

Metástasis óseas

A. Martínez Ferrer, E. Valls Pascual, C. Feced Olmos, M. Fernández Matilla, J.J. Alegre Sancho, D. Ybáñez García, M. Robustillo Villarino, I. De la Morena Barrio.
Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

INTRODUCCIÓN

La metástasis se define como la propagación de un foco canceroso en un órgano distinto de aquel en que se inició. Cualquier neoplasia sólida posee la capacidad de producir metástasis a distancia por vía hematógena.

Se calcula que en nuestro país, el número de nuevos casos de cáncer es de 162.000 por año. Unos 52.000 corresponden a localizaciones primarias con una gran predisposición a metastatizar en hueso, por orden de frecuencia: pulmón, mama, próstata, riñón y tiroides. Hasta un 75% de estos presentará alguna metástasis ósea a lo largo de su evolución⁽¹⁾.

FISIOPATOLOGÍA

El esqueleto es una de las localizaciones más frecuentes de metástasis de un tumor. Los mecanismos biológicos que predisponen a la aparición de metástasis óseas son múltiples. Incluyen desde la liberación de células cancerosas al torrente sanguíneo, a una serie de mecanismos que ayudan a la nidación de estas células en el tejido óseo⁽²⁾.

Canales de propagación del tumor al hueso

Extensión directa

Las neoplasias malignas localizadas en los tejidos adyacentes al hueso pueden penetrar en éste por extensión directa. Algunos ejemplos incluyen el carcinoma de vértice de pulmón (tumor de Pancoast), que invade las costillas o las vértebras cervicales, o el carcinoma de vejiga que involucra a los huesos de la pelvis.

Propagación linfática

Generalmente los tumores carecen de red linfática, de modo que la extensión de células neoplásicas en los canales linfáticos se produce sólo en el margen del tumor. Los depósitos metastásicos en los ganglios linfáticos regionales de drenaje pueden invadir de forma secundaria a las estructuras óseas adyacentes. Un

ejemplo de este fenómeno es el compromiso vertebral en los casos de carcinoma pélvico procedente de tumores de próstata, vejiga y útero.

Diseminación hematógena

El torrente sanguíneo es la principal vía de diseminación de las neoplasias malignas al esqueleto.

Propagación intraespinal

El líquido cefalorraquídeo representa una vía adicional para la diseminación del tumor, ya que permite que se desarrollen depósitos secundarios en el canal vertebral en pacientes con neoplasias intracraneales. La diseminación subaracnoidea se relaciona con diversos mecanismos específicos, incluyendo la fragmentación del tumor que está en contacto con el líquido cefalorraquídeo, la ruptura epndimaria de un tumor intracraneal primario o una fisura secundaria a hidrocefalia⁽³⁾.

Tipos de metástasis óseas

Atendiendo a su imagen radiológica, las metástasis óseas pueden dividirse en osteolíticas, osteoblásticas y mixtas. Las neoplasias osteolíticas están relacionadas con la activación de factores osteoclastogénicos por las células tumorales en el microambiente óseo, *parathyroid hormone-related peptide* (PTHrp), *transforming growth factor-β* (TGF-β), interleucina 6, interleucina 18, interleucina 11 y *tumor necrosis factor-α* (TNF-α) entre otros^(4,5). Mientras que las metástasis osteoblásticas son el resultado de la activación de factores que estimulan la proliferación y la diferenciación de los osteoblastos y en consecuencia la formación ósea incontrolada por las células metastásicas.

Las neoplasias de tiroides, riñón, melanoma y área ORL son habitualmente osteolíticas. Las neoplasias de mama, pulmón, bronquio, esófago, estómago, colon y páncreas habitualmente son osteolíticas, y ocasionalmente de tipo mixto. Las neoplasias de próstata y el tumor carcinoide, por lo general, son osteoblásticas⁽⁶⁾.

Tabla 1: *Localización de las metástasis óseas*

Foco primario	Tipo de lesión	Porcentaje de metástasis óseas
Mama	Lítica; también mixta; frecuentemente blástica	57-73%
Próstata	Generalmente blástica; en ocasiones lítica	57-84%
Pulmón	Lítica; también mixta; en ocasiones blástica	19-32%
Riñón	Invariablemente lítica	23-45%
Tiroides	Invariablemente lítica	19-50%
Cérvix uterino	Lítica o mixta; en ocasiones blástica	9-15%
Vejiga urinaria	Lítica; raramente blástica	13-26%
Recto	Lítica o mixta; raramente blástica	13%
Páncreas	Lítica o mixta; en ocasiones blástica	13%
Gástrico	Lítica o mixta; en ocasiones blástica	11%
Colon	Lítica o mixta; raramente blástica	9-11%
Ovario	Lítica; raramente blástica	9%

INCIDENCIA Y DISTRIBUCIÓN DE LAS METÁSTASIS ÓSEAS

Las metástasis óseas representan el tipo más común de tumor óseo maligno. La incidencia varía dependiendo de los medios utilizados para el diagnóstico. Así, cuando empleamos datos clínicos y radiológicos el 15% de los pacientes con carcinoma presenta metástasis en el hueso, cifra que aumenta hasta el 30% si los datos provienen de autopsias.

La enfermedad metastásica ósea puede aparecer en pacientes jóvenes, pero es más habitual a partir de los 40 años.

El esqueleto es una localización frecuente de metástasis en muchos tipos de tumores primarios malignos (Tabla 1). Las causas típicas de metástasis óseas en niños son el neuroblastoma, el sarcoma de Ewing, el osteosarcoma y los tumores malignos de partes blandas. En los adultos los carcinomas de próstata, mama,

riñón y pulmón suponen el 75% de casos de metástasis ósea. El carcinoma de próstata es el responsable, aproximadamente, del 60% de éstas metástasis en los hombres, y el carcinoma de mama supone cerca del 70% de las metástasis óseas en mujeres.

Las metástasis óseas tienen especial predilección por el esqueleto axial debido a su rica vascularización. La columna vertebral, especialmente la columna dorsolumbar y sacra, los huesos de la pelvis, las costillas, el esternón, las diáfisis femorales y humerales y el cráneo son las localizaciones más habituales de las metástasis óseas. Otros lugares de asentamiento de metástasis óseas menos frecuentes son la mandíbula, la rótula y los huesos distales de las extremidades. Es poco frecuente que las metástasis óseas se desarrollen en localizaciones afectas por otra patología (osteomielitis, osteonecrosis, traumatismo o enfermedad ósea de Paget).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS GENERALES

Aunque los hallazgos clínicos que acompañan a las metástasis óseas están influenciados por la edad del paciente, el tipo de tumor y la localización, merece la pena destacar algunas características generales. El dolor óseo es la manifestación clínica más frecuente, puede estar localizado en el lugar del compromiso óseo o ser referido a un lugar distante. Las características típicas son dolor insidioso, progresivo y constante, que no cede con el reposo, se exacerba con el descanso nocturno y no responde al tratamiento analgésico convencional. Otras posibles manifestaciones clínicas incluyen la sensibilidad ósea, la presencia de una masa de partes blandas y la deformidad.

Las principales complicaciones de las metástasis óseas se deben a las fracturas patológicas⁽⁵⁾. Dado que la columna vertebral es el segmento óseo que se afecta con más frecuencia, la compresión medular y/o radicular es la complicación más frecuente y temible de las fracturas vertebrales patológicas. Otra complicación frecuente es la hipercalcemia; según los niveles de calcio pueden aparecer manifestaciones renales, digestivas, neuromusculares y alteraciones del electrocardiograma. Generalmente los niveles de hipercalcemia no se relacionan con la extensión de tejido óseo afectado, sino con la existencia síndromes paraneoplásicos asociados, normalmente relacionados con la presencia de PTHrp.

DIAGNÓSTICO

Radiografía simple

La radiología simple es la técnica más utilizada en la detección y evaluación de las metástasis óseas junto con la gammagrafía ósea. Por su aspecto, las metástasis pueden ser líticas, blásticas o mixtas⁽³⁾. En el cáncer de mama la lesión casi siempre es lítica, sin embargo, en el 10-20% de los casos puede aparecer como una imagen mixta de osteolisis y osteoesclerosis. Algo similar ocurre con el cáncer de pulmón. El carcinoma prostático produce lesiones típicamente blásticas, mientras que las de riñón y tiroides suelen ser líticas.

Existe un período de latencia entre el comienzo de la destrucción ósea y la aparición de los primeros signos radiológicos. La radio-

logía es por tanto un método de detección tardío, que precisa de una destrucción de al menos el 40-50% del tejido para que la lesión sea visible. Por otra parte, la radiología simple proporciona escasos datos de la extensión de la lesión tanto en el hueso o como en partes blandas. Por todo ello para llegar a un diagnóstico precoz y preciso, se requiere el empleo de otras exploraciones complementarias.

Patrones de respuesta ósea

Como ya hemos comentado, según su apariencia radiológica, las metástasis óseas puede clasificarse de forma muy amplia en: puramente osteolíticas, puramente osteoscleróticas y osteolítica-osteosclerótica; aunque, histológicamente, en la gran mayoría de lesiones existe una combinación de resorción y formación ósea.

Las lesiones osteolíticas pueden estar bien delimitadas (destrucción ósea geográfica) o mal definidas (lesión apolillada). Estos patrones reflejan grados variables de agresividad de los depósitos metastásicos. Las lesiones no suelen presentar márgenes escleróticos, salvo en los casos en los que la terapia ya se ha instaurado.

Reacción perióstica

Como regla general, en las lesiones metastásicas, la formación de hueso nuevo en periostio no existe o es de extensión limitada, en contraste con la gran periostitis que, generalmente, acompaña a los tumores malignos primarios del esqueleto. Sin embargo, en algunos casos de metástasis óseas, especialmente en las producidas por un carcinoma de próstata, malignidades gastrointestinales, retinoblastoma o neuroblastoma, existe una gran reacción perióstica que lleva a la formación de espículas óseas.

Insuflación ósea

Los carcinomas de riñón o de tiroides se encuentran entre los tumores malignos primarios que producen un remodelado expansible y un aumento del contorno óseo. En algunas de estas lesiones, como las secundarias al carcinoma renal, la expansión ósea va acompañada de un aspecto tabicado característico. Las grandes lesiones osteoblásticas expansibles son evidentes en algunos pacientes con carcinoma metastásico de próstata. En la exploración radiológica estas lesiones pueden simular

la enfermedad ósea de Paget o, cuando se presentan de forma solitaria, un osteosarcoma.

Masas de partes blandas

Como regla general, las masas prominentes de las partes blandas, asociadas con metástasis óseas se observan con poca frecuencia, por lo que su detección apoya el diagnóstico de una lesión primaria maligna de hueso, más que el de un depósito secundario.

Osificación de partes blandas

Es posible encontrar zonas de osificación en metástasis de partes blandas, que se producen con o sin compromiso óseo adyacente, especialmente en el carcinoma de colon, gástrico, carcinoma de células transicionales de vejiga, neoplasia de mama y carcinoma broncogénico.

Fracturas patológicas

Las lesiones metastásicas provocan una disminución de la resistencia ósea y, con frecuencia, fracturas patológicas. Esta complicación es bien conocida en la columna vertebral, donde se produce la compresión o el colapso del cuerpo vertebral. En los huesos largos, la localización más frecuente es el fémur proximal.

Gammagrafía ósea

Es un método muy sensible para la detección de metástasis esqueléticas, además de ser muy útil para la evaluación de la extensión metastásica. El isótopo más utilizado es el fosfato de Tecnecio 99. La mayor parte de las metástasis esqueléticas, aunque sean de tipo osteolítico, se asocian en mayor o menor grado con neoformación ósea y aumento de la vascularización local. El radioisótopo se fija en el hueso nuevo reactivo, que presenta una mayor actividad osteoblástica y es metabólicamente más activo. Esta técnica tiene una alta sensibilidad ya que permite descubrir lesiones precoces, silentes desde un punto de vista clínico y radiológico. Sin embargo, tiene escasa especificidad, ya que existen numerosas situaciones que cursan con un aumento de la formación ósea y de la captación isotópica. Además, hay que tener en cuenta que una insuficiente respuesta neoformativa ósea puede cursar con falsos negativos como es el caso de lesiones muy pequeñas, o bien de lesiones muy agresivas que cursan con una rápida destrucción ósea y una escasa formación reactiva. A pesar de ello, la gammagrafía ósea se considera una

técnica muy eficaz en la detección precoz y en la determinación del grado de extensión de la enfermedad metastásica ósea⁽³⁾.

Tomografía computarizada y resonancia magnética

Estas técnicas son de más ayuda en la valoración de las características de la lesión (tamaño, extensión, afectación de partes blandas y tejidos adyacentes) que en su detección, probablemente ya establecida por la radiología y/o la gammagrafía. La tomografía computarizada (TC) puede mostrar detalles óseos sutiles sobre la extensión de la destrucción ósea, la invasión cortical y la calcificación intralesional. Es la mejor prueba para valorar el grado de alteración de la estructura ósea.

La resonancia magnética (RM) ha demostrado su utilidad en varios aspectos: es el método más fiable para evaluar la extensión de las metástasis en hueso medular y es la mejor técnica para delimitar su extensión a partes blandas y su relación con las estructuras neurovasculares y los tejidos adyacentes (Figura 1). La extensión intramedular se visualiza en las secuencias T1 debido a la baja intensidad de señal del tumor, en contraste con la alta intensidad de la médula ósea grasa. La lesión extraósea se evalúa en las secuencias T2 en las que, en condiciones normales, la masa muscular que rodea al hueso es de baja intensidad a diferencia del tumor, que es de alta intensidad. Estas técnicas son especialmente importantes cuando el tumor afecta a la columna vertebral porque permiten valorar la extensión hacia el canal espinal y la posible compresión medular y/o radicular.

Tomografía por emisión de positrones (PET)

Es una técnica en desarrollo por lo que no se sabe con certeza el papel que puede desempeñar en el diagnóstico de la enfermedad metastásica ósea. El trazador más empleado es la fluorodesoxiglucosa, análogo de la glucosa. Su acumulación se debe al aumento de la actividad metabólica en los procesos malignos. Si bien la resolución de las imágenes obtenidas con PET es inferior a las obtenidas por gammagrafía, su sensibilidad es superior. Esta prueba puede resultar útil en la identificación de tumores primarios desconocidos con metástasis óseas como primera manifestación de la enfermedad.

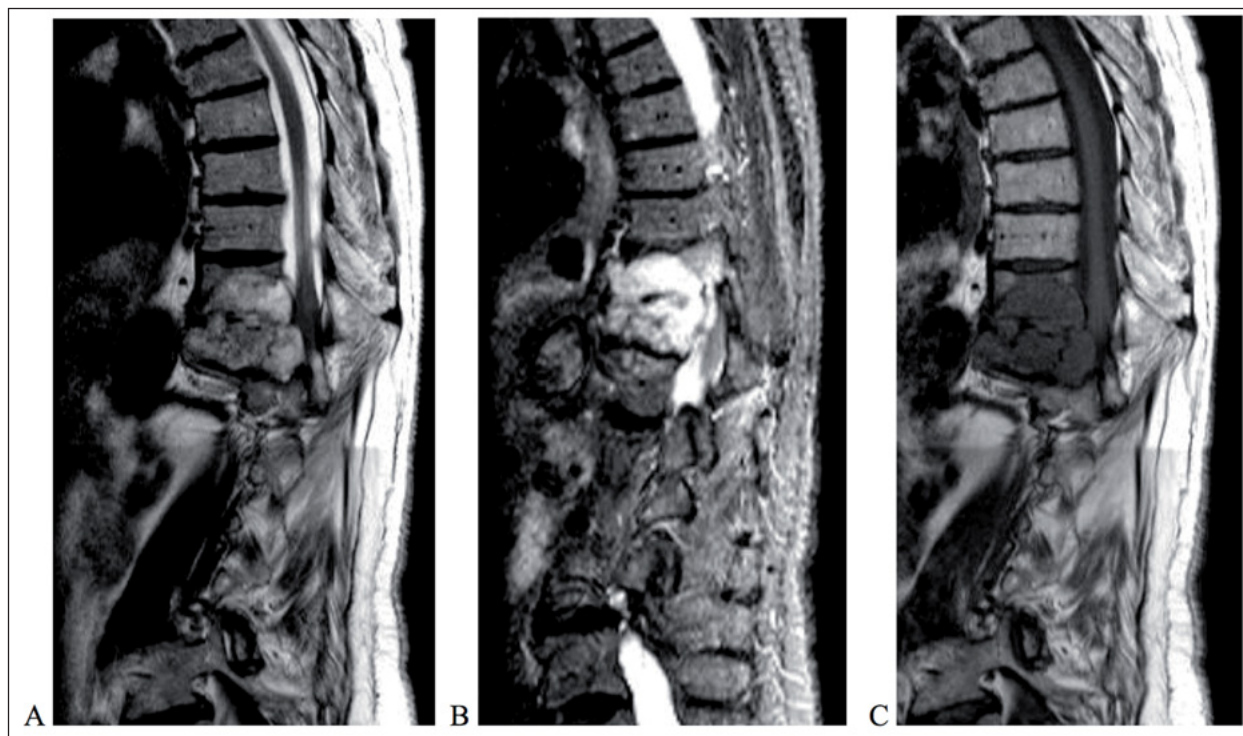


Figura 1. **Metástasis vertebrales D10 y D11: RM estándar.** A: imagen de RM sagital potenciada en T2 que muestra un depósito metastático relacionado con un carcinoma de tiroides. B: imagen de RM sagital potenciada en STIR. C: imagen de RM sagital potenciada en T1

PRUEBAS DE LABORATORIO

Hipercalcemia

La hipercalcemia se produce en el 10-20% de los pacientes con cáncer. Aunque generalmente se asocia a la presencia de metástasis óseas, puede aparecer en pacientes con tumores malignos sin evidencia de metástasis, en este caso, el cuadro se denomina pseudohiperparatiroidismo.

Hipocalcemia

La hipocalcemia también es una manifestación conocida en pacientes con cáncer que presentan metástasis osteoblásticas.

Osteomalacia oncogénica

En algunos pacientes con metástasis osteoblásticas extensas, especialmente secundarias a carcinoma de próstata, además de hipocalcemia, se ha observado hipofosfatemia y elevación de los niveles séricos de fosfatasa alcalina. El diagnóstico de osteomalacia se ha establecido en base a los resultados histológicos, así como por la presencia de niveles bajos de 1,25-hidroxivitamina D y por la normalización de las alteraciones clínicas y analíticas tras la administración de vitamina D.

UTILIDAD DE LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS DEL REMODELADO ÓSEO EN LAS METÁSTASIS ÓSEAS

Actualmente los marcadores bioquímicos del remodelado óseo no son útiles para el diagnóstico de metástasis óseas y no sustituyen a las pruebas de imagen, pero como pruebas complementarias, pueden contribuir a identificar a los pacientes de mayor riesgo. Los marcadores óseos de formación como la fosfatasa alcalina total, la fosfatasa alcalina ósea, los propéptidos aminoterminales y carboxiterminales del procólgeno tipo I (PINP y PICP) se encuentran aumentados en las metástasis óseas osteoblásticas. Entre los marcadores de resorción ósea, la fosfatasa ácida resistente al tartrato 5b (TRAP) y los telopéptidos carboxiterminales y aminoterminales del colágeno tipo I (CTX y NTx) pueden ser útiles, ya que reflejan una resorción ósea acelerada⁽⁷⁾. Se ha estudiado su utilidad para valorar la respuesta al tratamiento y para el diagnóstico de metástasis óseas, pero los resultados son contradictorios⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Además, algunos estudios han observado que, en concordancia con los cambios produ-

cidos en los marcadores de resorción y formación, las metástasis óseas osteolíticas activan el sistema RANKL/OPG, mientras que las metástasis osteoblásticas, parece que elevan los niveles de OPG.

BIOPSIA

La biopsia ósea de lesiones en las que el tumor primario es desconocido tiene gran importancia y a menudo es la única pista, si el resto de estudios son negativos. Existen diversos abordajes para la obtención de la muestra: punción aspiración con aguja fina (PAAF), punción con aguja guiada por TC, punción percutánea clásica bajo control radiológico con trócar y biopsia abierta.

TRATAMIENTO

El planteamiento terapéutico de las metástasis óseas, como el del resto de la patología neoplásica, es multidisciplinar. La coordinación de esfuerzos entre oncólogos, anatomopatólogos, radiólogos intervencionistas, especialistas en tratamiento del dolor y cirujanos ortopédicos es esencial. Las posibilidades de tratamiento de los tumores con metástasis óseas incluyen: quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, hormonoterapia, tratamiento médico del dolor y la destrucción ósea, técnicas de supresión vascular tumoral (embolización) y cirugía. En cuanto al tratamiento local de las lesiones metastásicas óseas, dependerá, sobre todo de las complicaciones presentes o potenciales que conlleva dicha lesión. Una lesión vertebral con una fractura patológica y compresión medular secundaria, puede precisar una pauta de glucocorticoides intravenosos y radioterapia local con el fin de disminuir la compresión o un tratamiento quirúrgico descompresivo. La misma lesión topográfica, antes de presentar una fractura patológica, puede requerir radioterapia profiláctica con el objetivo de disminuir el riesgo de fractura. La afectación de huesos largos con lesiones líticas, puede requerir la estabilización del segmento óseo con la colocación de prótesis o enclavados endomedulares, para evitar posibles fracturas patológicas. Aunque el tratamiento de la hipercalcemia tumoral merece un capítulo a parte, señalar que la hidratación

abundante y los diuréticos de asa, así como los calciomiméticos, son la base de su tratamiento.

En los últimos años, se ha establecido el uso de los bisfosfonatos en los pacientes con neoplasia^(11,12). Su elevado poder antirresortivo los hace un fármaco excelente en el tratamiento de la hipercalcemia tumoral. Su uso está ampliamente reconocido en neoplasias como el mieloma múltiple, la neoplasia de mama o la de próstata, tanto como tratamiento analgésico como adyuvante para frenar la aparición o el crecimiento de las metástasis óseas^(13,14).

El mejor conocimiento del microambiente óseo tumoral se ha trasladado al desarrollo de estrategias terapéuticas nuevas, como el denosumab. Este agente ha sido aprobado por la FDA para la prevención de fracturas y problemas óseos en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos. El tratamiento con denosumab (a dosis más altas y más frecuentes que las utilizadas en pacientes con osteoporosis) retrasa el tiempo de aparición del primer evento esquelético incluso comparado con el ácido zoledrónico en pacientes con metástasis óseas de cáncer de mama o de próstata.

Otros agentes con acción antiosteoclástica se encuentran en fases tempranas de investigación para la prevención y el tratamiento de metástasis óseas. Odanacatib, un potente inhibidor selectivo de la catepsina K reduce los niveles de NTx en orina con una magnitud similar al ácido zoledrónico en pacientes con cáncer de mama metastásico. Además de los posibles efectos directos en el cáncer, estos agentes son potentes inhibidores de la actividad de los osteoclastos y pueden tener un papel específico en el futuro para el tratamiento o la prevención de metástasis óseas⁽¹⁵⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez Gómez B, Hernández Barrera V, Lope V et al. Situación del cáncer en España: incidencia. *An Sist Sanit Navar* 2004; 27: 165-73.
2. Reddi AH, Roodman D, Freeman C, Mohla S. Mechanisms of Tumor Metastasis to the Bone: Challenges and Opportunities. *J Bone Miner Res.* 2003;18:190-4.

3. Resnick-Kransdorf. Metástasis óseas en: Huesos y Articulaciones en Imágenes Radiológicas. 3ª Ed. Elsevier España;2005. p.1248-67.
4. Roodman GD. Biology of osteoclast activation in cancer. *J Clin Oncol.* 2001; 19:3562-71.
5. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med.* 2004; 350:1655-64.
6. Suva LJ, Griffin RJ, Makhoul I. Mechanisms of bone metastases of breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2009; 16:703-13.
7. Garnero P, et al. Markers of bone turnover for the management of patients with bone metastases from prostate cancer. *Br J Cancer.* 2000; 82:858-64.
8. Huang Q, Ouyang X. Biochemical-markers for the diagnosis of bone metastasis: A review in clinical. *Cancer Epidemiology.* 2011; In press.
9. Coleman RE. Conclusion: Bone markers in metastatic bone disease. *Cancer Treat Rev.* 2006;32(Suppl 1):27-8.
10. Coleman RE. The clinical use of bone resorption markers in patients with malignant bone disease. *Cancer* 2002;94:2521-3.
11. Coleman RE. Adjuvant bisphosphonates in breast cancer: are we witnessing the emergence of a new therapeutic strategy? *Eur J Cancer.* 2009; 45:1909-15.
12. Coleman RE, Lipton A, Roodman GD, Guised TA, Boyce BF, Brufskyf AM, et al. Metastasis and bone loss: Advancing treatment and prevention. *Cancer Treat Rev.* 2010; 36(8): 615-20.
13. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with non small cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004;100:2613-21.
14. Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, Patel S, Broadley KE, Johnston SR. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *Brit Med.* 2003; 327: 469-75.
15. Suva LJ, Washam C, Nicholas RW, Griffin RJ. Bone metastasis: mechanisms and therapeutic opportunities *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 7(4): 208-18.