

Estudio aleatorizado de dos pautas de radioterapia paliativa: 30 Gy en 10 fracciones frente a 8 Gy en una fracción

TESIS DOCTORAL

ESTUDIO ALEATORIZADO DE DOS PAUTAS DE RADIOTERAPIA PALIATIVA: 30 Gy EN 10 FRACCIONES FRENTE A 8 Gy EN UNA FRACCIÓN.

Director: **Dr. D. Agusti Valls Fontanals**

Co-director **Dr. D. Manuel Algara López**

Tutor: **Dr. D. Joan Carles Galceran**

Doctorando: Palmira Foro Arnalot

Departamento de Medicina

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

ÍNDICE

ÍNDICE

ÍNDICE	2
INTRODUCCIÓN	6
Generalidades	7
Secuencia de la producción de las metástasis	10
Transformación neoplásica y crecimiento	11
Neovascularización o angiogénesis	11
Invasión	12
Embolización	12
Extravasación	12
Crecimiento	12
Fisiopatología de las metástasis óseas	13
Sintomatología de las metástasis óseas	19
Hipercalcemia	20
Compresión epidural	21
Fracturas patológicas	26
Dolor	28
Tratamiento de las metástasis óseas	35
Tratamiento sistémico antineoplásico	36
Analgésicos	37
Bifosfonatos	41
Técnicas invasivas	43
Cirugía	44
Radioterapia	47
Radioisótopos	48
Radioterapia externa	51
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO	55
Justificación	56
Objetivo	58
PACIENTES Y MÉTODO	59
Diseño del estudio	60

Metodología	61
Criterios de inclusión-exclusión	62
Variables estudiadas	63
Descripción del tratamiento	65
Características de los pacientes	68
RESULTADOS	72
Comparación de los dos grupos estudiados	73
Supervivencia	78
Respuesta	79
Recidiva	83
Ganancia	84
Rendimiento	86
Toxicidad	88
Factores que influyen en la respuesta	88
Respuesta y tratamiento concomitante	89
Respuesta según el índice de Karnofsky	90
Respuesta en función del tumor primario	92
Respuesta en función de la histología	97
Respuesta según localización	100
Coste económico	103
DISCUSIÓN	106
Generalidades	107
Bases para evaluar la eficacia	111
Comparabilidad de los grupos	114
Características generales	114
Técnica de radioterapia	117
Supervivencia de la serie	119
Variables de eficacia de las pautas de tratamiento	120

Respuesta	120
Duración de la respuesta	127
Recidivas	127
Reirradiaciones	127
Rendimiento y ganancia	128
Toxicidad	129
Factores que influyen en la respuesta	130
Coste económico	131
Utilización de las dosis únicas	133
CONCLUSIONES	138
BIBLIOGRAFÍA	140

INTRODUCCIÓN

Generalidades

El cáncer es un crecimiento anormal de varios clones de células, que se caracterizan por presentar una proliferación anómala y autónoma, ser insensibles a las señales inhibitorias del crecimiento celular, presentar resistencia a la apoptosis o muerte celular programada, tener capacidad de crecimiento en ausencia de adhesión al sustrato, ofrecer resistencia a la hipoxia, tener capacidad de generar nuevos vasos y de invadir estructuras vecinas, con la consiguiente producción de metástasis.

El manejo del cáncer es un problema sanitario de primera magnitud en los países desarrollados, siendo una de las enfermedades con mayor prevalencia, pese a que un porcentaje importante del gasto sanitario se invierte en la prevención primaria, secundaria y terciaria. La gravedad de esta enfermedad condiciona que sea la segunda causa de mortalidad tras las enfermedades cardiovasculares, y en concreto en el grupo de 35 a 65 años pasa a ser la primera causa. El riesgo de desarrollar cáncer aumenta a lo largo de la vida ya que su incidencia se incrementa con la edad y la mayoría de los casos se producen en adultos o ancianos. Concretamente en Catalunya a los 65 años uno de cada ocho varones y una de cada nueve mujeres podrán desarrollar un cáncer. En el año 2000 se diagnosticaron 27.500 nuevos casos de cáncer y según las estimaciones en el 2005, en Cataluña, se diagnosticarán 33.000¹.

El desarrollo de un tratamiento eficaz contra el cáncer constituye uno de los principales objetivos de investigación biomédica. Como consecuencia de la investigación básica y aplicada, ciertos tumores malignos anteriormente mortales actualmente son curables. La comprensión del proceso de transformación maligna ha llevado a la identificación de nuevas dianas para la intervención terapéutica y el descubrimiento de agentes biológicos, vacunas tumorales, transferencia de genes y nuevos fármacos. Aunque en la actualidad los tres pilares del tratamiento oncológico siguen siendo la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. El tratamiento actual de las neoplasias incluye la protocolización de todas las terapéuticas y de las secuencias e intervalos entre las mismas o incluso la inclusión en ensayos clínicos para la evaluación de nuevos tratamientos. Así, a partir del diagnóstico, la histología, el

pronóstico de la enfermedad, el estadio y el estado general del paciente se determinará si el método de tratamiento debe ser curativo o paliativo.

La diseminación metastásica a otros órganos vitales como cerebro, hígado o hueso es frecuente. Aproximadamente el 80% de los pacientes, según diversos autores^{2, 3}, la presentarán en el curso evolutivo de su enfermedad. Esta diseminación es la principal responsable de la mayoría de las muertes y fracasos del tratamiento. Está presente de forma oculta o manifiesta en más de las dos terceras partes de los pacientes en el momento del diagnóstico inicial, a menudo siendo multifocal lo que empeora los resultados del tratamiento. En el contexto del paciente con enfermedad neoplásica diseminada, el hueso es uno de los órganos que se afecta con mayor frecuencia por metástasis, aunque la incidencia de las metástasis óseas es difícil de determinar con exactitud ya que los datos que se obtienen de los estudios necrópticos de los distintos hospitales, y de los informes de las gammagrafías óseas, son muy dispares, pero podemos cifrarlas alrededor del 60-80%^{4, 5}. Clínicamente la localización ósea es la tercera en orden de frecuencia tras el pulmón y el hígado, siendo la columna vertebral seguida de la pelvis y de los huesos largos las localizaciones más frecuentes.

La presencia de metástasis óseas plantea un grave problema de manejo, la aparición de las mismas generalmente indica peor pronóstico y es casi siempre incurable, sólo el 20% de las pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas pueden sobrevivir 5 años⁶, aunque rara vez es la causa de la muerte del paciente, ésta depende en la mayoría de los casos de la evolución del tumor primario origen de la metástasis, o de localizaciones viscerales⁷. En consecuencia, un porcentaje importante de pacientes tiene una esperanza de vida de meses o de años y necesitan un tratamiento activo para la paliación de los síntomas. La falta de control de los mismos provoca situaciones graves de incapacidad y alteraciones psíquicas del paciente, que empeoran su calidad de vida y la de su entorno. Por tanto, cuando la enfermedad se encuentra en esta fase evolutiva y no puede curarse, el tratamiento sistémico de quimio-hormonoterapia no es suficiente y cuando la enfermedad se hace resistente a estos agentes, es imprescindible habilitar tratamientos sintomáticos para el dolor. El dolor es el principal y más frecuente síntoma experimentado por los pacientes con cáncer y metástasis óseas⁸, así el 70% de los afectados de esta patología lo refieren. En

el 50% de los casos es de intensidad moderada o grave, llegando a ser muy grave o insoportable en el 30% de los casos⁹. En la actualidad, con los medios terapéuticos disponibles se controla en el 85% de los casos, un 10% precisarán procedimientos invasivos y únicamente en un 5% es de difícil solución¹⁰. El dolor no controlado disminuye la actividad física, altera la calidad de vida y la relación con los demás, es el síntoma más temido de los pacientes con cáncer. Por ello el control del mismo es uno de los pilares fundamentales en el tratamiento del enfermo oncológico.

En la última década se ha mejorado de forma considerable el manejo del dolor gracias a los progresos en farmacología, psicología de la percepción del dolor, fisiología y educación sanitaria de la población. Sin embargo, en la actualidad todavía existe un gran número de pacientes con cáncer que sufren dolor no controlado en fases avanzadas de su enfermedad. Los medios disponibles para hacer frente a esta sintomatología son múltiples e incluyen: los analgésicos no opiáceos o menores y sus combinaciones, los opiáceos o analgésicos mayores, la administración de fármacos locales como las alcoholizaciones de las vías aferentes, el implante de catéteres espinales para la administración de morfina, la cordotomía, los bifosfonatos y la radioterapia.

La eficacia de las radiaciones ionizantes con finalidad antiálgica en las metástasis óseas dolorosas, está perfectamente establecida. Los métodos disponibles son sistémicos como la infusión endovenosa de radioisótopos, o la radioterapia externa con campos de irradiación localizados, o bien irradiación hemicorporal (IHC). Casi la mitad de los pacientes con metástasis óseas precisarán un tratamiento con radiaciones para controlar el dolor, lo que supone alrededor del 30-40% de la práctica diaria de un servicio de radioterapia. En nuestra experiencia, sobre un total de 4600 tratamientos realizados con radiaciones ionizantes entre 1990 y 1997, el 30% de los mismos tuvieron finalidad paliativa¹¹.

En cualquier caso, los esfuerzos de los médicos en general y en particular del oncólogo radioterapeuta, ante un enfermo con diseminación de su enfermedad, deben dirigirse a aliviar la sintomatología ofreciendo tratamientos eficaces, poco tóxicos, de

efecto lo más rápido posible, e intentando evitar desplazamientos, incomodidades u hospitalizaciones innecesarias.

Secuencia de la producción de las metástasis

La secuencia que siguen las células tumorales para la producción de las metástasis es compleja, interactiva e interdependiente, deben completarse todas las etapas para que se llegue a producir. Las células tumorales sobreviven a una serie de interacciones potencialmente letales con los mecanismos homeostáticos del huésped. Estas interacciones dependen del tipo de cáncer, si bien varían también en pacientes con el mismo tipo de cáncer^{12, 13}.

Las principales etapas del proceso metastático están esquematizadas en la (Figura 1).

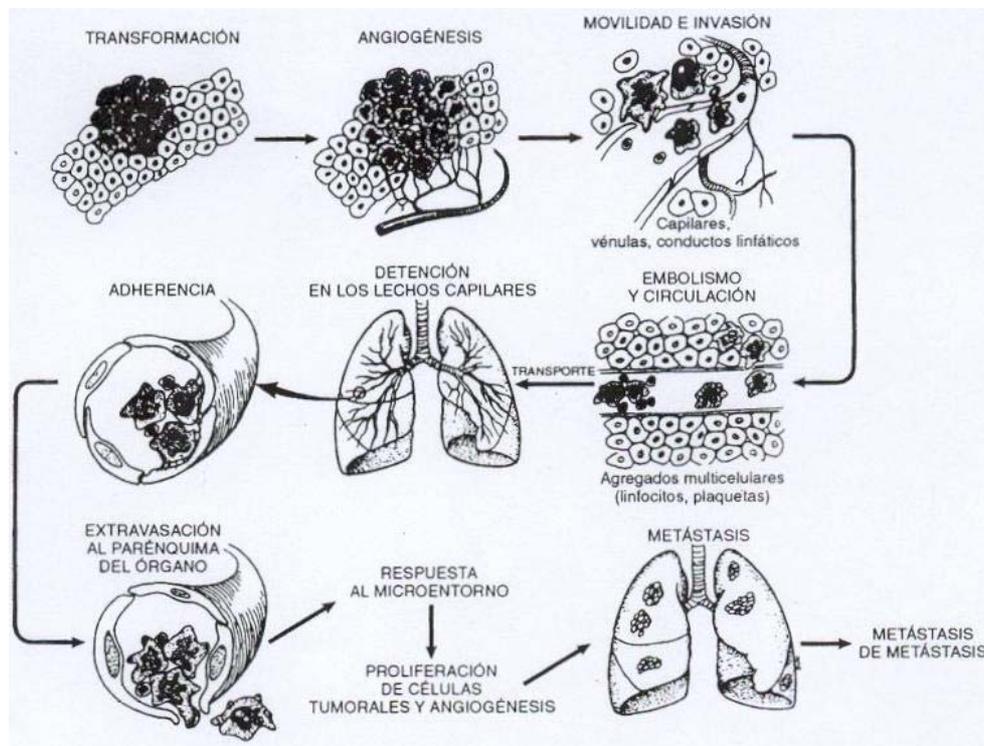


Figura 1: Secuencia de las etapas de producción de metástasis

Transformación neoplásica y crecimiento

Tras la transformación neoplásica, la proliferación y supervivencia progresiva de las células tumorales y en ausencia de moléculas tóxicas, se ve favorecida inicialmente por la difusión de nutrientes que aporta el microentorno. Este crecimiento llegará hasta un determinado tamaño a partir del cual, si no se produce una nueva red vascular (angiogénesis), se producirá la muerte celular.

Neovascularización o angiogénesis

La síntesis y la secreción de diferentes moléculas angiogénicas y la supresión de las moléculas inhibitoras, son responsables de la formación de una red de capilares que nace del tejido huésped circundante y asegura el crecimiento de las células tumorales. Tanto las células tumorales como las células normales liberan las moléculas angiogénicas como el factor del crecimiento de los fibroblastos, el factor de crecimiento de células endoteliales vasculares, factor de permeabilidad vascular, la interleuquina 8, el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento de las células endoteliales derivado de las plaquetas, el factor de crecimiento transformante alfa, beta, el factor de necrosis tumoral entre otros. El grado de angiogénesis depende del equilibrio entre los factores que estimulan el crecimiento y los que lo inhiben. En los tejidos normales predomina la influencia inhibitoria, pero en los tejidos neoplásicos predominan los factores estimulantes¹⁴.

La mayoría de los estudios recientes concluyen que la intensidad de la angiogénesis es un factor pronóstico significativo e independiente en los primeros estadios de algunos tipos de neoplasias como el cáncer de mama, melanoma, ovario, gástrico, colon, aunque parece poco práctico utilizarlo como predictivo de la aparición de metástasis, primero por la heterogeneidad de los tumores formados por distintas subpoblaciones celulares con distintas propiedades biológicas y, en segundo lugar, por ser el proceso de la formación de las metástasis secuencial y constar de una serie de pasos que deben completarse¹⁵.

Invasión

Las células tumorales invaden el tejido que rodea al tumor primario y penetran en los vasos sanguíneos, lo cual es de vital importancia para el fenómeno de las metástasis. Tres mecanismos que no son excluyentes pueden explicar la invasión de las células tumorales: la rápida multiplicación de las células malignas, que ocasiona el crecimiento y la infiltración por presión mecánica; la menor cohesión de las células tumorales asociada a una disminución de la cadherina E, que produce un aumento de la movilidad de las mismas y la destrucción de los tejidos del huésped por un aumento de la actividad proteolítica¹³.

Embolización

Tras la invasión se produce la detención de los émbolos constituidos por plaquetas, linfocitos y células tumorales y la adhesión de éstos al endotelio. Esta adhesión está regulada por mecanismos similares a la de los leucocitos.

Extravasación

Las células tumorales atraviesan la pared del vaso para alcanzar los tejidos extravasculares mediante mecanismos similares a los responsables de la invasión local. Estas células pueden crecer y destruir los vasos circundantes, invadir el órgano atravesando la membrana basal endotelial o seguir mecanismos parecidos a la migración leucocitaria¹⁶.

Crecimiento

La última etapa es la de crecimiento, la de proliferación de las células tumorales. Cuando las células tumorales interactúan con los tejidos del huésped se produce una serie de factores que estimulan o inhiben su crecimiento, de ellos depende el desarrollo de las mismas. Se ha aislado un potente factor estimulador del crecimiento en un medio acondicionado de pulmón, asimismo se ha demostrado que las células estromales del hueso producen un factor que estimula el crecimiento de las células de carcinoma prostático. También se han aislado y purificado una serie de inhibidores específicos de ciertos tejidos, entre ellos la mamastina, anfirregulina y TGF beta.

Para producir lesiones clínicamente detectables, las metástasis tienen que desarrollar una red vascular y evitar las respuestas inmunes del huésped¹⁷. Las células tumorales pueden invadir también el estroma del huésped, penetrar en los vasos sanguíneos y acceder al torrente circulatorio para producir metástasis secundarias conocidas como metástasis de metástasis.

Fisiopatología de las metástasis óseas

El hueso es una forma especializada de tejido conectivo, donde los componentes extracelulares están mineralizados; este hecho le confiere una marcada rigidez a la vez que mantiene cierto grado de elasticidad.

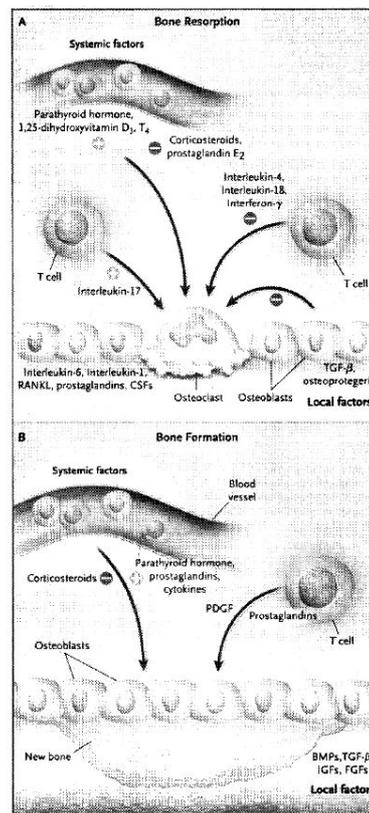
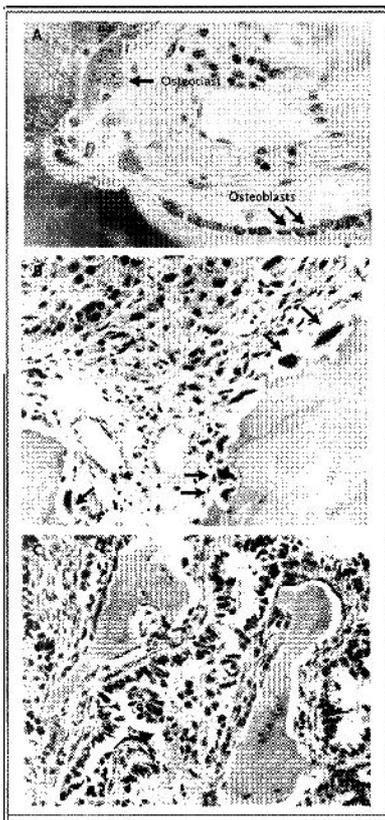


Figura 2: A, hueso normal; B, metástasis osteolíticas y C, metástasis osteoblásticas. **Figura 3:** Regulación de la absorción y de la formación de hueso.

La estructura individual de cada hueso está adaptada para soportar las máximas resistencias a las tensiones mecánicas con la menor cantidad de masa ósea posible.

La estructura normal del hueso consta de una fase mineral sólida íntimamente unida a una matriz orgánica formada por un 95% de colágeno tipo I. La porción no colágena de la matriz orgánica contiene proteínas y la fase mineral está formada por cristales de hidroxiapatita. Esta estructura confiere resistencia y densidad adecuada para una buena movilidad. El hueso además es el reservorio de calcio, magnesio, fósforo, sodio y otros iones necesarios para las funciones de la homeostasis y un almacén de factores reguladores del crecimiento, algunos de ellos afectan a la formación de los osteoblastos como el factor de crecimiento transformador beta tipo I y II, los factores del crecimiento fibroblástico ácido y básico, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas y los factores del crecimiento afines a la insulina I y II (Figuras 2 y 3).

Para acomodarse a la variabilidad de las tensiones mecánicas y a las demandas de la homeostasis, el hueso es un tejido dinámico que está en constante remodelación y es el resultado del permanente equilibrio entre su destrucción y formación. La constante remodelación de la estructura del hueso depende de un balance dinámico, un acoplamiento entre la resorción y la remodelación que ocurre fundamentalmente a nivel de las líneas de estrés, y está mediado por los osteoclastos y los osteoblastos respectivamente. Los osteoblastos, células formadoras de hueso de origen mesenquimatoso, sintetizan y secretan la matriz orgánica, se caracterizan por poseer receptores para la hormona paratiroidea (PTH) y de la 1,25 dihidroxivitamina D (1,25(OH)₂ D) y por su capacidad para sintetizar las proteínas propias de la matriz como el colágeno tipo I. Los osteoblastos sintetizan la matriz que posteriormente se mineralizará. Este proceso ocupa unos tres meses. La resorción ósea la llevan a cabo principalmente los osteoclastos, células multinucleadas que se forman por fusión de las células hematopóyéticas primitivas relacionadas con la serie fagocítica mononuclear. Otras células mononucleares modifican la superficie de resorción y posiblemente den señales a los osteoblastos para completar este fenómeno de acoplamiento. La mayoría de la actividad esquelética ocurre en el hueso trabecular e involucra aproximadamente a un 10-15% de la superficie ósea al mismo tiempo. Hay una relación cuantitativa entre el hueso perdido y formado manteniendo un balance de

cero en la relación de hueso reabsorbido y una nueva matriz formada y mineralizada⁴. Algunas citoquinas regulan la resorción actuando a través de los osteoclastos, por ejemplo la IL-1 factor de necrosis tumoral (TNF), el interferón y los factores estimulantes de colonias (CSF). Algunos efectos sobre el osteoclasto están mediados por los osteoblastos ya que éstos poseen receptores para la PTH, hormona que aumenta la resorción ósea, actuando primero sobre los osteoblastos, activando a los osteoclastos, además, algunas citoquinas pueden estimular localmente la formación de prostaglandinas, lo que se llamó inicialmente factor activador de los osteoclastos que en la actualidad se cree que son IL-1 TNF alfa y beta¹⁸.

El equilibrio entre la destrucción y la formación del hueso puede verse alterado por múltiples procesos, infecciones, alteraciones inmunológicas y la presencia de células tumorales, ya sean procesos tumorales malignos del propio hueso como mieloma, tumor de Ewing, osteosarcomas, etc., o bien metástasis óseas secundarias a otros tumores primarios. El proceso de la metástasis ósea es complejo, la célula metastásica puede alcanzar el hueso a través de estructuras anatómicas contiguas, de acuerdo con la teoría anatómico-mecánica de Aaron¹⁹, que explicaría por ejemplo la invasión ósea de los tumores de próstata a través de los plexos venosos paravertebrales, la invasión por contigüidad de la base del cráneo en un tumor de nasofaringe o desde depósitos secundarios en el caso de metástasis óseas vertebrales secundarias a afectación ganglionar. Sin embargo, esta teoría no explica por sí sola el complicado proceso de las metástasis óseas. La variabilidad de los patrones metastáticos está influida por las características moleculares y biológicas, tanto de las células metastásicas como de los tejidos invadidos, además otros factores como la vascularización y el flujo sanguíneo condicionarán también estos procesos. Las metástasis afectan fundamentalmente al esqueleto axial, lo que sugiere que las características circulatorias dentro de la médula ósea, incluidos la estructura capilar y el enlentecimiento del flujo sanguíneo, ayudan al establecimiento de estos patrones metastáticos²⁰.

Muchos cánceres como el de mama, próstata, tiroides y riñón exhiben un particular osteotropismo con respecto a otros órganos como el pulmón, esto sugiere la existencia de vías alternativas de propagación como postuló Batson²¹ hace más de 50

años, cuando demostró que la sangre venosa en la pelvis y en la mama fluye a través de plexos venosos vertebrales, un sistema de baja presión que evita la circulación pulmonar y en el que la sangre es continuamente expuesta a cambios de dirección en su flujo.

Las metástasis óseas se definen como líticas, escleróticas o mixtas de acuerdo con la apariencia radiológica de las lesiones. Sin embargo, esta clasificación es simplista ya que tanto la resorción como la formación están aceleradas en el proceso metastático, como se demuestra histológicamente o bioquímicamente con la evidencia del aumento de actividad osteoclástica dentro de las lesiones escleróticas^{22, 23}. Una vez el cáncer se establece en el hueso, se pierde el equilibrio de la remodelación ósea. Aunque algunos aspectos del acoplamiento resorción-remodelación se mantienen, la cantidad de hueso depositado en las cavidades reabsorbidas no es el mismo que el volumen de hueso eliminado. Este desbalance óseo desemboca en la destrucción de la arquitectura ósea con sus implicaciones en la resistencia esquelética. La disrupción de la continuidad debilita las estructuras conectivas disminuyendo las fuerzas compresivas y elásticas⁴. La destrucción ósea ocurre por la interacción entre las células tumorales y las células que normalmente mantienen la integridad del hueso, el acrecentamiento de la actividad osteoclástica estimulada por factores de resorción ósea es el factor más importante en el desarrollo de las metástasis, la inmovilización y los efectos de la osteólisis a su vez inhibirán la actividad osteoblástica.

En la enfermedad metastásica ósea la afectación del esqueleto es superior a lo esperable por el simple hecho de crecimiento de las células tumorales. Hay evidencia que la mayoría de la destrucción del hueso inducida por el tumor es la mediada por los osteoclastos. Aunque la masa tumoral puede dañar el hueso por otras vías como la compresión vascular y la consiguiente isquemia, en los últimos estadios de la enfermedad esta vía de diseminación tiene poca importancia.

Las células malignas secretan factores que estimulan directa o indirectamente la actividad osteoclástica, como las prostaglandina E (PG-E) y una variedad de citoquinas y otros factores como el TGF alfa y beta, EGF, TNF IL-1. Las células malignas también pueden contribuir al aumento de la resorción ósea estimulando las

células inmunes asociadas al tumor para la liberación de estos factores. Ha sido demostrada la producción de procathepsina D, otro factor de estimulación osteoclástico, por las células tumorales del cáncer de mama. La forma activa de esta enzima estimula la resorción ósea “in vitro” y está asociada con proteólisis de las cadenas de colágeno y con la activación del TGF beta, la trabécula de hueso normal está delimitada por una fina capa de matriz no calcificada que le protege de la actividad osteoclástica; la actividad de este enzima sería un prerequisite para la actuación osteoclástica. Los factores descritos y la actividad osteoclástica pueden ser estimulados en la enfermedad maligna por factores sistémicos como la PTH y viceversa, últimamente se ha demostrado el papel del TGF beta en la patogénesis de metástasis osteolíticas mediante la estimulación del tumor para la producción de proteínas similares a la PTH. Estos factores actúan sobre los osteoblastos a través de los receptores de superficie de estas células, las que a su vez modulan la actividad osteoclástica por contacto celular directo o por la liberación de factores estimuladores difusibles. Por otra parte la liberación de estas sustancias por las células tumorales puede atraer nuevas células malignas a la superficie ósea, facilitando su crecimiento y proliferación. En estadios finales de la enfermedad las células malignas son directamente la causa de la destrucción ósea, favorecida por la inmovilización que también puede contribuir en la disminución de la actividad osteoblástica^{2, 5, 24}.

El mecanismo responsable de la aparición de las metástasis difiere entre las distintas neoplasias, en el mieloma, cáncer de pulmón y riñón predomina la resorción ósea debida a la secreción de factores que activan indirectamente a los osteoclastos y radiológicamente, producen metástasis líticas, presentando una mayor tendencia de fracturas patológicas, mientras que otros tumores, como el cáncer de próstata, producen sustancias que estimulan la actividad osteoblástica aumentando la formación de hueso, con la aparición de metástasis blásticas, con menor tendencia a producir fracturas. En el caso del cáncer de mama, aunque sus células producen factores activadores de los osteoclastos, se pueden observar metástasis de ambos tipos y de patrón radiológico mixto (Figuras. 4 y 5).

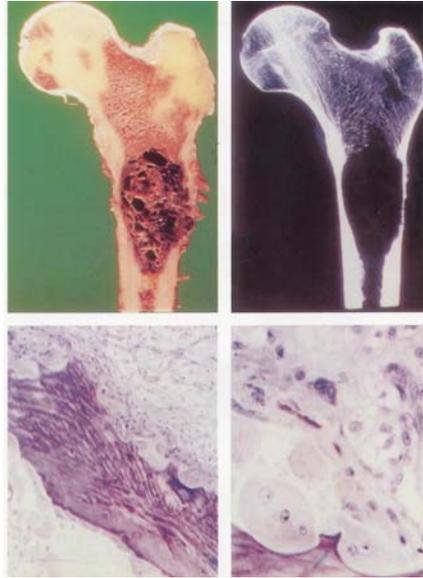


Figura 4: Imagen osteolítica de la cabeza del fémur.

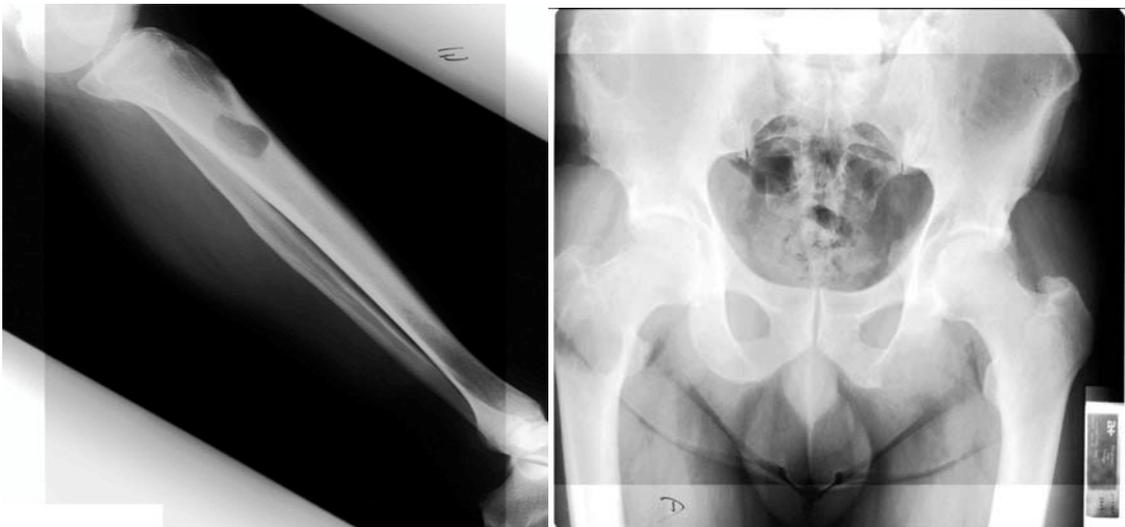


Figura 5: Imágenes osteolíticas en la tibia y en la pelvis

Sintomatología de las metástasis óseas

Las metástasis óseas son una complicación frecuente de los tumores malignos, pueden ser la primera manifestación de la enfermedad en el 15-20% de los pacientes, entre el 30-70% tienen metástasis en el diagnóstico y el 80% en el momento de la muerte.

Los tumores que más frecuentemente metastatizan en el hueso son: el cáncer de mama, riñón, pulmón y próstata (Tabla 1). La localización más frecuente es la vertebral seguida de la pelvis y los huesos largos²⁵. La presencia de metástasis óseas no es sinónimo de muerte inmediata, los pacientes pueden sobrevivir años especialmente si no se asocian a otras localizaciones metastásicas, con lo que puede producir sintomatología diversa derivada de las complicaciones de dichas metástasis.

Tipo de neoplasia	Estadio	%
Cáncer de mama	I	2
	II	6
	III	15
	Primera recidiva	30
Cáncer de próstata	A	5-10
	B	10-15
	C	20-30
Cáncer de riñón		16-42
Cáncer de pulmón		10-32

Tabla 1: Tumores que metastatizan con mayor frecuencia en el hueso

La diseminación ósea produce varios cuadros clínicos, desde clínica metabólica, como la hipercalcemia, hasta clínica puramente local, como fracturas patológicas, sintomatología derivada de la compresión de terminaciones nerviosas o afectación medular por compresión en la columna vertebral, así como dolor asociado a todas ellas o dolor de forma aislada como única sintomatología².

Hipercalcemia

La hipercalcemia es la urgencia vital más común en los pacientes con cáncer, ocurre en el 10-40% de todos los pacientes oncológicos, es más frecuente en los pacientes con mieloma avanzado (30%), así como en los pacientes con cáncer de mama, pulmón, cabeza y cuello y riñón, siendo más rara esta complicación en los pacientes con cáncer de colon, próstata o de células pequeñas de pulmón²⁴. Sin tratamiento puede producir disfunción renal, alteraciones del sistema nervioso central, del tracto gastrointestinal y la muerte, por alteraciones del ritmo cardiaco o insuficiencia renal aguda.

La hipercalcemia se define como un aumento del calcio basal en sangre, que ocurre cuando el calcio sanguíneo sobrepasa el filtrado glomerular. La sintomatología derivada del aumento del calcio en la sangre se produce cuando éste excede 3 ml, y se asocia a dolor, náuseas, vómitos, anorexia, estreñimiento, debilidad, deshidratación, poliuria y confusión. En estos pacientes, habitualmente en tratamiento con mórnicos y con alta probabilidad de metástasis en otras localizaciones, la sintomatología gastrointestinal puede confundirse con el estreñimiento secundario a opiáceos y la sintomatología neurológica con la presencia de metástasis cerebrales²⁶.

La hipercalcemia relacionada con el cáncer, durante mucho tiempo, se atribuyó a la destrucción del hueso por las metástasis osteolíticas y se le denominó hipercalcemia osteolítica local. Aunque muchas veces se asocia a enfermedad ósea, la elevación del calcio en sangre en la enfermedad metastásica diseminada es debida a la liberación de factores por las células tumorales, que aumentan la resorción ósea especialmente el péptido de la paratohormona (PTH-rP). A la hipercalcemia asociada al cáncer actualmente se la denomina hipercalcemia humoral maligna (HHM)²⁷.

La HHM tiene las características bioquímicas de la estimulación de la PTH, con disminución de la reabsorción renal de fosfatos, aumento de la reabsorción tubular renal de calcio pero, a diferencia de la hipercalcemia primaria, la hipercalcemia en el cáncer aparece de forma aguda, es de mal pronóstico y los pacientes que la sufren tienen una supervivencia de 3 meses aproximadamente²⁴. Varios estudios^{28, 29} han demostrado que la PTH-rP es secretada por las células cancerígenas y parece ser el mediador más común de esta hipercalcemia. Esta hormona se fija en los mismos receptores que la PTH por su parte N-terminal produciendo estimulación de la resorción ósea. Está presente en el suero de muchos pacientes oncológicos, y concretamente, en pacientes con neoplasia de mama se encuentra en el 30-50% de las mismas.

El mejor tratamiento de la hipercalcemia es el que va dirigido a la enfermedad de base, aunque la mayoría de las veces, ésta aparece en pacientes con enfermedad avanzada y en los que ha fallado el tratamiento, por lo tanto, los medios habituales para tratarla están encaminados a disminuir el calcio en suero con la administración de diuréticos aumentando la excreción urinaria del calcio o disminuyendo la resorción ósea con la utilización de los bifosfonatos³⁰, los más ampliamente utilizados.

Compresión epidural

La compresión de la médula espinal y de las raíces nerviosas es la segunda complicación neurológica más frecuente del cáncer, sólo después de las metástasis cerebrales. Es una complicación relevante y grave de las enfermedades malignas.

Se produce por invasión del tumor en el espacio epidural³¹, el 5% de los pacientes diagnosticados de cáncer presentan metástasis epidurales en las necropsias y cerca del 20% de los que presentan afectación metastásica de la columna vertebral desarrollaran compresión de la médula espinal.

La afectación medular por lesiones metastásicas vertebrales o paravertebrales puede producirse a través de varios mecanismos, por compresión medular anterior con invasión directa a través del cuerpo vertebral, colapso vertebral, invasión de los espacios intervertebrales o invasión de los agujeros de conjunción vertebrales. En el

75% de los casos la compresión medular se origina por colapso del cuerpo vertebral y en el 25% por extensión del tumor epidural según estudios postmortem (Figura 6).

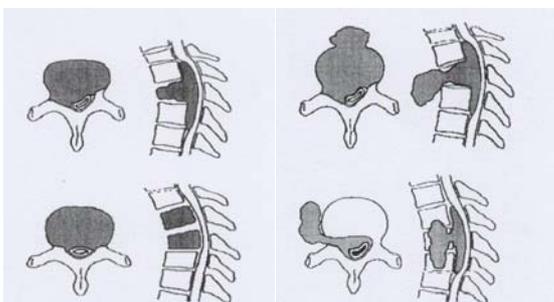


Figura 6: Mecanismos de producción de compresión medular

En cualquier caso, da lugar a una protusión de la masa tumoral en el canal medular. La presencia de esta masa produce la lesión de las células nerviosas de la médula espinal, ya sea por compresión directa de las fibras nerviosas o bien por compresión, desplazamiento y distorsión de las arterias espinales, éstasis venoso y edema de tipo vasogénico del segmento medular afecto. Todo ello provoca una isquemia que, en caso de ser lo suficientemente prolongada, produce lesiones medulares irreversibles^{32, 33,34}.

La sospecha diagnóstica es clínica y debe plantearse ante todo paciente neoplásico que presenta parestesias o parestias de cualquier extremidad. La sintomatología suele ser insidiosa, el dolor es el síntoma principal y el más frecuente, aparece en el 95% de los casos, precede, aunque no siempre, a las alteraciones motoras y sensitivas. En la columna cervical y lumbar el dolor es el síntoma inicial en el 70-95% de los casos, suele presentarse de forma radicular y local, mientras que en la región dorsal suele ser más radicular que local y suele estar cercano al sitio de la compresión medular. El dolor local es normalmente constante, punzante, sordo y progresivo, aumenta en decúbito, con las maniobras de Valsalva y con los movimientos. El dolor radicular se localiza entre uno o dos niveles del cuerpo vertebral afecto, es intermitente y lancinante.

La sintomatología neurológica es el segundo síntoma más frecuente en la compresión medular tras el dolor, está presente en el 80% de los pacientes, el examen neurológico cuidadoso normalmente identifica el nivel neurológico y establece el diagnóstico. El

intervalo de tiempo medio entre la aparición del dolor y la sintomatología neurológica es muy variable, suele ser de semanas, aunque en ocasiones puede ser de un día a años. Los signos neurológicos evolucionan rápidamente una vez establecidos, y en todos los casos si no se trata se produce una paraplejia o tetraplejia en función de la localización de la compresión epidural, que una vez establecida es irreversible y se sigue de una disminución de la supervivencia por la morbilidad que produce.

La compresión medular se considera una urgencia oncológica. El tumor primario que se asocia a esta grave complicación con más frecuencia es el cáncer de mama, pulmón y próstata, aunque según Stark³⁵ en su revisión el cáncer de pulmón la presenta en el 33% de los casos, seguido del cáncer de mama con el 28%, como puede verse en la Tabla 2. La localización más frecuente de la compresión epidural es la columna dorsal (70%), seguida por la lumbo-sacra (20%) y la cervical 10%.

Tipo de neoplasia	%
Pulmón	33%
Mama	28%
Otros	25%
Neoplasia de origen desconocido	14%

Tabla 2: Etiología de la compresión medular.

El diagnóstico de la compresión medular debe ser rápido para poder establecer un tratamiento lo más urgente posible. La resonancia nuclear magnética (RNM) es tan fiable como la mielografía y menos agresiva y molesta. Las imágenes que ofrece son tan buenas o incluso mejores que las obtenidas con la tomografía axial computarizada (TC) y además permite visualizar toda la columna en un corte longitudinal, hecho que con la TC es imposible. Por todo ello ha reemplazado a estas técnicas considerándose

actualmente el procedimiento de elección en la evaluación de los tumores espinales (Figura 7).



Figura 7: RNM Compresión medular.

A pesar de los avances en la precisión diagnóstica de las exploraciones radiológicas y en la atención clínica a los signos y síntomas neurológicos iniciales, el diagnóstico de compresión medular, en un alto porcentaje de pacientes, sigue siendo muy tardío. La pérdida de deambulación, objetivo esencial a valorar ante el diagnóstico de compresión medular, sucede en la mitad de los casos. El hecho de que la compresión epidural vaya usualmente precedida de dolor vertebral, sugiere la posibilidad de un diagnóstico más precoz ^{36, 37, 38, 39}.

El tratamiento óptimo de la compresión medular sigue siendo controvertido. Las dos opciones terapéuticas son la cirugía y la irradiación junto a la administración de corticoides a dosis altas. En el estudio aleatorizado realizado por Regine et al⁴⁰, en que se compara la descompresión medular quirúrgica más radioterapia versus radioterapia sola se concluye a favor del tratamiento combinado. En la práctica diaria se decide una u otra en función de las circunstancias específicas individuales de cada paciente. La cirugía se reserva para aquellos casos que presentan inestabilidad de la columna, se desconoce el tumor primario, hay una recidiva postirradiación o cuando se

detecta progresión durante la irradiación, en el resto de los casos el tratamiento suele ser la radioterapia⁴¹. El volumen a irradiar lo constituye la vértebra afecta con un margen de seguridad que incluya una o varias vértebras por encima y por debajo. El esquema y la dosis óptima son controvertidos, existen estudios que comparan diferentes esquemas con resultados similares^{42, 43, 44}, en general la dosis suele ser de 30 Gy a 300 cGy por fracción. Los estudios antes mencionados concluyen que el fraccionamiento y el esquema de radioterapia utilizado no son factores que influye en el resultado, sin embargo sí son factores pronósticos en cuanto a la recuperación neurológica, el tumor primario, el tiempo de duración del déficit neurológico antes de la radioterapia y el estatus neurológico antes del tratamiento. La quimioterapia puede ser utilizada en pacientes con tumores quimiosensibles como los linfomas.

Algunos autores⁴⁵ han investigado el resultado funcional en pacientes con compresión medular realizando cirugía seguida de un implante de I¹²⁵, observando que este tratamiento es bien tolerado y obteniendo buenos resultados en cuanto a duración del control local y funcional, concluyendo que hay que ser agresivos en casos seleccionados de pacientes con compresión medular.

Algunos pacientes desarrollan recurrencias de los síntomas neurológicos, el tiempo medio de recurrencia tras la radioterapia es entre 14 y 47 semanas. En pacientes con expectativa de vida larga y que presenten recidiva de la compresión medular actualmente pueden reirradiarse con IMRT con buenos resultados⁴⁶.

El objetivo del tratamiento es mantener la deambulación. Los factores pronósticos más importantes son: estado neurológico motor pretratamiento, grado de compresión medular, intervalo de tiempo entre la aparición de los trastornos sensitivos, motores y el tratamiento, radiosensibilidad y presencia de colapso vertebral, siendo los más importantes de ellos en cuanto a la recuperación funcional: el grado de déficit motor pretratamiento y el intervalo de tiempo entre la primera manifestación clínica y el inicio del tratamiento⁴⁷. Debe establecerse el diagnóstico e iniciar el tratamiento cuanto antes, ya que pasadas 72 horas del inicio de la sintomatología la recuperación funcional es prácticamente nula.

Fracturas patológicas

Las fracturas patológicas son una complicación cada vez más frecuente en los pacientes con cáncer dado el aumento de la supervivencia de los mismos. La probabilidad de desarrollar fracturas patológicas se incrementa con el tiempo de evolución y la esperanza de vida del paciente⁴⁸. Se producen en el 20% de los pacientes con metástasis, sobre todo en aquellos diagnosticados de una neoplasia formadora de lesiones osteolíticas. Se asocian al mieloma múltiple y cáncer de mama con mayor frecuencia que en el resto de los tumores y se localizan con frecuencia en los huesos largos, sobre todo en el fémur. Anatómicamente, las regiones que presentan mayor riesgo de fractura patológica con repercusión funcional son: cuerpos vertebrales lumbares, dorsales, y cervicales, por orden de frecuencia; región subtrocantérea del fémur, cuello y cabeza del fémur, epífisis y metáfisis proximales del humero.

Debe existir una destrucción ósea próxima al 50% para que una metástasis ósea sea visible radiológicamente. Se considera que un hueso corre peligro de fractura cuando se afecta más del 50% de la cortical y es máximo al llegar al 75%. En la última década, la aparición de nuevos métodos como tomografía por emisión de positrones (PET), y la generalización de la RNM, han permitido no sólo un diagnóstico más precoz, sino una mejor planificación quirúrgica.

La aparición de fracturas óseas produce un efecto devastador para el paciente, supone una frontera en la enfermedad hasta ese momento controlada física y psíquicamente. Ocasiona dolor intenso, impotencia funcional con la disminución de la autonomía del paciente y de la calidad de vida. Por ello, es importante el diagnóstico precoz y la aplicación de tratamientos adecuados con especialistas en ortopedia, así como el tratamiento multidisciplinar con los oncólogos médico y radioterapeuta.

El objetivo primordial ante una fractura establecida o ante una metástasis con riesgo inminente de fractura es la mejoría o la desaparición del dolor, una rápida recuperación funcional, y una estancia corta en el hospital. El tratamiento preventivo de una fractura es, sin duda, técnicamente más sencillo que el de una fractura ya establecida, produce menor trauma quirúrgico, menor pérdida hemática, y el paciente

presenta mejor estado general. Los criterios de riesgo de fractura siguen siendo controvertidos. Así, Harrington⁴⁹ en 1976 estableció unos criterios de fijación profiláctica: destrucción de la cortical mayor del 50%, lesión mayor de 2,5 cm en el fémur, avulsión del trocánter menor, dolor persistente tras la radioterapia. Keene⁵⁰ por su parte no encuentra relación entre el tamaño de la lesión y la fractura, el dolor tampoco para él es un parámetro fiable. Aunque la intensidad del dolor no está directamente relacionada con el riesgo de fractura, parece ser que el aumento del dolor relacionado con los movimientos sugiere riesgo de fractura. Por todo ello Mirels^{51, 52} ha propuesto un baremo sobre criterios clínicos y radiológicos que relacionan la localización, dolor, lesión, tamaño de la misma (Tabla 3).

Factores	1	2	3
Localización	Miembro superior	Miembro inferior	Intertrocantéreo
Dolor	Leve	Moderado	Severo
Lesión	Blástica	Mixta	Lítica
Tamaño	<1/3 cortical	>1/3 cortical	2/3 cortical

Tabla 3: Criterios de Mirels para el riesgo de fractura

Puntuaciones superiores a 8 serán indicación de estabilización profiláctica, puntuaciones inferiores a 7 permitirán considerar tratamientos alternativos⁵³. En la práctica diaria la aplicación de la escala de Mirels es una guía para seleccionar los pacientes que precisan fijación profiláctica. Asimismo el grupo de Dutch⁵⁴ también aconseja fijación quirúrgica en las lesiones de los huesos largos que afectan más de 30 mm de la cortical antes de realizar radioterapia para minimizar el riesgo de fracturas. Por consiguiente, ante una fractura o una metástasis ósea con riesgo de fractura, el tratamiento de elección es la cirugía a menos que exista contraindicación médica o el estado general del paciente no lo permita⁵⁵.

Para disminuir el riesgo de diseminación tumoral a lo largo del hueso, producida por la cirugía, siempre se procederá a la irradiación posterior. En cualquier caso, antes de realizar un tratamiento quirúrgico debe realizarse un estudio óseo (gammagrafía ósea) para valorar el grado de la lesión y el número de huesos afectados. Las técnicas quirúrgicas para la estabilización de las fracturas patológicas o para la profilaxis de las mismas deben individualizarse en función del área afectada, de la calidad del hueso afecto, y de las estructuras vecinas. Así pues, si se trata de fracturas de huesos largos, que ocurren más comúnmente en el fémur y el húmero, la técnica utilizada suele ser la fijación interna intramedular que no se acompaña de complicaciones. Por el contrario las fracturas que afectan el acetábulo requieren reconstrucción mediante la colocación de una prótesis con un incremento de morbilidad y complicaciones. Con el tratamiento quirúrgico se obtiene control del dolor en el 90% de los pacientes tratados y un porcentaje similar recuperarán la movilidad⁵⁶. Por esta razón, el diagnóstico precoz de las fracturas es importante para su posterior rehabilitación. En las fracturas espinales debe realizarse una descompresión en el caso de daño neurológico progresivo, o bien estabilización cuando la lesión así lo requiera⁵⁷. Estas técnicas quirúrgicas no contraindican nunca la radioterapia de consolidación posterior^{58, 59}. Más recientemente, se ha utilizado asociada a las técnicas descritas anteriormente o bien como único tratamiento la osteosíntesis con hueso cementado con buenos resultados en el control del dolor y la recuperación funcional^{60, 61}.

Las fracturas patológicas no son necesariamente una manifestación de una enfermedad terminal, ya que la esperanza de vida en pacientes con metástasis exclusivamente óseas suele ser de media 2 años, por ello, es importante diagnosticarla precozmente y establecer un tratamiento adecuado que mejore la calidad de vida y restablezca la movilidad.

Dolor

El dolor es el síntoma que con más frecuencia se asocia a las metástasis óseas, puede aparecer acompañando los cuadros clínicos descritos anteriormente o bien de forma aislada. Para el correcto enfoque del dolor asociado al cáncer es necesario considerarlo como una manifestación más de la enfermedad de base, por lo que se

debe diseñar un tratamiento multidisciplinar para controlar el síntoma además de la enfermedad y sus complicaciones, sin olvidar el entorno familiar y la situación psíquica del paciente.

El dolor no se puede definir, pero la aparición del mismo es el resultado individual y específico de la interrelación de los siguientes factores:

- a) Sensación física transmitida por el sistema nervioso nociceptivo.
- b) Estado psicoemocional del paciente, conocimiento de la verdad, miedos, ansiedad, depresión, creencias.
- c) Factores socioeconómicos, rol familiar, estado laboral, problemas económicos, asistencia deficitaria, abandono, soledad.

Por ello el dolor según la definición de la International Association for Study of Pain (IASP) es ***“una experiencia sensorial y emocional, asociada a una lesión real o potencial de algún tejido, o descrita en función de dicho daño”***⁶².

Según los estudios epidemiológicos entre un 70-90% de los pacientes diagnosticados de cáncer⁶³ lo sufren en algún momento de la evolución de la enfermedad. Es el síntoma más temido por los pacientes, y lo experimentan como una progresión de la enfermedad que les genera ansiedad y depresión. Es un problema importante tanto desde el punto de vista médico como psicosocial ya que un buen control del dolor mejora el estado de ánimo del paciente y su relación con la familia y el entorno.

La etiología multifactorial, la subjetividad y la variabilidad del dolor condicionan la dificultad de su manejo. Actualmente, con los medios terapéuticos a nuestro alcance, se puede controlar el dolor en el 85% de los casos, sólo se precisaran procedimientos invasivos en un 10 % de los casos y un 5% tendrá difícil solución⁶⁴.

Los mecanismos implicados en la patogenia del dolor se conocen sólo parcialmente y se basan en gran parte en estudios realizados en animales de experimentación con relación al dolor agudo por lesiones tisulares de tipo inflamatorio. El dolor en pacientes con cáncer se puede clasificar o explicar de tres maneras distintas:

1. Según su temporalidad.

La más sencilla, obedece a un patrón temporal diferenciando entre dolor crónico y agudo a partir del límite arbitrario de los 3 meses. Así el dolor crónico conlleva un cambio de carácter capacidad funcional calidad y estilo de vida, condiciones que debemos tener en cuenta y tratar el síntoma en su totalidad.

2. Según los mecanismos fisiopatológicos se distinguen básicamente dos tipos.

1- **Nociceptivo**: se origina en las estructuras somáticas (también conocido como dolor somático) se describe de carácter sordo, bien localizado, incisivo, pulsátil u opresivo. El ejemplo más característico es el dolor que acompaña a las metástasis óseas. El dolor que se origina en las vísceras (dolor visceral) es típicamente mordiente o cólico cuando se debe a la obstrucción de una víscera hueca, y sordo, agudo o pulsátil cuando se debe a la afectación de las cápsulas de los órganos o del mesenterio por ejemplo, dolor secundario a cáncer de páncreas o metástasis pulmonares o hepáticas. Ambos tipos de dolor se deben a la activación de los receptores nociceptivos cutáneos o de tejidos profundos, bien directamente o a través de la liberación de mediadores químicos que actúan sensibilizándolos.

2- **Neuropático**: también llamado por desafrenciación: es urente, quemante, paroxístico (como descargas eléctricas) o punzante. Es producido por una lesión del sistema nervioso central o periférico, normalmente por compresión o invasión. Cualquiera de estos tipos de dolor puede acompañarse de un dolor simpático mantenido severo, de carácter quemante, asociado a disestesias, cambios vasomotores y tróficos.

Aunque está clasificación ha sido cuestionada es indudable su utilidad clínica, a groso modo permite una primera distinción terapéutica entre dolor que responde a los opiáceos (nociceptivo) y dolor que no responde a los opiáceos (neuropático) Existe controversia sobre si la ausencia de respuesta en el segundo caso es absoluta o relativa, dependiente de la dosis. En cualquier caso, la mayoría de pacientes tienen dos o más tipos de dolor. Twycross⁶⁵ encontró que el 81% de los

enfermos oncológicos referían dos o más quejas distintas de dolor y el 34% de éstos más de tres tipos de dolor, por lo tanto, un analgésico opioide formará parte casi siempre de la pauta terapéutica.

3. Según su etiología.

Según la etiología del dolor este puede ser consecuencia directa del tumor, del tratamiento antineoplásico o no estar asociado ni al tumor ni al tratamiento. El dolor por efecto directo del tumor es el más frecuente y representa más de dos terceras partes de los casos, se debe a invasión ósea o del tejido nervioso por el tumor primitivo o por sus metástasis, invasión de vísceras huecas u oclusión arterial. Un 25% de pacientes experimentan dolor como consecuencia de la terapia antineoplásica y menos del 10% tiene dolor no relacionado con el tumor o su tratamiento⁶⁶ (Tabla 4).

Efecto directo del tumor	Asociado al tratamiento	No relacionado
Infiltración ósea	Cirugía	Aplastamiento vertebral
Infiltración partes blandas	Quimioterapia	Síndromes miofasciales
Infiltración nerviosa	Radioterapia	Neuropatía diabética
Infiltración visceral	Otras	Neuralgia postherpética

Tabla 4: Causas más frecuentes de dolor en el paciente oncológico.

Uno de los problemas frecuentes en el dolor crónico de los pacientes oncológicos es la exacerbación del dolor en momentos puntuales, independientemente de que el tratamiento del dolor de fondo sea correcto, lo que se ha acuñado con el término de *breakthrough pain*, que alude a accesos de dolor, generalmente agudo transitorio, e intenso, que se superponen al dolor basal. Según su etiología, las crisis de dolor irruptivo se pueden clasificar en tres tipos distintos. El primero y más frecuente es el denominado dolor irruptivo incidental, en el que existe una causa desencadenante clara (movimientos, acceso de tos...), el segundo tipo se denomina dolor irruptivo

espontáneo, y en él se desconoce la causa desencadenante, el tercero y último tipo de dolor irruptivo es por fallo final de dosis, secundario a un ajuste deficiente de la pauta posológica del tratamiento para el dolor persistente de base.

Su prevalencia no está clara, en un estudio observacional realizado en España⁶⁷ se reclutaron 397 pacientes afectados de cáncer que tenían controlado su dolor mediante opiáceos. Los resultados mostraron una prevalencia del dolor irruptivo en estos pacientes de un 4,1%, siendo el tipo más frecuente el incidental (52,9%), seguido del espontáneo (31,7%) y finalmente el menos frecuente, el tipo por fallo del final de dosis (15,4%).

La fisiopatología del dolor, concretamente en pacientes con metástasis óseas sin fracturas patológicas asociadas, es poco conocido y multifactorial, la presencia de dolor no se correlaciona ni con la localización de las metástasis, ni el número de ellas, ni con el sexo o edad del paciente. El dolor puede aparecer antes que aparezcan las lesiones en las radiografías, el estudio gammagráfico permite analizar el grado de diseminación ósea. La RNM es el método más sensible para detectar lesiones precoces especialmente en la columna vertebral.

En la aparición del dolor óseo están implicados varios mecanismos, las células tumorales producen destrucción ósea y dolor por la producción de factores que estimulan la actividad de los osteoclastos (PTH-like, TGF-alfa, TGF-beta, prostaglandinas y citoquinas), o bien mediante estimulación del sistema inmune y producción de modo indirecto de factores estimulantes de la actividad osteoclástica, con el consiguiente aumento de la resorción ósea con desestructuración de la integridad del hueso, lo que provoca una disminución de la densidad ósea y alteraciones arquitectónicas del esqueleto, además de la compresión de los nervios del periostio por la extensión del tumor o bien el atrapamiento de las terminaciones nerviosas por el crecimiento tumoral. Sin embargo, en algunos tumores como el cáncer de próstata existe estimulación de la actividad blástica (formación de hueso), con las mismas consecuencias que el caso anterior. Otras veces el dolor aparece por afectación de los tejidos blandos adyacentes a la estructura ósea, tal es el caso de la

compresión medular^{2, 4, 25, 68, 69, 70}, o bien puede ser secundario a las contracciones musculares asociadas.

Las metástasis óseas producen en definitiva dolor, que aparece gradualmente durante un periodo de semanas o meses y va aumentando de intensidad. Habitualmente se localiza en el área de las metástasis, es más frecuente por la noche y en las zonas que soportan peso. Se caracteriza por ser persistente progresivo en intensidad y aumenta con los movimientos o cambios de posición.

Controlar el dolor es una tarea difícil y representa una serie de problemas de manejo por las características temporales y subjetivas que no siempre pueden prevenirse. A pesar de que con los medios que disponemos actualmente es posible controlarlo en el 90% de los casos, un estudio realizado en pacientes oncológicos demuestra que el 42% de ellos no reciben un tratamiento adecuado⁷¹. Una de las causas del mal control radica en la mala valoración por parte del personal sanitario. Las características de este síntoma hacen que sólo podamos conocer el grado de dolor de forma indirecta a través de lo que nos indica el paciente, y esta apreciación del dolor esta influenciada por factores sociales, culturales, religiosos y psicológicos, lo que nos da una idea de la multidimensionalidad del mismo. El grado de dolor es muy distinto de una persona a otra, varía a lo largo del día en función del estado de ánimo, del grado de deterioro, de la actividad física que desarrolla y la capacidad funcional del paciente.

El objetivo de la evaluación inicial del dolor es: caracterizar su localización, intensidad y etiología. Sin un diagnóstico aproximado difícilmente lograremos un beneficio terapéutico. La historia clínica del dolor debe contar con:

- 1- Antecedentes personales y familiares.
- 2- Valoración de las características del dolor, fecha y forma de aparición, localización, descripción, perfil temporal, síntomas asociados, incapacidad y tratamientos previos efectuados, factores que provocan su exacerbación y mejoría.
- 3- Examen físico y exploraciones complementarias.

4- Evaluación de la extensión de la enfermedad.

5- Valoración subjetiva del dolor.

Existen varias escalas para la valoración correcta del dolor, métodos unidimensionales^{72, 73} y otros multidimensionales⁷⁴ que incluyen un cuestionario de calidad de vida. La mayoría de los autores recomiendan la entrevista clínica habitual completa, una historia clínica donde se refleja la intensidad del dolor, la localización etc., con una escala sencilla de valoración de la intensidad del dolor, lo más práctico es la utilización de la escala visual analógica o de las escalas categóricas numéricas (Figura 8). La documentación clara en la historia clínica de los valores obtenidos con estas escalas es uno de los principios aceptados como básicos para la valoración de la mejoría del control del dolor⁷⁵.

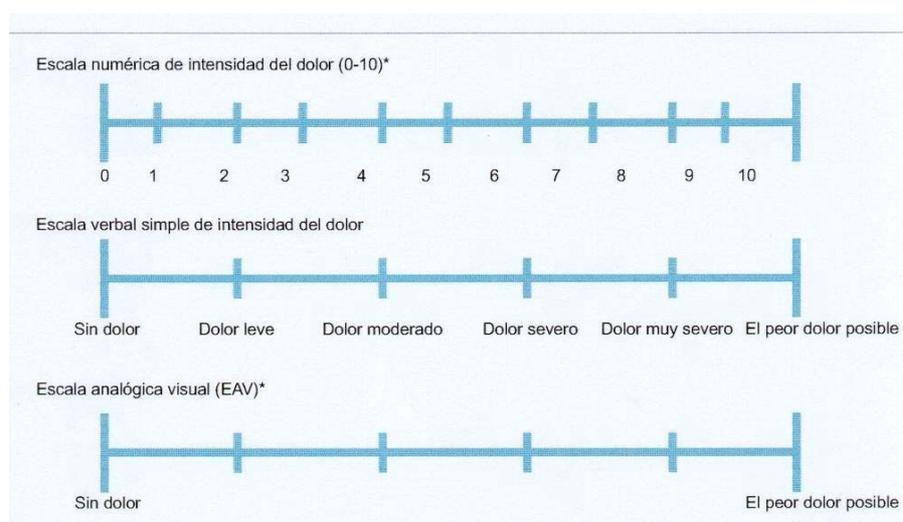


Figura 8: Escalas de valoración del dolor.

En un paciente con dolor crónico es importante la monitorización de los síntomas y una evaluación continua. Cambios en la presentación del dolor o nuevas formas de aparición obligan a modificar el plan de tratamiento. El dolor persistente indica la necesidad de considerar otras etiologías y alternativas terapéuticas.

La importancia de una evaluación correcta del dolor no deriva únicamente en su impacto claramente demostrado en el grado de control analgésico, sino también de su relevancia para la investigación clínica sobre nuevos tratamientos, para los estudios epidemiológicos y para el control de la calidad asistencial⁷⁶. Otro de los problemas que observamos en los estudios es la poca unanimidad a la hora de valorar la respuesta al dolor con los distintos tratamientos utilizados, especialmente en los estudios realizados con radioterapia donde se aplican distintos esquemas de tratamiento⁷⁷.

Tratamiento de las metástasis óseas

Una de las causas más frecuentes de dolor en el enfermo oncológico es la diseminación ósea. La incidencia de metástasis óseas varía entre el 23% y el 84% dependiendo del origen del tumor primario⁷⁸, aunque al menos el 80% de los pacientes con cáncer de mama, próstata o pulmón⁷⁹ las desarrollarán en el curso evolutivo de su enfermedad. Las metástasis óseas empeoran el pronóstico pero en algunos casos la evolución puede ser larga. El tiempo medio de supervivencia ante el diagnóstico de metástasis óseas es de aproximadamente dos años⁵⁹. El tratamiento del dolor óseo secundario a las metástasis está mal definido en general y especialmente el tratamiento con radiaciones, el cual es confuso por la variabilidad de los esquemas utilizados y los resultados obtenidos, así como la utilización de los parámetros para valorar el resultado⁷⁷.

En los pacientes con cáncer, el tratamiento de elección inicial ante una diseminación metastásica ósea, es siempre el sistémico con la finalidad de controlar la enfermedad de base, pero cuando la enfermedad se hace resistente a estos tratamientos la aplicación de segundas y terceras líneas son siempre menos eficaces con una toxicidad no despreciables. Por ello, en esta fase de la enfermedad, aunque no se trate de un paciente terminal, tiene poca probabilidad de revertir la enfermedad, y se deben habilitar tratamientos con la única finalidad de obtener mejoría de los síntomas y así mejorar la calidad de vida.

Así, para el control del dolor óseo metastático se puede utilizar la asociación de quimio-hormonoterapia; analgésicos mayores, menores y coadyuvantes; bifosfonatos;

radioterapia incluyendo los radioisótopos, técnicas invasivas según la indicación individualizada en cada caso; así como la cirugía, además de psicoterapia, ya que la percepción del dolor está influenciada por otros síntomas físicos y psicológicos e inquietudes sociales. Es importante el concepto de “dolor total”, definido por Saunders⁸⁰, aunque las intervenciones no farmacológicas nunca deben ser un sustituto del tratamiento analgésico del dolor, es indudable que la psicoterapia tiene un claro papel en su tratamiento. Es importante también la terapia ocupacional que puede ofrecer una mejoría de la movilidad al dar instrucciones ergonómicas y facilitar la adaptación. Por tanto, el tratamiento óptimo del dolor requiere una aproximación individual y un enfoque multidisciplinar.

Tratamiento sistémico antineoplásico

En el tratamiento sistémico de las metástasis óseas podemos incluir la quimioterapia, la hormonoterapia, y la inmunoterapia.

En los pacientes con cáncer, el tratamiento de elección inicial ante una diseminación ósea es siempre el tratamiento sistémico. La paliación con quimioterapia está indicada en los siguientes casos:

- 1- Carcinomas hormono-resistentes
- 2- Hipercalcemia
- 3- Infiltración de la médula espinal
- 4- Déficit neurológicos

El objetivo de la quimioterapia en las metástasis óseas incluye el control del dolor, estabilización de la enfermedad y la reducción de la morbilidad esquelética (fracturas patológicas). A pesar de obtener resultados satisfactorios con la utilización de quimioterapia, por ejemplo en un estudio realizado en el M. D. Anderson Cáncer Center⁸¹ con pacientes diagnosticadas de cáncer de mama que recibieron 5-fluoracilo, doxurubicina y ciclofosfamida observaron una respuesta completa de las lesiones metastásicas en el 18% de los casos y respuesta parcial en el 65%, su utilización en

pacientes terminales y dolor no está justificada por la toxicidad que ocasiona²⁵ y en la actualidad existen otros fármacos menos tóxicos con resultados similares o mejores.

La utilidad de la hormonoterapia como tratamiento paliativo está perfectamente establecida, sobre todo en los pacientes con enfermedad neoplásica hormonodependiente como el cáncer de próstata, mama y de endometrio⁸². El efecto de estos tratamientos se basa en hacer desaparecer el estímulo que producen las hormonas sobre algunas células tumorales, una vez demostrada su dependencia hormonal. Los tumores hormonodependientes cuando presentan metástasis óseas se asocian normalmente a una lenta progresión de la enfermedad con larga supervivencia.

La respuesta al tratamiento endocrino en el cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos es del 25-50%, la manipulación hormonal en el cáncer de próstata mejora el dolor en el 70% de los pacientes^{4, 25}. Dada la baja toxicidad de los tratamientos hormonales y su alta eficacia, comparados con la quimioterapia, el tratamiento endocrino suele ser la primera modalidad terapéutica en los tumores hormonodependientes. La utilización de uno u otro tipo de tratamiento hormonal depende de las enfermedades concomitantes, de los efectos secundarios que potencialmente pueden derivarse del mismo y del estado psicológico del paciente.

Cuando hay progresión de la enfermedad con el tratamiento hormonal, éste debe suspenderse y pasar a otra línea. El índice de respuesta suele descender hasta un 15% en tratamientos de segunda línea.

Analgésicos

Cuando la enfermedad se hace resistente al tratamiento antineoplásico y la clínica progresa, el paciente se convierte en un candidato a tratamiento paliativo, con la única finalidad de obtener mejoría de la sintomatología dolorosa y de la calidad de vida.

El uso de los analgésicos es fundamental para el control del dolor secundario a las metástasis óseas. Se basa en el uso simultáneo o sucesivo de una serie de tratamientos que deberán ajustarse a las necesidades de cada paciente. Su correcta

utilización consigue un alivio de la sintomatología en el 90% de los casos y se basa en una serie de principios:

1. Los medicamentos deben administrarse regularmente, aumentando la dosis gradualmente hasta que el paciente se encuentre bien. La dosis debe administrarse antes de que aparezca el dolor, las concentraciones plasmáticas son más estables, se reduce el riesgo de toxicidad y disminuye la tolerancia y adicción.
2. La vía de administración óptima es la oral, salvo en los casos de disfagia, vómitos u obstrucción del tracto digestivo, ya que al paciente le aumenta su grado de autonomía y en fármacos como la morfina que presentan una vida media larga permite reducir el número de tomas.
3. Las dosis deben individualizarse según la naturaleza y progresión de la enfermedad.
4. Usar la terapia escalonada (Figura 9). La OMS⁸³ recomienda el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o paracetamol solos, o combinados con opiáceos menores o mayores según el grado de dolor, y la administración de los mismos generalmente sigue las recomendaciones establecidas en la escalera analgésica revisada en 1996⁸⁴. Es decir: el escalón 1, pacientes con dolor leve, incluye el uso de AINES con o sin analgésico adyuvante, el escalón 2, pacientes con dolor moderado, opioides leves con o sin AINES y analgésico, y en el escalón 3, pacientes con dolor grave opioides fuerte con o sin AINES y analgésico. El analgésico adyuvante se define como un fármaco cuya indicación no es el dolor pero que en circunstancias específicas presentan una eficacia analgésica. La eficacia de esta escalera ha sido manifestada por las unidades de cuidados paliativos como demuestra la publicación de Sanz Ortiz y cols⁸⁵.
5. Sólo debe administrarse un analgésico de cada grupo al mismo tiempo. Su uso debe ser lo más simple posible (aunque puede estar indicada la asociación de paracetamol con AINE, nunca se deben asociar dos opiáceos).

6. Es importante detectar los tipos de dolor que puedan responder a tratamiento antitumoral, como la radioterapia en síndromes compresivos o infiltrativos como las metástasis óseas.



Figura 9: Escalera analgésica de la OMS.

Los AINES forman un grupo muy diverso desde el punto de vista estructural. Además de inhibir la ciclooxigenasa, y por lo tanto inhibiendo la formación de las prostaglandinas, tiene una acción directa central sobre los receptores nociceptivos espinales, produciendo un efecto analgésico significativo en una variedad amplia de dolores, siendo por lo tanto fármacos a tener en cuenta para el control del dolor de un enfermo con cáncer. La eficacia analgésica de los AINES en el dolor leve a moderado está ampliamente probada y por ello se ha sugerido su uso inicial y la introducción progresiva de los opiáceos. Eisenger y cols⁸⁶, en un metanálisis que recogen 25 ensayos clínicos, concluyen que estos fármacos disminuyen en un 60% la intensidad del dolor, teniendo en cuenta que la mayoría refiere un dolor moderado a intenso.

Si el dolor no se controla con AINES, es necesario subir un peldaño en la escalera analgésica e introducir los opiáceos débiles. El prototipo de este grupo es la codeína, un derivado de la morfina con menor potencia analgésica, menor techo terapéutico, menor acción depresora del SNC y muy poca capacidad de inducir farmacodependencia. Es un excelente analgésico para dolores medios o moderados, bien sola o asociada a otros analgésicos. Existen formas de liberación retardada como la hidrocodeína. Otros opiáceos débiles son el dextropropoxifeno y el tramadol. Los opiáceos son el segundo escalón recomendado por la OMS, se asocian a los AINES

con dos objetivos, primero para lograr mejorar el dolor y en segundo lugar para disminuir la dosis de los opiáceos y los efectos secundarios.

Los analgésicos potentes son la base del tratamiento de los dolores moderados a intensos del cáncer. La morfina es el principal alcaloide natural del opio. Es el tercer peldaño de la escalera de la OMS, es de fácil administración y proporciona un alivio eficaz del dolor en la mayoría de los casos. No tiene techo terapéutico y tiene efectos secundarios no despreciables como náuseas y vómitos, somnolencia, estreñimiento y mareos, los cuales establecen el límite de la dosis. Se puede administrar por vía oral, subcutánea, endovenosa, intramuscular y rectal. Otros opiáceos que pueden utilizarse son la pentazocina, buprenorfina y metadona, éste último se considera un fármaco de segunda línea por ser compleja su utilización y producir sedación más intensa que la morfina^{4, 66, 70}.

Recientemente han aparecido en el mercado otros opiáceos altamente liposolubles como el fentanilo en su nueva forma de administración en parches transdérmicos, como un sistema eficaz de absorción de opiáceos. Su utilidad es clara en pacientes que no toleran la vía oral y pacientes poco colaboradores con fluctuaciones en la toma de la dosis^{87, 88}.

El tratamiento del dolor irruptivo incluye la adición de medicación oral o parenteral denominada “de rescate” al régimen analgésico para el tratamiento del dolor de base. Se utiliza generalmente un agente de corta duración que presente rapidez de inicio de su acción. Actualmente se ha desarrollado específicamente una nueva fórmula opióide, el citrato de fentanilo oral transmucoso para el tratamiento de este tipo de crisis de dolor. Se absorbe rápidamente a través de la mucosa oral y produce una analgesia en 5-10 minutos y es de corta duración. Su acción es similar a la morfina intravenosa sin ser una vía cruenta para el paciente, por lo que es una alternativa a tener en cuenta^{89, 90}.

Los analgésicos pueden asociarse a otros fármacos coadyuvantes que se pueden usar en todos los escalones sin ser analgésicos “per se”. La OMS recomienda su uso para el tratamiento del dolor por cáncer para tratar los efectos colaterales de los opiáceos, o los síntomas asociados al dolor. Estos fármacos los podemos clasificar en

psicotropos (neurolépticos, ansiolíticos, antidepresivos, psicoestimulantes y anticonvulsivantes) antiespasmódicos, antagonistas de catecolaminas, anestésicos locales, antieméticos, corticoides, calcitonina y agonistas adrenérgicos.

Bifosfonatos

En los últimos años se dispone de un nuevo grupo de sustancias, los bifosfonatos que influyen directamente en el metabolismo del hueso. Su mecanismo de acción se basa en un bloqueo del catabolismo de los cristales de hidroxapatita, probablemente a través de la influencia directa sobre la actividad de los osteoclastos, de ahí su actividad en la metástasis osteolíticas, demostrada sobre todo en el cáncer de mama y el mieloma^{91, 92}, aunque también en otros tumores sólidos^{93, 94}. Estudios recientes demuestran que favorecen la diferenciación de los osteoclastos a partir de las células precursoras y aceleran la apoptosis⁹⁵. También se han mostrado efectivos en las metástasis osteoblásticas del cáncer de próstata, este mecanismo se explicaría por la íntima relación que existe entre el catabolismo y el anabolismo del hueso. Los osteoclastos participan en cualquier proceso transformativo del hueso y algunos estudios demuestran que el clodronato actúa sobre los osteoblastos, que son los responsables de la formación ósea^{96, 97}.

Los bifosfonatos de primera generación son el clodronato y el etidronato, de segunda generación el tiludronato y el pamidronato, y de la tercera generación ibandronato y el zoledronato. Los fármacos de última generación tienen un efecto principalmente antirresortivo y se prescriben en cantidades menores que los de primera generación. La reabsorción intestinal de todos los bifosfonatos es escasa, sólo un 1-5% de la dosis administrada se absorbe, el calcio y el hierro inhiben su reabsorción, por lo que no deben administrarse con las comidas. Un 30-60% de la cantidad absorbida se almacena en el hueso, mientras que el resto se elimina sin modificar en unas 24 horas a través de la orina y de las heces. Los que se almacenan en el hueso tiene una semivida de meses o años. Las dosis altas o continuadas pueden producir alteraciones de la mineralización sobre todo osteomalacia. El desarrollo de bifosfonatos nuevos más potentes y con menos efectos secundarios hace que estos

fármacos sean una alternativa terapéutica en los trastornos malignos de los huesos. Los más estudiados son el clodronato y el pamidronato.

El clodronato se puede administrar por vía endovenosa y por vía oral, disminuye el número de episodios de hipercalcemia y el porcentaje de nuevas lesiones y fracturas patológicas. Ha sido demostrada su eficacia en las metástasis óseas secundarias al cáncer de próstata con pocos efectos secundarios. Mejoría del dolor en el 70% de los casos, pero no se ha observado una disminución de las necesidades analgésicas⁹⁶.

El pamidronato es el más potente bifosfonato de la segunda generación. Se administra por vía endovenosa a dosis de 90 mg cada cuatro semanas y produce un efecto analgésico en el 30-50% de los pacientes, disminuye significativamente las necesidades analgésicas diarias en los estudios realizados con pacientes diagnosticadas de cáncer de mama⁹⁸, produce una disminución de la incidencia de las fracturas patológicas y mejora los parámetros de la resorción ósea demostrados en estudios multicéntricos y aleatorizados³⁰. Debido a su pobre absorción por vía oral, por la poca biodisponibilidad que presenta, y a los efectos adversos que produce, como reacciones gastrointestinales, deterioro de la función renal, anemia, alteraciones electrolíticas, fiebre, mialgias que se registran en un 8 % de los pacientes, su uso por esta vía es limitado. Puede ser útil su asociación con quimioterapia u hormonoterapia produciendo una disminución significativa de las complicaciones de las metástasis óseas⁹⁹.

El pamidronato y el clodronato son los dos más utilizados en oncología, pero nuevos compuestos como el zoledronato, ibandronato, aledronato, risedronato, tiludronato se están introduciendo con mayor afinidad por el hueso y menos efectos adversos. El zoledronato y el ibandronato son los más potentes bifosfonatos desarrollados en la clínica. Estudios realizados demuestran que son efectivos con dosis menores y son útiles en la hipercalcemia y en la prevención de complicaciones secundarias a las metástasis^{2, 100, 101}.

El efecto antiálgico de los bifosfonatos se produce a la semana de la administración del fármaco y se mantiene alrededor de 6 meses. Se obtienen respuestas al dolor entre el 70%-80% de los pacientes según diversos autores y una de las ventajas del

uso de estos medicamentos es que se pueden asociar a otros tratamientos, como quimioterapia y radioterapia.

En definitiva, el uso de los bifosfonatos produce una mejoría clara de sintomatología dolorosa, además de una mejoría significativa de la evolución de la enfermedad ósea sintomática, en comparación a los pacientes que no reciben este tratamiento, y su uso debe contemplarse en enfermedad ósea metastásica.

Técnicas invasivas

Las técnicas invasivas en el dolor por cáncer no tienen un papel definido, pueden usarse como adyuvante en el tratamiento del dolor, pero son un tratamiento de último recurso, sólo cuando fallan las otras alternativas, no deben usarse como único tratamiento. Estas maniobras intervencionistas han sido integradas en la estrategia de la OMS y han dado lugar a lo que hoy se denomina escalera analgésica modificada de la OMS, que consta de cinco peldaños analgésicos¹⁰². Antes de aplicarlas debe realizarse una evaluación detallada de la enfermedad, de la progresión del dolor, esperanza de vida, edad, riesgos asociados y habilidad del médico especialista. Todos estos factores son determinantes en la decisión de la aplicación de cualquier técnica invasiva.

Las más utilizadas son:

1. **Bloqueo de un nervio periférico** que puede usarse en casos de un dolor localizado asociado a metástasis ósea. Mejoran el dolor y disminuyen las necesidades de analgesia, con la consiguiente disminución de los efectos secundarios. Puede ser bloqueo de nervios periféricos, intercostales, intrapleurítico, paravertebral etc., o bien bloqueo central, subaracnoideo, epidural con opioides o anestésicos locales.
2. **Neurolisis** que es el proceso neurodestrutivo indicado en pacientes con esperanza de vida corta y con dolor intratable por terapias convencionales. Es el tratamiento invasivo más agresivo utilizado en pacientes con dolor grave. La destrucción neuronal no es permanente y a la regeneración nerviosa se le

asocia la contribución de los nervios vecinos, lo cual hace que el resultado analgésico de la neurolisis sea en ocasiones poco satisfactorio. La técnica de la neurolisis se aplica en los casos extremos, debe existir un cuidadoso control y seguimiento del dolor y las complicaciones del tratamiento. Incluye entre otros la neurolisis del trigémino, plexo ciático, plexo hipogástrico, superior, subaracnoideo, epidural, cordotomías percutáneas y ablación pituitaria. La cordotomía unilateral es la interrupción del tracto espinotalámico ascendente por radiofrecuencia. Se usa en lesiones óseas unilaterales por debajo de C5, se controla el dolor en el 59-96% de los casos, pero la mortalidad de este procedimiento es alta, y los efectos secundarios como paresias permanentes o temporales son de un 20% y 80% respectivamente. La ablación pituitaria se usa en pacientes con diseminación metastásica de tumores hormono-dependientes, consigue la analgésica en el 94%, con una mortalidad del 26%. Las complicaciones como meningitis, cefalea, alteraciones visuales, diabetes insípida, alteraciones hipotalámicas no son raras.

Hay que destacar que ninguna disciplina médica puede por sí sola controlar el dolor, se trata de un manejo multidisciplinar, interdisciplinar y multimodal combinando tratamientos paliativos, quirúrgicos, (operaciones anatómicas, descompresiones, estabilización espinal) así como técnicas destructivas rinotomías, mielotomías, cordotomías, tractotomías y técnicas de terapia ocupacional, medidas físico-ortopédicas, técnicas cognitivas-conductuales cuyos objetivos comunes son procurar una mayor calidad de vida al paciente.

Cirugía

La cirugía, a diferencia de estas técnicas antes descritas, después de 30 años ha encontrado su lugar en el arsenal terapéutico de las metástasis óseas. Con la cirugía se pretende disminuir sensiblemente el dolor causado por el tumor, pero sobre todo por la posible fractura patológica, asegurar una mejor calidad de vida, y mayor tiempo de supervivencia, teniendo en cuenta que las complicaciones que se derivan de las fracturas empeoran el pronóstico por la morbilidad que ocasionan.

En las metástasis localizadas de la columna vertebral, las intervenciones quirúrgicas consisten en la descompresión de la médula ósea, seguida de una técnica de consolidación (Figura 10).

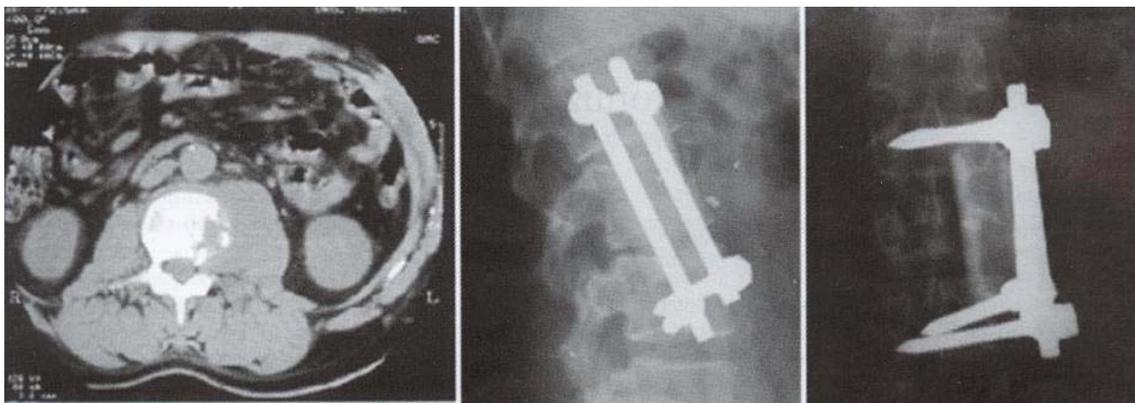


Figura10: Metástasis vertebrales.

La vertebroplastia, que es la inyección de un cemento para estabilizar la columna, es un tratamiento de referencia de los hemangiomas y ha sido ampliamente utilizada en el tratamiento de las vértebras osteoporóticas. Su utilización en las metástasis vertebrales es reciente, produce un efecto antiálgico de inmediato y este tratamiento no excluye la administración de radioterapia posterior. La indicación ideal de esta técnica es la presencia de una metástasis osteolítica en el cuerpo vertebral sin invasión epidural, que ocasiona dolor radicular invalidante, que no cede con analgésicos habituales mayores confinando el paciente en la cama. Tiene una eficacia antiálgica del 70%, con consolidación vertebral permitiendo la carga a las 24 horas del acto quirúrgico. Representa un método paliativo siendo su efecto principal el antiálgico por consolidación, pero debe indicarse en el contexto de una discusión multidisciplinar que incluyen otros métodos terapéuticos paliativos¹⁰³.

Tras la cirugía de la columna vertebral las intervenciones en el acetábulo son las más frecuentes, el tratamiento de elección es la artroplastia con prótesis totales de cadera cementadas, a menudo junto con técnicas de reconstrucción debido a la gran pérdida de hueso. Las lesiones en las paredes medial y lateral del acetábulo se refuerzan con clavos de Steinmann. En ocasiones, en lesiones muy grandes, una solución es la artroplastia en silla de montar. En lesiones pélvicas en pacientes con buen pronóstico

se usan implantes masivos de hemipelvis o aloinjertos. Son tratamientos de gran dificultad técnica y con un alto índice de complicaciones.

En las lesiones metafiso-diafisarias de los huesos largos, la técnica más usada es el enclavado intramedular con clavos cerrojados, con resultados excelentes. Estos clavos permiten estabilizar la totalidad del hueso salvo la zona epifisaria, mediante una técnica cerrada, sin abordar el foco de fractura, evitando la pérdida hemática en un paciente ya deteriorado. Al no existir herida quirúrgica en el foco metastático, se puede realizar radioterapia postoperatoria precoz. Las lesiones epifisarias más frecuentes son las del cuello del fémur, produciéndose una fractura subcapital. Una prótesis parcial cementada de cadera puede resolver el problema, permitiendo el apoyo inmediato y buen control del dolor. Lesiones más extensas distalmente pueden requerir prótesis de vástago largo. Del mismo modo las lesiones en la cabeza del húmero pueden ser tratadas mediante prótesis cementadas de hombro (Figura 11).

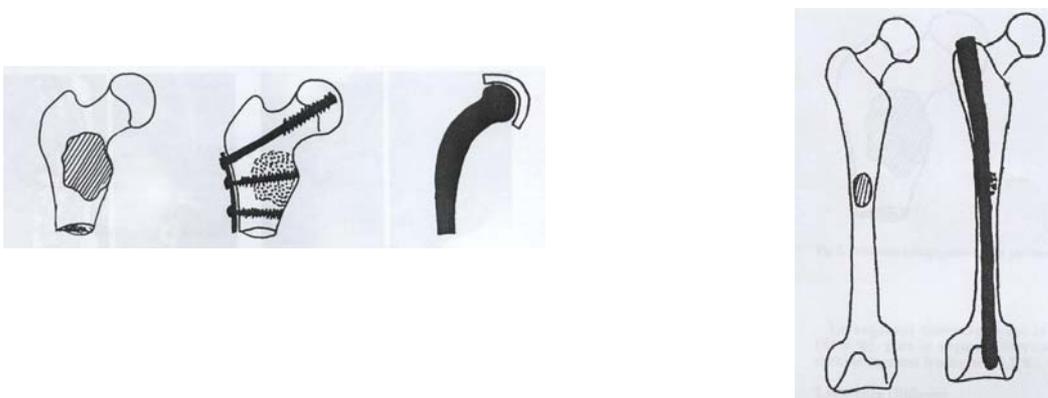


Figura 11: Tratamiento quirúrgico de metástasis de huesos largos

Radioterapia

La radioterapia tiene un efecto antiálgico, ampliamente reconocido en el campo de la paliación de las metástasis óseas. Sin embargo, a pesar de que el uso de las radiaciones se remonta a principios de siglo, todavía no disponemos de una pauta de elección de tipo general, y menos para cada tipo de tumor y localización. Por ello, y a la espera de datos y resultados concluyentes, se utilizan muchos esquemas de tratamiento que comprenden desde pautas largas a esquemas concentrados.

El mecanismo de acción de las radiaciones como medio antiálgico no está del todo establecido, en primer lugar sus efectos se relacionan con un fenómeno puramente mecánico: la disminución de la masa tumoral descomprimiría el periostio y las terminaciones nerviosas, disminuyendo el dolor¹⁰⁴. Sin embargo, este mecanismo no explica la desaparición del dolor a las 24 horas de administrar una dosis única de 6 u 8 Gy con un campo de irradiación grande, como ocurre tras la irradiación hemicorporal, o bien tras la administración de una dosis única de 8 Gy a un volumen más localizado¹⁰⁵. Para explicar esta acción de la radioterapia, se han involucrado otros mecanismos, como es la liberación de sustancias químicas y factores inmunológicos, tales como prostaglandina E, e inhibidores de las PG relacionadas con el dolor¹⁰⁴. Algunos estudios han demostrado una relación entre el efecto antiálgico, la radiosensibilidad tumoral y la dosis de irradiación¹⁰⁶. Sin embargo, otros^{107, 3} sugieren que el efecto antiálgico es independiente de la radiosensibilidad y, por tanto, del efecto biológico que se produce por la muerte celular tumoral.

El objetivo del tratamiento de las metástasis óseas con radiaciones ionizantes es triple; mejoría del dolor, prevención de las fracturas patológicas que se asocian a las lesiones osteolíticas de los huesos largos y, en las metástasis vertebrales, evitar la compresión medular por invasión del espacio epidural.

Las radiaciones ionizantes se pueden administrar mediante la infusión endovenosa de un isótopo radioactivo que se fija selectivamente al hueso, o bien a través de radioterapia externa a grandes volúmenes orgánicos, con técnicas especiales tales como la irradiación hemicorporal, en la que se incluye todo un hemicuerpo en el mismo

campo de irradiación, o bien irradiando exclusivamente volúmenes pequeños dolorosos (forma clásica).

Radioisótopos

La administración de fármacos radioactivos con finalidad paliativa del dolor óseo consiste en la inyección endovenosa de radioisótopos que se fijan selectivamente al tejido óseo. Se inició con el uso de fosforo-32 para el tratamiento de las metástasis del cáncer de mama y de próstata, con la finalidad de tratar a pacientes con varias localizaciones dolorosas. La administración sistémica de una sustancia radioactiva tiene el potencial de tratar múltiples metástasis de manera simultánea. Los radioisótopos se caracterizan por su afinidad por los huesos, en especial por las áreas en remodelación y por presentar baja radiación, son emisores beta¹⁰⁸. Hasta ahora se han utilizado el Estroncio 89, el Renio 186 y el Samario 153 con unos resultados alentadores, con respuestas que varían de dos a doce meses de alivio del dolor¹⁰⁹. Estos fármacos se han usado combinados con otras modalidades terapéuticas, como la irradiación hemicorporal, irradiación local, bifosfonatos, o la administración de citostáticos como el cisplatino^{110, 111}.

Son elementos radiactivos que se fijan selectivamente al hueso, por tener una estructura electrónica similar al calcio. Son emisores beta, lo que significa que tiene un radio de acción de pocos milímetros, y con una vida media corta. Estas características físicas los hacen aptos para ser administrados por vía endovenosa. Para su aplicación, el único inconveniente son las medidas de radioprotección que precisan, ya que se trata de fármacos que se eliminan por vía renal, y hay que tratar la orina de estos pacientes como residuo radioactivo. Por este motivo, los pacientes deben permanecer ingresados durante 24 horas, y el fármaco se debe almacenar en gammacámara.

El objetivo de la administración de radioisótopos es la mejoría del dolor, disminuir las necesidades de analgesia, mejorar la calidad de vida y la movilidad. Más de la mitad de los pacientes tratados alcanzan estos objetivos. Está indicado administrarlos en pacientes con dolores óseos múltiples secundarios a metástasis óseas, con un índice de Karnofsky mayor o igual a 60, que no responden a los opiáceos o necesitan cada

vez dosis mayores, así como aquellos pacientes con recurrencia del dolor tras la radioterapia. Está contraindicado en los pacientes con metástasis óseas con extensión a partes blandas, índice de Karnofsky menor de 50, con una reserva medular pobre, plaquetas por debajo de 60.000, coagulación vascular diseminada, quimioterapia mielosupresora o irradiación hemicorporal dos meses antes.

El Fósforo-32 es un radioisótopo utilizado en pacientes con metástasis óseas, tiene una vida media 14,3 días y un máximo de energía beta de 1,71 MeV, aunque demostró ser eficaz en el tratamiento del dolor óseo con tasas de respuestas del 60-80%, ha sido postergado debido a su alta toxicidad hematológica, y a la aparición de otros radiofármacos con similar eficacia y menor toxicidad. Otros radioisótopos utilizados son el Renio-188 y el Renio-186 con reducción del dolor superior al 50% y menor toxicidad hematológica. No se utilizan habitualmente en nuestro medio por el alto coste económico.

El radioisótopo más utilizado es el Estroncio 89, es un emisor beta puro con una vida media de 50,5 días, con una energía de 1,46 MeV, del que se administra una dosis única de 150 MBq. Se elimina por vía renal. Se han publicado diversos trabajos que estudian la utilidad clínica del Estroncio.^{112, 113}. La respuesta aparece a los 15 días de administrado el fármaco, con una duración media de 6 meses. El porcentaje de pacientes que refieren mejoría del dolor se cifra alrededor del 80%^{114, 115, 116}, cifras similares a las obtenidas con la irradiación hemicorporal. Los mejores resultados se han obtenido en pacientes con cáncer de próstata, aunque también responden bien las metástasis del cáncer de mama y, en general, las metástasis osteoblásticas^{117, 118}.

La toxicidad más destacable es la hematológica, se sabe que es dosis dependiente y se provoca por la supresión de la hematopoyesis medular debido a su prolongada vida media (más de 50 días). En pacientes tratados con dosis de 3-4 mCi el efecto hematológico más frecuente es la trombopenia con un descenso del 30-70% de las cifras previas, que ocurre en el 70-80% de los casos a las 4-8 semanas de la inyección, y en el 10 % es de grado IV. Otros efectos son la leucopenia, con un descenso del 20% sobre el número de leucocitos previos al tratamiento, o la anemia aguda que precisa trasfusión hemática que puede suceder en un 12% al 15%. Esta

toxicidad es importante, dado que se administra a pacientes politratados con una reserva hematológica deficiente. Algunos autores, para obviar este problema, proponen identificar los pacientes con mayor riesgo de efectos secundarios hematológicos realizando una gammagrafía con leucocitos marcados con radioisótopos¹¹⁹.

También se ha demostrado que la utilización del estroncio en fases más precoces de la enfermedad mejora los resultados y reduce la aparición de nuevos focos dolorosos, pero no influye en la supervivencia. Porter y col¹²⁰, publicaron en 1993 un estudio aleatorizado y doble ciego en el que compararon la asociación de radioterapia local y administración de estroncio-89 *versus* radioterapia local más placebo, y observaron diferencias, aunque no significativas, entre ambos grupos a favor de la rama que se asoció estroncio-89, (76% vs 62%), encontrándose diferencias significativas en la aparición de nuevas localizaciones dolorosas, (59% vs 34%). Ben-Josef¹²¹ publicó la encuesta realizada a 2550 miembros de la Sociedad Americana de Tratamiento con Radioterapia y Oncología, acerca de sus preferencias a la hora de tratar las metástasis óseas dolorosas, y la mayoría optaron por el uso de radioterapia local en el sitio doloroso más la utilización de un radiofármaco para tratar las metástasis clínicamente ocultas, prevenir futuros puntos dolorosos, siendo el estroncio-89 el más utilizado.

El Samario-153^{122, 123} también está siendo utilizado en la actualidad, es un emisor beta y gamma, con una vida media de 46,3 horas, lo que condiciona menor toxicidad hematológica, produce mielotoxicidad transitoria, entre la segunda y sexta semana de carácter leve a moderado, recuperándose entre la octava y décima semana. Además al ser un emisor gamma, permite obtener imágenes y observar su distribución en sitios de actividad osteoclástica. Se obtiene mejoría sintomática en el 60-80% de los casos. Se debe ser cauteloso con el aumento de la actividad física asociada a una mejoría del dolor ya que predispone a fracturas patológicas y a compresión medular. En conclusión el Samario-153 es un agente seguro para el tratamiento del dolor óseo de origen metastático, aunque puede producir toxicidad hematológica transitoria especialmente en la serie plaquetar y neutrofilos¹²⁴.

Radioterapia externa

La radioterapia externa puede aplicarse a grandes volúmenes orgánicos con técnicas especiales como la irradiación hemicorporal, o bien localizada sobre volúmenes pequeños. La IHC es una técnica que permite la administración de una dosis eficaz a un volumen orgánico grande. El tratamiento de un solo hemicuerpo preserva una cantidad suficiente de tejido hemopoyético para satisfacer la demanda y repoblar la médula ósea irradiada. Según Loeffler y Puterbanh¹²⁵ esta técnica data de 1907, año en que Dessauer la utilizó en pacientes con enfermedad avanzada, pero cuyos resultados no se publicaron hasta 1923. Desde entonces ha sido ampliamente utilizada, no sólo como tratamiento paliativo, sino como tratamiento radical en ciertas neoplasias y de consolidación en otras¹²⁶.

La utilización de esta modalidad de tratamiento en las unidades radiantes actuales, requiere una dosimetría física previa para cada instalación. En efecto, las unidades están diseñadas para realizar tratamientos loco-regionales, y proporcionan un campo de irradiación útil, de 30-40 cm², a 80-100 cm de distancia foco-piel. Para conseguir un campo de irradiación mayor, en el que incluir todo un hemicuerpo, hay que aumentar la distancia foco superficie, y tratar a los pacientes a una distancia de unos 180 cm aproximadamente, dependiendo de cada instalación. Con el paciente en decúbito supino y prono alternados (dos campos de tratamiento), el límite cutáneo de cada volumen es la línea umbilical, que limita dos porciones orgánicas con una reserva hemopoyética equilibrada. El volumen del hemicuerpo superior puede o no abarcar el cráneo, dependiendo de la enfermedad de base, pero, en los tratamientos paliativos, siempre que es posible se excluye, ya que la alopecia radioinducida causa trastornos innecesarios al paciente. En la IHC inferior se incluye desde la línea umbilical hasta las rodillas. Cuando se irradian ambos volúmenes de forma secuencial, y para evitar sobredosificaciones de órganos profundos limitantes de dosis, tales como intestino delgado y médula espinal, la separación entre los dos campos debe ser de unos 4 ó 5 cm y se debe esperar unas 8 semanas para permitir la recuperación hemopoyética.

Las dosis recomendables, calculadas en plano medio son: 6 Gy para el hemicuerpo superior, con lo que se reduce al mínimo el riesgo de neumonitis intersticial, y de 8 Gy para el hemicuerpo inferior. En algunos casos, y en función de los diferentes

espesores y de la dosimetría clínica de cada paciente, es prudente interponer filtros para homogenizar la dosis absorbida.

La toxicidad derivada de esta técnica es mínima. La más relevante es la hematológica, que puede presentarse en el 20 % de los casos¹²⁷. Se caracteriza por leucopenia y trombopenia, cuya gravedad y duración depende de la reserva hematopoyética del enfermo. Por ello, antes de realizar una IHC, y para evitar complicaciones, es recomendable solicitar una analítica básica, sobre todo teniendo en cuenta que son pacientes politratados, y su reserva hematológica puede ser escasa. También se han descrito alteraciones de los enzimas hepáticos, de carácter transitorio, así como toxicidad digestiva, tipo náuseas y vómitos, que se controlan con 8 mg de ondansetrón, y más raramente diarrea^{128, 129}.

Este tratamiento está especialmente indicado en aquellos pacientes con localizaciones metastásicas múltiples, dolorosas, y situadas en un mismo hemicuerpo. En nuestra experiencia, en un trabajo en que analizamos 79 procedimientos obtuvimos una respuesta al dolor en el 80% de los casos. Otro dato importante es que, tras el procedimiento, en el 90% de los casos que respondieron, la respuesta se manifestó durante las primeras 48 horas. En general, los mejores resultados se obtienen en las metástasis de los cánceres de mama, próstata y mieloma. Este tipo de tratamiento tiene una eficacia notable, la respuesta es mayor y más rápida a la obtenida con tratamientos clásicos, es una técnica sencilla, cómoda para el paciente, y bien tolerada que proporciona resultados satisfactorios en pacientes en fases avanzadas de su enfermedad¹²⁹.

Aceptado el indudable efecto antiálgico de las radiaciones ionizantes, la forma más común de utilización es la de campos pequeños y localizados en las zonas dolorosas. Así, en todos los servicios de radioterapia se procede a la irradiación de zonas dolorosas como pélvis, vertebras o huesos largos con campos pequeños con una gran eficacia, el debate actual se centra en el esquema de tratamiento más adecuado cuando irradiamos estos volúmenes. En general, ante una igualdad de efecto terapéutico, y dado el contexto de paciente metastático en que nos encontramos, las pautas cortas, concentradas, que requieren menos desplazamientos, serían mejor

aceptadas por ser más cómodas. Para dilucidar esta cuestión, se han realizado numerosos estudios. Así, en 1982, la RTOG³, en un estudio multicéntrico incluyendo 1.016 pacientes de 39 instituciones distintas comparando distintas pautas de tratamiento, puso de manifiesto que tienen la misma eficacia los esquemas concentrados que otros más largos, a pesar de que, en 1985, Blitzer¹³⁰, en un reanálisis de los mismos datos del estudio anterior, demostró mayor eficacia en las pautas más largas. Más tarde, en 1998, esta mayor eficacia de las pautas largas parece que vuelve a demostrarse en un estudio realizado por Arcangeli¹³¹. Sin embargo, Price y cols¹³², comparan 30 Gy en 10 fracciones con 8 Gy en dosis única, sin encontrar diferencias significativas entre ambas pautas, y demuestran que la respuesta es independiente de la localización de la metástasis y de su histología resultado que, más tarde, Arcangeli¹³³ corrobora en un estudio prospectivo no aleatorizado que publica mejores resultados en cuanto al control del dolor, en el grupo de pacientes que recibieron un tratamiento fraccionado, con dosis de 2-3 Gy al día, hasta una dosis total de 40 Gy, que en los que recibieron un tratamiento concentrado durante 5 días; sin embargo, no encontraron relación entre la dosis por fracción y la mejoría del dolor, lo que sugería una ausencia de relación entre las células tumorales supervivientes y el síntoma clínico.

En 1988 se publican los resultados de un nuevo estudio de Price¹³⁴ en el que demuestra la capacidad antiálgica de una dosis de 4 Gy. Estos resultados preliminares le llevaron a realizar un estudio aleatorizado en 270 pacientes comparando una dosis de 8 Gy con una de 4 Gy: cuatro semanas después de la irradiación la tasa de mejoría del dolor era del 69% para el grupo de 8 Gy y del 44% para el de 4 Gy, pero la proporción de pacientes totalmente asintomáticos a las 12 semanas fue similar en los dos brazos 39% “versus” 36%. Más tarde, Hoskin¹³⁵ llegó a las mismas conclusiones.

Cole¹³⁶ demostró una mejoría de la sintomatología dolorosa con una fracción única de 8 Gy en un tiempo más corto que cuando administraban 24 Gy en 6 fracciones. No hubo diferencias en cuanto a la toxicidad: náuseas y vómitos, diarrea, o reacciones cutáneas, entre las dos pautas.

Rasmusson¹³⁷, en pacientes con metástasis óseas de un cáncer de mama, compara 30 Gy en 10 fracciones y 15 Gy en 3 fracciones, y tampoco encuentra diferencias significativas entre las dos pautas. Al igual que Uppelsholen¹³⁸, que trató 170 pacientes administrándoles una dosis única de 6 Gy obteniendo mejoría en el 88% de los pacientes, pero el 12% recidivaron, y el 9% presentaron compresión medular en el campo de irradiación.

Otras publicaciones también demuestran que las dosis únicas, además de ser equiparables en cuanto a su capacidad analgésica con respecto a las dosis fraccionadas, son también más económicas y las que más frecuentemente eligen los pacientes^{139, 140, 141}.

Así¹⁴², en una encuesta realizada a radioterapeutas ingleses, en la que se trataba de determinar cual sería el tratamiento para una paciente de 65 años, con cáncer de mama metastático, controlada con tamoxifen, cuya única sintomatología era una localización dolorosa en L2, obtuvo 40 esquemas de tratamientos distintos, con dosis comprendidas entre 8 y 36 Gy, administrados en una a 15 fracciones. Esta dispersión de actitudes terapéuticas no es más que una prueba de la complejidad del tratamiento paliativo de los enfermos metastáticos, debido a la gran cantidad de factores que hay que tener en cuenta para obtener la pauta de tratamiento óptima para cada paciente. Así, el radioterapeuta, para establecer un equilibrio en el binomio ventajas “*versus*” inconvenientes, debe valorar un gran número de variables. Entre ellas unas son de carácter biológico: radiosensibilidad, localización, volumen, órganos sensibles, estado general, esperanza de vida; otras son de tipo económico, social y cultural: grado de dolor, tolerancia a la enfermedad, distancia de la vivienda a la unidad de tratamiento, transporte, contexto familiar etc.; finalmente, y no menos importantes en nuestro medio: el número de unidades de tratamiento disponibles y su carga de trabajo. Ante este cúmulo de factores, no es de extrañar que las pautas de tratamiento posibles, varíen enormemente de un país a otro, o incluso, entre centros de radioterapia próximos.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO

Justificación

Con el objetivo de encontrar el mejor esquema terapéutico para controlar el dolor en pacientes con metástasis óseas, se han realizado diferentes estudios randomizados, comparando múltiples esquemas de radioterapia: dosis únicas versus dosis fraccionadas, diferentes esquemas de dosis fraccionadas, diferentes esquemas de dosis únicas, no encontrándose diferencias ni clínicas ni estadísticamente significativas entre las distintas pautas estudiadas. Pese a estos resultados se siguen utilizando con mayor frecuencia las dosis más altas y fraccionadas, probablemente por criterios económicos, o bien por temor a la toxicidad de las dosis altas por fracción.

Existe una gran dispersión de actitudes en la decisión terapéutica de un tratamiento paliativo, como se ha mencionado antes las dosis varían desde 40 Gy a dosis únicas de 8 ó 6 Gy, todo ello motivó mi interés en realizar este estudio para poder responder con rigor qué tratamiento es el mejor y cuál podemos ofrecer, con garantía de no equivocarnos, en nuestro medio a los pacientes que recibimos para radioterapia paliativa por dolores óseos secundarios a metástasis. Por ello me planteé la presente tesis.

Es importante reseñar que se debe considerar el mejor esquema terapéutico, el que proporcione mayor alivio pero que también ocasione menos efectos secundarios. En la actualidad uno de los retos de la Oncología Radioterápica es el control de la toxicidad¹⁴³. Se están realizando esfuerzos para poder administrar dosis cada vez más altas con la mínima toxicidad. Esta premisa adquiere especial relevancia en los tratamientos curativos, pero adquiere si cabe mayor importancia cuando se trata de tratamientos paliativos cuyo objetivo es controlar la sintomatología y mejorar la calidad de vida, por lo tanto, un tratamiento que ocasione toxicidad por definición no puede considerarse el mejor para la paliación. Los efectos secundarios que nos importan en los tratamientos paliativos son los agudos, ya que los pacientes que tratamos desafortunadamente no sobrevivirán el tiempo suficiente para presentar efectos tardíos de la radioterapia.

La justificación para no usar esquemas terapéuticos de dosis únicas en nuestro medio suele ser por temor a toxicidad aguda, sin embargo en nuestra experiencia¹⁰⁵ la

toxicidad aguda no es un problema al administrar dosis únicas, ya que no sólo se detecta en pocas ocasiones, sino que cuando aparece es de carácter leve o moderada. Por lo tanto se trata de administrar el mejor tratamiento antiálgico con la menor toxicidad posible y por ello el grado de toxicidad forma parte de las variables analizadas en el presente estudio.

En nuestro medio no se ha publicado ningún estudio aleatorizado que compare distintos esquemas de radioterapia paliativa, por lo que el objetivo de este estudio es poder demostrar igual eficacia antiálgica de las pautas únicas frente a las fraccionadas, y poder extraer conclusiones para la aplicación diaria de los tratamientos paliativos.

Mi propuesta ha sido realizarlo con todos los pacientes que llegaran a nuestro servicio para tratamiento paliativo decidido de forma multidisciplinar, y que aceptaran el tratamiento propuesto, por lo que se trata de un estudio de efectividad, en condiciones de trabajo habitual.

En nuestra experiencia¹⁰⁵, en un estudio realizado para saber si la administración de una fracción de 8 Gy era efectiva y factible en nuestro medio, se obtuvo una respuesta del dolor favorable en el 70 % de los casos. Por dicho motivo nos planteamos iniciar otro estudio piloto con tres pautas de tratamiento¹⁴⁴, comparando 30 Gy en 10 fracciones con 15 Gy en tres fracciones, y una fracción única de 8 Gy. El análisis de los resultados no mostró diferencias significativas entre las 3 pautas en los parámetros estudiados: respuesta, recidiva, ganancia y rendimiento. En este trabajo utilizamos nuevos parámetros para valorar la eficacia del tratamiento: la ganancia, definida como la diferencia entre el grado de dolor previo a la radioterapia y el posterior a la misma; y el rendimiento, que se define como el cociente entre el tiempo en respuesta y la supervivencia, éste último ya introducido en un estudio realizado con 79 procedimientos de irradiación hemicorporal¹²⁹. Estos dos parámetros nos permiten valorar mejor la eficacia de un tratamiento al relacionar la respuesta con el tiempo de duración de la misma y la supervivencia del paciente. Sin embargo, dado el escaso número de pacientes incluidos en el estudio, 25 en cada brazo, estas diferencias no fueron concluyentes, por lo que se planteó la realización de un ensayo aleatorizado

prospectivo, comparando dos esquemas de tratamiento: 30 Gy en 10 fracciones de 3 Gy y 8 Gy en dosis única, con un número mayor de pacientes en cada brazo, que es el objetivo de esta tesis.

Objetivo

El objetivo principal de este estudio es demostrar la igualdad entre dos pautas de tratamiento antiálgico con radiaciones en cuanto a la efectividad en el control del dolor. Las pautas propuestas son 8 Gy en dosis única (pauta experimental), frente a 30 Gy en fracciones de 3 Gy al día (pauta clásica).

Se ha valorado los índices de respuesta (global y completa) a las tres semanas, tres, seis y doce meses; tasas de recidiva; rendimiento; ganancia y toxicidad.

Como objetivos secundarios se ha realizado un estudio de supervivencia y la variabilidad de la respuesta global en función del índice de Karnofsky, tratamientos concomitantes, tumor primario, histología y localización de las metástasis.

Finalmente se ha realizado un estudio económico de costes para cada uno de los brazos de tratamiento.

PACIENTES Y MÉTODO

Diseño del estudio

Para demostrar la igualdad entre las pautas de tratamiento con radiaciones se elaboró un ensayo clínico con distribución aleatoria, aplicando la metodología y la legislación vigente de los ensayos clínicos según consta en el Boletín Oficial del Estado¹⁴⁵. Se solicitó la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Instituto Municipal de Asistencia Sanitaria (IMAS) que fue concedida el 14 de Julio de 1999.

Este estudio se ha realizado de acuerdo con la declaración de Helsinki 1964 y según la legislación vigente. El ensayo se ha realizado siguiendo la normativa de la Buena Práctica Clínica (Good Clinical Practice) promulgadas por la Internacional Conference on Harmonization. A cada sujeto que se le solicitó la participación en el ensayo clínico, se le entregó un documento escrito, que contenía la información respecto al ensayo, en el que se le incluían los beneficios y los riesgos derivados del mismo, el carácter voluntario de su participación, así como la posibilidad de retirarse del mismo en cualquier momento, sin que ello altere la relación médico enfermo, ni se produzca perjuicio en su tratamiento, además del consentimiento informado propio del estudio y el que recomienda el Hospital.

El estudio se ha realizado en el ámbito del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital de la Esperanza, realizándose con una unidad de telecobaltoterapia de 1,25 MeV (Alcion II CGR General Electric), y en aceleradores lineales de 6 MV Mevatrón (Siemens), o de 18 MV Primus (Siemens).

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado abierto que compara dos pautas de radioterapia antiálgica, 30 Gy en 10 fracciones, pauta clásica, frente a una fracción de 8 Gy, pauta experimental, en pacientes con metástasis óseas dolorosas localizadas y en los que de forma multidisciplinar se decidió realizar radioterapia paliativa.

Se descartó el ciego o doble ciego por las características de los pacientes, ya que se trata de pacientes en fases terminales de su vida, y en malas condiciones tanto físicas como psíquicas.

Metodología

Los pacientes se distribuyeron al azar y se realizó según una tabla aleatorizada generada informáticamente para asegurar una adecuada distribución entre los grupos de tratamiento.

El tamaño de la muestra se calculó aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,20, para un contraste de hipótesis bilateral, asumiendo una proporción del 89% para detectar una diferencia igual o superior al 15%, y estimando una tasa de pérdidas de seguimiento del 10%. Con este cálculo se precisan 76 sujetos en cada brazo por lo tanto el tamaño mínimo de la muestra es de 152 pacientes.

Se realizó una doble introducción de los datos con posterior validación para asegurar la calidad y consistencia de los mismos.

Los contrastes de hipótesis se plantearon de forma bilateral considerándose significativo para valores de la $p < 0,05$. Se emplearon los siguientes tests estadísticos:

1. T de student para comparación de variables cuantitativas continuas.
2. Pruebas no paramétricas (U de Mann Whiney y Kolmogorov-Smirnov), para comparación de variables cuantitativas ordinales.
3. Prueba de chi cuadrado de Pearson para comparación de variables cualitativas con la prueba exacta de Fisher cuando la frecuencia de los diferentes eventos lo hicieron necesario.

La supervivencia y la duración de la respuesta se analizaron calculando las respectivas curvas por el método actuarial, utilizando el test de Wilcoxon para el contraste de hipótesis. La realización de todo el análisis de las curvas actuariales tiene por objeto conocer el efecto de una variable independiente cuando la variable dependiente puede expresarse en términos de tiempo hasta que ocurre un suceso. Se utiliza cuando la variable dependiente representa en intervalo de tiempo entre un evento inicial y un evento terminal. Este análisis comprende una serie de técnicas y métodos estadísticos desarrollados para el análisis de datos referentes al tiempo

transcurrido hasta que un suceso determinado ocurre (en nuestro caso el suceso será fin de la respuesta global o parcial y el fin de la respuesta completa). Nos permite pues calcular la probabilidad de respuesta a lo largo de tiempo del estudio así como sus intervalos. Los métodos actuariales pueden tener limitaciones, tales como sobrestimar la respuesta, si se asume que los muertos y abandonos tienen la misma probabilidad de respuesta que los que continúan vivos. Por ello, en este estudio se han obviado estos problemas aplicando la censura tipo I al análisis actuarial, es decir, asumiendo muertes como fracaso de tratamiento.

Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS para Windows versión 9.0.

Criterios de inclusión-exclusión

Todos los pacientes que acudieron al Servicio de Radioterapia del Hospital de la Esperanza con dolor por metástasis óseas candidatos a recibir radioterapia antiálgica, cualquiera que fuera el tumor primario origen de las mismas, que cumplieran los siguientes criterios fueron incluidos en el estudio:

- a) Metástasis óseas dolorosas en una sola localización.
- b) Esperanza de vida superior a un mes.
- c) Edad superior a 18 años.
- d) Consentimiento informado para entrar en el estudio.

Se excluyeron aquellos que:

- a) Referían dolor por la presencia de fracturas patológicas o riesgo de fractura.
- b) Referían dolor por la presencia de compresión medular.
- c) Presentaban más de una localización dolorosa en un mismo hemicuerpo y por lo tanto candidatos a recibir radioterapia hemicorporal.

- d) Hubieran recibido radioterapia previa en la misma localización.
- e) Pacientes en los que no se pudo evaluar el dolor, bien por mal estado general o por dificultad en la realización de la escala nominal.

Variables estudiadas

Las variables estudiadas han sido:

1. Sexo.
2. Edad.
3. Tipo de tumor. Para el análisis de la variable tumor primario se han agrupado en neoplasias de: mama, pulmón, de origen hematológico, urológicas, de origen digestivo y otras, (que incluyen tumores del área ORL, sarcomas, neoplasias de origen desconocido y neoplasias de origen ginecológico).
4. Tipo histológico. Para el análisis de la variable histología se han agrupado en: adenocarcinoma, carcinoma escamoso, mieloma y otros.
5. Índice de Karnofsky (IK). Para el análisis de los datos, los pacientes se han agrupado en dos grupos, pacientes con un IK mayor o igual a 70 y pacientes con un IK menor de 70.
6. Localización de las metástasis. Para analizar esta variable se agruparon en: pelvis que incluía el sacro; columna que incluía columna dorsal, columna lumbar y columna cervical; huesos largos; y otros que incluía el tórax.
7. Grado de dolor inicial. Se cuantificó con la escala nominal (EN). Es una escala donde se cuantifica el grado de dolor del 0 al 10, siendo 0 la no existencia de dolor y 10 el dolor máximo. Se usó esta escala y no otra por ser más fácil y adaptable a la situación de los enfermos, ya que el control postratamiento pudo realizarse desde su casa por teléfono, sobre todo en aquellos pacientes alejados de nuestro centro o con mal estado general.

8. Grado de dolor postratamiento. Se cuantificó con la misma escala que el dolor inicial.
9. Analgesia previa. Se cuantificó la analgesia previa en tres grados, coincidiendo con los tres escalones de la OMS⁸⁴.
10. Analgesia postratamiento. También en este caso se realizó la cuantificación del mismo modo, coincidiendo con los escalones de la OMS⁸⁴.
11. Tratamientos concomitantes. Recogiendo en la base de datos si recibían algún tipo de quimioterapia, hormonoterapia o tratamiento con bifosfonatos.
12. Tamaño del campo de tratamiento. Se expresó en cm² calculando el cuadrado equivalente definido como aquel campo cuadrado regular cuya tasa de dosis es equivalente a la del campo irregular.
13. Número de campos de tratamiento.
14. Pauta de tratamiento.
15. Respuesta. Para valorar la respuesta al tratamiento se valoró el grado de dolor antes y después de la radioterapia con la escala nominal. Se consideró respuesta completa cuando el paciente refería 0 en la gradación del dolor y no refería incremento de la analgesia, y respuesta parcial a una disminución del grado de dolor de 2 puntos o más en la escala.
16. Recidiva. Se definió la recidiva como un aumento del dolor en 2 o más grados en la escala nominal, tras haber alcanzado una respuesta inicial al menos mantenida más de tres semanas.
17. Grado de dolor de la recidiva. Se cuantificó con la misma escala que el dolor inicial.
18. Tratamiento de la recidiva. Analgesia oral, parenteral, otras maniobras, o radioterapia anotando la dosis de rescate que recibieron 8 ó 30 Gy

19. Rendimiento o Net Pain Relief¹⁴⁶. El rendimiento relaciona el índice de respuestas, duración de las mismas y supervivencia, viene definido como el cociente entre el tiempo de duración de la respuesta y la supervivencia del paciente expresado en forma de porcentaje.
20. Ganancia. Esta variable sirve para cuantificar el grado de respuesta. Definimos la ganancia como diferencia entre el valor del grado de dolor previo a la radiación y el posterior a la misma. Esta variable nos indica el grado de disminución del dolor.
- 21 Toxicidad. Se valoró la toxicidad siguiendo los criterios de RTOG¹⁴⁷ para las distintas localizaciones, tomando en consideración los órganos incluidos en el campo de tratamiento. Todos los enfermos fueron controlados a las tres semanas de finalizar la radioterapia, y cada tres meses durante un año.
- 22 Coste económico. Se ha calculado el coste de una ambulancia desde el domicilio al hospital y viceversa, desde Barcelona y de fuera de Barcelona, durante 11 días, ya que incluye la primera visita en el caso de realizar la pauta de 30 Gy, y 1 día para la pauta de 8 Gy, ya que el mismo día que se realiza la primera visita se administra la sesión de radioterapia.
- 23 Reirradiación.
- 24 Supervivencia. Se ha calculado desde el día del inicio de la radioterapia hasta la fecha del exitus o la fecha del último control.
- 25 Tiempo de duración de la respuesta. Se ha calculado desde la fecha de respuesta hasta la fecha de recidiva en su caso o bien hasta el exitus o fecha del último control.

Descripción del tratamiento

Los pacientes fueron aleatorizados según una tabla de distribución al azar generada informáticamente para asegurar una adecuada distribución entre los dos grupos de tratamiento. Se randomizaron en dos grupos: 30 Gy frente 8 Gy. Se incluyeron en el estudio 160 pacientes desde Julio de 1999 hasta Diciembre de 2001.

El primer grupo recibió 10 fracciones de 3 Gy al día en 12 días, incluyendo el fin de semana sin tratamiento, y el segundo una única fracción de 8 Gy en un día. Aquellos pacientes en los que se administró una dosis única de 8 Gy, y en la visita posterior no experimentaron una mejoría de dos o más puntos en la escala nominal se contempló como fracaso del tratamiento y fueron candidatos a una nueva sesión de 8 Gy. Aquellos pacientes que respondieron a la radioterapia y que fueron candidatos a otro tratamiento (colocación de un catéter epidural, intervención quirúrgica), se contabilizaron como fracaso del tratamiento.

Todos los pacientes que aceptaron el tratamiento recibieron una hoja de consentimiento informado específico para el estudio, además de firmar el consentimiento informado que recomienda el Hospital para Radioterapia, al mismo tiempo se les entregó una información general explicándoles el ensayo que estábamos realizando y la finalidad del mismo.

Todos los datos del estudio se recogieron en la hoja de datos. Se identificó a cada paciente mediante las iniciales para el registro y seguimiento en el servicio de radioterapia. Quedando así garantizada la confidencialidad fuera de este ámbito.

En todos los pacientes el diagnóstico de malignidad se confirmó histológica o citológicamente, y la presencia de metástasis óseas se verificó radiológicamente ya sea con una placa simple, gammagrafía ósea, o bien por TC o RNM, al mismo tiempo que se comprobó que no existiera fractura o riesgo de ellas, en cuyo caso se excluyeron del estudio.

El procedimiento consistió en la práctica de la primera visita, momento en el cual se realizó la historia clínica detallada, recogiendo de forma específica las características del dolor. El grado de dolor se cuantificó con la escala nominal obteniéndose un valor del dolor de 0 a 10. Se realizó una escala sencilla para que el enfermo la pudiera responder fácilmente. Además se recogieron las necesidades analgésicas previa a la realización de la radioterapia, anotándose en la hoja de recogida de datos exclusivamente si realizaban el tratamiento según los escalones recomendados de la OMS⁸⁴: escalón 1 incluyendo AINES y paracetamol, escalón 2 AINES y opiáceos menores (codeína e hidrocódeína), escalón 3 AINES y opiáceos

mayores (morfina y derivados), y posteriormente se recogió si las medidas analgésicas se mantenían, habían disminuido o por el contrario habían aumentado tras el tratamiento.

Posteriormente se realizó una exploración clínica rigurosa con especial atención de la zona dolorosa, y se solicitaron las pruebas clínicas complementarias que fueron precisas, de laboratorio o bien de imagen, a continuación se procedió a la simulación de las puertas de entrada, mediante TC para la simulación y planificación tridimensional.

La dosimetría clínica se llevó a cabo con un planificador TMS-Helax, calculándose la dosis en un punto, o bien en un plano en función de la técnica de radioterapia a realizar. El tratamiento se realizó el mismo día cuando se trataba de administrar una sesión única, ya que un paciente más con un sólo día de tratamiento, la organización de la carga de trabajo de las unidades de tratamiento del Servicio de Radioterapia del Hospital de la Esperanza permite asumirlo con cierta facilidad. Sin embargo, cuando se trataba de realizar la pauta fraccionada durante 10 días de radioterapia, se llamaba por teléfono al paciente a los 3-7 días para iniciar el tratamiento.

Los pacientes fueron tratados con una unidad de teleterapia de Co-60 o bien acelerador lineal de 6-18 MV, en función de la localización a tratar y de la disponibilidad de las unidades de tratamiento. En el momento de administrar la radioterapia se comprobó el diseño del campo a tratar mediante imágenes en placas radiográficas, en el caso de los pacientes tratados con cobaltoterapia, o mediante imágenes del sistema de comprobación de campos en tiempo real Beam View Plus, cuando se trataron con aceleradores lineales.

La técnica de tratamiento dependió de la localización a tratar. Así se realizaron dos campos opuestos y paralelos, o bien con un campo directo calculado a la profundidad de la zona afecta. A modo de ejemplo, en la columna dorsal, lumbar y sacro, si las condiciones físicas del paciente lo permitían, lo más habitual fue realizar un campo directo posterior, con un margen de seguridad de una vértebra suprayacente y otra subyacente de las afectadas. Por el contrario, en la columna cervical se realizaron dos campos laterales para disminuir la toxicidad glótica. La dosis se prescribió a la mitad

de la vértebra afecta. En las otras zonas, como huesos largos, se realizaron dos campos opuestos y paralelos calculados a plano medio. En el tórax, se diseñó un campo de irradiación según la localización, se dio un margen de seguridad de 3-4 cm alrededor de la zona afecta.

Características de los pacientes

Desde Julio de 1999 hasta Diciembre de 2001 se incluyeron en el estudio todos los pacientes que acudieron a nuestro servicio para realizar radioterapia antiálgica que cumplieran los criterios de inclusión, en total fueron 160 pacientes. Se aleatorizaron en dos grupos administrándose 30 Gy a 300 cGy al día en 10 fracciones, o bien 8 Gy en una única sesión.

		n	%
Sexo	Hombre	92	57,5
	Mujer	68	42,5
Procedencia	BCN	101	63,0
	No BCN	59	37,0

Tabla 5. Características de los pacientes.

Tal como se observa en la Tabla 5, el 57,5% fueron hombres y el 42,5% mujeres. La mayoría de los pacientes tratados procedían del área metropolitana de Barcelona, 63% mientras que el 37% procedían de la provincia de Barcelona o incluso de otras provincias catalanas. Se consideró fuera de Barcelona a aquellos pacientes que debían realizar un desplazamiento de una distancia superior a 40 Km. La edad media fue de $64,1 \pm 10,7$ años, con una mediana de 65,5 años y los extremos de 29-89 años.

En la Tabla 6 se recoge el tipo de tumor por orden de frecuencia, siendo el tumor más frecuente origen de las metástasis el cáncer de mama 26,9%, seguido del cáncer de pulmón 25,6%, y de origen urológico que corresponde en su mayoría a neoplasias de próstata 25,0%, con menor frecuencia los tumores digestivos 10,0%, hematológicos 7,5%, y el resto de los tumores agrupados que comprenden los ginecológicos, del área ORL, tumores de partes blandas, piel, neoplasia de origen desconocido 5,0%.

Tipo de tumor	n	%
Neoplasia de mama	43	26,9
Neoplasia de pulmón	41	25,6
Neoplasias urológicas	40	25,0
Neoplasias digestivas	16	10,0
Hematológicas	12	7,5
Otros	8	5,0
Total	160	100

Tabla 6. Tumor primario.

La histología más frecuente fue el adenocarcinoma con 74,4%, seguido del carcinoma escamoso 10,6%, mieloma 7,5%, y el resto, 7,5% corresponde a otras histologías como carcinoma transicional de vejiga, carcinoma de célula pequeña de pulmón y sarcoma (Tabla 7).

Tipo histológico	n	%
Adenocarcinoma	119	74,4
Carcinoma escamoso	17	10,6
Mieloma	12	7,5
Otras histologías	12	7,5
Total	160	100

Tabla 7. Histología.

Tal como se pone de manifiesto en la Tabla 8, el 81,9% presentaban un IK mayor o igual de 70 y sólo el 18,1% era menor de 70.

IK	n	%
<70	29	18,1
≥70	131	81,9
Total	160	100

Tabla 8. Índice de Karnofsky.

La localización más frecuente fue la pelvis (39,4%) seguida de la columna (36,2%) coincidentes con los datos de la literatura, el resto de las localizaciones en menor frecuencia se exponen por orden decreciente en la Tabla 9.

Localización	n	%
Pelvis	63	39,4
Columna	58	36,2
Huesos largos	23	14,4
Otros	16	10,0
Total	160	100

Tabla 9. Localización de las metástasis.

En el 51,2% de los pacientes se realizó el tratamiento mediante un campo de irradiación, en el 48,8% se realizaron dos campos. El tamaño de los campos empleados se adecuó de forma individual para cada lesión a tratar, según las imágenes radiográficas. Para poder comparar el tamaño de los campos se ha utilizado el cuadrado equivalente. Así la media del cuadrado equivalente de los campos de irradiación utilizados es fue de 11,4 cm² con una desviación estándar de \pm 3,0 cm². El cuadrado equivalente del campo de irradiación se ha calculado con las tablas para tal fin publicadas en Bristish Journal of Radiology¹⁴⁸.

Número de campos	n	%
Uno	82	51,2
Dos	78	48,8

Tabla 10. Técnica radioterápica.

RESULTADOS

Comparación de los dos grupos estudiados

Tal como puede observarse en las tablas siguientes los dos grupos aleatorizados son comparables. No hay diferencias significativas en cuanto a las variables a estudio.

	30 Gy		8 Gy		p
	n	%	n	%	
Pacientes incluidos	82	51,2	78	48,8	0,823
Índice Karnofsky					0,935
IK<70	14	17,1	15	19,3	
IK≥70	68	82,9	63	80,7	
Sexo					0,961
Hombres	47	57,3	45	57,7	
Mujeres	35	42,7	33	42,3	
Procedencia					0,462
BCN	54	65,9	47	60,3	
No BCN	28	34,1	31	39,7	

Tabla 11. Características generales. Variables cualitativas

	30 Gy	8 Gy	p
Media de edad	63,4±11,4	64,8±10	0,428
Grado de dolor previo	7,0±1,6	7,1±1,6	0,913

Tabla 12. Características generales. Variables cuantitativas.

El 51,2 % de los pacientes (82) recibieron 30 Gy y el 48,8% (78) 8 Gy. Se incluyeron todos los pacientes con intención de tratar. La media de edad de los pacientes fue de 63,4 y de 64,8 años para los 30 y 8 Gy. El 82,9% de los pacientes que recibieron 30 Gy presentaron un IK mayor o igual de 70, y el 80,7% de los que recibieron 8 Gy. El grado de dolor que referían los pacientes antes del tratamiento fue de 7,0±1,6 para el grupo de 30 Gy y de 7,1±1,6 para el grupo de 8 Gy. La distribución por sexos fue similar en ambos grupos, 57,3% hombres y 42,7% mujeres en el grupo de 30 Gy y 57,7% hombres y 42,3% mujeres en el grupo de 8 Gy. El 34,1% y el 39,7% de los pacientes tratados con 30 Gy y 8 Gy respectivamente procedían de fuera de Barcelona.

	30 Gy		8 Gy		p
	n	%	n	%	
Cáncer de mama	22	26,8	21	26,9	0,313
Cáncer de pulmón	22	26,8	19	24,4	
N. urológicas	21	25,7	19	24,4	
Hematológicas	9	11,0	3	3,8	
N. digestivas	6	7,3	10	12,8	
Otras	2	2,4	6	7,7	

Tabla 13. Tumor primario.

	30 Gy		8 Gy		p
	n	%	n	%	
Adenocarcinoma	58	70,7	61	78,3	0,192
Escamoso	8	9,8	9	11,5	
Mieloma	9	11,0	3	3,8	
Otros	7	8,5	5	6,4	

Tabla 14. Histología.

	30 Gy		8 Gy		p
	n	%	n	%	
Pelvis	28	34,2	35	44,8	0,086
Columna	29	35,3	29	37,2	
Huesos largos	15	18,3	8	10,3	
Otras	10	12,2	6	7,7	

Tabla 15. Localización.

Las Tablas 13, 14 y 15 hacen referencia a la comparabilidad de los dos grupos estudiados en cuanto al tumor primario, histología y localización de las metástasis. Tal como puede observarse ninguna de estas variables alcanza la significación estadística y por lo tanto se asegura la comparabilidad de los grupos.

	30 Gy		8 Gy		p
	n	%	n	%	
No tratamiento	62	75,7	59	75,6	0,935
Quimioterapia	16	19,5	15	19,2	
Bifosfonatos	4	4,8	4	5,2	

Tabla 16. Tratamientos concomitantes.

La Tabla 16 recoge los tratamientos concomitantes realizados por los pacientes y tal como se observa las diferencias no son relevantes ni alcanzan la significación estadística. La mayoría de los pacientes no recibieron tratamiento concomitante durante la radioterapia, 75,7% de los tratados con 30 Gy y 75,6% de los tratados con 8 Gy. Sólo en un pequeño porcentaje, comparable en ambos grupos, se administró quimioterapia o tratamiento con bifosfonatos.

	30 Gy		8 Gy		p
	n	%	n	%	
Escalón I	21	26,5	17	21,8	0,323
Escalón II	27	32,5	21	26,9	
Escalón III	34	41,0	40	51,3	

Tabla 17: Analgesia.

La analgesia se recogió según los escalones recomendados de la OMS. El escalón I, II y III, y no se observan diferencias significativas entre las dos pautas de tratamiento en cuanto al grado de analgesia que recibieron antes de la radioterapia. La mayoría de ellos recibía tratamiento con opiáceos, ya sean menores o mayores.

	30 Gy		8 Gy		p
	n	%	n	%	0,256
Uno	44	53,7	39	50,0	
Dos	38	46,3	39	50,0	

Tabla 18. Número de campos.

	30 Gy		8 Gy		p
Tamaño	media	DE	media	DE	0,216
	11,1	2,7	11,7	3,2	

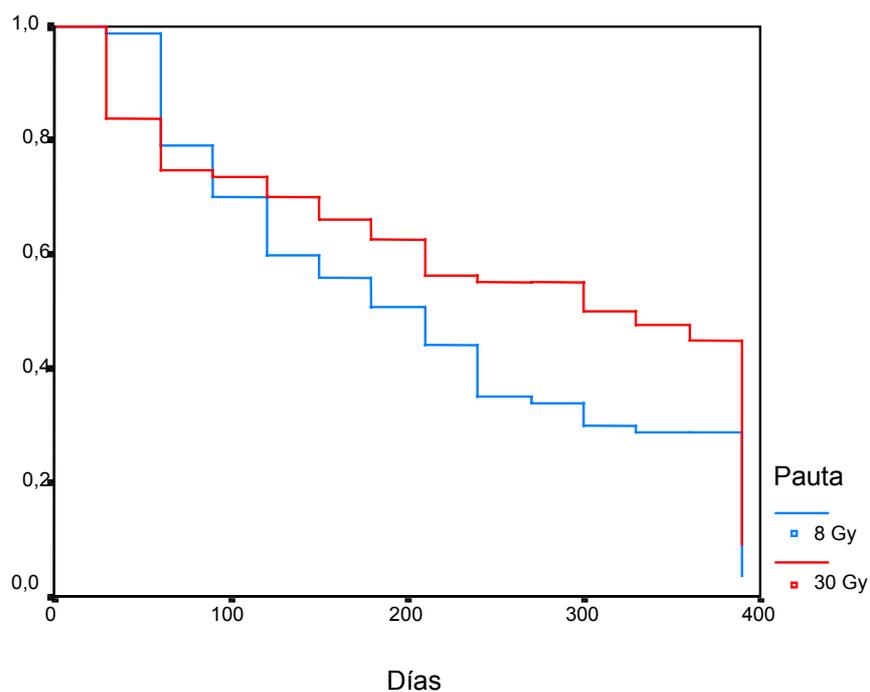
Tabla 19. Tamaño de los campos.

Tal como podemos observar en las Tablas anteriores (18 y 19), la técnica de radioterapia utilizada en ambos grupos es similar tanto en el número de campos como en el tamaño de los mismos.

Supervivencia

Tal como era previsible por las características de los pacientes incluidos en el estudio, la mayoría de los pacientes durante el periodo de seguimiento fallecieron, el 85,4% de los incluidos en la pauta de 30 Gy y el 93,6% de los incluidos en la pauta de 8 Gy, en este caso tampoco difieren entre si los dos grupos ($p=0,099$).

El tiempo medio de supervivencia fue respectivamente de $232,7\pm 143,7$ y $195,9\pm 127,9$ días para la pauta de 30 y de 8 Gy, estas diferencias tampoco son significativas ($p=0,092$).



$p=0,163$

Figura 12: Probabilidad de supervivencia.

Tal como se muestra en la curva actuarial (Figura 12), no se apreciaron diferencias significativas en cuanto a la probabilidad de supervivencia a lo largo del tiempo entre las dos pautas ($p=0,163$).

Respuesta

La respuesta se ha valorado a las tres semanas, a los tres, seis y doce meses. Se presentan los resultados como respuestas globales (Tabla 20) y respuestas completas (Tabla 21). Los valores de respuesta que se exponen en las tablas siguientes se han calculado respecto al porcentaje de pacientes vivos en cada periodo que siguen en respuesta.

La respuesta global incluye las respuestas completas más las respuestas parciales. Se definió como respuesta completa la ausencia de dolor o lo que es lo mismo, cero en la escala nominal sin aumentar las necesidades analgésicas, y respuesta parcial a la mejoría del dolor de 2 o más puntos en la escala nominal.

	3 semanas		3 meses		6 meses		12 meses	
	n	%	n	%	n	%	n	%
30 Gy	71	86,6	52	92,9	38	90,5	19	100
8 Gy	59	75,6	34	91,9	19	86,4	9	90,0
p		0,076		0,863		0,617		0,161

Tabla 20: Respuesta global.

Tal como se observa en la Tabla 20, las respuestas a las 3 semanas y 3, 6 y 12 meses no muestran diferencias significativas en ambos grupos.

	3 semanas		3 meses		6 meses		12 meses	
	n	%	n	%	n	%	n	%
30 Gy	11	13,4	10	17,9	6	14,3	4	21,1
8 Gy	12	15,4	9	24,0	7	31,8	6	60,0
P		0,723		0,449		0,098		0,036

Tabla 21: Respuesta completa.

En lo que se refiere a las respuestas completas los resultados son similares a las respuestas globales pero de menor cuantía. Las diferencias al año, 21,1% de respondedores en el grupo de 30 Gy, frente al 60,0% en el grupo de 8 Gy, alcanza la significación estadística ($p=0,036$), pero no podemos juzgar la significación clínica por el escaso número de sujetos que quedan en cada grupo, cuatro y seis respectivamente.

Si se considera respuesta a una mejoría del 50% del dolor basal, valoración que ha sido utilizada por algunos autores para objetivar la respuesta de los tratamientos paliativos con radiaciones, tampoco se observan diferencias significativas. A las tres semanas de finalizar el tratamiento, para el grupo de pacientes que recibieron 30 Gy, el 59,8% de los mismos presentaron una mejoría igual o superior al 50% del grado de dolor inicial previo al tratamiento. Así mismo, en el grupo de los pacientes que se les administró 8 Gy, el 56,4% presentaron mejoría igual o superior al 50% ($p=0,668$). Lo mismo sucede en las posteriores valoraciones no encontrándose diferencias significativas entre las dos pautas cuando, a los tres meses, de los 56 pacientes que permanecen vivos del grupo de 30 Gy, 41 de ellos siguen en respuesta (73,2%), y del grupo de 8 Gy, 26 siguen en respuesta (70,3 %) ($p= 0,757$). A los 6 meses el 71,4 %, de los que recibieron 30 Gy y el 68,5% de los que recibieron 8 Gy permanecen en respuesta, y lo mismo sucede a los 12 meses que el 78,9% y el 80% de los pacientes que permanecen vivos mantienen el control analgésico conseguido tras la radioterapia ($p=0,787$).

En los pacientes que obtuvieron respuesta, el tiempo medio de la misma fue de $163 \pm 131,8$ y de $162 \pm 110,2$ días para la pauta de 30 y 8 Gy respectivamente, estas diferencias tampoco son estadísticamente significativas ($p=0,963$).

Lo mismo sucede con el grupo de pacientes que obtuvieron respuesta completa, cuya duración media del tiempo de respuesta fue de $173,2 \pm 155,2$ y de $198,8 \pm 128,3$ días para 30 y 8 Gy respectivamente ($p=0,670$), siendo estadísticamente no significativo.

Si se representa la respuesta como una probabilidad de respuesta aplicando los modelos actuariales se obtiene la curva actuarial que muestra la Figura 13.

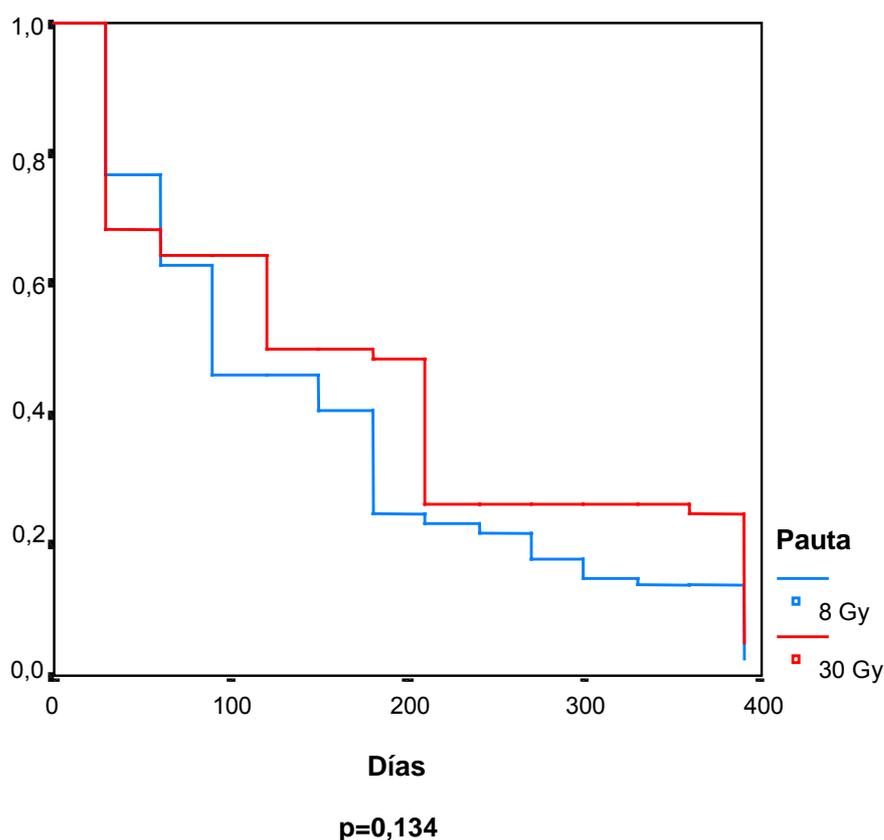


Figura 13. Probabilidad de respuesta global.

En el cálculo actuarial de respuesta global, no se apreciaron diferencias significativas en cuanto a la probabilidad de respuesta a lo largo del tiempo entre las dos pautas ($p=0,134$).

Lo mismo sucede con la respuesta completa, en el cálculo actuarial tampoco se apreciaron diferencias significativas en cuanto a la probabilidad de responder a lo largo del tiempo entre las dos pautas ($p=0,481$) (Figura 14).

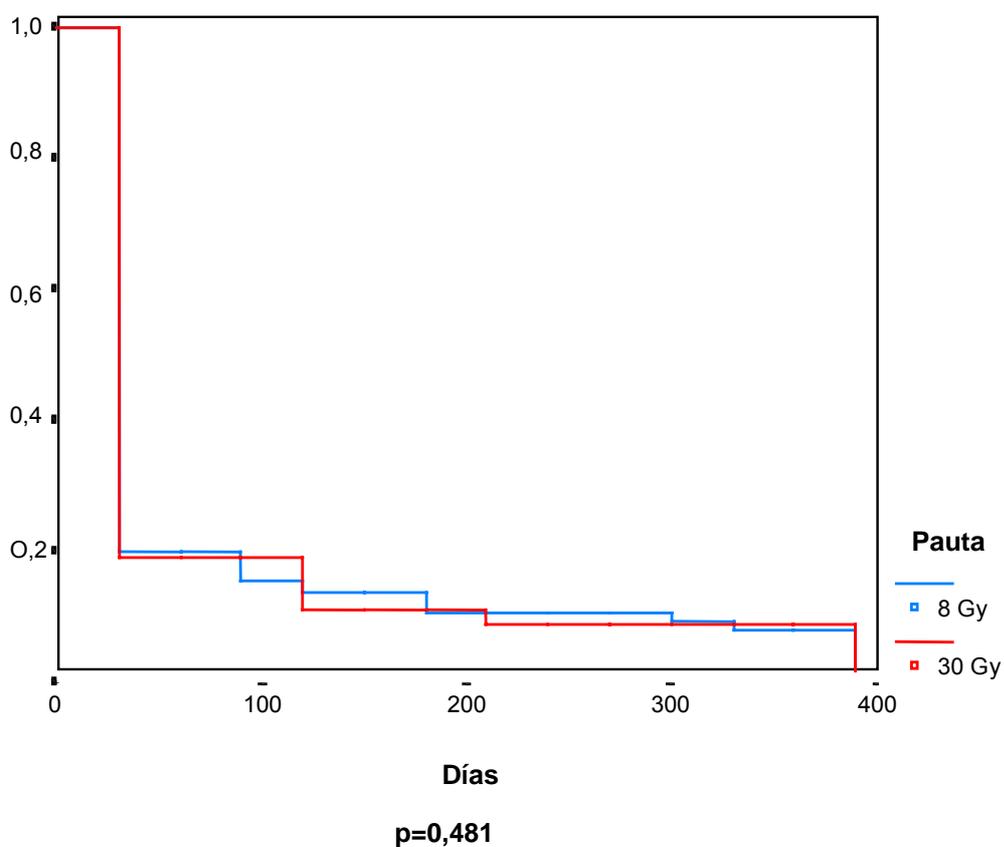


Figura 14. Probabilidad de respuesta completa.

Recidiva

La recidiva se definió como una elevación del grado de dolor en dos o más puntos de la escala nominal una vez instaurada la respuesta como mínimo durante tres semanas. Se recogió en la base de datos la evolución del grado de dolor en las visitas sucesivas, recogiendo concretamente si el dolor había progresado, en que medida en la escala lo había hecho y la fecha de la reaparición del mismo.

El porcentaje de recidivas de los pacientes que recibieron 30 Gy fue de 43,7% frente a un 28,8 % del grupo que recibió 8 Gy. Estas diferencias no son estadísticamente significativas ($p=0,081$) (Figura 15 y Tabla 22).

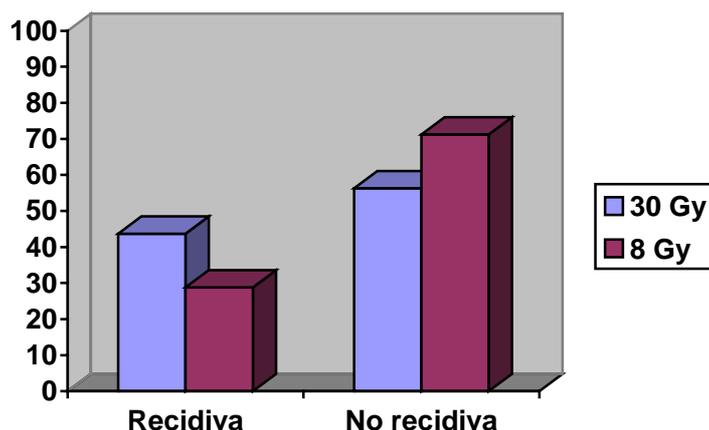


Figura 15: Recidivas y no recidivas en función de las dos pautas.

	Recidiva		No recidiva		p
	n	%	n	%	
30 Gy	31	43,7	40	56,3	0,081
8Gy	17	28,8	42	71,2	

Tabla 22: Porcentaje de recidivas de las dos pautas de tratamiento.

Los pacientes que recidivaron recibieron otro tratamiento. El 40% recibieron radioterapia, la dosis más frecuente de reirradiación fue 8 Gy, ya que sólo el 5% recibieron 30 Gy como reirradiación. El 22% recibieron otro tipo de analgesia, y el 38% otros tipos de tratamientos (Figura 16).

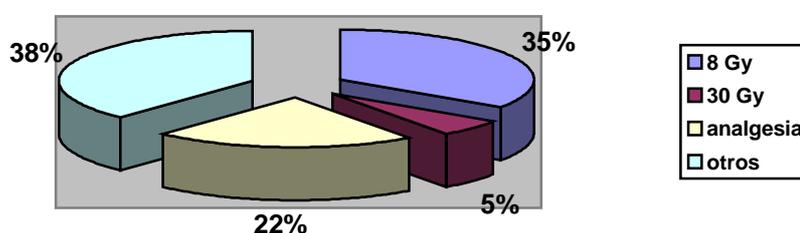


Figura 16: Tratamientos postrecidiva

De los pacientes que recidivaron tras haber recibido 30 Gy se reirradiaron el 34%, y de los que había recibido 8 Gy se reirradiaron el 64%.

Ganancia

El grado de dolor medio previo al tratamiento de todos los pacientes incluidos en el estudio era de 7,0 y el grado de dolor medio después del tratamiento fue de 3,4. Como se puede observar en la Figura 17, la mayoría de los pacientes antes del tratamiento presentaban un grado de dolor entre el 6 y el 9 en la escala nominal, en cambio una vez aplicado el tratamiento la mayoría de ellos refería un grado de dolor entre 2 y 5 en la escala.

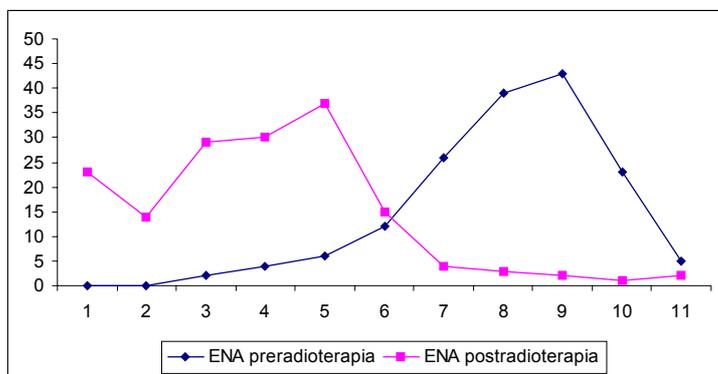


Figura 17: Grado de dolor según escala nominal.

Si lo analizamos por grupos, la media del grado del dolor antes de realizar el tratamiento en el grupo que recibió la pauta de 30 Gy fue de 7,0 y en el grupo que recibió la pauta de 8 Gy fue de 7,1 en la escala nominal. Tras el tratamiento se obtuvo una mejoría del grado de dolor pasando a una media de 3,0 en el primer grupo, y de 3,8 en el segundo. La mejoría del grado de dolor se constata en las siguientes revisiones de los tres, seis y doce meses siendo a los 3 meses de 2,4 y 2,3 respectivamente y a los 6 meses de 2,2 y 1,3 y a los 12 meses de 1,7, y 1,1 para 30 y 8 Gy respectivamente.

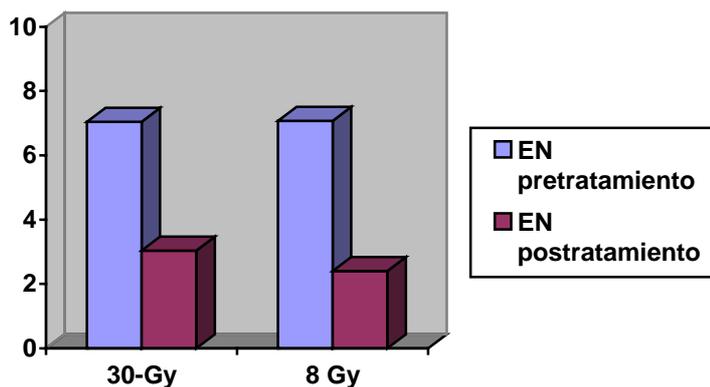


Figura 18: Grado de dolor medio antes y después del tratamiento para 30 y 8 Gy.

En un intento de cuantificar la respuesta se estableció el concepto ganancia. La ganancia se define como la diferencia entre el grado de dolor en la escala nominal previo al tratamiento y el grado de dolor en la escala nominal posterior al tratamiento. Es una variable que cuantifica el grado de mejoría del dolor.

Para la pauta de 30 Gy la ganancia es de 4 puntos y de 3,5 puntos para la pauta de 8 Gy, aunque ligeramente diferentes no son estadísticamente significativas ($p=0,222$). Como puede verse en la Tabla 23 estas ganancias se igualan a lo largo de los meses.

	Ganancia 3s	Ganancia 3m	Ganancia 6m	Ganancia 12m
30 Gy	4,0	4,4	4,4	4,8
8 Gy	3,5	4,4	4,4	4,8
p	0,222	0,975	0,797	0,636

Tabla 23: Variaciones de la ganancia a lo largo del tiempo.

Rendimiento

Para intentar relacionar la respuesta y la supervivencia se definió la variable rendimiento, también utilizada en sus estudios por Salazar¹⁴⁶ que la denomina “Net Pain Relief”. Nos informa del porcentaje de tiempo que el paciente está vivo y mantiene el grado de analgesia obtenido tras la radiación. Se obtiene realizando el cociente entre el tiempo de duración de la respuesta y el tiempo de supervivencia expresado en porcentaje, y como puede verse en la Tabla 24 no existen diferencias significativas entre las dos pautas.

Se obtiene un rendimiento similar con cada una de las dos pautas analizadas. Para la pauta de 30 Gy el rendimiento es de un 71,7%, y para la pauta de 8 Gy es del 68,5 % con una $p=0,553$. Es decir, los pacientes que recibieron la pauta de 30 Gy permanecen en respuesta el 71,7% del tiempo de sobrevida, y los de 8 Gy el 68,5%.

	Rendimiento %
30Gy	71,7
8Gy	68,5
p	0,553

Tabla 24: Rendimiento de las dos pautas estudiadas.

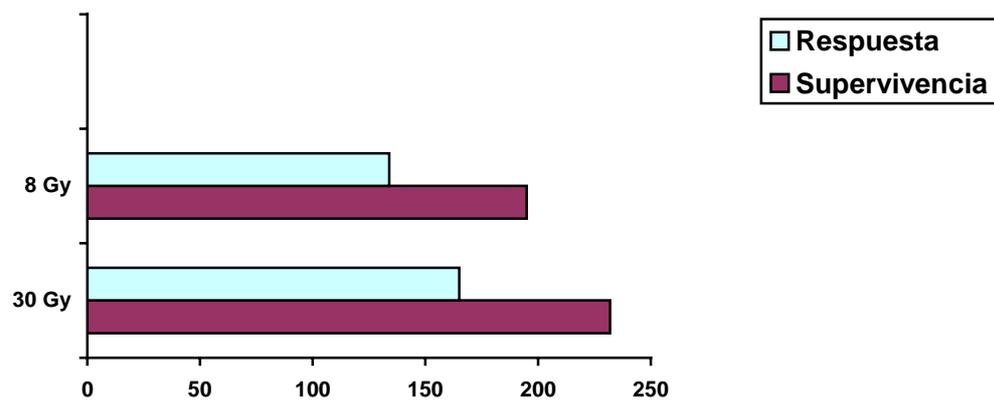


Figura 19: Relación entre la supervivencia y e l tiempo de respuesta

Toxicidad

Para valorar el grado de toxicidad aguda, se utilizó la escala de toxicidad de la RTOG¹⁴⁷. Los pacientes fueron controlados en la consulta o bien por teléfono a las tres semanas de administrado el tratamiento, momento en el cual se recogió la toxicidad y su grado, posteriormente se siguió con controles a los tres, seis y doce meses reflejando en la base datos además el grado de toxicidad.

Tal como se esperaba no se observó toxicidad grave, grado III o IV, en ningún paciente de los estudiados. Sin embargo, se observó mayor toxicidad en los pacientes que recibieron 30 Gy respecto a los que recibieron 8 Gy. La toxicidad registrada en ambos brazos fue de grado I y II. La más frecuente fue la dermatitis en las puertas de entrada del campo de tratamiento que siempre fue reversible.

Los pacientes que recibieron 30 Gy presentaron dermatitis en un 15,8 %, enteritis en un 7,3%, esofagitis en un 3,3% gastritis en un 2,4% en función de la localización que se irradió. En cambio los pacientes que recibieron 8 Gy, el 10,2% de los mismos presentaron dermatitis y en menor grado enteritis 2,5%. El 70.7% de los pacientes tratados con la pauta de 30 Gy no presentaron ningún tipo de toxicidad, y tampoco se observó en el 87.1% de los pacientes que recibieron el tratamiento de la pauta de 8 Gy. Estas diferencias no son significativas ($p= 0,120$).

Factores que influyen en la respuesta

A pesar de que el estudio no se diseñó para evaluar los factores que pudieran influir en la respuesta, como objetivo secundario se han analizado los siguientes: medicación concomitante, IK, tipo de tumor primario, histología y localización. Se realizó un análisis comparando el porcentaje de respuesta global con todas las variables mencionadas. Se escogió el porcentaje de respuestas a las tres semanas por tener más potencia estadística

Respuesta y tratamiento concomitante

Se consideró como tratamiento concomitante el uso de quimioterapia, hormonoterapia o bifosfonatos. No se consideró tratamiento concomitante la utilización de analgesia, ya que como se ha explicado anteriormente el incremento de la dosis de analgesia se utilizó para valorar la respuesta.

	No tratamientos		Quimioterapia/ Hormonoterapia		Bifosfonatos	
	n	Respuesta %	n	Respuesta %	n	Respuesta %
	30 Gy	62	85,7	16	86,7	4
8 Gy	59	77,6	15	68,8	4	75,0
p	0,732					

Tabla 25: Tratamientos concomitantes y respuesta global.

De los pacientes que no habían recibido tratamientos concomitantes, el 85,7% de los que recibieron 30 Gy el 77,6% de los que recibieron 8 Gy presentaron respuesta a la radioterapia, el 86,7% y el 68,8% de los que habían recibido tratamiento con quimioterapia u hormonoterapia presentaron respuesta con 30 y 8 Gy respectivamente, y el 100% y el 75,0% de los que habían recibido tratamiento con bifosfonatos respondieron. Estas diferencias no son significativas ($p=0,732$).

Tampoco se observan diferencias significativas entre los pacientes que presentaron respuesta completa ($p=0,143$).

No se representan las curvas actuariales por el escaso número de pacientes que recibieron tratamiento concomitante.

Respuesta según el índice de Karnofsky

Según el índice de Karnofsky se clasificó a los pacientes en dos grupos, Índice de Karnofsky menor de 70 e Índice de Karnofsky mayor o igual de 70. No apreciándose diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a respuesta global para los dos brazos de tratamiento según puede apreciarse en la tabla siguiente.

	IK mayor o igual de 70		IK menor de 70	
	n	Respuesta %	n	Respuesta %
30Gy	68	82,2	14	78,5
8 Gy	63	77,7	15	66,6
p	0,557			

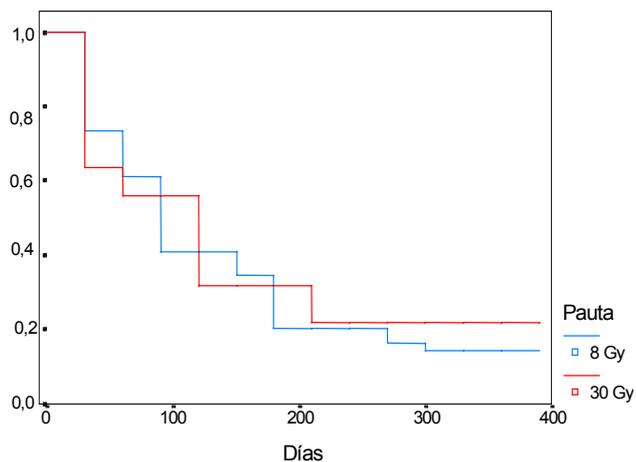
Tabla 26: Índice de Karnofsky y respuesta global.

El 82,2% y el 77,7% de los pacientes tratados con 30 y 8 Gy respectivamente con IK mayor o igual de 70, presentaron respuesta a las tres semanas, siendo estos porcentajes de 78,5% y de 66,6% para 30 y 8 Gy en los pacientes con IK menor de 70. No apreciándose diferencias significativas en ningún caso para los dos brazos de tratamiento ($p=0,557$).

En lo que se refiere a respuesta completa, la presentaron el 13,2 % y el 17,4% respectivamente para 30 y 8 Gy de un IK mayor o igual de 70, y de 14,2% y 16,6% para un IK menor de 70 ($p=0,213$).

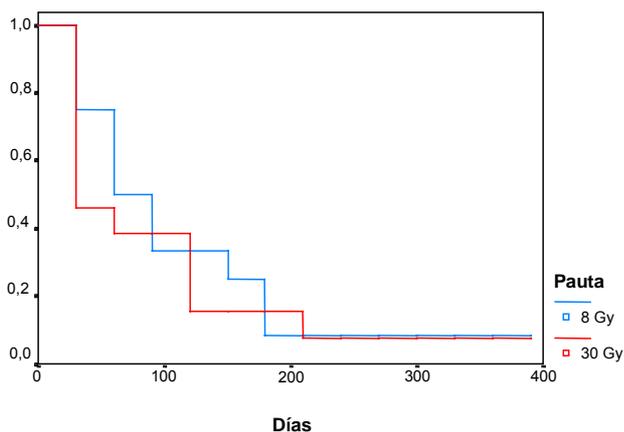
Lo mismo ocurre cuando se realizan los cálculos de probabilidad de respuesta, no se observan diferencias significativas para la probabilidad de respuesta entre los dos

brazos de tratamiento para un IK mayor o igual de 70 ($p=0,601$) ni para un IK menor de 70 ($p=0,583$) (Figuras 20 y 21).



p=0.601

Figura 20: Probabilidad de respuesta con IK mayor o igual a 70.



p=0,583

Figura 21: Probabilidad de respuesta con IK menor 70

Respuesta en función del tumor primario

Para analizar estadísticamente esta variable se han agrupado los tumores por la frecuencia de presentación y así se agrupan en neoplasias de origen hematológico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, neoplasias de origen digestivo, neoplasias de origen urológico y otros que comprenden tumores de la esfera ORL, sarcomas y neoplasias de origen ginecológico (Figura 22).

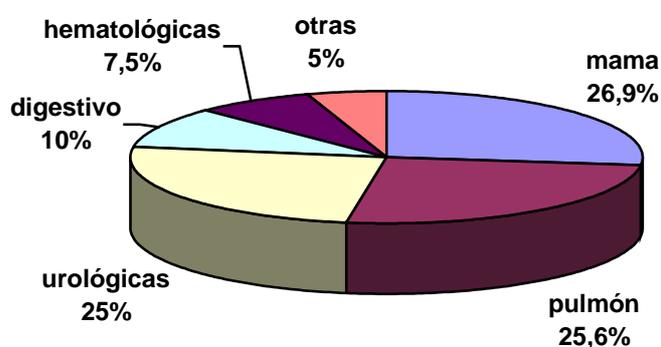


Figura 22: Tumor primario.

En las tablas siguientes se pueden observar, para las dos pautas estudiadas, las respuestas obtenidas en los distintos tipos de tumores. Tal como se observa, existen diferencias significativas entre las dos pautas para el cáncer de pulmón, y la respuesta global es mejor por igual para las dos pautas de tratamiento, en las enfermedades hematológicas (mieloma), en el resto de los tumores, las diferencias no son estadísticamente significativas.

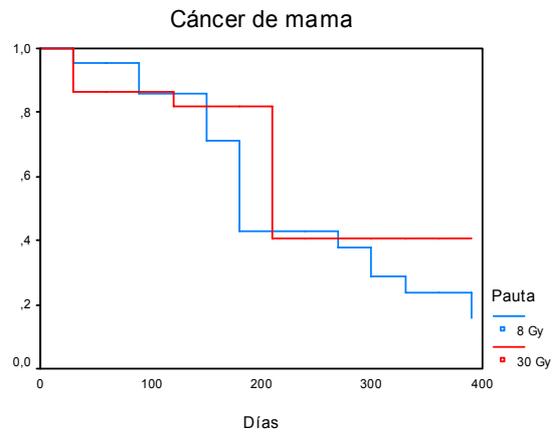
	Hematol.		Mama		Pulmón		Digestivas		Urológicas		Otros	
	n	Res %	n	Res %	n	Res %	n	Res %	n	Res %	n	Res %
30Gy	9	100	22	90,9	22	90,9	6	50,0	21	81,0	2	100
8 Gy	3	100	21	90,5	19	57,9	10	60,0	19	84,2	6	66,7
p	0,129											

Tabla 27: Tumor primario y respuesta global

Tal como observamos en la Tabla 27 el 100 % de los pacientes que presentan una enfermedad hematológica refieren mejoría del dolor en mayor o menor grado con las dos pautas estudiadas, el 90,9 % y el 90,5% de las metástasis de origen mamario y el 81% y el 84,2% de las de origen urológico. Únicamente las metástasis de origen pulmonar presentan un porcentaje de respuesta diferente para las dos pautas, 90,9% para 30 Gy y 57,9% para los 8 Gy. No se observaron diferencias significativas entre los pacientes que presentaron respuesta completa.

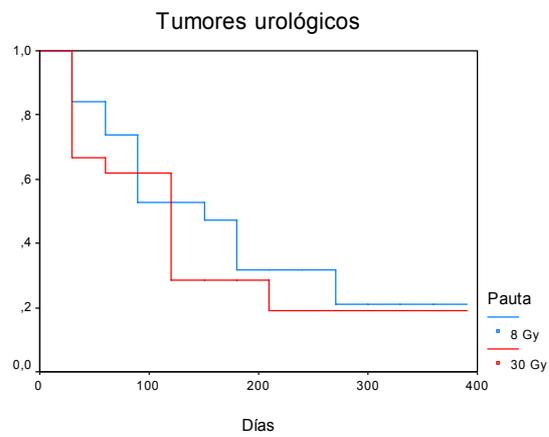
La probabilidad de respuesta global para los diferentes tumores no presentó diferencias significativas a favor de ninguno de los dos brazos de tratamiento, según el análisis actuarial a lo largo del tiempo.

En las Figuras 23, 24, 25, 26 y 27 se observa la probabilidad de respuesta en función del tipo de tumor.



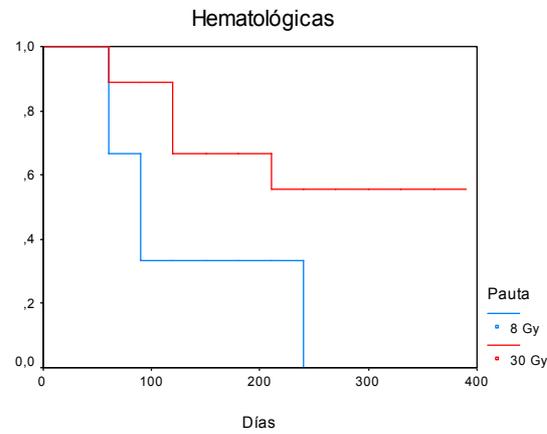
p=0,521

Figura 23: Probabilidad de respuesta global y cáncer de mama.



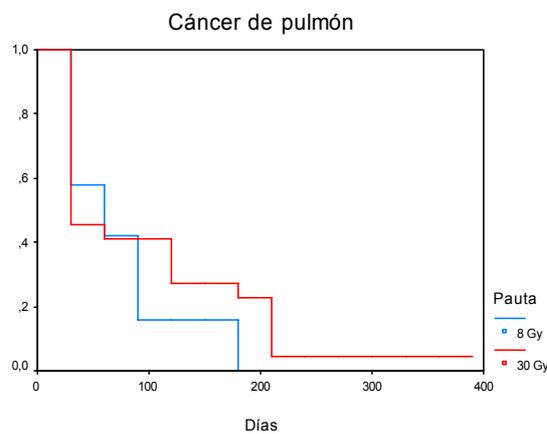
p=0,522

Figura 24: Probabilidad de respuesta global y tumores urológicos.



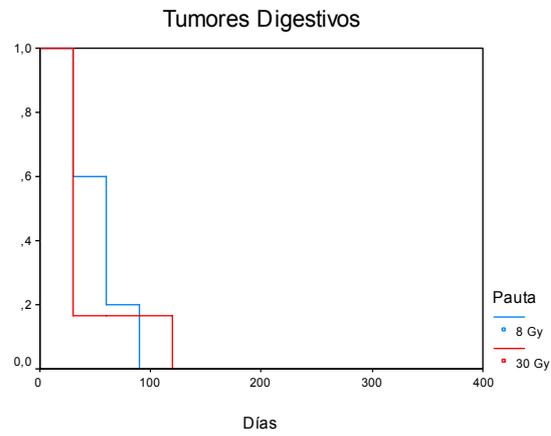
p=0,149

Figura 25: Probabilidad de respuesta global y enfermedades hematológicas.



p=0,188

Figura 26: Probabilidad de respuesta global y cáncer de pulmón.



p=0,493

Figura 27: Probabilidad de respuesta global y tumores digestivos.

Respuesta en función de la histología

Para el análisis estadístico de los tipos histológicos se han agrupado de la siguiente manera: mieloma, adenocarcinoma, carcinoma escamoso y otras histologías (Figura 28).

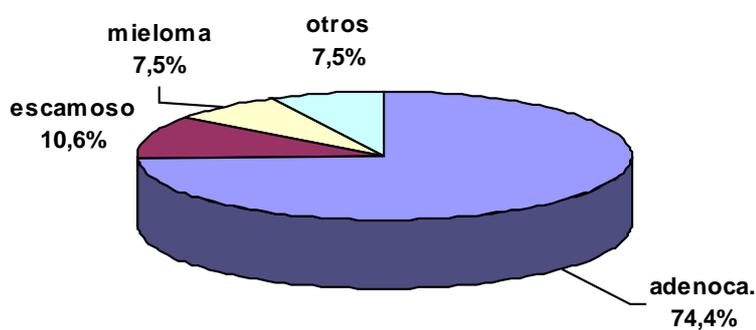


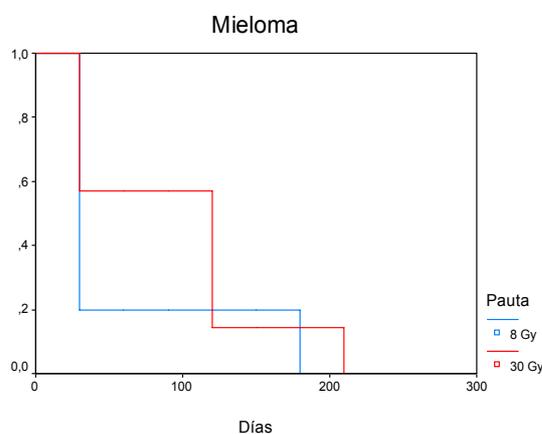
Figura 28: Histología.

El mieloma es la histología más favorable para responder al tratamiento radical. Todos los pacientes refirieron una mejoría tras el tratamiento y el 22,2 % de los mismos presentaron respuesta completa. El segundo en orden de frecuencia fue el adenocarcinoma, seguido del carcinoma escamoso (Tabla 28).

	Mieloma		Adenocarcinoma		Escamoso		Otros	
	n	Res %	n	Res %	n	Res %	n	Res %
30 Gy	9	100	58	86,2	8	87,5	7	71,4
8 Gy	3	100	61	80,3	9	66,7	5	60,0
p	0,425							

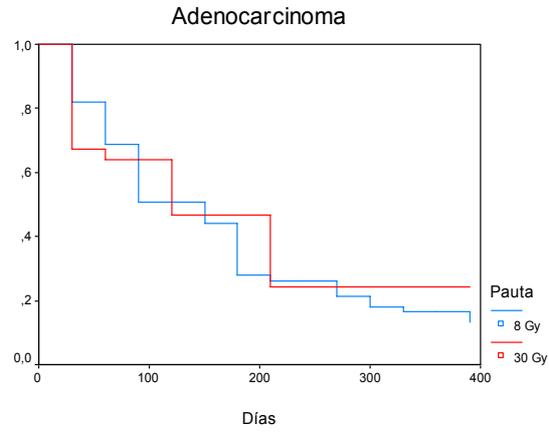
Tabla 28: Respuesta global e histología.

La probabilidad de respuesta global para las diferentes histologías no presentó diferencias significativas a favor de ninguno de los dos brazos de tratamiento, según el análisis actuarial a lo largo del tiempo. Como en el caso anterior, sólomente se representan las curvas actuariales de la respuesta global ya que el número de pacientes con respuesta completa no es suficiente (Figuras 29, 30 y 31).



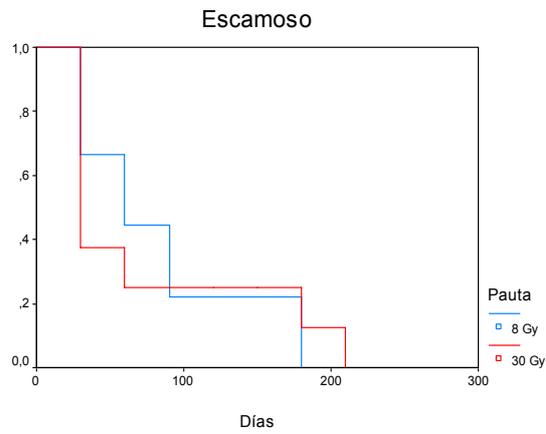
p=0,147

Figura 29: Probabilidad de respuesta global y mieloma.



p=0,964

Figura 30: Probabilidad de respuesta global y adenocarcinoma.



p=0,600

Figura 31: Probabilidad de respuesta global y escamoso

Respuesta según localización

Para el análisis estadístico se han agrupado en función de las localizaciones más frecuentes, pelvis que incluye el sacro, (39,4%), columna, que incluye la columna cervical, la columna dorsal y la columna lumbar, (36,2%), huesos largos, (14%), y otras localizaciones que incluye el tórax (10%) (Figura 32).

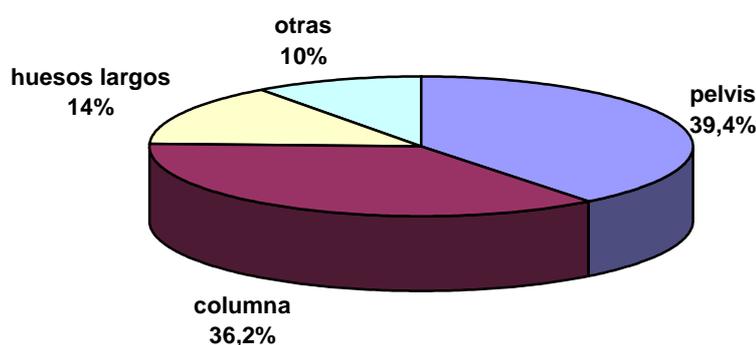


Figura 32: Localización de las metástasis.

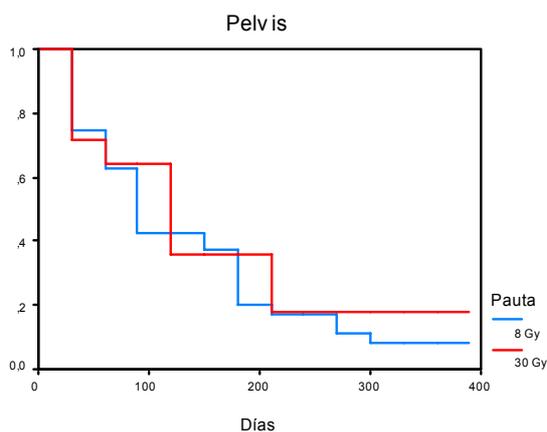
	Pelvis		Columna		Huesos largos		Otros	
	n	Res %	n	Res %	n	Res %	N	Res %
30 Gy	28	92,9	29	75,9	15	93,3	10	90,0
8 Gy	35	74,3	29	69,0	8	100	6	83,3
p	0.212							

Tabla 29: Respuesta global y localización de las metástasis.

No existen diferencias significativas entre la respuesta y la localización de las metástasis independientemente de la pauta utilizada (Tabla 29).

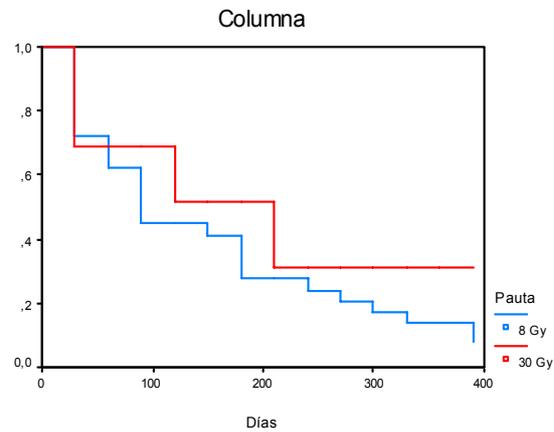
Tampoco existen diferencias en lo que se refiere a la respuesta completa. La localización que presenta el porcentaje más alto de respuestas completas es la columna, en las dos pautas estudiadas.

La probabilidad de respuesta global para las diferentes localizaciones no presentó diferencias significativas a favor de ninguno de los dos brazos de tratamiento a lo largo del tiempo (Figuras 33, 34 y 35).



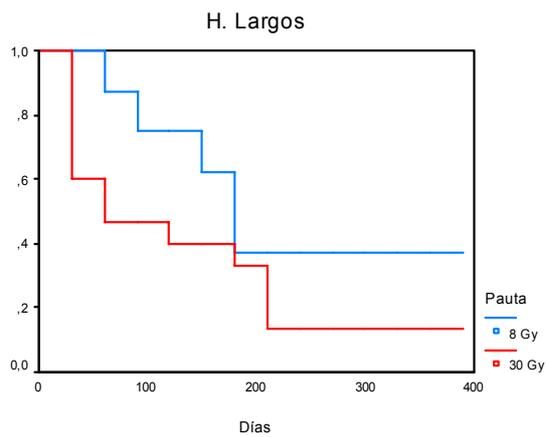
p=0,392

Figura 33: Probabilidad de respuesta global.



p=0,205

Figura 34: Probabilidad de respuesta global.



p=0,090

Figura 35: Probabilidad de respuesta global

Coste económico

El gasto sanitario es un factor a tener en cuenta al establecer un tratamiento. A pesar de no ser el objetivo principal de este trabajo puede valorarse el coste de cada uno de los tratamientos aplicados. Si tenemos en cuenta la procedencia del paciente, y el tratamiento realizado podemos establecer 4 grupos de pacientes:

- a) Pacientes de fuera de Barcelona que recibieron la pauta de 8 Gy
- b) Pacientes de fuera de Barcelona que recibieron la pauta de 30 Gy
- c) Pacientes de Barcelona que recibieron la pauta de 8 Gy
- d) Pacientes de Barcelona que recibieron la pauta de 30 Gy

Cada uno de ellos genera un gasto diferente:

Los pacientes que reciben dosis únicas tienen que ir al Hospital dos días de forma obligatoria, el día de la primera visita (ese mismo día se aplica el tratamiento) y luego el día del control postratamiento que se realiza a las tres semanas del mismo, las otras visitas son opcionales y la mayoría de las veces se hacen por teléfono por ser más cómodas para el paciente.

Los pacientes que por el contrario, reciben tratamiento más prolongado, durante 10 días, deben acudir al Hospital durante 12 días, el día de la primera visita que se realiza la planificación, y posteriormente durante 10 días durante 2 semanas para recibir radioterapia, además del día del control postratamiento a las tres semanas.

Si tenemos en cuenta el precio de la radioterapia, que en ambos casos es de 700 €, y le añadimos el precio del transporte utilizado, en la mayoría de los casos ambulancia por el estado general de los pacientes, tenemos cuatro precios distintos, según reciban una pauta u otra, acudan de Barcelona o por el contrario vengan de fuera de Barcelona (se ha valorado con una media de 70 Km).

1- Pauta de 8 Gy de Barcelona 760 €

2- Pauta de 8 Gy de fuera de Barcelona 820 €

3- Pauta de 30 Gy de Barcelona 1.160 €

4- Pauta de 30 Gy de fuera de Barcelona 1.420 €

Como puede observarse el tratamiento con dosis fraccionadas genera un gasto sanitario mayor que el gasto que genera una sesión de 8 Gy y que la diferencia está en el transporte (Figura 36).

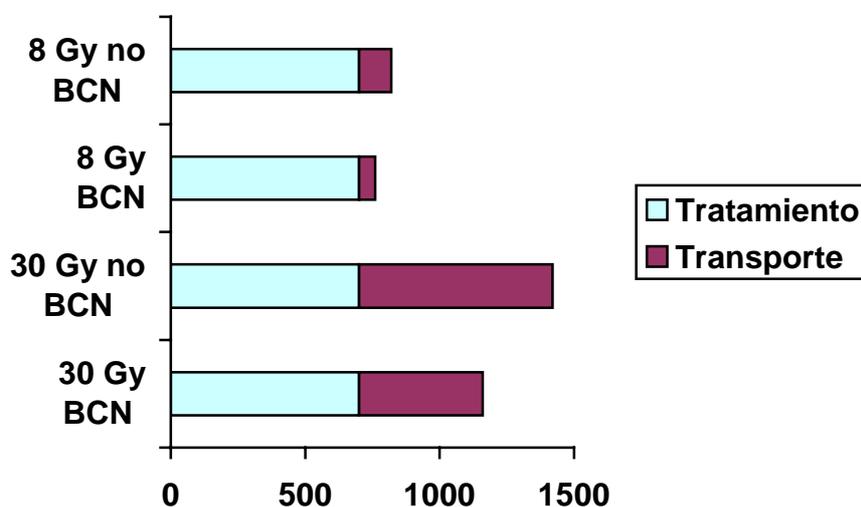


Figura 36: Gasto generado por cada tratamiento y procedencia.

Para calcular el coste medio de un tratamiento fraccionado y de uno con dosis únicas, se ha tenido en cuenta el número de pacientes que procedían de Barcelona y de fuera de Barcelona en ambos grupos de tratamiento.

	n	€	Coste medio €
30 Gy BCN	54	1.160	1.248
30 Gy no BCN	28	1.420	
8 Gy BCN	47	760	783
8 Gy no BCN	31	820	

Tabla 30: Cálculo de coste medio

Un tratamiento con dosis únicas tiene un coste medio de 783 € y uno con dosis fraccionadas de 1.248 €, es decir existe una diferencia de 465 € que representa un incremento de 59,4% (Tabla 30).

DISCUSIÓN

Generalidades

El tratamiento oncológico ha experimentado un enorme progreso en los últimos años, en la actualidad alrededor del 50% de los pacientes alcanzan la curación. Por otra parte hay un grupo de pacientes en los que sin llegar a este estado ideal su enfermedad puede ser controlada y el paciente puede vivir con ella durante años. Desgraciadamente existe otro grupo en los que a pesar de aplicar las terapéuticas actuales su proceso progresa y su estado general se deteriora. Los síntomas que produce la progresión del cáncer son múltiples y de distinta etiología: náuseas, vómitos, anorexia, astenia, dolor.

El dolor es el síntoma con diferencia más frecuente y común a casi todos los pacientes con una enfermedad oncológica avanzada, y probablemente es el síntoma valorado más negativamente por parte de los enfermos, ya que lo atribuyen a una progresión de la enfermedad. Actualmente se dispone de medios suficientes para controlar el dolor o cualquier otro síntoma en pacientes con enfermedad avanzada. Vivimos en una sociedad del bienestar y el hombre lo hace extensivo a todos los órdenes de la vida e indudablemente al ámbito sanitario. La salud es lo máspreciado de lo que el hombre puede disfrutar. Cuando la pierde busca su recuperación y si esto no es posible pide que se le dé al menos la mejor calidad de vida. Es por ello que hace tiempo surgieron las unidades de cuidados paliativos encaminadas a controlar los síntomas de los pacientes terminales. Con la aparición de las unidades de cuidados paliativos los médicos en general empezamos a tener conciencia del tratamiento paliativo en pacientes terminales y se han dedicado muchas horas y muchos profesionales a estudiar de qué manera puede controlarse el dolor en pacientes en que la muerte está cercana y es segura en un corto espacio de tiempo. Gracias a estos profesionales muchos pacientes actualmente fallecen sin dolor y con buena calidad de vida.

El objetivo de la irradiación paliativa en enfermos con cáncer incurable es mejorar la calidad de vida, puede prolongar la vida, pero no debe utilizarse para alargar la muerte. El término paliativo se aplica a los remedios de las enfermedades incurables para mitigar su violencia y frenar su rapidez. Hay muchas situaciones clínicas que precisan tratamiento con radiaciones con finalidad paliativa, en pacientes con

enfermedad tumoral sintomática, localmente avanzada y/o metastásica con sintomatología local grave. La radioterapia paliativa logra su efecto a través de la disminución tumoral en el volumen seleccionado para la irradiación. Suele aceptarse que la calidad de la paliación está en relación con la cantidad de la remisión tumoral, que a su vez depende de la intensidad terapéutica, volumen tumoral, y condiciones locales de la enfermedad.

El dilema clínico entre radioterapia radical y radioterapia paliativa en el paciente oncológico debe quedar resuelto antes de concretar una pauta de irradiación, ya que éstas tienden a variar significativamente entre sí, una pauta de radioterapia paliativa difícilmente puede reconvertirse en radical. El dilema es multidisciplinar y en ese contexto debe ser resuelto consensuado por todos los especialistas oncológicos.

La paliación en radioterapia tiene connotaciones que pueden hacerla más compleja que la decisión terapéutica de realizar un tratamiento curativo. Se estima que el 50% de tiempo real de trabajo de un especialista en Oncología Radioterápica se emplea en el proceso clínico de paliar a pacientes neoplásicos con irradiación, mientras que éstos suelen constituir un 30-40% de los pacientes que trata bajo su responsabilidad. En una publicación de Valls y cols¹¹, de un total de 4.300 pacientes tratados en un servicio de radioterapia el 30% se realizó con finalidad paliativa. Aunque estas cifras suelen variar de unas instituciones a otras y zonas geográficas, son expresivas de que la paliación es necesario dedicarle un tiempo extra respecto a los abordajes radicales radioterapéuticos¹⁴⁹.

Una vez definido el concepto de paliación en radioterapia, uno de los síntomas que con más frecuencia requiere paliación es el dolor, es excepcional que un paciente oncológico no padezca dolor a lo largo de la evolución de su enfermedad y como se ha comentado antes el paciente lo vive como un empeoramiento de su enfermedad. Este síntoma está presente en el inicio de la enfermedad con relativa frecuencia, y queda definitivamente erradicado con la curación en la mayoría de los pacientes. También se puede tener dolor en enfermos curados a consecuencia de secuelas derivadas de los tratamientos. Sin embargo, el dolor acompaña habitualmente a la progresión de la enfermedad neoplásica no controlada por tratamientos, y es un

síntoma que demanda constante atención médica por sus importantes implicaciones en términos de compromiso de la calidad de vida. La radioterapia es una modalidad de tratamiento oncológico que merece siempre consideración en un paciente con dolor. En la práctica clínica norteamericana, los patrones de actuación revisados entre 49 instituciones respecto a 784 enfermos metastáticos tratados con radioterapia paliativa, la intención del tratamiento fue antiálgico en el 98% de los casos¹⁵⁰. Este análisis confirma que ninguna otra indicación de radioterapia paliativa supera la antiálgica, y que el dolor está presente asociado a otros síntomas que requieren paliación. Es importante que existan pautas de actuación uniformes y sometidas a controles de calidad en la secuencia de actos médicos clínico-terapéuticos cuando se establece una indicación de irradiación antiálgica.

Clásicamente la radioterapia se ha utilizado fraccionando la dosis para administrar dosis altas eficaces con la menor toxicidad posible. La mayor parte de los tratamientos con radiaciones se administra en una fracción diaria de 180-200 cGy, cinco veces por semana, hasta alcanzar la dosis total deseada. Este fraccionamiento fue propugnado por Coutar¹⁵¹ y Baclese¹⁵² y tiene un origen empírico. Estos autores, partiendo de las experiencias de Regaud, ensayaron diferentes pautas de fraccionamiento, valorando los resultados en base a tres parámetros fundamentales: curación del tumor, efectos tóxicos agudos y crónicos, tras múltiples experiencias llegaron a la conclusión de que fracciones diarias de 180-200 cGy administradas cinco-seis veces a la semana, a lo largo de 6-7 semanas, era la pauta de tratamiento que mayor índice de curaciones produce con unos efectos agudos sobre la piel y las mucosas tolerables por el paciente y unos efectos tóxicos tardíos aceptables. Actualmente es la pauta más extendida y universalmente aceptada, pero en base a la radiobiología esta puede ser mejorada para conseguir un mayor índice terapéutico¹⁵³. Otras experiencias¹⁵⁴ sin embargo, refieren que 340 cGy al día durante 21 días conseguía buenos resultados en los mismos aspectos valorados anteriormente.

Las alteraciones del fraccionamiento llamado estándar se realizan en ocasiones para aumentar la eficacia biológica y mejorar la tolerancia de los tejidos, a esto se le llama hiperfraccionamiento y tratamiento acelerado. Sin embargo, lo que interesa en los tratamientos paliativos es aliviar los síntomas con el menor tiempo de tratamiento. En

los tratamientos paliativos suele utilizarse el hipofraccionamiento, se trata de alterar el fraccionamiento clásico administrando dosis por fracción más altas en el mínimo tiempo posible, aun a costa de disminuir algo el efecto tumoral, disminuyendo los efectos agudos a expensas de aumentar los efectos tardíos. En estos casos lo que interesa es mejorar la calidad de vida y la sintomatología dolorosa sin reparar en los efectos tardíos, ya que desafortunadamente son pacientes que tienen una esperanza de vida corta, y por lo tanto con pocas posibilidades de presentarlos, se administran dosis de 300, 600, o 800 cGy al día¹⁵⁵.

La utilización de dosis únicas altas en una sola fracción se inició con la técnica de irradiación hemicorporal, según Loeffler y Puterbaugh¹²⁵ esta técnica data de 1907, año en que Dessauer la utilizó en pacientes con enfermedad neoplásica avanzada. Sin embargo, los primeros resultados no fueron publicados hasta 1923.

La irradiación hemicorporal inició su uso con tres finalidades:

1. Con finalidad paliativa del dolor secundario a metástasis óseas múltiples
2. Con finalidad radical como tratamiento de segunda línea en algunas neoplasias
3. Como consolidación de la respuesta obtenida tras la cirugía, quimioterapia o radioterapia locoregional

En la actualidad se está utilizando exclusivamente para tratamiento paliativo en metástasis óseas dolorosas. Consiste en irradiar un hemicuerpo en una sola sesión administrando 6 u 8 Gy en función de que se trate del hemicuerpo superior o inferior.

Existen múltiples pautas de tratamiento y varían sustancialmente de un país a otro, ya ha sido comentado que una encuesta realizada a radioterapeutas ingleses¹⁴², en que se exponía un caso clínico paliativo y se solicitaba la pauta de radioterapia, obtuvo 40 respuestas distintas, este hecho demuestra la gran variabilidad de esquemas terapéuticos paliativos útiles y que en muchas ocasiones se opta por uno u otro en función de un gran número de variables; unas son de carácter biológico: radiosensibilidad, localización, volumen, órganos sensibles, estado general, esperanza de vida; y otras son de tipo económico, social y cultural: grado de dolor, tolerancia a la

enfermedad, distancia de la vivienda a la unidad de tratamiento, transporte, contexto familiar, etc., finalmente y no menos importantes en nuestro medio: el número de unidades de tratamiento disponibles y su carga de trabajo. Ante este cúmulo de factores, no es de extrañar que las pautas de tratamiento posibles, varíen enormemente de un país a otro e incluso entre centros cercanos.

Bases para evaluar la eficacia

Existen múltiples estudios que comparan distintos fraccionamientos en pacientes con metástasis óseas dolorosas ya sea únicas o múltiples, sin embargo el problema más frecuente hallado en los estudios revisados y publicados hasta fechas recientes, son los parámetros utilizados para evaluar la eficacia de una pauta respecto de la otra. Uno de los principales problemas que aparecen al realizar estudios con tratamientos paliativos es decidir las variables que van a ser estudiadas, para que los estudios sean comparables entre ellos. Esta preocupación motivó recientemente la publicación de un consenso internacional por el grupo de trabajo de las metástasis óseas que se realizó en Abril de 2002⁷⁷, conjuntamente con ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology), ESTRO (European Society for Therapeutic Radiology and Oncology) y CARO (Canadian Association of Radiation Oncology) para unificar criterios a la hora de evaluar resultados para valorar los estudios de los próximos años.

El consenso reconoce la variabilidad cultural y geográfica que influye en la conducta y diseño de los estudios de las metástasis óseas, pero recomienda y determina un mínimo de variables a estudiar. Por supuesto se pueden añadir más variables en función del objetivo de cada estudio en concreto. Sin embargo, el consenso pretende que los radioterapeutas hablemos una misma lengua en cuanto a resultados de los estudios en los próximos años. Se ha llegado a conclusiones en algunos puntos, en otros se sigue trabajando y, obviamente se trata de un trabajo dinámico y por lo tanto sujeto a revisiones periódicas.

En los puntos en los que se ha llegado a un acuerdo son los siguientes:

1- Control del dolor sin aumento de la analgesia:

En un principio el consenso quiso definir la respuesta completa como aquella en la que además de no existir dolor no se precisara el uso de analgesia concomitante. Sin embargo, debido a que estos pacientes presentan múltiples localizaciones dolorosas distintas de las irradiadas, se decidió considerar la respuesta completa a la ausencia de dolor sin necesidad de aumentar la analgesia concomitante previa, criterio que ha sido utilizado en este estudio. (En el presente estudio se consideró respuesta completa cuando el dolor fue cero en la escala nominal y no se aumentaba la consumición de analgesia, la respuesta parcial se definió como la disminución de 2 o más en la escala sin aumentar la consumición de analgesia)

2- Porcentaje de respuesta.

El porcentaje de respuesta se fija al mes, dos y tres meses. Los participantes en el consenso concluyen que valorar la respuesta al tratamiento de radioterapia antiálgica más allá de tres meses no tiene sentido, ya que en este tipo de pacientes puede estar enmascarado al recibir otros tratamientos concomitantes, ya sea hormonoterapia, quimioterapia e incluso nuevas pautas de radioterapia. Recomiendan dar el porcentaje de respuesta en tasas brutas y con curvas actuariales, ya que sólo con la curva actuarial se pueden tener limitaciones, tales como sobrestimar la respuesta, si asumimos que los muertos y abandonos tienen la misma probabilidad de respuesta que los que continúan vivos, en este sentido las tasas brutas son más conservadoras. En este estudio se han obviado estos problemas, primero ofreciendo los datos de las dos maneras, y en segundo lugar aplicando la censura tipo I al análisis actuarial, es decir, asumiendo las muertes como fracaso de tratamiento.

3- Progresión y duración de la respuesta

La progresión se debe expresar por métodos actuariales que tengan en cuenta la progresión del dolor con el tiempo.

En este estudio se ha añadido la variable rendimiento que relaciona la duración de la respuesta con la supervivencia.

4- Reirradiación

Los pacientes que se pueden beneficiar de una reirradiación responden a tres situaciones distintas: que no respondan y se les reirradie con la idea de obtener respuesta, pacientes que hayan respondido ligeramente para consolidar la respuesta, o pacientes que presenten recidiva del dolor. El consenso no se pone de acuerdo en la dosis que debe administrarse en una reirradiación, se necesitan más estudios para determinar la dosis y la eficacia de la misma.

En este estudio se han recogido las reirradiaciones correspondientes a las dos pautas de tratamiento.

5- Valoración del dolor y otros instrumentos.

La medición del dolor se debe realizar con escalas categóricas que valoran el dolor del 0 al 10, se considera respuesta a una disminución del grado de dolor de 2 o más en la escala utilizada, y progresión del dolor un aumento de 2 o más grados en la escala del alivio conseguido. Se está estudiando para las próximas revisiones utilizar una escala de 0 ó 1 para la respuesta completa siendo 0 ausencia de dolor y 1 dolor para poder valorarla con más exactitud. No hay duda en que hay que medir la calidad de vida conjuntamente con el grado de dolor, y así lo recomienda el Grupo de Trabajo Europeo de la Asociación de Cuidados Paliativos, pero en este punto no se han puesto de acuerdo los componentes del consenso, ya que es difícil en este tipo de pacientes pasar un cuestionario de calidad de vida. Se está estudiando en grupos de trabajo cómo medir la calidad de vida en estos pacientes. Se aconseja valorar el performance status por su posible relación con la probabilidad de respuesta.

En esta serie se ha valorado la respuesta utilizando una escala categórica como recomienda el consenso considerando respuesta o progresión tal como se indica anteriormente, para valorar el estado general se ha utilizado el Índice de Karnofsky y se ha relacionado con la respuesta.

Para futuras revisiones del consenso tiene previsto fijar mínimos para otros aspectos tales como: diferentes escalas para la respuesta completa, validación de instrumentos para la calidad de vida y el análisis del coste efectividad.

En este estudio, se ha valorado la eficacia de las pautas aplicando los parámetros clásicos como respuesta, duración de la misma, recidiva, toxicidad y añadiendo unas variables nuevas pero ya utilizadas por nuestro grupo de trabajo en los estudios de la irradiación hemicorporal que son el rendimiento, y la ganancia^{128, 129}. En este tipo de pacientes, el objetivo principal es conseguir una respuesta ajustada a la supervivencia, por la propia definición de paciente terminal con una esperanza de vida baja, la supervivencia aunque es un objetivo claro en toda actuación médica, no es el objetivo principal a alcanzar, lo que nos interesa es que el tiempo que sobreviva el paciente esté controlada la sintomatología, y por lo tanto en mejor estado general y en mejores condiciones para convivir y relacionarse con los demás en definitiva, teniendo mejor calidad de vida.

Expresando, por lo tanto, los resultados obtenidos mediante rendimiento, porcentaje de respuestas, ganancia, porcentaje de recidivas y toxicidad, se obtiene mayor fidelidad de la eficacia paliativa de un tratamiento respecto del otro, y una vez demostrada la homogeneidad entre grupos estudiados, la mejor pauta será aquella con un mayor rendimiento, un número de respuestas superior y una ganancia superior y por supuesto la que menor índice de recidivas presente y menor toxicidad, es decir aquella pauta que proporcione un periodo asintomático más ajustado a la supervivencia media de la serie, que aliviase a un mayor número de pacientes y que diese lugar a una disminución del dolor más importante.

Comparabilidad de los grupos

Características generales

En el presente estudio se incluyeron 160 pacientes que se aleatorizaron en dos grupos, no presentando diferencias significativas entre ellos para las variables demográficas ni de estudio. La edad media de los pacientes fue de 64,1 años similar a

la edad de los pacientes incluidos en otros estudios, así como el porcentaje de mujeres y hombres, siendo en esta serie de 57,5% de hombres, y del 42,5% de mujeres.

Se aleatorizaron todos los pacientes en los que de forma multidisciplinar se decidió realizar tratamiento paliativo con una esperanza de vida superior a un mes, siguiendo las recomendaciones del consenso. Los médicos pueden equivocarse en el pronóstico de vida de los pacientes, por lo que no se define una esperanza de vida concreta, pero recomiendan una esperanza de vida como mínimo de un mes, el tiempo que se considera necesario para valorar la eficacia del tratamiento. El resto de los criterios de inclusión son similares a los de otros estudios publicados en la literatura, a excepción de las series históricas que incluían pacientes con fracturas. Así por ejemplo, Tong³ en su serie incluyó también pacientes con fracturas óseas fijadas quirúrgicamente, en nuestro caso, así como Jeremic¹⁵⁶ y Niewald¹⁵⁷, se excluyeron del estudio los pacientes con fracturas vertebrales y fracturas en cualquier hueso o con riesgo de padecerlas según los criterios de Mirrels⁵¹, y en este caso se indicó fijación quirúrgica. Según indica el consenso no deben incluirse pacientes con fracturas o riesgo de ellas salvo en estudios específicos para este tipo de pacientes.

El porcentaje de tumores origen de las metástasis y la localización de las mismas es superponible a los principales estudios publicados.

Tumor	Mama	Pulmón	Próstata
Foro	26,9%	25,6%	25%
Hartsell ¹⁵⁸	50,4%		49,6%
Kirskbride ¹⁵⁹	44,4%	30,4%	25,2%
Bone Pain Trials ¹⁴¹ (BPT)	36%	12%	34%
Steenland ¹⁴⁰	39%	25%	23%
Nielsen ¹⁶⁰	39%	34%	13%

Tabla 31: Tumor primario.

Localización	Columna	Pelvis
Foro	36,2%	39,4%
Hartsell ¹⁵⁸	NC	NC
Kirskbride ¹⁵⁹	30%	29%
Bone Pain Trials ¹⁴¹	23%	20%
Steenland ¹⁴⁰	30%	36%
Nielsen ¹⁶⁰	33%	20%

Tabla 32: Localización de las metástasis.

Como puede observarse en las tablas 31 y 32, el tumor primario más frecuente es el cáncer de mama en todos los estudios y el resto tienen un porcentaje similar, salvo en el caso del BPT¹⁴¹ que tienen un porcentaje de cáncer de pulmón del 12% menor que en las otras series. También en la localización de las metástasis parece que la localización más frecuente es la columna, salvo en la serie de Steenland¹⁴⁰, y en el que se presenta que se obtiene un porcentaje algo más elevado de tratamientos de pelvis. En el estudio de la RTOG¹⁵⁸ no se especifica la localización.

Se ha introducido como variable en el estudio el Índice de Karnofsky, diferenciando entre pacientes con un IK mayor o igual de 70 y menor de 70, para valorar si el estado general pudiera influir en la probabilidad de respuesta. La mayoría de los pacientes presentaban un IK mayor o igual a 70, (el 82,9% y el 80,7% para 30 y 8 Gy respectivamente), no observándose diferencias significativas entre ambos grupos. El índice de Karnofsky también lo recogen algunos autores entre ellos Nielsen¹⁶⁰ obteniendo una media de Karnofsky de 73% y de 77% para 8 y 20 Gy respectivamente, esta serie no difiere sustancialmente en cuanto a estado general de los pacientes de las otras series publicadas. Según se aconseja en el consenso, todavía no ha quedado establecido la utilización de un cuestionario de calidad de vida entre estos pacientes, dejando libertad a los investigadores en el instrumento para valorar la calidad de vida. El consenso de todas formas será revisado a los 5 años de haberse establecido, para mejorar las variables a estudiar.

La mayoría de los pacientes no recibieron tratamientos concomitantes, aunque algunos pacientes recibieron quimioterapia u hormonoterapia en el 19,5% y en el 19,2% y bifosfonatos en el 4,8% y en el 5,2% para el grupo de 30 y 8 Gy respectivamente. En el grupo de pacientes publicados por Nielsen¹⁶⁰, el 36% recibieron hormonas, el 11% recibieron quimioterapia para el brazo de fracción única y el 38% hormonas y el 11% quimioterapia para el brazo de fraccionado.

Técnica de radioterapia

La mayor parte de los tratamientos de radioterapia antiálgica se realizan con radioterapia externa, ya sea con aceleradores lineales o unidades de telecobaltoterapia.

Previamente al tratamiento se debe definir el volumen blanco, que debe incluir la totalidad de la zona afecta origen del dolor con un margen de seguridad de tejidos sanos, para incluir en el campo de irradiación áreas de afectación microscópica adyacente, adelantándonos a la aparición de otros focos dolorosos cercanos a la zona a irradiar, así como las limitaciones de posicionamiento del propio paciente en el tratamiento diario, factor que en el tratamiento paliativo se ve incrementado por la posición defensiva que adoptan los enfermos cuando tienen dolor y se les exige una posición poco confortable. Todo ello lleva a unas recomendaciones generales para delimitar el volumen blanco cuando se trata de un paciente paliativo.

En las metástasis óseas tradicionalmente se aconseja irradiar la totalidad del hueso afecto, si es técnicamente posible y no existen órganos críticos dosis limitantes. La irradiación de la totalidad del hueso se realiza con la idea de prevenir la progresión marginal que posteriormente crea problemas de irradiación por solapamiento de campos. Estas consideraciones son especialmente importantes en los pacientes de larga evolución, como el cáncer de mama y de próstata, con alta afinidad para metastatizar al hueso, así como en las localizaciones especiales como las vértebras, en cuyo caso se incluyen una o dos vértebras por encima y por debajo de la vértebra afecta, para favorecer las posibles reirradiaciones. Como en otras series¹⁶¹ se han incluido en el campo de tratamiento en el caso de las vértebras, una suprayacente y otra subyacente a la o las vértebras afectas.

La técnica de radioterapia utilizada no varía entre los dos brazos, en el 46,3 % y en el 50,0 % de los casos se realizó un tratamiento con dos campos y en el 53,7% y en 50,0 % se realizó un sólo campo directo con 30 y 8 Gy respectivamente, no siendo estas diferencias significativas ($p=0,256$).

La media del tamaño del campo de tratamiento de esta serie fue de 11,1 y 11,7 cm² para 30 y 8 Gy respectivamente, y coincidiendo con los datos de la literatura no sobrepasa el tamaño de 15 cm² de las series¹⁶² publicadas con cualquier esquema utilizado.

La prescripción de la dosis se realizó siguiendo los criterios clásicos de la radioterapia: a plano medio cuando se trataba de la técnica de dos campos opuestos y paralelos, a

una profundidad determinada cuando se trataba de la técnica de un campo, o valorando la isodosis envolvente en los casos más complejos. En las vértebras la prescripción de dosis se hizo a la mitad de las mismas. Se siguieron las recomendaciones propuestas por el consenso.

La dosimetría, o planificación del tratamiento paliativo, conlleva un cierto grado de urgencia dada la situación de emergencia por las características del paciente, ya sea por dolor o por la ansiedad del propio paciente o de la familia. En ocasiones esto puede llevar implícita la idea de aceptar un tratamiento sencillo por parte del oncólogo radioterapeuta para evitar la complejidad, y aceptar una dosimetría menos exacta a favor de realizar una irradiación más rápida y más cómoda para el paciente. Estas situaciones deben evitarse en la actualidad, con una radioterapia clínica moderna no puede aceptarse menor calidad en el planteamiento radico de los pacientes paliativos ya que disponemos de aparatos modernos que pueden realizar el tratamiento complejo y al mismo tiempo rápido y cómodo para el paciente, simplemente se precisa dedicación y atención por parte del médico especialista en Radioterapia. Renunciar al progreso en la planificación dosimétrica en la radioterapia actual no tiene justificación en los tratamientos paliativos en centros con equipamiento adecuado y asistencia esmerada.

En nuestro centro, ya que disponemos de una unidad de tomografía computarizada para simulación, a todos los pacientes se les realizó una exploración tomográfica de simulación y posteriormente se realizó dosimetría tridimensional, o bien se calculó en un punto o a plano medio según las características de la lesión a tratar y de la cercanía de los órganos críticos limitantes de dosis.

Supervivencia de la serie

La mediana de supervivencia de los pacientes de este estudio fue 37 semanas, similar a los de otros estudios como Steenland¹⁴⁰ cuya supervivencia mediana es de 28 semanas, y en el estudio de Nielsen¹⁶⁰ la supervivencia mediana fue de 33 semanas. En el grupo recientemente publicado de la RTOG¹⁵⁸ la mediana de supervivencia es de 36 semanas. Otros estudios tienen una supervivencia mediana más bajas como Price¹³⁴, que incluyó pacientes con peor estado general siendo en este caso la

supervivencia mediana de 20 semanas. El tiempo medio de supervivencia entre los dos brazos de este estudio no presentó diferencias significativas siendo de 48 y 30 semanas para la pauta de 30 y 8 Gy respectivamente ($p= 0,092$).

Variables de eficacia de las pautas de tratamiento

Respuesta

Para valorar la respuesta se ha utilizado la escala nominal (EN)¹⁶³, habiéndose demostrado la validez de su utilización verbal en estudios comparativos con la escala visual analógica, valorando del 0 al 10 el grado de dolor que presentaban los pacientes, se ha utilizado esta escala por ser necesario realizarla en muchas ocasiones por teléfono al tratarse de pacientes que vivían fuera del área metropolitana de Barcelona o, incluso viviendo en Barcelona, con mal estado general. Además, se ha detallado en la historia clínica las características de dolor y el tipo de analgesia que recibieron y el Índice de Karnofsky. Algunos autores^{164, 165, 166} consideran que suple al cuestionario de calidad de vida, en este estudio se optó por no utilizarlo, ya que son cuestionarios largos y complicados. De hecho no se ha demostrado que la utilización de instrumentos multidimensionales como el McGill Questionnaire¹⁶⁷ conduzca a una mejor valoración del dolor que una simple escala numérica verbal de intensidad de 0 a 10^{165, 168}. El consenso no se define al respecto de cual debe ser el cuestionario de calidad de vida a utilizar, sin embargo, aconseja alguna manera de valorar el estado general y la calidad de vida del paciente.

Se consideró respuesta en el caso de los pacientes que respondieron desde el primer día que se administró la radioterapia. La escala categórica valora el grado del dolor del 0 al 10, siendo 0 ausencia de dolor y 10 dolor máximo, cuantificándose antes y después de la radioterapia a las tres semanas tres, seis y doce meses. La respuesta se recomienda valorarla en el primer mes, ya que valoraciones a más a largo plazo podrían estar enmascaradas por intervenciones añadidas como tratamientos con quimioterapia, reirradiaciones, bifosfonatos u otros.

En esta serie se valora la respuesta global y completa a las tres semanas y a los tres, seis y doce meses. Sin embargo todos los resultados principales de respuesta se hacen a las tres semanas por el mismo motivo expuesto anteriormente, pudiéndose a su vez extrapolarse resultados en otros tiempos intermedios por medio de las curvas actuariales. La progresión y la duración de la respuesta se realizan por tasa de respuesta bruta y por respuesta actuarial, tal como recomienda el citado consenso considerándose en este último análisis las muertes y los abandonos como fracaso terapéutico. El tiempo de seguimiento fue de un año.

Se consideró respuesta completa a la ausencia de dolor registrada como 0 en la EN, y sin aumentar las necesidades analgésicas previas a la radioterapia, respuesta parcial a una disminución del grado de dolor de 2 o más en la EN. La respuesta global incluye la respuesta completa y la parcial. La media del grado de dolor antes del tratamiento fue de 7,0 para 30 Gy y de 7,1 para 8 Gy. En el estudio de la RTOG¹⁵⁸ refieren el 72% de los pacientes un dolor severo de 7-10 en la escala categórica, cifras comparables al presente estudio.

Nielsen¹⁶⁰ en su estudio usa dos maneras de valoración de la respuesta, primero usa la escala categórica para valorar el grado de dolor y valorar la respuesta, y compara estos resultados con los que obtiene considerando respuesta a una disminución del 50% de dolor basal. Al igual que este autor se ha comparado los resultados de la respuesta con la valoración de la EN y considerando una disminución del 50%, obteniendo resultados ligeramente más bajos pero al igual que en el estudio citado las diferencias entre los dos brazos no son estadísticamente significativas (Tabla 33).

Foro	Respuesta % (EN)	Respuesta % (50% del dolor basal)
8 Gy	75,6	56,4
30 Gy	86,6	59,8
Nielsen¹⁶⁰	Respuesta % (EVA)	Respuesta % (50% del dolor basal)
8 Gy	62	49
20 Gy	74	55

Tabla 33: Respuesta según la valoración del grado de dolor.

Se obtuvo respuesta global en el 86,6 % de los pacientes del grupo de 30 Gy y en el 75,6 % del grupo de 8 Gy ($p=0,076$), estadísticamente estas diferencias no son significativas, la respuesta completa se obtuvo en el 13,4% de los pacientes del grupo que recibieron 30 Gy y en el 15,4% del grupo de 8 Gy ($p=0,723$), tampoco en este caso las diferencias son significativas. Estos resultados no difieren de los publicados en la literatura, en el metanálisis realizado por Wu¹⁶⁹ con 3.260 pacientes aleatorizados, presentaron respuesta completa el 33,4% y el 32,4% de los pacientes tras dosis únicas y fraccionadas respectivamente. En cuanto a la respuesta global, cuando se incluyen sólo los pacientes evaluables, las diferencias tampoco son significativas obteniéndose un 72,7% y de 72,5% para las dosis únicas y fraccionadas respectivamente ($p=0,900$).

La mayoría de los estudios refieren una disminución del consumo de analgesia tras la radioterapia, aunque sólo algunos integran la analgesia y el dolor para valorar el resultado^{3, 159, 160}. En este estudio se ha integrado analgesia y dolor para valorar la respuesta completa, considerándose respuesta completa a la ausencia de dolor sin aumentar la consumición de analgesia, pero no se ha detectado disminución de la misma en ningún caso, quizá por el carácter multifactorial del dolor que puede no centrarse a la misma zona irradiada.

Más reciente es el metanálisis de Sze¹⁷⁰ publicado en Junio de 2003 que analiza los estudios hasta ahora publicados y aleatorizados que comparan fracciones únicas frente a dosis fraccionadas. Incluyen 12 artículos con 3.621 paciente obteniéndose un 60% y 59% de respuestas globales con dosis únicas y fraccionadas respectivamente, y el 34% y el 32% de respuestas completas con dosis únicas y fraccionadas respectivamente. En ningún caso las diferencias son significativas.

Los resultados que se obtienen en este ensayo son comparables a los estudios aleatorizados publicados en la literatura que comparan dosis únicas frente a dosis fraccionadas (Tabla 34).

	Respuesta Completa		Respuesta Global	
	D.únicas %	D.Fraccionadas%	D. únicas %	D. Fraccionadas %
Foro	15,4	13,4	75,6	86,6
Hartsell ¹⁵⁸	15	18	50	48
Kirskbride ¹⁵⁹	22	29	72	68
Bone Pain Trial ¹⁴¹	52	51	72	68
Steenland ¹⁴⁰	34	30	67	62
Koswing ¹⁷¹	31	33	79	82
Nielsen ¹⁶⁰	15	15	62	74
Gaze ¹⁶²	37	47	81	76
Cole ¹³⁶	NC	NC	88	85
Price ¹³²	9	9	21	23

Tabla 34: Tabla comparativa de los resultados del presente estudio con los publicados.

Los resultados suelen ser muy homogéneos en los estudios publicados, no observándose diferencias entre las pautas estudiadas salvo el estudio de Kirskbride¹⁵⁹, que obtiene mejores resultados con 20 Gy a 400 cGy al día que con dosis de 8 Gy en dosis única ($p=0,030$), pero hay un alto porcentaje de pacientes no evaluables en este estudio, la mayoría de los pacientes que no pudieron ser evaluados fue por muerte de los mismos antes de los tres meses. En el estudio publicado por Bone Pain Trial¹⁴¹ se presenta un índice de respuestas completas superior al resto de los estudios, este hallazgo probablemente sea secundario a varios factores: en primer lugar su serie tiene un porcentaje de pacientes con cáncer de pulmón menor que en otras series, en cambio tiene un porcentaje mayor de cáncer de mama; esto hace que la respuesta sea mayor que otros estudios, ya que el tumor que mejor responde a la radiación es el cáncer de mama. En segundo lugar la medición del dolor no se realizó con una escala categórica, sino que se realizó con una escala cualitativa de cuatro categorías que puede inducir al paciente a elegir alguno de los extremos, escalas que han sido eliminadas a partir de la publicación del consenso, no obstante estos autores a pesar de tener unos resultados más altos no encuentran diferencias entre los brazos estudiados.

En algunos estudios también se ha demostrado que la valoración de la respuesta depende del tipo de escala utilizada para valorar el grado de dolor. El estudio Danés¹⁶⁰ refiere una mejoría del 62% del dolor a las 4 semanas en el brazo de fracción única cuando se valora con una escala categórica, pero la respuesta es del 49% cuando se define la respuesta como una reducción del 50 % del dolor basal. Lo mismo sucede en el brazo de dosis fraccionadas, obtiene un 74% de respuesta cuando lo valora con la escala categórica y del 55% si lo considera como una reducción del 50%. La respuesta completa varía del 15% a un 25% para el brazo corto y el fraccionado respectivamente, y si la respuesta completa incluye además la no utilización de morfina pasa del 12% al 4%. Estas diferencias también se obtienen en esta serie pero a pesar de ser más bajos los porcentajes de respuesta cuando se valora como una reducción del 50% del dolor basal, siguen siendo no significativas.

Tampoco encontraron diferencias significativas algunos autores en la respuesta antiálgica y duración de la misma cuando comparan distintas pautas de dosis

fraccionadas. Tong³ realizó el primer estudio aleatorizado en 1983 con 1.016 pacientes con metástasis óseas dolorosas, se distribuyeron de la siguiente manera: 266 pacientes con metástasis óseas únicas se aleatorizaron en dos brazos, administrándose fraccionamientos distintos 40,5 Gy durante 3 semanas y 20 Gy durante 1 semana. De los 750 pacientes con metástasis óseas múltiples que se incluyeron en el estudio se distribuyeron al azar de la siguiente forma: 30 Gy durante 2 semanas, 15 Gy durante 1 semana, 20 Gy durante 1 semana y 25 Gy durante 1 semana. No encontró diferencias significativas entre los grupos ni en la respuesta ni en la duración de la misma. Más tarde, Biltzer¹³⁰ realizó un reanálisis de los datos, examinó el efecto del número de fracciones, dosis por fracción, tipo de metástasis única o múltiple, sobre la probabilidad de alcanzar respuesta completa del dolor y la necesidad de retratamiento. Obtuvo que el número de fracciones es la única variable que influye de forma significativa en la respuesta, sus conclusiones discrepan de Tong³, los tratamientos fraccionados producen, según este autor, mejores resultados que las dosis únicas en el control del dolor.

En 1998 Madsen¹⁶¹ comparó 20 Gy en 2 fracciones frente 24 Gy en 6 fracciones, obtuvo respuesta en el 48% de los pacientes tratados en el brazo de 20 Gy y en el 47% del grupo tratado con 24 Gy. En 1998 Okawa¹⁷² y Hirokawa¹⁷³ compararon 20 Gy frente 22,5 Gy y 25 Gy frente 30 Gy respectivamente, no encontrando diferencias significativas entre las dos pautas estudiadas. Otros autores que comparan distintos esquemas de radioterapia fraccionada son Rasmusson¹³⁷, que en 1995 comparó 15 Gy frente 30 Gy obteniendo respuesta en el 69% y 66% respectivamente, sin encontrar diferencias significativas. Posteriormente Niewald¹⁵⁷ compara 20 Gy frente 30 Gy y obtiene respuesta completa en el 33% de los pacientes con 20 Gy y en el 31% con 30 Gy. Las respuestas globales son del 77% y del 86% con 20 y 30 Gy respectivamente, con un 2% de reirradiaciones en ambos brazos.

Otros autores realizaron estudios de dosis únicas y comparándolas entre sí para lograr descifrar la mínima dosis antiálgica efectiva. Así en 1988¹³⁴, Price realizó un estudio piloto en el que administraron una fracción única de 4 Gy a 26 pacientes con dolor excluyendo los que tuvieran una esperanza de vida de menos de 6 semanas, presentaran fracturas patológicas, hubieran recibido quimioterapia o hormonoterapia 6

semanas antes. No se consideraron criterios de exclusión que hubieran recibido cualquier tipo de analgesia o corticosteroides. Obteniendo una respuesta parcial del dolor del 43% (9/2) y una respuesta completa del 5% (1/25). La respuesta se produjo a las tres semanas de la radioterapia. El motivo de administrar dosis de 4 Gy fue por tratarse de pacientes previamente irradiados que refieren dolor en la misma localización. Una dosis de 4 Gy produce un elevado índice de muerte celular lo que se manifiesta como una mejoría sintomática, pero la rápida mejoría experimentada por los pacientes y el mantenimiento de la misma por más de dos meses sugiere que la muerte celular producida por las radiaciones no es la única responsable del alivio del dolor, lo que demuestra, así como otros estudios¹³², que la respuesta puede ser independiente. Otro posible mecanismo para explicar la analgesia producida por la radiación incluye un efecto sensitivo sobre las células producido por mediadores que actúan sobre la actividad de los osteoclastos, o bien sobre los neurotransmisores del dolor, además de un cierto efecto placebo que ocasiona el tratamiento.

Más tarde, Hoskin¹³⁵ en 1991 realizó un ensayo comparando dos esquemas de dosis únicas en el que se incluyeron 270 pacientes con dolores óseos y se aleatorizaron en dos brazos, en un brazo se administró 4 Gy en el que incluyeron 137 pacientes, y en el otro brazo de 133 pacientes se administró 8 Gy también en una única sesión. La respuesta fue de 69% para 8 Gy y 44% para 4 Gy ($p < 0,001$). Estas diferencias son estadísticamente significativas, pero no existen diferencias en la respuesta completa y la duración de la respuesta entre los dos brazos. Por lo que los autores concluyen que una sesión única de 8 Gy tiene una probabilidad alta de control del dolor mayor que los 4 Gy, pero que 4 Gy pueden ser un tratamiento alternativo en situaciones de reducción de la tolerancia y que la duración del efecto es independiente de la dosis. Otros autores^{174, 175} valoran la eficacia de dosis únicas de 4 o 15 Gy y parecen tener la misma que dosis fraccionadas de 20 o 40 Gy para el control del dolor.

En nuestra experiencia¹⁰⁵, en un estudio que realizamos para valorar la eficacia y la tolerancia de una dosis única de 8 Gy en pacientes con metástasis óseas dolorosas, no sólo no fue tóxica, sino que obtuvimos una respuesta al dolor del 70%. Posteriormente realizamos un estudio aleatorizado comparando 8 Gy versus 6 Gy con 25 pacientes en cada brazo, valorando la respuesta global como una disminución del

grado de dolor en la EVA test de 2 o más, obtuvimos también un 80 % de respuestas, sin encontrar diferencias significativas entre ambos brazos¹⁷⁶.

Uppelschoten y cols¹³⁸ trataron 170 pacientes que presentaban metástasis óseas dolorosas y les administraron una dosis única de 6 Gy, presentando una mejoría sintomática del 88% de los pacientes con un efecto antiálgico completo en el 39% de los mismos. Está dosis es probablemente insuficiente ya que el 12% de los pacientes presentaron recidiva y en 9% de los casos se produjo una compresión medular en el campo de irradiación previa¹³⁸.

Duración de la respuesta

La mediana de duración de la respuesta fue de 17 semanas para la pauta de 30 Gy y de 12 semanas para la pauta de 8 Gy, la diferencia no es estadísticamente significativa. Estos resultados son similares a las otras series publicadas, que van desde 11 hasta 24 semanas; en el caso de Niewald¹⁵⁷ la duración de la respuesta es igual en los dos brazos estudiados, Gaze¹⁶² publica en su serie una duración de la respuesta de 13,5 semanas para la fracción única y de 14 semanas para las dosis fraccionadas. El tiempo medio en aparecer la respuesta fue de 3 semanas en el estudio de Dutch¹⁴¹ sin encontrar diferencias significativas entre las pautas. Otros estudios¹⁶⁹ aportan un tiempo medio de 1-4 semanas después del tratamiento.

Recidivas

Se consideró recidiva del dolor a la elevación de dos a más grados en la escala utilizada con respecto al alivio conseguido. Se registró en el momento en el que el paciente refería aumento de su grado de dolor obtenido tras la radioterapia. Tras el tratamiento recibido y durante el seguimiento el 43,7% de los pacientes que recibieron 30 Gy presentaron recidiva del dolor y el 28,8% de los pacientes que recibieron 8 Gy también lo experimentaron ($p=0,081$), estas diferencias no son significativas.

Reirradiaciones

De los pacientes que presentaron recidiva se reirradiaron el 64% de los que habían recibido 8 Gy y solamente recibieron una nueva irradiación el 34% de los que habían

recibido 30 Gy. Estos porcentajes son superiores a los porcentajes de reirradiaciones de las series publicadas^{140, 141, 160}. También en los metanálisis de Wu¹⁶⁹ y de Sze¹⁷⁰ se detectan mayor índice de reirradiaciones en las dosis únicas que en las dosis fraccionadas. Concretamente en el metanálisis de Sze¹⁷⁰, se observa en los pacientes tratados con dosis únicas un índice de reirradiaciones del 21,5% frente al 7,4% de las dosis fraccionadas. El porcentaje de retratamientos es del 23% y del 10 % para dosis única y fraccionada respectivamente en el estudio de BPT¹⁴¹, del 25% y del 7% en el estudio de Steenland¹⁴⁰. Nielsen¹⁶⁰ refiere un 20% y un 12%, Cole¹³⁶ un 25% y 0% y el estudio de Price¹³² lo refieren el 11% y el 3%, Niewald¹⁵⁷ refiere el mismo porcentaje de retratamientos en ambos grupos. En los estudios de Jeremic¹⁵⁶ y de Hoskin¹³⁵, que evalúan dos pautas de dosis únicas, obtienen más reirradiaciones con las pautas de dosis más bajas. En esta serie tenemos un porcentaje de reirradiaciones en ambos brazos más alto que en las series publicadas. Sin embargo, como en la literatura, sigue siendo más alto el porcentaje de reirradiaciones en el brazo de dosis única.

Las razones para explicar estas diferencias son las mismas que se expresan en los distintos estudios, es más difícil reirradiar a un paciente que presente reaparición del dolor tras haberse administrado 30 Gy que cuando se recibe previamente 8 Gy.

Rendimiento y ganancia

Para valorar la superioridad de una pauta respecto de la otra se han incluido unas nuevas variables, la ganancia y el rendimiento, ya utilizadas por nuestro grupo de trabajo en una publicación de 78 procedimientos de irradiación hemicorporal¹²⁹. Estas variables nos ayudan a discernir la superioridad de una pauta respecto de la otra. El tipo de pacientes incluidos en el estudio, enfermos oncológicos, terminales y metastáticos, hacen que las variables utilizadas en otros ensayos, que están encaminados a testar la capacidad curativa de un fármaco, como la supervivencia, respuesta completa, respuesta parcial, por sí solas no reflejan la superioridad de una pauta, ya que el objetivo principal del tratamiento es mejorar el dolor y valorar en que grado lo conseguimos, no aumentar la supervivencia. Para ello se ha introducido el rendimiento.

El rendimiento es el cociente entre el tiempo medio de respuesta y el tiempo medio de supervivencia multiplicado por cien, nos da un porcentaje que indica la cuantía de tiempo que el paciente está vivo y en respuesta al recibir una pauta concreta de radioterapia. El uso de esta variable también la aconseja Ratanathanathorn¹⁷⁷ en el capítulo de las metástasis óseas en la última edición del libro de radioterapia publicado por Carlos Pérez¹⁷⁸ "Principles and Practice of Radiation Oncology", así mismo también la utiliza Salazar¹⁴⁶ en sus series de irradiación hemicorporal, en este caso la denominan "Net Pain Relief" de acuerdo con la RTOG.

El rendimiento fue del 71,7% y de 68,5 % para 30 y 8 Gy respectivamente, estas diferencias no son significativas. Esto significa que, el 71,7% del tiempo que sobreviven los pacientes tratados con 30 Gy y el 68,5% del tiempo que sobrevivan los tratados con 8 Gy, mantendrán la respuesta antiálgica conseguida.

La ganancia es la otra variable introducida en este estudio que cuantifica el grado de mejoría de dolor, se obtiene realizando la resta entre el grado de dolor previo y el grado de dolor posterior al tratamiento. La ganancia media obtenida con la pauta de 30 Gy es de 4, y de 3,5 la obtenida para la pauta de 8 Gy.

Toxicidad

La toxicidad se registró siguiendo los grados de toxicidad de la RTOG¹⁴⁷ en esta serie todos los pacientes presentaron toxicidad leve, en ningún caso se registro toxicidad grave. En general presentaron más clínica los pacientes que recibieron 30 Gy, que los que recibieron 8 Gy. Presentaron dermatitis con más frecuencia el grupo de 30 Gy (el 15,8%% frente al 10,2%). El 7,3% y el 2,5% presentaron enteritis para 30 y 8 Gy, esofagitis y gastritis sólo la presentaron los pacientes que recibieron 30 Gy, todas estas diferencias no son significativas. Sin embargo, algunos autores como Cole¹³⁶, registraron toxicidad más importante en el brazo de dosis únicas, observándose un 77% de náuseas y vómitos en el brazo de dosis única con respecto a un 33% de la pauta de dosis fraccionada, también la enteritis fue mayor, 30% versus 22%. Nielsen¹⁶⁰ no encontró diferencias significativas en cuanto a toxicidad entre los dos brazos estudiados, en el reciente estudio publicado de la RTOG¹⁵⁸ se registró toxicidad aguda en el 17% de los pacientes que recibieron 30Gy y 10% en los que recibieron

8Gy, estos datos coinciden con la serie que se presenta, manifiestan más toxicidad los pacientes de la dosis fraccionada que los que reciben dosis única. Hay que destacar que ningún autor refiere toxicidad grave, siendo leve o moderada cuando aparece en cualquier dosis administrada.

La toxicidad aguda no fue diferente en las distintas dosis y fracciones tampoco en el metanálisis realizado por Sze¹⁷⁰, en el que se aportan los resultados de toxicidad de diez artículos siendo poco importantes en la mayoría de ellos, las náuseas y los vómitos son los síntomas más frecuentes y similares en ambos grupos.

Factores que influyen en la respuesta

En este estudio, confirmando los datos publicados en la literatura^{169, 170}, ninguno de los factores estudiados, tipo de tumor, histología, IK, localización tienen influencia significativa en la respuesta de ninguna de las pautas. Sin embargo, existen dos aspectos que merecen especial atención: primero la tasa bruta de respuesta global de la metástasis derivadas del cáncer de pulmón, que son significativas a favor del brazo de 30 Gy 90,9% y del 57,9% para 8 Gy, sin embargo en el análisis actuarial se pierde esta significación, la probabilidad de respuesta a las tres semanas para el cáncer de pulmón es del 42,2% y del 58,7% para 30 y 8 Gy $p=0,188$. En el estudio de Steenland¹⁴⁰ se observa que los pacientes con cáncer de pulmón tienen menor beneficio de la radioterapia con cualquier dosis, tienen una respuesta idiosincrática y es independiente de la dosis y la fracción, efecto no aclarado que precisaría de un estudio especialmente diseñado para tal fin. En este trabajo se observa un porcentaje de respuesta también menor en el cáncer de pulmón respecto a otras localizaciones en los brazos estudiados (Tabla 35).

	Cáncer de mama		Cáncer de próstata		Cáncer de pulmón	
	D.únic	D.fraccionada	D único	D fraccionada	D.únic	Dfraccionada
Foro	90,5	90,9	84,2	81,0	57,9	90,9
Steenland ¹⁴⁰	78	75	78	77	62	58

Tabla 35: Respuesta y tipo de tumor.

Otro dato a reseñar es que la respuesta es independiente del estado general como se observa en la Tabla 26. Así como en el análisis actuarial (Figuras 20 y 21).

Coste económico

El coste de un tratamiento paliativo en nuestro país es de 700 €, ya sean dosis única o fraccionadas, no sucede lo mismo en otros países, como demuestran algunos autores^{179, 180, 181} en las encuestas realizadas. En algunos países el coste de un tratamiento depende del número de sesiones que se administre, por lo tanto, cuantas más sesiones, más rentable para el centro de radioterapia. Por ello según el tipo de financiación de los tratamientos, públicos o privados, se administra con mayor o menor frecuencia un tipo u otro de pauta antiálgica. Parece ser que se usan con más frecuencia las dosis fraccionadas en el sistema sanitario privado que en el sistema público.

En Catalunya es más frecuente el sistema sanitario público y sobre todo para este tipo de pacientes, por lo que el precio del tratamiento es único y está establecido para todos los centros de radioterapia.

Tal como ha sido mencionado en el capítulo de resultados, el coste medio de un tratamiento para las pautas de dosis únicas es de 783 € y para las pautas de dosis fraccionadas de 1.248 € es decir existe una diferencia de 465 € que representa un aumento del 59,4%.

Las pautas únicas son más baratas para la sociedad, más cortas, y según estos resultados igual de eficaces que las pautas fraccionadas. De los estudios revisados solo uno de ellos, Steenland¹⁴⁰, hace referencia al coste económico a favor de las pautas cortas, obteniendo un coste de 2305 € para las pautas fraccionadas, y de 1734 € para las pautas únicas. Sin embargo fue criticado por Noel y Simon¹⁸². Estos autores aconsejan no tener en cuenta criterios economicistas para los tratamientos y en especial para los tratamientos paliativos, ya que se trata de pacientes en la última fase de su vida, que según este autor se merecen el mejor tratamiento sin reparar en gastos. Pero el hecho de administrar un tratamiento en una única dosis en pacientes con metástasis, dejando aparte el criterio económico, es el mejor tratamiento que se le puede ofrecer ya que hay suficientes estudios que demuestran igual eficacia antiálgica, y precisamente en la última fase de su vida no deben realizarse tratamientos largos y complicados.

El valorar el coste económico de estos tratamientos es un objetivo colateral, aunque, siendo un factor importante a tener en cuenta, no es decisivo en el momento de decidir un tratamiento u otro.

Además Noel¹⁸² refiere que las pautas cortas no son tan económicas como puede parecer a primera vista, ya que también el índice de reirradiaciones y el índice de fracturas es mayor con las pautas de dosis únicas que con dosis fraccionadas, y cuando se suman los gastos estos pueden ser incluso más altos. En este estudio no se ha calculado el índice de fracturas patológicas, pero si se ha recogido el índice de reirradiaciones, y es mayor en el brazo de 8 Gy que en el brazo de 30 Gy. Sin embargo, tal como ha sido mencionado el índice de reirradiación no debe ser tenido en cuenta ya que es más fácil reirradiar tras una pauta de dosis única que tras una de dosis fraccionada.

Utilización de las dosis únicas

A pesar de tener evidencia científica grado 1 A para usar pautas de dosis únicas en pacientes con dolor óseo metastático, Wu¹⁶⁹ y Sze¹⁷⁰ en sus dos metanálisis del 2002 y 2003 respectivamente así lo demuestran, se siguen utilizando las pautas fraccionadas. Para explicar este hecho se han realizado diferentes encuestas en distintos países encontrándose diferencias entre ellos en cuanto al esquema de radioterapia utilizado para el tratamiento del dolor, la política sanitaria de cada país, el sistema de pago a los centros de radioterapia, estudios previos realizados y tradición en el uso de un esquema u otro son factores que influyen fuertemente en la utilización de un esquema terapéutico u otro. Es probablemente un viejo problema y ligado en sí mismo a la Medicina¹⁸³.

En Estados Unidos el esquema terapéutico más usado es el de 30 Gy a 300 cGy al día, en Canadá suelen usar 20 Gy a 400 cGy al día, en Europa, la dosis prescrita depende del sistema de pago, siendo más frecuente la utilización de dosis únicas en países en que la financiación sanitaria es prácticamente en su totalidad pública y, por el contrario, se utilizan esquemas de tratamiento más prolongados en los países cuyo financiamiento es privado. Lievens¹⁸⁰ publicó un trabajo en el año 2000 que estudiaron el impacto del sistema de financiación en la decisión de la dosis en el tratamiento paliativo con radioterapia en los países de la Europa Occidental. Los autores realizaron una encuesta que distribuyeron a 170 centros, respondieron el 86%, de los cuales el 68% correspondían a hospitales integrados en el sistema público, y el resto 46% de los que respondieron pertenecían al sistema de financiación mixto. En España, Holanda y el Reino Unido los encuestados que respondieron la mayoría pertenecían a centros cuya financiación es pública; sin embargo, en Alemania y Suiza fue más frecuente la respuesta de centros privados. El tipo de centro y de financiación influye de forma independiente en el esquema de fraccionamiento utilizado, así los centros públicos suelen utilizar fracciones únicas y los privados utilizan más a menudo fracciones más largas.

Chow¹⁷⁹ realizó una encuesta entre los radioterapeutas de Canadá a 300 oncólogos preguntándoles sobre 5 casos clínicos distintos, los tres primeros casos que se les

propuso tratamiento fueron pacientes con metástasis óseas únicas, una paciente con cáncer de mama y dos pacientes con cáncer de pulmón con metástasis en L3 y L1, los dos últimos casos fueron pacientes con cáncer de mama y de próstata con metástasis múltiples. Para los tres casos de metástasis únicas, la mayoría de los oncólogos encuestados propusieron radioterapia (98%), las dosis propuestas fueron entre 8 Gy en fracción única hasta 30 Gy en 10 fracciones. La mayoría administraron la misma dosis para los tres casos, lo que sugiere que suele administrarse una dosis estándar para cada centro en el caso de las metástasis únicas. El fraccionamiento más común fue 20 Gy en 5 fracciones. En el caso de las metástasis múltiples se propuso irradiación hemicorporal o bien radioisótopos en la mayoría de los encuestados. Los autores concluyen que en Canadá no ha cambiado la filosofía del fraccionamiento utilizado en las metástasis desde la encuesta realizada en 1992¹⁸⁴, que los radioterapeutas siguen utilizando los mismos esquemas de tratamiento, y recomiendan estudios para explorar las causas que no hacen cambiar de actitud a los médicos canadienses después de múltiples estudios randomizados que demuestra igual eficacia en la administración de dosis únicas y dosis fraccionadas.

También Roos¹⁸¹ en Nueva Zelanda y Australia realizó una encuesta similar obteniendo resultados parecidos a las realizadas en Europa y América, y se siguen utilizando dosis fraccionadas a pesar de los estudios publicados que demuestran lo contrario.

Tanto Chow¹⁷⁹, Lievens¹⁸⁰, como Roos¹⁸¹ en sus trabajos concluyen que a pesar de que los estudios publicados en la literatura demuestran igual eficacia entre las pautas de dosis únicas y las fraccionadas, se sigue utilizando en la mayoría de los países las pautas fraccionadas.

La utilización de pautas fraccionadas en detrimento de las dosis únicas probablemente viene propiciado también por los resultados de varios artículos en que aconsejan el uso de dosis fraccionadas. Un estudio no aleatorizado retrospectivo realizado por Arcangeli¹³³, sugiere que los resultados son mejores en cuanto a respuesta completa y respuesta total con dosis fraccionadas de hasta 40 Gy que con dosis más bajas. Sin embargo, los autores no encontraron relación de la respuesta con la dosis por

fracción, lo que les hace suponer la ausencia de relación dosis efecto, entre el efecto sintomático y la desaparición de las células tumorales. El mismo grupo de trabajo en 1998 realizó un nuevo estudio retrospectivo con 205 pacientes analizando el tratamiento de tres pautas distintas, cuyas conclusiones fueron que a pesar de ser atractivas las pautas cortas para los pacientes con metástasis óseas, no estaba del todo claro que este tratamiento ofrezca ventajas especialmente a los pacientes con una esperanza de vida más larga¹³¹.

Estos estudios retrospectivos no están exentos de sesgos, como la ausencia de notificación de tratamientos antiálgicos, quimioterapia concomitante o bifosfonatos y son en conjunto poco precisos en cuanto a las características del tratamiento con radiaciones, al mismo tiempo son imprecisos en los criterios de valoración de la respuesta y del grado de dolor, así como en el tiempo de duración de la misma.

Además de estos autores hay otros que ponen en duda o cuestionan la igualdad del efecto antiálgico de las dosis únicas respecto a las dosis fraccionadas Ratanatharathorn et al¹⁸⁵ en su revisión de 1999 cuestionan la igualdad entre las pautas estudiadas en los trabajos publicados, ya que critican la metodología utilizada, basándose en los resultados contradictorios de estudios, como el reanálisis realizado por Blitzer¹³⁰ del primer estudio realizado por Tong³, que concluye mayor beneficio en cuanto a la respuesta de las pautas fraccionadas cuando se tiene en cuenta la dosis de analgesia utilizada. Así como el resultado del estudio Canadiense¹⁵⁹ que compara 8 Gy frente 20 Gy, en un primer análisis en el que se tiene en cuenta la reducción o el uso de analgesia concluye a favor de 20 Gy en 5 fracciones, en cambio cuando el análisis se realiza a partir de la valoración sólo de la disminución del dolor, las dos pautas son igualmente efectivas. Estos autores concluyen que dosis altas y fraccionadas producen mejoría del dolor con más frecuencia, y que la duración de la respuesta es mayor que con dosis únicas.

Ben Joseph¹⁸⁶ publicó, tras un complejo análisis estadístico, que hay una relación clara entre la dosis y la respuesta en el control del dolor, y observó una mejora mayor de las dosis fraccionadas en la respuesta completa a largo plazo que en las dosis únicas, la respuesta global no fue analizada. Recientemente Ross et al¹⁸⁷ publican un

estudio que comparan dosis únicas frente a dosis fraccionadas, 8 *versus* 20 Gy, en el dolor neuropático, y en este caso las dosis únicas tiene un índice de respuestas menor que las fraccionadas aunque las diferencias son pequeñas. Sin embargo en los metanálisis de McQuay¹⁸⁸ Wu¹⁶⁹ y Sze¹⁷⁰ se ha demostrado lo contrario. A parte de los metanálisis, van der Linden¹⁸⁹ publica en una revisión del estudio holandés la influencia de las reirradiaciones tras dosis únicas o fraccionadas y concluye que con o sin el efecto de las reirradiaciones, las dosis únicas ofrecen igual paliación que las dosis fraccionadas para las metástasis óseas dolorosas. Este mismo grupo de trabajo en el último congreso de la ESTRO presentó los resultados de largas supervivencias tras una dosis única y tras las dosis fraccionadas no encontrando diferencias entre las dos pautas y esta conclusión sólo viene a reafirmar la eficacia y la eficiencia de las dosis únicas¹⁹⁰, por lo que concluyen que el tratamiento estándar en sus pacientes con metástasis óseas es una sesión de 8 Gy.

Otra de las razones que van a favor de la utilización de las pautas fraccionadas se refleja en el artículo publicado recientemente por Shakespeare¹⁹¹; el autor realizó una encuesta a los pacientes que presentaban dolor por metástasis óseas en los que se les propone 24 Gy fraccionados o bien 8 Gy en una fracción única, la mayoría de ellos eligieron las dosis fraccionadas ya que el índice de reirradiaciones es menor y el índice de fracturas también, probablemente la mayoría de los que prefieren la dosis fraccionadas son los que presentan mejor estado general y tienen una esperanza de vida mayor.

Además otra de las causas que podría explicar la poca utilización de las pautas cortas en nuestro medio, es el sistema de organización de los servicios de radioterapia, en el que las unidades de tratamiento están ocupadas todo el día y es difícil encajar un tratamiento más, incluso para administrar una sesión única, ya que se trata de realizar el tratamiento al paciente el mismo día que se le realiza la primera visita para que las pautas únicas sean lo más efectivas y eficaces posibles.

Esta rapidez en realizar el tratamiento, es una de las ventajas más importantes de las dosis únicas, sin embargo es también un motivo de discusión, ya que se suele asociar el hecho de realizar un tratamiento rápido con aceptar un tratamiento sencillo y una

dosimetría poco satisfactoria. Sin embargo, en la actualidad debemos desechar esta idea ya que con los medios que tenemos a nuestro alcance podemos realizar un tratamiento sofisticado en poco tiempo, sólo hace falta tener flexibilidad dentro de la organización del servicio para poder realizarlo.

Todo lo expuesto explicaría la poca utilización de las dosis únicas a favor de las dosis fraccionadas, a pesar de tener evidencia científica suficiente para utilizarlas.

CONCLUSIONES

- 1. La pauta de dosis única de 8 Gy en el tratamiento del dolor de las metástasis óseas tiene la misma efectividad en términos de respuesta, recidiva, duración de la respuesta, rendimiento y ganancia que la pauta convencional de 30 Gy.**

- 2. La toxicidad derivada de la utilización de una dosis única de 8 Gy es igual a la observada con la pauta clásica.**

- 3. La pauta de dosis única permite reirradiar a un porcentaje más elevado de pacientes.**

- 4. En nuestro medio, el coste económico de la pauta de dosis única es 59,4% menor que la pauta convencional.**

- 5. De los factores clásicos que pueden influir en la respuesta: tipo de tumor, histología, índice de Karnofsky, localización, tratamientos concomitantes, ninguno de ellos ha tenido relevancia clínica ni significación estadística.**

- 6. La realización de la pauta de dosis única el mismo día que se realiza la primera visita, es mucho más eficiente para el paciente que las pautas de dosis fraccionada.**

- 7. En consecuencia no existe justificación para utilizar pautas fraccionadas en el tratamiento de las metástasis óseas sintomáticas.**

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Borràs JM, Borràs J, Bosch FX, et al. Càncer Catalunya 2001. L'Hospitalet: Institut Català d'Oncologia, Departament de Sanitat i Seguretat Social; 2001.
- ² Coleman R.E. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2000; 27:165-76.
- ³ Tong D, Gillick L, Hendrickson FR, et al. The palliation of symptomatic osseous metastases. Final results of the study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1982;50:893-99.
- ⁴ Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain* 1999;69:1-18.
- ⁵ Mundy GR. Metastases to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2002;2:584-93.
- ⁶ Coleman RE, Seaman JJ. The role of zoledronic acid in cancer: clinical studies in the treatment and prevention of bone metastases. *Semin Oncol* 2001;28(6):11-6.
- ⁷ Tubiana Hulin M. Traitments médicaux des metastases osseuses. *Bull Cancer/radiother* 1996;83:299-304.
- ⁸ Bates TD. A clinician's view on palliative care, terminal care and quality of life. *Effective Health Care* 1985;2:211-17.
- ⁹ Cleeland CS, Ginin R, Hatfield AK, et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl Med* 1994;330:592-96.
- ¹⁰ Stiefel KL. Psychosocial aspects of cancer pain. *Support Care Cancer* 1993;1:130-34.
- ¹¹ Valls A, Algara M, Foro P. Análisis de las características técnicas de 4600 tratamientos con radiaciones en relación a su finalidad terapéutica. *Oncología* 1999;22:61-7.

- ¹² Filder IJ, Gersten DM, Hart IR. The biology of cancer and metastasis. *Adv Cancer Res* 1978;28:149-50.
- ¹³ Poste G Filder IJ. The pathogenesis of cancer metastasis. *Nature* 1980;283:139-46.
- ¹⁴ van der Pluijm G, Sijmons B, Vloedgraven H, et al. Monitoring metastatic behavior of human tumor cells in mice with species-specific polymerase chain reaction: elevated expression of angiogenesis and bone resorption stimulators by breast cancer in bone metastases. *J Bone Miner Res* 2001;16(6):1077-91.
- ¹⁵ Ellis IM, Filder IJ. Angiogenesis and breast cancer metastasis. *Lancet* 1995;346:88.
- ¹⁶ Weis L. Cell adhesion molecules: a critical examination of their role in metastasis. *Invasion Metastasis* 1994;14(1-6):192-7.
- ¹⁷ Nicolson GL. Cancer progression and growth: relationship of paracrine and autocrine growth mechanisms to organ preference of metastasis. *Exp Cell Res* 1993;204(2):171-80.
- ¹⁸ Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004;350(16):1655-64.
- ¹⁹ Aaron AD. The management of cancer metastatic to bone. *J Am Med Assoc* 1994;272:1206-9.
- ²⁰ Jemal A, Thomas A, Murray J, et al. Cancer statistics, 2002. *Cancer J Clin* 2002;52(1):23-47.
- ²¹ Batson OV. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. *Clin Orthop* 1959;(312):4-9.
- ²² Urwin GH, Percival RC, Harris S, et al. Generalised increase in bone resorption in carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1985;57(6):721-3.

- ²³ Coleman RE. Biochemical markers of malignant bone disease. En: Rubens RD, Mundy GR, editores. *Cancer and the Skeleton*. London: Martin Dunitz, 2000;137-50.
- ²⁴ Devys A, Lortholary A, Audran M. PTHrP and breast cancer. *Bull Cancer* 2001;88(11):1075-80.
- ²⁵ Reale C, Turkiewicz AM, Reale CA. Antalgic treatment of pain associated with bone metastases. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001;37(1):1-11.
- ²⁶ Mundy GR. Mechanisms of osteolytic bone destruction. *Bone* 1991;12 Suppl 1:S1-6.
- ²⁷ Burthuis G. Parathyroid hormone related protein structure, function and measurement. *Clin X Hem* 1992;38:2117-83.
- ²⁸ Burtis WJ, Brady TG, Orloff JJ, et al. Immunochemical characterization of circulating parathyroid hormone-related protein in patients with humoral hypercalcemia of cancer. *N Engl J Med* 1990;322(16):1106-12.
- ²⁹ Iwamura M, Hellman J, Cockett AT, et al. Alteration of the hormonal bioactivity of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) as a result of limited proteolysis by prostate-specific antigen. *Urology* 1996;48(2):317-25.
- ³⁰ Saunders Y, Ross JR, Broadley KE, et al. Systematic review of bisphosphonates for hypercalcaemia of malignancy. *Palliat Med* 2004;18(5):418-31.
- ³¹ Solberg A, Bremnes RM. Metastatic spinal cord compression: diagnostic delay, treatment, and outcome. *Anticancer Res* 1999;19(1B):677-84.
- ³² Byrne TN. Spinal cord compression from epidural metastases. *N Engl J Med* 1992 27;327(9):614-9.
- ³³ Loblaw DA, Laperriere NJ. Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1613-24.

- ³⁴ Helweg-Larsen S, Hansen SW, Sorensen PS. Second occurrence of symptomatic metastatic spinal cord compression and findings of multiple spinal epidural metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33(3):595-8.
- ³⁵ Stark RJ, Henson RA, Evans SJ. Spinal metastases: a retrospective survey from a general hospital. *Brain* 1982;105:189-213.
- ³⁶ Patchel RA, Posner JB. Neurologic complications of systemic cancer. *Neurol Clin* 1985;3(4):729-50.
- ³⁷ Kovner F, Spigel S, Rider I, et al. Radiation therapy of metastatic spinal cord compression. Multidisciplinary team diagnosis and treatment. *J Neurooncol* 1999;42(1):85-92.
- ³⁸ Barcena A, Lobato RD, Rivas J, et al. Spinal metastatic disease: analysis of factors determining functional prognosis and the choice of treatment. *Neurosurgery* 1984;15(6):820-7.
- ³⁹ Cook AM, Lau TN, Tomlinson MJ, et al. Magnetic resonance imaging of the whole spine in suspected malignant spinal cord compression: impact on management. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1998;10(1):39-43.
- ⁴⁰ Regine WF, Tibbs PA, Young A, et al. Metastatic spinal cord compression: a randomized trial of direct decompressive surgical resection plus radiotherapy vs radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(2):S125.
- ⁴¹ Bates T. A review of local radiotherapy in the treatment of bone metastases and cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23(1):217-21.
- ⁴² Rades D, Karstens JH. A comparison of two different radiation schedules for metastatic spinal cord compression considering a new prognostic factor. *Strahlenther Onkol* 2002;178(10):556-61.

- ⁴³ Rades D, Karstens JH, Alberti W. Role of radiotherapy in the treatment of motor dysfunction due to metastatic spinal cord compression: comparison of three different fractionation schedules. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(4):1160-4.
- ⁴⁴ Hoskin PJ, Grover A, Bhana R. Metastatic spinal cord compression: radiotherapy outcome and dose fractionation. *Radiother Oncol* 2003;68(2):175-80.
- ⁴⁵ Rogers CL, Theodore N, Dickman C A. Surgery and permanent ¹²⁵I seed paraspinal brachytherapy for malignant tumors with spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(2):505-13.
- ⁴⁶ Milker-Zabel S, Zabel A, Thilmann C, et al. Clinical results of retreatment of vertebral bone metastases by stereotactic conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(1):162-7.
- ⁴⁷ Rades D, Heidenreich F, Karstens JH. Final results of a prospective study of the prognostic value of the time to develop motor deficits before irradiation in metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(4):975-9.
- ⁴⁸ Plunkett TA, Smith P, Rubens RD. Risk of complications from bone metastases in breast cancer implications for management. *Eur J Cancer* 2000;36(4):476-82.
- ⁴⁹ Harrington JD. New trends in the management of lower extremity metastases. *Clin Orthop* 1982;(169):53-61.
- ⁵⁰ Keene JS, Sellinger DS, McBeath AA. Metastatic breast cancer in the femur. A search for the lesion at risk of fracture. *Clin Orthop* 1986;(203):282-8.
- ⁵¹ Mirels H. Metastatic disease in long bones: A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clin Orthop* 2003 (415 Suppl):S4-13.
- ⁵² Mirels H. Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clin Orthop* 1989;(249):256-64.

- ⁵³ Sutter PM, Regazzoni P. Impending pathological fracture. *Swiss Surg* 2002;8(2):81-7.
- ⁵⁴ van der Linden YM, Kroon HM, Dijkstra SP, et al. Simple radiographic parameter predicts fracturing in metastatic femoral bone lesions: results from a randomised trial. *Radiother Oncol* 2003;69(1):21-31.
- ⁵⁵ Tsukeoka T, Kochi T, Koide K, et al. The risk of palliative operation for bone metastasis. *Masui* 1997;46(12):1634-8.
- ⁵⁶ Dutka J, Sosin P, Urban M. Efficacy of operative treatment for pathological fractures in bone metastases in relation to length and comfort of survival. *Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol* 2000;65(6):643-9.
- ⁵⁷ Harrington KD. Orthopedic surgical management of skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997;80(8 Suppl):1614-27.
- ⁵⁸ Kantor G, Simon JM. Treatment of bone metastases. *Bull Cancer Radiother* 1996;83(4):275-6.
- ⁵⁹ Simon JM. Radiotherapy of bone metastases. A review of the literature. *Bull Cancer Radiother* 1996;83(4):290-8.
- ⁶⁰ Dijkstra S, Wiggers T, van Geel BN, et al. Impending and actual pathological fractures in patients with bone metastases of the long bones. A retrospective study of 233 surgically treated fractures. *Eur J Surg* 1994;160(10):535-42.
- ⁶¹ Deramond H, Depriester C, Toussaint P. Vertebroplasty and percutaneous interventional radiology in bone metastases: techniques, indications, contra-indications. *Bull Cancer Radiother* 1996;83(4):277-82.
- ⁶² Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain* 1979; 6(3):249.

- ⁶³ Díaz Rubio E, Dorta J, Moreno JA, y cols. El control del dolor oncológico un problema clínico sin resolver, informe del proyecto ALGOS". Rev Cancer Supl 3 1999;(13):3-4.
- ⁶⁴ Ventaffrida V. Continuing care: a major issue in cancer pain management. Pain 1989;36:137-143.
- ⁶⁵ Twycross RG, Lack S. Therapeutics in terminal cancer 2ª edición. Edinburgh: Ed. Churchill Livingstone, 1990.
- ⁶⁶ Barón JM, Garrido MP, Gonzalez Barón M. Tratamiento de soporte II. Terapéutica del dolor. En: Gonzalez Barón M, editor. Oncología clínica. Nueva York: Interamericana-McGraw-Hill, 1992;537-47.
- ⁶⁷ Muriel C, Madrid JL. Estudio y tratamiento del dolor agudo y crónico. Madrid: Ed. Aran, 1995.
- ⁶⁸ Puolsen HS, Nielsen OS, Klee M, et al. Palliative irradiation of bone metastases. Cancer Treat Rev 1989;16(1):41-8.
- ⁶⁹ Foley KM. Pain syndromes in patients with cancer. Med Clinics North Amer 1987;71:169-84.
- ⁷⁰ Serafini A. Therapy of metastases bone pain. J Nucl Med 2001 42;6:895-906.
- ⁷¹ Portenoy KM. Management of cancer pain. Lancet 1999;353:1695-700.
- ⁷² Choiniere M, Amsel R. A visual analogue thermometer for measuring pain intensity. J Pain Symptom Manage 1996;11(5):299-311.
- ⁷³ Gil M, Nogué M, Fabregat X, et al. Utilidad de una escala visual analógica en el dolor crónico en pacientes oncológicos. Oncología 1991;14:57-61.
- ⁷⁴ Dudgeon D, Raubertas RF, Rosenthal SN. The short-form McGill Pain Questionnaire in chronic cancer pain. J Pain Symptom Manage 1993;8(4):191-5.

- ⁷⁵ Foley KM. Pain assessment and cancer pain síndromes. En: Doyle D, Hanks GWC, McDonal N, editores. Oxford Textbook of Palliative Medicine. Oxford: University Press, 1993;148-65.
- ⁷⁶ Ayala de la Peña F. Evaluación clínica del dolor en el paciente con cáncer. Reviones en cancer 1999;13 (3):25-31.
- ⁷⁷ Chow E, Jackson SY, Hoskin P, et al. International consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases. Radiother Oncol 2002;64:275-80.
- ⁷⁸ Rubens RD. Bone metastases, the clinical problem. Eur J Cancer 1998;34(2):210-13.
- ⁷⁹ Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. Br J Cancer 1987;55(1):61-6.
- ⁸⁰ Saunders C. Cuidados de la enfermedad maligna terminal. Barcelona: Ed. Salvat, 1988.
- ⁸¹ Harvey HA. Issues concerning the role of chemotherapy and hormonal terapy of bone metastases from breast cancinoma. Cancer 1997;80 (8):1646.
- ⁸² Wood BC. Hormone treatments in the common hormone-dependent carcinoma. Pallit Med 1993;7:257-72
- ⁸³ Cancer pain relief and palliative care: report a WHO expert committe. Techincal report series, no. 804. Ginebra: WHO Office of Publications, 1990.
- ⁸⁴ World Health Organitation. Cancer pain relief. Geneva: WHO, 1996.
- ⁸⁵ Sanz Ortiz J. Eficacia de la escalera analgésica de la OMS en la unidad de cuidados paliativos. Medicina Paliativa 1994;1:15-21.

- ⁸⁶ Eisenberg E, Berkey CS, Carr DB, et al. Efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1994;12:2756-65.
- ⁸⁷ Torres LM, Calderon E, Rey M. Fentanilo transdérmico características farmacológicas y aplicación clínica. *Rev Soc Esp Dolor* 1999;6:121-23.
- ⁸⁸ Santaaulalia MT, Aliega L, Catalá E, et al. Fentanilo transdérmico. Una nueva opción terapéutica para el dolor neoplásico. *Dolor* 1995;10:152-23.
- ⁸⁹ Christie JM, Simmonds M, Patt R, et al. Dose-titration, multicenter study of oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough pain in cancer patients using transdermal fentanyl for persistent pain. *J Clin Oncol* 1998;16(10):3238-45.
- ⁹⁰ Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain* 2001;91(1-2):123-30.
- ⁹¹ Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16(6):2038-44.
- ⁹² Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16(2):593-602.
- ⁹³ Jung A, Chantraine A, Donath A, et al. Use of dichloromethylene diphosphonate in metastatic bone disease. *N Engl J Med* 1983; 308(25):1499-501.
- ⁹⁴ Siris ES, Sherman WR, Baquiran DC, et al. Effects of dichloromethylene diphosphonate on skeletal mobilization of calcium in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1980;302(6):310-5.

- ⁹⁵ Grauer A, Ziegler R. Biphosphonate therapy in the management of skeletal metastases. *Orthopade* 1998;27(4):231-9.
- ⁹⁶ Vorreuther R, Klotz TH, Engelking R. Clodronate in the palliative therapy of bone-metastasized prostatic carcinoma. *Urologe A* 1992;31(2):63-6.
- ⁹⁷ Adami S. Biphosphonates in Prostate Carcinoma. *Cancer supplement* 1997;80(8):1674-679.
- ⁹⁸ von Holten-Verzantvoort AT, Kroon HM, Bijvoet OL, et al. Palliative pamidronate treatment in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol* 1993;11(3):491-8.
- ⁹⁹ Lipton A. Bisphosphonates and breast carcinoma. *Cancer* 1997;80(8):1668-73.
- ¹⁰⁰ Heidenreich A, Ohlmann C, Body JJ. Ibandronate in metastatic bone pain. *Semin Oncol* 2004;31(Suppl 10):67-72.
- ¹⁰¹ Body JJ, Lortholary A, Romieu G, et al. A dose-finding study of zoledronate in hypercalcemic cancer patients. *J Bone Miner Res* 1999;14(9):1557-61.
- ¹⁰² Miguel R. Interventional treatment of cancer pain: the fourth step in the World Health Organization analgesic ladder?. *Cancer* 2000;7(2):149-56.
- ¹⁰³ Chow E, Holden L, Danjoux C, et al. Successful salvage using percutaneous vertebroplasty in cancer patients with painful spinal metastases or osteoporotic compression fractures. *Radiother Oncol* 2004;70(3):265-7.
- ¹⁰⁴ Hoskin PJ. Radiotherapy for bone pain. *Pain* 1995;63(2):137-9.
- ¹⁰⁵ Foro P, Algara M, Lacruz M, et al. Radioterapia paliativa de las metástasis óseas. ¿Es útil una fracción de 8 Gy?. *Oncología* 1997;20(1):19-23.
- ¹⁰⁶ Garmatis CI, Chu FCH. The effectiveness of radiation therapy in the treatment of bone metastases from breast cancer. *Radiology* 1987;3:40-51.

- ¹⁰⁷ Jensen NH, Roesdahl K. Single-dose irradiation of bone metastases. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1976;15(4):337-9.
- ¹⁰⁸ Mertens WC, Filipczak LA, Ben-josef E, et al. Systemic bone-seeking radionuclides for palliation of painful osseous metastases: current concepts. *Cancer J Clin* 1998;48(6):361-74.
- ¹⁰⁹ Pandit-Taskar N, Batraki M, Divgi CR. Radiopharmaceutical therapy for palliation of bone pain from osseous metastases. *J Nucl Med* 2004;45:1358-365.
- ¹¹⁰ Herranz R, Verger E, Garcia A, et al. Tratamiento del dolor óseo metastásico con Estroncio 89. *Medicina Paliativa* 1996;3:31-2.
- ¹¹¹ Dearnaley DP, Lewington JV, Bolger JJ, et al. Prognosis factor analysis of palliative radiotherapy or strontium-89. Analysis of the multicenter UK study. *Br J Cancer* 1994;70 (Supp 22):16.
- ¹¹² Buchali K, Correns HJ, Schuerer M, et al. Results of a double blind study of 89-strontium therapy of skeletal metastases of prostatic carcinoma. *Eur J Nucl Med* 1988;14(7-8):349-51.
- ¹¹³ Lewington VJ, McEwan AJ, Ackery DM, et al. A prospective, randomised double-blind crossover study to examine the efficacy of strontium-89 in pain palliation in patients with advanced prostate cancer metastatic to bone. *Eur J Cancer* 1991;27(8):954-8.
- ¹¹⁴ Robinson RG, Preston DF, Baxter KG, et al. Clinical experience with strontium-89 in prostatic and breast cancer patients. *Semin Oncol* 1993;20(Suppl 2):44-8.
- ¹¹⁵ Robinson RG, Preston DF, Schiefelbein M, et al. Strontium 89 therapy for the palliation of pain due to osseous metastases. *JAMA* 1995;274(5):420-4.
- ¹¹⁶ Laing AH, Ackery DM, Bayly RJ, et al. Strontium-89 chloride for pain palliation in prostatic skeletal malignancy. *Br J Radiol* 1991;64(765):816-22.

- ¹¹⁷ Dearneley DP, Bayly RJ, A'Hern RP, et al. Palliation of bone metastases in prostate cancer: hemibody irradiation or strontium-89. *Clin Oncol* 1992;4(2):101-7.
- ¹¹⁸ Porter AT. Strontium-89 (Metastron) in the treatment of prostate cancer metastatic to bone. *Eur Urol* 1994;26(Suppl 1):20-5.
- ¹¹⁹ Cozar JM, Tallada M, Galvez R. The therapeutic modalities of bone pain in prostate cancer. *Actas Urol Esp* 1999;23(5):464-70.
- ¹²⁰ Porter AT, McEwan AJ, Powe JE, et al. Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25(5):805-13.
- ¹²¹ Ben Josef E, Shamsa F, Williams AO, et al. Radiotherapeutic management of osseous metastases: a survey of current patterns of care. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40(4):915-21.
- ¹²² Serafín AN, Houston SJ, Resche I, et al. Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 lexitronam: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1574-81.
- ¹²³ Sartor O, Reid RH, Hoskin PJ, et al. Samarium-153-Lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 2004;63(5):940-5.
- ¹²⁴ Lovera C, Massardo T, Galleguillos MT, y cols. Respuesta analgésica y efectos secundarios en pacientes con metástasis osteoblásticas tratados con Samario-153. *Rev Med Chile* 1998;126:963-71.
- ¹²⁵ Loeffler RK, Puterbaugh MR. The therapeutic use of fractionated subtotal body irradiation. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1975;123:170-8.

- ¹²⁶ Loeffler RK. Therapeutic use of fractionated total body and subtotal body irradiation. *Cancer* 1981;47(2):253-58.
- ¹²⁷ Tobias JS, Richards JD, Blackman GM, et al. Hemibody irradiation in multiple myeloma. *Radiother Oncol* 1985;3:11-6.
- ¹²⁸ Algara M, Valls A. Irradiación hemicorporal. *Med Clin (Bar)* 1994;102(20):786-90.
- ¹²⁹ Algara M, Valls A, Ruíz V, y et al. Irradiación hemicorporal. Eficacia Paliativa y factores predictivos de la respuesta en 79 procedimientos. *Med Clin (Barc)* 1994;103(3):85-8.
- ¹³⁰ Blitzler PH. Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic osseous metastasis. *Cancer* 1985;55(7):1468-72.
- ¹³¹ Arcangeli G, Giovinazzo G, Saracino B, et al. Radiation therapy in the management of symptomatic bone metastases: the effect of total dose and histology on pain relief and response duration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(5):1119-26.
- ¹³² Price P, Hoskin PJ, Easton D, et al. Prospective randomised trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. *Radiother Oncol* 1986;6(4):247-55.
- ¹³³ Arcangeli G, Micheli A, Arcangeli G, et al: The responsiveness of bone metastases to radiotherapy: the effect of site, histology and radiation dose on pain relief. *Radiother Oncol* 1989;14(2):95-101.
- ¹³⁴ Price P, Hoskin PJ, Easton D, et al. Low dose single fraction radiotherapy in the treatment of metastatic bone pain: a pilot study. *Radiother Oncol* 1988;12(4):297-300.
- ¹³⁵ Hoskin PJ, Price P, Easton D, et al: A prospective randomised trial of 4 Gy or 8 Gy single doses in the treatment of metastatic bone pain. *Radiother Oncol* 1992;23(2):74-8.

- ¹³⁶ Cole DJ. A randomized trial of a single treatment versus conventional fractionation in the palliative radiotherapy of painful bone metastases. *Clin Oncol* 1989;1(2):59-62.
- ¹³⁷ Rasmusson B, Vejborg I, Jensen AB, et al. Irradiation of bone metastases in breast cancer patients: a randomized study with 1 year follow-up. *Radiother Oncol* 1995;34(3):179-84.
- ¹³⁸ Uppelschoten JM, Wanders SL, de Jong JM, et al. Single-dose radiotherapy (6 Gy): palliation in painful bone metastases. *Radiother Oncol* 1995;36(3):198-202.
- ¹³⁹ Nielsen OS. Palliative radiotherapy of bone metastases: there is now evidence for the use of single fractions. *Radiother Oncol* 1999;52(2):95-6.
- ¹⁴⁰ Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, et al. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol* 1999;52(2):101-9.
- ¹⁴¹ On behalf of the Bone Trial Working Party 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomised comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up. Bone Pain Trial Working Party. *Radiother Oncol* 1999;52(2):111-21.
- ¹⁴² Priestman TJ, Bullimore JA, Godden TP, et al. The Royal College of Radiologists' Fractionation Survey. *Clin Oncol* 1989;1(1):39-46.
- ¹⁴³ Brizel D M, Wasserman TH, Henke M, et al. Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(19):3339-45.
- ¹⁴⁴ Foro P, Algara M, Reig A, et al. Estudio prospectivo aleatorizado de tres pautas de tratamiento de radioterapia paliativa. Resultados preliminares. *Oncologia* 1998;21(1):409-14.
- ¹⁴⁵ Ley 25/1990 de 20-XII. (BOE 22-XII-1990).

- ¹⁴⁶ Salazar OM, Rubin P, Hendrickson FR, et al. Single-dose half-body irradiation for palliation of multiple bone metastases from solid tumors. Final Radiation Therapy Oncology Group Report. *Cancer* 1986;58(1):29-36.
- ¹⁴⁷ Overgaard J, Bartelink H. Late effects consensus conference RTOG/EORTC. *Radiother Oncol* 1995;35:1-3.
- ¹⁴⁸ Marbach JR, Hudgins PT. An empirical table of equivalent squares of rectangular fields for the Theratron 780. *Br J Radiol* 1977;50(593):360-2.
- ¹⁴⁹ Calvo FA, Diaz JA. Radioterapia antiálgica. Indicaciones clínicas y resultados. En: M Gonzalez Baron, A Ordoñez Gallego, editores. *Dolor y cáncer. Hacia una oncología sin dolor*. Madrid: Ed Medic Panamerican, 2003;281-96.
- ¹⁵⁰ Coia LR, Hanks GE, Martz K, et al. Practice patterns of palliative care for the United States 1984-1985. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14(6):1261-9.
- ¹⁵¹ Coutard H. Roentgentherapy of epitelomas of the tonsilar region, hypopharynx and larynx from 1920 to 1926. *Am Roentgenol* 1932;28:313-31.
- ¹⁵² Baclese F. Clinical experience with ultra-fractionated radiotherapy. En: *Progress in Radiation Therapy*. New York: Grune and Straton, 1958,128-48.
- ¹⁵³ Valls A, Algara M. *Radiobiología*. Madrid: Ediciones Eurobook, 1994.
- ¹⁵⁴ Patterson TJ: *The treatment of malignant disease by radiotherapy*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1963.
- ¹⁵⁵ Foro P, Valls A. Tratamiento de las metástasis óseas. En: M de las Heras, editor. *Radioterapia paliativa*. Madrid: Editorial You&US, 2002; 141-48.
- ¹⁵⁶ Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al. A randomized trial of three single-dose radiation therapy regimens in the treatment of metastatic bone pain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(1):161-7.

- ¹⁵⁷ Niewald M, Tkocz HJ, Abel U, et al. Rapid course radiation therapy vs more standard treatment: a randomized trial for bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36(5):1085-9.
- ¹⁵⁸ Hartsell WF, Scott C, Bruner DW, et al. Phase III Trial of 8 Gy in fraction vs 30 Gy in 10 fractions for palliation of painful bone metastases: preliminary results of RTOG 97-14. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(2):S124.
- ¹⁵⁹ Kirskbirde P, Warde PR, Panzarella, et al. A randomized trial comparing the efficacy of a single radiation fraction with fractionated radiotherapy in the palliation of skeletal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(3 Supp)185.
- ¹⁶⁰ Nielsen OS, Bentzen SM, Sandberg E, et al. Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. *Radiother Oncol* 1998;47(3):233-40.
- ¹⁶¹ Madsen EL. Painful bone metastasis: efficacy of radiotherapy assessed by the patients: a randomized trial comparing 4 Gy X 6 versus 10 Gy X 2. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9(12):1775-9.
- ¹⁶² Gaze MN, Kelly CG, Kerr GR, et al. Pain relief and quality of life following radiotherapy for bone metastases: a randomised trial of two fractionation schedules. *Radiother Oncol* 1997;45(2):109-16.
- ¹⁶³ Paice JA, Cohen FL. Validity of a verbally administered numeric rating scale to measure cancer pain intensity. *Cancer Nurs* 1997;20(2):88-93.
- ¹⁶⁴ American Pain Society Quality of Care Committee: Quality improvement guidelines for the treatment of acute pain and cancer pain. *JAMA* 1995;274:1874-80.
- ¹⁶⁵ De Conno F, Caraceni A. *Manual of cancer pain*. Dordrecht: Kluwer Academia Publishers, 1996; 9-13.

- ¹⁶⁶ Cleeland CS, Bruera ED: Managing cancer pain. En: Skeel RT, Lachant NA, editores. Handbook of Cancer Chemotherapy, 4^a ed. Boston: Little Brown and co, 1995; 634-52.
- ¹⁶⁷ Dudgeon D, Raubertas RF, Rosenthal SN. The short-form McGill Pain Questionnaire in chronic cancer pain. J Pain Symptom Manage 1993;8(4):191-5.
- ¹⁶⁸ De Conno F, Caraceni A, Gamba A, et al. Pain measurement in cancer patients: a comparison of six methods. Pain 1994;57(2):161-6.
- ¹⁶⁹ Wu JS, Wong R, Johnston M, et al. 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.
- ¹⁷⁰ Sze WM, Shelley MD, Held I, et al. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy-a systematic review of randomised trials. Clin Oncol 2003;15(6):345-52.
- ¹⁷¹ Koswing S, Budach V. Remineralization and pain relief in bone metastases after different radiotherapy fractions (10 times 3 Gy vs 1 time 8 Gy). A prospective study. Strahlenther Onkol 1999;175(10):500-8.
- ¹⁷² Okawa T, Kita M, Goto M, et al. Randomized prospective clinical study of small, large and twice-a-day fraction radiotherapy for painful bone metastases. Radiother Oncol 1988;13(2):99-104.
- ¹⁷³ Hirokawa Y, Wadasaki K, Kashiwado K, et al. A multi-institutional prospective randomized study of radiation therapy of bone metastases. Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi 1988;48(11):1425-31.
- ¹⁷⁴ Hendrickson FR, Shehata WM, Kirshner AB. Radiation therapy for osseous metastasis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1976;1(3-4):275-8.

- ¹⁷⁵ Penn CRH. Single dose and fractionated palliative irradiation for osseous metastases. *Clin Radiol* 1976;27(3):405-8.
- ¹⁷⁶ Foro P, Algara M, Reig A, et al. Randomized clinical trial comparing two schedules of treatment for bone metastases 6 Gy vs 8 Gy single doses. *Radiother Oncol* 1998; 48(Suppl 1):S212.
- ¹⁷⁷ Ratanatharathorn V, Powers W, Temple HT. Palliation of metastases. En: Perez CA, Brady LW, editores. *Principles and Practice of Radiation Oncology* 4th ed. Philadelphia: Pa. Lippincott-Raven Publishers, 2004: 2385-404
- ¹⁷⁸ Perez CA, Brady LW. *Principles and Practice of Radiation Oncology* 4th ed. Philadelphia: Pa. Lippincott-Raven Publishers, 2004.
- ¹⁷⁹ Chow E, Danjoux C, Wong R, et al. Palliation of bone metastases: a survey of patterns of practice among Canadian radiation oncologists. *Radiother Oncol* 2000;56(3):305-14.
- ¹⁸⁰ Lievens Y, Van der Bogaert W, Rijnders A, et al. Palliative radiotherapy practice within Western European countries: impact of the radiotherapy financing system? *Radiother Oncol* 2000;56(3):289-95.
- ¹⁸¹ Ross DE. Continuing reluctance to use single fractions of radiotherapy for metastatic bone pain: an Australian and New Zealand practice survey and literature review. *Radiother Oncol* 2000;56(3):315-22.
- ¹⁸² Noel G, Simon JM. Is palliative non-fractionated radiotherapy really the same as palliative fractionated radiotherapy?. *Cancer Radiother* 2000;4(4):320-23.
- ¹⁸³ Ross DE, Fisher RJ. Radiotherapy for painful bone metastases: an overview of the overviews. *Clin Oncol* 2003;15(6):342-4.

- ¹⁸⁴ Maher EJ, Coia L, Duncan G. Treatment strategies in advanced and metastatic cancer: differences in attitude between the USA, Canada and Europe. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23(1):239-44.
- ¹⁸⁵ Ratanatharathorn V, Powers WE, Moss WT, et al. Bone metastases: Review and critical analysis of random allocation trials of local field treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:1-18.
- ¹⁸⁶ Ben-Josef E, Shamsa F, Youssef E, et al. External beam radiotherapy for painful osseous metastases: pooled data dose response analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(3):715-9.
- ¹⁸⁷ Ross DE, Turner SL, O'Brien PC, et al. Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05). *Radiother Oncol* (en prensa).
- ¹⁸⁸ McQuay HJ, Collins SL, Carroll D, et al. Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001793.
- ¹⁸⁹ van der Linden Y, Lok JJ, Steenland E, et al. Single fraction radiotherapy is efficacious: a further analysis of the Dutch Bone Metastasis Study controlling for the influence of retreatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(2):528-37.
- ¹⁹⁰ van der Linden Y, Steenland E, van Houwelingen J, et al. 8 Gy single fraction radiotherapy provides equal palliation in long term surviving patients with painful bone metastases compared to multiple fractions: results from randomized Dutch Bone Metastases Study. *Radiother Oncol* 2004;74(1):S208.
- ¹⁹¹ Shakespeare TP, Lu JJ, Back MF, et al. Patient preference for radiotherapy fractionation schedule in the palliation of painful bone metastases. *J Clin Oncol* 2003;21(11):2156-62.