



11242  
UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO 25

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

**"HIPOFRACCIONAMIENTO PALIATIVO  
EN METÁSTASIS ÓSEAS."**

100178  
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:

**RADIO-ONCOLOGÍA**

PRESENTA:

**DR. JOSÉ HINOJOSA GÓMEZ**

ASESOR DE TESIS:

**DRA. AIDA MOTA GARCÍA**  
JEFE DE TELETERAPIA



MÉXICO, D.F. AGOSTO 2001



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# HIPOFRACCIONAMIENTO PALIATIVO EN METASTASIS OSEAS



Elaboro: Dr. José Hinojosa Gómez  
Residente de 3er año de Radio-Oncología  
Asesor: Dra. Aida Mota García

México Distrito Federal a 15 de Agosto de 2001



COMISION DE ESPECIALIZACION  
COMISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO NACIONAL DE ONCOLOGIA Y RADIOTERAPIA

## CONTENIDO

<b>Tema:</b>	<b>Número de hoja</b>
Introducción	1 a 4
Radioterapia	5 y 6
Metástasis óseas	7 y 8
Patogénesis	9 y 10
Síntomas	11
Tratamiento	12 a 15
Antecedentes históricos	16 a 21
Objetivo del trabajo y descripción	22
Criterios de inclusión y exclusión	23
Datos obtenidos y tratamiento	24
Análisis de datos	25
Resultados	25 a 29
Discusión	30 y 31
Conclusiones	32
Propuesta	33
Bibliografía	34 a 37

# HIPOFRACCIONAMIENTO PALIATIVO CON RADIOTERAPIA EN METÁSTASIS ÓSEAS

## Introducción:

El cáncer causa una de cada diez muertes en todo el mundo<sup>1</sup>, y cada año se diagnostican en Estados Unidos, aproximadamente 1 millón de casos nuevos, actualmente cerca de 8 millones de norteamericanos tienen cáncer<sup>2</sup>. Aquí en México, se reportaron 90,605 nuevos casos en 1999<sup>3</sup>. Se sabe que la mitad de los pacientes no se curará, en algunos porque la enfermedad ya es incurable al diagnóstico, y otros por recaída local o distal en estadios avanzados. Se ha reportado una mortalidad por cáncer cercana a medio millón en Estados Unidos. En México desde 1989 el cáncer ocupa el segundo lugar de mortalidad después de enfermedades cardiovasculares, predominando después de piel, en mujeres: cáncer cervico-uterino (34.4%) y cáncer de mama (16.7%), y en hombres próstata (16.5%). La mayoría de la gente que muere por cáncer tiene metástasis<sup>4</sup>, las cuales se cree hasta dos tercios están presentes u ocultas al diagnóstico<sup>5</sup>. Hueso es el tercer órgano más involucrado después de pulmón e hígado<sup>4</sup>.

El cáncer de mama y próstata son los que dan metástasis más frecuentemente a hueso, lo que refleja su alta incidencia y sus cursos clínicos prolongados<sup>4</sup>. Las metástasis óseas se diagnostican en más de 100,000 pacientes cada año en Estados Unidos<sup>7</sup>, causando deterioro de la calidad de vida de estos pacientes por dolor e incapacidad funcional, por fracturas o riesgo de las mismas, compresión nerviosa, etc. El dolor es el síntoma más frecuente, y se define como una experiencia emocional y sensorial desagradable asociada con daño tisular potencial o real, o descrita en estos términos<sup>6</sup>. El dolor se presenta del 60-90% de pacientes con cáncer avanzado, y 25% de los pacientes morirán con dolor<sup>8</sup>. El promedio de vida de un paciente con metástasis óseas varía ampliamente, oscilando desde 7 a 19 meses<sup>9</sup>, hasta 30 meses<sup>10</sup>, variando según el sitio primario, y así en cáncer de mama se ha reportado sobrevida de 24 meses (20% a 5 años) y en cáncer de próstata 48 meses<sup>11</sup>, mientras otros como pulmón 3.6 meses<sup>12</sup>.

El término paliación se aplica en la práctica médica oncológica, cuando un tipo específico de cáncer no es curable, pero requiere un tratamiento que alivie o aminore la sintomatología<sup>13</sup>. La radioterapia es el tratamiento que se basa en la administración de radiación ionizante<sup>14</sup>, cuyo objetivo es administrar una dosis tumoricida de radiación a un volumen blanco bien definido, respetando el tejido adyacente<sup>15</sup> y puede aliviar el dolor metastásico, además de los síntomas ocasionados por la extensión del tumor primario<sup>2</sup>.

El objetivo fundamental de una radiación paliativa es mejorar la calidad de vida de un paciente portador de un cáncer incurable, atenuando o suprimiendo los síntomas más invalidantes como: dolor, compresión u obstrucción, y menos frecuentemente hemorragias. La radiación paliativa no influye en la duración de sobrevida del paciente<sup>16</sup>.

La paliación frecuentemente requiere de dosis curativas de radiación, aunque también se emplean dosis menores, esto es una dosis "sub-radical" con el menor número de tratamientos posibles, ya que varios estudios han mostrado que el 80% de los pacientes tienen una sobrevida menor a 1 año<sup>17</sup>, que deben ser aplicadas juiciosamente y causar la reacción esperada.

Los objetivos de la paliación con radioterapia son<sup>18</sup>:

- a) Obtener un periodo asintomático apreciablemente mayor que la debilidad causada por el tratamiento con radiación.
- b) Prolongar una supervivencia confortable o útil
- c) Aliviar los principales síntomas, aunque la sobrevida no pueda ser prolongada, estos síntomas incluyen hemorragia, dolor y obstrucción
- d) Evitar síntomas inminentes de hemorragia, obstrucción, perforación, etc.

La radioterapia es un tratamiento paliativo muy efectivo en metástasis óseas dolorosas, representando una de las condiciones más frecuentes que requieren radioterapia hoy en día<sup>19</sup>. Y como se ha mencionado "La piedra angular del dolor óseo maligno, es y ha sido la Radioterapia"<sup>10</sup>.

Sin embargo, no existe aún un consenso acerca del esquema de tratamiento más adecuado, ya que aún en estudios aleatorizados no se ha demostrado superioridad de un esquema sobre otro<sup>20</sup>. Y si se considera que casi el 50% de los pacientes oncológicos requerirá paliación con radioterapia y el 50% restante desarrollará metástasis durante su evolución<sup>8</sup>, cada vez un número mayor de pacientes se tratarán con radioterapia en alguna fase de su enfermedad, agregando factores socioeconómicos que incluyen aspectos administrativos hospitalarios, psico-emocionales del paciente, así como factores médicos costo-beneficio. Es necesario evaluar el efecto analgésico de una dosis alta y única de radiación que nos permitirá por un lado, aliviar la sintomatología del paciente de manera efectiva, reportándose un promedio de respuesta global de 80 al 90%<sup>7,21</sup> y por otro, mejorará la administración de recursos (económicos, técnicos, humanos) al disminuir el número de sesiones en el equipo de radioterapia. Además de beneficiar socioeconómicamente a un paciente con enfermedad avanzada.

## Radioterapia

Radiación es la propagación de energía a través del espacio; en radioterapia se utilizan las radiaciones ionizantes capaces de producir ionizaciones y excitación durante su absorción por los tejidos<sup>16</sup>. Pueden ser electromagnéticas de alta energía como rayos X y rayos gamma ( $\gamma$ ) o partículas cargadas o no<sup>14</sup>. La radiación ionizante causa un amplio rango de daño molecular en las células, principalmente por rompimiento de doble cadena en DNA genómico.

La mayoría de los efectos clínicamente significativos son lesiones irreparables al DNA, resultando en esterilización (pérdida de la capacidad de proliferación) condición necesaria para su cura<sup>15</sup>. Las opciones para el tratamiento con teleterapia es utilización de un campo localizado o sistémico, con fracciones únicas o múltiples<sup>10</sup>. Fraccionamiento se define como el número de sesiones necesarias para administrar la dosis total, o bien la dosis por sesión; una dosis curativa no puede jamás ser administrada en una sola fracción por causar reacciones extremadamente graves y potencialmente mortales. A menos que se trate de una situación paliativa donde es posible administrar dosis altas, de 8 a 10 Gy, en fracciones únicas con campos de tratamiento que no incluyan órganos críticos.

Como regla general la dosis se fracciona en sesiones separadas por 24 horas, permitiendo la adaptación de los tejidos normales, ocurriendo reparación celular del daño subletal radio inducido dentro de las primeras 6 horas. Y así tenemos:

**Fraccionamiento clásico.** Es la administración de 1.8 a 2 Gy por fracción, cada día, 5 veces a la semana, se utiliza con fines curativos.

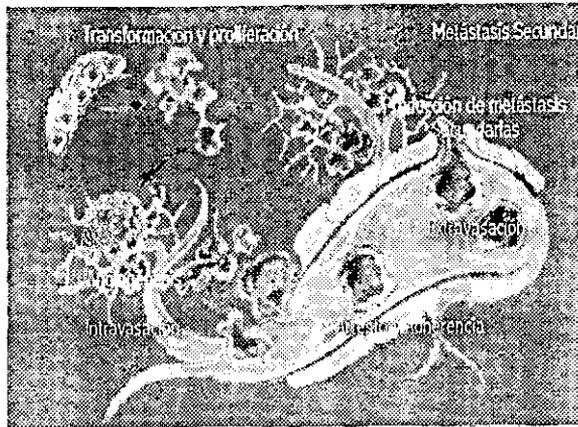
**Hipofraccionamiento.** Consiste en emplear dosis superiores a 2.25 Gy, reduciendo los días de tratamiento y modificando la dosis y tiempo total, el riesgo de secuelas en tejidos sanos es mayor, por lo que se utiliza en tratamiento paliativo, en urgencias o pacientes debilitados.

**Hiperfraccionamiento.** Es administrar la dosis diaria en 2 ó 3 sesiones conservando un tiempo y dosis total constantes<sup>16</sup>.

## Metástasis Óseas

Su formación es compleja, e incluye múltiples pasos que van desde la presencia de subpoblaciones celulares en el primario, con potencial metastásico, y que permite su diseminación sanguínea para establecer tumor secundario en el hueso<sup>23</sup>. Demostrado por la tendencia a presentarse en los sitios más vascularizados como esqueleto axial hasta en el 80%, costillas, y epífisis de huesos largos<sup>24</sup>.

También influye el sitio del primario, reportándose aumento de metástasis óseas en cuerpos vertebrales de pacientes con cáncer de mama o próstata favorecido por el plexo de Batson<sup>4,11</sup>. Y huesos pélvicos en cáncer cervico-uterino, vejiga y próstata. Pero estas consideraciones anatómicas no predicen todos los sitios de metástasis, y se ha mencionado un órgano-tropismo<sup>25</sup>, mencionando diseminación en todo el organismo pero crecimiento óseo por factores de crecimiento (beta y derivado de plaquetas<sup>11</sup>) y hormonas locales; Adherencia preferencial mediada por glicoproteínas como E Caherina; factores de degradación ósea que son quimiotácticos para las células tumorales (osteocalcina y colágeno I); destrucción mediada por enzimas proteolíticas como colagenasa IV y metaloproteinasas del huésped<sup>11</sup>, factores estimulantes de osteoclasia siendo el principal prostaglandinas y PTHrP.



El proceso involucra una cascada de pasos secuenciales ligados en una serie de interacciones entre las células tumorales y el huésped<sup>23</sup>, resumiéndose en la siguiente tabla<sup>26</sup>:

## **Pasos en la Patogénesis de Metástasis Óseas**

- 1.-Invasión del tumor a tejidos normales adyacentes
- 2.-Penetración a los vasos sanguíneos y linfáticos
- 3.-Liberación de las células tumorales a la circulación
- 4.-Arresto de las células tumorales en la médula ósea
- 5.-Extravasación de células tumorales
  - a)Adherencia al endotelio
  - b)Retracción del endotelio
  - c)Adhesión a la membrana basal
  - d)Disolución de la membrana basal
  - e)Movimiento celular al espacio intersticial
- 6.-Invasión del hueso y manipulación del ambiente para promover la supervivencia de las células tumorales, vascularización y crecimiento tumoral
- 7.-Destrucción ósea y nueva formación ósea

Las metástasis causan lesiones líticas o blásticas por destrucción o por formación ósea respectivamente, o ambas, predominando las primeras, pero influyendo también el tipo del primario<sup>26</sup>.

Los posibles mecanismos de la producción del dolor son:

- 1.-Estimulación de las terminaciones nerviosas del endostio por prostaglandinas, bradiquininas, sustancia P o histamina
- 2.-Compresión del periostio por aumento del tamaño tumoral
- 3.-Fracturas
- 4.-Crecimiento tumoral en tejidos y nervios

Predominando la liberación de sustancias en lesiones pequeñas y el factor mecánico en lesiones mayores.

Las metástasis óseas se presentan frecuentemente como la primera evidencia de una enfermedad diseminada, principalmente de mama, próstata, y pulmón .

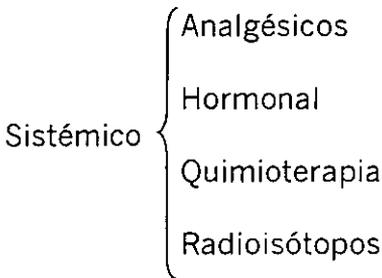
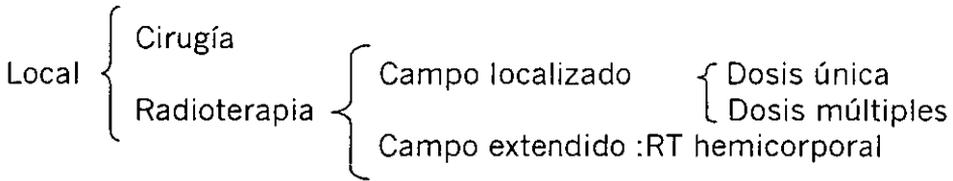
Sus principales síntomas son<sup>4,22,23</sup>:

- a) Dolor, es el más frecuente hasta en el 85% de los pacientes, con sus 2 componentes biológico y mecánico
- b) Fracturas Patológicas. En el 8%, según la histología del primario, siendo los más frecuentes mama (53%), riñón (11%), pulmón (8%) y próstata (3%)
- c) Hipercalcemia. Presente en 5-10% de los pacientes, la mayoría con cáncer de mama, mieloma o pulmón
- d) Datos neurológicos, principalmente compresión nerviosa en el 5%.
- e) Limitación funcional, que incluye inmovilización, permanencia en cama, aumento de hipercalcemia, tendencia a trombosis.

El diagnóstico se establece en base al cuadro clínico, exploración física; en cuanto a gabinete la radiografía simple continua siendo la prueba más específica, aunque poco sensible<sup>4,25</sup>, ya que se debe destruir al menos el 50% del hueso trabecular para ser detectado, y lesiones menores de 1 cm no verse. Mientras el gammagrama óseo es muy sensible puede detectar lesiones tan pequeñas como 2mm, pero con falsos positivos del 40-50% y con falsos negativos del 8%. De laboratorio se requiere biometría hemática, para evaluar anemia y mielosupresión, electrolitos séricos para identificar hipercalcemia al igual que fosfatasa alcalina, también velocidad de sedimentación globular y pruebas de función hepática para evaluación del estado general.

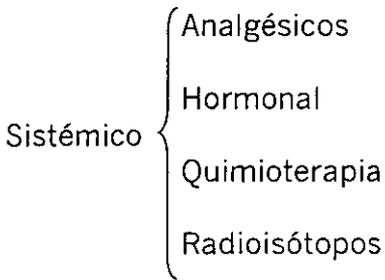
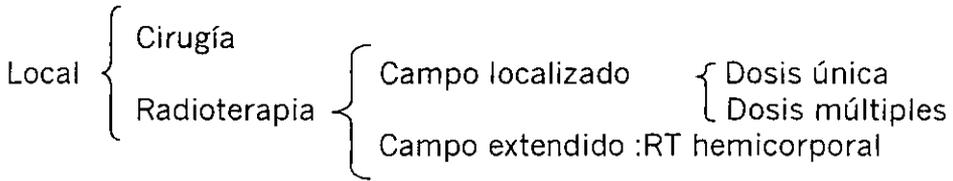
La tomografía identifica primario en estudio en el 85% e identifica sitios adicionales de metástasis. La Resonancia Magnética diferencia osteoporosis de fractura, involucro de tejidos blandos<sup>7</sup> y extensión. El uso de pruebas como Reacción en cadena de polimerasa (PCR) que puede detectar 1 célula en 100 millones de células normales está aún en investigación para diagnóstico y respuesta al tratamiento.

## TRATAMIENTO DE METÁSTASIS ÓSEAS



La tomografía identifica primario en estudio en el 85% e identifica sitios adicionales de metástasis. La Resonancia Magnética diferencia osteoporosis de fractura, involucro de tejidos blandos<sup>7</sup> y extensión. El uso de pruebas como Reacción en cadena de polimerasa (PCR) que puede detectar 1 célula en 100 millones de células normales está aún en investigación para diagnóstico y respuesta al tratamiento.

## TRATAMIENTO DE METÁSTASIS ÓSEAS



El objetivo del tratamiento de las metástasis óseas es:

- a) Alivio del dolor
- b) Preservación y restauración de la función
- c) Estabilidad al esqueleto
- d) Control local del tumor<sup>4</sup>

El mecanismo de acción de la radioterapia en paliación del dolor por metástasis es debido a 3 factores:

- a) Acción directa sobre las células tumorales
- b) Muerte de las células radiosensibles del huésped como macrófagos que liberan mediadores químicos del dolor como prostaglandina E.
- c) Respuesta del huésped al activar e inducir citoquinas como el factor de crecimiento  $\beta$  (TG $\beta$ ) que ayuda a la cicatrización ósea visible en Rayos X, semanas después del tratamiento, y varios meses después de quimioterapia u hormonoterapia.<sup>30,31</sup>

La radioterapia produce cicatrización y reosificación en 65-85% de lesiones líticas en hueso no fracturado, ya que si se administra teleterapia en un hueso fracturado puede alterarse la cicatrización del hueso, por lo que se requiere fijación interna con inmovilización externa antes del tratamiento<sup>7</sup>. En cuanto al proceso de osteogénesis es más radorresistente que el de hematopoyesis influyendo más el volúmen que la dosis, la edad del paciente (menores de 20 años mejor evolución) y tiempo desde que se administró la radiación.

Otro tipo de radioterapia es la administración de radionúclidos en tratamiento primario<sup>7</sup> o adyuvante<sup>27</sup>. El más usado es el <sup>89</sup>Sr, el cual se ha utilizado en lesiones múltiples ya tratadas con teleterapia, que no tengan fractura, daño neurológico, mal estado general, expectativa de vida menor a 6 meses, captación deficiente de radiofármaco, o alteración del metabolismo del calcio, obteniéndose respuesta en 37-91% de los casos dentro de 10 a 20 días, pero causa mielosupresión en 30-40%<sup>28</sup>. Aún no se han comparado teleterapia extendida, campo localizado y radionúclidos<sup>7</sup>. También se ha utilizado combinación de campo localizado con <sup>89</sup>Sr.

Los bifosfonatos son análogos de pirofosfatos, inhibidores potentes de la resorción ósea y mineralización, por lo que son efectivos para tratar la hipercalcemia relacionada con el cáncer. En un análisis de respuesta ósea a la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado sugiere que la respuesta va del 0 al 30%, el agregar pamidronato disminuye la incidencia de metástasis líticas y retrasa el inicio de complicaciones<sup>29</sup>, como fracturas, dolor e hipercalcemia, pero un estudio aleatorizado en próstata no mostró paliación del dolor<sup>23</sup>.

Se utiliza cirugía en metástasis óseas con déficit neurológico cuando:

- a) No se tiene histología del primario
- b) Tumor poco radiosensible
- c) Fractura
- d) Área radiada previamente<sup>23</sup>
- e) Colapso vertebral
- f) Inestabilidad segmental
- g) Deterioro de función neurológica a pesar de radioterapia<sup>30</sup>

Se utiliza fijación interna profiláctica en lesiones que involucran el 50% o más de diáfisis, o destruyen 50% o más de corteza, mayores de 2.5 cms en cuello femoral o región intertrocanterea , lesiones líticas en zonas de soporte, involucro de trocánter menor, región subtrocantérica o supracondilea , sin respuesta analgésica a teleterapia<sup>7</sup>.

## Antecedentes Históricos

En 1965 fue el primer reporte sobre la eficacia de dosis única de radioterapia en metástasis óseas<sup>31</sup>. En 1969 se reportó respuesta del 90% en metástasis óseas de cáncer de mama, con mejor respuesta con dosis mayores a 8Gy (equivalente a 27Gy)<sup>32</sup>. En 1976 se reporta igual respuesta en lesiones líticas y blásticas, sugiriendo inicio temprano de respuesta con cursos prolongados<sup>33</sup>. En 1976 Hendrickson refiere no haber relación dosis respuesta, siendo ésta más lenta en tumores de lento crecimiento, además refiere es necesaria fijación para evitar fractura<sup>34</sup>. Tong en 1982: "El tratamiento debe diseñarse para emplear el fraccionamiento más simple con el máximo alivio, con menor morbilidad y costo". Notando influencia de sitio de primario e intensidad de dolor inicial con mejor respuesta a menor dolor<sup>35</sup>. En 1985 Blitzer comparó diferentes esquemas de fraccionamiento con mejor respuesta con dosis mayores de radiación, concluyendo que dosis con fraccionamiento protractado son más efectivas que esquemas cortos<sup>36</sup>.

En 1986 Price reporta el primer estudio comparativo de 8Gy en 1 fracción contra 30Gy en 10 Fx sin diferencia en inicio o duración de la respuesta, analizando que respuesta es por reducción en masa tumoral y efecto citotóxico de mediadores químicos<sup>37</sup>. En 1987 se probaron 3 tipos de hipofraccionamiento de 6,8 y 10 Gy, con respuesta global del 71.3%, durando 20.9% a 12 meses.<sup>38</sup>. En 1989 Arcangelli refiere aumento de recurrencia con dosis menores de 30Gy<sup>39</sup>.

En 1991 Nielsen especifica que se requiere cirugía en fracturas patológicas o compresión nerviosa , siendo controversial qué modalidad se utiliza primero dando recomendaciones, apoya el uso de dosis única y analiza otras modalidades de tratamiento como quimioterapia, bifosfonatos, irradiación hemicorporal<sup>30</sup> . Ese mismo año Maher analiza diferencias entre dosis , número de fracciones, características de los pacientes entre tratamiento de Estados Unidos e Inglaterra, con tendencia de esta última a utilizar dosis únicas en tratamiento paliativo principalmente radioterapeutas jóvenes, por lo que se requieren ensayos para evaluar<sup>17</sup>.

En 1992 Thelma Bates en Inglaterra refiere falta de consenso en el tratamiento, con reportes contradictorios de dosis respuesta, aunque dosis de 8 Gy han mostrado efectividad en pacientes con corta expectativa de vida comparados en 30Gy en 10 Fx, además uso de campos ampliados y radio isótopos no han mostrado efectividad, requiriendo analizar efecto más allá de disminución tumoral<sup>40</sup> .

Ese mismo año al analizar respuesta a la radioterapia en metástasis óseas y compresión nerviosa, con efectividad de dosis únicas, morbilidad potencial con efectos agudos semejantes entre ambos esquemas, aunque náusea predomina en dosis únicas, necesidad de retratamiento, criterios de fijación interna, necesidad de cirugía en fracturas, y en caso de compresión cuando ésta sea de inicio súbito, sea extensa, inestable, en tumor no sensible a radioterapia, aunque requiere aún radioterapia postoperatoria<sup>41</sup> .

En 1996 en Alemania se compararon 2 grupos 30Gy en 15 Fx y 20 Gy en 5 Fx adoptando este último por corta expectativa de vida en los pacientes con metástasis óseas, y reducen estancia hospitalaria, obteniendo paliación en el 80%<sup>42</sup>.

En 1999 Ratanatharathorn, Pérez y Cols realizan un análisis multicéntrico de 12 ensayos con 2641 pacientes de Estados Unidos, refiriendo que por heterogenicidad de los pacientes, diferentes primarios, en enfermedad de corta sobrevida, con diferencias en técnicas de tratamiento volumen y término del tratamiento (del 87 al 91%) necesidad de retratamiento del 9 al 25% en dosis únicas y de 3 al 12% en múltiples, siendo fundamental la diferencia en los métodos de evaluación del dolor, sin influir dosis respuesta en la mayoría y tampoco sitio de primario, sólo para la duración del alivio, e influyendo grado de dolor inicial, analgésicos ingeridos. Con duración de respuesta variable en dosis únicas de 15 a 28 semanas, y en dosis múltiples de 20 a 24 semanas, complicaciones en el 77% de dosis únicas y de 33% en múltiples, ninguno reportó disfunción de la médula ósea, concluyendo que el mejor resultado en duración, magnitud de alivio es en múltiples dosis, aunque también reconocen la eficacia de dosis únicas, refiriendo se requiere de más estudios.<sup>43</sup> También Yarnold , Huskin y Cols reportan en Europa la seguridad y efectividad de dosis única , en por al menos 12 meses, refiriendo que se conveniencia y bajo costo lo hacen de elección para la mayoría de los pacientes, con mayor retratamiento en dosis únicas pero sin diferencia en evolución del dolor, complicaciones o inicio de respuesta<sup>44</sup>.

Así mismo Nielsen refiere alivio del 50 al 80% de los pacientes sin diferencia entre dosis únicas o múltiples, igual con mayor reirradiación pero con adecuada probabilidad de respuesta, por lo que es muy importante elección entre estos dos esquemas en cáncer avanzado, analizando que el periodo de sobrevida es corto, el uso de dosis única disminuye el tiempo total del tratamiento, basándose en evidencias, y lo recomienda para pacientes con dolor óseo metastásico no complicado<sup>45</sup>.

También en 1999 Jan Leer reporta un estudio Nacional con 1171 pacientes comparando 4Gy por 6 fx contra 8Gy en 1 fx, con sobrevida de 30 y 28 semanas, alivio global de 71%, sin diferencia en respuesta analgésica del 88 y 87%, y nuevamente retratamiento de 25% en grupo de 8Gy y 7% en el otro, en cuanto a costos la diferencia es de 571 Euros a favor de la dosis única, concluyendo que hasta que ensayos no demuestren lo contrario la dosis única es buen abordaje terapéutico aún en pacientes con larga sobrevida.<sup>46</sup> Al respecto del retratamiento Jeremic reporta efectividad del 70% con dosis de 4Gy<sup>47</sup>, y Hortobagyi reporta que bifosfonatos disminuye fracturas y uso de radioterapia por disminuir número y frecuencia de metástasis<sup>48</sup>.

En el 2000 Var Linden y Leer: por política del tratamiento, entrenamiento previo y tradición influyen para preferencia del tratamiento, a pesar que medicina basada en evidencias y ensayos grandes con más de 1000 pacientes han mostrado la eficacia de dosis única, quizá influya tipo de pago, tipo de centro, pero este tratamiento beneficia al paciente porque el tratamiento es bueno ,y a la institución por acortar lista de espera, menos tiempo y mejor administración de recursos<sup>20</sup>. También ese año Lievens reportó la diferencia de tratamiento en diferentes ciudades europeas 96% usan más de un esquema de tratamiento, la mayoría (50%) utiliza 30Gy en 10 fracciones , únicas 11%, y convencional 9%, arguyendo factores pronósticos , localización, edad, patología y carga de pacientes<sup>49</sup>. Chow analizó los patrones de practica en Canadá la mayoría utiliza 20Gy en 5 fracciones a diferencia de Estados Unidos donde utilizan 30Gy en 10 fx.y a pesar del beneficio probado de con dosis única sólo 16% lo usan mientras ,70% continúan usando dosis estándar valiendo la pena explorar porque a pesar de resultados de estudios aleatorizados continúan esta conducta.<sup>19</sup> Mientras tanto Ross analizó la practica de Australia y Nueva Zelanda, donde 87% de los radio oncólogos estiman radioterapia paliativa del 21 al 60%, prefiriendo dosis única del 15% al 42% citando la literatura y conveniencia del paciente, los que prefirieron dosis múltiples citaron disminuir la probabilidad de dolor recurrente, o disminuir probabilidad de progresión neurológica, y de la reirradiación mencionan que se debe a que el médico prefiere reirradiar después de dosis única, para aumentar analgesia que después de altas dosis.

Y a pesar de la evidencia de 16 ensayos randomizados, continua la reluctancia como en otros cuestionarios se utiliza mas el tratamiento fraccionado<sup>21</sup>.

En el 2001 Salazar y cols refieren que la enfermedad metastásica representa del 40-50% de la practica médica, de éstos 70% tiene dolor incontrolable, 2/3 de la radioterapia paliativa en EU es por metástasis óseas, con 90% obteniendo alivio, y 50% respuesta completa. Los narcóticos son 10 veces mas caros que un curso corto de radioterapia. Dentro de esta la Radiación hemicorporal es mas efectiva que <sup>89</sup>Sr, con respuesta más rápida (<sup>89</sup>Sr tarda 10-21 días , y respuesta del 60%) Dosis únicas 80% respuesta, 43% respuesta completa por 3-12 meses y HBI fraccionada con alivio del 91%, 45% RC y 46% parcial con 3Gy en 2 días excepto próstata<sup>10</sup>.

Por todo lo anteriormente revisado, y en vista que en el Instituto Nacional de Cancerología de México, no es la excepción a lo reportado en la literatura mundial, siendo la radioterapia paliativa una de las principales indicaciones de tratamiento (hasta 40%) siendo la indicación para metástasis óseas una de las más frecuentes, pero se utilizan diferentes esquemas de tratamiento, se decidió evaluar la respuesta analgésica de un esquema hipofraccionado.

**Objetivo:**

Evaluar la eficacia paliativa de una dosis única de radioterapia, en dolor por metástasis óseas en el Instituto Nacional de Cancerología

**Tipo de estudio:**

Estudio prospectivo , descriptivo

**Lapso de tiempo:**

Se realizó a partir del 1° de Julio de 2000, al 31 Diciembre de 2000, con seguimiento de 6 meses, hasta junio de 2001

## **Material y Métodos:**

Pacientes referidos al servicio de radioterapia con dolor por metástasis óseas, que cumplieran con los siguientes criterios:

### **Criterios de Inclusión:**

- 1.-Pacientes con índice Karnofsky mayor al 70%
- 2.-Tener diagnóstico Histológico de malignidad de sitio primario
- 3.-Identificación de lesión por método de gabinete
- 4.-Tener dolor por metástasis óseas
- 5.-Consentimiento del paciente

### **Criterios de exclusión**

- 1.-Pacientes con lesión en columna cervical
- 2.-Haber recibido RT previamente al sitio afectado
- 3.-Paciente con fractura en sitio afectado

Con los criterios de Inclusión y exclusión antes mencionados, se incluyeron en el protocolo a pacientes con las características anteriores, y en base a Interrogatorio directo, exploración física, revisión de expedientes clínicos, se obtuvieron los siguientes datos:

**Demográficos:** Edad, sexo

**Datos clínicos:** Sitio de primario, tipo histológico, grado histológico, control del primario, identificación de metástasis según tratamiento, escala Karnofsky, número de sitios afectados, número de sitios tratados, y de cada sitio: diagnóstico de gabinete.

**Características del dolor** como: Duración de dolor, intensidad del dolor , limitación funcional, ingesta de analgésico, dolor a pesar de analgésico, equipo de tratamiento, cambio en ingesta de analgésico, respuesta en escala, respuesta del paciente , duración de la misma, seguimiento del paciente y estado actual.

## **Radioterapia**

A todos los pacientes se les administro 8 Gy de radioterapia en dosis única , con variación en equipo y en número de campos.

## **Evaluación del dolor**

Se utilizo la escala numérica análoga, la cual califica la intensidad del dolor en puntos que van del 1 al 10, siendo el 1 el menos intenso y el 10 el más intenso

Con los criterios de Inclusión y exclusión antes mencionados, se incluyeron en el protocolo a pacientes con las características anteriores, y en base a Interrogatorio directo, exploración física, revisión de expedientes clínicos, se obtuvieron los siguientes datos:

**Demográficos:** Edad, sexo

**Datos clínicos:** Sitio de primario, tipo histológico, grado histológico, control del primario, identificación de metástasis según tratamiento, escala Karnofsky, número de sitios afectados, número de sitios tratados, y de cada sitio: diagnóstico de gabinete.

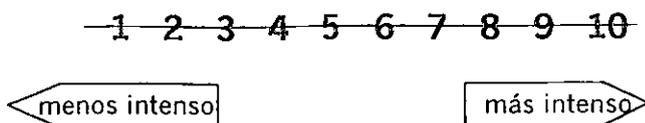
**Características del dolor** como: Duración de dolor, intensidad del dolor , limitación funcional, ingesta de analgésico, dolor a pesar de analgésico, equipo de tratamiento, cambio en ingesta de analgésico, respuesta en escala, respuesta del paciente , duración de la misma, seguimiento del paciente y estado actual.

## **Radioterapia**

A todos los pacientes se les administro 8 Gy de radioterapia en dosis única , con variación en equipo y en número de campos.

## **Evaluación del dolor**

Se utilizo la escala numérica análoga, la cual califica la intensidad del dolor en puntos que van del 1 al 10, siendo el 1 el menos intenso y el 10 el más intenso



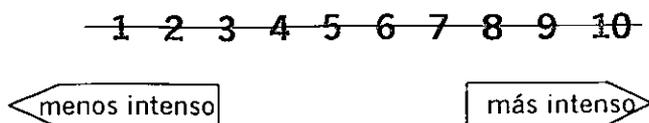
Posteriormente se evaluó la disminución puntual del dolor, el porcentaje que disminuyo, y el cambio en la ingesta de analgésico

### **Análisis de Datos**

Se utilizo para los datos estadísticos números absolutos, medidas de frecuencia, porcentaje, tendencia central y dispersión, así como análisis de Kaplan Meier.

### **Resultados:**

Del 1ero de Junio al 31 de Diciembre del 2000, se incluyeron a 31 pacientes en el protocolo de radioterapia paliativa con dosis única de 8 Gy, los cuales tenían una edad media de 45 años de un promedio de 25 a 78, 22 hombres y 9 mujeres, cuyos primarios fueron cáncer de mama en 18 (58%), de próstata en 4(12.9%), pulmón 3(9.6%), cervix 3 (9.6%) y otros 3 (testículo ,mesotelioma, páncreas) (9.6%), cuyas histología fue en 4 epidermoide, adenocarcinoma en 25, y otro en 2, con grado bien diferenciado en 9, moderadamente diferenciado en 6, y 16 pobremente diferenciado, en cuanto al control del primario 17 estaban controlados, y 14 sin control, encontrándose 10 en tratamiento, 17 en quimioterapia y 4 hormonal (3 de próstata y 1 de mama).



Posteriormente se evaluó la disminución puntual del dolor, el porcentaje que disminuyó, y el cambio en la ingesta de analgésico

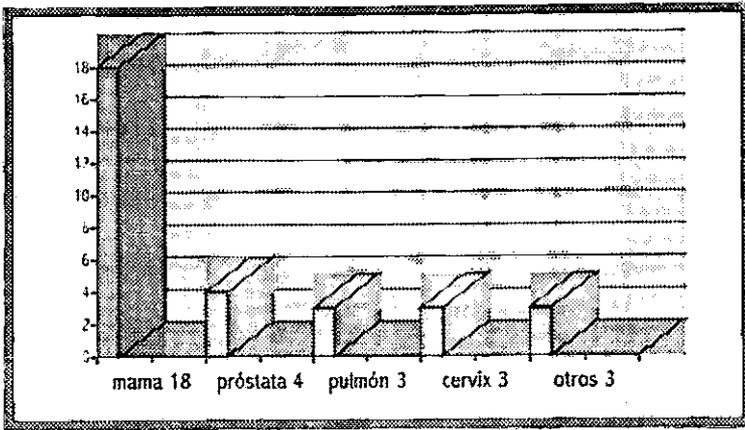
### **Análisis de Datos**

Se utilizó para los datos estadísticos números absolutos, medidas de frecuencia, porcentaje, tendencia central y dispersión, así como análisis de Kaplan Meier.

### **Resultados:**

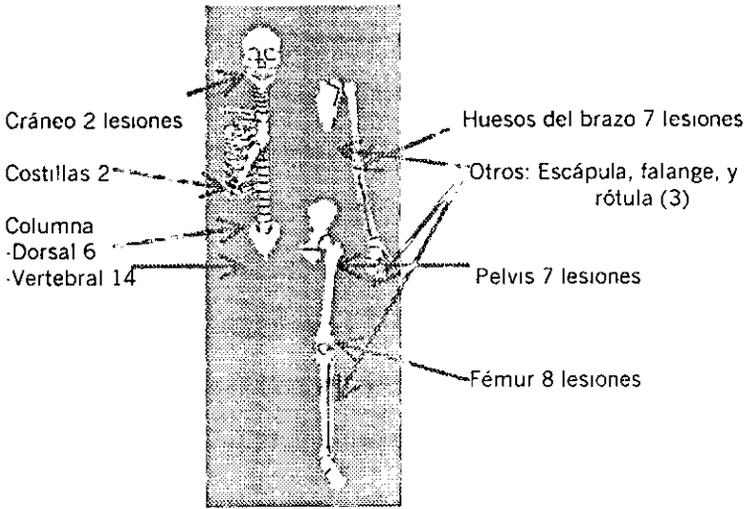
Del 1ero de Junio al 31 de Diciembre del 2000, se incluyeron a 31 pacientes en el protocolo de radioterapia paliativa con dosis única de 8 Gy, los cuales tenían una edad media de 45 años de un promedio de 25 a 78, 22 hombres y 9 mujeres, cuyos primarios fueron cáncer de mama en 18 (58%), de próstata en 4 (12.9%), pulmón 3 (9.6%), cervix 3 (9.6%) y otros 3 (testículo, mesotelioma, páncreas) (9.6%), cuyas histología fue en 4 epidermoide, adenocarcinoma en 25, y otro en 2, con grado bien diferenciado en 9, moderadamente diferenciado en 6, y 16 pobremente diferenciado, en cuanto al control del primario 17 estaban controlados, y 14 sin control, encontrándose 10 en tratamiento, 17 en quimioterapia y 4 hormonal (3 de próstata y 1 de mama).

En 6 pacientes se identificó las metástasis al diagnóstico, 5 durante el tratamiento del primario, y en 20 después del tratamiento.



Respecto a su estado general 10 tenían escala Karnofsky de 90%, 18 del 80% y 3 del 70%. En los 31 pacientes había 112 sitios afectados , y de éstos se trató a 47 sitios, siendo los más frecuentes vértebras lumbares en 14, fémur en 8, huesos pélvicos en 7 al igual que los huesos del brazo, y después siguieron columna dorsal en 6, cráneo en 2 y otros como falange, rótula y escápula en 3. El diagnóstico se realizó con placa simple del sitio afectado en 12(25.5%) Tomografía computada en 2 (4.2%) Resonancia magnética en 14 (29.7%) y Gammagrama óseo en 19 (40.4%), la duración del dolor fue de 1 hasta 48 semanas, con 26% durando 2 semanas y en 16% 1 semana.

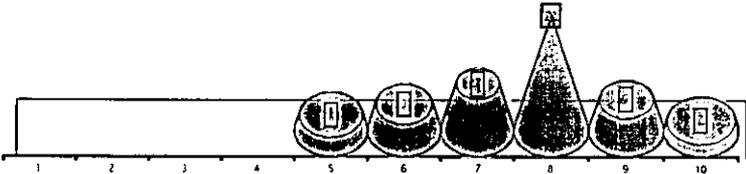
En cuanto a la intensidad inicial de dolor, medida por la Escala Visual Análoga de 1 al 10, 3 tuvieron un EVA de 5(6%), 5 de 6(11%), 9 de 7(19%), 22 de 8(47%), 6 de 9(13%) y 2 de 10 (4%). 43 lesiones óseas causaban limitación funcional es decir 91.5%, y 4 pacientes sin limitación (8.5%), causando ingesta de analgésico narcótico en 13 (27.7%) en 33 no narcótico (70.2%) y 1 ingería sedante, todos con dolor a pesar del medicamento.



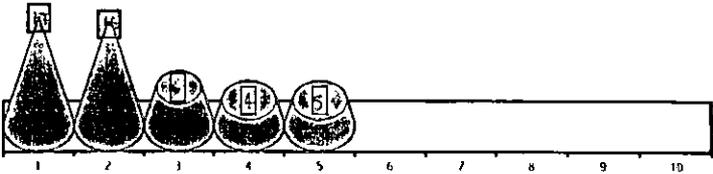
Total 47 lesiones

Se trató a 22 en equipo de Cobalto 60, a 25 en acelerador lineal de 6 y 15 MV a 14 y 11 pacientes respectivamente. Después del tratamiento la ingesta de analgésico fue igual en 7 pacientes (15%) y menor en 40 (85%), ninguno ingirió más.

De la respuesta al tratamiento todos los pacientes (100%) tuvieron disminución del dolor en las 47 lesiones, disminuyendo la intensidad del mismo en un 69.8%, con EVA final de 1 en 17 (36%) de 2 en 16 (34%) de 3 en 6 (13%), de 4 en 4 (8.5%) y de 5 en 4 (8.5%). Refiriendo en las 43 lesiones que causaban limitación funcional: mejoría completa 12 (28%) y 31 parcial (72%), de la toxicidad por el tratamiento: Náusea grado I en 3 (6%) y vómito en 2 (4%)

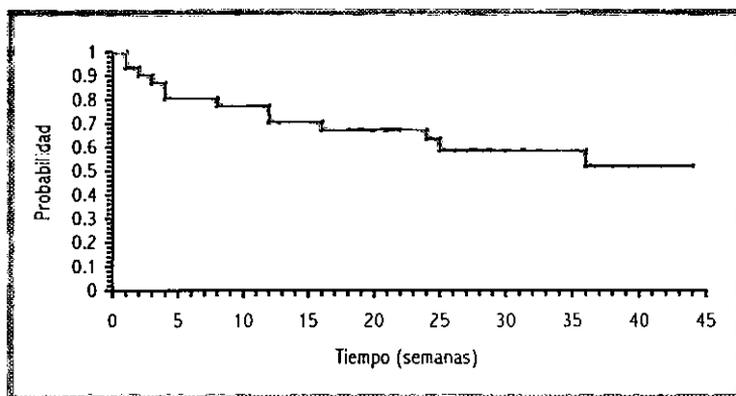


**Escala numérica análoga antes del tratamiento con radioterapia**



**Escala numérica análoga después del tratamiento con radioterapia**

El seguimiento fue de 24 a 44 semanas con media de 34, durante las cuales 1 paciente se perdió y 17 están vivos sin dolor (96% sin dolor) mientras 13 están muertos, de los cuales 1 murió con dolor en el sitio tratado, con sobrevida de 24 a 44 semanas con media de 34



De los 31 pacientes 13 muertos, por lo que 42% de los pacientes están muertos a las 44 semanas

## Discusión

En el tratamiento con radioterapia en metástasis óseas se utilizan varios esquemas, cuya elección depende de varios factores: como tradición del centro oncológico, factores administrativos, de remuneración, de tipo de practica médica (privada contra institucional)

Y la evaluación de la respuesta ha sido en la mayoría de los casos subjetiva o unifactorial, pero entre más factores de evaluación se consideren se obtiene una mejor valoración.

El tratamiento paliativo con radioterapia es uno de los más utilizados en el Instituto (40%) siendo la paliación para metástasis óseas uno de los más importantes. Al igual que lo reportado en la literatura en el Instituto se utilizan varios fraccionamientos paliativos, sin existir un consenso acerca de cual es el ideal en metástasis óseas dolorosas. Los resultados obtenidos fueron muy similares a lo reportado previamente, con predominio en el sexo femenino y el primario más frecuente fue cáncer de mama (58%) seguido de cáncer de próstata (17%) y cáncer de pulmón (11%) y solo a diferencia de lo reportado tuvimos 3 casos de cáncer cervico-uterino (10%) explicado por la alta incidencia de este padecimiento en nuestro país. En lo que respecta a localización tampoco hubo cambios, y solo en la presencia de lesiones únicas nosotros tuvimos 22% de lesiones únicas mientras se reporta presentarse del 5-10%.

Desde hace más de 20 años se ha reportado la eficacia de dosis únicas, nuestro resultado de 96% de paliación del dolor es similar a lo reportado por Price, Niewald y otros con porcentajes de paliación del 70 al 90%, la duración de la respuesta es hasta el seguimiento actual de 44 semanas, la sobrevivida media de nuestro estudio de 34 semanas es similar a lo reportado por Jan Leer en 1999. En cuanto a la reirradiación , está se ha reportado del 25% , sin embargo en nuestro estudio ningún paciente ha requerido re-tratamiento .

La principal limitación de nuestro estudio es la muestra pequeña de pacientes, pero es valiosa la evaluación de respuesta analgésica con parámetros de disminución puntual del dolor, porcentaje de disminución del dolor, de dosis de analgésicos y cambio de la limitación funcional.

## **Conclusiones:**

El tratamiento paliativo con dosis única de radioterapia es efectivo y aplicable en pacientes seleccionados en nuestro Instituto, disminuye el dolor en el 96% de los pacientes, así como también la limitación funcional, con una toxicidad mínima. Tiene ventajas económicas al disminuir la dosis de analgésicos en el 89% de los pacientes, evitando estancia hospitalaria prolongada. Hay 13 pacientes muertos hasta el seguimiento actual, lo que favorece el uso de dosis únicas en pacientes que por el estado avanzado de la enfermedad se benefician de recibir un tratamiento corto, ambulatorio y efectivo.

Es una medida costo-beneficio para la Institución porque evita la saturación del equipo de radioterapia y del personal del mismo, con las ventajas económicas que ello implica.

## **Propuesta:**

La paliación de metástasis óseas con radioterapia hipofraccionada en dosis únicas de 8 Gy , es un tratamiento seguro y efectivo, por lo que puede utilizarse en los pacientes del Instituto que cumplan con los criterios señalados.

## Bibliografía

1. Portenoy RK: Cancer Pain Epidemiology and Syndromes, Cancer 63,2298-2307,1989
2. Manejo del dolor por cáncer Guía Clínica Práctica Número 9. U.S: Department of Health and Human Services
3. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, Dirección General de Epidemiología 1999
4. Brown HK: Metastatic Cancer to the Bone in De Vita Principles and Practice of Oncology 6th Ed 2000
5. Kohn EC Liotta LA: Invasion and Metastasis in Harrison's Principles of Internal Medicine 14<sup>th</sup> Ed 1998
6. International Association for the Study of the Pain, Subcomitte in taxonomy, 1979
7. Powers WE and Ratanatharathorn :Palliation of Bone Metastases in Perez Principles and Practice of Radiation Oncology 3<sup>rd</sup> Ed 1998
8. Konsky AA:The Role of Radiation Therapy in the managements of Bone Metastases in ASTRO Reresher course No.309,2000
9. Harrington KD: Orthopaedic Managements of Metastatic Bone Disease St Louis ,CV Mosby 1988
10. Salazar OM:Fractionated half body irradiation for the rapid palliation of widespread symptomatic, metastatic bone disease a randomized phase III trial of the International Atomic Energy Agency Int Jour Rad Onc Biol Phys 50,3,765-775 2001
11. Harris JR :Diseases of the Breast Second Ed 2000 Lippincott Williams & Wilkins
12. Harrington KD: The managements of acetabular insufficiency secondary to metastatic malignant disease J Bone Join Surg A 53:653, 1981
13. Archiga OG: Dolor y paliación, Ediciones Cuellar 2001
14. Khan: The Physisc of the Radiotherapy 2<sup>nd</sup> Edition
15. Dobbs J, Barrret A, Ash D Practical Radiotherapy Planning Thrid Ed Arnold 1999
16. Michel-Langlet P, Raoul Y.:Oncologie radiothérapique Masson Paris 1996

17. Maher EJ: The Influence of National Attitudes on the use of Radiotherapy in advanced and metastatic cancer, with particular reference to differences between the United Kingdom and the United States of America: Implications for future studies" *Int J Rad Onc Biol Phys* 20,1369-1371, 1991
18. Rubin P: "Principles of Radiation Oncology and Cancer Radiotherapy"
19. Chow E: Palliation of bone metastases: a survey of patterns of practice among Canadian radiation oncologists *Radiation Oncology* 56 (2000)305-314
20. Van Der Linden YM, Leer JW: Impact of randomized trial-outcome in the treatment of painful bone metastases, patterns of practice among radiation oncologists. A matter of believers vs non believers? *Radiation Oncology* 56 (2000) 279-281
21. Roos DE: Continuing reluctance to use single fractions of radiotherapy for metastatic bone pain: an Australian and New Zealand practice survey and literature review *Radiation Oncology* 56 (2000) 315-322
22. Lauren Shaiova: Multidisciplinary Management of Cancer Pain in the Radiation Oncology Setting in ASTRO Refresher Course No.309 2000
23. Nielsen OS: "Bone Metastases: Pathophysiology and Management Policy" *Jour Clin Onc*, 9,3,1991;509-524.
24. Mundy GR: "Mechanisms of Bone Metastases" *Cancer* 1997;80 (Suplem:8) 1546
25. Adams JE: Conventional and new techniques in radiological diagnosis in Bone Metastases Monitoring and treatment New York NY Raven, 1983 107-148
26. Fidler IJ: Genetic control of Cancer Metastases *J Natl Cancer Inst* 82:166-168,1990
27. Porter AT: Results of randomized phase III Trial to evaluate the efficacy of <sup>89</sup>Sr adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostatic cancer. *Int J Rad Onc Biol Phys* 25, 805-813,1993
28. Quilty PM: A comparison of the palliative effects of Sr and external beam radiotherapy in metastatic Prostate Cancer. *Radiation Oncology* 31:33,1994
29. Hortobagyi GN: Efficacy of Pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and Lytic Bone Metastases *New England Jour Med* 335,24,1785-1791,1996
30. Hatrick NC: The Surgical treatment of metastatic disease of the spine *Radiation Oncology* 56,335-339 2000

31. Delclos L: Palliative Irradiation in Breast Cancer. *Radiology* Vol 83,272-276, August 1964
32. Vargha ZO: "Single Dose Radiation Therapy in the Palliation of Metastatic Disease" *Radiology* 93:1181-1184, November 1969
33. Allen KL: "Effective Bone Palliation as related to various Treatment Regimens" *Cancer* Vol 37 984-987 February 1976
34. Hendrickson FR: "Radiation Therapy for Osseous Metastasis" *Int J Rad Onc Biol Phys*, Vol 1,3-4,275-278,1976
35. Tong D: The Palliation of Symptomatic Osseous Metastases. Final Results of the Study by the Radiation Therapy Oncology Group *Cancer* 50:893-899,1982
36. Blitzer P Reanalysis of the RTOG of the palliation of symptomatic Osseous Metastases. *Cancer* 55:1468-1472;1985
37. Price P, Hoskin D, Yarnold R: "Prospective randomised trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases" *Radiother Oncol* 6,247-255,1986
38. Barak F: "The palliative Efficacy of a single high dose of radiation in Treatment of Symptomatic Osseous Metastases" *Int J Rad Onc Biol Phys* 13,1233-1235,1987
39. Arcangeli G: "The responsiveness of Bone metastases to radiotherapy: The effect of site, histology and radiation dose on pain relief" *Radiother Oncol*,14,95-101,1989
40. Bates T: "A Review of Local Radiotherapy in the treatment of Bone metastases and cord compression" *Int J Rad Onc Biol Phys*.23,217-221,1992
41. Bates T: "Bone Metastases: Consensus Statement" *Int Jour Rad Oncol Biol Phys*, 23:215-216,1992
42. Niewald M: Rapid Course Radiation Therapy vs more standard treatment: A randomized trial for bone metastases *Int J Rad Onc Biol Phys* 36,5, 1085-1089, 1996
43. Ratanatharathorn V, Perez C: "Bone Metastasis: Review and Critical analysis of Random allocation trials of Local Field Treatment". *Int J Rad Onc Biol Phys* 44,1,1-18,1999
44. Yarnold J, Hoskins P: "8Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain. randomised comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up" *Radiother Oncol* 52,111-121,1999

45. Nielsen OS: Palliative radiotherapy of bone metastases there is evidence for the use of single fractions . *Radiother Oncol* 52 95-96 1999
46. Jan Leer ES: "The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastases Study" *Radiother Oncol* 52, 101-109 1999
47. Jeremic B: "Single 4Gy re-irradiation for painful bone metastasis following single fraction radiotherapy" *Radiother Oncol*, 123-127, 1999
48. Hortobayi G: Options for treatment of Metastatic Breast Cancer, American society of Clinical Oncology 1999
49. Lievens Y: "Differences in palliative radiotherapy for bone metastases within Western European countries" *Radiother Oncol* 56, 297-303, 2000