



## Metástasis óseas: del diagnóstico al tratamiento

### Bone metastases: from diagnosis to treatment

González-Quevedo, David<sup>1</sup>; Moriel-Garceso, Diego<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Responsable de Investigación, Facultativo Especialista de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Regional Universitario de Málaga

<sup>2</sup> Responsable de Tumores, Facultativo Especialista de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Regional Universitario de Málaga

#### INTRODUCCIÓN

El hueso es el tercer órgano más frecuente donde asientan las metástasis, tras el pulmón y el hígado. El cáncer de próstata y de mama son responsables de la mayoría de metástasis óseas (hasta el 70%) debido a la alta incidencia y al curso clínico relativamente prolongado de estos tumores. Además, la lesión ósea puede ser la primera manifestación de malignidad hasta en el 30% de los casos. La incidencia global de las metástasis óseas permanece desconocida. Sin embargo, la incidencia relativa según el tipo de tumor, en pacientes con enfermedad metastásica avanzada, es: 65-75% en cáncer de mama y próstata, 60% en tiroides, 30-40% en pulmón, 40% en vejiga, 20-25% en renal y 14-45% en melanoma.

Anatómicamente, el área donde coloniza más frecuentemente las células tumorales diseminadas es el esqueleto axial, incluyendo la columna vertebral, las costillas y la cintura pélvica. Esto es debido a que el hueso es el lugar donde se produce la hematopoyesis y la osteogénesis en individuos sanos. Este microambiente óseo regula un equilibrio dinámico entre células madre, células progenitoras, células inmunes y una matriz extracelular y nutrientes conocido como nicho óseo; donde se establecen las células tumorales diseminadas a través de distintos mediadores (1).

Cuando las células metastásicas se establecen en el nicho óseo, alteran el remodelado óseo normal hacia la osteolisis o la osteogénesis, facilitando la formación de metástasis óseas, que se pueden clasificar por tanto en (2):

- **Osteoblásticas:** caracterizadas por una deposición o formación de hueso y está presente en el cáncer de próstata, el cáncer de pulmón de células pequeñas, el linfoma de Hodgkin o en el meduloblastoma. Su mecanismo de producción no está claramente establecido.
- **Osteolíticas:** se caracterizan por una destrucción del hueso y es característica del carcinoma renal, del pulmón de células no pequeñas, del tiroides, del linfoma no Hodgkin, del mieloma múltiple o del melanoma. Esta destrucción ósea está mediada por los osteoclastos y no es un efecto directo de las células tumorales.
- **Mixtas:** cuando se presentan los dos componentes anteriores. Puede ocurrir en cáncer de mama, gastrointestinal o en el cáncer escamoso.

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las metástasis óseas son una causa frecuente de dolor relacionado con el cáncer y la mitad de todos los pacientes con tumores sólidos que metastaticen en hueso experimentarán uno o más eventos relacionados con el esqueleto durante el curso de su enfermedad (3). De hecho, los problemas derivados de las metástasis óseas son causa de un tercio de los días de ingreso de los pacientes con cáncer de mama avanzado. Se piensa que el dolor es causado por la afectación del periostio subyacente o por la estimulación nerviosa en el endostio causando un dolor sordo, no mecánico y progresivo.

Las lesiones osteolíticas pueden ser causa de fracturas patológicas y casi la mitad de éstas, ocurren en pacientes con cáncer de mama (Figura 1). Si el tumor afecta a menos del 50% del diámetro del hueso, las fracturas se producen durante la carga. Sin embargo, si se afecta a más del 75% de su diámetro, pueden ocurrir por un mecanismo de torsión.

Las metástasis vertebrales son frecuentes y 5% de éstas sufrirán síntomas neurológicos debido a la compresión de raíces nerviosas de la médula espinal. Impedir una compresión medular es una emergencia y los pacientes con síntomas de cola de caballo (anestesia en silla de montar e incontinencia de esfínteres) requerirán de una Resonancia Magnética Nuclear (RMN) urgente y plantear tratamiento con radioterapia o cirugía para impedir que el compromiso neurológico sea irreversible.

En cuanto a las alteraciones metabólicas, la hipercalcemia está presente en el 10% de los pacientes con metástasis óseas y es más común en metástasis osteolíticas. Los síntomas incluyen depresión, confusión, fatiga, anorexia, náuseas, pancreatitis o poliuria. Es necesario un tratamiento de esta alteración para prevenir complicaciones como arritmias cardíacas o el coma.

#### DIAGNÓSTICO

La detección de metástasis óseas es esencial para el estadiaje adecuado y el tratamiento óptimo del tumor primario. Sin embargo, no existe consenso para la detección de estas metástasis y las pruebas complementarias se elige en base a la presentación clínica y al tipo histológico del tumor subyacente (4,5).



Figura 1. Fractura patológica de fémur sobre metástasis óseas en paciente con cáncer de mama y tratamiento quirúrgico con clavo intramedular en la misma paciente

Cuando un paciente tiene una lesión tumoral conocida y presenta dolor óseo progresivo, está indicado realizar una prueba de imagen:

- Para lesiones en extremidades, una radiografía del área afectada es recomendable en la evaluación inicial. Si se sospecha una fractura patológica inminente, una Tomografía Computarizada (TC) o RMN sin contraste de la zona afectada puede delimitar aquellos pacientes que requieren una estabilización quirúrgica profiláctica.
- Para aquellos pacientes con cáncer que presenten dolor de espalda significativo, está indicado realizar una RMN de columna sin contraste, incluso si no hay presencia de síntomas neurológicos, para evaluar la presencia de metástasis vertebrales, extensión epidural del tumor o compresión medular.
- El uso de gammagrafía tiene una alta sensibilidad y especificidad (alrededor del 80%) para la detección de metástasis óseas en cáncer de mama, pulmón y próstata. El trazador utilizado (<sup>99m</sup>Tc) se acumula en áreas de actividad osteoblástica por lo que esta prueba es menos sensible para detectar tumores con actividad osteolítica o lesiones agresivas con rápida destrucción ósea. La adicción de la tomografía con emisión de fotón único (SPECT) aumenta la sensibilidad para lesiones líticas pero no se utiliza como rutina.
- La tomografía por emisión de positrones 2-(<sup>18</sup>F)-fluro-2-desoxi-D-glucosa (FDG-PET) se está comenzando a utilizar durante la evaluación de metástasis tanto óseas como extra-óseas.
- La necesidad de biopsia depende tanto si se llevará a cabo alguna cirugía, si el diagnóstico clínico a través de las pruebas de imagen es suficiente y si es necesario el diagnóstico anatomopatológico para confirmar la metástasis. Para aquellos pacientes sin historia de malignidad, se requiere una biopsia de la lesión ósea. Para aquellos pacientes con cáncer en remisión, puede ser necesaria la confirmación anatomopatológica si la lesión ósea es la primera evidencia de recurrencia o progresión de su enfermedad. Para aquellos pacientes con cáncer en estadio IV o con metástasis viscerales en el estadiaje, el diagnóstico clínico junto a las pruebas de imagen puede ser suficiente para establecer el diagnóstico de presunción de metástasis ósea.

**TRATAMIENTO**

La analgesia es un elemento básico del tratamiento de estos pacientes. Los antiinflamatorios no esteroides han demostrado reducir significativamente el dolor relacionado con el cáncer, especialmente cuando se utiliza en combinación con fármacos opioides (6,7).

El uso de bisfosfonatos reduce el número de eventos relacionados con el esqueleto y puede tener un efecto beneficioso en la diseminación metastásica. Estos fármacos inducen la apoptosis de los osteoclastos favoreciendo la reducción de la actividad lítica de las metástasis óseas. Parece ser que, además, previenen este tipo de metástasis, aunque su mecanismo permanece siendo desconocido. Indirectamente, provoca la inhibición de la resorción ósea, la inhibición de la angiogénesis y la estimulación del sistema inmune. Además, tiene un efecto directo inhibiendo la invasión de células tumorales y su proliferación y adhesión al hueso.

Por otro lado, se ha demostrado que el uso de denosumab (anticuerpo monoclonal humano IgG2 que actúa uniéndose al ligando RANKL impidiendo la activación del osteoclasto) previene el dolor, disminuye la hipercalcemia y puede tener efectos en las células tumorales independientemente de su rol en la homeostasis ósea.

La radioterapia se utiliza habitualmente de forma paliativa para tratar el dolor de las metástasis óseas y hasta el 70% de los pacientes presentan alivio sintomático. Además, ayuda controlar el tumor a corto plazo. Los pacientes candidatos son aquellos con lesiones osteoblásticas o mixtas, multifocales y que causan dolor significativo. El uso de radioinmunoterapia se encuentra aún bajo estudio, pero podría ser beneficioso en estos pacientes.

La quimioterapia, la terapia hormonal y la inmunoterapia pueden estar indicadas en el tratamiento de las metástasis óseas, especialmente de mama (tamoxifeno), próstata (antiandrógenos) y el carcinoma renal (sunitinib).

El tratamiento quirúrgico de las metástasis óseas tiene lugar principalmente en tres escenarios:

- Como profilaxis o tratamiento de fracturas patológicas. El tratamiento quirúrgico profiláctico de fracturas inminentes reduce el estrés y la morbilidad asociada a la fractura. Para evaluar el riesgo de sufrir una fractura patológica se utiliza la escala de Mirels (Tabla 1). Una puntuación menor o igual a 7 implica un riesgo bajo de sufrir una fractura patológica, mientras que una puntuación mayor o igual a 8 equivale a alto riesgo de fractura.

	1 punto	2 puntos	3 puntos
Lugar	Miembro superior	Miembro inferior	Región trocantérica
Dolor	Leve	Moderado	Con la carga
Tipo de lesión	Osteoblástica	Mixta	Osteolítica
Tamaño	<1/3 del diámetro	1/3-2/3 del diámetro	>2/3 del diámetro

Tabla 1. Clasificación de Mirels

- Como tratamiento curativo: la escisión de una lesión solitaria ha demostrado aumentar la supervivencia del paciente. De hecho, una metástasis ósea aislada procedente de un cáncer renal debería ser tratada como un tumor primario óseo, con escisión local amplia y cirugía reconstructiva.
- Como prevención o tratamiento del compromiso medular o neurológico.

## PRONÓSTICO

El diagnóstico de metástasis óseas se ha considerado históricamente como un factor de mal pronóstico. Actualmente, la supervivencia a 5 años para aquellos pacientes con tumor primario y enfermedad metastásica ósea es 44% para tiroides (bien diferenciado), 33% para próstata, 25% para carcinoma renal, 22% para mama y 2% para pulmón.

Un factor pronóstico para aquellos pacientes con metástasis óseas es la presencia de metástasis extra-óseas que afectan negativamente a la supervivencia. Además, se consideran factores de mal pronóstico las alteraciones analíticas, la presencia de un tumor primario desconocido, el mal estado general del paciente, la quimioterapia previa y las lesiones óseas múltiples.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ren G, Esposito M, Kang Y. Bone metastasis and the metastatic niche. *J Mol Med.* noviembre de 2015;93(11):1203-12.
2. Fornetti J, Welm AL, Stewart SA. Understanding the Bone in Cancer Metastasis: UNDERSTANDING THE BONE IN CANCER METASTASIS. *J Bone Miner Res.* diciembre de 2018;33(12):2099-113.
3. Freeman AK, Sumathi VP, Jeys L. Metastatic tumours of bone. *Surg Oxf.* enero de 2018;36(1):35-40.
4. Yu MH, Hoffe SE. Epidemiology, clinical presentation, and diagnosis of bone metastasis in adults [Internet]. UpToDate. 2019. Disponible en: <https://www.uptodate.com>
5. Piccioli A, Maccauro G, Spinelli MS, Biagini R, Rossi B. Bone metastases of unknown origin: epidemiology and principles of management. *J Orthop Traumatol.* junio de 2015;16(2):81-6.
6. Lewis VO. What's New in Musculoskeletal Oncology: *J Bone Jt Surg.* junio de 2007;89(6):1399-407.
7. Gdowski AS, Ranjan A, Vishwanatha JK. Current concepts in bone metastasis, contemporary therapeutic strategies and ongoing clinical trials. *J Exp Clin Cancer Res.* diciembre de 2017;36(1):108.