


	METASTASIS OSEA		CODIGO 05-1-OD-003	
	TIPO DE DOCUMENTO	AREA RESPONSABLE MISIONAL	VERSION 1	
			VIGENTE	

CONTENIDO

1. INTRODUCCION
2. EL HUESO COMO ORGANO DIANA DE METASTASIS
3. SINTOMATOLOGIA
4. DEFINICIONES
5. DIAGNOSTICO DE LA METASTASIS OSEA
6. TRATAMIENTO
7. BIBLIOGRAFIA



	METASTASIS OSEA		CODIGO 05-1-OD-003	
	TIPO DE DOCUMENTO	AREA RESPONSABLE MISIONAL	VERSION 1	
			VIGENTE	

INTRODUCCION

El tropismo selectivo de las células metastásicas a ciertos órganos representa una de las singularidades más notables conocida como la hipótesis del seed and soil. Stephen Paget en 1889 estableció la siguiente observación: la diseminación del cáncer no es un proceso aleatorio, sino que debe existir afinidad entre las células tumorales y el tejido diana de la misma forma que existe una compatibilidad entre la semilla y la tierra fértil. En definitiva, no todos los tumores metastatizan y lo hacen a los mismos órganos, sino que existe un patrón característico de metástasis de cada tumor a ciertos órganos. Es por tanto un proceso no aleatorio, aunque está altamente influido por el flujo sanguíneo y linfático tanto intra como peritumoral

Desde un punto de vista celular, la metástasis ocurre como una etapa más dentro del proceso secuencial de la carcinogénesis. El 90% de los tipos de cáncer poseen un origen epitelial y por ello la comprensión del desarrollo de metástasis se infiere del proceso de carcinogénesis epitelial. La metástasis es un proceso en el que, tras el insulto genotípico, y la incapacidad por reparar el daño en el DNA, se produce una alteración estable en éste, que se traduce en cambios paulatinos de sus características fenotípicas y funcionales. Tras el aumento posterior disminución de la capacidad proliferativa y la motilidad celular, y la adhesión, tanto con las células vecinas, como con la membrana basal, se produce un desequilibrio funcional y estructural con el microentorno celular. En ese punto, gracias a la secreción de enzimas proteolíticas, una célula tumoral que ha perdido el anclaje celular es capaz de destruir la barrera de la membrana basal y el endotelio sanguíneo o linfático antes de migrar y ser transportada por los vasos a tejidos distantes.

Estas etapas iniciales constituyen procesos ineficientes y la mayoría de las células no sobreviven en condiciones de independencia de anclaje. Para que se produzca la metástasis ósea se requiere que la célula una vez retenida en las sinusoides de la médula, migre y atraviese la pared para adherirse a la matriz extracelular de alguna superficie ósea del endostio, o periostio, donde es capaz de estimular a osteoblastos y osteoclastos. En muchas ocasiones, la capacidad de parada en un capilar, y finalmente la extravasación y crecimiento en el órgano diana no son necesarias, y basta que las células tumorales queden inmovilizadas en un capilar o retenidas como agregados plaquetarios para que puedan desarrollar un tumor secundario.

	METASTASIS OSEA		CODIGO 05-1-OD-003	
	TIPO DE DOCUMENTO	AREA RESPONSABLE MISIONAL	VERSION 1	
			VIGENTE	



EL HUESO COMO ORGANO DIANA DE METASTASIS

Una de las características propias tanto de tumores sólidos como hematológicos consiste en la frecuente propensión a formar metástasis óseas. El hueso es el tejido diana de metástasis en el 95% de los pacientes con mieloma múltiple, 75% de los pacientes con cáncer de mama y próstata y un 30-40% en los pacientes con cáncer de pulmón.

Esta afección por el tejido óseo se explica por un lado por la irrigación propia de los huesos, especialmente del compartimento medular donde resulta fácil que las células queden retenidas en los amplios sinusoides vasculares.

Por otro, los huesos albergan una gran variedad de tipos celulares y un medio rico en factores de crecimiento, citoquinas y quimoquinas que además de la atracción que ejercen sobre las células constituyen un medio adecuado para el crecimiento celular. Además el propio tejido óseo constituye un almacén de diversos factores de crecimiento como IGF-1, FGF, PDGF y el mayor reservorio de TGF- β , un potente factor de crecimiento que regula multitud de procesos celulares el tejido óseo se remodela continuamente para hacer frente a las demandas orgánicas de calcio y fósforo, y a las tensiones mecánicas. Esto se lleva a cabo por la acción coordinada de los osteoblastos, células encargadas de depositar matriz extracelular, y los osteoclastos, células de la línea monocito-macrófago con capacidad de producir resorción de la matriz mineralizada, favoreciendo un delicado balance.

La llegada de células tumorales va a alterar ese equilibrio, favoreciendo un aumento de la resorción sobre la formación, produciendo las consiguientes lesiones osteolíticas. En ocasiones aumenta el número de ciclos de remodelado óseo y se produce junto a áreas de resorción, otras con un incremento de la formación ósea. Entre los tipos de tumores con mayor capacidad de metástasis a hueso se encuentran, el mieloma múltiple, mama y próstata.

	METASTASIS OSEA		CODIGO 05-1-OD-003	
	TIPO DE DOCUMENTO	AREA RESPONSABLE MISIONAL	VERSION 1	
			VIGENTE	

SINTOMATOLOGIA



La osteolisis severa induce dolores agudos junto con una paulatina pérdida de las propiedades mecánicas del hueso. Especialmente en aquellos huesos con gran carga mecánica, huesos de las extremidades inferiores, y del esqueleto axial, es importante valorar junto con el diagnóstico radiológico y gammagráfico la oportunidad de una intervención profiláctica, puesto que la estabilización ósea en esos casos facilita una rehabilitación y convalecencia eficaces. Especial mención merece el colapso vertebral, con la aparición de cifoescoliosis, restricción de la capacidad pulmonar y el peligro de la compresión medular que puede degenerar en una morbilidad y mortalidad notable

DEFINICIONES

- **Dolor**

El dolor es el síntoma que aparece más habitualmente en las lesiones bien osteolíticas o bien osteoblásticas. El dolor mecánico se suele asociar a la pérdida de hueso en las lesiones líticas; pero las lesiones blásticas pueden debilitar bastante el hueso por un mecanismo de pérdida de la integridad estructural que desencadena un dolor funcional. La presencia y la severidad del dolor no guardan correlación con el tipo de tumor, su localización, el número o las dimensiones de las metástasis, o el género o la edad del paciente. El dolor evoluciona gradualmente durante un periodo de semanas o meses, haciéndose poco a poco más agudo.

A menudo es difuso y se ha descrito como una sensación profunda, como un taladro, que causa dolor o quemazón y se acompaña de episodios de dolor lancinante, agudizándose frecuentemente por la noche. Las exacerbaciones intermitentes del dolor pueden surgir espontáneamente o en relación con alguna actividad como el movimiento, el cargar con peso o determinadas posturas. En general, es posible dividirlo en 2 tipos, en función de los síntomas de presentación o del mecanismo de la enfermedad. En lo tocante a los síntomas, puede tratarse de un “dolor continuo”, que es normalmente un dolor sordo, o de un ‘dolor incidente’, evocado por un movimiento o de un dolor penetrante. El mecanismo del dolor puede ser primario o secundario. ‘El dolor primario’ es el provocado por la resorción ósea y altera la arquitectura esquelética, originando microfracturas, distensión del periostio por la expansión tumoral, atrapamiento de los nervios y colapso óseo. ‘El dolor secundario’ está causado por la liberación de mediadores

	METASTASIS OSEA		CODIGO 05-1-OD-003	
	TIPO DE DOCUMENTO	AREA RESPONSABLE MISIONAL	VERSION 1	
			VIGENTE	

químicos algésicos, infiltración de las raíces nerviosas o compresión y espasmo muscular reactivo. Se necesitan tratamientos efectivos, bien tolerados y repetibles para el dolor óseo, a fin de optimizar la calidad de vida de los pacientes con esta patología.



- **Fractura patológica**

La fractura patológica puede ser, en algunos casos, el primer signo de metástasis ósea. Se desconoce la incidencia de las fracturas patológicas. El cáncer de mama es la localización primaria más habitual. El mecanismo está relacionado con la destrucción del hueso cortical que reduce su capacidad de soportar peso, lo que provoca la disrupción trabecular y microfracturas y, ulteriormente, la pérdida total de la integridad ósea. Puede producirse espontáneamente o a raíz de un golpe leve, sobre todo en las metástasis osteolíticas, y con mayor frecuencia en los cuerpos vertebrales y en la extremidad proximal de los huesos largos.

La probabilidad de desarrollar fracturas aumenta con la duración del compromiso metastásico y, por ende, en los casos más susceptibles de enfermedad circunscrita al hueso con un pronóstico relativamente bueno. Dado que la aparición de una fractura es un acontecimiento tan devastador para el paciente de cáncer, en la actualidad se hace cada vez mayor hincapié en tratar de predecir qué localizaciones metastásicas tendrán más riesgo de fractura, en el uso de cirugía profiláctica, en la radiación y en la administración de bifosfonatos.

- **Hipercalcemia**

La hipercalcemia se define como una elevación del calcio ionizado en plasma. Este fenómeno se da a menudo en las metástasis óseas de los pacientes de mieloma y cáncer de mama, pulmón y próstata, pero puede encontrarse en cualquier localización primaria, incluido en el linfoma, en el que acompaña característicamente a la forma asociada al HTLV1. Los síntomas no suelen aparecer hasta que los valores de calcio no superan los 3 mmol/l y existe una correlación entre su severidad y los valores más altos. Se asocia a dolor, náuseas, vómitos, anorexia, estreñimiento, deshidratación y poliuria, trastornos mentales y confusión. La hipercalcemia se presenta habitualmente en el caso de lesiones osteolíticas muy extensas y la disminución de la actividad provocada por el dolor y la osteolisis asociada a un uso incorrecto pueden exacerbar la hipercalcemia. En la mayoría de los casos, el mecanismo tiene su origen en uno o más factores

	METASTASIS OSEA		CODIGO 05-1-OD-003	
	TIPO DE DOCUMENTO	AREA RESPONSABLE MISIONAL	VERSION 1	
			VIGENTE	



sistémicos generados por las células tumorales, como la proteína relacionada con la hormona paratiroidea, que estimula la resorción ósea osteoclástica y el aumento de la resorción del calcio tubular renal. Así pues, puede verse hiperercalcemia con metástasis óseas escasas o indetectables, en que la producción de péptidos relacionados con la parathormona procede de las células tumorales en la localización primaria. La hipercalcemia se asocia a hipercalciuria y poliuria y la depleción del volumen de plasma da lugar a una deshidratación y a una disfunción renal (mala perfusión renal, reducción de la filtración glomerular, escasa excreción de calcio) que desemboca en un nuevo incremento del calcio plasmático. La frecuencia de la hipercalcemia puede disminuir con la utilización más generalizada de los bifosfonatos.

- **Inestabilidad espinal con compresión medular**

La columna vertebral es la ubicación más habitual de las metástasis óseas, de modo que la inestabilidad espinal y las anomalías neurológicas son un fenómeno corriente. La compresión medular puede desencadenar la pérdida de la capacidad de deambulación e influir considerablemente en la calidad de vida. El inicio de los síntomas neurológicos progresivos es a menudo insidioso. Es preciso tomar nota e investigar las quejas poco concretas de dolor de espalda, debilidad de los miembros inferiores y disestesias, porque una detección y una intervención tempranas determinarán los resultados funcionales.

En las lesiones de la columna cervical o lumbosacra puede aparecer un dolor radicular unilateral, que es susceptible de hacerse bilateral si su origen se halla en el segmento torácico. El dolor se exacerba por el decúbito, la flexión del cuello, la elevación de la pierna recta, la tos y la presión local, y puede aliviarse al sentarse o al mantener una postura de absoluta inmovilidad en decúbito. En la primera fase no son síntomas comunes la debilidad, la alteración de los esfínteres y la pérdida sensorial, pero pueden presentarse rápidamente a medida que el edema medular inicial es substituido por la fase de compresión mecánica. Las claves para el éxito de la rehabilitación son un diagnóstico precoz, altas dosis de corticoesteroides y una evaluación rápida, con la remisión urgente del paciente al hospital para su descompresión y estabilización espinal o para recibir radioterapia. No tendrá muchas posibilidades de recuperación neurológica si no se alivia la compresión medular en un plazo de 24 a 48 horas.

DIAGNÓSTICO DE LA METÁSTASIS ÓSEA

	METASTASIS OSEA		CODIGO 05-1-OD-003	
	TIPO DE DOCUMENTO	AREA RESPONSABLE MISIONAL	VERSION 1	
			VIGENTE	



Las imágenes radiográficas constituyen una parte esencial del manejo de las metástasis óseas. Hay varias técnicas de imagen disponibles. Recientemente publicaron un panorama general de la práctica actual. En general, si un paciente sufre un dolor local circunscrito, una radiografía simple resulta un instrumento valioso. La cintigrafía esquelética de cuerpo entero se usa habitualmente como método de cribado para detectar lesiones óseas, porque se considera una prueba de gran sensibilidad para visualizar tanto las metástasis óseas osteolíticas como las osteoblásticas. Los hallazgos de la cintigrafía reflejan, sin embargo, la reacción metabólica del hueso a varios procesos patológicos, incluidos el trauma o la inflamación. Presenta una menor especificidad y una tasa más alta de falsos positivos que la radiografía simple. Por ello, deben utilizarse, otras modalidades, incluidas no sólo la radiografía simple, sino también la tomografía axial computadorizada (TAC) o la resonancia magnética (RM) para caracterizar esas lesiones, que abarcan los componentes de tejido blando, y valorar el riesgo de fractura. La fusión de la tomografía por emisión de positrones (PET) y el TAC ofrece la posibilidad de una detección más sensible, aunque la tecnología del

PET no está aún muy generalizada y tampoco es específica para las metástasis óseas, pero pondrá de manifiesto cualquier zona de aumento de la tasa metabólica y del recambio de la glucosa. Se han hecho muy pocos estudios sobre la utilización de la tomografía computadorizada por emisión de fotón único (SPECT) en las metástasis óseas.

TRATAMIENTO

El tratamiento con bisfosfonatos o denosumab puede ayudar a prevenir las complicaciones relacionadas con las metástasis óseas, como por ejemplo las fracturas. Los bisfosfonatos son fármacos que están diseñados para ayudar a reestablecer el equilibrio en el hueso entre el crecimiento y la destrucción ósea, el cual se alterado por las metástasis. El ácido zoledrónico (Zometa) es un bisfosfonato que puede demorar la aparición de las complicaciones asociadas con las metástasis óseas del cáncer de próstata y aliviar el dolor. Generalmente se administra una vez cada tres o cuatro semanas en forma de infusión durante 15 minutos. A veces se utilizan también programas menos frecuentes, dependiendo de la circunstancia individual y el riesgo del paciente. El denosumab (Xgeva) es un tipo diferente de fármaco dirigido a los huesos, que se puede utilizar en lugar de un bifosronato. Se administra en forma de inyección, en lugar de infusión.

Ambas clases de agentes dirigidos a los huesos conllevan algunos riesgos, entre los que se encuentran lo que se conoce como osteonecrosis mandibular (ONM), que puede ocurrir después de procedimientos y extracciones dentales de tipo

	METASTASIS OSEA		CODIGO 05-1-OD-003	
	TIPO DE DOCUMENTO	AREA RESPONSABLE MISIONAL	VERSION 1	
			VIGENTE	



profundo, o a veces de forma espontánea. En algunas ocasiones esto causa dolor de mandíbula y problemas dentales. El uso regular de cualquiera de estos dos medicamento requiere análisis periódicos para monitorizar ciertos parámetros en la sangre. Típicamente se recomiendan suplementos diarios de calcio y vitamina D, y usted debería comentar esto con su médico.

Las metástasis óseas dolorosas se pueden tratar con éxito mediante radioterapia de haz externo. Generalmente, esto conlleva de 1 a 2 semanas de tratamientos diarios con radiación y puede aliviar significativamente los síntomas. A veces se puede recomendar radioterapia si hay un área del hueso (típicamente en la cadera o la pierna) que parece que se puede romper fácilmente, incluso si en la actualidad no presenta dolor. El objetivo en ese caso es reducir el riesgo de sufrir una fractura. Generalmente, la administración de este tipo de radiación dirigida a los focos de metástasis dolorosas es segura, incluso si usted recibió radiación para tratar el cáncer de próstata inicial.

Cuando hay múltiples puntos afectados, a menudo se utilizan medicamentos llamados **radiofármacos**. Estos isótopos radioactivos se dirigen al hueso y el cáncer, y pueden reducir el dolor en varios puntos a la vez. Las terapias más comúnmente utilizadas incluyen samario 153 y estroncio 89, y se ha demostrado que ambos tratamientos alivian de manera eficaz el dolor producido por las metástasis del cáncer. Existen algunas evidencias que sugieren que estas terapias también pueden impedir que se desarrollen nuevos focos de metástasis óseas. No obstante, estos fármacos no prolongan la vida y su uso está limitado debido al hecho de que pueden reducir severamente los recuentos de células sanguíneas.

Se ha desarrollado un nuevo radiofármaco llamado radio 223 (Alpharadin), que tiene tanto una mayor eficacia como una menor toxicidad. En el ensayo ALSYMPCA de pacientes con cáncer de próstata con metástasis óseas, la administración de radio 223 redujo tanto los síntomas como la incidencia de nuevas metástasis en comparación con el uso de un placebo. Cabe destacar que también se observó una mejora en la supervivencia general en todos los subgrupos analizados. En este momento, el radio 223 solamente está disponible a través de un protocolo de acceso expandido para pacientes con metástasis óseas sintomáticas que no sean candidatos para recibir quimioterapia con docetaxel o que ya han recibido dicha terapia. Hable con su médico sobre si este tratamiento es apropiado para usted y, en el caso de que lo sea, sobre dónde puede obtenerlo.

Para el tratamiento del dolor, se recomienda complementar los tratamientos de radiación con medicamentos (opiáceos, antiinflamatorios no esteroideos), medicinas alternativas (acupuntura, toque curativo, yoga, bioretroalimentación) y apoyo psicológico y social.

	METASTASIS OSEA		CODIGO 05-1-OD-003	
	TIPO DE DOCUMENTO	AREA RESPONSABLE MISIONAL	VERSION 1	
			VIGENTE	

La quimioterapia también puede ser altamente eficaz para reducir el dolor óseo. También se ha demostrado que los bisfosfonatos como el ácido zoledrónico reducen el dolor y las fracturas por causa de las metástasis esqueléticas y pueden complementar las terapias existentes.

BIBLIOGRAFIA

- http://www.pcf.org/site/c.leJRIROrEpH/b.8586135/k.97A0/Tratamiento_de_las_met225stasis_243seas_y_el_dolor_243seo.htm
- http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272006000300002
- http://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/TE_1549_s_web.pdf
- INC. Registro Institucional de Cáncer. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, 1998.