

Herrero Vicent C¹, Pascual Pla FJ², Samper Hiraldo JM³, Gavilá Gregori J¹

1 Servicio de Oncología Médica

2 Servicio de Urgencias Médicas

3 Oncología Radioterápica

Fundación Instituto Valenciano de Oncología - Valencia

Múltiples eventos relacionados con el esqueleto en una paciente con cáncer de mama

Correspondencia: Carmen Herrero Vicent - Servicio de Oncología Médica - Fundación Instituto Valenciano de Oncología - Profesor Beltrán Báguena, 8 - 46009 Valencia (España)
Correo electrónico: carmendcn@hotmail.com

Fecha de recepción: 20/06/2013

Fecha de aceptación: 28/11/2013

Resumen

Las metástasis óseas son frecuentes en el cáncer, apareciendo hasta en el 75% de las pacientes con cáncer de mama avanzado. Las complicaciones de las metástasis óseas incluyen dolor óseo, hipercalcemia y eventos relacionados con el esqueleto (EREs) como las fracturas, la necesidad de radioterapia o cirugía ósea y la compresión de la médula espinal. Presentamos a una paciente de 50 años diagnosticada de un cáncer de mama avanzado que sufrió múltiples eventos relacionados con el esqueleto y un empeoramiento de la calidad de vida.

Palabras clave: *metástasis óseas, eventos relacionados con el esqueleto, cáncer, mama.*

Multiple skeletal-related events in a patient with breast cancer

Summary

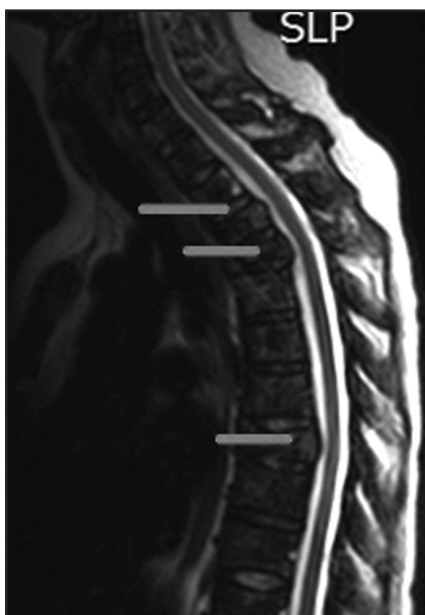
Bone metastases are common in advanced cancer, occurring up to 75% of patients with advanced breast cancer. Complications of bone metastases include bone pain, hypercalcemia and skeletal-related events (SERs), such as fracture, need for radiation or surgery to bone, or spinal cord compression. A 50 year-old patient with advanced breast cancer, who has multiple skeletal-related events and poorer overall quality of life.

Key words: *bone metastases, skeletal-related events, cancer, breast.*

Figura 1. (a) Radiografías de húmero izquierdo, donde se observa la fractura en el tercio medio y la fijación con el clavo intramedular. (b) Radiografías de fémur izquierdo con metástasis lítica y clavo intramedular de fijación



Figura 2. Resonancia magnética de columna, donde se evidencia una compresión medular a nivel de las segunda, tercera y séptima vértebras dorsales



Introducción

Una de las características más agresivas del cáncer en general es su capacidad para producir metástasis, siendo el esqueleto una de las localizaciones más frecuentes. La actividad osteoclástica produce una destrucción local del hueso y, como consecuencia, eventos relacionados con el esqueleto (EREs), como fracturas patológicas y compresiones medulares, que pueden precisar tratamiento con radioterapia o cirugía, con la consiguiente hospitalización¹.

Se presenta el caso de una paciente con cáncer de mama avanzado que presentó múltiples EREs con afectación de su calidad de vida, y que requirió un tratamiento eficaz desde un abordaje multidisciplinar.

Caso clínico

Paciente de 50 años de edad diagnosticada en diciembre de 2002 de carcinoma ductal infiltrante de mama izquierda, con estadio clínico T3 N0 M0 con receptores hormonales positivos, tratada con quimioterapia de inducción con 4 ciclos de fluorouracilo-epirrubicina-ciclofosfamida, mastectomía radical modificada, 4 ciclos de docetaxel y radioterapia adyuvante sobre pared costal, fosa supraclavicular izquierda y mamaria interna hasta alcanzar 50 Gy. Siguió con hormonoterapia con inhibidores de aromataza y controles periódicos.

En abril de 2005 refirió una lumbalgia mecánica que no cedía con analgesia de primer y segundo escalón de la OMS. Se realizó una resonancia magnética (RM) de columna observándose una metástasis única en L4, confirmada histológicamente. Fue intervenida con una fijación seguida de radioterapia sobre L3-L5 recibiendo 30 Gy, e inició quimioterapia con vinorelbina asociada a ácido zoledrónico 4 mg intravenosos cada 28 días durante 2 años (24 dosis en total). Siguió controles periódicos posteriores.

En febrero de 2013 consultó por dolor en miembro superior izquierdo de características mecánicas de horas de evolución. Se realizó una radiografía simple de húmero izquierdo, que mostró una fractura del tercio inferior de la diáfisis, y que se fijó mediante un clavo intramedular, asociado a radioterapia (Figura 1a). La biopsia fue compatible con metástasis de origen mamario. En la tomografía axial computerizada (TC) tóraco-abdomino-pélvica se evidenció una progresión ósea, confirmada por rastreo óseo (RO).

Durante el ingreso refirió dolor en la articulación gleno-humeral, y tras la realización de una radiografía se observó una fractura del acromion derecho, que requirió fijación.

En abril de 2013 acudió por dificultad a la marcha y dolor agudo mecánico en la parte proximal del miembro inferior izquierdo que no cedía con analgesia de tercer escalón de la OMS. En la radiografía simple se apreció una fractura de la diáfisis del fémur izquierdo, por lo que se procedió a fijación intramedular (Figura 1b).

Durante el ingreso presentó dolor en la zona dorsal alta, con percusión de apófisis espinosas positiva, por lo que se solicitó una TC, que mostró un abombamiento del muro posterior de D3 y D7, y que se confirmó mediante RM (Figura 2). Tras la evaluación por radioterapia se decidió administrarle 20 Gy sobre D2-D3 y D7, y 20Gy sobre fémur izquierdo. En el momento de la elaboración del presente trabajo (junio de 2013) la paciente se encontraba en tratamiento con capecitabina, a pesar de que presentaba una puntuación de 3 en la escala de *Performance Status*, secundario a los múltiples eventos relacionados con el esqueleto que condicionaban una dependencia para las actividades de la vida diaria.

Discusión

De forma fisiológica existe un balance entre formación y resorción ósea. Las células de la estirpe osteoblástica están implicadas en la función y diferenciación osteoclásticas a través del factor RANK

(Ligando Receptor del Activador del Factor Nuclear Kappa-B), presente en su membrana. La unión de RANK a su ligando (RANKL), estimula la diferenciación, la supervivencia de las células precursoras de osteoclastos y activa los osteoclastos maduros; de este modo aumenta la expansión de la masa osteoclástica y la resorción ósea².

Por otra parte, se ha identificado la osteoprotegína (OPG), que es una proteína que inhibe el desarrollo de los osteoclastos. Cuando hay suficiente OPG en el medio, esta proteína se unirá al RANKL de los osteoblastos impidiendo su interacción con el RANK de los precursores osteoclásticos, lo que frenará el proceso de resorción ósea. Las alteraciones en el cociente RANKL/OPG son decisivas en la patogénesis de la pérdida ósea, desde la osteoporosis hasta las metástasis óseas.

El hueso es un tejido diana de metástasis en el cáncer de mama. Esto es debido, por una parte, a la propia irrigación ósea y a los factores de crecimiento IGF-1, FGF y PDGF, que ejercen una atracción para las células cancerosas y constituyen un medio adecuado para el crecimiento celular³.

El balance óseo se altera con la llegada de células tumorales. Es necesario que las células neoplásicas queden retenidas en los sinusoides de la médula ósea, migren, atraviesen la pared vascular y se adhieran a la matriz extracelular de la superficie ósea del periostio para poder estimular los osteoblastos y osteoclastos. En el cáncer de mama puede producirse un aumento de la resorción sobre la formación ósea, favoreciendo la formación de las metástasis óseas osteolíticas. Este desbalance está relacionado con un aumento de marcadores de resorción ósea, como el telopéptido N-terminal del colágeno tipo I urinario (uNTX), el telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (CTX), las fosfatasa alcalinas (FFAA), el propéptido amino-terminal del procolágeno tipo I (PINP) o la fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRAP-5b)⁴.

Los ensayos clínicos han demostrado que los bifosfonatos inhiben la resorción ósea mediada por los osteoclastos, por lo que pueden ser una opción terapéutica para prevenir la pérdida ósea inducida por los tratamientos oncológicos secundarios a la deprivación hormonal, especialmente si la paciente tiene una densidad mineral baja o presenta factores de riesgo para el desarrollo de fracturas ante mínimos traumas. En estadios iniciales del cáncer de mama no metastásico, el ácido zoledrónico administrado cada 6 semanas, el ibandronato oral mensual y el risendronato semanal han demostrado prevenir la pérdida ósea asociada al uso de inhibidores de aromatasa en el cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas. Por otro lado, los EREs ocurren hasta en el 64% de las pacientes con cáncer de mama que no son tratadas con bifosfonatos, por lo que la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) recomienda el tratamiento con bifosfonatos intravenosos a los pacientes con dolor o destrucción ósea evidenciada por radiografía^{5,7}.

Otros tratamientos más reciente son los anticuerpos monoclonales como denosumab, que tienen gran afinidad al RANKL, impidiendo la interacción

de RANKL/RANK en la superficie de los osteoclastos, disminuyendo así la resorción ósea. En un ensayo clínico fase III realizado en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas en el que se comparó denosumab 120 mg subcutáneo más un placebo intravenoso con el ácido zoledrónico 4 mg intravenoso, ajustado a la función renal, más un placebo subcutáneo cada 4 semanas, se demostró que denosumab redujo el tiempo hasta el primer evento óseo hasta en un 23% (HR 0,82; 95% CI, 0,71-0,95; p=0,1 superioridad) y el riesgo de múltiples eventos hasta en un 18% (HR 0,77; 95% CI, 0,66-0,89; p=0,001), comparado con el ácido zoledrónico⁸. Estos datos se traducen en una mayor calidad de vida para la paciente^{9,10}. Además, a diferencia del ácido zoledrónico, denosumab no es nefrotóxico, por lo que no requiere ajuste según el aclaramiento de creatinina, se administra por vía subcutánea y presenta menor toxicidad.

El mejor conocimiento del metabolismo óseo, los avances en biología molecular y una mejor caracterización de los sistemas de señales de la vía RANK/RANKL/OPG representan un avance en el tratamiento de las metástasis óseas, así como la prevención de los estados de osteopenia y osteoporosis secundarios a los tratamiento en Oncología, dado que influyen negativamente en la morbimortalidad de nuestros pacientes.

Bibliografía

1. Coleman R. Potential use of bisphosphonates in the prevention of metastases in early stage breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2007;7:S29-35.
2. Roodman GD. Mechanism of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004;350:1655-64.
3. Mundy GR, Chen D, Zhao M, Dallas S, Xu C, Harris S. Growth regulatory factors and bone. *Rev Endocr Metab Disord* 2001;2:105-15.
4. Demers LM, Costa L, Lipton A. Biochemical markers and skeletal metastases. *Cancer* 2000;88:2010-26.
5. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, Gralow J, Yee GC, Janjan NC, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:4042-57.
6. Lipton A, Theriault RL, Hortobagay GN, Simeone J, Knight RD, Mellars K, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: Long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer* 2000;88:1082-90.
7. Gálvez-Muñoz E, Rodríguez-Lescure A. Papel de los bifosfonatos en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama. *Med Clin* 2010;135:70-4.
8. Stopeck A, Lipton A, Body J, Steger G, Tonkin K, de Boer R, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010;28:5132-9.
9. Martín M, Bell R, Bourgeois H, Brufsky A, Diel I, Eniu A, et al. Bone-related complications and quality of life in advanced breast cancer: Results from Randomized Phase III Trial of Denosumab versus Zoledronic Acid. *Clin Cancer Res* 2012;18:4841-9.
10. Von Moos R, Body JJ, Egerdie B, Stopeck A, Brown JE, Dmyanov D, et al. Pain and health-related quality of life in patients with advanced solid tumours and bone metastases: integrated results from three randomized, double-blind studies of denosumab and zoledronic acid. *Support Care Cancer* 2013;21:3497-507.