Med J.* 1992;33(4):355–8.
153. Wood TJ, Racano A, Yeung H, Farrokhyar F, Ghert M, Deheshi BM. Surgical Management of Bone Metastases: Quality of Evidence and Systematic Review. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(13):4081–9.
154. Malviya A, Gerrand C. Evidence for orthopaedic surgery in the treatment of metastatic bone disease of the extremities: A review article. *Palliat Med.* 2012;26(6):788–96.
155. Kakhki VRD, Anvari K, Sadeghi R, Mahmoudian AS, Torabian-Kakhki M.

- Pattern and distribution of bone metastases in common malignant tumors. *Nucl Med Rev.* 2013;16(2):66–9.
156. Wedin R. Surgical treatment for pathologic fracture. *Acta Orthop Scand.* 2001;72(sup302):1–29.
  157. Ward WG, Holsenbeck S, Dorey FJ, Spang J, Howe D. Metastatic Disease of the Femur: Surgical Treatment. *Clin Orthop Relat Res.* 2003;(415 SUPPL.):56–65.
  158. Ristevski B, Jenkinson RJ, Stephen DJG, Finkelstein J, Schemitsch EH, McKee MD, et al. Mortality and complications following stabilization of femoral metastatic lesions: A population-based study of regional variation and outcome. *Can J Surg.* 2009;52(4):302–8.
  159. Guzik G. Oncological and functional results after surgical treatment of bone metastases at the proximal femur. *BMC Surg.* 2018;18(1):2–9.
  160. Sim F. Metastatic bone disease of the pelvis and femur. *Instr Course Lect.* 1992;41:317–27.
  161. Swanson K, Pritchard D, Sim F. Surgical treatment of metastatic disease of the femur. *J Am Acad Orthop Surg.* 2000;8(1):56–65.
  162. Martín Benlloch A, Codina AMM, Bolos Ten L, Muñoz Donat S, Valverde Belda D, Aguirre García R, et al. Metástasis Vertebrales. *Rev Española Cirugía Osteoartic N°.* 2014;257:17.
  163. Fehlings MG, Nater A, Tetreault L, Kopjar B, Arnold P, Dekutoski M, et al. Survival and clinical outcomes in surgically treated patients with metastatic epidural spinal cord compression: Results of the prospective multicenter AOSpine study. *J Clin Oncol.* 2016;34(3):268–76.
  164. Quan GMY, Vital JM, Aurouer N, Obeid I, Palussière J, Diallo A, et al. Surgery improves pain, function and quality of life in patients with spinal metastases: A prospective study on 118 patients. *Eur Spine J.* 2011;20(11):1970–8.
  165. Pointillart V, Vital JM, Salmi R, Diallo A, Quan GM. Survival prognostic factors

- and clinical outcomes in patients with spinal metastases. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011;137(5):849–56.
166. Fujibayashi S, Neo M, Miyaki K, Nakayama T, Nakamura T. The value of palliative surgery for metastatic spinal disease: satisfaction of patients and their families. *Spine J* [Internet]. 2010;10(1):42–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.spinee.2009.06.016>
  167. Zuckerman SL, Laufer I, Sahgal A, Yamada YJ, Schmidt MH, Chou D, et al. When less is more: The indications for mis techniques and separation surgery in metastatic spine disease. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016;41(20):S246–53.
  168. Kim CW. Scientific basis of minimally invasive spine surgery: Prevention of multifidus muscle injury during posterior lumbar surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(SUPPL. 26S):281–6.
  169. Vertuani S, Nilsson J, Borgman B, Buseghin G, Leonard C, Assietti R, et al. A Cost-Effectiveness Analysis of Minimally Invasive versus Open Surgery Techniques for Lumbar Spinal Fusion in Italy and the United Kingdom. *Value Heal* [Internet]. 2015;18(6):810–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2015.05.002>
  170. Nater A, Sahgal A, Fehlings M. Management – spinal metastases [Internet]. 1st ed. Vol. 149, *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2018. 239–255 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-811161-1.00016-5>
  171. Rose PS, Buchowski JM. Metastatic disease in the thoracic and lumbar spine: Evaluation and management. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011;19(1):37–46.
  172. Yang Z, Yang Y, Zhang Y, Zhang Z, Chen Y, Shen Y, et al. Minimal access versus open spinal surgery in treating painful spine metastasis: A systematic review. *World J Surg Oncol*. 2015;13(1):1–8.
  173. Bickels J, Dadia S, Lidar Z. Surgical Management of Metastatic Bone Disease: Pelvic Lesions. *J BONE & JOINT Surg*. 2009;91:1–14.
  174. Kim Y Il, Kang HG, Kim TS, Kim SK, Kim JH, Kim HS. Palliative percutaneous

- stabilization of lower extremity for bone metastasis using flexible nails and bone cement. *Surg Oncol* [Internet]. 2014;23(4):192–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.suronc.2014.03.006>
175. Willeumier JJ, Linden YM va. der, Sande MAJ va. de, Dijkstra PDS. Treatment of pathological fractures of the long bones. *EFORT Open Rev.* 2016;1(5):136–45.
  176. Harvey N, Ahlmann ER, Allison DC, Wang L, Menendez LR. Endoprostheses last longer than intramedullary devices in proximal femur metastases. *Clin Orthop Relat Res.* 2012;470(3):684–91.
  177. Pala E, Trovarelli G, Calabrò T, Angelini A, Abati CN, Ruggieri P. Survival of Modern Knee Tumor Megaprotheses: Failures, Functional Results, and a Comparative Statistical Analysis. *Clin Orthop Relat Res.* 2015;473(3):891–9.
  178. Jehn CF, Diel IJ, Overkamp F, Kurth A, Schaefer R, Miller K, et al. Management of Metastatic Bone Disease Algorithms for Diagnostics and Treatment. *Anticancer Res.* 2016;36(6):2631–7.
  179. Harstell WF, Scott CB, Bruner DW, Scarantino CW, Ivker RA, Roach M, et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(11):798–804.
  180. Scarantino CW, Caplan R, Rotman M, Coughlin C, Demas W, Delrowe J. A. Phase I/II study to evaluate the effect of fractionated hemibody irradiation in the treatment of osseous metastases-RTOG 88-22. *Radiat Oncol.* 1996;36(I):37–48.
  181. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer* [Internet]. 1948 Nov;1(4):634–56. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142\(194811\)1:4%3C634::AID-CNCR2820010410%3E3.0.CO;2-L](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142(194811)1:4%3C634::AID-CNCR2820010410%3E3.0.CO;2-L)
  182. Faris A, Expósito J, Martínez-Única A, Arrebola JP, Pérez-Carrascosa FM, Guerrero R, et al. The efficacy of three-dimensional conformal radiation therapy on pain and quality of life in patients with painful bone metastases: A prospective

- study. *Croat Med J*. 2020;61(3):215–22.
183. Corral J, Solà J, Galceran J, Marcos-Gragera R, Carulla M, Izquierdo Á, et al. A population perspective on the use of external beam radiotherapy in Catalonia, Spain. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2020 Dec 18;22(12):2222–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02355-1>
  184. El área de radioterapia intraoperatoria no está suficientemente valorada [Internet]. [cited 2021 Jan 29]. Available from: <https://isanidad.com/139060/dr-carlos-ferrer-en-espana-no-se-invierte-lo-suficiente-en-el-area-de-radioterapia-intraoperatoria/>
  185. LeBlanc TW, Abernethy AP. Patient-reported outcomes in cancer care — hearing the patient voice at greater volume. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2017 Dec 4;14(12):763–72. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrclinonc.2017.153>
  186. Epstein RM, Duberstein PR, Fenton JJ, Fiscella K, Hoerger M, Tancredi DJ, et al. Effect of a patient-centered communication intervention on oncologist-patient communication, quality of life, and health care utilization in advanced cancer the VOICE randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2015;1(5):92–100.
  187. Arraras JI, De La Vega FA, Asin G, Rico M, Zarandona U, Eito C, et al. The EORTC QLQ-C15-PAL questionnaire: Validation study for Spanish bone metastases patients. *Qual Life Res*. 2014;23(3):849–55.
  188. Groenvold M, Petersen MA, Aaronson NK, Arraras JI, Blazeby JM, Bottomley A, et al. The development of the EORTC QLQ-C15-PAL: A shortened questionnaire for cancer patients in palliative care. *Eur J Cancer*. 2006;42(1):55–64.
  189. Carvajal A, Hribernik N, Duarte E, Sanz-Rubiales A, Centeno C. The Spanish Version of the Edmonton Symptom Assessment System-Revised (ESAS-r): First Psychometric Analysis Involving Patients With Advanced Cancer. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2013 Jan;45(1):129–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2012.01.014>
  190. Caglara M, Kupika O, Karabulutb E, Høilund-Carlsenc PF. Detection of bone

- metastases in breast cancer patients in the PET/CT era: Do we still need the bone scan? *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2016;35(1):3–11.
191. Expósito J, Jaén J, Alonso E, Tovar I. Use of palliative radiotherapy in brain and bone metastases (VARA II study). *Radiat Oncol*. 2012;7(1):1–7.
  192. Cancer Today [Internet]. [cited 2021 Feb 6]. Available from: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=1&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=1&include\\_nmsc\\_other=1](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=1&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1)
  193. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018 Nov;68(6):394–424. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21492>
  194. Hensel J, Thalmann GN. Biology of Bone Metastases in Prostate Cancer. *Urology* [Internet]. 2016 Jun;92:6–13. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090429515011930>
  195. Chi JH, Bydon A, Hsieh P, Witham T, Wolinsky J-P, Gokaslan ZL. Epidemiology and demographics for primary vertebral tumors. *Neurosurg Clin N Am* [Internet]. 2008 Jan;19(1):1–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S104236800700099X>
  196. Wang F, Zhang H, Yang L, Yang X, Zhang H, Li J, et al. Epidemiological Characteristics of 1196 Patients with Spinal Metastases: A Retrospective Study. *Orthop Surg* [Internet]. 2019 Dec 22;11(6):1048–53. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/os.12552>
  197. Hussain I, Pennicooke BH, Baaj AA. Introduction to Spinal Metastases. In: *Central Nervous System Metastases* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 487–94. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-42958-4\\_34](http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-42958-4_34)

198. Zhu M, Liu X, Qu Y, Hu S, Zhang Y, Li W, et al. Bone metastasis pattern of cancer patients with bone metastasis but no visceral metastasis. Vol. 15, *Journal of Bone Oncology*. 2019.
199. Wu JS-Y, Wong RKS, Lloyd NS, Johnston M, Bezjak A, Whelan T, et al. Radiotherapy fractionation for the palliation of uncomplicated painful bone metastases - an evidence-based practice guideline. *BMC Cancer* [Internet]. 2004 Oct 4;4(1):71. Available from: <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-4-71>
200. Chow R, Hoskin P, Hollenberg D, Lam M, Dennis K, Lutz S, et al. Efficacy of single fraction conventional radiation therapy for painful uncomplicated bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2017;6(2):125–42.
201. Caissie A, Zeng L, Nguyen J, Zhang L, Jon F, Dennis K, et al. Assessment of Health-related Quality of Life with the European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C15-PAL after Palliative Radiotherapy of Bone Metastases. *Clin Oncol*. 2012;24(2):125–33.
202. Strömngren AS, Goldschmidt D, Groenvold M, Petersen MA, Jensen PT, Pedersen L, et al. Self-assessment in cancer patients referred to palliative care: A study of feasibility and symptom epidemiology. *Cancer*. 2002;94(2):512–7.
203. Chang VT, Hwang SS, Feuerman M. Validation of the Edmonton Symptom Assessment Scale. *Cancer*. 2000;88(9):2164–71.
204. Moro C, Brunelli C, Miccinesi G, Fallai M, Morino P, Piazza M, et al. Edmonton symptom assessment scale: Italian validation in two palliative care settings. *Support Care Cancer*. 2006;14(1):30–7.
205. Chow E, Hoskin P, Mitera G, Zeng L, Lutz S, Roos D H, C, van der Linden Y, Hartsell W KE. Update of the international consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol*. 2012;82:1730–1737.

206. Salazar OM, Sandhu T, Da Motta NW, Escutia MA, Lanzón- Gonzales E, Mouelle-Sone A, Moscol A, Zaharia M ZS. Fractionated half-body irradiation(HBI) for the rapid palliation of widespread, symptomatic, metastatic bone disease: a randomized Phase III trial of the international Atomic Energy Agency ( IAEA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50(3):765–75.
207. Macchia G, Ferro M, Cilla S, Buwenge M, Ianiro A, Boccardi M, et al. Efficacy and safety of 3D-conformal half body irradiation in patients with multiple bone metastases. *Clin Exp Metastasis* [Internet]. 2018;35(8):747–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10585-018-9939-1>
208. Svensson E, Christiansen CF, Ulrichsen SP, Rørth MR, Sørensen HT. Survival after bone metastasis by primary cancer type: A Danish population-based cohort study. *BMJ Open*. 2017;7(9):1–7.
209. Westhoff PG, de Graeff A, Monninkhof EM, Bollen L, Dijkstra SP, van der Steen-Banasik EM, et al. An easy tool to predict survival in patients receiving radiation therapy for painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2014 Nov 15;90(4):739–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.07.051>
210. Cheung G, Chow E, Holden L, Vidmar M, Danjoux C, Yee AJM, et al. Percutaneous vertebroplasty in patients with intractable pain from osteoporotic or metastatic fractures: A prospective study using quality-of-life assessment. *Can Assoc Radiol J*. 2006;57(1):13–21.
211. Chow E, Tharmalingam, Harris, Hird, Sinclair. Quality of life measurement in bone metastases: A literature review. *J Pain Res*. 2008;49.
212. Berg RS, Yilmaz MK, Høyer M, Keldsen N, Nielsen OS, Ewertz M. Half body irradiation of patients with multiple bone metastases: A phase II trial. *Acta Oncol (Madr)* [Internet]. 2009 Jan 8;48(4):556–61. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02841860802488128>
213. Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, Selmsler P, Macmillan K. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care

- patients. *J Palliat Care* [Internet]. 1991;7(2):6–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1714502>
214. CENTENO A, NOGUERA, LÓPEZ B, CARVAJAL A. Algunos instrumentos de evaluación utilizados en Cuidados Paliativos (I): el cuestionario de evaluación de síntomas de Edmonton (ESAS). *MEDICINA PALIATIVA*. 2004;11(4):239–45.
215. Cuadras Lacasa F, Alcaraz Benavides M, Llorca Mateu M, Madriles Basagañas MS, Martín Ramírez C, Mesalles Sin M, et al. [Using Karnofsky's scale to measure the quality of life]. *Rev Enferm* [Internet]. 1998 Jan;21(233):18–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9580320>