

Papel de la radioterapia en la enfermedad ósea secundaria

J. CONTRERAS MARTÍNEZ¹, Á. FLORES SÁNCHEZ²

¹Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga. ²Centro Oncológico GenesisCare. Málaga

RESUMEN

En este capítulo, nos centramos en el enfoque terapéutico mediante radioterapia en los distintos escenarios de enfermedad diseminada ósea. Cabe resaltar que tradicionalmente la radioterapia ha sido (y es) un pilar fundamental del tratamiento en el paciente paliativo o en la enfermedad diseminada. En esta situación, la paliación del dolor óseo provocado por la metástasis o por sus complicaciones, como la fractura vertebral, se hacen indispensables para mejorar la calidad de vida.

En la enfermedad oligometastásica, por el contrario, se plantea un nuevo horizonte en curación de enfermedad provocado por técnicas tan novedosas como la SBRT. El objetivo, por tanto, será el control local de la enfermedad.

Repasamos a lo largo del capítulo la indicación de radioterapia, el número de sesiones o el fraccionamiento a emplear, la evidencia científica y la eficacia de tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Radioterapia. Oligometástasis. Metástasis. SBRT. Paliativo. Dolor.

El papel de la radioterapia en la enfermedad ósea metastásica ha ido incrementándose con el paso de los años. El gran desarrollo tecnológico de los aceleradores lineales de radioterapia (LINAC) ha permitido administrar altas dosis de radioterapia en muy pocos días de tratamiento con una gran precisión. Este desarrollo ha ido acompañado de la mejora de los sistemas de inmovilización e imagen, lo que minimiza los posicionamientos erróneos y verifica la localización del tumor.

ABSTRACT

In this chapter, we focus on the role of radiotherapy treatment in different bony metastatic scenarios. We need to highlight that traditionally, radiotherapy treatment was and it is a corner stone in palliative metastatic disease. In that situation, pain relief caused by metastatic bony involvement, or it's complications as pathological vertebral fractures, are absolutely necessary to improve quality of life.

On the contrary, in oligometastatic disease, we look for a curative intent based in new techniques like SBRT. Furthermore, the aim is local control of the disease.

Along the chapter, we review radiotherapy indication, number of fractions or fractionation, scientific evidence and efficacy.

KEYWORDS: Radiotherapy. Oligometastases. Metastases. SBRT. Palliative. Pain.

Todo ello ha permitido una mejora en la supervivencia de los pacientes y un aumento del control local de la enfermedad.

Fundamentalmente tendremos dos escenarios de afectación ósea metastásica:

1. Enfermedad oligometastásica: caracterizada por presentar un número limitado de metástasis (no claramente establecido) con tumor primario, controlado o no.

2. Enfermedad metastásica diseminada: en la que existe un gran número de localizaciones con afectación metastásica.

La diferenciación entre enfermedad oligometastásica y enfermedad diseminada no está claramente establecida en cuanto al número de lesiones. Por lo general, se aceptan menos de cinco lesiones metastásicas. En el caso concreto de afectación ósea, se establece un máximo de tres.

Tradicionalmente, se ha empleado radioterapia en 2D hasta la introducción de la simulación por TAC en los servicios de oncología radioterápica en la década de los años ochenta. Desde entonces, se considera estándar la radioterapia en 3D con TAC para una mayor precisión y calidad. Tradicionalmente, se han definido los siguientes esquemas de tratamiento o fraccionamientos:

- 30 Gy en fracciones de 3 Gy (10 sesiones).
- 20 Gy en fracciones de 4 Gy (5 sesiones).
- 20 Gy en fracciones de 5 Gy (4 sesiones).
- 8 Gy en dosis única.

Se han comparado los diversos esquemas de tratamiento en lo que respecta a su eficacia en la disminución del dolor o en las complicaciones (1,2) sin que se hayan alcanzado diferencias significativas en cuanto a los distintos fraccionamientos.

Ambos tratamientos alcanzan tasas de respuesta al dolor del 40-70 %. Las únicas diferencias destacables entre los esquemas multifracción y el esquema de sesión única son unas menores tasas de retratamiento en los esquemas multifracción: estas son del 20 % y del 8 % para esquemas de fracción única y multifracción, respectivamente.

Por ello, no siempre alcanzamos la respuesta esperada en el primer curso de radioterapia.

La reirradiación puede contemplarse en tres escenarios distintos:

1. Reparación del dolor tras un tratamiento que fue exitoso inicialmente.
2. Sin mejora del dolor tras el primer tratamiento radioterápico.
3. Respuesta parcial tras el primer tratamiento radioterápico, pero con la persistencia de un dolor evidente e invalidante.

Actualmente, y aunque hay diversos estudios (3) que demuestran la eficacia de la reirradiación, existe cierto temor a las complicaciones, como la fractura patológica o la afectación neurológica. Como complicaciones más frecuentemente descritas, se sitúan las náuseas y los vómitos de grado 1-2 (18,5 %). Solo en un estudio se analizan las tasas de compresión medular y las fracturas patológicas provocadas por la reirradiación (4), que son del 2,2 % en ambos casos.

Aunque a priori no podemos asegurar la respuesta al tratamiento, existen factores predictores de respuesta a tratamiento, entre los que se encuentran el *performance status* en el momento de la reirradiación, el tiempo

desde el tratamiento radioterápico inicial y el número de áreas a tratar. Pacientes con un buen *performance status*, una única localización metastásica y un tiempo mayor a 4 meses entre la primera radioterapia y la reirradiación son factores para una mayor respuesta (5).

La edad, el sexo o la dosis de tratamiento no parecen significativos como predictores de la respuesta (5,6).

Existe una tasa de mejora del dolor en reirradiación del 68 %. Analizando en función de la respuesta, se alcanzan unas tasas del 50 % de respuesta parcial y de un 20 % de respuesta completa al tratamiento.

Con base en esta evidencia disponible, podemos justificar plenamente la indicación de reirradiación en los casos previamente mencionados.

Por tanto, deberemos tener en cuenta factores como el *performance status* del paciente, el pronóstico de la enfermedad, la intensidad del dolor o la distancia al centro oncológico a la hora de decidir el número de sesiones.

Más recientemente, surge una nueva técnica de radioterapia de alta precisión capaz de administrar gran cantidad de dosis en muy poco tiempo y con alta seguridad. Esta técnica, llamada radioterapia estereotáxica extracraneal (SBRT), no tardará en plantearse para la enfermedad metastásica, lo que revolucionará el escenario dentro de la radioterapia.

En pacientes diseminados, se continuará con las técnicas y los fraccionamientos anteriormente descritos. El nuevo paradigma se plantea en la reirradiación después de la radioterapia convencional y en la enfermedad oligometastásica.

La reirradiación siempre se presenta como una situación complicada, con alto riesgo de complicaciones locales, al ser un tejido previamente tratado, por lo que en la SBRT, al ser una técnica en la que alcanzamos una gran precisión, podemos salvar un gran volumen de tejido circundante sano en el que podemos evitar radiación.

En un reciente análisis (7), se estudia la eficacia en el control del dolor mediante SBRT comparada con la radioterapia convencional, en la que las áreas de tratamiento son mayores. Con una media de seguimiento de los pacientes de diez meses, el resultado fue el siguiente:

- Tasa de respuesta completa al dolor del 52 %.
- Mejora al dolor en el 86 % de los pacientes.
- Progresión del dolor en el 9 % de los casos.
- Complicación: fractura patológica (1,5 %).

La media de control del dolor después del tratamiento estereotáxico se estima en 13 meses.

La SBRT en pacientes oligometastásicos ha demostrado mejora en tasa de supervivencia global (OS) de 41,2 meses frente a 17 sin tratamiento SBRT. También hay una mejora en el *performance status* del paciente, una mejora mantenida en el tiempo (8,9).

Si comparamos los resultados entre SBRT y radioterapia convencional en oligometástasis, se demuestra también un claro beneficio en el tratamiento con SBRT

en cuanto a rapidez de mejora del dolor y tasa de respuesta completa.

Sprave y cols. publicaron resultados en consonancia con estos datos, comparando dosis únicas de SBRT de 24 o de 30 Gy en 10 fracciones de 3 Gy (10). Las tasas de respuestas completas al tratamiento antiálgico a 3 meses fueron del 43,5 % en el grupo de SBRT frente al 17,4 % en el grupo de radioterapia convencional.

Plantearíamos, por tanto, radioterapia estereotáxica fraccionada (SBRT) en los pacientes con las siguientes características:

- KPS > 70 % / ECOG < 2.
- < 3 localizaciones vertebrales afectas.
- < 2 afectaciones vertebrales consecutivas.

Con ello, logramos tasas de control local de alrededor del 80 % a 2-3 años (1). En cuanto al dolor, todo apunta a que mediante SBRT se obtiene mejor respuesta al dolor, aunque las diferencias no son significativas. En una reciente revisión sistemática, tampoco se describen diferencias significativas en cuanto a la toxicidad del tratamiento mediante SBRT frente a radioterapia convencional (RTEc) (11). Tampoco debemos olvidar el sesgo de publicar con más interés los estudios con resultados positivos, en los que los estudios con resultados negativos pueden no ser publicados. Para comparar tratamientos, en los estudios no se describen los ajustes en la medicación antiálgica, un factor importante a la hora de controlar la respuesta en la mejora del dolor. En situaciones de diseminación metastásica, se anticipa difícil la valoración de respuesta al dolor en pacientes que tienen riesgo potencial de fallecimiento y difícil seguimiento. Por ello, solo se evaluarían los casos supervivientes con mejores respuestas a tratamientos, y no todos los pacientes.

Por todo lo anteriormente descrito, la SBRT plantea las siguientes ventajas frente a radioterapia paliativa convencional:

- Administración de dosis ablativa radical (no paliativa exclusivamente).
- Reducción del volumen de tratamiento y alcanzando una mayor precisión.
- Menor dosis de radioterapia a tejidos sanos circundantes.
- Alivio potencial del dolor más rápido.
- Mayor duración de la respuesta a la radioterapia.
- Menos días de tratamiento.
- Mayor efecto en tumores radiorresistentes.

Por otro lado, también presenta otra serie de desventajas a la hora de tener en cuenta la selección de la técnica. Estas desventajas, *grosso modo*, podrían resumirse como las siguientes:

- Mayor tiempo en la planificación del tratamiento. No aceptable en urgencias.
- No es posible realizarla en lesiones de gran tamaño.
- Se requiere una mayor tecnología, con un acelerador lineal más moderno.

- Mayor duración de la sesión de radioterapia diaria.
- Riesgo de no incluir toda la enfermedad subclínica al ajustar los márgenes del tratamiento.
- Mayor riesgo de complicaciones en tejido sano circundante.
- Dificultad para la reproducibilidad de los tratamientos.
- Falta de evidencia científica de peso para estandarizar el tratamiento.
- Incremento del riesgo de fractura vertebral.
- Es necesaria una mayor colaboración del paciente.

Una vez establecida la indicación y la idoneidad del tratamiento mediante SBRT, necesitamos realizar el TAC de simulación de radioterapia en unas condiciones óptimas de precisión e inmovilización. Para ello, emplearemos sistemas de inmovilización mediante colchón de vacío específico para cada paciente cuando sea posible. Es importante que el paciente mantenga una posición cómoda para no adoptar posturas antiálgicas que aumenten el movimiento y los desplazamientos en cada sesión. De situarse la lesión ósea a nivel cervical o humeral, procederemos a realizar también una máscara termoplástica, que nos minimizará los movimientos del paciente y los errores en la reproducibilidad del tratamiento. El margen de error para la técnica SBRT se sitúa en torno a 2 mm, por lo que cualquier error en el posicionamiento puede tener grandes consecuencias. Por este mismo motivo, los cortes del TAC de simulación de radioterapia deben ser lo más finos posibles. Son óptimos cortes de 1-2 mm.

Para la delimitación de los volúmenes del tratamiento o del contorno de la zona a tratar, existen recomendaciones y guías de consenso, como las de la Sociedad Europea de Oncología Radioterápica (ESTRO) (12). En ellas, se describen en profundidad los requerimientos para el diseño del tratamiento.

Para una mejor delimitación de los volúmenes de irradiación, es de gran utilidad la RMN con contraste. Debemos incluir en el volumen de tratamiento la lesión claramente visible, tanto a nivel vertebral como si presenta masa de partes blandas asociada próxima a la vértebra (GTV) (Fig. 1), a lo que hay que darle un pequeño margen de enfermedad subclínica que contemple el margen de error en el posicionamiento o en la administración de la radiación (PTV). Lesiones de más de 5 cm plantean dificultades para administrar la técnica de manera segura, al ocupar un gran volumen de espacio y altas dosis de radiación.

Para predecir la tolerancia al tratamiento del paciente, disponemos de *constraints* o límites de dosis estipuladas para cada órgano bajo riesgo, lo que nos permitirá considerar aceptable o no un tratamiento antes de ser administrado al paciente. Si la planificación del tratamiento excede las dosis de tolerancia en el órgano de riesgo, podemos optar por disminuir la dosis por sesión

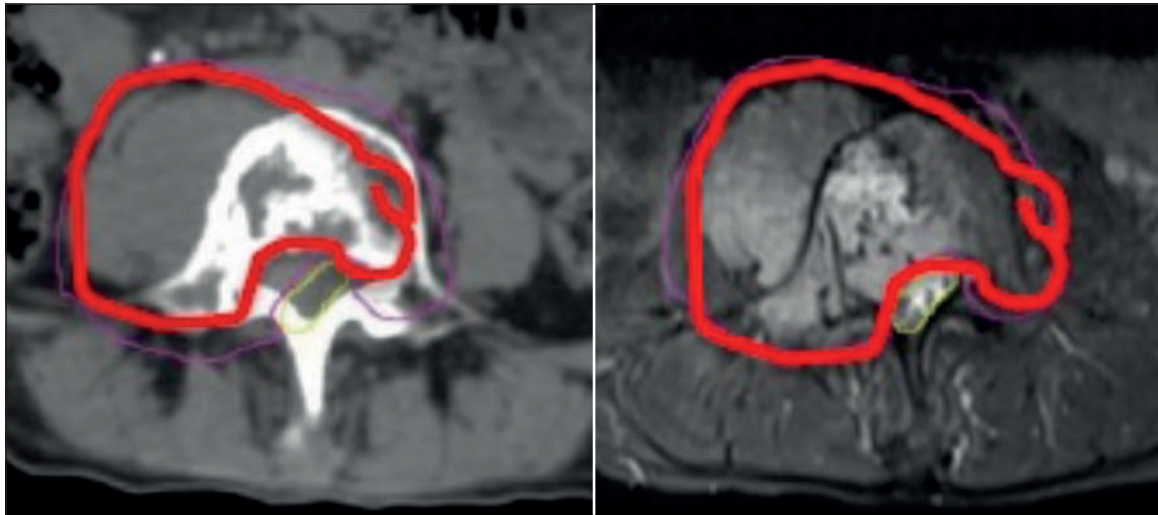


Fig. 1.

a administrar en la zona metastásica, aumentando el número de sesiones totales o los días de tratamiento. Otra opción menos recomendable, aunque realizada en ocasiones, es la disminución del volumen de tratamiento, con el riesgo de no dar toda la dosis en el área tumoral completa.

CORRESPONDENCIA:

Jorge Contreras Martínez
Hospital Regional Universitario de Málaga
Av. de Carlos Haya, 84
29010 Málaga
e-mail: jorge.contreras.sspa@juntadeandalucia.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Chow R, Hoskin P, Chan S, et al. Efficacy of multiple fraction conventional radiation therapy for painful uncomplicated bone metastases: A systematic review. *Radiother Oncol* 2017;122(3):323-31.
2. Lutz S, Balboni T, Jones J, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2017;7(1):4-12.
3. Wong E, Hoskin P, Bedard G, et al. Re-irradiation for painful bone metastases – A systematic review. *Radiother Oncol* 2014;110(1):61-70.
4. Jeremic B, Shibamoto Y, Igrutinovic I. Single 4 Gy re-irradiation for painful bone metastasis following single fraction radiotherapy. *Radiother Oncol* 1999;52(2):123-7.
5. Hayashi S, Hoshi H, Iida T. Reirradiation with local-field radiotherapy for painful bone metastases. *Radiation Med* 2002;20(5):231-6.
6. Mithal N, Needham P, Hoskin P. Retreatment with radiotherapy for painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29(5):1011-4.
7. Ogawa H, Ito K, Shimizuguchi T, et al. Re-irradiation for painful bone metastases using stereotactic body radiotherapy. *Acta Oncológica* 2018;57(12):1700-4.
8. Gomez DR, Tang C, Zhang J, et al. Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients with Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. *J Clin Oncol* 2019;37(18):1558-65.
9. Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *The Lancet Oncology* 2013;14(1).
10. Sprave T, Verma V, Förster R, et al. Randomized phase II trial evaluating pain response in patients with spinal metastases following stereotactic body radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy. *Radiother Oncol* 2018;128(2):274-82.
11. Spencer KL, Velden JMVD, Wong E, et al. Systematic Review of the Role of Stereotactic Radiotherapy for Bone Metastases. *JNCI* 2019;111(10):1023-32.
12. Dunne EM, Sahgal A, Lo SS, et al. International consensus recommendations for target volume delineation specific to sacral metastases and spinal stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Radiother Oncol* 2020;145:21-9.
13. Mayles P, Nahum A, Rosenwald JC. Dose Fractionation in Radiotherapy. In: Mayles P, Nahum A, Rosenwald JC. *Handbook of Radiotherapy Physics*. Boca Ratón (USA): CRC Press; 2007. pp. 181-200.
14. Baig M. Time, Dose and Fractionation in Radiotherapy. In: Baig M. *Practical Radiotherapy and Chemotherapy Planning*. Nueva Delhi (India): Jaypee Brothers Medical Publishers; 2018. pp. 33-ss.
15. Lu JJ, Brady LW. *Decision making in radiation oncology*. Berlin: Springer; 2011.
16. Wenz F. *Radiation Oncology*. Cham: Springer International Publishing; 2019.
17. Solberg TD, Siddon RL, Kavanagh B. Historical Development of Stereotactic Ablative Radiotherapy. *Stereotactic Body Radiation Therapy Medical Radiology* 2012:9-35.
18. Heron D, Huq MS, Herman JM. *Stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy (SBRT)*. New York: Demos Medical (Springer Publishing); 2019.
19. Meyer JL. *IMRT, IGRT, SBRT - advances in the treatment planning and delivery of radiotherapy: 33 tables*. Basel: Karger; 2007.
20. Dupuy DE, Fong Y, McMullen WN. *Image-Guided Cancer Therapy A Multidisciplinary Approach*. New York: Springer New York; 2013.
21. Gaya A, Mahadevan A. *Stereotactic body radiotherapy: a practical guide*. London: Springer; 2015.