

TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON METÁSTASIS VERTEBRALES

DANIEL FIGUEIRA¹, SUNIL DARYANANI²

¹CENTRO INTEGRAL DE ONCOLOGIA (CIO), ²HOSPITAL DE CLINICAS CARACAS, CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

Las metástasis espinales representan una manifestación común de las neoplasias sólidas. La incidencia continúa incrementándose, probablemente como resultado de una sobrevida más larga en pacientes con cáncer. Estas lesiones pueden provocar dolor y déficit neurológico. La radioterapia ha sido el tratamiento de elección para las metástasis vertebrales, pero avances en la terapia radiante, cirugía, quimioterapia y la combinación de estas terapias, han permitido mejorar la calidad de vida de los pacientes. La meta de la cirugía es la de descomprimir los elementos neurales, reconstruir y estabilizar la columna vertebral. Recientemente, han estado disponibles técnicas mínimamente invasivas. Actualmente, la quimioterapia juega un rol importante como parte de la estrategia de tratamiento de las metástasis vertebrales no complicadas. Los bifosfonatos en combinación con terapia antineoplásica sistémica, han permitido reducir o retrasar los eventos esqueléticos. Sin embargo, es importante que el diagnóstico y el tratamiento se realicen antes que se desarrolle un déficit neurológico significativo, ya que, esto mejora el pronóstico y calidad de vida de los pacientes. Con el aumento del número de opciones terapéuticas, está claro que la implementación de un tratamiento efectivo sólo se puede lograr con una aproximación multidisciplinaria.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, metástasis vertebrales, tratamiento, cirugía, radioterapia, quimioterapia, bifosfonatos

SUMMARY

Metastases to the spine are a common manifestation of systemic neoplasias. The incident of spinal metastases continues to increase, as a result of increasing survival of patients with cancer. It may cause a number of disabling symptoms including pain and neurological deficits. Treatment decisions require appraisal by a multidisciplinary team. Radiation therapy has been the treatment of choice for metastatic spinal tumors, but advances in radiation therapy, surgery, chemotherapy and the combination of these therapies have lead to improved patient outcomes. The goal of surgery is to achieve decompression of the neural elements while immediately stabilizing the spine. Recently, minimally invasive techniques have become available. Chemotherapy can play a role in the treatment of uncomplicated spinal metastases in certain conditions. Bisphosphonates in combination with systemic antitumor therapy has shown to reduce or delay skeletal events. Prompt decisions and effective treatment need be instituted without delay to prevent the establishment of permanent neurological deficits. As the number of treatment options for metastatic spinal increase, it has become clear that effective implementation of treatment can only achieved by a multidisciplinary approach.

KEY WORDS: Cancer, vertebral metastasis, treatment, surgery, radiotherapy, chemotherapy, bisphosphonates.

INTRODUCCIÓN

E

l aumento en la sobrevida en pacientes con cáncer se ha relacionado también con un incremento de la incidencia de lesiones metastásicas a nivel de columna vertebral. Esta entidad es relati-

Recibido: 14/02/2006 Revisado: 01/03/2006

Aceptado para Publicación: 15/03/2006

Correspondencia: Dr. Sunil Daryanani

Hospital de Clínicas Caracas,
Consultorio 304, Avenida Panteón, Caracas 1011,
Venezuela

E-mail: daryanani@cantv.net

vamente frecuente en la práctica clínica oncológica habitual. El término metástasis espinales incorpora una variedad de condiciones que afectan tanto a las vértebras, como a tejidos circundantes, y la presencia o no de compromiso neurológico.

GENERALIDADES

Las lesiones metastásicas óseas representan un problema médico importante. Aproximadamente el 70 % de los pacientes con cáncer tienen evidencia de metástasis al momento de muerte⁽¹⁾. Se anticipa que entre un 5 % a un 36 % de todos los pacientes con cáncer presenten en algún momento del curso de su enfermedad metástasis óseas vertebrales⁽²⁾. La columna vertebral representa la localización más común de las metástasis óseas⁽³⁾. En un estudio de las autopsias de 832 pacientes que fallecieron por cáncer, se encontraron 300 metástasis vertebrales (36 %)⁽²⁾.

Las vértebras torácicas son las más comúnmente afectadas (70 %), seguidas de las vértebras lumbares (20 %) y con menos frecuencia la columna cervical (10 %)⁽⁴⁾. Entre un 10 % y 40 % de los casos se pueden presentar lesiones simultáneas en varios cuerpos vertebrales⁽⁴⁾.

Dentro del grupo de estructuras que se incluyen dentro del término metástasis espinales (Figura 1), las vértebras son las estructuras más afectadas (85 %), menos frecuentemente los tejidos paravertebrales (10 % a 15%) y el espacio epidural (menos del 5 %)⁽⁴⁾. Cuando se afectan las vértebras, generalmente primero se infiltra la parte posterior de los cuerpos vertebrales, seguido posteriormente por la infiltración de la porción anterior del cuerpo, las láminas y los pedículos⁽⁵⁾.

La diseminación hematogena representa la vía más común de siembra de metástasis óseas, esto puede explicar, en parte, debido a la rica red vascular que rodea estas estructuras óseas (Figura 2)⁽⁶⁾. Esto puede ocurrir a través de 2

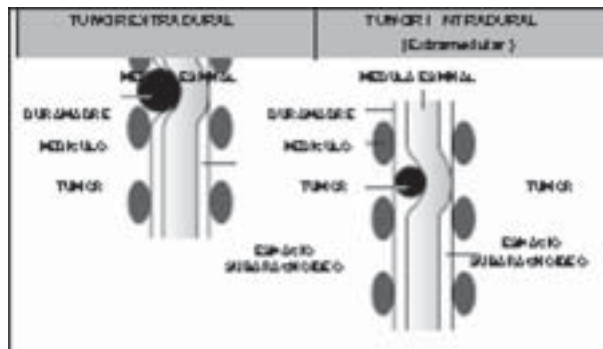


Figura 1. Clasificación de los tumores espinales.

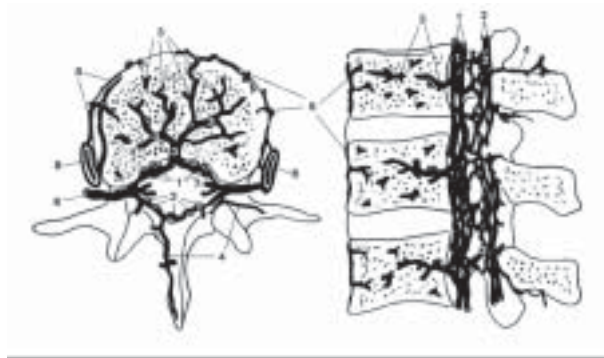


Figura 2. Representación esquemática del sistema venoso del área lumbar. (Modificado por Clemens 1961) mostrando el sistema interno vertebral (1), plexo venoso postero-interno (2), venas vertebrobasilares (3), plexo venoso postero-externo (4), plexo venoso antero-externo (5), vena intervertebral (6), vena radicular (7), vena lumbar ascendente (8).

mecanismos: a. Embolización arterial hasta la médula ósea de los cuerpos vertebrales, y posteriormente hacia los espacios extradurales anterior y posterior a través del sistema venoso. b. Diseminación retrógrada a través de plexo venoso de Batson, que se caracteriza por carecer de válvulas. Batson propuso esta teoría en 1940, para explicar principalmente la alta incidencia de metástasis vertebrales del cáncer

de próstata. Actualmente se ha usado este modelo para explicar las metástasis vertebrales de otras neoplasias.

De los pacientes con metástasis vertebrales, aproximadamente el 10 % a 20 % desarrollarán compresión sintomática de la médula espinal⁽⁷⁾. Las lesiones en las vértebras torácicas generalmente se relacionan con mayor compromiso neurológico en comparación con las lesiones lumbosacras y cervicales, particularmente a nivel de T4 y a nivel de la unión dorsolumbar, esto se puede explicar por la menor relación entre tamaño del canal medular y el grosor del cordón medular que se presenta a estos niveles⁽⁷⁾.

Esta condición produce alta morbilidad, en parte por la asociación con dolor y por la incapacidad generada en los casos con afectación neurológica concomitante. La asociación a daño neurológico requiere atención inmediata, pues la reversibilidad de dicho daño tiene que ver con el tiempo de instalación. En los pacientes que presentan metástasis vertebrales complicadas o no, la intención de tratamiento es usualmente paliativa, básicamente con el fin de mejorar su calidad de vida, y lograr la mejoría del daño neurológico asociado.

Las enfermedades neoplásicas que comúnmente producen metástasis vertebrales son: cáncer de mama, cáncer de pulmón y cáncer de próstata, que abarcan aproximadamente el 50 % de las lesiones metastásicas óseas⁽⁴⁾. Estas patologías son seguidas en frecuencia por el cáncer renal, cáncer gastrointestinal, cáncer tiroideo, sarcomas, linfomas, mieloma múltiple y melanoma. Las otras enfermedades neoplásicas contribuyen en menor grado a este tipo de complicación. En pacientes sin historia previa de cáncer, que presentan metástasis vertebrales como primer signo de enfermedad neoplásica, se debe descartar inicialmente el origen pulmonar del tumor primario, ya que el cáncer de pulmón representa más del 50 % de los casos⁽⁴⁾.

En la evaluación inicial de un paciente con

metástasis vertebrales es importante discriminar ciertas consideraciones (Cuadro 1). El dolor es el síntoma inicial en el 90 % a 95 % de los pacientes con metástasis vertebrales⁽⁸⁾. En ocasiones, la evolución de la enfermedad metastásica vertebral es insidiosa, asociada a dolor progresivo. Las presentaciones agudas, generalmente por la presencia de dolor severo y déficit neurológico, requieren atención rápida, con diagnóstico preciso y plan de trabajo inmediato.

Cuadro 1. Aspectos a tomar en cuenta en la evaluación inicial de un paciente con metástasis vertebrales

Enfermedad unifocal o multifocal
 Estabilidad de columna
 Afectación neurológica asociada
 Tiempo de instauración
 Enfermedad de base
 Sobrevida estimada
 Aspectos individuales y sociales

Como se ha precisado ya con anterioridad, la presencia de afectación neurológica convierte el cuadro clínico en una emergencia. A este efecto, el examen físico es generalmente muy orientador. El déficit de motoneurona inferior o cambios en la sensibilidad en un dermatoma, se presenta a nivel de la lesión, mientras que la disfunción de motoneurona superior y las alteraciones sensitivas se presentan por debajo del nivel de la lesión. La pérdida de la función del esfínter anal y vesical en ausencia de síntomas sensitivos, generalmente se relaciona con una lesión localizada en el cono medular⁽⁹⁾. Dichos hallazgos clínicos permiten ubicar con bastante exactitud el nivel de la lesión, pero no descarta la presencia de lesiones múltiples que pueden estar ocultas por la clínica de la lesión principal.

Una vez que se establece la sospecha clínica, el diagnóstico se precisa con estudios de imagen como resonancia magnética nuclear (RMN) de la columna con sustracción grasa STIR (*Short Time Inversion Recovery*), pudiendo ser complementado con tomografía axial computada (TAC) para precisar mejor los elementos óseos. La RMN es el estudio de imagen con más sensibilidad (92 %) y especificidad (84 %) para el diagnóstico de metástasis vertebrales⁽¹⁰⁾. En el tiempo T1 de la RMN los tumores se observan hipointensos con respecto a los cuerpos vertebrales normales, e hiperintensos en el tiempo T2. La secuencia STIR tiene una alta sensibilidad debido a la capacidad de combinar el efecto producido por un tiempo de relajación prolongado de T1 y T2⁽¹¹⁾. Esta técnica permite aumentar el contraste entre lípidos (hipointenso) y tumor vertebral (hiperintenso)^(11,12).

Por técnicas convencionales de imagen de RNM, lesiones metastásicas hipointensas pueden ser ocultadas por las imágenes hiperintensas de la grasa vertebral en T1 (Figura 3). Otra ventaja aparte es que permite determinar el compromiso de la médula espinal y de las raíces nerviosas. La TAC puede complementar el estudio de las lesiones óseas vertebrales con una sensibilidad reportada de 68 % y una especificidad de 56 %⁽¹³⁾.

Sin tratamiento, las metástasis vertebrales con compromiso del cordón medular son causales de una gran morbilidad y mortalidad. A pesar de tratamiento agresivo los resultados siguen siendo poco satisfactorios y la mayoría de los pacientes morirán de su enfermedad de base antes de un año⁽¹⁴⁻¹⁶⁾, con una tasa de supervivencia de 30 % al año^(17,18). Diversos factores influyen en la supervivencia, como lo son, el estado funcional, el tipo de tumor primario, y la presencia o ausencia de enfermedad metastásica visceral⁽¹⁶⁾. La terapia óptima pudiera mantener una calidad de vida adecuada⁽¹⁹⁾.

El tipo de enfermedad de base y la supervivencia estimada son factores sumamente importantes



Figura 3. Mujer de 67 años con cáncer de mama con metástasis a columna cervical. Imagen izquierda: Imagen sagital T1 convencional, que muestra lesiones metastásicas de baja intensidad en los cuerpos C2, C5, C6 y T2. Imagen derecha: Imagen STIR sagital confirma la presencia de múltiples lesiones, vistas en este caso como imágenes hiperintensas, sin interferencia de la grasa vertebral, asimismo se aprecian otras imágenes de intensidad aumentada a nivel de C3 y C4 (Metástasis óseas tempranas)⁽¹¹⁾.

para la toma de decisiones terapéuticas. En pacientes con expectativas de vida sumamente comprometidas, ya sea por la extensión de la enfermedad o por su etiología (p.e.: melanoma maligno metastásico), quizás las opciones más intervencionistas de tratamiento no sean las más propicias o conducentes a ofrecer una solución lógica para este subgrupo. Entendiendo que el tratamiento de esta condición es paliativo, hay que asumir que en ocasiones no ofrecer un tratamiento activo pueda ser una opción. Por supuesto, las preferencias y deseos del paciente deben ser tomadas en cuenta a la hora de decidir su plan de tratamiento.

TRATAMIENTO

En los últimos años han habido cambios y avances muy importantes en el tratamiento de esta patología, que han permitido lograr los objetivos principales que son, mejorar y recuperar al máximo la función y la calidad de vida de los pacientes con enfermedad vertebral metastásica.

Las opciones terapéuticas incluyen la cirugía, la radioterapia y el tratamiento médico. Generalmente no se emplean de forma aislada sino en combinación, la decisión de la opción terapéutica más adecuada depende de las características individuales de cada paciente.

Cirugía

La cirugía ortopédica es uno de los campos que ha experimentado mayores cambios. Actualmente se ha logrado mejores resultados en parte debido a abordajes mejores y más adecuados, el desarrollo de nuevas técnicas con mínima invasión del paciente, así como, la evolución de nuevos materiales quirúrgicos. Los objetivos de la cirugía son los de prever o corregir la deformidad de la columna vertebral realizando la estabilización de la columna, descomprimir estructuras nerviosas (médula espinal y nervios), y obtener muestras de tejido para conocer la histología si se desconoce la ubicación del tumor primario⁽²⁰⁾.

En el pasado y por muchos años, la laminectomía descompresiva posterior fue el único tratamiento quirúrgico disponible para el tratamiento de la compresión medular secundaria a metástasis vertebrales.

La laminectomía como aproximación inicial no ha logrado tan buenos resultados, probablemente porque no produce una buena exposición de los campos epidurales lateral y anterior, así como tampoco permite el acceso a los cuerpos vertebrales (sitio más frecuentemente afectado). Asimismo, la resección de los elementos posteriores de la vértebra sin la

adecuada instrumentación produce cifosis progresiva lo que puede agravar el déficit neurológico.

Actualmente la tendencia quirúrgica es a usar diferentes aproximaciones dependiendo de la ubicación y extensión de la enfermedad. Por ejemplo, los abordajes transtorácico o postero-lateral son usados para tener acceso a los cuerpos vertebrales torácicos. Usando estos abordajes o la combinación de ellos, se puede resear el tumor, reconstruir la columna vertebral, colocar instrumentos de fijación para lograr una estabilización inmediata de la columna vertebral. Naturalmente las decisiones son más complicadas en lo referente a cirugía en pacientes con múltiples niveles de compromiso raquídeo.

Sundaresan y col.⁽²¹⁾, reportaron su experiencia en 80 pacientes con metástasis vertebrales únicas. Los abordajes dependían de la ubicación de la lesión. El 60 % de los pacientes podían deambular y 55 % tenían dolor importante. Después del procedimiento quirúrgico 78 (98 %) podían deambular, incluyendo 94 % de los pacientes que previamente no podían deambular. La mejoría del dolor se logró en el 95 % de los pacientes, con una remisión completa en el 76 % de los pacientes. La sobrevida media fue de 30 meses, con un rango entre 12 y 36 meses según la histología de tumor primario.

En pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico por compresión medular, se logra "éxito" en aproximadamente 85 % de los casos, esto definido como el número de pacientes que recobran o mantienen la capacidad de deambulación después de tratamiento^(21,22). Lo más importante de las series que evalúan el tratamiento quirúrgico es el porcentaje de pacientes que recuperan la capacidad de deambulación definido como "rescate", que oscila en alrededor del 60 %^(21,22). Estos datos al ser comparados con los resultados reportados recientemente con el uso de radioterapia como

modalidad terapéutica única, que reportan una tasa de “éxito” de 73 % y un tasa de “rescate” de 29 %^(14,23). Representando una ventaja de la cirugía como modalidad única sobre la radioterapia convencional sola (Cuadro 2).

Actualmente existen muy pocos estudios aleatorios, bien diseñados, que comparen cirugía y radioterapia como terapias únicas con la combinación de ambas. Patchell y col.⁽²⁴⁾, presentaron los resultados de un estudio aleatorio, controlado, donde compara la cirugía descompresiva seguida de radioterapia versus radioterapia convencional. Ambos grupos recibieron las mismas dosis de esteroides y las mismas dosis de radiaciones (30 Gy divididas en 10 fracciones de 3 Gy). Incluyeron 101 pacientes (50 en el grupo combinado y 51 en el grupo de radioterapia). El estudio fue detenido después del primer análisis interino. Los pacientes tratados con la modalidad combinada preservaron la deambulaci3n y la funci3n de los esfínteres por más tiempo que en el grupo de radioterapia convencional. De los pacientes incapaces de deambular, el 56 % recuperó la capacidad de caminar en el grupo combinado versus un 19 % del grupo de radioterapia (P= 0,03). La sobrevida global fue similar en ambos grupos (129 vs. 100 días P= 0,08). Este es el primer estudio bien diseñado que demuestra la ventaja de la modalidad combinada sobre la radioterapia convencional que había sido el tratamiento de elecci3n por más de 25 años. Este tratamiento más agresivo también se

acompaña de complicaciones potenciales, pero de baja incidencia, relacionadas con ambos procedimientos, infecciones, fístulas de líquido cefalorraquídeo, neumonía, nuevos déficit neurológicos.

En un intento de reducir las complicaciones del procedimiento quirúrgico, y el tiempo de recuperaci3n, ha aparecido un nuevo campo llamado cirugía espinal mínimamente invasiva, esta incluye una variedad de técnicas que incluyen la microdissectomía, la fusi3n intervertebral y la fijaci3n de los pedículos⁽²⁵⁾. La cirugía endoscópica ha sido útil en la resecci3n de los tumores vertebrales torácicos⁽²⁶⁾.

Otros procedimientos mínimamente invasivos disponibles actualmente para el tratamiento de las metástasis vertebrales son la vertebroplastia y la cifoplastia, que consisten en la administraci3n percutánea de polimetacrilato dentro del cuerpo colapsado, con la finalidad restaurar la dureza y resistencia adecuada para evitar su colapso. Ambos procedimientos son parecidos, diferenciándose sólo en que la vertebroplastia el cuerpo vertebral no es re-expandido mientras que en la cifoplastia el cuerpo vertebral es re-expandido con un balón y posteriormente se administra el polimetacrilato, lo que garantiza que el cuerpo vertebral vuelva a tener dimensiones aproximadas a su estado original (Figura 4). Actualmente, la indicaci3n más común de este procedimiento es en las fracturas por osteoporosis y representa una opci3n terapéutica para el

Cuadro 2. Resultados de cirugía versus radioterapia en el tratamiento de la compresi3n medular^(14,21,23).

Condici3n pre-tratamiento	Cirugía Deambulaci3n (%)	Radioterapia Deambulaci3n (%)
Paciente con capacidad de deambulaci3n	99	98
Pacientes sin capacidad de deambulaci3n	60	29
Ambos grupos en conjunto (Éxito)	85	73

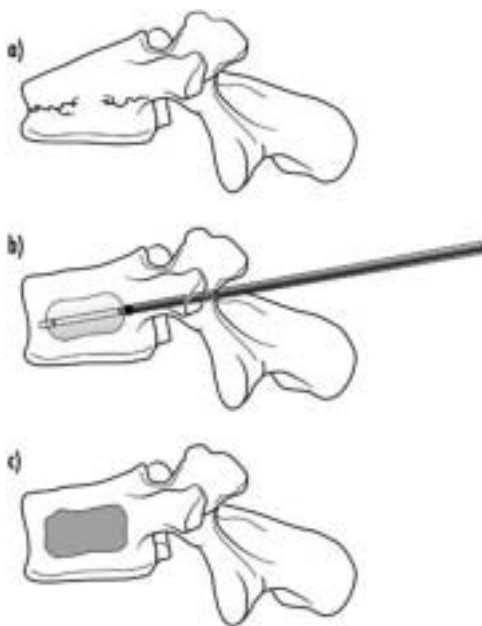


Figura 4. Vértebra fracturada con pérdida de su altura. Un globo inflexible desplaza las trabéculas vertebrales y eleva la placa terminal superior, permitiendo una recuperación parcial de la altura del cuerpo vertebral. Tras la retirada del balón se inyecta el metacrilato en el espacio vacío ⁽²⁰⁾.

tratamiento de las metástasis vertebrales. Fourney y col.⁽²⁷⁾, reportaron los resultados de 97 procedimientos (vertebroplastia y cifoplastia), en 56 pacientes con dolor intratable por fracturas vertebrales patológicas logrando una mejoría del dolor de 84 %.

La correcta selección de pacientes y de tratamiento quirúrgico produce un efecto positivo sobre la calidad de vida, en especial la reducción del dolor⁽²⁸⁾. Las indicaciones para realizar un procedimiento quirúrgico incluyen la presencia de tumores radiorresistentes (sarcomas, pulmón, colon, renal), nivel único de lesión versus múltiples niveles, inestabilidad de columna vertebral, compresión neurológica significativa debido a retropulsión de un elemento óseo, dolor que no responda a medidas no quirúrgicas, falla terapéutica a la radioterapia, etc. (Cuadro 3).

Cuadro 3. Indicaciones quirúrgicas

Tumores radiorresistentes
 Inestabilidad de la columna vertebral
 Fractura patológica con hueso en el canal medular
 Falla de la radioterapia/quimioterapia
 Enfermedad rápidamente progresiva
 Diagnóstico histológico cuando el tumor primario es desconocido
 Dolor no controlado por medidas no quirúrgicas
 Tumores (radiorresistentes) circunferenciales del cordón medular

La mayoría de los cirujanos y oncólogos están de acuerdo con el tratamiento quirúrgico en pacientes con una expectativa de vida de más de tres meses⁽²²⁾. En vista de lo difícil que es precisar esta sobrevida, y en un intento de unificar criterios, Takuhashi y col.⁽²⁹⁾, propusieron un modelo de una escala pronóstica. Este modelo incluye 6 variables: condición médica general (Karnofsky), número de metástasis óseas extravertebrales, número de metástasis vertebrales, condición de las metástasis a órganos principales, tipo de tumor primario y la presencia de déficit neurológico (Cuadro 4). Pacientes con puntajes menores de 5 mueren habitualmente antes de los 3 meses, sin embargo, aquellos con más de 9 puntos tienen una sobrevida mediana de 12 meses. Esta escala ha sido usada por diversos autores mostrando gran utilidad para la toma de decisiones^(30,31).

Radioterapia

En las décadas de los 60 y 70 se realizaron numerosos estudios comparando la radioterapia convencional con la laminectomía, no encontrándose diferencias entre ambas modalidades terapéuticas, por lo que la radioterapia se consolidó como el tratamiento estándar de primera línea⁽³²⁾. En estos estudios, el 79 % de los pacientes podían mantener la deambulacion y 42 % de los pacientes que previamente estaban parapléjicos lograban mejorar hasta paraparesia.

Cuadro 4. Escala de Tukoashi⁽²⁹⁾.

Condición general (Karnofsky)	Puntos
Pobre (10 % a 40 %)	0
Moderado (50 % a 70 %)	1
Bueno (80 % a 100 %)	2
Número de metástasis óseas extravertebrales	
Mayor o igual a 3	0
1 a 2	1
0	2
Número de metástasis vertebrales	
Mayor o igual a 3	0
1 a 2	1
0	2
Metástasis a órganos principales	
No reseables	0
Reseables	1
No metástasis	2
Sitio primario del cáncer	
Pulmón, estómago	0
Riñón, hígado, útero, primario desconocido, otros	1
Tiroides, próstata, mama, recto	2
Mielopatía	
Completa	0
Incompleta	1
Ninguna	2

Maranzano y col.⁽³²⁾, condujeron un estudio prospectivo en el que incluyeron 275 pacientes que fueron tratados con radioterapia por compresión medular secundaria a metástasis. Todos los pacientes recibieron una dosis total de 30 Gy usando dos esquemas de fraccionamiento. Los pacientes fueron divididos en dos grupos, tumores radiosensibles (mama, próstata, enfermedades linfoproliferativas) y tumores no radiosensibles (pulmón, riñón y colon). La tasa de preservación o recuperación de la deambulación fue 76 % y el control de los esfínteres fue recuperado en un 44 %. En pacientes que previamente no podían deambular la radiosensibilidad del tumor fue un factor importante. Histologías favorables (radio-

sensibles) se asociaron con medianas de tiempo a la progresión mayores con 16 meses para mieloma, 12 meses para mama y 10 meses para próstata, comparado con menos de 6 meses para pacientes con histologías no favorables.

La dosis de radioterapia estándar para el tratamiento paliativo de las metástasis vertebrales son fracciones de 3 Gy hasta una dosis total de 30 Gy, La tolerancia de la médula espinal es el factor limitante a la hora de considerar las dosis de radioterapia. En pacientes con expectativas de vida más cortas (menos de 6 meses) se ha adoptado fracciones con mayor dosis diarias, 8 Gy dos días por semana en lugar de 3 Gy 5 días por semana.

En un estudio más reciente de Maranzano y col.⁽³³⁾, en 276 pacientes se compararon ambos esquemas de radioterapia. Un primer grupo recibió 8 Gy los días 1 y 7 con un receso de 6 días entre ambas dosis (dosis total de 16 Gy en una semana) y otro grupo recibió 5 Gy/día por 3 días consecutivos, con cuatro días de receso y posteriormente 3 Gy/día por 5 días (dosis total de 30 Gy en 2 semanas), encontrando que no había diferencias significativas en cuanto a respuesta, duración de la respuesta, sobrevida y toxicidad, encontrando mejoría del dolor en 56 % versus 59 % respectivamente; 68 % versus 71 % de los pacientes mantuvieron o recuperaron la capacidad de deambular. Estos investigadores volvieron a demostrar que la radiosensibilidad del tumor fue un factor importante, en tumores radiosensibles la mejoría de la capacidad de deambulación se mantuvo por 6 meses, y sólo por 3 meses en tumores no radiosensibles (P= 0,0001). En vista que ambos esquemas de tratamiento son iguales, en este caso habría que considerar la conveniencia para el paciente y el tiempo en la máquina.

Mejoras en la técnica radiante, inmovilización del paciente, nuevos esquemas y dosis, así como la combinación con procedimientos quirúrgicos han permitido mejorar notablemente la calidad de vida de este grupo

de pacientes, pero todavía sin ningún efecto sobre la sobrevida global. Entre los nuevos avances se incluyen la radioterapia intraoperatoria, la radioterapia conformada en tres dimensiones, y la radioterapia de intensidad modulada. Todas estas tres tecnologías permiten suministrar una mayor dosis radiante al tumor disminuyendo la toxicidad de los tejidos vecinos como la médula espinal.

Un avance importante en el campo de la radioterapia, lo conforman los radioisótopos dirigidos a hueso⁽³⁴⁾. Estos elementos se fijan ávidamente al hueso, especialmente en áreas de metástasis, liberando energía radiante localmente, con un mínimo efecto sistémico. Entre estos radiofármacos encontramos los ortofosfatos (³²P), cloruro de estroncio-89 (⁸⁹Sr), samario-153 (¹⁵³Sm), entre otros. En la mayoría de los pacientes se logra la remisión del dolor y su efecto se mantiene generalmente durante 3 a 6 meses⁽³⁴⁾. En pacientes bien seleccionados, estos elementos representan una opción terapéutica que puede ser considerada.

Tratamiento médico

En años recientes, con el desarrollo de nuevos tratamientos endocrinos y citotóxicos ha mejorado considerablemente las posibilidades de manejo de las metástasis óseas y sus complicaciones. El tratamiento médico se puede dividir dos grupos: Uso de drogas antitumorales, que actúan directamente sobre el tumor y drogas que previenen o mejoran la clínica producida por el tumor.

Entre las medidas terapéuticas disponibles efectivas a corto plazo, que pueden ser usadas en complicaciones agudas de las metástasis vertebrales, disponemos de los esteroides, analgésicos (no esteroideos y opioides) y la quimioterapia. El uso de esteroides mejora los síntomas e inclusive la severidad del déficit neurológico en este grupo de pacientes e inclusive en aquellos sin diagnóstico histológico definitivo. La dexametasona es la droga más

comúnmente empleada, en dosis relativamente altas^(4,35). Sin mayor consenso, las dosis usualmente empleadas oscilan entre 4 mg y 24 mg por día.

Otra condición generalmente asociada a pacientes con metástasis vertebrales es la presencia de dolor. Dicha condición debe ser manejada de forma inmediata; para esto se dispone de un amplio grupo de drogas, que pueden ser indicadas según la intensidad del dolor, según el esquema de la escalera analgésica (Figura 5). Dentro del tratamiento del dolor también se cuenta con otro grupo de drogas conocidas como coadyuvantes, entre los que encontramos los esteroides, antidepresivos, anticonvulsivantes y los bisfosfonatos.



Figura 5. Escalera analgésica para tratamiento del dolor por cáncer. Publicada por la OMS, 1990.

La respuesta obtenida con quimioterapia puede observarse a corto plazo, dependiendo de la relativa sensibilidad del tumor a estas drogas. Pacientes con enfermedades altamente sensibles

se benefician de la rápida disminución del volumen de su enfermedad de base (p.e: linfoma no Hodgkin, PNET, etc.); por tal motivo, representan una opción terapéutica efectiva en pacientes con metástasis vertebrales.

Generalmente las metástasis vertebrales, no se presentan como eventos aislados, sino que se asocian con otras alteraciones locales (dolor), o sistémicas (por ejemplo, hipercalcemia). Es aquí donde los bisfosfonatos desempeñan un papel importante, en el tratamiento de la hipercalcemia, o a más largo plazo, como el control del dolor y prevención de complicaciones esqueléticas.

Estas drogas desempeñan un doble papel: la prevención y tratamiento de las complicaciones producidas por las metástasis, así como también, efecto directo inhibitorio sobre el crecimiento e implantación de las células tumorales en el tejido óseo. Los bisfosfonatos son análogos estables de los pirofosfatos, estos tienen la habilidad de unirse a la superficie mineral de hidroxiapatita del hueso, siendo posteriormente internalizados por los osteoclastos inhibiendo su actividad e induciendo apoptosis⁽³⁶⁾. Evidencia creciente ha demostrado la capacidad de los bifosfonatos de ejercer efecto directo sobre las células tumorales, en adición a su efecto sobre los osteoclastos. El mecanismo responsable parece ser la inhibición de la vía del mevalonato⁽³⁷⁾.

El uso de bisfosfonatos, constituye el tratamiento de elección para la hipercalcemia a corto plazo, lográndose la normocalcemia en el 70 % a 90 % de los pacientes con su consiguiente mejoría de los síntomas y mejorando la calidad de vida⁽³⁸⁾.

Igualmente, los bisfosfonatos constituyen una alternativa a mediano plazo, para el manejo del dolor óseo, distinta de la radioterapia, que todavía permanece como el tratamiento de elección. Con el uso de estas drogas se logra un control del dolor en aproximadamente 30 % a 70 % de los pacientes⁽³⁹⁾.

En un meta-análisis con 8 estudios sobre el efecto de los bifosfonatos sobre el dolor secundario a metástasis óseas⁽⁴⁰⁾, se encontró un beneficio clínico a favor del uso de bisfosfonatos con un número necesario de pacientes a tratar a las 4 semanas de 11 (95 % IC 6-36), a las 12 semanas de 7 (95 % IC 12-27). La diferencia en las toxicidades no fue estadísticamente significativa. Sólo un estudio obtuvo una diferencia importante en calidad de vida a las 4 semanas. En base a esta revisión, existe evidencia del beneficio clínico del uso de bisfosfonatos, aun cuando no se indique radioterapia.

La reducción del dolor con el uso de bisfosfonatos, parece ser independiente de la naturaleza del tumor, o de la presentación radiológica de las metástasis (líticas o blásticas). Adicionalmente, se ha observado una importante relación entre el dolor óseo y la tasa de resorción ósea, asociándose la respuesta subjetiva con la respuesta bioquímica⁽⁴¹⁾.

Esas drogas proveen cuidados de soporte, reduciendo la tasa de nuevos eventos esqueléticos entre 25 % y 40 %, pero no necesariamente los elimina. Los criterios de discontinuación de su administración difieren de las otras drogas que se usan comúnmente en oncología. La terapia con bisfosfonatos no necesariamente debe ser detenida cuando ocurre un evento esquelético, o cuando exista progresión de la enfermedad metastásica ósea, su uso se puede y debe mantener de forma indefinida mientras la enfermedad ósea siga siendo un problema relevante. Si se detiene el tratamiento con bisfosfonatos, la tasa de resorción ósea se incrementa en pocas semanas, poniendo al paciente en riesgo de eventos subsiguientes⁽³⁸⁾.

CONCLUSIONES

Las lesiones óseas metastásicas, incluyendo las metástasis vertebrales son condiciones que se presentan con relativa frecuencia. En vista

de la frecuencia de esta patología es importante conocer estrategias de aproximación diagnóstica y terapéutica. El éxito en el tratamiento de esta condición depende del trabajo integrado de un equipo multidisciplinario conformado por el neurocirujano, traumatólogo, radioterapeuta, oncólogo médico y radiólogo.

Entre las modalidades de tratamiento, la cirugía desempeña un papel muy importante en el manejo de pacientes con enfermedad metastásica vertebral. Actualmente existe una amplia variedad de opciones de tratamiento, desde tratamientos radicales, cirugía escisional a cielo abierto, cirugía mínimamente invasiva, como la endoscopia, vertebroplastia o cifoplastia. La mayoría de los pacientes reciben tratamiento con radiación externa convencional, como modalidad única. Por lo que, la mayoría de los cirujanos intervienen cuando los pacientes han fallado en obtener respuestas después del tratamiento primario, lo que limita la posibilidad de éxito. Actualmente, estudios bien diseñados han demostrado el beneficio de la aproximación multidisciplinaria para el tratamiento de las metástasis vertebrales, donde el tratamiento combinado de cirugía más radioterapia es superior a ambas alternativas como modalidades únicas de tratamiento.

La correcta selección de pacientes y del procedimiento quirúrgico tiene un efecto beneficioso sobre la calidad de vida y los síntomas e incapacidades asociados. En caso de lesiones múltiples se debe valorar la estabilización; sin embargo, en pacientes con lesiones únicas, la probabilidad de sobrevida a largo plazo es alta. Las escalas que permiten agrupar pacientes según sus características, como la escala de Tokuhashi⁽³⁰⁾, entre otras, representan un intento de uniformar criterios y

así poder realizar una evaluación más completa y precisa.

La radioterapia como tratamiento único, sigue representando una opción válida en algunos pacientes no candidatos a cirugía o con pobre expectativa de vida con la intención implícita de mejorar calidad de vida, y adicionalmente, como parte del tratamiento multimodal en pacientes sometidos a cirugía. Incluso el uso de samario o estroncio puede también tener un impacto terapéutico y sobre calidad de vida en una subpoblación de pacientes cuidadosamente seleccionada.

Medidas médicas generales, como el uso de esteroides y analgesia eficaz, tienen impacto sobre la morbilidad, y el uso de bisfosfonatos ha incidido en la efectividad del tratamiento paliativo con la consiguiente mejoría de la calidad de vida de este grupo de pacientes. El tratamiento sistémico con agentes citotóxicos y/o biológicos puede tener un altísimo impacto en pacientes con metástasis vertebrales y neoplasias altamente sensibles a tratamiento.

Pese a numerosos avances clínicos y tecnológicos, tanto a nivel de diagnóstico y de tratamiento, se hace muy patente que todavía se requiere de la realización y continuación de estudios bien diseñados, con la finalidad de intentar unificar criterios para el tratamiento de pacientes con metástasis vertebrales.

La intención de esta revisión ha sido analizar críticamente la información basada en evidencia, describir los nuevos adelantos logrados en un área donde el reclutamiento de pacientes para estudios no es fácil, y hacer hincapié en la necesidad que tienen estos pacientes en ser evaluados y tratados por un equipo multidisciplinario versado.

REFERENCIAS

1. Harrington K. Metastatic tumors of the spine: Diagnosis and treatment. *J Am Acad Orthop Surg.* 1993;1(2):76-86.
2. Wong D, Fornasier V, MacNab I. Spinal metastases: The obvious, the occult, and the impostors. *Spine.* 1990;15(1):1-4.

3. Bohm P, Huber J. The Surgical treatment of bony metastases of the spine and limbs. *J Bone Joint Surg Br.* 2002;84(4):521-529.
4. Byrne T. Spinal cord compression from epidural metastases. *N Engl J Med.* 1992;327(9):614-619.
5. Adams MS, Crawford NR, Chamberlain RH, Bse, Sonntag VK, Dickman CA. Biomechanical comparison of anterior cervical plating and combined anterior/lateral mass plating. *Spine J.* 2001;1(3):166-170.
6. Oge HK, Aydin S, Cagavi F, Benli K. Migration of pacemaker lead into the spinal venous plexus: Case report with special reference to Batson's theory of spinal metastasis. *Acta Neurochir (Wien).* 2001;143(4):413-416.
7. Grant R, Papadopoulos SM, Greenberg HS. Metastatic epidural spinal cord compression. *Neurol Clin.* 1991;9(4):825-841.
8. Friedland J. Local and systemic radiation for palliation of metastatic disease. *Urol Clin North Am.* 1999;26(2):391-402.
9. Graham GP, Dent CM, Burgess N, Mathews PN. Urinary retention in prostatic carcinoma; obstructive o neurogenic? *Br J Hosp Med.* 1993;49(10):733-734.
10. Sauvage PJ, Thivolle P, Noel JB, Dagognet J, Quipourt V, Auberger R, et al. [MRI in the early diagnosis of spinal metastases of bronchial cancer] *J Radiol.* 1996;77(3):185-199.
11. Mehta RC, Marks MP, Scott RS, Glover GH, Enzmenn DR. MR evaluation of vertebral metastases: T1-weighted, short-inversion-time inversion recovery, fast spin-echo, and inversion-recovery fast spin-echo sequences. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1995;16(2):281-288.
12. Jones KM, Schwartz RB, Mantello MT, Ahn SS, Khorasani R, Mukherji S, et al. Fast spin-echo MR in the detection of vertebral metastases: Comparison of three sequences. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1994;15(3):401-407.
13. Metser U, Lerman H, Blank A, Lievshitz G, Bokstein F, Even-Sapir E. Malignant involvement of the spine: Assessment by 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med.* 2004;45(2):279-284.
14. Maranzano E, Latini P, Checcaglini F, Ricci S, Panizza BM, Aristei C, et al. Radiation therapy in metastatic spinal cord compression. A prospective analysis of 105 consecutive patients. *Cancer.* 1991;67(5):1311-1317.
15. Hirabayashi H, Ebara S, Kinoshita T, Yuzawa Y, Nakamura I, Takahashi J, et al. Clinical outcome and survival after palliative surgery for spinal metastases: Palliative surgery in spinal metastases. *Cancer.* 2003;97(2):476-484.
16. van der Linden Y, Dijkstra S, Vonk E, Marijnen C, Leer JW. Prediction of survival in patients with metastases in the spinal column: Results based on a randomized trial of radiotherapy. *Cancer.* 2005;103(2):320-328.
17. Wedin R. Surgical treatment for pathological fracture. *Acta Orthop Scand Suppl.* 2001;72(302):2p.,1-29.
18. Bauer HC. Controversies in the surgical management of skeletal metastases. *J Bone Joint Surg Br.* 2005;87(5):608-617.
19. Kwok Y, Regine W, Patchell RA. Radiation therapy alone for spinal cord compression: Time to improve upon a relatively ineffective status quo. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3308-3310.
20. Klimo P, Meic H. Surgical management of spinal metastases. *The Oncologist* 2004; 9: 188-196
21. Sundaresan N, Rothman A, Manhart K, Kelliher K. Surgery for solitary metastases of the spine: Rationale and results of treatment. *Spine.* 2002;27(16):1802-1806.
22. Hammerberg K, Surgical treatment of metastatic spine disease. *Spine.* 1992;17(10):1148-1153.
23. Zaidat OO, Ruff RL. Treatment of spinal epidural metastasis improves patient survival and functional state. *Neurology.* 2002;58(9):1360-1366.
24. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet.* 2005;366(9486):643-648.
25. Jaikumar S, Kim DH, Kam AC. H History of minimally invasive spine surgery. *Neurosurgery.* 2002;51(5 Suppl):S1-14.
26. Han PP, Kenny K, Dickman CA. Thoracoscopic approaches to the thoracic spine: Experience with 241 surgical procedures. *Neurosurgery.* 2002;51(5 Suppl):88-95.
27. Fournay D, Schomer D, Nader R, Chlan-Fournay J, Suki D, Ahrar K, et al. Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty for painful vertebral body fractures in cancer patients. *J Neurosurg.* 2003;98(1 Suppl):21-30.
28. Wai EK, Finkelstein JA, Tangente RP, Holden L, Chow E, Ford M, et al. Quality of life in surgical treatment of metastatic spine disease. *Spine.* 2003;28(5):508-512.
29. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Toriyama S, Kawano H,

- Ohsaka S. Scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine*. 1990;15(11):1110-1113.
30. Oberndorfer S, Grisolf W. The management of malignant spinal cord compression. *Spine*. 2000;25(5):653-654.
31. Enkaoua EA, Doursounian L, Chatellier G, Mabesoone F, Aimard T, Saillant G. Vertebral metastases: A critical appreciation of the preoperative prognostic Tokuhashi score in a series of 71 cases. *Spine*. 1997;22(19):2293-2298.
32. Maranzano E, Latini P. Effectiveness of radiation therapy without surgery in metastatic spinal cord compression: final results from a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;32(4):959-967.
33. Maranzano E, Bellavita R, Rossi R, De Angelis V, Frattegiani A, Bagnoli R, et al. Short-course versus split-course radiotherapy in metastatic spinal cord compression: Results of a phase III, randomized, multicenter trial. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3358-3365.
34. Giannakenas C, Kalofonos HP, Apostolopoulos DJ, Zarakovitis J, Kosmas C, Vassilakos PJ. Preliminary results of the use of Re-186-HEDP for palliation of pain in patients with metastatic bone disease. *Am J Clin Oncol*. 2000;23(1):83-88.
35. Loblaw DA, Laperriere NJ. Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: An evidence-based guideline. *J Clin Oncol*. 1998;16(4):1613-1624.
36. Russell RG, Rogers MJ. Bisphosphonates: From the laboratory to the clinic and back again. *Bone*. 1999;25(1):97-106.
37. Brown JE, Neville-Webbe H, Coleman RE. The role of bisphosphonates in breast and prostate cancers. *Endocr Relat Cancer*. 2004;11(2):207-224.
38. Coleman RE. Bisphosphonate treatment of bone metastases and hypercalcemia of malignancy. *Oncology (Williston Park)*. 1991;5(8):55-60.
39. Strang P. Analgesic effect of bisphosphonates on bone pain in breast cancer patients: A review article. *Acta Oncol*. 1996;35(Suppl 5):50-54.
40. Wong R, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
41. Vinholes JJ, Purohit OP, Abbey ME, Eastell R, Coleman RE. Relationship between biochemical and symptomatic response in a double blind trial of pamidronate for metastatic bone disease. *Ann Oncol*. 1997;8(12):1243-1250.