

Radiofármacos en el tratamiento del dolor por metástasis óseas

Enrique García, Alejandro Alberti, Jorge Cruz Arencibia, José Morín Zorrilla

Centro de Isótopos. Ave. Monumental y Carretera La Rada, km 3 ½, San José de las Lajas, Mayabeque, Cuba
egarcia@infomed.sld.cu

Resumen

En el trabajo se revisa el estado actual de la utilización de radiofármacos en el tratamiento del dolor provocado por metástasis óseas con énfasis en las dosis utilizadas, la efectividad y seguridad de los productos existentes en el mercado y en desarrollo. Se constata la conveniencia de su uso rutinario, en el caso de múltiples metástasis, ya que los resultados son adecuados y los riesgos aceptables. Se examinan las dosis, los efectos adversos y se indica la importancia de los costos y relacionado con ello, la disponibilidad de los radionúclidos de partida. Se hace referencia, tanto al estado de la práctica en países desarrollados como en países de menores recursos. Se reseña la experiencia cubana y las perspectivas de la utilización en el país.

Palabras clave: radiofármacos, terapia, metástasis, esqueleto, dolor, dosis de radiación

Radiopharmaceuticals in metastatic bone pain palliation

Abstract

The paper reviews the current status of the use of radiopharmaceuticals in the treatment of pain caused by bone metastases putting emphasis on the doses used, the effectiveness and safety of developing and on-the-market products. The convenience of the routine use in the case of multiple metastasis is established, since the results are adequate and the risks acceptable. The doses and the adverse effects are considered. The importance of the costs is given, as well as the availability of radionuclides. Reference is made to both the practice in developed countries and those with limited resources. The Cuban experience and the perspectives of the use in our country are pointed out.

Key words: radiopharmaceuticals, therapy, metastases, skeleton, pain, radiation doses

Introducción

La prevalencia del cáncer es del 2 al 3% de la población [1,2]. Entre el 60 y el 84% de los pacientes con tumores sólidos desarrolla metástasis óseas [3], correspondiendo a mama y próstata el 70%, a pulmón, colon, estómago, vejiga, útero, recto, tiroides y riñón entre el 15 y el 30 [4]. Cerca del 79%, experimenta dolor severo antes del tratamiento paliativo [5]. El mecanismo por el cual se induce el dolor por metástasis óseas no está del todo claro, tampoco se puede predecir el grado de dolor experimentado por el tipo o tamaño del tumor y su localización o por el número de metástasis y es con frecuencia desproporcionado en relación con el compromiso óseo [3,6]. Además del dolor, las complicaciones más comunes son las fracturas esqueléticas, la hipercalcemia y la compresión de la médula espinal [7]. Quitar el dolor o disminuir su intensidad es uno de los

aspectos más significativos en el mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes. El manejo del dolor es multidisciplinario, se utilizan analgésicos, radioterapia, cirugía, quimioterapia, hormonoterapia, bifosfonatos y radionúclidos [7]. La primera opción en la mayoría de los pacientes son los analgésicos, las drogas antiinflamatorias no esteroideas, llegando a opiáceos fuertes en la medida en que se incrementa la intensidad del dolor. Estas drogas tienen efectos secundarios como náuseas, sedación, constipación. La radioterapia y la cirugía se pueden usar para la enfermedad metastásica localizada [7]. Las metástasis óseas se clasifican radiográficamente en osteolíticas, cuando tiene lugar destrucción del hueso por acción de los osteoclastos, como ocurre en pacientes con cáncer de mama u osteoblásticas que se caracterizan por esclerosis y predominan en el cáncer de próstata, aunque lo común es la presencia de ambos tipos de metástasis [7].

Radiofármacos

En el tratamiento de enfermos con múltiples metástasis se han utilizado radiofármacos de emisores beta como ^{89}Sr y ^{32}P , de emisores beta-gamma como ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{186}Re y ^{188}Re , de un emisor de electrones de conversión, el $^{117\text{m}}\text{Sn}$ y del emisor alfa-gamma ^{233}Ra [8-14]. En opinión de los expertos para asegurar de manera prolongada la disminución o ausencia de dolor los radiofármacos deben satisfacer un grupo de requisitos: acumulación selectiva y elevada en los focos metastásicos, rápida eliminación de los tejidos sanos, energía máxima de emisión beta del radionúclido entre 0.8-2 MeV, recorrido de partículas beta en los tejidos hasta 1 cm, facilidad y estabilidad del suministro [15].

Consideremos los radiofármacos más utilizados y algunos de los que se encuentran en desarrollo o introducción en la práctica:

El Cloruro de Estroncio, $^{89}\text{SrCl}_2$ se acumula en los focos de metástasis, sobre todo en los de naturaleza osteoblástica, ya que el Sr participa más activamente que el Ca en el proceso de mineralización del hueso. La alta energía de la emisión β del ^{89}Sr ($E_{\beta\text{max}}$ 1.46 MeV, $E_{\beta\text{med}}$ 0.583 MeV) y su período de vida media aseguran una acción enérgica sobre las metástasis, pero a su vez afectan la médula ósea subyacente, por lo que se debe usar a las dosis adecuadas y bajo control de los efectos sobre el sistema hematopoyético. La dosis recomendada del radiofármaco es de 150 MBq/kg de peso corporal. Se puede usar de forma ambulatoria, al no tener radiación γ en su espectro de emisión. Su período de vida media de 50.5 días, permite su transportación a largas distancias, pero es una limitante para la actividad a inyectar por el riesgo de mielotoxicidad, sin embargo se reporta una efectividad entre el 70 y el 80%, por lo que es de los más utilizados [9, 15].

El ^{153}Sm EDTMP (etilendiaminotetrametilendifosfonato) se concentra en la zona limítrofe entre el hueso y la metástasis y en los segmentos periféricos de esta, actuando sobre el tejido maligno, los lugares de infiltración perifocal e inflamación y sobre los osteoclastos que destruyen el tejido óseo, lo que favorece el retardo del crecimiento tumoral y la disminución de la intensidad del síndrome doloroso [8, 15, 16]. La presencia de radiación γ en el espectro del ^{153}Sm , permite obtener imágenes de buena calidad en cámara gamma de los focos de enfermedad y evaluar sobre una base individual la dosis a administrar. Esta componente obliga, sin embargo, a tomar medidas adicionales de protección radiológica. El período de vida media (1.95 días) permite utilizar actividades mayores, lo que asegura un efecto terapéutico más temprano, aunque limita las posibilidades de transportación del radiofármaco [16]. La dosis más utilizada es de 37 MBq (1.0 mCi)/kg. El efecto analgésico se manifiesta entre 5 a 10 días, la duración del efecto es de 3-6 o más meses. La efectividad varía con un promedio entre 70-80% con igual cuidado que otros radiofármacos en cuanto a mielosupresión, la $E_{\beta\text{max}}$ es 0.8 MeV la $E_{\beta\text{med}}$ 0,224 MeV [10, 11, 16, 17].

El ^{186}Re -HEDP (hidroxietilidendifosfonato), similar al ^{153}Sm -EDTMP, pero con energía beta del radionúclido algo superior ($E_{\beta\text{max}}$ 1.076 MeV, $E_{\beta\text{med}}$ 0.349 MeV) y el período de vida media dos veces mayor (3.8 días), lo que facilita su transportación. Se utilizan dosis entre 35-80 mCi (1.295-2.96 MBq), reportándose una mielotoxicidad dependiente de la dosis. El efecto analgésico comienza a las 1-2 semanas después de aplicado el producto. La efectividad clínica está entre el 60-80% [12, 15, 18]. El ^{188}Re -HEDP/EDTMP (hidroxietilidendifosfonato, etilendiamino tetrametilendifosfonato con energía beta del ^{188}Re es de las más elevadas entre los que se utilizan en el tratamiento paliativo del dolor óseo por metástasis ($E_{\beta\text{max}}$ 2.12 MeV, $E_{\beta\text{med}}$ 0.780 MeV, pero su corto período de vida media (0.7 días), evita una mayor mielotoxicidad. La posibilidad de obtener ^{188}Re en un generador favorece su utilización práctica. Se acumula alguna experiencia clínica en el uso de estos productos [11]. El ^{177}Lu -EDTMP (etilendiaminotetrametilendifosfonato). La acción se basa en la radiación beta relativamente blanda ($E_{\beta\text{max}}$ 0.497 MeV) y los electrones de conversión. Combinado con el período de vida media de 6.71 d, permite obtener un buen efecto paliativo y relativamente baja mielotoxicidad [10].

El $^{117\text{m}}\text{Sn}$ (+4) DTPA (dietilentriamino pentaacetato (Tin-117m (+4) DTPA).

Se basa en la acción de la energía de los electrones de conversión del $^{117\text{m}}\text{Sn}$ (+4), que aunque muy baja (0.129 y 0.153 MeV), ha probado sus buenas posibilidades para el tratamiento paliativo de las metástasis óseas [13]. Eso explica también la aceptable mielotoxicidad a pesar del período de vida media de 14 días. La presencia de radiación γ acompañante permite realizar cintigramas durante el proceso de la terapia.

El ^{32}P -Ortofosfato de Sodio. El ^{32}P en forma de ortofosfato ha sido uno de los primeros radionúclidos utilizados en el tratamiento paliativo del dolor por metástasis óseas [19], en virtud de su incorporación a la hidroxiapatita de los huesos. La incorporación es más intensa en los focos metastásicos con activa reestructuración del tejido óseo. Al ser el Fósforo componente de los ácidos nucleicos, toma parte activa en el metabolismo de las células en proceso de elevada proliferación, por lo que se debe tener en cuenta el riesgo de daño a la médula roja de los huesos al administrar el radiofármaco. Su relativa alta mielotoxicidad ha hecho que en los países desarrollados se sustituya por radiofármacos con otros radionúclidos, aunque su eficacia es comparable y la posibilidad de emplearlo por vía oral, mantiene su interés en países de menos recursos [9].

Aunque no se reporta el efecto de estos radiofármacos en pacientes sin dolor, hay trabajos que indican la conveniencia de su uso temprano [16, 20]. Las dosis como regla se calculan de acuerdo con el peso corporal o se dan dosis estándares como en el caso del Cloruro de ^{89}Sr . Si se aumenta, incrementa la mielotoxicidad, aunque en un estudio de tres grupos de pacientes con ^{153}Sm -EDTMP a dosis de 0.5, 1.0 y 1.5 mCi/kg de peso no se aprecia diferencias en la efectividad y la

mielotoxicidad crece con la dosis [8]. Por otra parte se ha visto que el uso de dosis a repetición de 30 mCi de ^{153}Sm -EDTMP (2-3 veces menos que la dosis ordinaria) 5 veces en 3 meses, es ventajoso en relación con la dosis ordinaria usada de 1.0 mCi/kg. Se observa mejor respuesta al dolor y menor mielotoxicidad [21]. No hay demostración objetiva de que un radiofármaco sea mejor o peor que otro en disminuir el dolor, sí hay trabajos que indican distinta mielotoxicidad, la mayor para el ^{32}P , la menor para $^{117\text{m}}\text{Sn}$ y ^{177}Lu [9,10,15,22-24]. Se ha reportado que en caso de no funcionar un radiofármaco, otro puede resultar efectivo [21]. El tratamiento se puede repetir después de 12 semanas o más si los indicadores hematológicos así lo recomiendan, aunque con cada nueva inyección crece el riesgo de daño a la médula ósea. Puede ocurrir que se obtenga, disminución del dolor en una segunda inyección, aun cuando en la primera no haya habido efecto favorable [25]. Antes de la terapia radionuclídica se debe hacer una cintigrafía diagnóstica no después de 8 semanas antes del tratamiento, en la que se debe constatar la fijación del radiofármaco osteotrópico en los focos metastásicos, aún cuando los rayos X revelen metástasis osteoclásticas. La cintigrafía planar de huesos con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ difosfonatos ha sido durante muchos años la técnica más utilizada en imagen ósea, pero la TAC multicortes y la RMN de cuerpo resultaron ser alternativas de consideración. El SPECT con difosfonatos aumentó las ventajas de la cintigrafía y se espera tengan un mayor significado con la extensión del SPECT/TAC.

Por otro lado los avances en PET han puesto a la orden del día el uso de ^{18}F -fluoruro PET/CT y ^{18}F FDG PET/CT para imagen ósea. Todo lo anterior indica que la imagen nuclear continuará brindando una contribución significativa en la evaluación de metástasis esqueléticas, principalmente con las modalidades híbridas [26]. Un factor a tener en cuenta son los costos y la disponibilidad, ya que limitan el uso dada la indicada alta prevalencia de la patología.

Experiencia cubana. Perspectivas

La carencia de instalaciones de producción de radionúclidos, en particular reactores, ha orientado las aplicaciones de los radiofármacos en Cuba hacia aquellos basados en radionúclidos con T1/2 y costos asequibles. En la aplicación que nos ocupa, la mayor experiencia se tiene en el uso de ^{32}P , reportándose buenos resultados en 3 estudios con 50 pacientes entre 1986-89, 38 entre 1995-98 y 26 entre 1999-2000. En todos los casos se utiliza la aplicación intravenosa del radiofármaco en dosis fraccionadas, procedimiento retomado recientemente en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital General Docente Enrique Cabrera, aunque en esquema diferente. Se han tratado 41 pacientes, 24 hombres y 18 mujeres, siendo los tumores primarios, 25 de próstata, 11 de mama, 3 de pulmón y 3 de otras localizaciones. Como resultado general 29 pacientes se mantuvieron sin dolor, 8 experimentaron

gran mejoría, 3 ligera mejoría y 1 sin cambio favorable. La duración del efecto analgésico: menos de 3 meses, 4 pacientes, 3 meses, 5 pacientes, 6 meses 11 pacientes, 8 meses 1 paciente, 1 año 1 paciente y más de 1 año, 4 pacientes. Tuvo lugar disminución de la astenia en 33 pacientes, 35 aumentaron su apetito y 31 de peso. En relación con los efectos secundarios, 33 pacientes tuvieron una disminución del recuento hematológico dentro de límites normales, 8 pacientes sufrieron trombocitopenia y leucopenia ligeras. A 6 pacientes se le realizó una segunda administración, también beneficiosa en sus efectos, aunque en menor grado.

Las dificultades actuales de adquisición y el aumento de los precios del ^{32}P , lo hacen menos atractivo, teniendo en cuenta la alta prevalencia del dolor por metástasis óseas. Referencias de uso efectivo de radiofármacos de ^{90}Y con estos y otros fines han motivado la puesta en marcha en el Centro de Isótopos de una línea de producción de ^{90}Y de alta calidad mediante un generador electroquímico. Se podría disponer de manera sostenible de no menos de 1 Ci de ^{90}Y por semana. La obtención y los estudios de biodistribución del complejo ^{90}Y -EDTMP, de probada efectividad realizados en el Centro de Isótopos, complementan una plataforma razonable de trabajo para mejorar la calidad de vida de muchos pacientes.

Conclusiones

La terapia radionuclídica ha probado su utilidad en el tratamiento paliativo del dolor de pacientes con metástasis óseas. No se aprecia diferencia significativa en la efectividad clínica de una serie de radiofármacos, aunque sí ciertas diferencias en la mielotoxicidad, principal efecto secundario de este tratamiento. Los trabajos en curso indican el desarrollo ulterior y mayor utilización de este método de terapia radiacional, particularmente en Cuba.

Referencias bibliográficas

- CAPOCACCIA R, COLONNA M, CORAZZIARI I, et. al. Measuring cancer prevalence in Europe: the EUROPREVAL Project. *Annals of Oncology*. 2002; 13(6): 831- 839.
- POLEDNAK AP. Estimating the prevalence of cancer in the United States. *Cancer*. 1997; 80(1): 136-41.
- MERCADANTE S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain*. 1997; 69(1-2): 1-18.
- ROODMAN GD. Mechanisms of Bone Metastasis. *N. Engl. J. Med*. 2004; 350(16):1655-64.
- JANJAN N. Bone metastases: approaches to management. *Semin Oncol*. 2001; 28(4 Suppl 11): 28-34.
- DIEL IJ. What do patients with metastatic bone pain need?. *Eur J Cancer Suppl*. 2006; 4(8): 1- 3.
- FINLAY IG, MASON MD, SHELLEY M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2005; 6(6): 392-400.

- [8]. ENRIQUE O, ZHONGYUN P, PARMA EP, et. al. Efficacy and toxicity of ^{153}Sm -EDTMP in the palliative treatment of painful bone metastases. *World. J. Nucl. Med.* 2002; 1(1): 21-27.
- [9]. FETTICH J, PADHY A, NAIR N, et. al. Comparative clinical efficacy and safety of ^{32}P and ^{89}Sr in the palliative treatment of metastatic Bone Pain: results of an IAEA coordinated research project. *World. J. Nucl. Med.* 2003; 2(3): 226-231.
- [10]. CHAKRABORTY S, DAS T, UNNI PR, et. al. ^{177}Lu labelled polyaminoposphonates as potential agents for bone pain palliation. *Nucl. Med. Communications.* 2002; 23: 67-74.
- [11]. LIEPE K, KROPP J, RUNGE R, KOTZERKE J. Therapeutic efficiency of rhenium-188-HEDP in human prostate cancer skeletal metastases. *British J Cancer.* 2003; 89(4): 625-629
- [12]. LEONDI AH, SOUVATZOGLOU MA, RAPTI AS, et. al. Palliative treatment of painful disseminated bone metastases with ^{186}Re -HEDP in patients with lung cancer. *Q J Nucl Med.* 2004; 48(3): 211-9.
- [13]. BISHAYEE A, RAO DV, SRIVASTAVA C, et. al. Marrow-sparing effects of ^{117m}Sn (4+) diethylenetriaminepentaacetic acid for radionuclide therapy of bone cancer. *J. Nucl. Med.* 2000; 41(3): 2043-2050.
- [14]. NILSSON S, FRANZEN L, PARKER C, et. al. Alfa-emitting Radium-223: two years follow up from a randomized phase II study in patients with bone metastases from hormone refractory prostate cancer. *Eur J Cancer Suppl.* 2009; 7(2): 411.
- [15]. SERAFINI AN. Systemic metabolic radiotherapy with samarium-153 EDTMP for the treatment of painful bone metastasis. *Q J Nucl Med* 2001; 45(1): 91-9.
- [16]. HENK G. VAN DER POEL. Radionuclide Treatment in Metastasized Prostate Cancer. *EAU - EBU Update Series.* 2007; 5(3): 113-125.
- [17]. HAN SH, de KLERK JMN, TAN S, et. al. The Placorhen Study: a double-blind, placebo controlled, randomized radionuclide study with ^{186}Re -etidronate in hormono-resistant prostate cancer patients with painful bone metastases. *J. Nucl. Med.* 2002; 43(9): 1150-1156.
- [18]. FRIEDEL HL, STORAASLI JP. The use of radioactive phosphorus in the treatment of carcinoma of the breast with widespread metastases to the bone. *Am J Roentgenol Radium Ther.* 1950; 64(4):559-75.
- [19]. SEVILLA A, SALGADO L, FONSECA AT, VIEIRA MR. Is early ^{89}Sr -Therapy useful in prostate cancer patient with bone metastasis?. *World. J. Nucl. Med.* 2002; 1(Suppl 2): 276.
- [20]. FERRETTI G., POVOLATO M., BISSOLI S. $^{89}\text{SrCl}$ and ^{153}Sm -EDTMP radiometabolic treatment of metastatic bone pain (MBP) in prostate cancer (PC): our experience. *Alasbimn Journal.* 2002; 5 (17). Special Issue: World Congress of Nuclear Medicine.
- [21]. NAIR N. Relative efficacy of ^{32}P and ^{89}Sr in palliation in skeletal metastases. *J. Nucl. Med.* 1999; 40(2): 256-261.
- [22]. SINZINGER H, WEISS K, GRANEGGER S, HAJEK C. Repeated low-dose vs. single high-dose ^{153}Sm -EDTMP treatment. Advantages and disadvantages. *Alasbimn Journal.* 2002; 5(17). Special Issue: World Congress of Nuclear Medicine.
- [23]. SRIVASTAVA SC, ATKINS HL, KRISHNAMURTHY GT, et. al. Treatment of metastatic bone pain with tin-117m stannic diethylenetriamine pentaacetic acid: a phase I/II clinical stud. *Clin. Cancer Res.* 1998; 4(1): 61-68.
- [24]. SILBERSTEIN EB, BUSCOMBE JR, MC.EWANS A, TAYLOR AT. Society of nuclear medicine procedure guideline for palliative treatment of painful bone metastases. *Society of nuclear medicine procedure. Guidelines manual.* 2003. p. 145-153.
- [25]. COOK GJR. Skeletal metastases: what is the future role for nuclear medicine?. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009; 36(11):1803-1806. doi: 10.1007/S00259-009-1240-8.
- [26]. PORTILLA I, ALSINA S de la C. OLIVA JP, et. al. P-32 en el tratamiento de las metástasis óseas por carcinoma prostático. *Rev Cubana Oncol.* 2000; 16(1): 44 -7.

Recibido: 3 de septiembre de 2012

Aceptado: 4 de octubre de 2012