

Radiofármacos para el tratamiento paliativo del dolor en pacientes con metástasis óseas y su posible integración con la quimioterapia

Chiacchio Serena, Elisa Borso, Abedallatif AlSharif, Giuseppe Boni, Giuliano Mariani.

Artículo

Los informes de autopsia relatan la ocurrencia de metástasis óseas hasta en el 70% de los pacientes con cáncer de mama o de próstata. La localización preferencial de metástasis óseas en el esqueleto axial es probablemente debida al flujo sanguíneo en la médula ósea (especialmente abundante en el esqueleto axial) y al hecho de que la sangre venosa de la pelvis o mama a través del plexo venoso vertebral (circulación de Batson) representan factores de riesgo predisponentes para la siembra del tumor⁽¹⁾.

Las metástasis óseas son habitualmente denominadas como "líticas", "escleróticas" o "mixtas", según el aspecto radiológico de las lesiones. Las metástasis del cáncer de próstata típicamente originan lesiones escleróticas, las que sin embargo pueden provenir también de primitivo de mama, pulmón, tumores carcinoides y meduloblastoma. Las lesiones mixtas presentan evidencia radiológica o histopatológica tanto de procesos osteolíticos como osteoblásticos^(2,3).

Las principales complicaciones asociadas con el compromiso óseo avanzado son el dolor intenso, la compresión de la médula espinal y fracturas patológicas. El dolor de las metástasis óseas es de intensidad variable e intermitente en el inicio, pero avanza hasta el dolor continuo de bajo nivel con episodios de empuje de dolor intenso, que más tarde se convierte en dolor crónico.

El objetivo principal de una estrategia realista para el tratamiento de pacientes con metástasis óseas (que a menudo se considera en enfermos terminales) es mejorar la calidad de su vida restante. En las etapas más avanzadas de la enfermedad, el dolor óseo metastásico suele ser severo debido a múltiples sitios afectados y puede requerir grandes dosis de medicación antiálgica. Los opiáceos son de uso frecuente, aunque pueden reducir la calidad de vida a causa de varios efectos secundarios no deseados tales como sedación y estreñimiento⁽⁴⁾. Por lo tanto, es deseado un enfoque multidisciplinario para controlar el dolor en estos pacientes⁽⁵⁾. Las opciones disponibles de tratamiento incluyen terapias sistémicas meramente paliativas tales como medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (por lo general como el paso inicial) y los opiáceos, en combinación con terapias anti-tumorales, como el tratamiento hormonal (en el caso de los tumores hormono-dependientes) y la quimioterapia citotóxica. Los tratamientos locales incluyen la cirugía y la radioterapia. La terapia sistémica con bisfosfonatos y con radiofármacos debe ser ubicada en algún lugar en medio de este espectro debido al hecho de que, además de sus efectos paliativos bien establecidos, también puede presentar actividad antitumoral cuyo potencial se encuentra actualmente bajo evaluación (véase más adelante).

En el tratamiento de las metástasis óseas dolorosas, la terapia combinada radiometabólica en general posee la ventaja de combinar su capacidad selectiva para el sitio afectado (del mismo modo que la terapia de radiación externa) con su distribución sistémica (igual que la quimioterapia o los bifosfonatos). En principio, las metástasis óseas pueden ser tratadas utilizando radiofármacos específicos, por ejemplo ¹³¹I-yoduro (en el caso de la metástasis del cáncer diferenciado de tiroides), o péptidos y anticuerpos radiomarcados (en el caso de metástasis óseas de tumores neuroendocrinos y linfomas).

Por otra parte, ya que se orientan a la reacción osteoblástica en el hueso normal adyacente a las lesiones metastásicas, los radiofármacos con afinidad ósea pueden ser empleados para el tratamiento paliativo de las metástasis óseas dolorosas de cualquier otra variedad de cáncer que susciten una reacción de este tipo en grado suficiente.

Un radiofármaco ideal para el tratamiento de las metástasis óseas dolorosas debe poseer: a) captación selectiva y retención prolongada en los sitios de metástasis, b) rápido aclaramiento de los tejidos blandos y hueso normal (estos patrones de biodistribución fácilmente se pueden predecir y evaluar mediante la gammagrafía ósea), c) un proceso de producción simple, d) estabilidad radioquímica, e) perfil de baja toxicidad; f) seguridad razonable en términos de exposición a la radiación, y g) costo accesible.

Si bien la estructura química de algunos radiofármacos con avidéz ósea es muy simple (en forma de iones que imitan la biodistribución de calcio, como el cloruro de ^{89}Sr y el cloruro de ^{223}Ra), en otros casos el radionúclido se incorpora al componente mineral del hueso gracias a una molécula transportadora (por lo general un fosfonato, como en el caso de los agentes marcados con ^{153}Sm , ^{186}Re y ^{188}Re , ^{177}Lu , etc.).

Todos los radionúclidos bajo sus diversas formas difieren en términos de eficacia, duración de la paliación del dolor, efecto tumoricida, posibilidad de repetir el tratamiento, toxicidad, costo, propiedades físicas y dosimetría⁽⁶⁻²²⁾. El tratamiento con radiofármacos ávidos por tejido óseo está indicado para el tratamiento del dolor refractario debido a la presencia de metástasis óseas de tipo esclerótico o mixto, especialmente de cáncer de próstata o de mama (indicaciones establecidas), así como las metástasis de cualquier otro tumor siempre que la gammagrafía ósea muestre una intensa captación en los sitios de metástasis dolorosas. La razón más común para el fracaso del tratamiento es la inadecuada selección de los pacientes. Los pacientes deben someterse a gammagrafía ósea convencional con un agente de ^{99m}Tc a fin de optimizar la planificación del tratamiento; en particular, los focos de mayor captación en la gammagrafía ósea deben correlacionarse con los sitios sintomáticos para asegurarse de que el dolor es atribuible a las metástasis óseas osteoblásticas. Otras causas o fuentes de dolor, como el colapso vertebral, compresión de la raíz nerviosa, fracturas y el dolor de origen visceral no responderán a la terapia con radionúclidos.

Las contraindicaciones absolutas más comunes para la terapia ósea con radionúclidos son la mielosupresión, la insuficiencia renal, el embarazo y la lactancia. Deben considerarse el riesgo de fractura patológica y la posibilidad de compresión aguda de la médula espinal como situaciones de emergencia quirúrgica o de radioterapia, y por lo tanto no deben recurrirse solamente a la terapia con radionúclidos. La incontinencia urinaria implica el riesgo de contaminación del medio ambiente, y en tal caso debe colocarse sonda vesical antes de administrar el radiofármaco.

Los pacientes deben encontrarse estables del punto de vista hematológico y bioquímico antes del tratamiento. Rutinariamente, los parámetros hematológicos recomendados son: hemoglobina >90 g/L, recuento de leucocitos $>4 \times 10^9$ /L y recuento de plaquetas $>100 \times 10^9$ /L⁽²³⁾. La insuficiencia renal retrasa la eliminación de la mayoría de los radiofármacos con avidéz ósea dando lugar a una dosimetría corporal mayor y, potencialmente, a una mayor toxicidad. Los parámetros recomendados de función renal son: urea sérica <12 mmol/L y creatinina sérica <200 mmol/L.

Como la selección de los pacientes, así como la evaluación de los parámetros de respuesta no ha sido uniforme en los ensayos clínicos, puede observarse variaciones en las tasas de respuesta al tratamiento. Así, la tasa total de respuesta oscila entre 45% y 92%, con respuesta completa (desaparición del dolor óseo), que van de 10% a 30% y respuesta parcial (reducción del dolor) en el resto. Aunque el inicio del alivio del dolor se inicia más tarde (1-4 semanas después de la administración) usando los radionúclidos de vida más larga (^{32}P , ^{89}Sr , ^{117m}Sn), el tiempo de respuesta para los agentes de vida más corta (^{186}Re , ^{188}Re , ^{153}Sm) es de 2-7 días, es decir, comparable a la de la radioterapia de haz externo. La duración de la respuesta también varía un poco, pero generalmente oscila entre 2 y 6 meses (con algunos reportes de respuestas de muy larga duración, entre 10 y 12 meses).

La duración de la respuesta a las administraciones repetidas es similar a la observada para la primera dosis de tratamiento, tanto en términos de reducción en las puntuaciones de intensidad del dolor como en la proporción de pacientes que responden al tratamiento⁽⁶⁻²²⁾. En cambio, cuando la primera administración es ineficaz, los nuevos intentos son generalmente injustificados.

El tratamiento es en general bien tolerado por los pacientes, y estudios de seguimiento a largo plazo han demostrado que la terapia con radionúclidos conlleva un menor riesgo de leucemia y cánceres secundarios que la quimioterapia y la radioterapia de haz externo⁽¹⁰⁾. Alrededor del 15% de los pacientes tratados con radiofármacos se quejan de un aumento del dolor (reacción "flare") 1-5 días después de la administración; tal fenómeno puede durar hasta 4 días y parece estar asociado con una buena respuesta⁽²⁴⁾.

La toxicidad hematológica es el efecto negativo más comúnmente observados, en general manifestada por la reducción de los glóbulos blancos y plaquetas, mientras que los recuentos de glóbulos rojos sufren cambios insignificantes o ninguno en absoluto. El nadir se alcanza generalmente a las 4-6 semanas (dependiendo de la vida media física del radionúclido), y tanto el recuento plaquetario como de leucocitos suele recuperarse en un plazo de 8-12 semanas sin necesidad de intervención médica⁽²⁵⁾. Si bien no se han reportado diferencias en la respuesta o toxicidad del tratamiento paliativo entre ^{153}Sm -EDTMP, ^{186}Re -HEDP, ^{188}Re -HEDP y cloruro de ^{89}Sr , el tratamiento con ^{32}P se asocia a una toxicidad hematológica más severa en comparación con el ^{89}Sr ^(26,27).

El tratamiento del dolor óseo con ^{153}Sm -EDTMP se puede repetir sin aumentar significativamente la toxicidad, a condición de que se comprueben niveles adecuados de plaquetas y leucocitos antes de cada administración⁽²⁸⁾.

Recientemente, la conciencia de que el tratamiento con radiofármacos con afinidad ósea podría derivar en algún efecto terapéutico más allá del mero paliativo del dolor óseo, ha inducido a estudiar la posibilidad de un efecto sinérgico mediante combinación con algunos otros agentes anti-tumorales, especialmente quimioterápicos⁽²⁹⁾. Este enfoque ha demostrado ser seguro y bien tolerado; por otra parte, en pacientes con cáncer de próstata metastásico no sólo se ha logrado mejorar la respuesta de PSA y el tiempo de progresión, sino también prolongar la supervivencia global^(30,31,32,33). Estos resultados han servido de fundamento para formular la hipótesis de que el tratamiento combinado sería especialmente eficaz porque permite centrarse tanto en la llamada "semilla" (células cancerosas, atacadas por la quimioterapia) como en el "suelo" (la matriz ósea implantada, atacada por el radionúclido) de la metástasis.

En conclusión, a pesar de la gran cantidad de experiencia acumulada a lo largo de varias décadas, nuestro conocimiento clínico sobre el tratamiento de las metástasis óseas mediante radiofármacos con afección por el hueso se encuentra todavía en una fase temprana, sobre todo respecto a los tratamientos combinados. Los ensayos experimentales y clínicos deberían abordar las siguientes cuestiones: ¿Es posible tratar las metástasis osteoblásticas asintomáticas con el fin de retrasar la aparición de dolor? ¿Otros agentes, además del ^{89}Sr , son capaces de retrasar la recurrencia del dolor? ¿Cuáles son las mejores combinaciones de radiofármacos, hormonas y quimioterapia para el tratamiento de las metástasis óseas dolorosas, no sólo para reducir el dolor, sino también para prolongar la vida?⁽³⁴⁾.

Referencias

01. Batson OV. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. 1940. Clin Orthop Relat Res 1995;312:4-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7634616>
02. Urwin GH, Percival RC, Harris S, et al. Generalized increase in bone resorption in carcinoma of the prostate. Br J Urol 1985;57:721-3.
03. Vinholes J, Coleman R, Eastell R. Effects of bone metastases on bone metabolism: implications for diagnosis, imaging and assessment of response to cancer treatment. Cancer Treat Rev 1996;22:289-331.
04. Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, et al. Pain and its treatment in out patients with metastatic cancer. N Engl J Med 1994;330:592-6.
05. Coleman RE. Management of bone metastases. The Oncologist 2000;5:463-70.
06. McEwan AJ. Palliation of bone pain. In: Ell PJ and Gambhir SS, eds. Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment, 3rd edition. Edinburgh: Churchill Livingstone 2004, pp 407-21.
07. Lewington VJ. Bone-seeking radionuclides for therapy. J Nucl Med 2005;46: 385-475.
08. Shah Syed GM, Maken RN, Muzzaffar N, et al. Effective and economical option for pain palliation in prostate cancer with skeletal metastases: ^{32}P therapy revisited. Nucl Med Commun 1999;20:697-702.
09. Laing AH, Ackery DM, Bayly RJ, et al. Strontium-89 chloride for pain palliation in prostatic skeletal malignancy. Br J Radiol 1991;64:816-22.
10. Maxon HR 3rd, Thomas SR, Hertzberg VS, et al. Rhenium-186 hydroxyethylidene diphosphonate for the treatment of painful osseous metastases. Semin Nucl Med 1992;22:33-40.
11. Quirijnen JM, Han SH, Zonnenberg BA, et al. Efficacy of rhenium-186-etidronate in prostatic cancer patients with metastatic bone pain. J Nucl Med 1996;37:1511-5.
12. De Klerk JM, Zonnenberg BA, van het Schip AD, et al. Dose escalation study of rhenium-186 hydroxyethylidene diphosphonate in patients with metastatic prostate cancer. Eur J Nucl Med 1994; 21: 1114-1120.
13. Lam MG, de Klerk JM, van Rijk PP. ^{186}Re -HEDP for metastatic bone pain in breast cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004; 31 suppl 1: S162-S170.
14. Han SH, Zonnenberg BA, de Klerk JM, et al. ^{186}Re -etidronate in breast cancer patients with metastatic bone pain. J Nucl Med 1999;40:639-42.
15. Liepe K, Kropp J, Runge R, Kotzerke J. Therapeutic efficiency of rhenium-188-HEDP in human prostate cancer skeletal metastases. Br J Cancer 2003; 89:525-629.
16. Liepe K, Kropp J, Runge R, Kotzerke J. Therapeutic efficiency of rhenium-188-HEDP in human prostate cancer skeletal metastases. Br J Cancer 2003; 89:525-629.
17. Palmedo H, Manka-Waluch A, Albers P, et al. Repeated bone-targeted therapy for hormone-refractory prostate carcinoma: randomized phase II trial with the new, high-energy radiopharmaceutical rhenium-188 hydroxyethylidenediphosphonate. J Clin Oncol 2003;21:2869-75.
18. Zhang H, Tian M, Li S, et al. Rhenium-188-HEDP therapy for the palliation of pain due to osseous metastases in lung cancer patients. Cancer Biother Radiopharm 2003;18:719-26.
19. Turner JH, Martindale AA, Sorby P, et al. Samarium-153 EDTMP therapy of disseminated skeletal metastasis. Eur J Nucl Med 1989;15:784-95.
20. Resche I, Chatal JF, Peching A, et al. A dose-controlled study of ^{153}Sm -ethylenediaminetetramethylenephosphonate (EDTMP) in the treatment of patients with painful bone metastases. Eur J Cancer 1997;33:1583-91.

21. Maini CL, Bergomi S, Romano L, Sciuto R. ¹⁵³Sm-EDTMP for bone pain palliation in skeletal metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31 suppl 1: S171-S178.
22. Srivastava SC, Atkins HL, Krishnamurthy GT et al. Treatment of metastatic bone pain with tin-117m stannic diethylenetriaminepentaacetic acid: a phase I/II clinical study. *Clin Cancer Res* 1998;4:61-68.
23. Criteria for Palliation of Bone Metastases. TECDOC-1549. IAEA, Vienna, 2007. http://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/te_1549_web.pdf.
24. Bodei L, Lam M, Chiesa C, Flux G, Brans B, Chiti A, Giammarile F. EANM procedure guideline for treatment of refractory metastatic bone pain. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1934-40.
25. Laing AH, Ackery DM, Bayly RJ, et al. Strontium-89 chloride for pain palliation in prostatic skeletal malignancy. *Br J Radiol* 1991;64:816-22.
26. Finlay IG, Mason MD, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2005;6:392-400.
27. Nair N. Relative efficacy of ³²P and ⁸⁹Sr in palliation in skeletal metastases. *J Nucl Med* 1999;40:256-61.
28. Liepe K, Franke WG, Kropp J, et al. Comparison of rhenium-188, rhenium-186-HEDP and strontium-89 in palliation of painful bone metastases. *Nuklearmedizin* 2000;39:146-151.
29. Sartor O, Reid RH, Bushnell DL, et al. Safety and efficacy of repeat administration of samarium Sm-153 lexidronam to patients with metastatic bone pain. *Cancer* 2007;109:637-43.
30. Kvols LK. Radiation sensitizers: A selective review of molecules targeting DNA and non-DNA targets. *J Nucl Med* 2005;46 (suppl 1):187S-190S.
31. Tu S-M, Delpassand ES, Jones D, et al. Strontium-89 combined with doxorubicin in the treatment of patients with androgen-independent prostate cancer. *Urol Oncol* 1997;2:191-7.
32. Tu S-M, Millikan RE, Mengistu B, et al. Bone-targeted therapy for advanced androgen-independent carcinoma of the prostate: A randomised phase II trial. *Lancet* 2001;357/9253:336-41.
33. Sciuto R, Festa A, Rea S, et al. Effects of low-dose cisplatin on ⁸⁹Sr therapy for painful bone metastases from prostate cancer: A randomized clinical trial. *J Nucl Med* 2002;43:79-86.
34. Pagliaro LC, Delpassand ES, Williams D, et al. A Phase I/II study of strontium-89 combined with gemcitabine in the treatment of patients with androgen independent prostate carcinoma and bone metastases. *Cancer* 2003; 97:2988-94.
35. Silberstein EB. Teletherapy and radiopharmaceutical therapy of painful bone metastases. *Semin Nucl Med* 2005;35:152-8.