



Escuela técnica
SUPERIOR DE
ARQUITECTURA
MADRID

16-18
noviembre
de 2018



METÁSTASIS ÓSEAS: TRATAMIENTOS Y SECUELAS

S López-Tarruella, MD, PhD

Madrid, 18 de Noviembre de 2018



Hospital General Universitario
Gregorio Marañón

ciberonc isciiii



Dimensión del problema

Epidemiología de las metástasis (mtx) óseas

Tipo Tumoral	Incidencia de metástasis óseas (%)*	Prevalencia en España a 5 años (miles de casos)*	Supervivencia del cáncer avanzado con metástasis óseas (meses)
Mieloma	70-95	6,8	6-54
Mama	65-75	91	20-24
Próstata	65-75	92,9	12-53
Melanoma	14-45	14,2	6-9
Vejiga	40	44,5	16
Pulmón	30-40	24,4	9-12
Renal	20-25	13	12

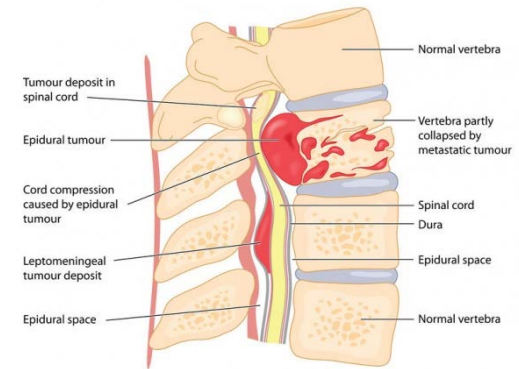
*Kinnane 2007. * Datos obtenidos de GLOBOCAN 2008.*

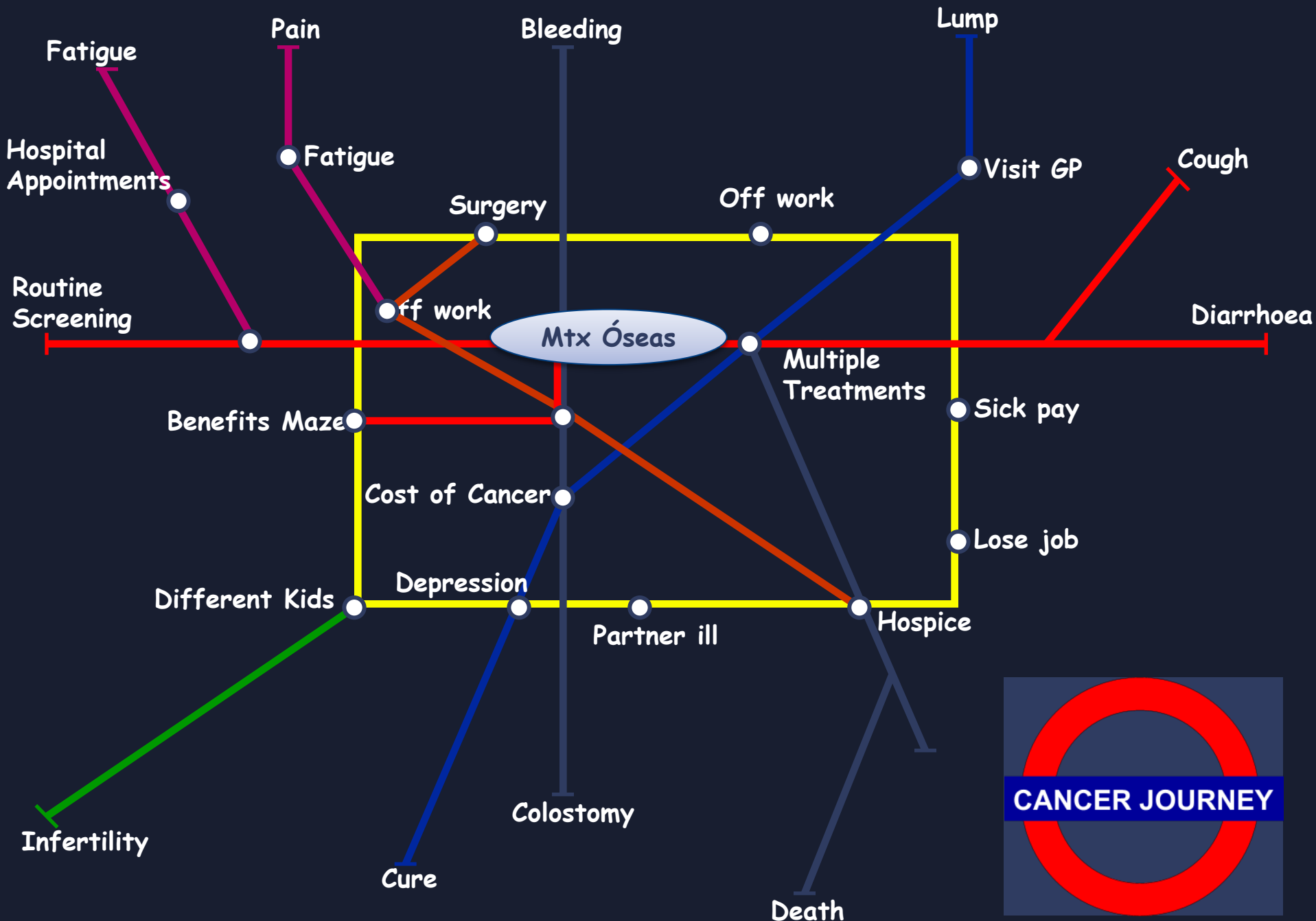
- El esqueleto es el órgano, junto a hígado y pulmón, donde con más frecuencia se produce la diseminación metastásica del cáncer
- Hasta $\frac{3}{4}$ de los pacientes que fallecen por cáncer presentan metástasis óseas
- Al aumentar la esperanza de vida es un problema en aumento

Dimensión del problema

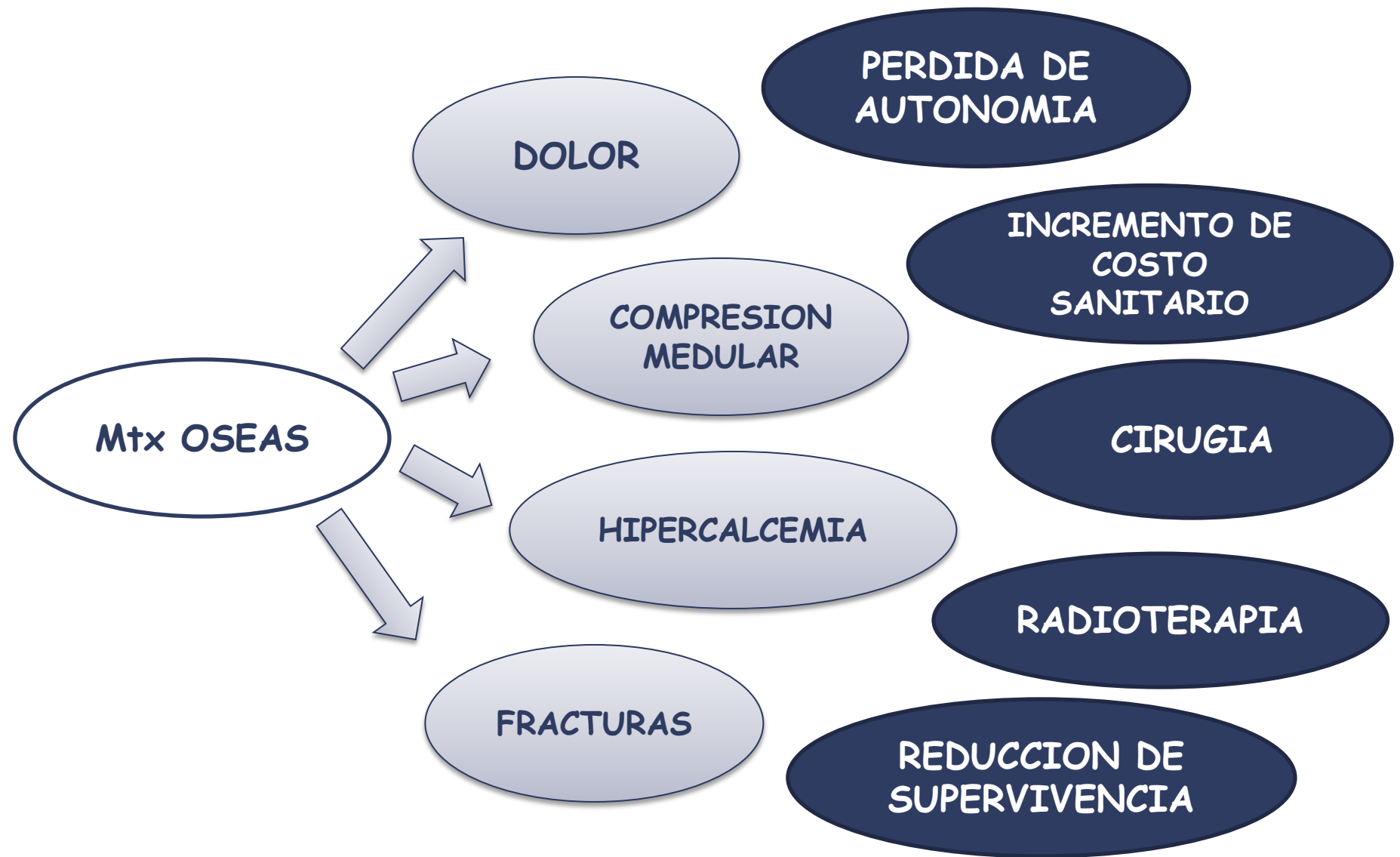
Signos & Síntomas de las metástasis óseas

- Sintomáticas:
 - Dolor óseo
 - Fracturas
 - Incontinencia urinaria/fecal
 - Debilidad en MMSS/MMII
 - Hipercalcemia (náuseas, vómitos, estreñimiento, confusión...)
- Asintomáticas

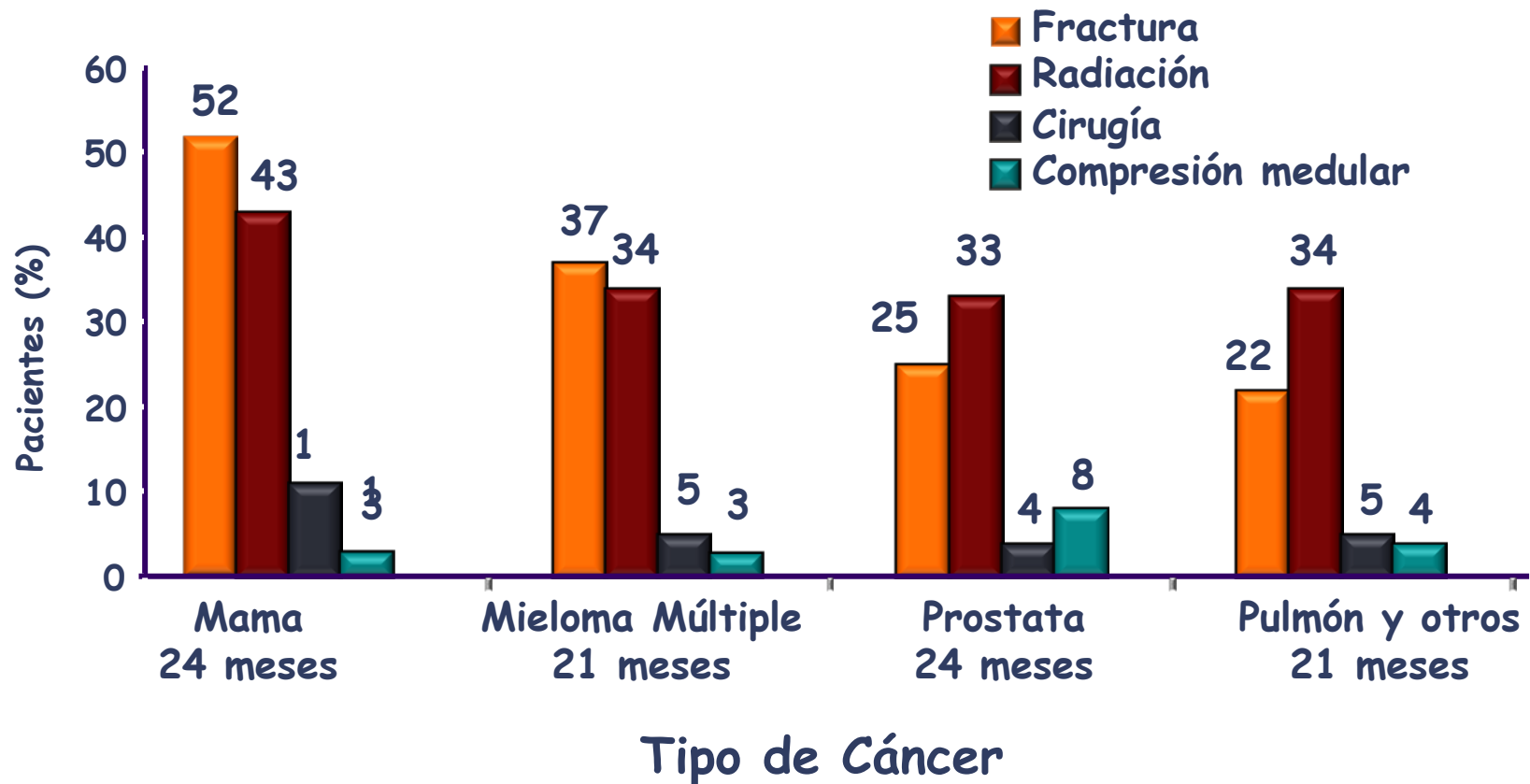




Consecuencias de las Mtx óseas



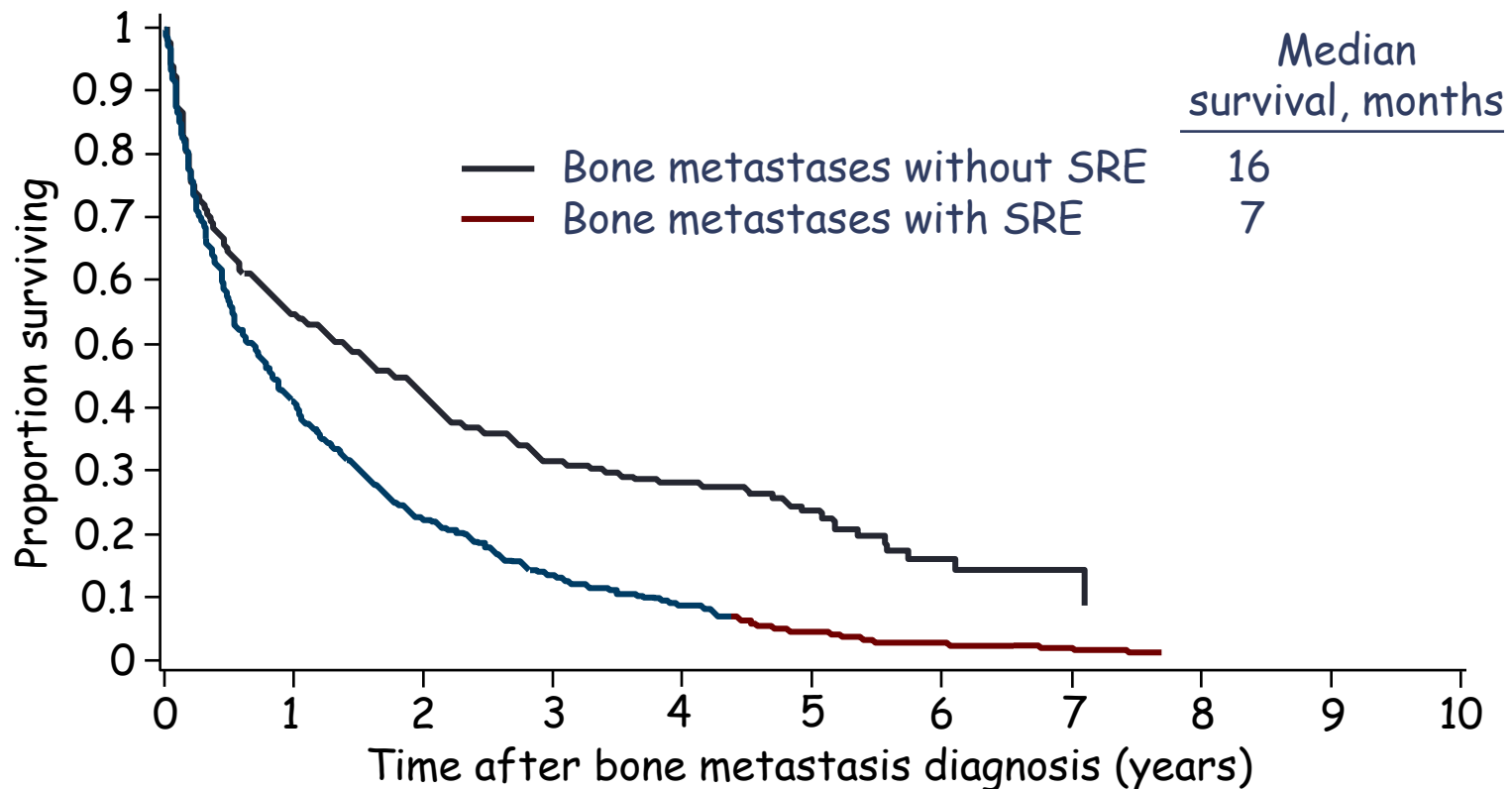
Complicaciones esqueléticas en diversos tumores sin tto. Medico oseo específico



*Datos de los brazos con placebo de los 3 principales ensayos clínicos de placebo vs. IV bifosfonatos en los diferentes tipos tumorales

Los pacientes con Mtx óseas y EREs tienen peor pronóstico que los que no tienen EREs

Curvas de supervivencia para pacientes con cáncer de mama con metástasis óseas (N=2216) con y sin EREs



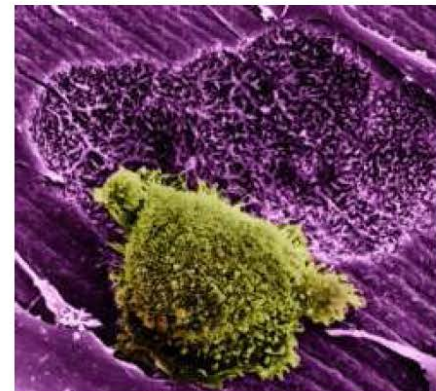
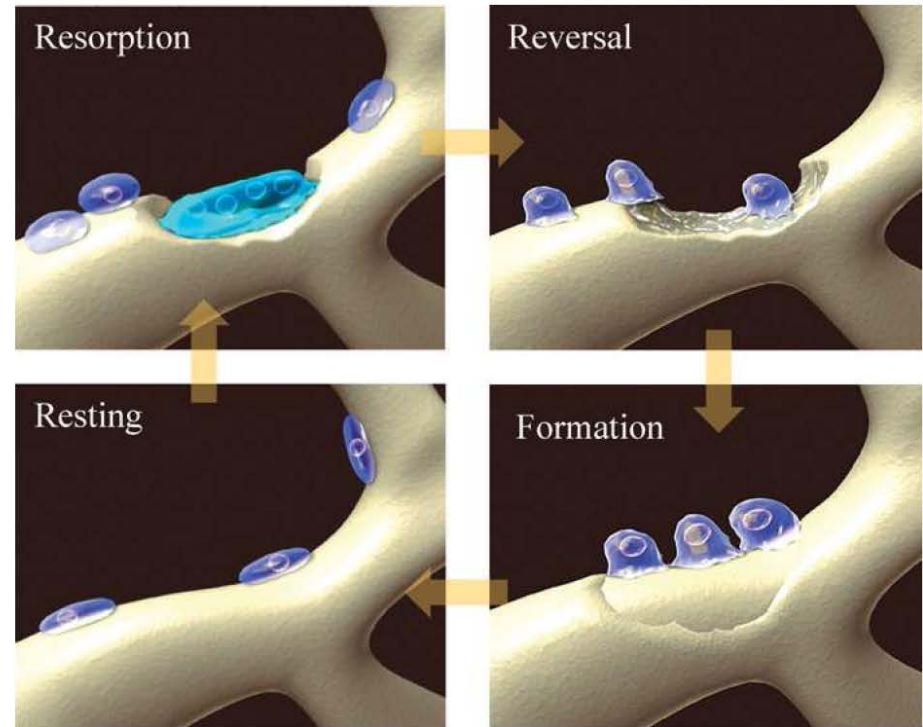
- Data are from a population-based cohort study of 35,912 newly identified breast cancer patients conducted in Denmark (1999–2007)

Biología de las Mtx óseas

Remodelación ósea NORMAL

El hueso está constantemente en fase de remodelación (resorción/formación).

- **Resorción:** Los osteoclastos estimulados erosionan el hueso creando una cavidad.
- **Inversa:** La superficie del hueso es preparada por los osteoblastos para comenzar a formar hueso.
- **Formación:** Los osteoblastos reemplazan el hueso reabsorbido y rellenan la cavidad con hueso nuevo.
- **Reposo:** La superficie ósea está en reposo hasta que comienza un nuevo ciclo de remodelación.



Biología de las Mtx óseas

Osteoblastos/Osteoclastos

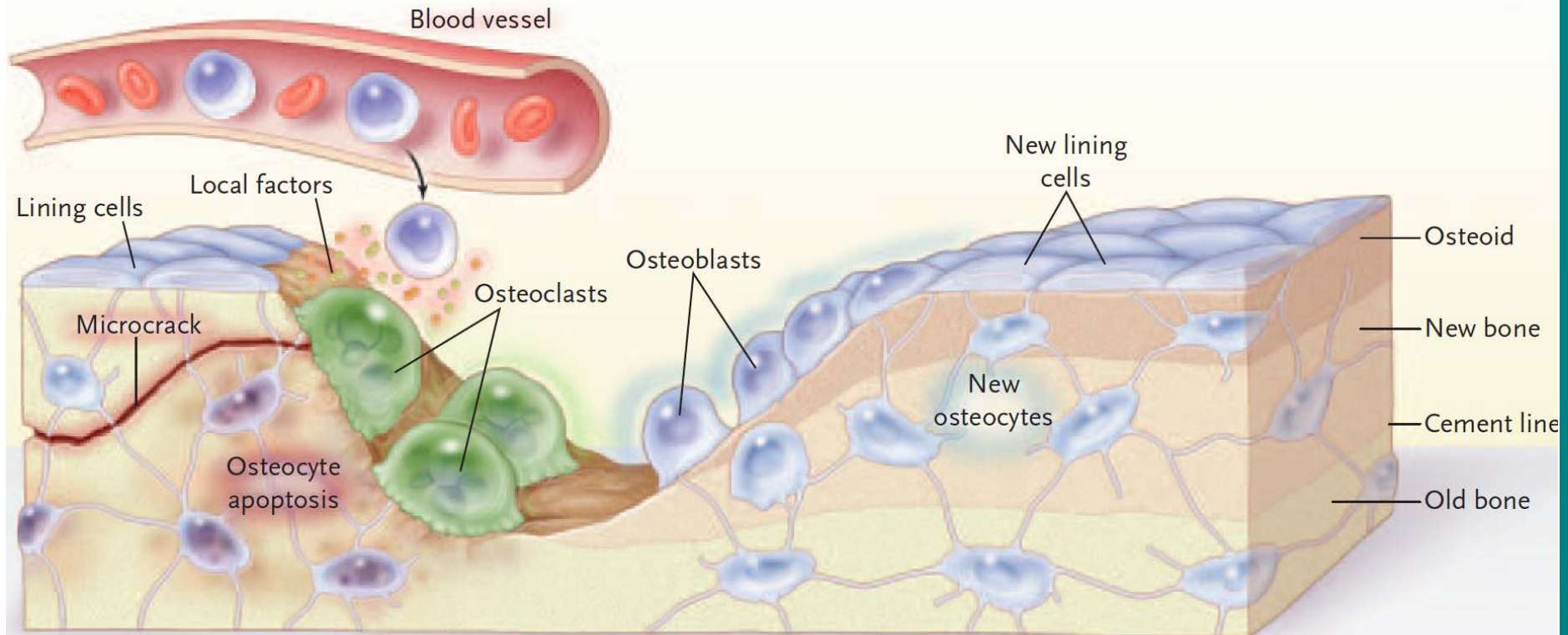
- **Osteoclastos¹:**
 - Células desarrolladas a partir de las células madre hemopoyéticas
 - Disuelven la matriz mineral y orgánica óseas
- **Osteoblastos²:**
 - Desarrolladas a partir de células mesenquimales progenitoras
 - Rellenan con hueso nuevo las áreas reabsorbidas



Biología de las Mtx óseas

Remodelación ósea NORMAL

- ② Esas células liberan sustancias que atraen a los precursores hemopoyéticos, generando osteoclastos



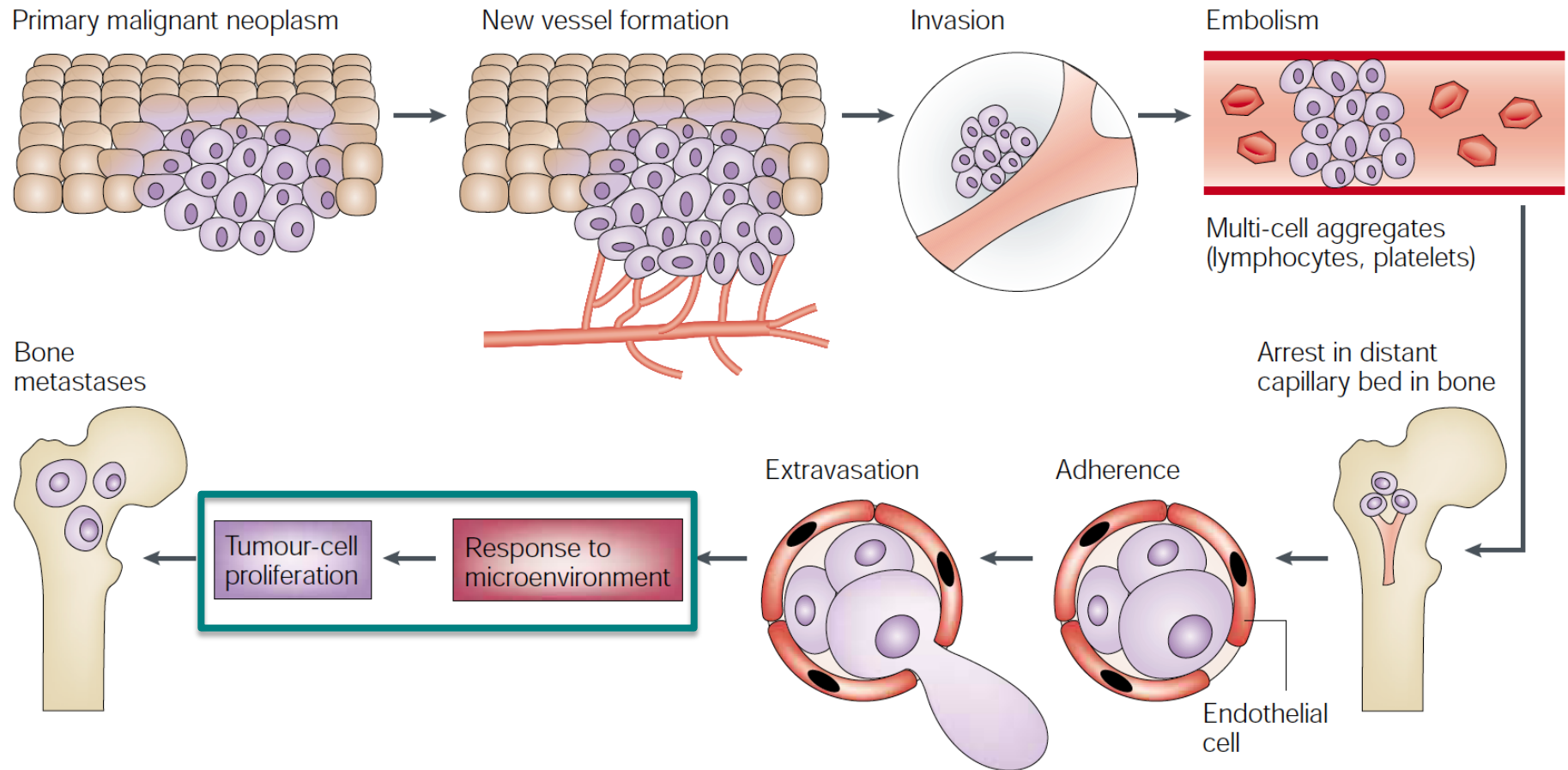
- ① El daño óseo es percibido por osteocitos y células de revestimiento

- ③ Los osteoclastos reabsorben el hueso dañado y mueren por apoptosis

- ④ Los osteoblastos producen nuevo hueso, quedan atrapados en la matriz y se hacen osteocitos o células de revestimiento

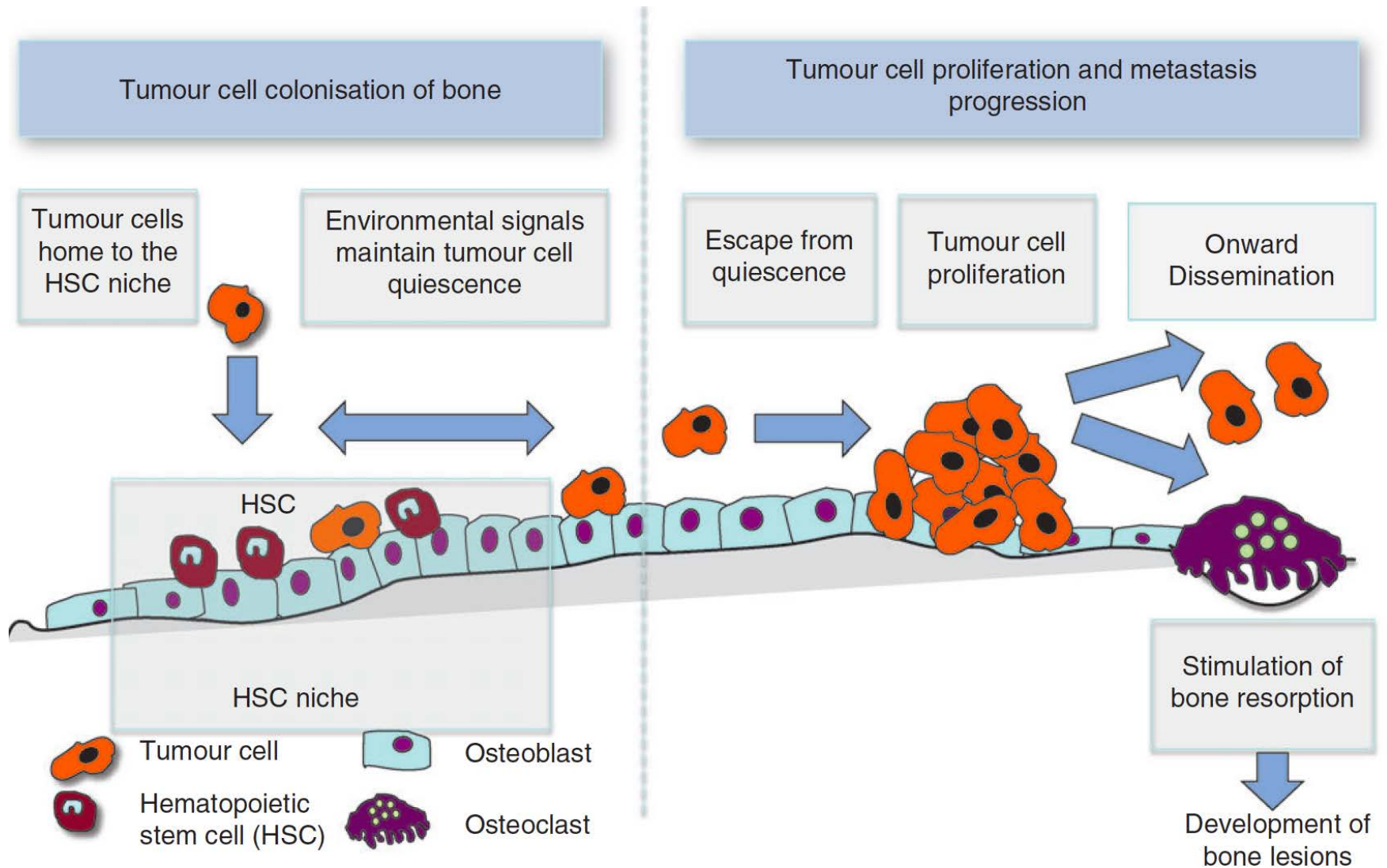
Biología de las Mtx óseas

Pasos de la formación de Mtx óseas



Biología de las Mtx óseas

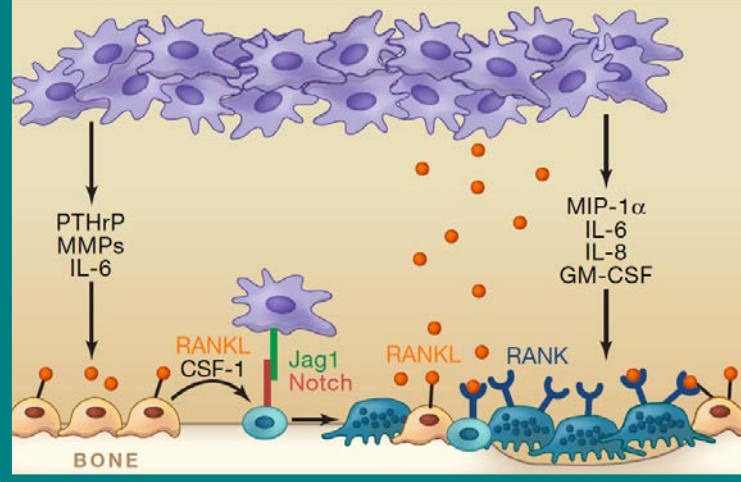
Pasos de la formación de Mtx óseas



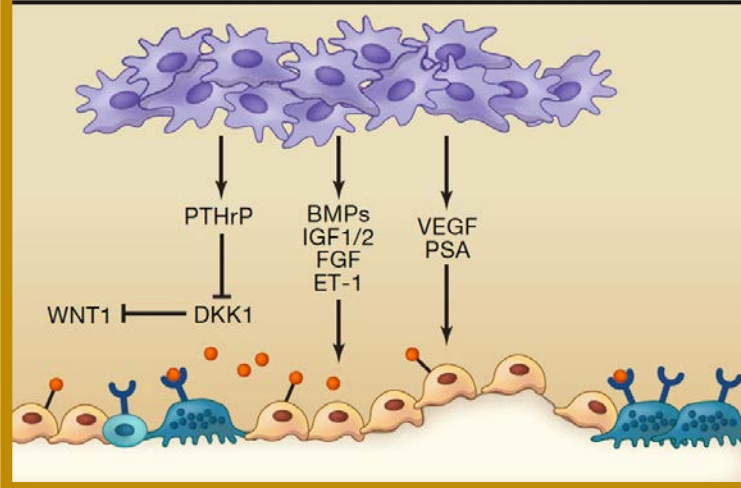
Biología de las Mtx óseas

Círculo "vicioso" de destrucción ósea

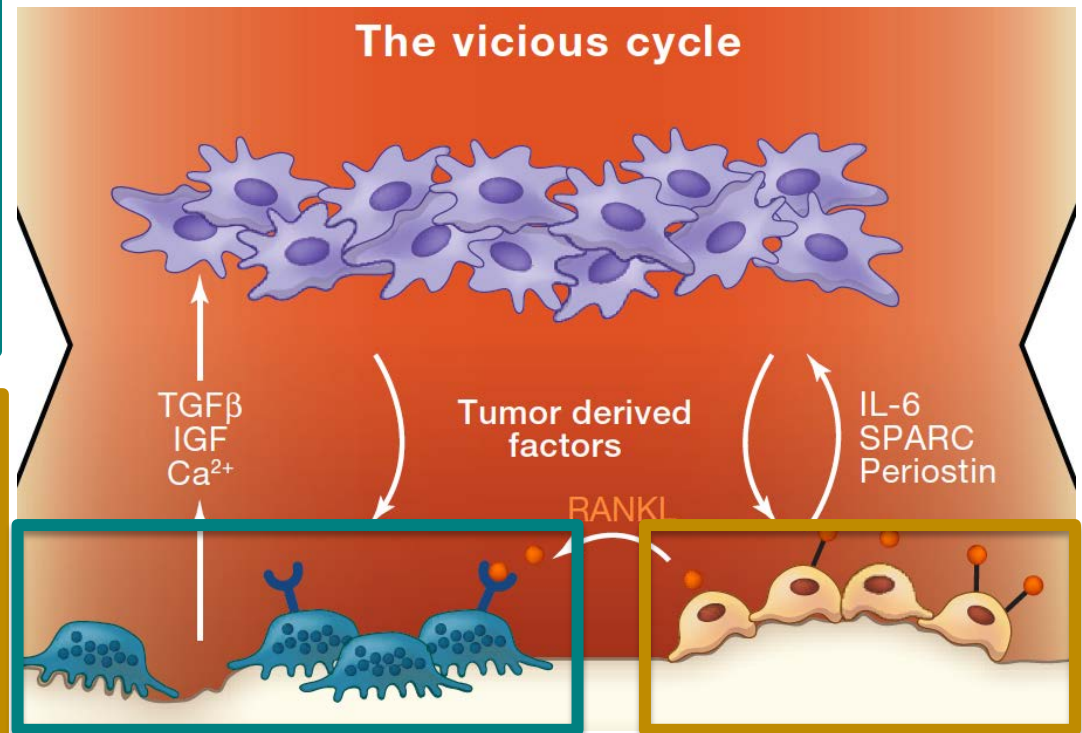
Osteolytic metastasis



Osteoblastic metastasis



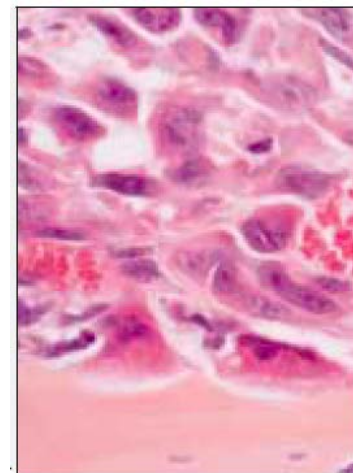
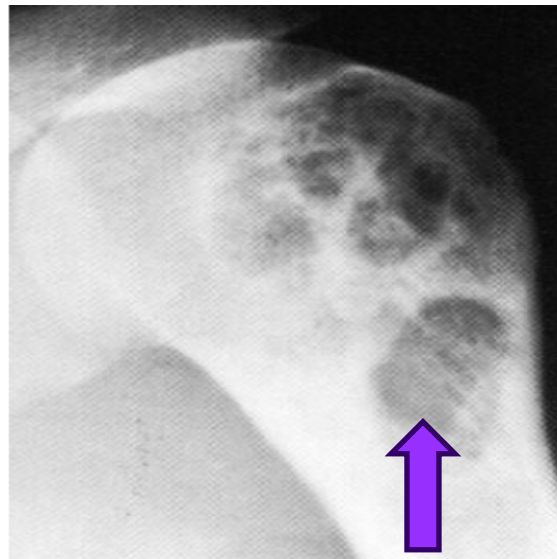
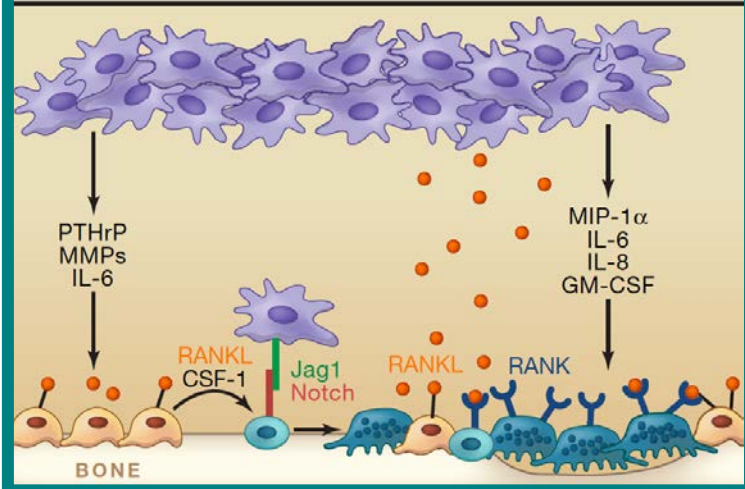
The vicious cycle



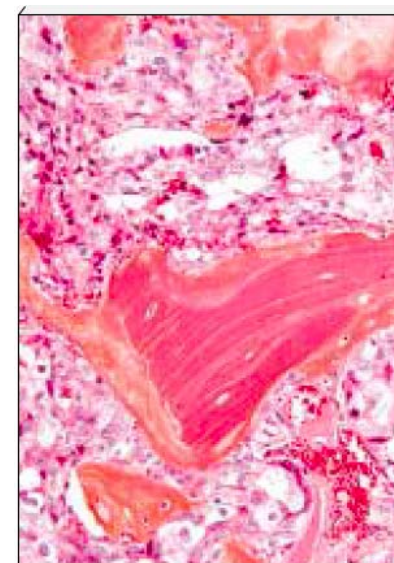
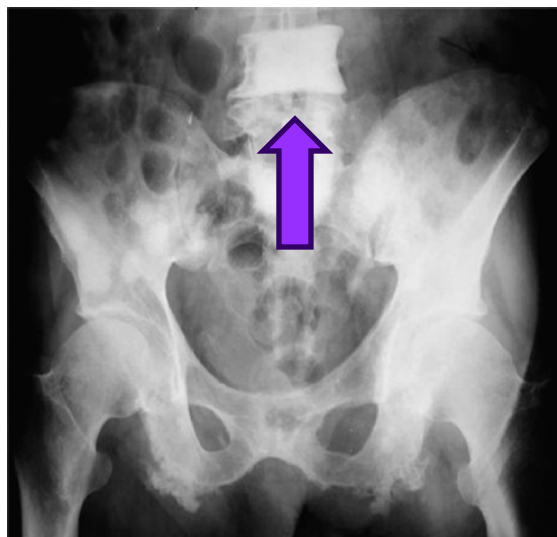
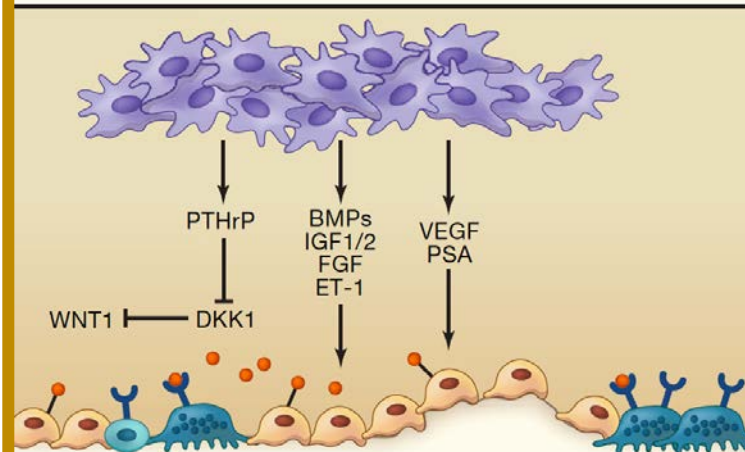
Tipos de metástasis óseas

Correlación biológica-radiológica y patológica

Osteolytic metastasis

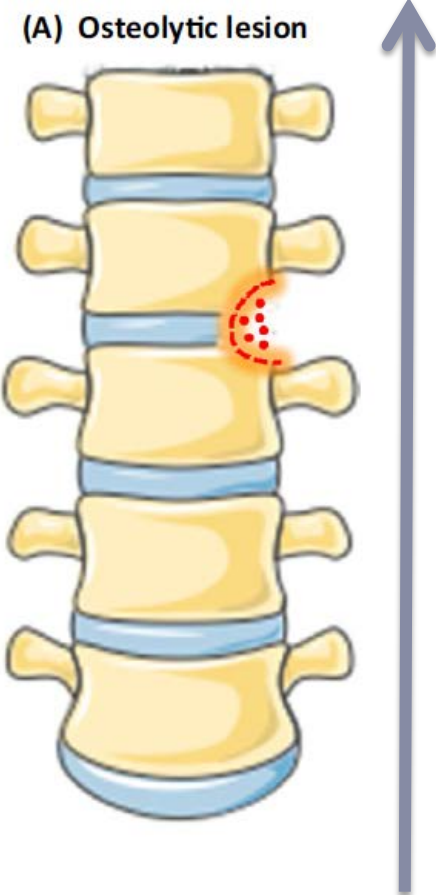
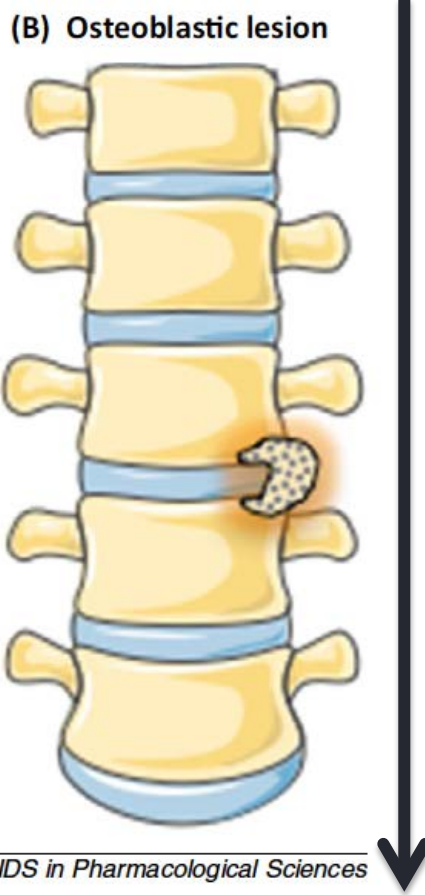


Osteoblastic metastasis



Tipos de metástasis óseas

Naturaleza de las metástasis óseas según tipo tumor

	(Incidence of Bone Metastases)	(A) Osteolytic lesion	(B) Osteoblastic lesion
Myeloma	(70–95%)		
Renal	(20–25%)		
Melanoma	(14–45%)		
Bladder	(40%)		
Thyroid	(60%)		
Lung	(30–40%)		
Breast	(65–75%)		
Prostate	(65–75%)		

TRENDS in Pharmacological Sciences

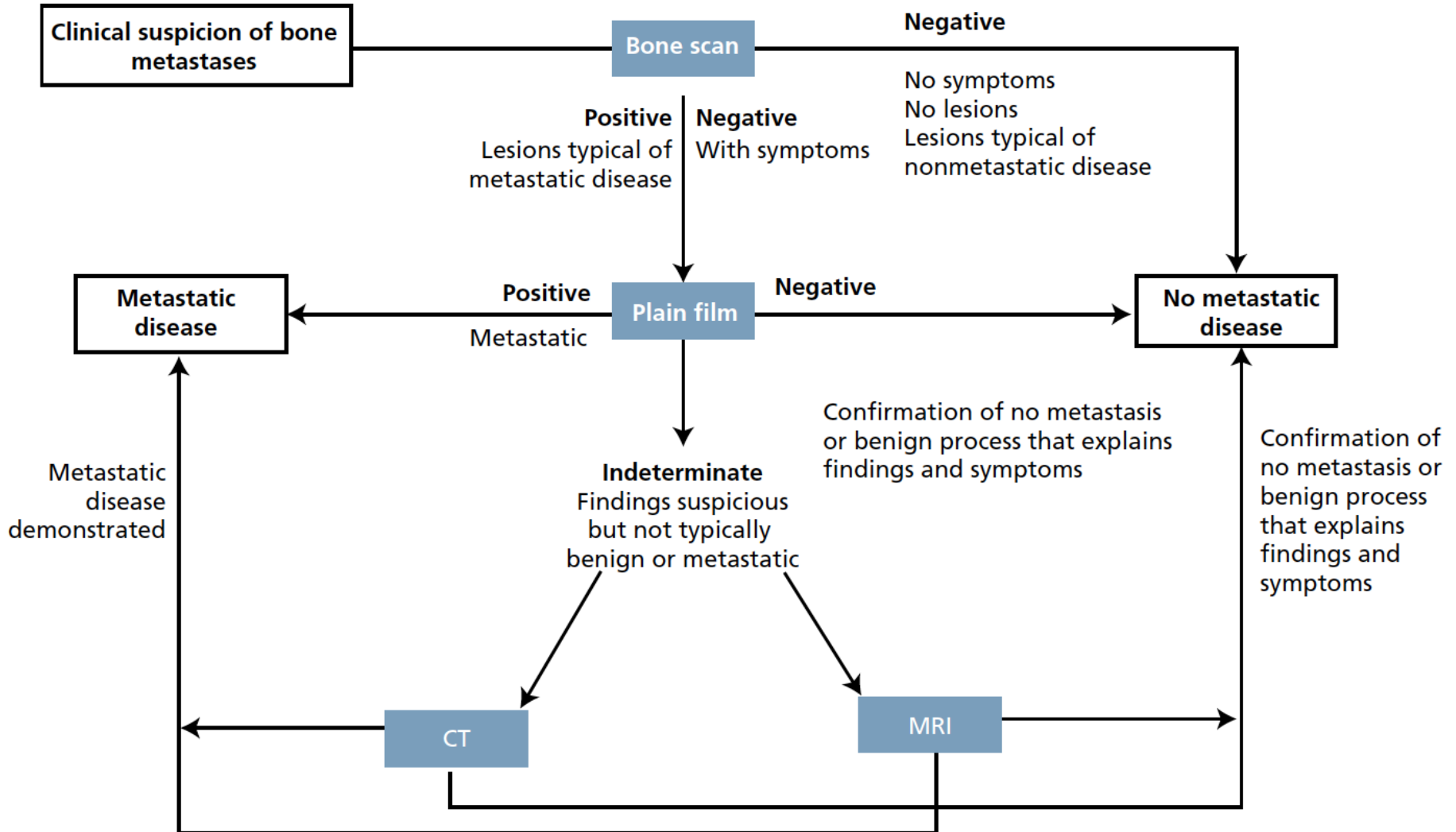
Diagnóstico

- **Síntomas:**
 - dolor óseo persistente en paciente con cáncer
 - déficit neurológico
- **Analítica:**
 - elevación de fosfatasa alcalina
 - elevación de marcadores tumorales
- **Métodos de imagen:**
 - Radiología simple
 - Gammagrafía ósea
 - TAC
 - RMN
 - PET
- **Biopsia ósea?**



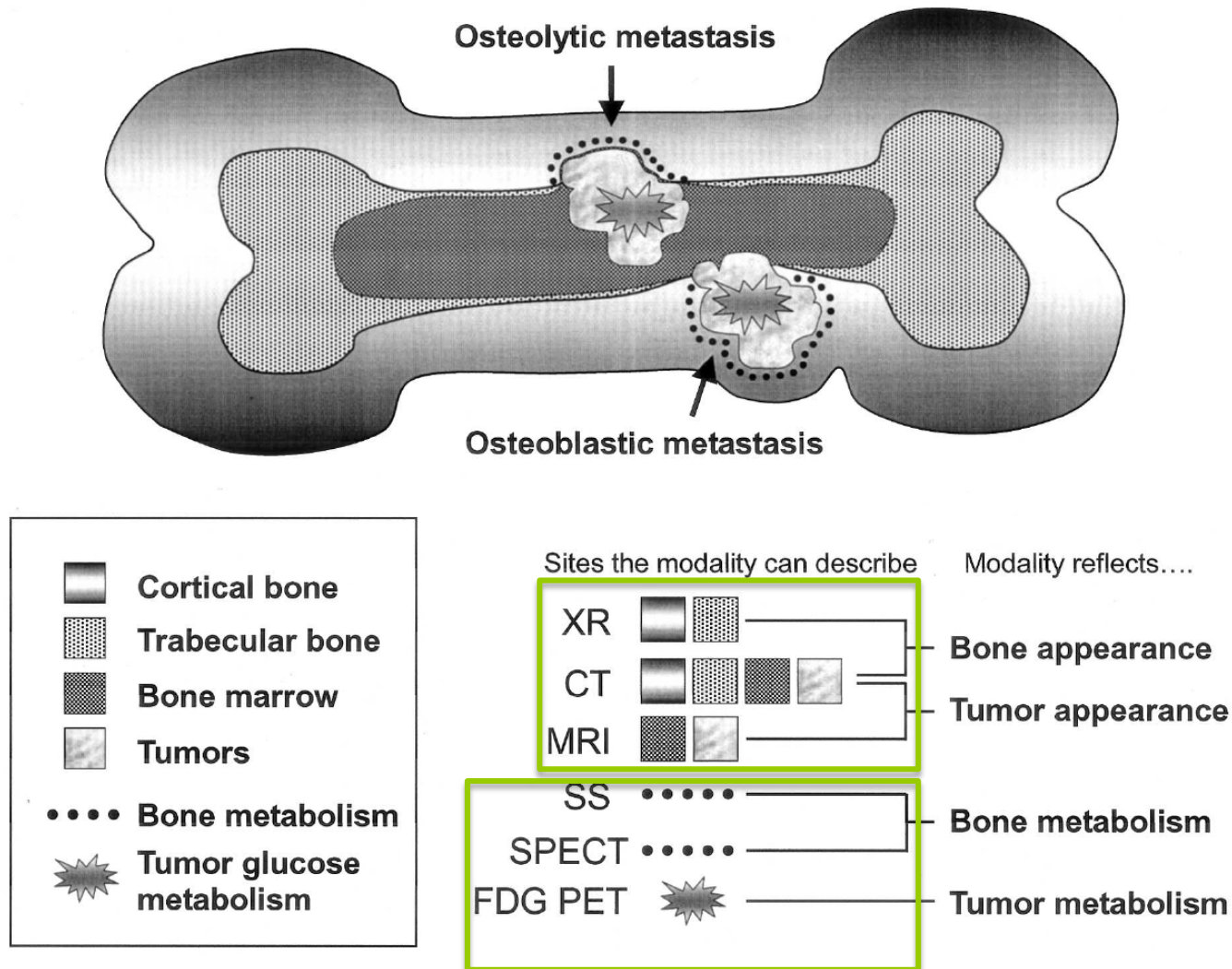
Diagnóstico

Algoritmo diagnóstico por imagen de las Mtx óseas



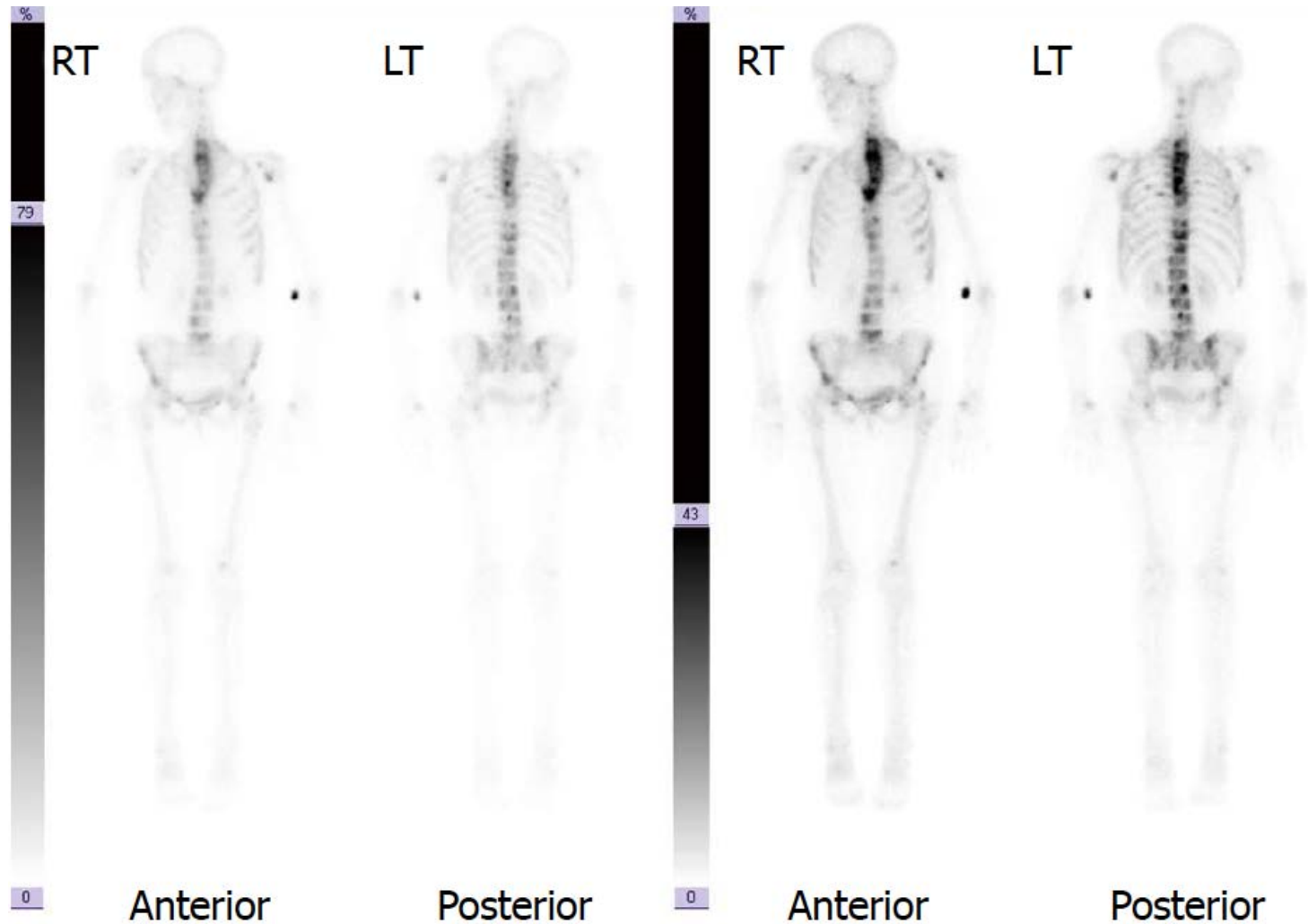
Diagnóstico

Métodos diagnósticos de Mtx óseas



Diagnóstico

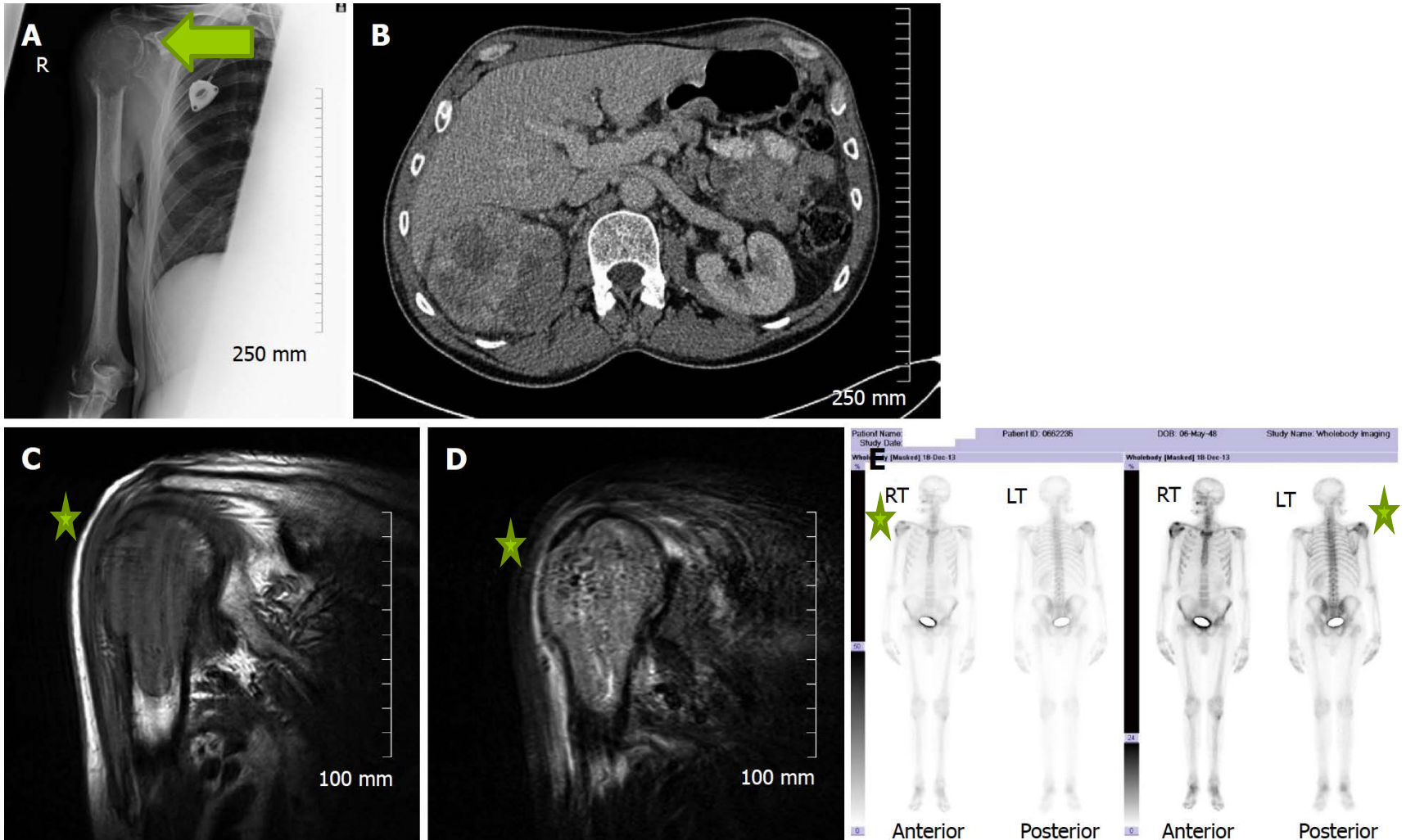
Rastreo óseo/ gammagrafía ósea



Ca. mama

Diagnóstico

Rastreo óseo/ gammagrafía ósea



Mtx lítica de Ca.renal

Diagnóstico

Radiografía simple

Mtx osteolítica de Ca. pulmón



Mtx osteoblástica de Ca. prostata

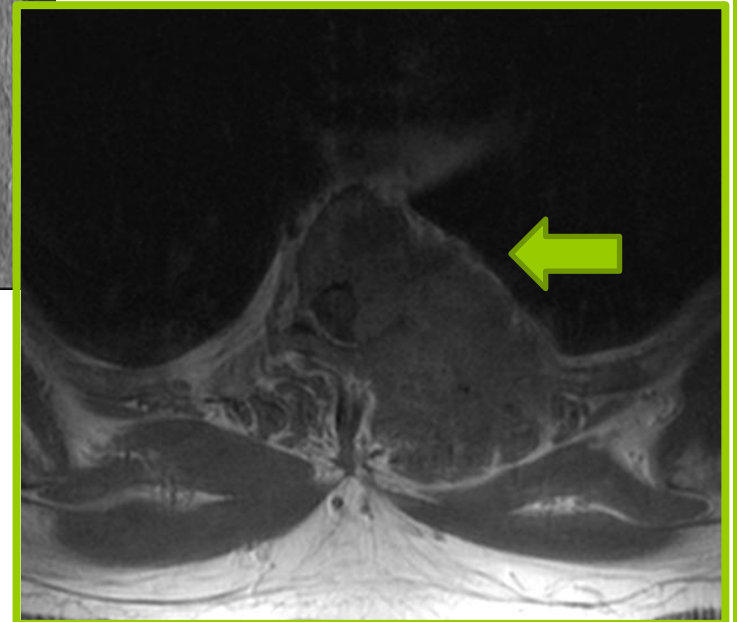


Diagnóstico

RMN esqueleto



Mtx ósea con compresión medular



Diagnóstico

TAC

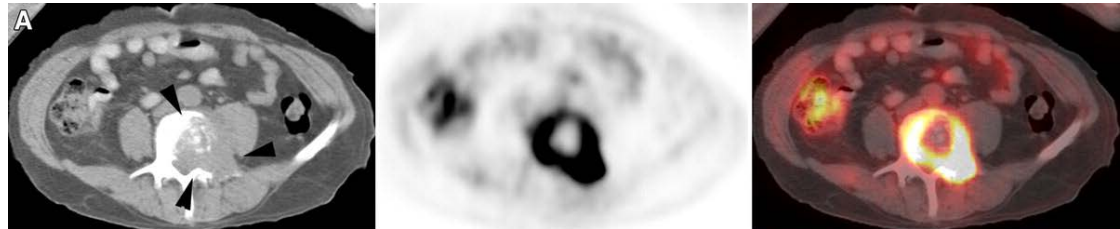
Fractura vertebral patológica de ca. mama



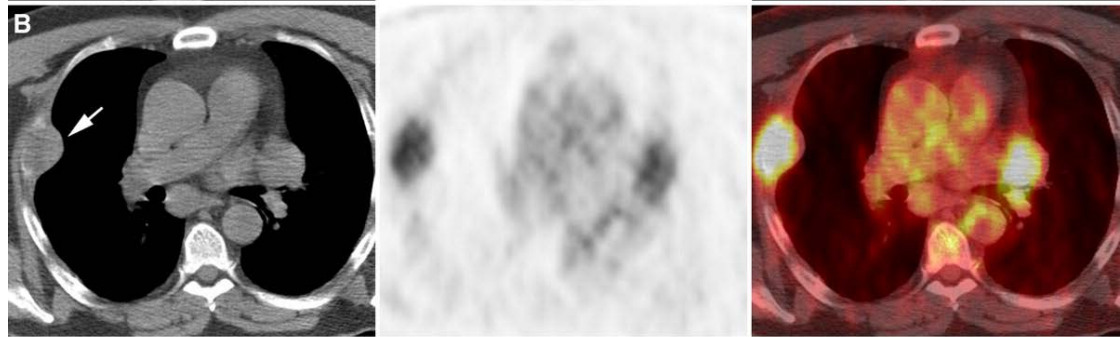
Diagnóstico

PET/TAC

Ca. pulmón



Ca. renal



Ca. pulmón



Ca. pulmón

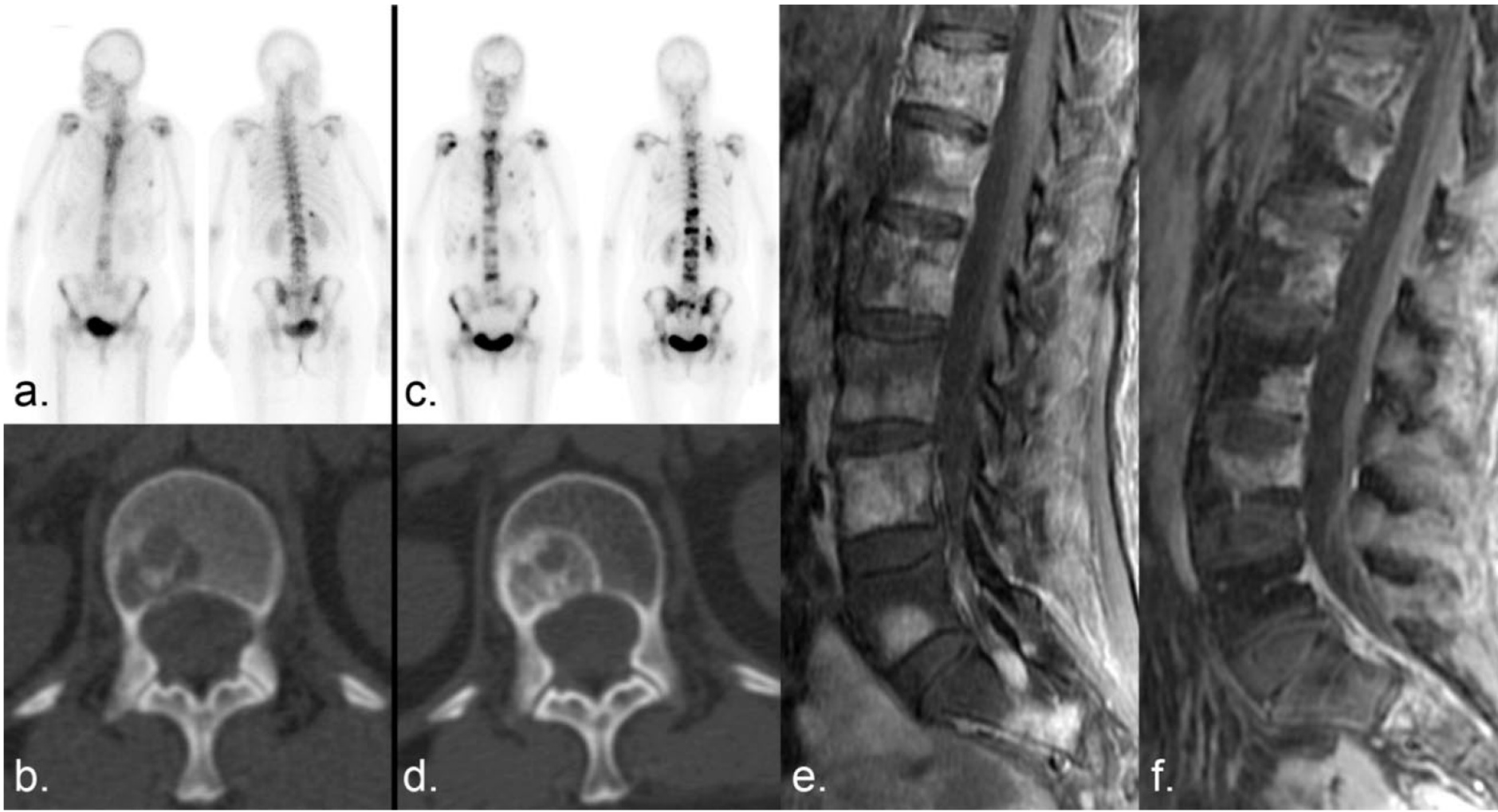


Melanoma



Diagnóstico, monitorización y evaluación de respuesta

Combinación de varias técnicas de imagen para el manejo de Mtx óseas



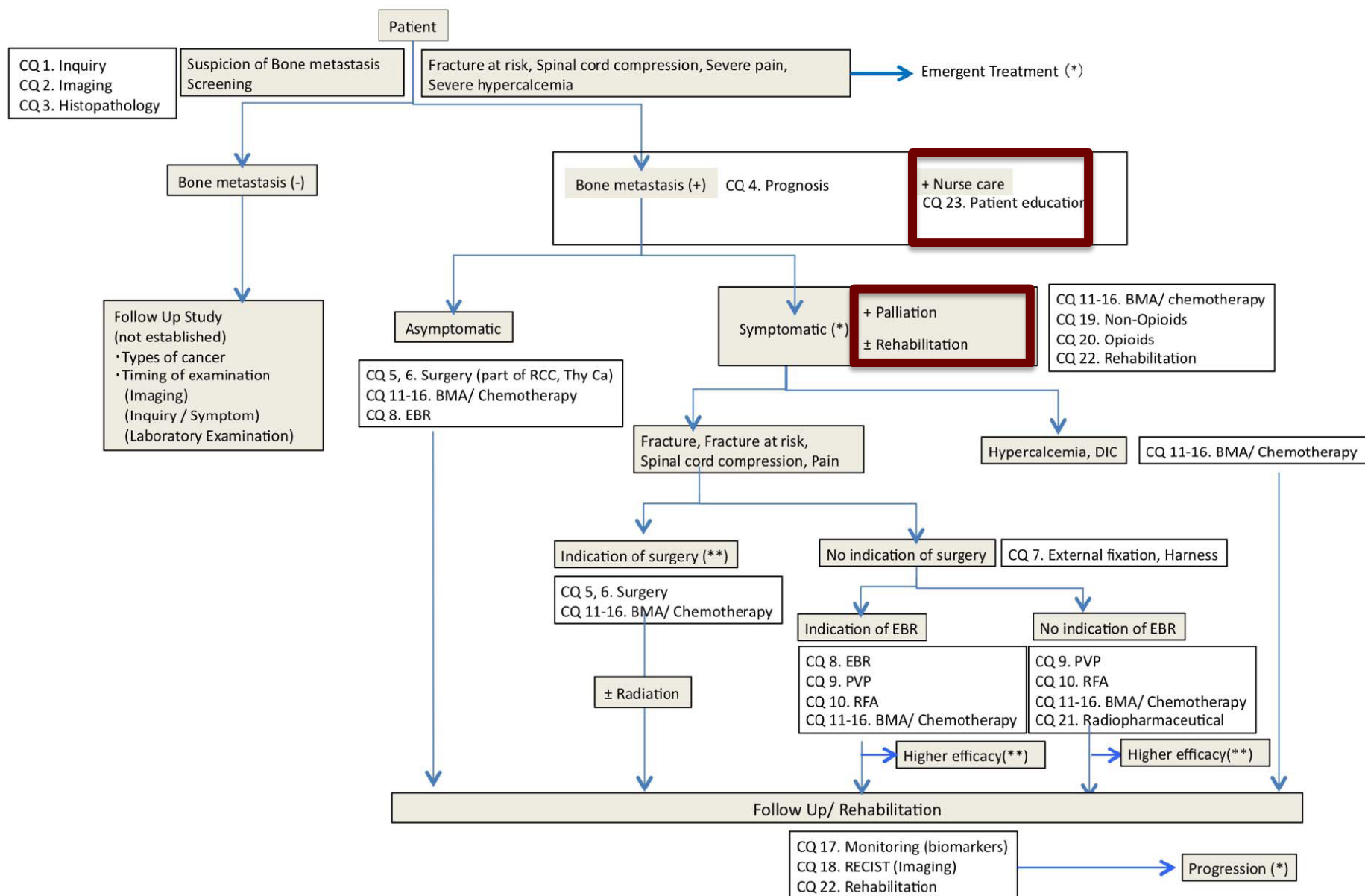
Diagnóstico, monitorización y evaluación de respuesta

Comparación de varios criterios propuestos de evaluación respuesta ósea

	RECIST	MDA criteria	PERCIST
Characteristics	Anatomic response criteria for soft tissue metastases	Anatomic response criteria for bone metastases	Functional response criteria reflecting tumor metabolism
Advantages	Common use allows direct comparison of the results of different studies	- Allows the response of the majority of bone metastases to be factored into the therapeutic response - Provides response criteria for patients with bone-only disease	Allows response determination regardless of the location of the metastasis
Disadvantages	- Limited to "measurable" soft tissue metastases or unequivocal progression of unmeasurable disease	Limited to bone metastases	Limited to FDG avid metastases

- Los criterios de respuesta intentan estandarizar la medida de la eficacia de las terapias
- La ausencia de tumor medible afecta al manejo de la enfermedad
- La evaluación de la respuesta de las metástasis óseas al tratamiento es difícil, los eventos en el proceso de "cicatrización" son de lenta evolución y muchas veces sutiles, con esclerosis de las lesiones líticas que aparece solo tras 3-6 meses de la terapia y que puede llevar más de 1 año en su maduración

Algoritmo de diagnostico/tratamiento de MO



Tratamiento de las Mtx óseas

Tratamiento multidisciplinar

- Tratamiento médico
 - Terapia antitumoral (QT/HT/dirigida)
 - Terapia dirigida al hueso
 - Bifosfonatos
 - AB anti-RANK-L
 - Cuidados paliativos
 - Analgésicos
 - Cuidados de soporte simultáneos
- Radioterapia
- Cirugía ortopédica
- Radiología intervencionista
- Tratamiento radio-metabólico
- Rehabilitación

Tratamiento de las Mtx óseas

Objetivos del tratamiento

- Eliminar el dolor
- Evitar las fracturas
- Evitar la hipercalcemia
- Evitar la cirugía
- Evitar las complicaciones neurológicas
- Aumentar la supervivencia

Tratamiento de las Mtx óseas

RADIOTERAPIA

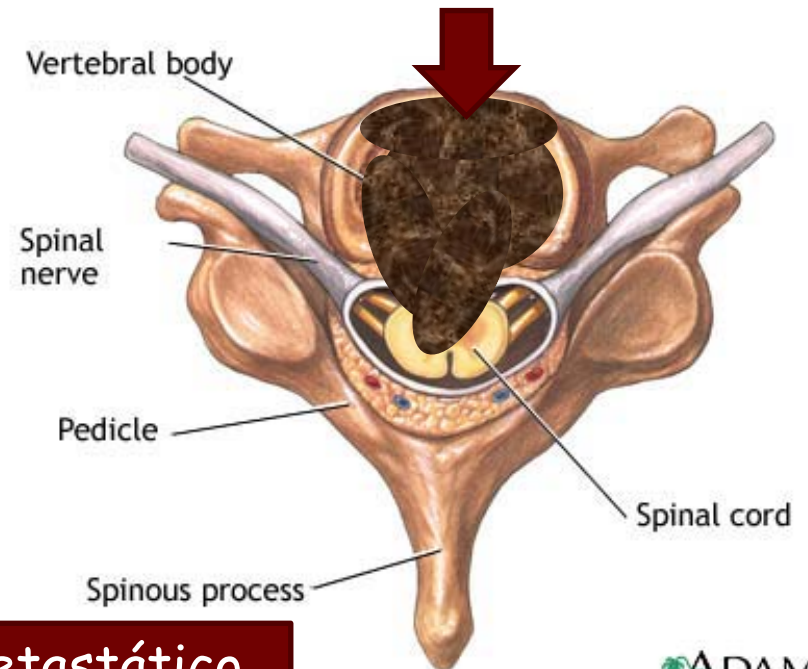
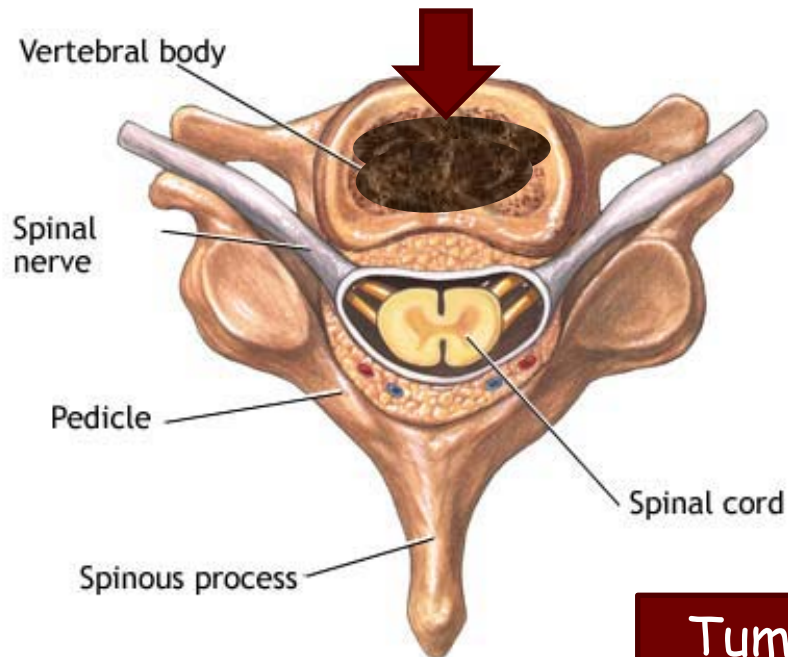
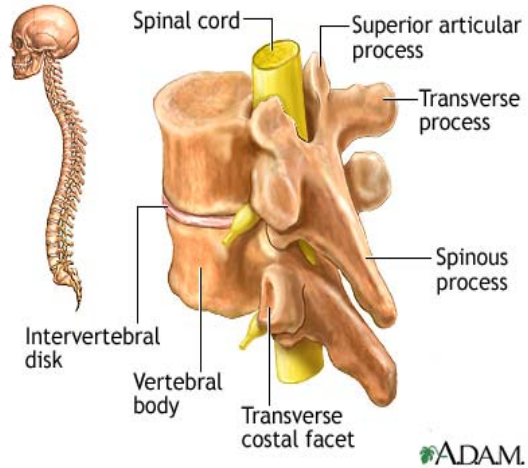
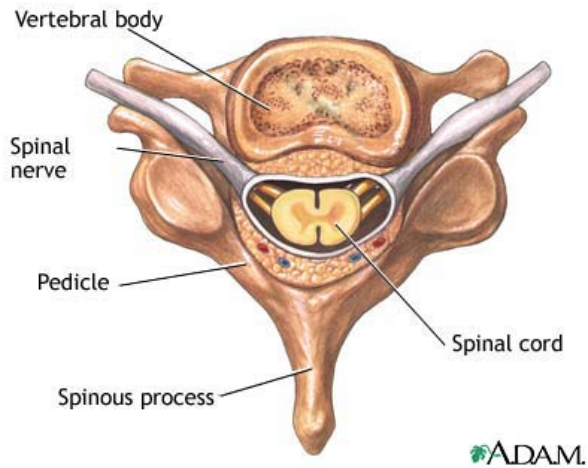
- Muy eficaz para aliviar el dolor por metástasis óseas:
 - erradicación en 50% de los casos
 - mejoría en un 30% adicional
- Más eficaz en cáncer de mama, menos en cáncer renal
- Tratamiento paliativo más utilizado en metástasis óseas y es de elección para metástasis óseas dolorosas líticas sin riesgo de fractura a corto plazo
- Útil para tratar y prevenir la compresión medular
- Eficaz para evitar complicaciones

Tratamiento de las Mtx óseas

RADIOTERAPIA

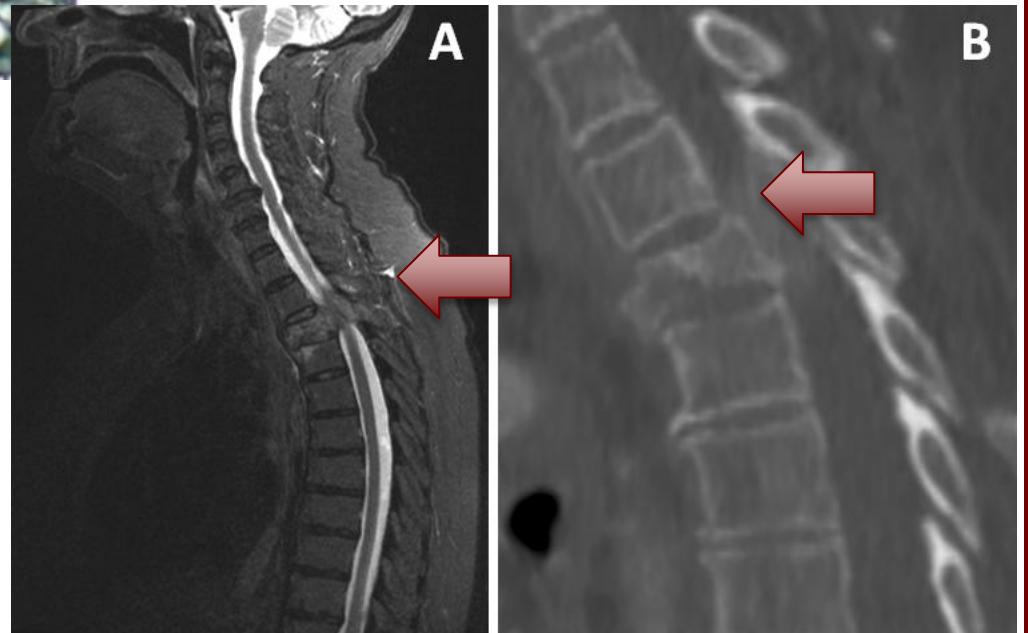
- Mecanismo de acción: necrosis de la célula tumoral → esclerosis → alivio de la sintomatología dolorosa
- RT externa consigue un alivio del dolor en el 80-90 % de los pacientes, y en el 55-60 % de ellos el efecto se mantiene durante al menos un año
- RT se administra sobre el hueso afectado con márgenes variables en función de la localización de la lesión y del tipo de tumor
- Distintos esquemas de tratamiento (15 fracciones de 275 cGy, 15 fracciones de 300 cGy, 10 fracciones de 300 cGy, 5 fracciones de 400 cGy, 5 fracciones de 500 cGy) e incluso en función de la localización una única sesión de 8 Gy (con alivio hasta en el 70 % del grupo estudiado) → NO diferencias significativas en el control del dolor, aunque a largo plazo los esquemas de tratamientos prolongados pueden ser mas eficaces (tasas de retratamiento)

Compresión medular: anatomía



Tumor Metastático

Compresión medular: radiología



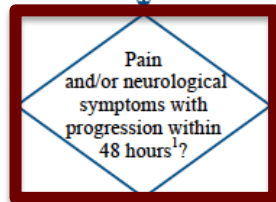
Compresión medular: algoritmo de manejo

Spinal Cord Compression Management in Cancer Patients

This practice algorithm has been specifically developed for MD Anderson using a multidisciplinary approach and taking into consideration circumstances particular to MD Anderson, including the following: MD Anderson's specific patient population; MD Anderson's services and structure; and MD Anderson's clinical information. Moreover, this algorithm is not intended to replace the independent medical or professional judgment of physicians or other health care providers. This algorithm should not be used to treat pregnant women.

PATIENT PRESENTATION

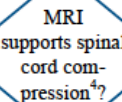
Suspected spinal cord compression (severe pain or abnormal neurology, or incidental finding on MRI; not intended for traumatic injuries. If in emergency center, triage patient as emergent.)



Emergent treatment as follows:

- Dexamethasone² 10 mg STAT followed by 16 mg daily in divided doses (taper over 2 weeks)
- Obtain urgent MRI³ of entire spine without contrast (to be reviewed by Radiologist while patient in MRI to evaluate for addition of contrast)
- Consider bed rest (no walking)
- If cervical spine lesions suspected place patient in Philadelphia Collar
- Baseline neurological exam followed by serial neurological exams after steroid treatment

- Consider Dexamethasone² 10 mg followed by 16 mg daily in divided doses (taper over 2 weeks)
- Obtain MRI³ of entire spine without contrast during this encounter (to be reviewed by Radiologist while patient in MRI to evaluate for addition of contrast)



Attending physician initiates discussions to determine appropriate treatment (considering spine stability, extent of disease, performance status, prognosis) with:

- Patient
- Primary physician regarding prognosis
- If neurological deficits: emergent Neurosurgical Consult and Radiotherapy Consult
- If suspected spinal instability: emergent Neurosurgical consult
- If patient neurologically intact: admit for further evaluation by primary service and notify Radiation Oncology and Neurosurgery of patient status and consult
- If question whether signs and symptoms correlate with MRI: consider Neurology Consult
- Consider Pain Consult if clinically indicated
- Consider Infectious Disease Consult if clinically indicated

- Further work-up by treating physician
- Notify Neurosurgery if suspected spinal instability

Tissue diagnosis if clinically indicated

Chemosensitive disease?

Yes

No

Primary team to treat with chemotherapy⁵

Surgery appropriate?

Yes

No

Radiation therapy appropriate⁶?

Yes

No

Surgery

Radiation Therapy

- Post-treatment follow up
- Re-evaluate symptoms and determine further treatment

- Reconsider neurosurgery
- Palliative care for symptom control

¹ Consider use of Frankel Classification to assist with patient's current status (see Appendix A)

² Use of steroids in undiagnosed lymphomas is not recommended

³ CT scan if not eligible for MRI

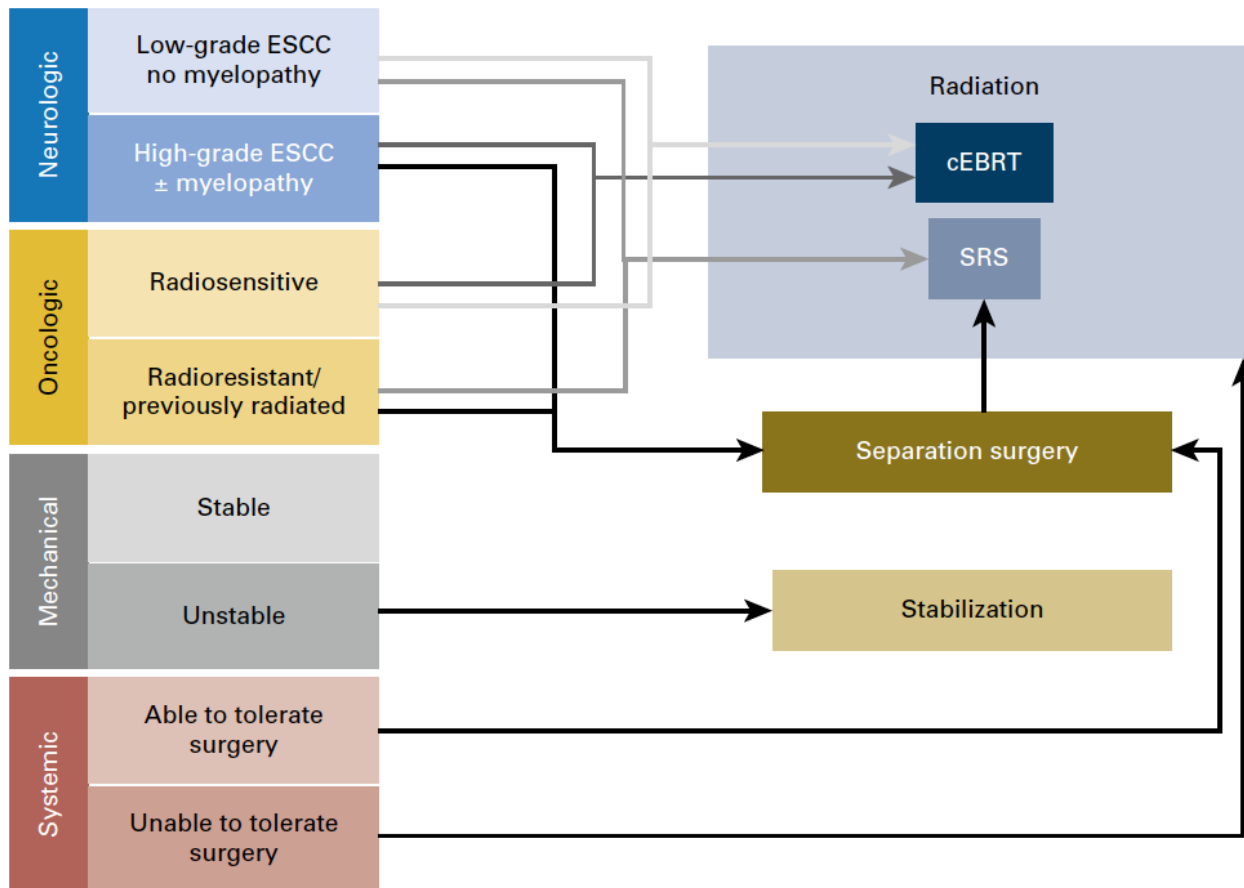
⁴ Consider use of ESCC Radiographic Classification for cord compression assessment (see Appendix B)

⁵ In instances where patient is already receiving chemotherapy the oncologist will advise on whether treatment should be continued/discontinued/delayed

⁶ Consider radiosensitivity of tumor

Copyright 2015 The University of Texas MD Anderson Cancer Center

Compresión medular: algoritmo de manejo



Drug	Initial Dose
Opioids	
Morphine*	
Immediate release	7.5-15 mg orally every 3 hours as needed or 2-4 mg intravenously every 2 hours as needed
Sustained release†	15 mg orally every 8-12 hours
Oxycodone*	
Immediate release	5-10 mg orally every 3 hours as needed
Sustained release†	10 mg orally every 8-12 hours
Hydromorphone*	
Immediate release	2-4 mg orally every 3 hours as needed or 0.4-0.8 mg intravenously every 2 hours as needed
Fentanyl*	
Sustained release†	12 µg/h transdermally every 72 hours
Neuropathic pain adjuvants	
Dexamethasone	10 mg orally or intravenous load, then 4-6 mg orally or intravenously every 6 hours
Gabapentin*	100 mg orally twice daily; 300 mg at bedtime
Pregabalin*	75 mg orally twice daily
Amitriptyline	10-25 mg orally at bedtime
Nortriptyline	10-25 mg orally at bedtime
Bone pain adjuvants	
Zoledronic acid†	4 mg intravenously every 3-4 weeks
Pamidronate‡	90 mg intravenously every 3-4 weeks
Acetaminophen§	1,000 mg orally every 8 hours
Bowel regimen medications	
Senna	1-2 tablets twice daily
Polyethylene glycol	17 g one to two times daily
Bisacodyl suppository	Daily as needed

Table 2. Spine Instability Neoplastic Score		
Element	Score	
Location		
Junctional (occiput-C2, C7-T2, T11-L1, L5-S1)	3	
Mobile spine (C3-C6, L2-L4)	2	
Semirigid spine (T3-T10)	1	
Rigid spine (S2-S5)	0	
Pain with recumbency and/or movement of spine		
Yes	3	
Occasional, but not mechanical	1	
No	0	
Bone lesion		
Lytic	2	
Mixed (lytic and blastic)	1	
Blastic	0	
Radiographic spinal alignment		
Subluxation or translation present	4	
De novo deformity (kyphosis or scoliosis)	2	
Normal alignment	0	
Vertebral body collapse		
> 50%	3	
< 50%	2	
No collapse, with > 50% of body involved	1	
None	0	
Involvement of posterolateral spinal elements (facet, pedicle, or costovertebral joint fracture or replacement with tumor)		
Bilateral	3	
Unilateral	1	
None of the above	0	
Total score		
Stable	0-6	
Indeterminate	7-12	
Unstable	13-18	

Tratamiento de las Mtx óseas

CIRUGÍA

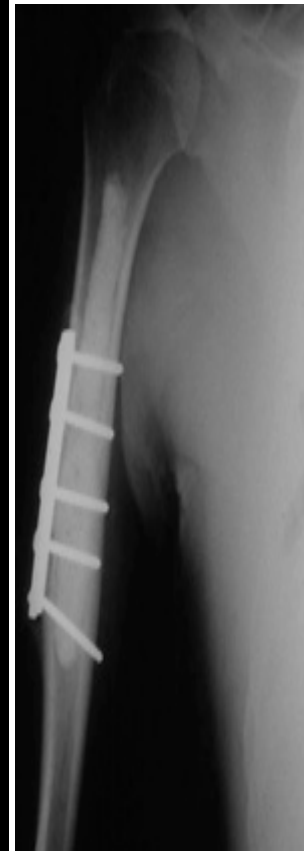
Corporectomía vertebral lumbar



Tratamiento de las Mtx óseas

CIRUGÍA

Ejemplos de fracturas de huesos largos

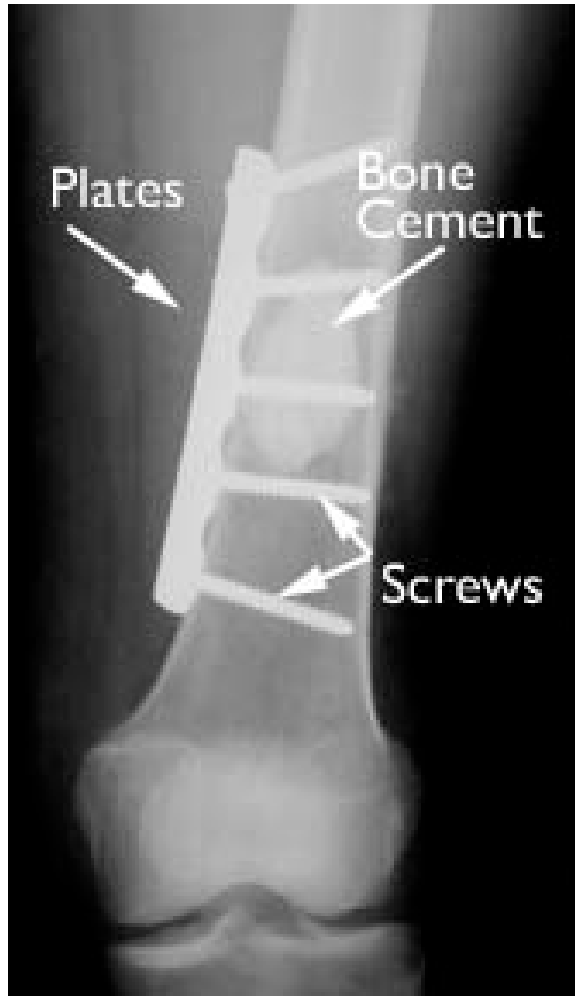


Aunque la cirugía para extirpar un **tumor primario** del hueso (originado en el hueso) a menudo se lleva a cabo para tratar y curar el cáncer, el objetivo de tratar quirúrgicamente una **metástasis** en los huesos consiste en aliviar los síntomas y/o estabilizar el hueso

Tratamiento de las Mtx óseas

CIRUGÍA

Fijaciones de fracturas de huesos largos



Tratamiento de las Mtx óseas

CIRUGÍA

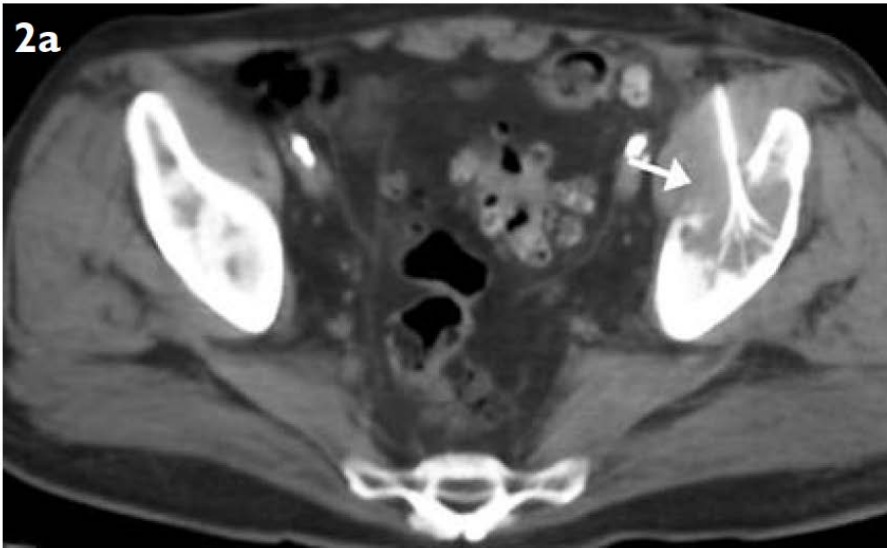
Fijaciones de Mtx de huesos largos



- En una operación se pueden colocar tornillos, varillas, alfileres, placas, armazones u otros dispositivos para estabilizar el hueso y ayudar a prevenir fracturas
- Si el hueso ya está fracturado, la cirugía puede a menudo aliviar rápidamente el dolor y ayudar al paciente a regresar a sus actividades habituales.

Tratamiento de las Mtx óseas

ABLACIÓN



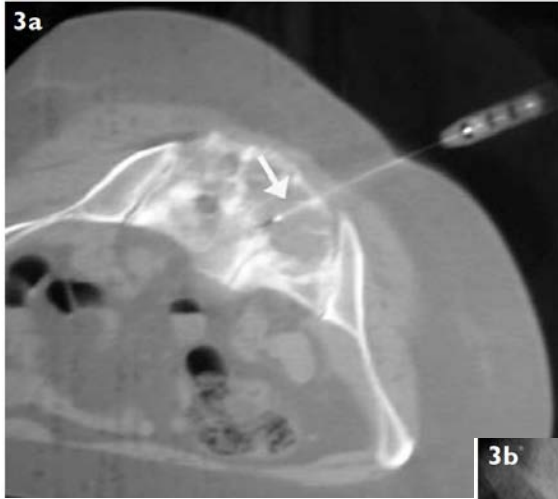
- A la colocación de una aguja o una sonda directamente en un tumor y el uso de calor, frío, o un químico para destruirlo se le llama *ablación*
- *Ablación por radiofrecuencia* (RFA) utiliza una aguja que transporta una corriente eléctrica



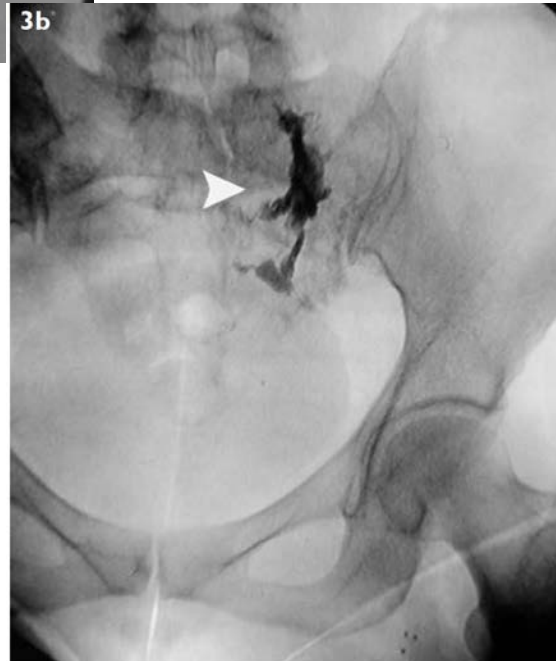
Ca. renal

Tratamiento de las Mtx óseas

ABLACIÓN



Adenocarcinoma



- *Crioablación*, se coloca una sonda muy fría en el tumor para congelarlo, lo que destruye las células cancerosas
- Otros métodos utilizan calor (*termoterapia intersticial inducida por láser*) o alcohol para destruir las células
- Una vez se destruye el tejido canceroso, el espacio que queda se puede llenar con un cemento óseo

Tratamiento de las Mtx óseas

CEMENTACIÓN



- Inyecciones de un cemento o pegamento óseo de rápida acción llamado polimetilmetacrilato o PMMA para fortalecer y estabilizar un hueso que ayuda a estabilizar el hueso y a aliviar el dolor
 - Cuando el PMMA se inyecta en un hueso vertebral se le llama *vertebroplastía* o *kifoplastía*.
 - Cuando se inyecta el pegamento para fortalecer los huesos que no sean los de la columna vertebral, se le llama *cementoplastía*
- A veces, el pegamento se usa junto con la cirugía, la radiación, la ablación por radiofrecuencia, u otros tratamientos, dependiendo de la situación médica del paciente

Tratamiento médico de las Mtx óseas

Objetivos en el tratamiento médico de las metástasis óseas

- ↓ Eventos relacionados con el esqueleto (EREs):
 - Fractura patológica***
 - Necesidad de RDT ósea
 - Necesidad de cirugía ortopédica
 - Compresión medular
 - Hipercalcemia (av paraneoplásica sin mtx óseas)
- Control dolor (QoL)
- Efecto antitumoral?

Tratamiento médico de las Mtx óseas

Los EREs tienen asociadas importantes complicaciones



Fractura
patológica

Tiempo de curación extendido
Reducción de la supervivencia^{1,2}
Pérdida de movilidad
Necesidad de atención/residencia (especialmente fractura de cadera)³



Radiación ósea

Potencial de "brotes de dolor" después de la terapia⁴
Mielosupresión⁵
Visitas repetidas para tratar la compresión de la medula espinal⁶



Cirugía ósea

Estancia hospitalaria
Mortalidad hospitalaria de ~8%⁷
Altas tasas de complicaciones quirúrgicas^{7,8}
Alto índice de fracaso; incapacidad para restaurar la función⁷



Compresión de
medula espinal

Dolor insoportable⁸
Necesidad de medicación esteroideal⁸
Visitas repetidas de radioterapia⁶
Paraparesia o paraplejia irreversibles⁸
Pérdida de la continencia⁸

1. Gainor BJ, Buchert P. Clin Orthopaed Rel Res 1983;178:297-302; 2. Saad F et al. Cancer 2007;110:1860-7; 3. Poór G, et al. Osteoporos Int 1995;5:419-26; 4. Loblaw DA, et al. Support Care Cancer 2007;15:451-5; 5. Hellman RS, Krasnow AZ. J Palliat Med 1998;1:277-83; 6. Maranzano E, et al. Tumori 2003;89:469-75; 7. Katzer A, et al. Arch Orthop Trauma Surg 2002;122:251-8; 8. Loblaw DA, et al. J Clin Oncol 2005;23:2028-3.

Tratamiento médico de las Mtx óseas

Los EREs tienen asociadas importantes consecuencias

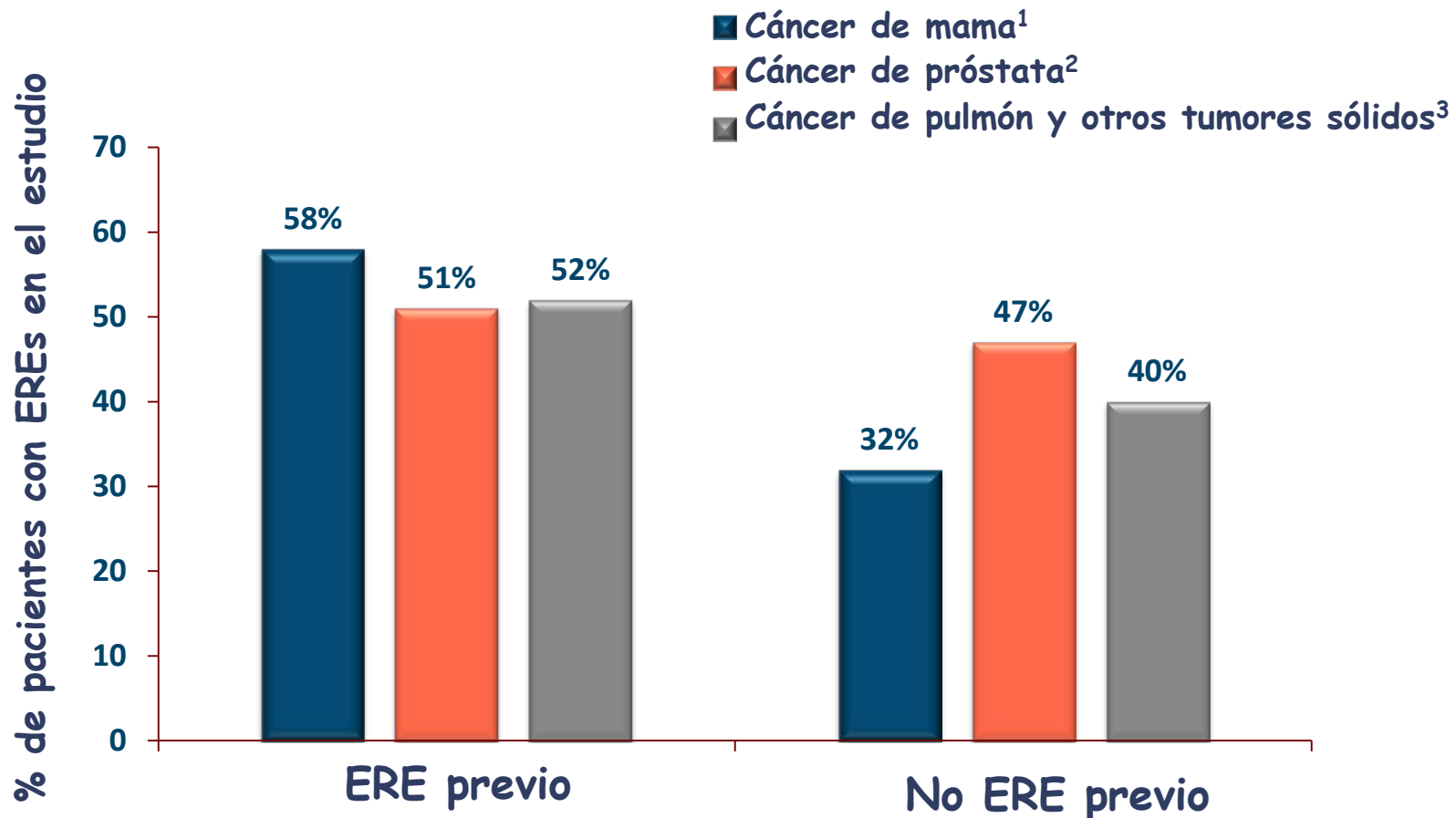


EREs, eventos relacionados con el esqueleto.

Coleman RE. Cancer Treat Rev. 2001;27(3):165-176. Coleman RE. Oncologist. 2004;9(Suppl 4):14-27. Lipton A. Support Cancer Ther. 2007;4(2):92-100. Yong M, Jensen AO, Jacobsen JB, et al. Breast Cancer Res Treat. 2011 Sep;129(2):495-503. Nørgaard M, Jensen AO, Jacobsen JB, et al. J Urol. 2010;184(1):162-167. Cleeland CS, Portenoy RK, Rue M, et al. Annals of Oncology 2005;16:972-980. Hechmati G, Cure S, Gouépo A, et al. ISPOR 14th Annual European Congress, Madrid, Spain, 5-8 November 2011. PCN115. http://www.ispor.org/research_pdfs/39/pdf/files/PCN115.pdf. Fecha de acceso: 21 de noviembre de 2011. Janjan NA, Payne R, Gillis T, et al. J Pain Symptom Manage. 1998;16(3):171-178. Weinfurt K. P., Li Y, Castel L. D., et al. Annals of Oncology 2005;16: 579-584. 19. Loblaw DA, Perry J, Chambers A et al. J Clin Oncol 2005;23:2028-2037.

Tratamiento médico de las Mtx óseas

Un ERE previo aumenta el riesgo de EREs posteriores



EREs, eventos relacionados con el esqueleto.

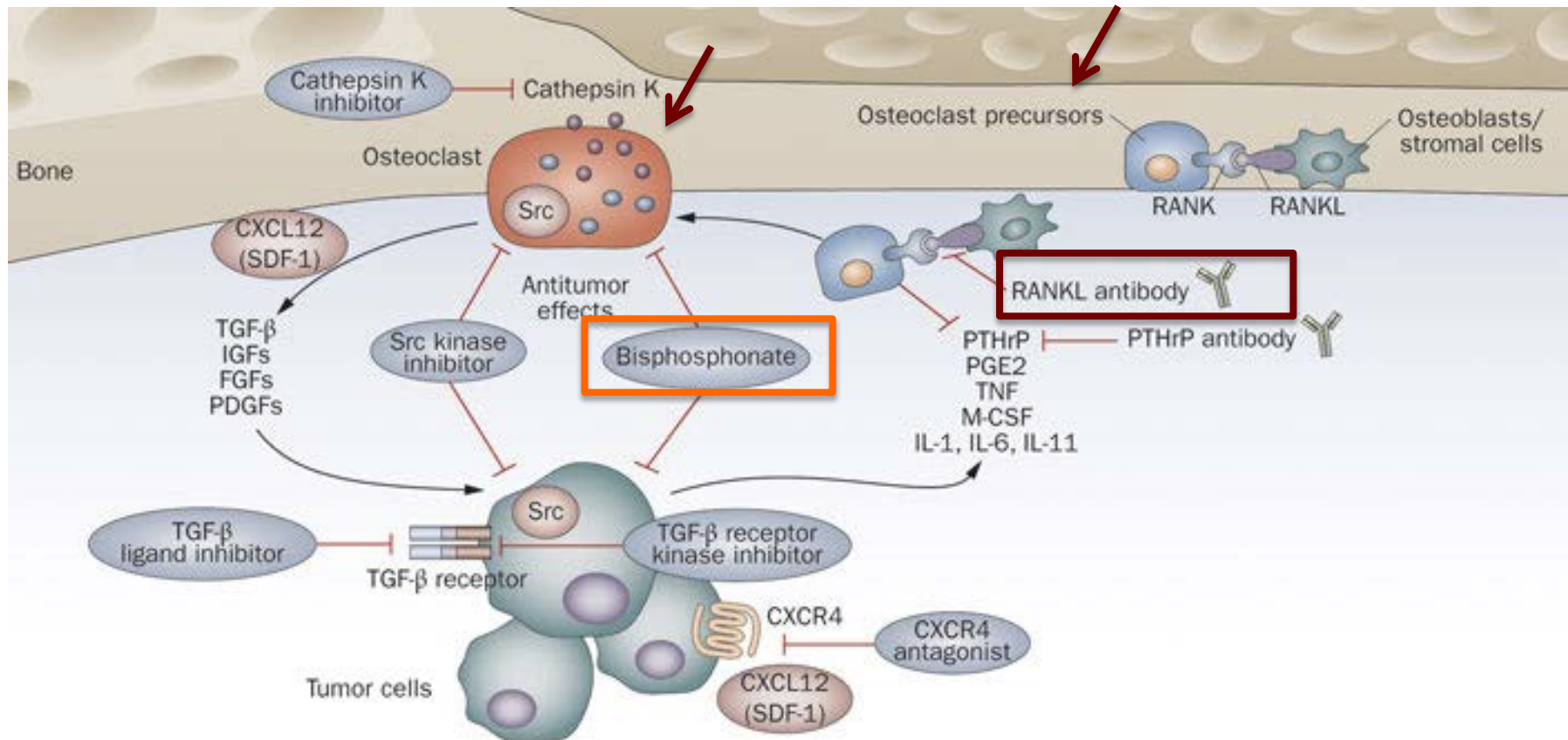
1. Kaminski M, et al. Poster presented at: ASCO Annual Meeting. June 5-8, 2004; New Orleans, LA. Abstract 857;

2. Saad F, et al. Clin Genitourin Cancer 2007;5:390-6;

3. Hirsh V, et al. Clin Lung Cancer 2004;6:170-4.

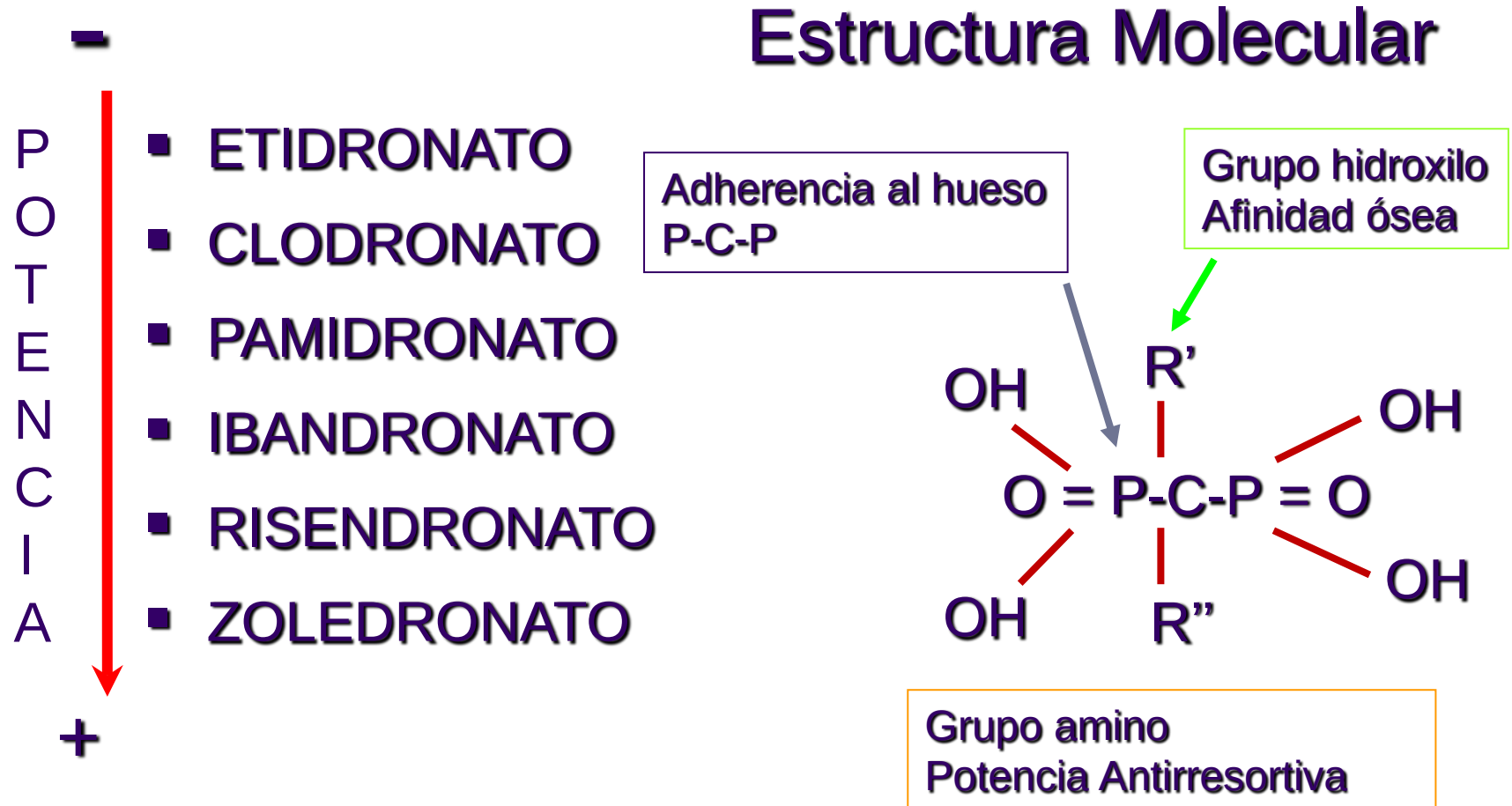
Terapias anti-resortivas (dirigidas al hueso)

Terapia Dirigida al Hueso

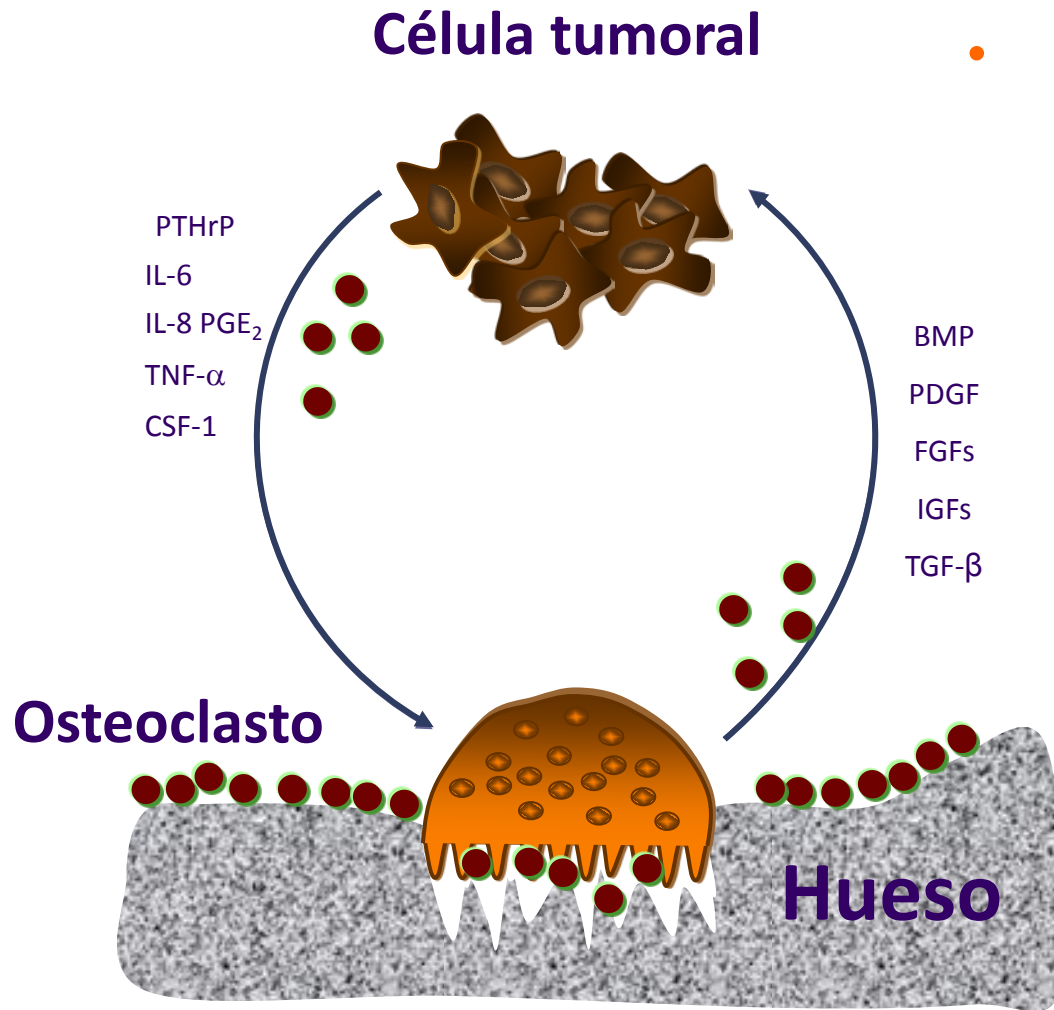


- **Bisfosfonatos** se intercalan en el hueso e inhiben la capacidad resortiva ósea de los osteoclastos
- **Denosumab** se une a RANKL evitando la activación de su receptor (RANK) en la superficie de los osteoclastos y sus precursores. El bloqueo de la interacción RANKL/RANK inhibe la formación de osteoclastos, su función y supervivencia, disminuye la resorción ósea y aumenta la masa ósea y la fuerza tanto del hueso cortical como trabecular

Desarrollo clínico de los bisfosfonatos

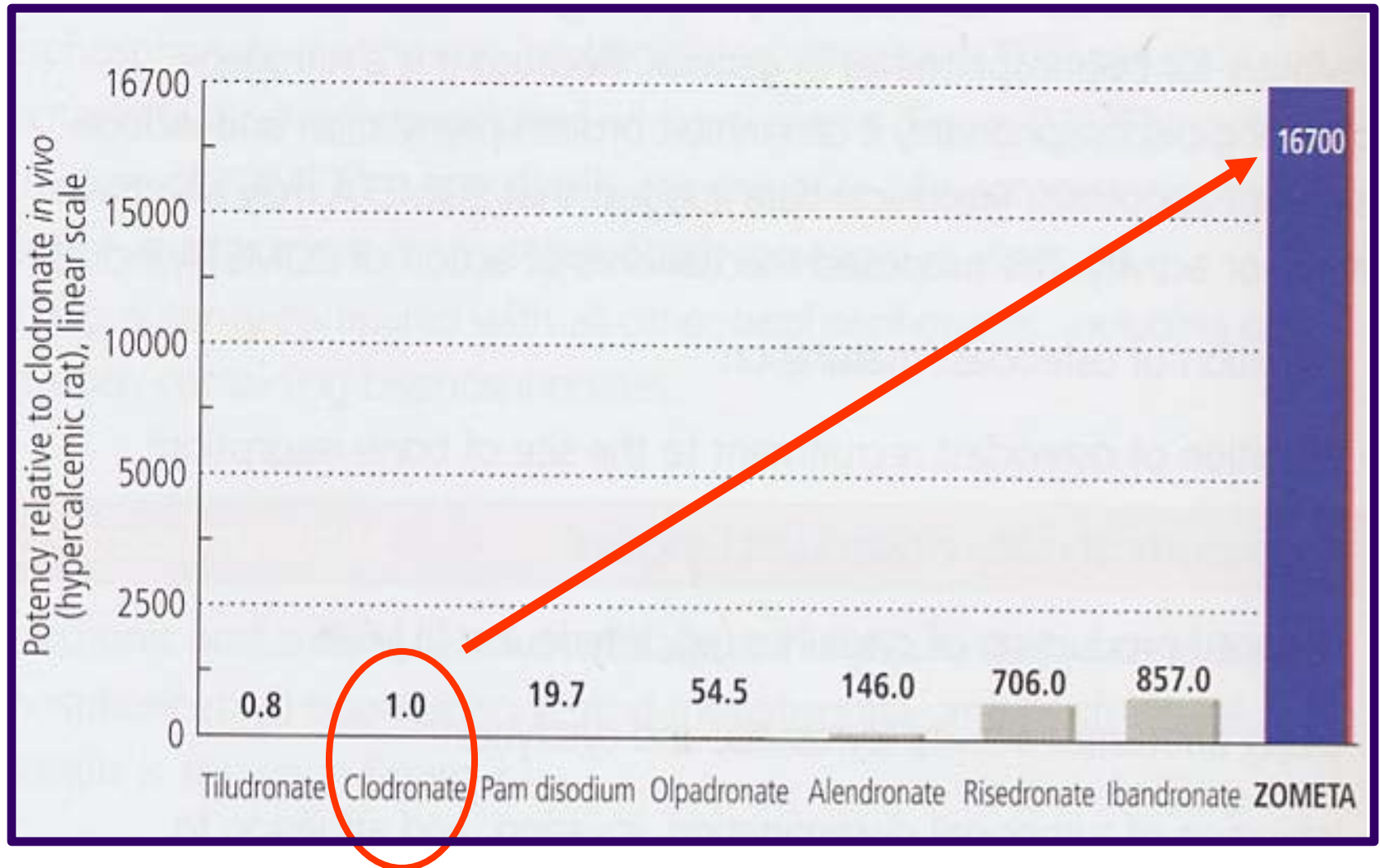


Efecto de los bifosfonatos sobre el círculo vicioso de destrucción ósea



- Inhibición de la actividad de los osteoclastos
- Reducción de la secreción de PTHrP y otros péptidos
- Reducción del crecimiento tumoral
- Reducción de la resorción ósea

Desarrollo clínico de los bisfosfonatos

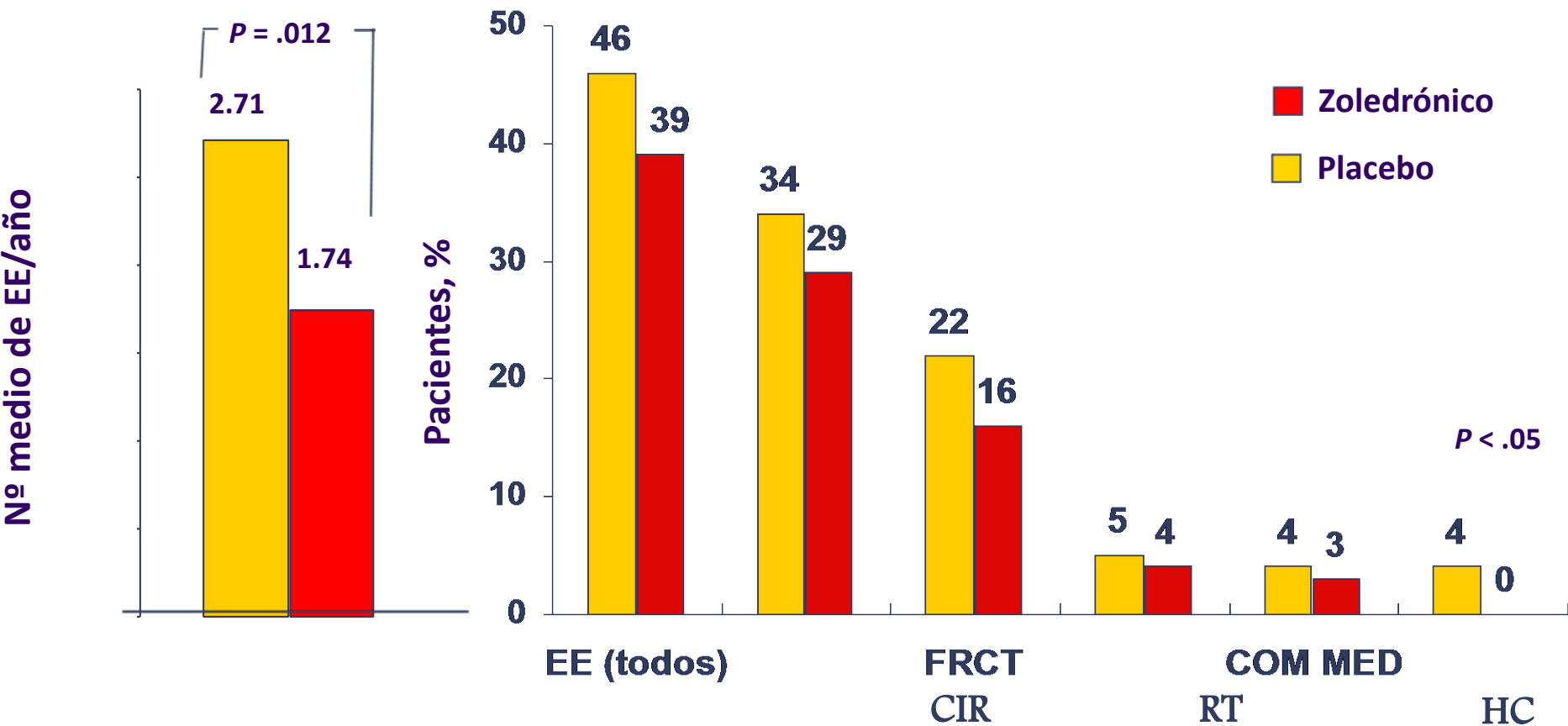


BISFOSFONATOS: estudios vs placebo en Mtx óseas

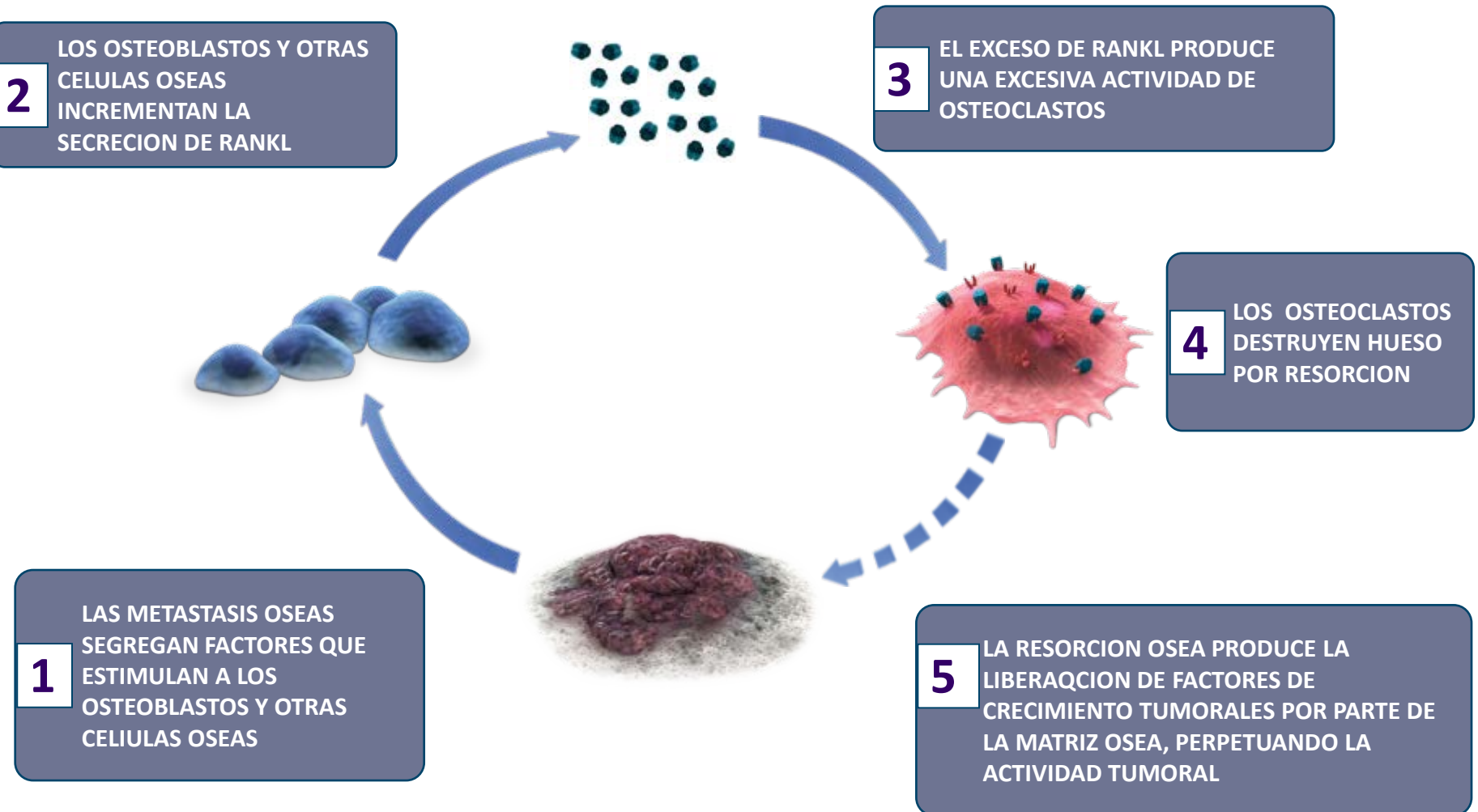
AUTOR	N	Fármaco	Evento (%)	P	Mediana al evento (meses)	P
Hortobagyi	382	Pamidronato iv	50 vs 70	<0,001	14 vs 7	<0,001
Theriault	372	Pamidronato iv	56 vs 67	0,049	14 vs 7	0,049
Hultborn	404	Pamidronato iv	ND	ND	12 vs 8	0,006
Kohno	227	Zoledrónico iv	31 vs 52	0,001	14 vs 7	0,004
Body	312	Ibandronato iv	62 vs 51	0,052	13 vs 8	0,018
Kristensen	100	Clodronato vo	29 vs 41	ND	ND	0,015

Acido zoledronico vs placebo en tumores solidos

- ~60% de los pacientes tenían cáncer de pulmon



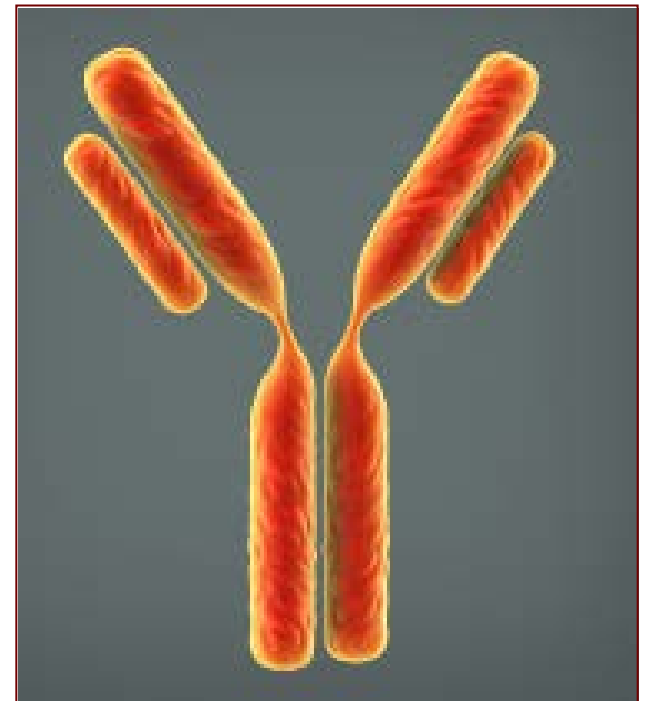
El ligando de RANK (RANKL) y las metastasis oseas



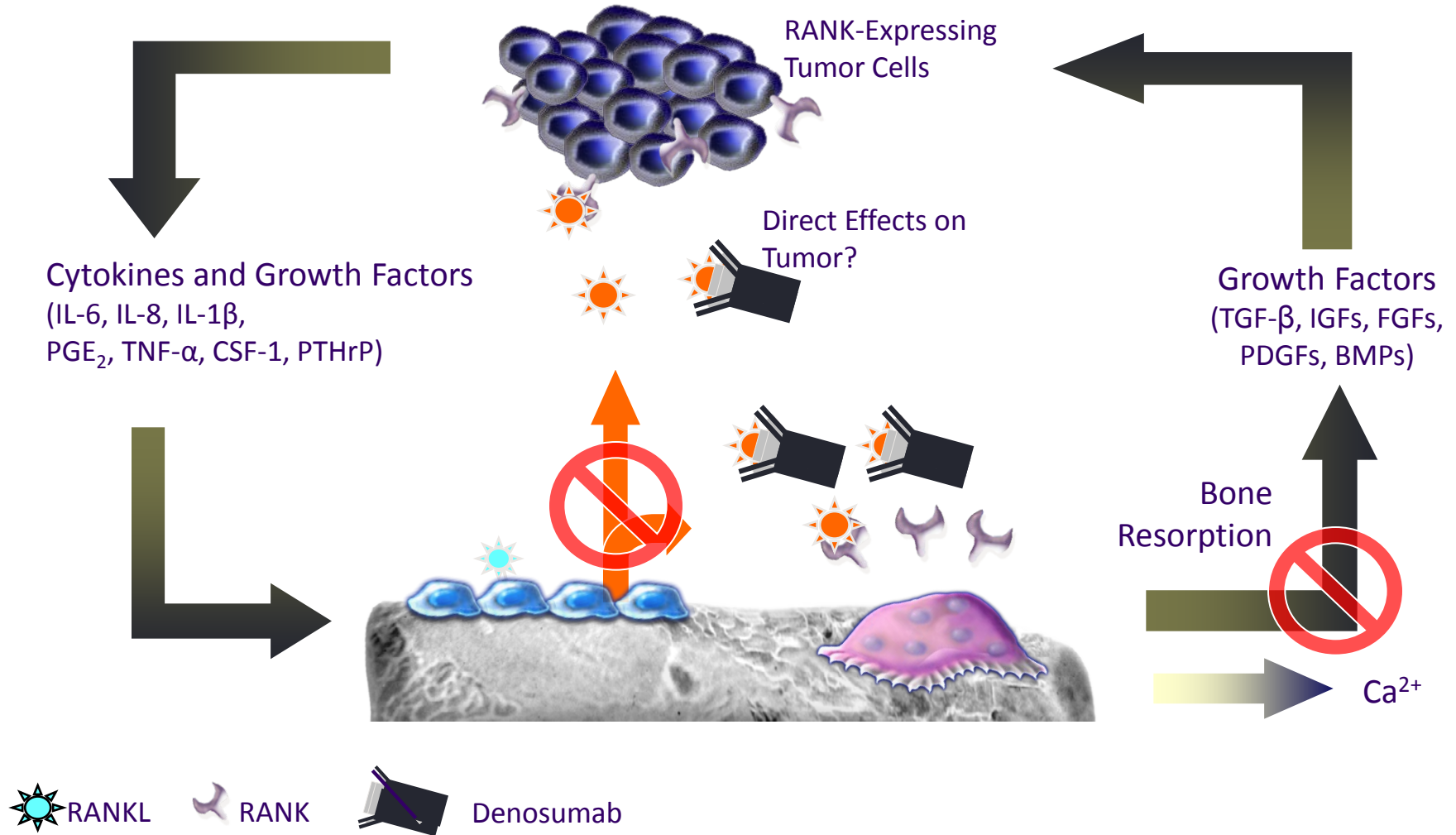
DENOSUMAB

- Anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el ligando de RANK, de gran afinidad y especificidad ^{1,2}

	Prolia® (denosumab) ²	XGEVA™ (denosumab)
Dose	60 mg SC	120 mg SC
Regimen	Every 6 months	Every 4 weeks
Indication(s)	Treatment of bone loss associated with hormone ablation in men with prostate cancer at increased risk of fractures Treatment of osteoporosis in postmenopausal women at increased risk of fractures	Approved for prevention of SREs in patients with bone metastases from solid tumors



Mecanismos potenciales de acción de Denosumab



Denosumab en CMM con Mtx Óseas (fase III)

Diseño y Objetivos

International, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study

Key inclusion criteria:

- Patients aged ≥ 18 years with
- Histologically or cytologically confirmed breast adenocarcinoma
- Evidence of 1 or more bone metastases
- Adequate organ function
- ECOG PS 0, 1, or 2

Key exclusion criteria:

- Current or prior IV bisphosphonate treatment

R
A
N
D
O
M
I
Z
A
T
I
O
N

Denosumab 120 mg SC and
Placebo IV* every 4 weeks
(n=1026)

Zoledronic acid 4 mg IV* and
Placebo SC every 4 weeks
(n=1020)

Recommended: Daily supplementation
with calcium (≥ 500 mg) and vitamin D
(≥ 400 U)

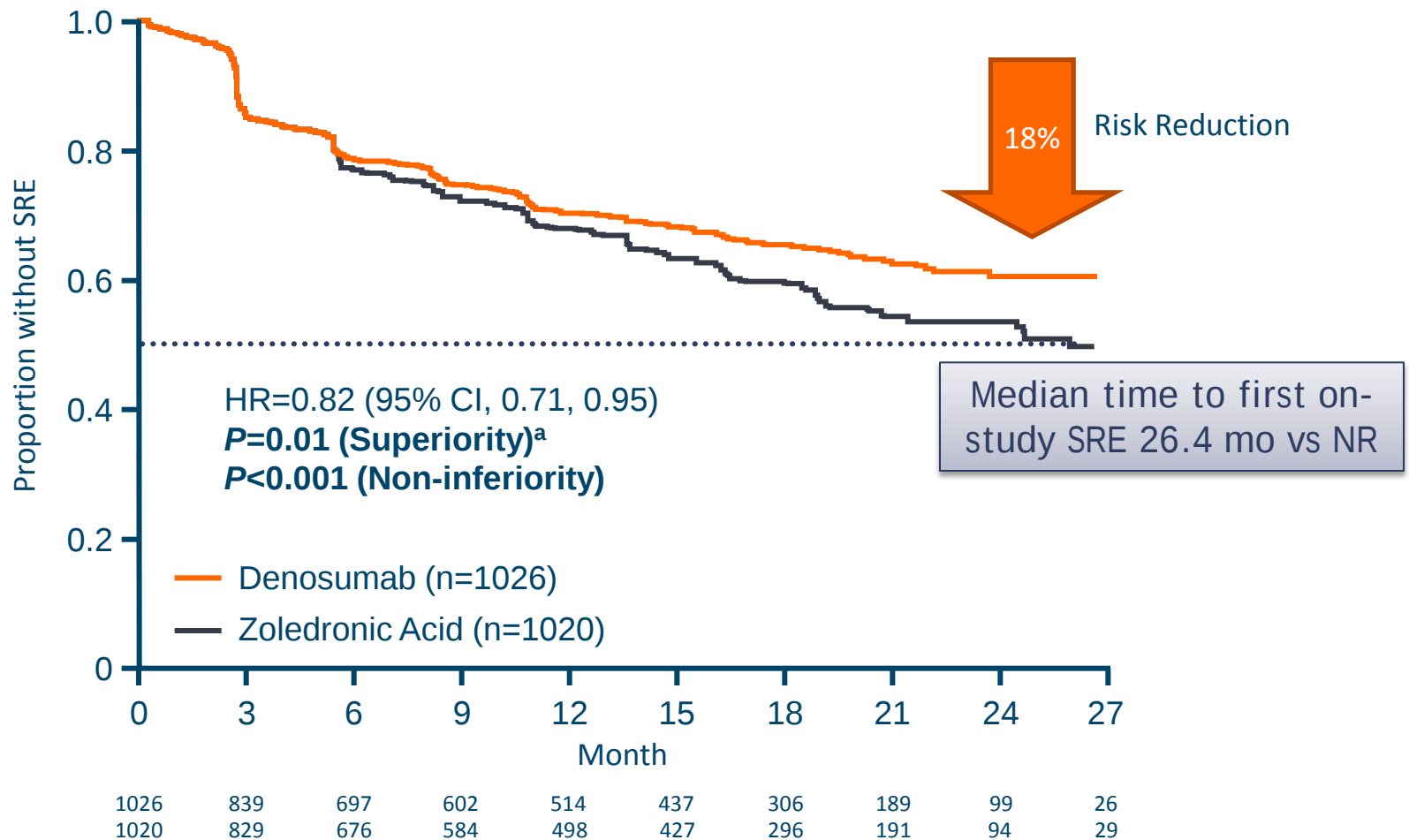
E
N
D
O
F
S
T
U
D
Y

**Primary Endpoint: Time to first on-study skeletal-related event (SRE)
(Non-inferiority)**

Secondary : Time to first on-study SRE (Superiority), time to first and subsequent on-study SRE(s) (Superiority)

Denosumab en CMM con Mtx Óseas (fase III)

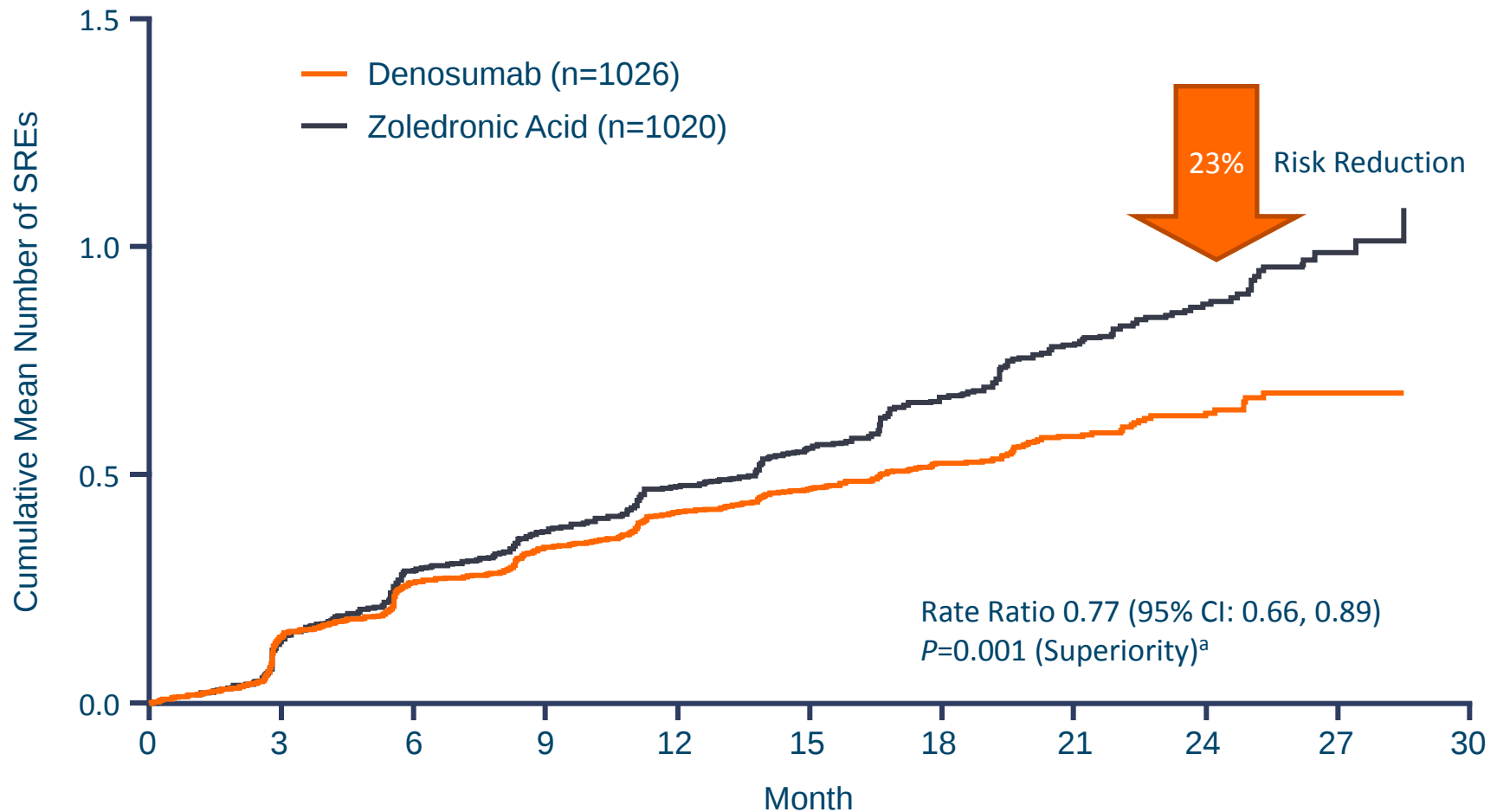
Objetivo principal: tiempo al primer ERE en estudio



^aAdjusted for multiplicity

Denosumab en CMM con Mtx Óseas (fase III)

Tiempo a siguientes EREs

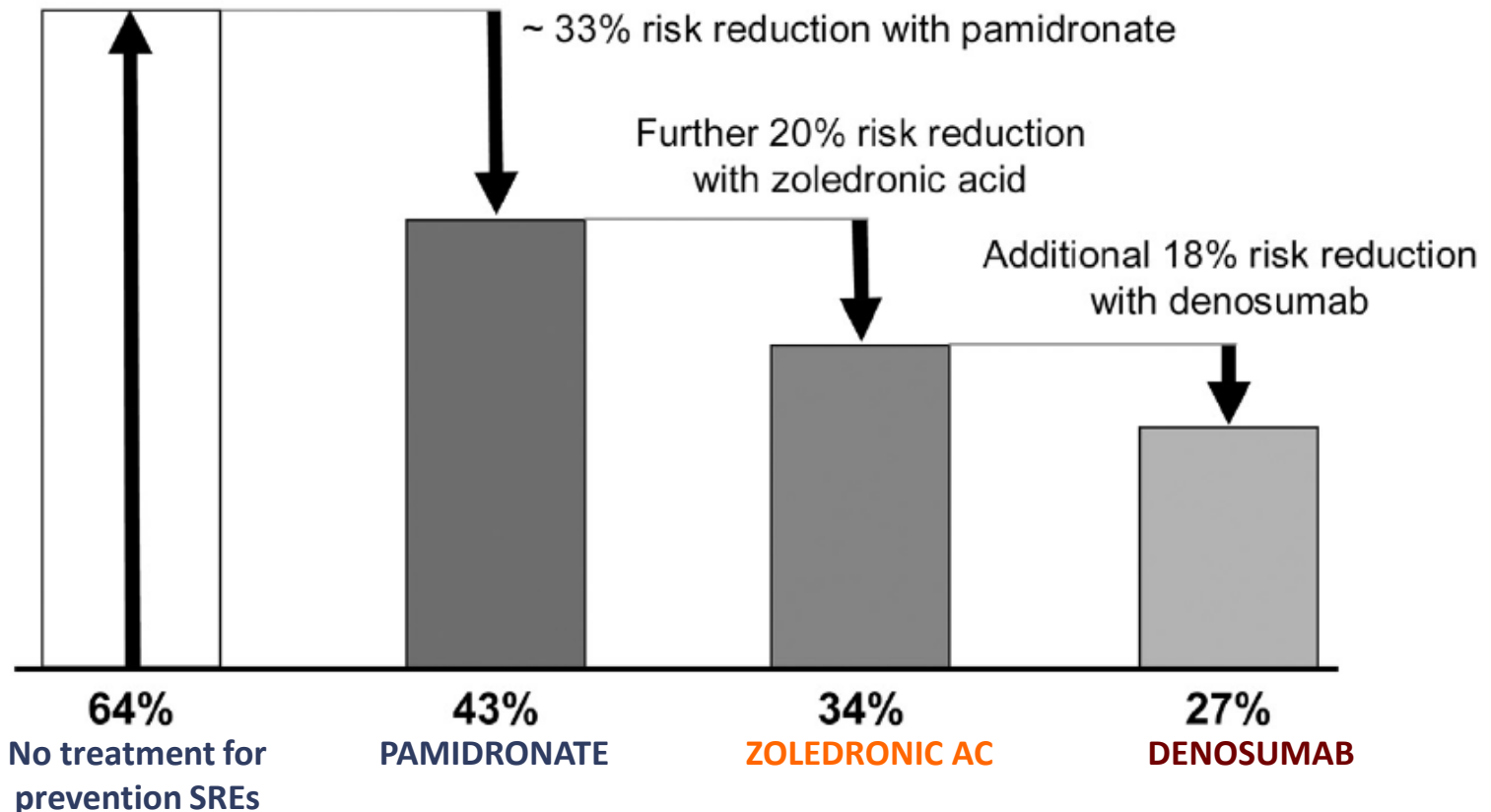


^aAdjusted for multiplicity

Denosumab en CMM con Mtx Óseas (fase III)

Incremento en el beneficio en tanto reducción de EREs en pacientes con CM con terapias antiresortivas

64% risk of skeletal complication
with no bisphosphonates at 2 years

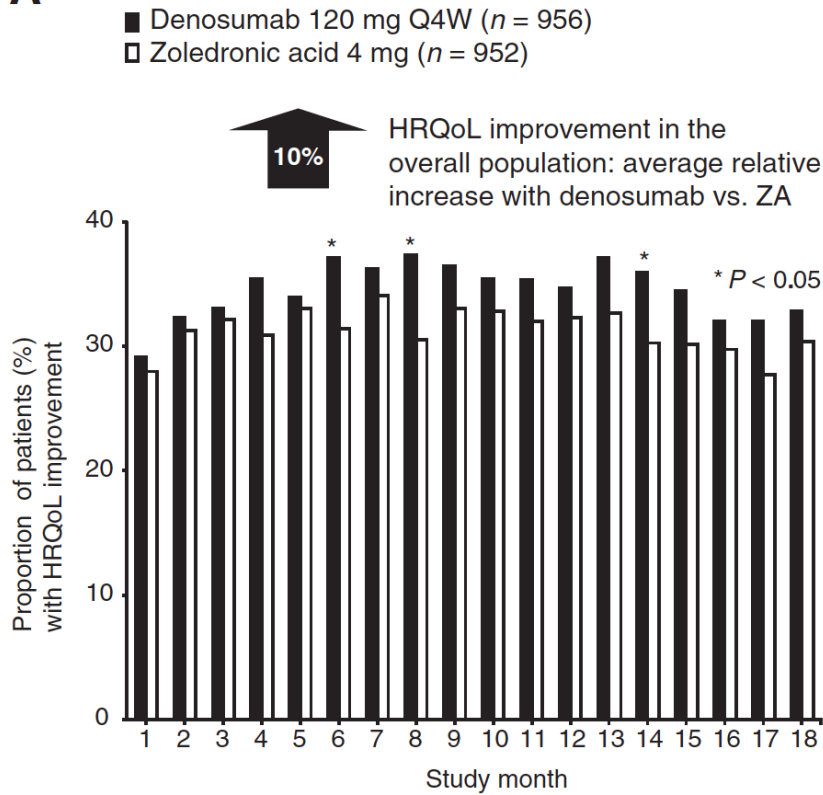


Denosumab en CMM con Mtx Óseas (fase III)

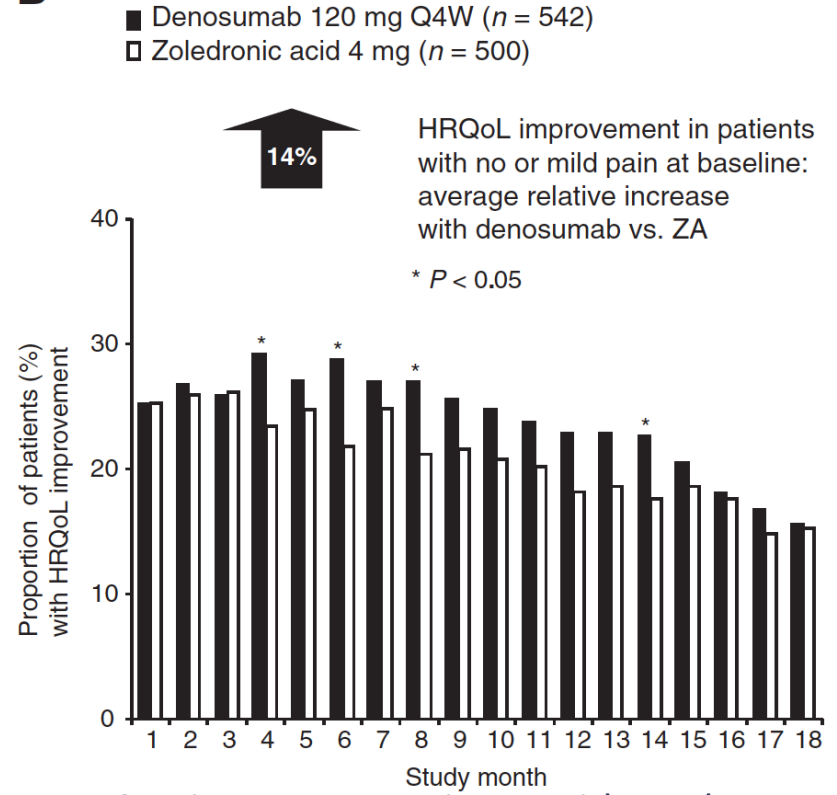
Cambios en calidad de vida

Positive effect of denosumab treatment on HRQoL observed regardless of pain severity at baseline

A



B

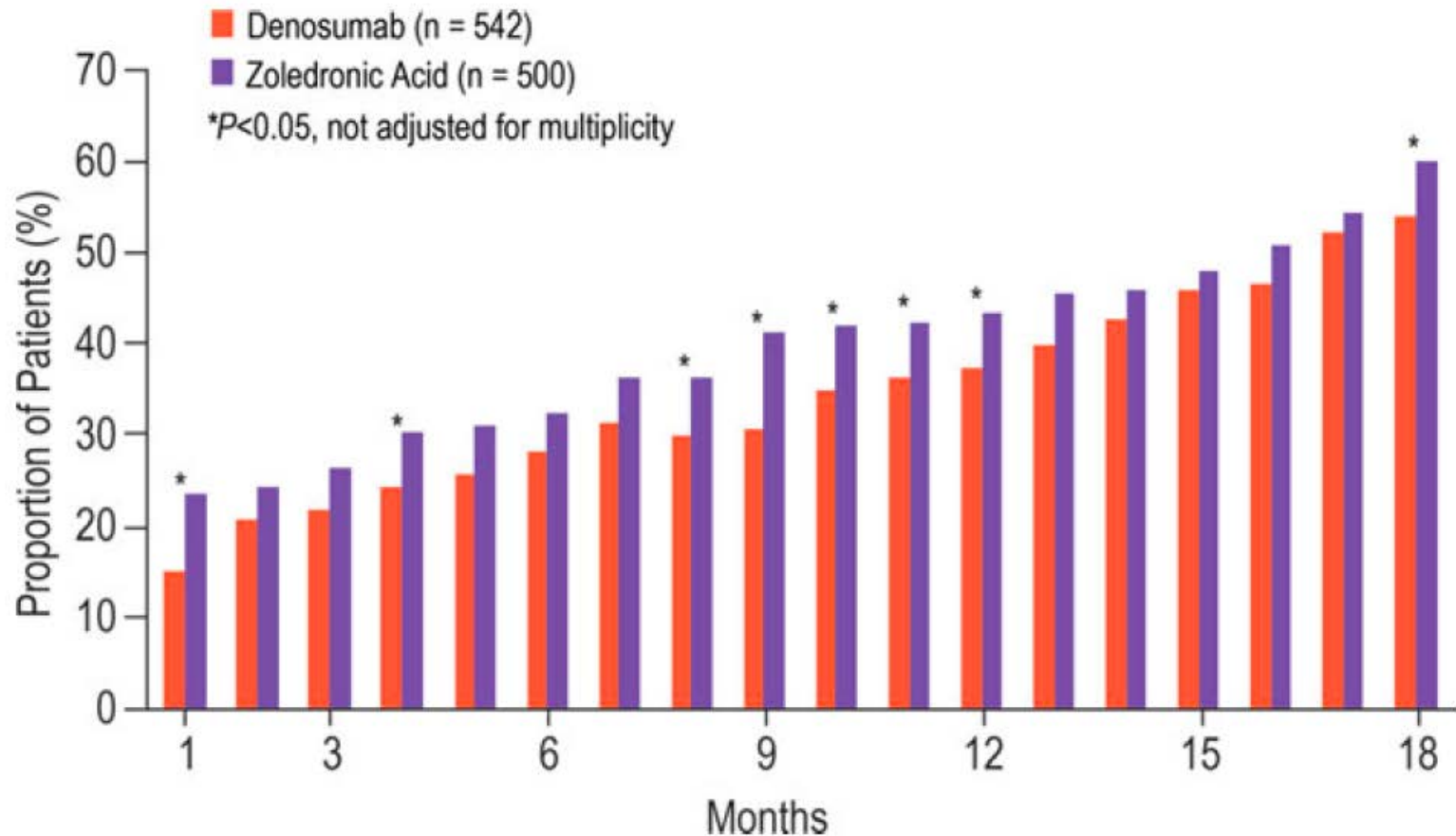


- HRQoL improvement in pts with moderate or severe pain at baseline (BPI-SF score 5-10) was 9% greater with denosumab vs ZA

Denosumab en CMM con Mtx Óseas (fase III)

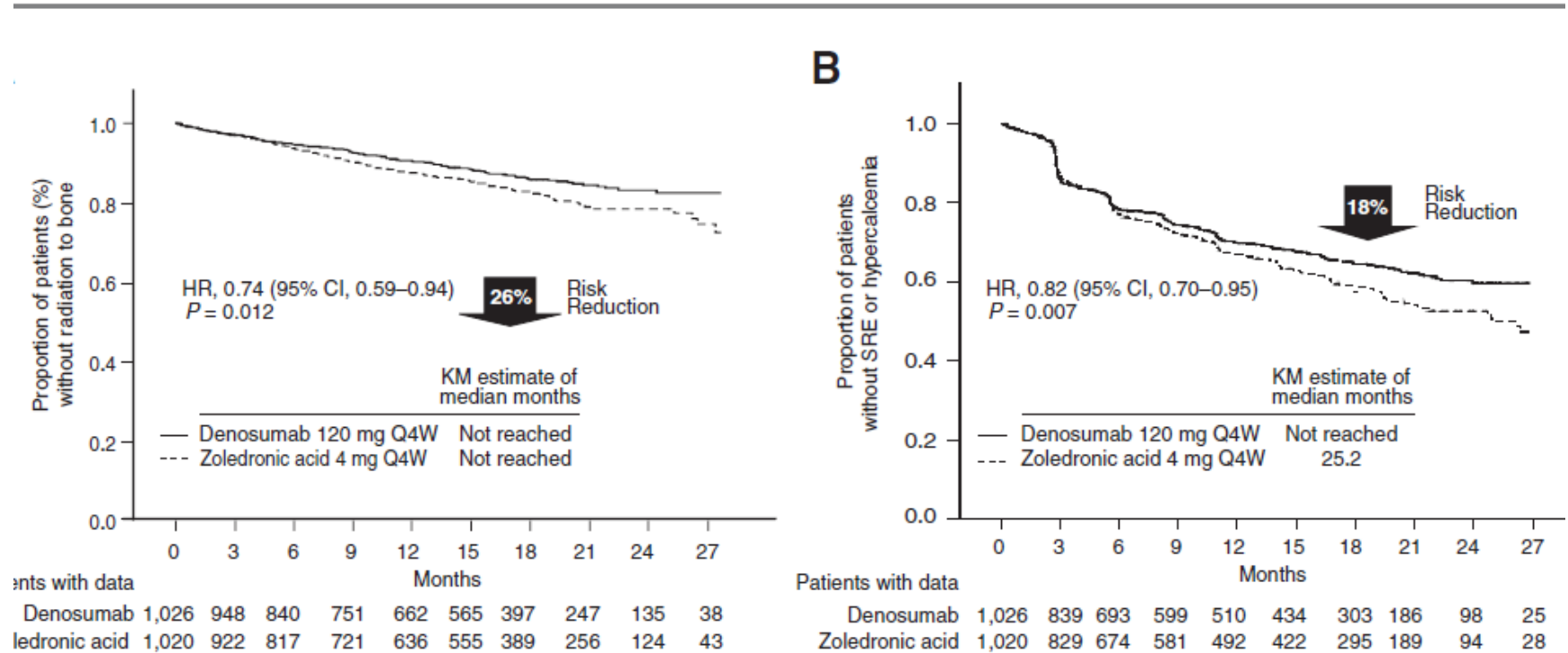
Prevención del dolor de acuerdo a la proporción de pacientes que cambian de no dolor /leve basal a moderado/severo durante el estudio

- Pts with worsening pain increased from 19% at mo 1 to 57% at mo 18 among all patients with 4-mo delay in median time to pain worsening with denosumab vs ZA



Denosumab en CMM con Mtx Óseas (fase III)

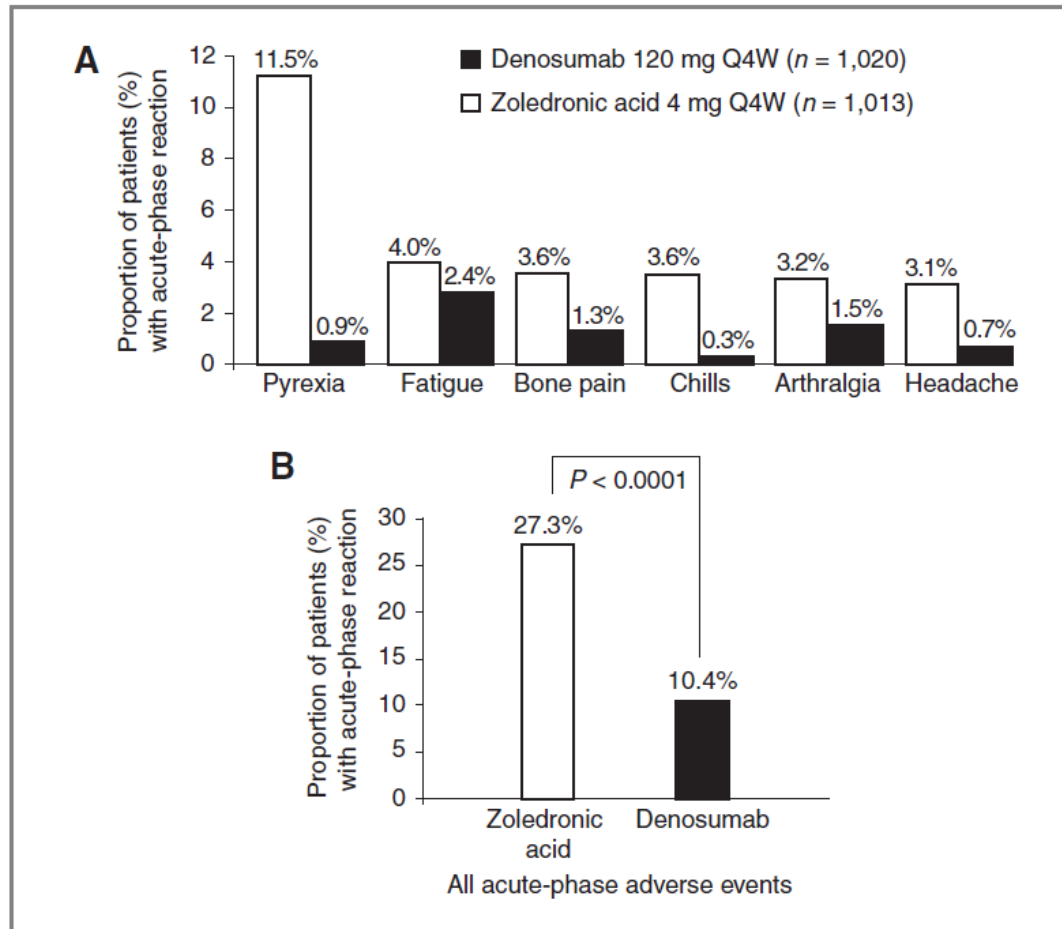
Reducción de necesidad de RT y otros EREs



2. Time to first on-study radiation to bone (A) and time to first on-study SRE or hypercalcemia of malignancy (B). KM, Kaplan–Meier; Q4W weeks.

Denosumab en CMM con Mtx Óseas (fase III)

Eventos adversos



Estudio de fase III de denosumab vs ácido zoledrónico en pacientes con CPRC con metástasis óseas

Estudio 103

Reclutados
N = 1904

Criterios de inclusión

- Cáncer de próstata resistente a la castración y ≥ 1 metástasis óseas

Criterios de exclusión

- Bisfosfonatos orales en el tratamiento de metástasis óseas
- Bisfosfonatos IV previos

A
L
E
A
T
O
R
I
Z
A
C
I
O
N

denosumab 120 mg SC Q4W

+

Placebo IV Q4W*
(n = 950)

Suplemento diario con calcio (≥ 500 mg)
y vitamina D (≥ 400 IU)

ácido zoledrónico 4 mg IV Q4W*

+

Placebo SC Q4W
(n = 951)

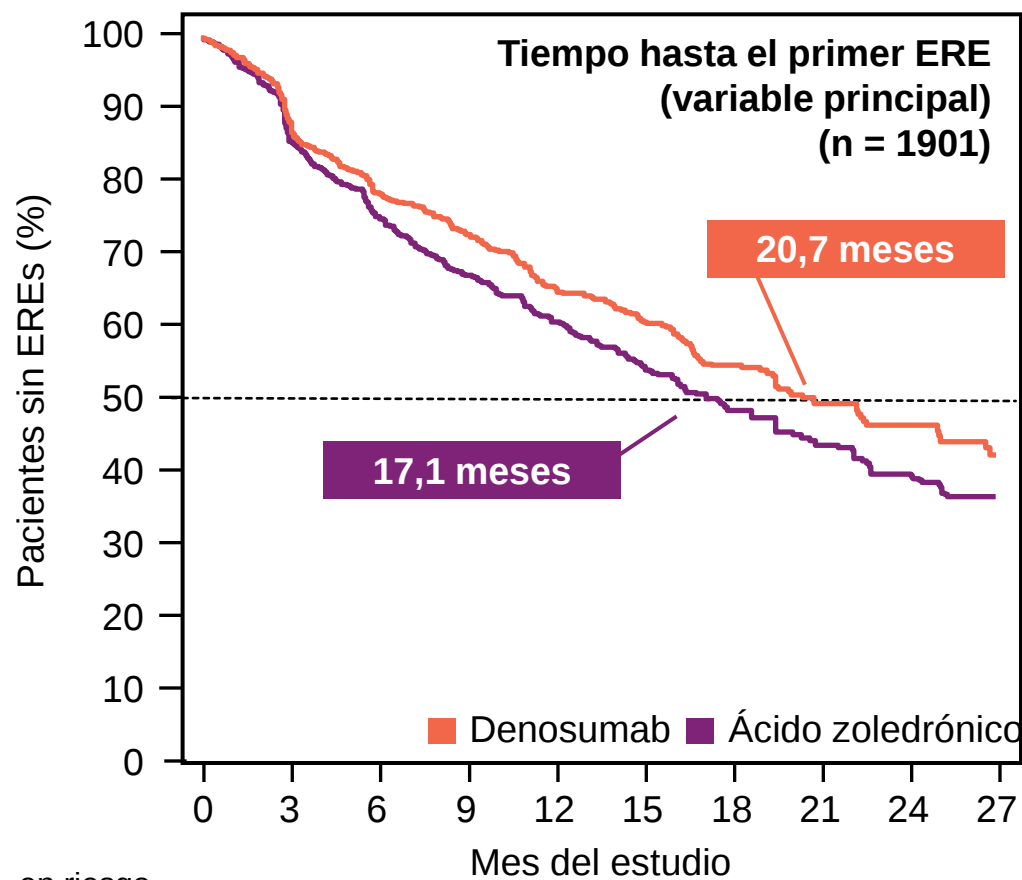
*Según protocolo y la ficha técnica de Zometa®, la dosis IV estaba ajustada según los niveles basales de aclaramiento de creatinina y los intervalos de dosis determinados por la creatinina sérica

CPRC, Cáncer de Próstata Resistente a la Castración; IV, intravenoso; Q4W, cada 4 semanas; SC, Subcutáneo

Snapinn S, et al. Pharm Stat. 2011;10:1-2; Koyama T, et al. J Biopharm Stat. 2005;15:943-55. Piaggio G, et al. JAMA. 2006;295:1152-60. Freidlin B, et al. J Clin Oncol. 2007;25:5019-23. US Department of Health and Human Services <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM202140.pdf>. Accessed February 24, 2011; The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003640.pdf Accessed February 24, 2011.

Fizazi K et al. Lancet 2011;377:813-22.

Más tiempo sin ERE con denosumab vs ácido zoledrónico

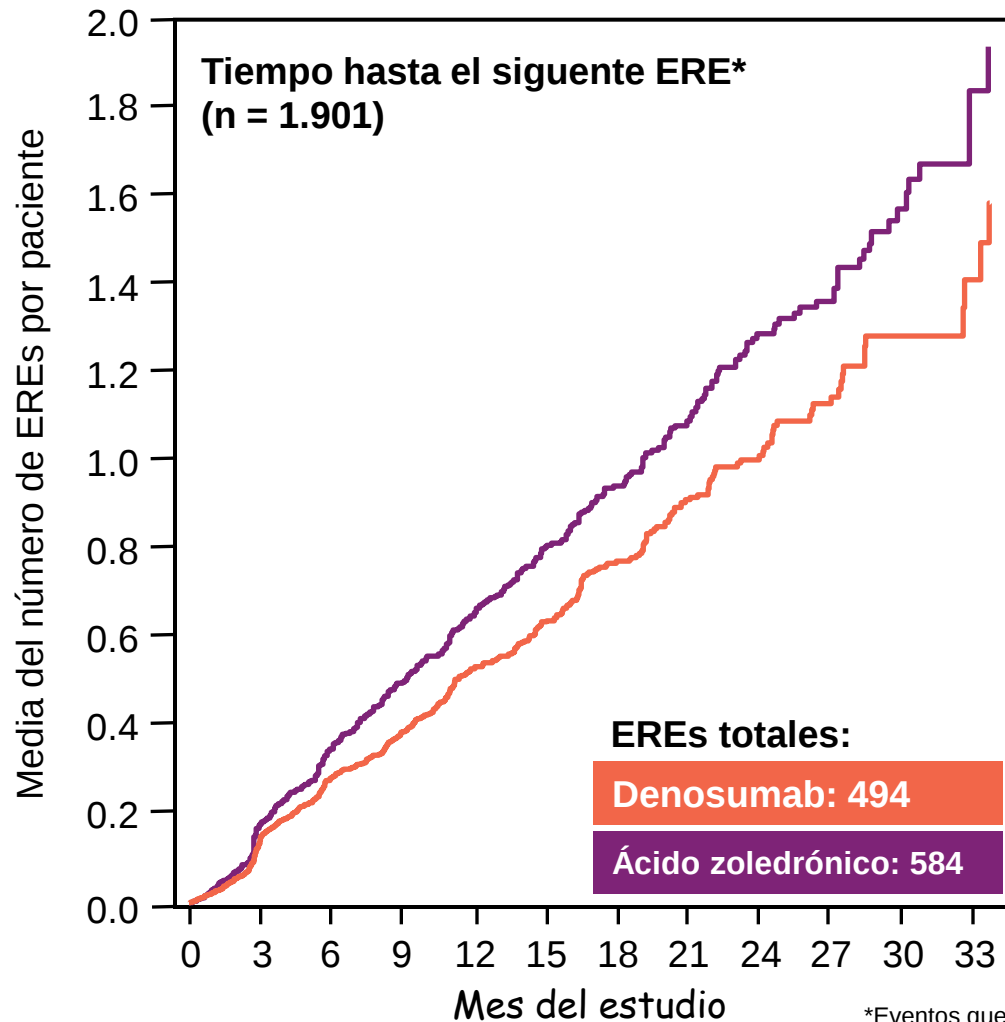


HR = 0,82 (95% CI: 0,71–0,95)
P = 0,008 (superioridad)

18%
Reducción
del riesgo

No. en riesgo										
ácido zoledrónico	951	733	544	407	299	207	140	93	64	47
denosumab	950	758	582	472	361	259	168	115	70	39

Menos EREs con denosumab vs ácido zoledrónico



RR = 0,82 (95% CI: 0,71–0,94)
P = 0,008 (superioridad)

18%
Reducción
del riesgo

ERE: eventos relacionados con el esqueleto.

Fizazi K et al. Lancet 2011;377:813–22.

*Eventos que ocurren con 21 días de diferencia (análisis de eventos múltiples)

RR, rate ratio

Riesgos asociados al tratamiento antiresortivo

Osteonecrosis mandibular (ONM)



- Forma de necrosis ósea avascular descrita en 2002, poco común pero grave tanto con denosumab como bifosfonatos
- Criterios diagnósticos:
 - Previo tratamiento con aniresortivos o antiangiogénicos
 - Exposición ósea o fístula probada intra-extraoral en región maxilofacial persistente más de 8 semanas
 - No historia previa de RT mandibular o Mtx ósea mandibular obvia
- Riesgo global <2% (aumenta con duración del tratamiento)



Riesgos asociados al tratamiento antiresortivo

ONM: prevención y tratamiento

- Monitorización de higiene oral y exploración oral periódica
- Evitar procedimientos orales invasivos durante tratamiento (incluye implantes y extracciones)
 - Si imprescindible, STOP terapia antiresoriva al menos 8-12 semanas y reinstaurar con la mucosa completamente cicatrizada
- Procedimientos como limpieza oral, reparación de cavidades o coronas pueden llevarse a cabo por odontólogo informado de la terapia
- Tratamiento complejo: sintomático de dolor, control infección de hueso y partes blandas, desbridamientos limitados, antibióticos y enjuagues orales

Riesgos asociados al tratamiento antiresortivo

Hipocalcemia y otras alteraciones electrolíticas

- Es preciso asociar suplementos de calcio y vitamina D a la terapia o incluso antes si parte de niveles bajos (individualización)
- Monitorización periódica de los niveles de calcio/magnesio/fosfato durante la terapia (cuidado en pacientes con alteraciones tiroideas/paratiroides, síndromes malabsortivos, historia de colecistectomía, insuficiencia renal o diálisis)

Síntomas de alerta: espasmos musculares dolorosos e involuntarios, irritabilidad o confusión, sensación de acorchamiento u hormigueo

- Monitorización función renal (y proteinuria) en caso de bifosfonatos especialmente

Riesgos asociados al tratamiento antiresortivo

Riesgo de fracturas atípicas

- Se han comunicado casos de fracturas atípicas subtrocanteras y diafisarias femorales tras mínimos traumatismos desde 2005 (principalmente pacientes tratadas por osteoporosis) potencialmente relacionadas con la supra-supresión del remodelado óseo que aumenta la fragilidad ósea
- Poca experiencia cuando el uso es para metástasis óseas
- Precaución: consultar ante dolor en muslo/ingle no explicado para descartar fractura

Isótopos radiativos

Agentes dirigidos al hueso aprobados por la FDA para su uso en ca. prostata metastásico resistente a castración

	Zoledronic acid	Denosumab	Strontium-89	Samarium-153	Radium-223
Mechanism of action	Hydroxyapatite binder	RANK-L inhibitor; inhibits osteoclasts	DNA damage via beta-emission	DNA damage via beta and gamma-emission	DNA damage via alpha emission
Adverse effects of interest	ONJ, renal, flu-like symptoms, hypocalcemia	Hypocalcemia, ONJ	Hematologic	Hematologic	GI
Efficacy	Significant decrease and delay in SREs and bone pain	Significant delay in SREs	Significant decrease in bone pain	Significant decrease in bone pain	Significant increase in OS, SREs
Approval	Approved by FDA in 2002	Approved by FDA in 2010	Approved by FDA in 1993	Approved by FDA in 1997	Approved by FDA in 2013
Route	IV	SC	IV	IV	IV
Dose	4 mg IV every 3–4 weeks	120 mg SC every 4 weeks	1.5–2.2 MBq/kg, 40–60 µCi/kg body weight	1.0 mCi/kg IV	50 kBq/kg IV every 4 weeks
Indication	Prevention of SREs in mCRPC with bone metastases	Prevention of SREs in mCRPC with bone metastases	Reduction of pain in mCRPC with bone metastases	Reduction of pain in mCRPC with bone metastases	mCRPC with bone metastases in the absence of visceral metastases

- Toxicidad hematológica prolongada (2-4 sem)
- No mejoría en supervivencia si en control dolor

Resumen opciones terapéuticas para pacientes con Mtx óseas

Drug	EMA approval
Denosumab (120 mg SC Q4W) ¹	• Prevention of SREs (pathological fracture, radiation to bone, spinal cord compression or surgery to bone) in adults with bone metastases from solid tumours
Zoledronic acid (4 mg IV Q3–4W) ²	• Prevention of SREs (pathological fracture, spinal compression, radiation or surgery to bone, or TIH) in adult patients with advanced malignancies involving bone[†] • Treatment of adult patients with TIH (tumor induced hypercalcaemia)
Clodronate (1600 mg PO daily) ³	• Management of osteolytic lesions, hypercalcaemia and bone pain associated with skeletal metastases in patients with carcinoma of the breast or multiple myeloma • Maintenance of clinically acceptable serum calcium levels in patients with HCM initially treated with an IV bisphosphonate
Pamidronate (90 mg IV Q3–4W) ⁴	• Treatment of conditions associated with increased osteoclast activity (TIH, osteolytic lesions and bone pain in patients with bone metastases associated with breast cancer or multiple myeloma)
Ibandronic acid (6 mg IV QM) ⁵	• Prevention of skeletal events (pathological fractures, bone complications requiring radiotherapy or surgery) in patients with breast cancer and bone metastases • Treatment of TIH with or without metastases
Radium-223 (IV) ⁶	• Treatment of adults with CRPC, symptomatic bone metastases and no known visceral metastases

Resumen opciones terapéuticas para pacientes con Mtx óseas según el tumor de base

Patient population approved by EMA

Una vez finalizada la evaluación europea sobre Xofigo (Ra-223) el PRAC recomienda una serie de medidas, siendo las más relevantes:

- Restringir la indicación autorizada de Xofigo al tratamiento, en monoterapia o en combinación con análogos de LHRH, de adultos con CPRC con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas, en progresión después de recibir al menos dos líneas de tratamiento sistémico para este tipo de neoplasia, o para los que no exista otra alternativa terapéutica.
- Contraindicar su uso concomitantemente con abiraterona y prednisona/prednisolona.
- Recomendar que no se utilice Xofigo en pacientes asintomáticos, que presenten un número reducido de metástasis óseas (o de baja actividad osteoblástica) o sometidos a tratamiento con otras terapias sistémicas contra el cáncer distintas de los análogos de la LHRH

Impacto multidimensional de las mtx óseas

CONSECUENCIAS DIRECTAS PARA PACIENTES

- Fracturas patológicas¹
- Compresión medular¹
- Cirugías óseas¹
- RT ósea por dolor¹

CONSECUENCIAS INDIRECTAS PARA PACIENTES

- Peor estado físico, funcional y emocional²
- Reducción de HRQoL²
- Estancias y visitas hospitalarias³

USO DE RECURSOS SANITARIOS

- Incremento coste del tratamiento⁴
- Incremento de visitas y estancias hospitalarias³



Impacto en los pacientes y sistemas sanitarios

Recomendaciones a tener en cuenta en los pacientes con Metástasis oseas

1. Mayor **apoyo a la investigación biomédica** que permita acelerar la obtención/retraso de aparición y tratamiento de las MO
2. Acceso a **información veraz, completa e individualizada** sobre el riesgo y las implicaciones de padecer MO
3. Acceso al **seguimiento y a las pruebas** más eficaces para el diagnóstico temprano de las MO
4. **Participar**, junto con su médico, en la toma de decisión del tratamiento más adecuado que deba recibir
5. Acceso a los **tratamientos** más adecuados para cada paciente con el fin de **prevenir o retrasar** los EREs
6. Acceso a las mejores terapias para el **manejo del dolor** y a los **tratamientos** más adecuados para el manejo de los EREs
7. Acceso a las **pruebas diagnósticas, tratamientos y ayudas** de cualquier tipo más adecuados para cada paciente, según criterios estrictamente facultativos y con equidad geográfica
8. Recibir la **rehabilitación, asistencia social y ayuda psicológica** que le sea necesaria para afrontar su enfermedad y preservar su autonomía
9. La **desestigmatización** de la palabra metástasis y su disociación de la idea de enfermedad terminal
10. **Preservar su situación laboral** siempre que sea posible para minimizar el impacto económico de la enfermedad
11. Acceso de **familiares y cuidadores** a la atención psicológica, social y económica que sea necesaria para una vida digna



Prescripción de ejercicio en pacientes con Metástasis óseas?

Cáncer avanzado a nivel óseo

Actividades de resistencia

Si tienes metástasis óseas en huesos largos (húmero y fémur), cadera o vertebrales, es muy importante que reduzcas las actividades de alto impacto, por lo que intenta salir a caminar o haz bicicleta estática, preferiblemente. **Intenta evitar caídas y realiza actividades donde el peligro de caídas sea el menor posible.**



Actividades de tonificación

En lo relativo a las actividades de fuerza, evita aquellos ejercicios en los que sientas dolor. **Si tienes metástasis en el hombro o en el húmero, evita los ejercicios en los que el peso del cuerpo se mantiene sobre los brazos** como los abdominales estabilizadores de cadera o las flexiones en suelo.



Galvão et al. BMC Cancer 2011, 11:517
<http://www.biomedcentral.com/1471-2407/11/517>



STUDY PROTOCOL

Open Access

Efficacy and safety of a modular multi-modal exercise program in prostate cancer patients with bone metastases: a randomized controlled trial

Daniel A Galvão^{1*}, Dennis R Taaffe², Prue Cormie¹, Nigel Spry^{3,4}, Suzanne K Chambers^{5,6}, Carolyn Peddle-McIntyre¹, Michael Baker¹, James Denham^{7,8}, David Joseph^{3,4}, Geoff Groom⁹ and Robert U Newton¹

Table 2 Modular multi-modal physical exercise program (M3EP) for prostate cancer with bone metastases

Metastases site	Exercise mode					
	Resistance		Aerobic		Flexibility	
	Upper	Trunk	Lower	WB	NWB	Static
Pelvis	√	√	√**		√	√
Axial Skeleton (lumbar)	√		√		√	√***
Axial Skeleton (thoracic/ribs)	√*		√	√	√	√***
Proximal Femur	√	√	√**		√	√
All regions	√*		√**		√	√***



CONCLUSIONES

- Las metástasis óseas son una complicación de los tumores cuanti y cualitativamente importante (EREs y sus consecuencias)
- El conocimiento de la biología de las metástasis óseas es fundamental para avanzar en el descubrimiento de nuevas terapias que mejoren el abordaje de esta enfermedad
- El diagnóstico y seguimiento de las metástasis óseas a veces precisa la realización de varias pruebas con resultados complementarios (Rx, RO, TC, RMN...)
- Existen terapias eficaces para reducir las complicaciones de las metástasis óseas y su manejo debe plantearse en el contexto de un equipo multidisciplinar
- Los agentes anti-resortivos (bifosfonatos, denosumab) son terapias a tener en cuenta en el manejo de las metástasis óseas, nuevos radio-isótopos (pe Radio-223) son alternativas en desarrollo actualmente (ca. próstata y en estudio en otros tumores)
- El impacto directo e indirecto de las metástasis óseas en la calidad de vida de los pacientes y en los sistemas sanitarios es un aspecto clave a tener en cuenta

Muchas Gracias



 NATIONAL
GEOGRAPHIC

Photograph by Chris Colbourne, 2008 International Photography Contest

© COPYRIGHT NATIONAL GEOGRAPHIC SOCIETY. ALL RIGHTS RESERVED.