



PARA RESIDENTES
DE MANEJO DE SÍNTOMAS
Y TERAPIA DE SOPORTE
EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

Eventos Óseos

(metástasis óseas, hipercalcemia,
compresión medular)

J Cassinello
Hospital Univ. de Guadalajara





PARA RESIDENTES
DE MANEJO DE SÍNTOMAS
Y TERAPIA DE SOPORTE
EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

Metástasis óseas y sus complicaciones

(eventos relacionados con el esqueleto, EREs) (hipercalcemia, compresión medular)

J Cassinello
Hospital Univ. de Guadalajara



AGENDA

- I. Importancia de las metástasis óseas en el cáncer y sus complicaciones
 - (Eventos Relacionados con el Esqueleto, EREs)
- II. Prevención o retraso de EREs en los tumores malignos más frecuentes con metástasis óseas
 - Bisfosfonatos (ácido zoledrónico)
 - Denosumab
 - Radiofármacos (Radium-223)

I Metástasis óseas en el cáncer y sus complicaciones

- **El esqueleto es el lugar más frecuente de metástasis de todos los tumores sólidos.**
- **Se calcula que 1.5 millones de pacientes en el mundo padecen metástasis óseas**



Bone Metastases

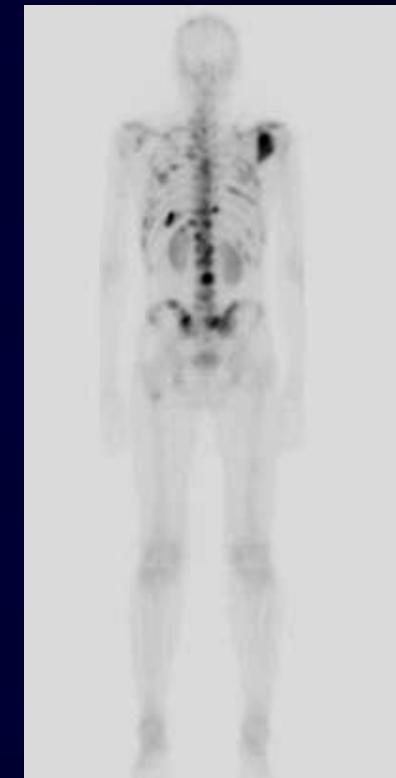
Very Common in Cancer

	Estimated incidence (%) ^{1,a}
Myeloma	70-95
Renal	20-25
Melanoma	14-45
Bladder	40
Thyroid	60
Lung	30-40
Breast	65-75
Prostate	65-75

It is estimated that > 350,000 people die with bone metastases annually in the USA.²

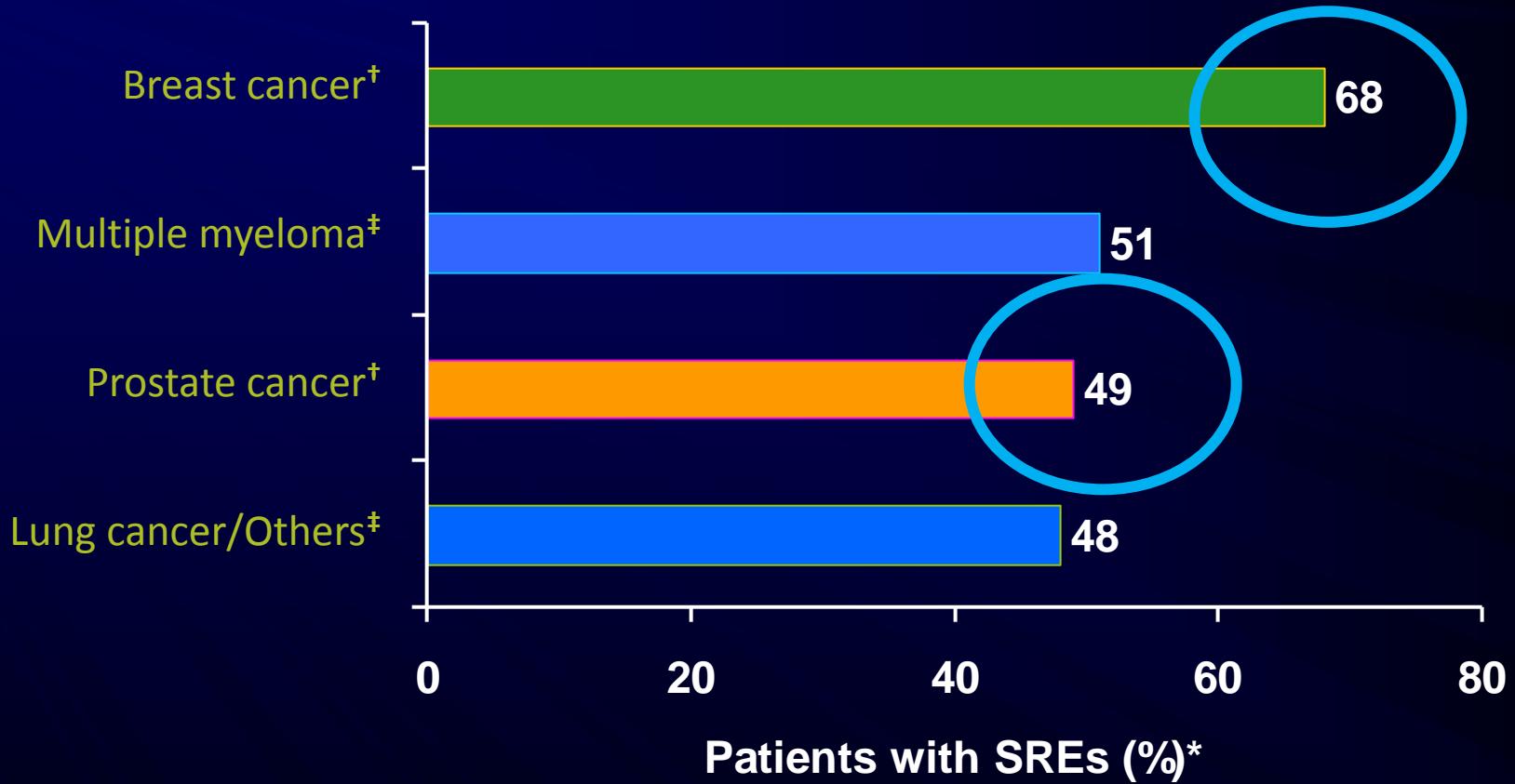
^aIncidence of bone metastases at autopsy.

1. Coleman R. *Cancer Treatment Rev.* 2001;27:165-176;
2. Mundy G. *Nat Rev Cancer.* 2002;2:584-593;
3. Bubendorf L, et al. *Hum Pathol.* 2000;31:578-583.



Bone metastasis occurs in most prostate cancer patients during the natural course of their disease and typically targets the lumbar spine, vertebrae, and pelvis.³

Incidencia de complicaciones óseas (ERES) en Ensayos clínicos (%)



Complicaciones de las metástasis óseas (ERES)



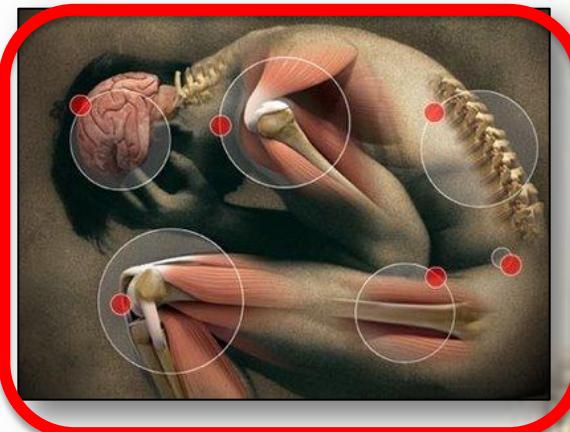
**COMPRESIÓN
MEDULAR**



**RT SOBRE EL
HUESO**



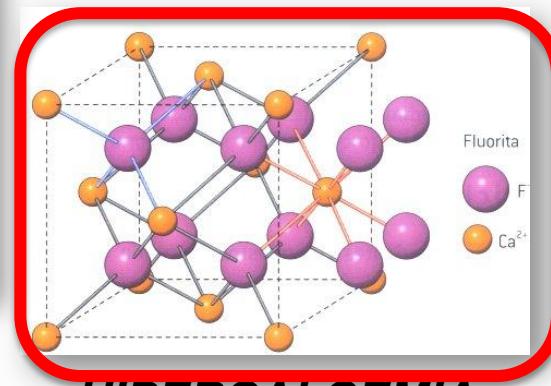
**CIRUGÍA SOBRE
EL HUESO**



DOLOR

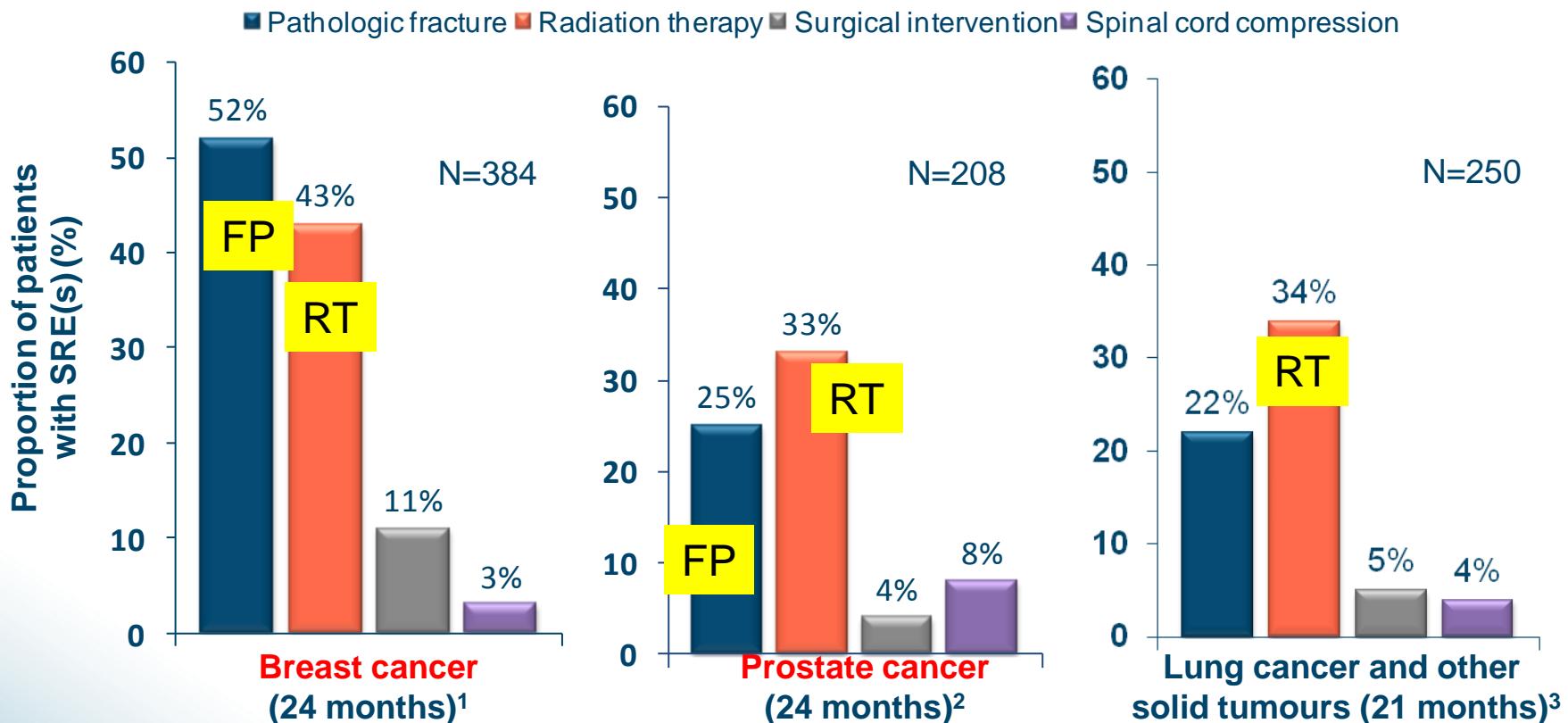


FRACTURAS



HIPERCALCEMIA

Distribution of SREs in patients with metastatic breast, prostate, and lung cancer



Data are from the placebo arms of 3 major trials of placebo vs. IV bisphosphonate in different tumour types

SRE: skeletal related event; IV: intravenous.

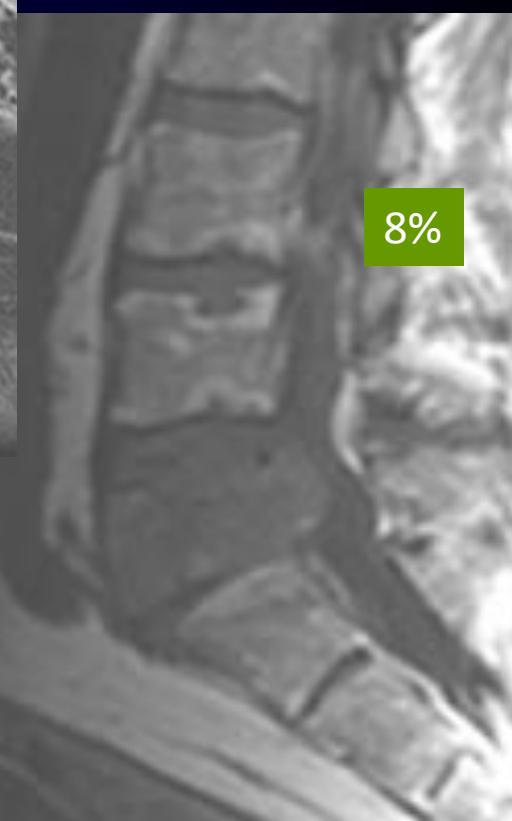
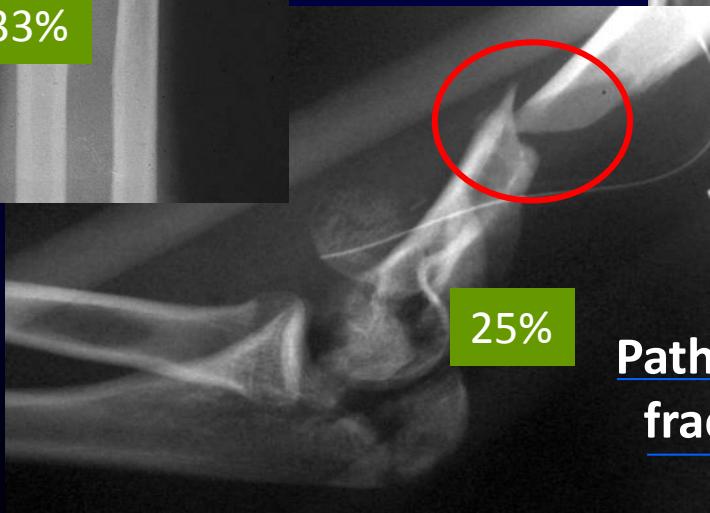
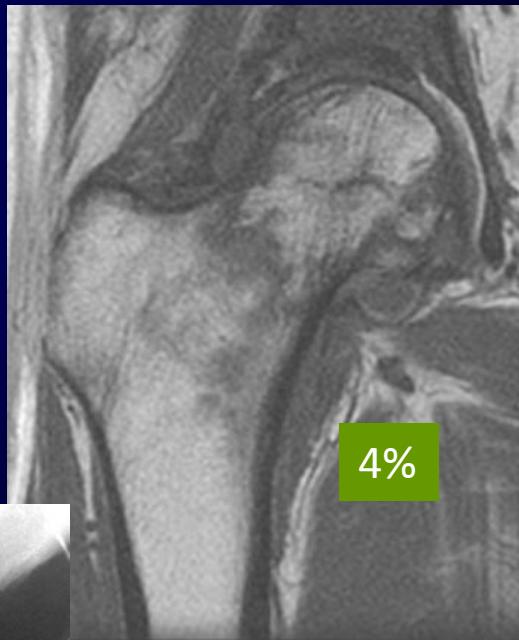
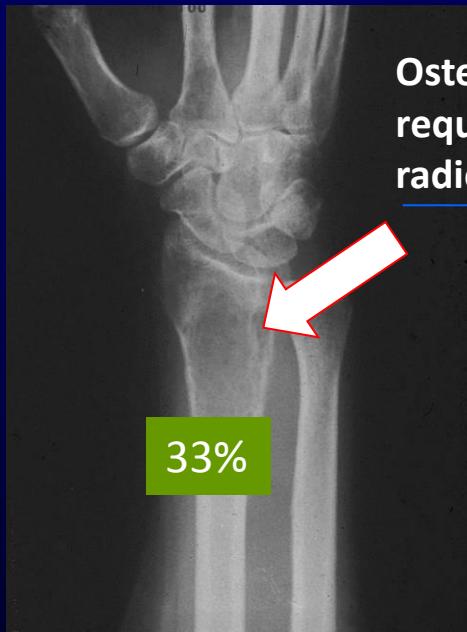
Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, et al. Cancer 2000;88:1082–90;

Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. J Natl Cancer Inst 2002;94:1458–68;

Rosen LS, et al. Cancer 2004;100:2613–21.

Skeletal-Related Events: A Serious Threat (Prostate cancer)

Requirement for surgery to bone



Negative Impact of Bone Complications

Increased medical costs^[1]

Treatment of bone complications more than doubles the total treatment costs for patients with bone metastases [12.600 X10⁶, \$ USA]

Impaired mobility^[6]

Hip fracture associated with a 50% disability rate; 25% of these require nursing home care

Diminished quality of life^[2-4]

History of a skeletal complication is associated with lower QOL in breast and prostate cancer

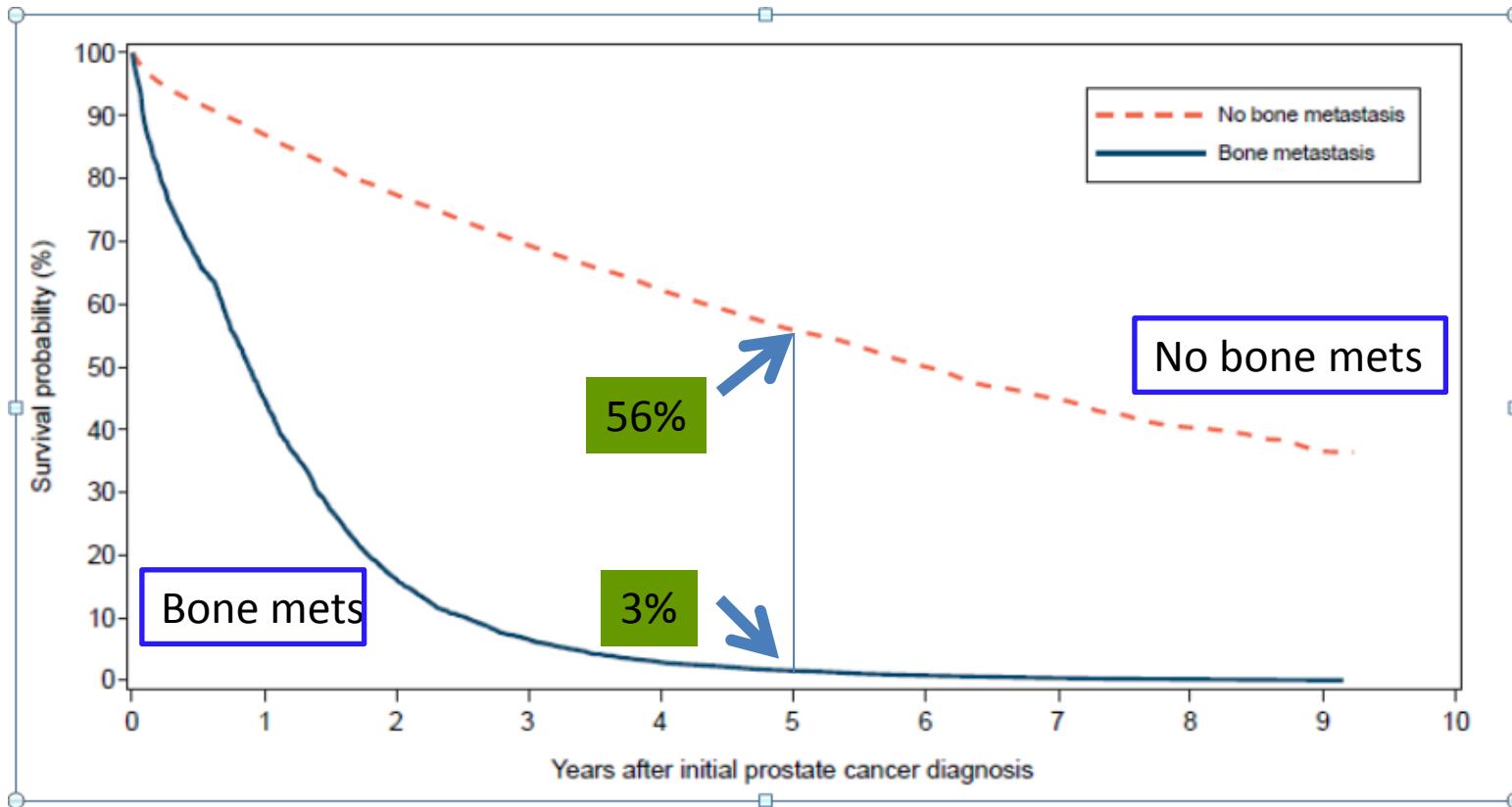
Skeletal Complications

Negative impact on survival^[5]

Men with prostate cancer without skeletal fracture survived 39 months longer than those with a fracture

1. Groot MT, et al. Eur Urol. 2003;43:226-232.
2. Weinfurt KP, et al. Ann Oncol. 2002;13(suppl 5):180.
3. Weinfurt KP, et al. Med Care. 2004;42:164-175.
4. Saad F, et al. Eur Urol. 2004;46:731-740.
5. Oeufelein MG, et al. J Urol. 2002;168:1005-1007.
6. Riggs BL, et al. Bone. 1995;17:505S-511S.

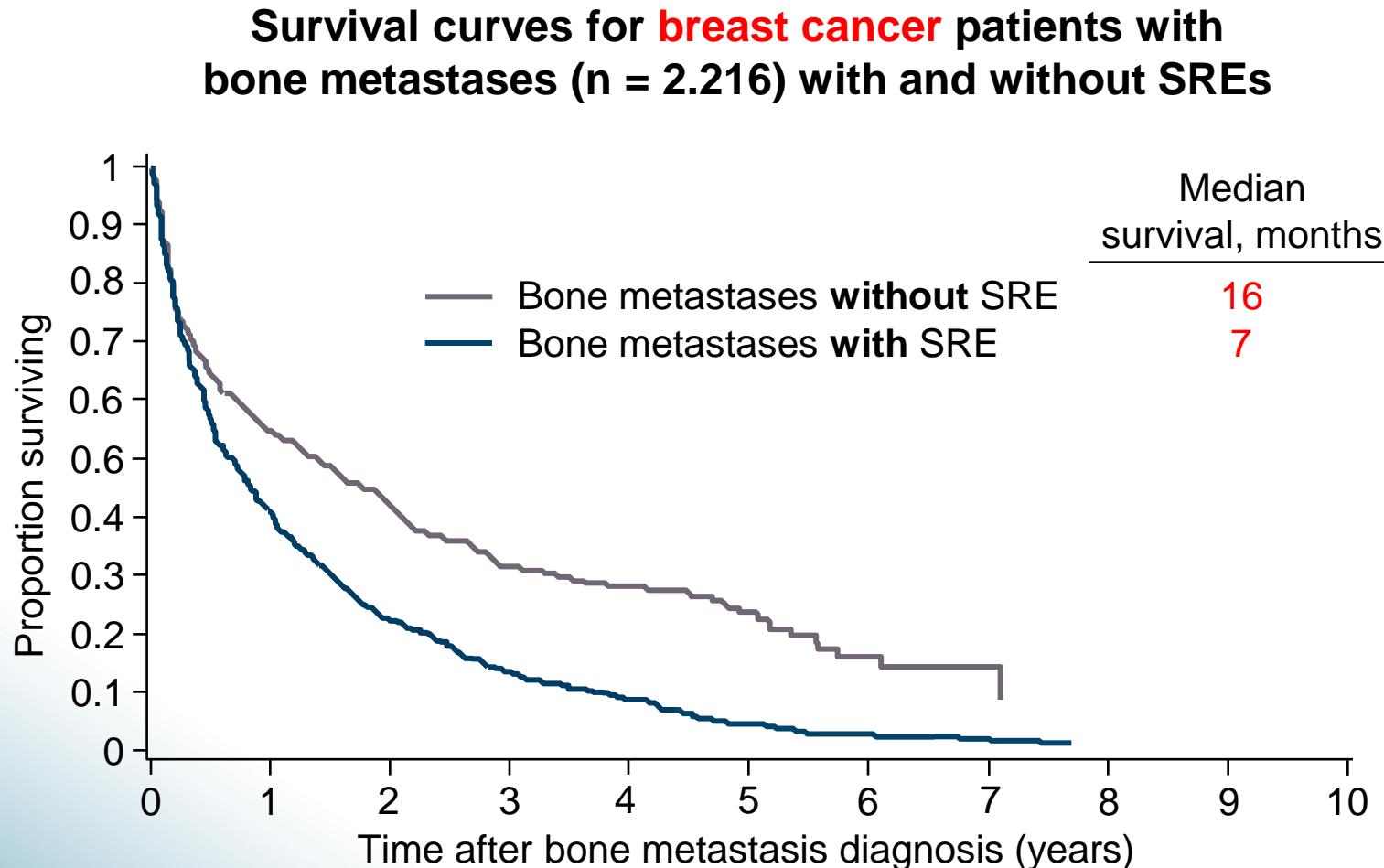
Development of bone metastases in castration-resistant prostate cancer may be associated with **increased mortality**



5 year survival rate in patients without bone metastasis was 56% compared to 3% with bone metastasis

1. Nørgaard M et al. (2010) J Urol 184:162
n= 23,087 with median follow-up of 2.2 years (Danish National Patient Registry)

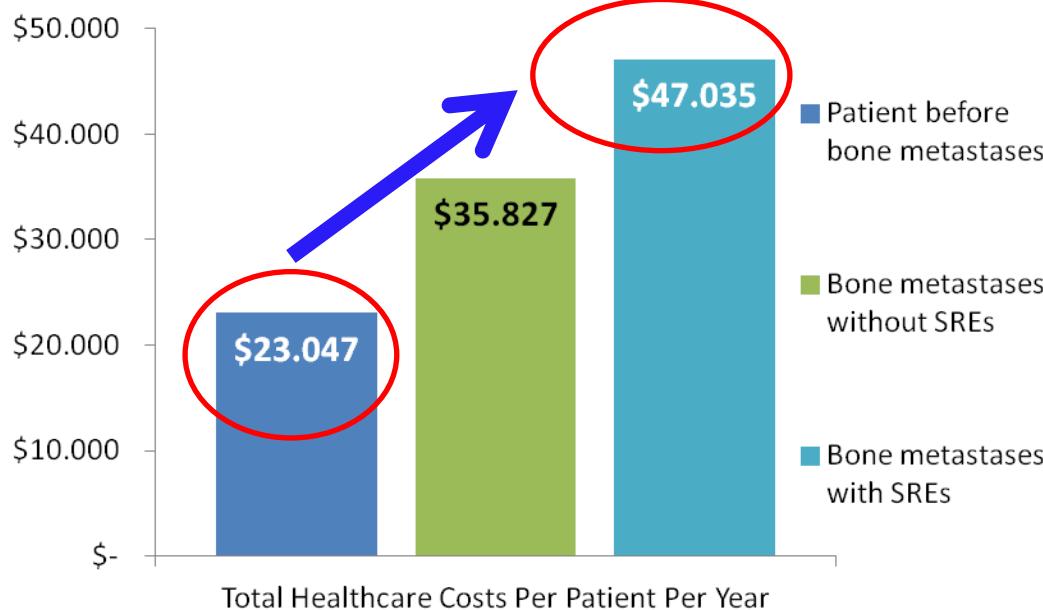
Patients with bone metastases and SREs have a poor prognosis vs those without SREs (BREAST)



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

Bone metastases in prostate cancer have a significant impact on healthcare costs

**Healthcare costs (US) in patients with prostate cancer:
Increased costs due to treatment of metastatic disease
and occurrence of SREs^{*1}**



- Development of bone metastasis is associated with increased health resource utilization which leads to greater costs in:
 - Hospital inpatient care
 - Outpatient care including physician visits
 - Outpatient pharmacy
- These costs are conservative, and do not include newer therapies
- A separate study demonstrated a 91% increase in the risk of hospitalization after development of bone mets²

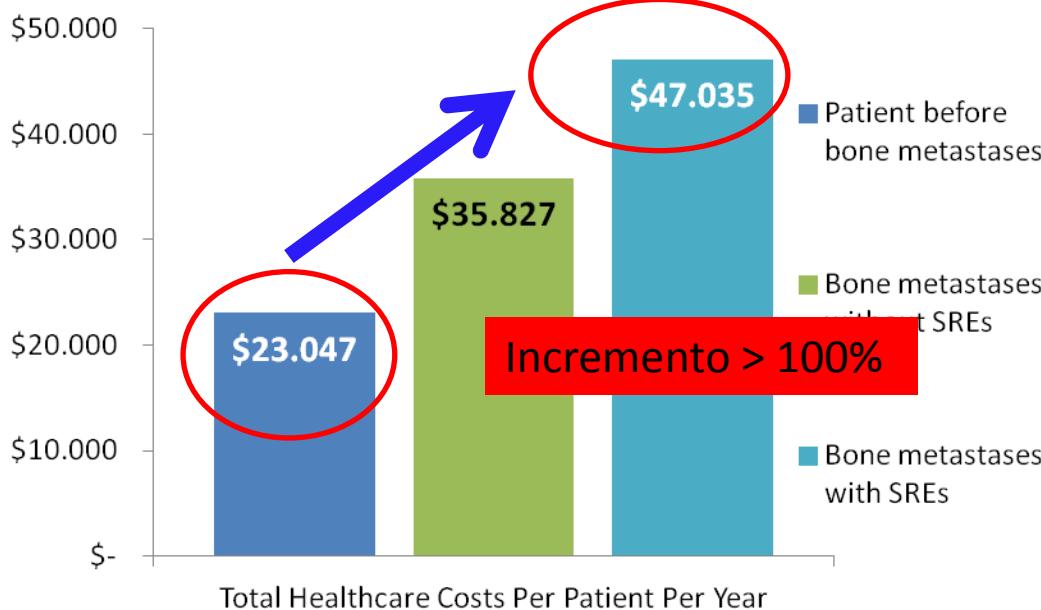
Preventing development of bone metastases in prostate cancer patients would result in substantial reduction of costs

*Footnote: Retrospective cohort study of 215,702 PC patients using claims data from large, US health insurance plans between Oct 2002 and Dec 2007. Primary measure was total healthcare costs after bone metastases, secondary measures included components of total healthcare costs

1. Data on file, 2011; 2. Oglesby et al. 2009

Bone metastases in prostate cancer have a significant impact on healthcare costs

**Healthcare costs (US) in patients with prostate cancer:
Increased costs due to treatment of metastatic disease
and occurrence of SREs^{*1}**



- Development of bone metastasis is associated with increased health resource utilization which leads to greater costs in:
 - Hospital inpatient care
 - Outpatient care including physician visits
 - Outpatient pharmacy
- These costs are conservative, and do not include newer therapies
- A separate study demonstrated a 91% increase in the risk of hospitalization after development of bone mets²

Preventing development of bone metastases in prostate cancer patients would result in substantial reduction of costs

*Footnote: Retrospective cohort study of 215,702 PC patients using claims data from large, US health insurance plans between Oct 2002 and Dec 2007. Primary measure was total healthcare costs after bone metastases, secondary measures included components of total healthcare costs

1. Data on file, 2011; 2. Oglesby et al. 2009

Costes en España de EREs (SRE) 2010

- Radioterapia sobre hueso.....2.377€
- Cirugía ósea.....4.262€
- Fractura patológica.....4.712€
- Compresión medular.....7.902€

N=93; 31 cáncer de mama; **21 cáncer de próstata**; 41 cáncer de pulmón

Durán I, Garzón C, Sánchez A, et al. Cost analysis of skeletal-related events in Spanish patients with bone metastases from solid tumours. *Clin Transl Oncol* 2014; 16:322-329

II Tratamiento de las metástasis óseas . Prevención de ERES (agentes dirigidos al hueso)

- Bisfosfonatos (Ac Zoledrónico)
- Denosumab
- Radioemisor de partículas alfa (Radium-223)

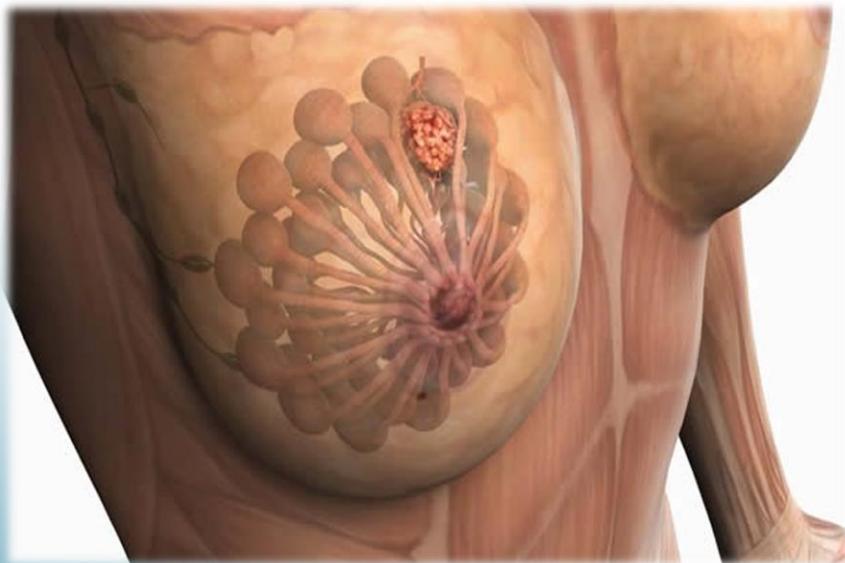
-
- TRATAMIENTO ETIOLÓGICO: Quimioterapia, Hormonoterapia, tratamiento biológico, ...
 - Radioterapia, Analgesia, Cirugía ortopédica,etc.

II Tratamiento de las metástasis óseas . Prevención de ERES

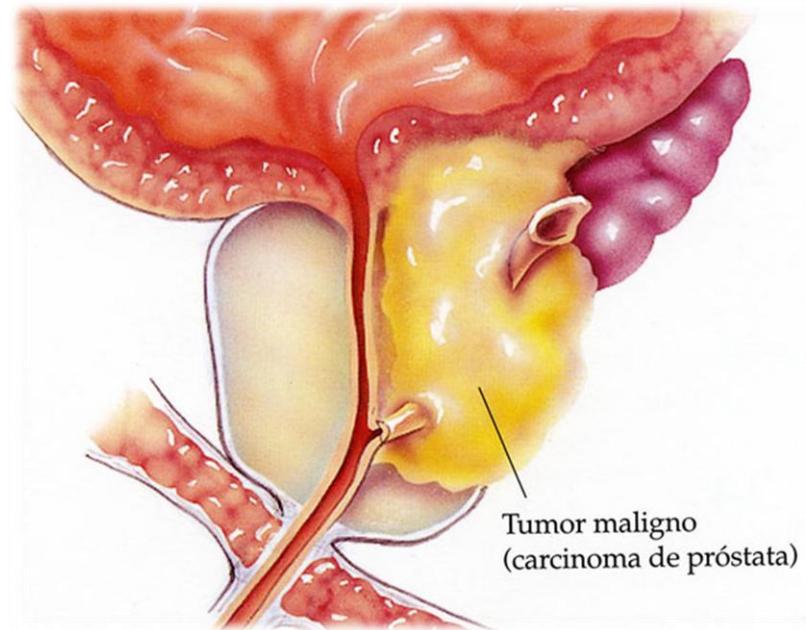
- **Bisfosfonatos (Ac Zoledrónico)**
 - **Denosumab**
 - Radioemisor de partículas alfa (Radium-223)
-
- **Radioterapia, Quimioterapia,
Hormonoterapia, Analgésicos, Cirugía
ortopédica,**

TERAPIAS DIRIGIDAS AL HUESO

CÁNCER DE MAMA

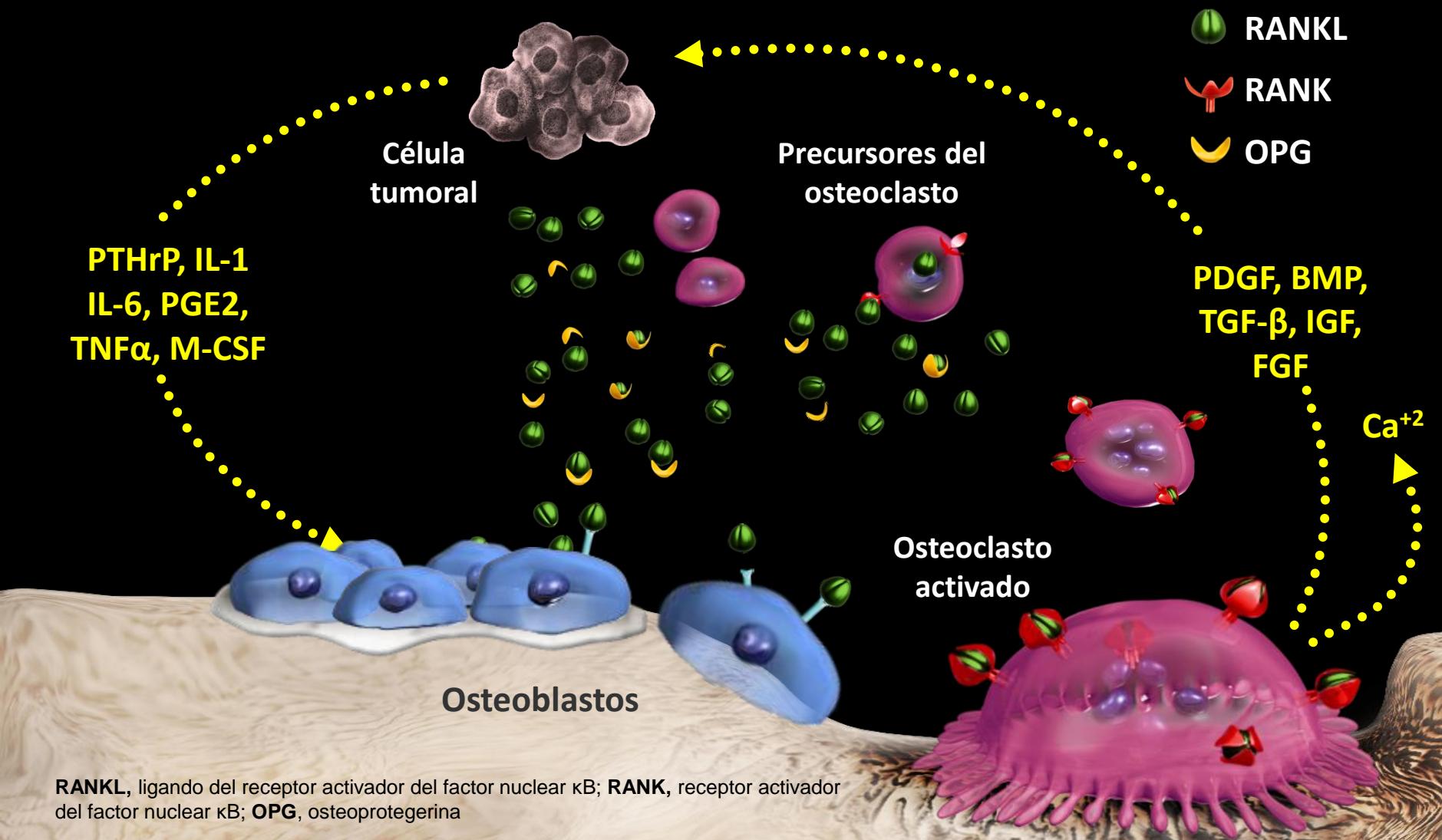


CÁNCER DE PRÓSTATA



Tumor maligno
(carcinoma de próstata)

"CÍRCULO VICIOSO" EN CÁNCER METASTÁSICO

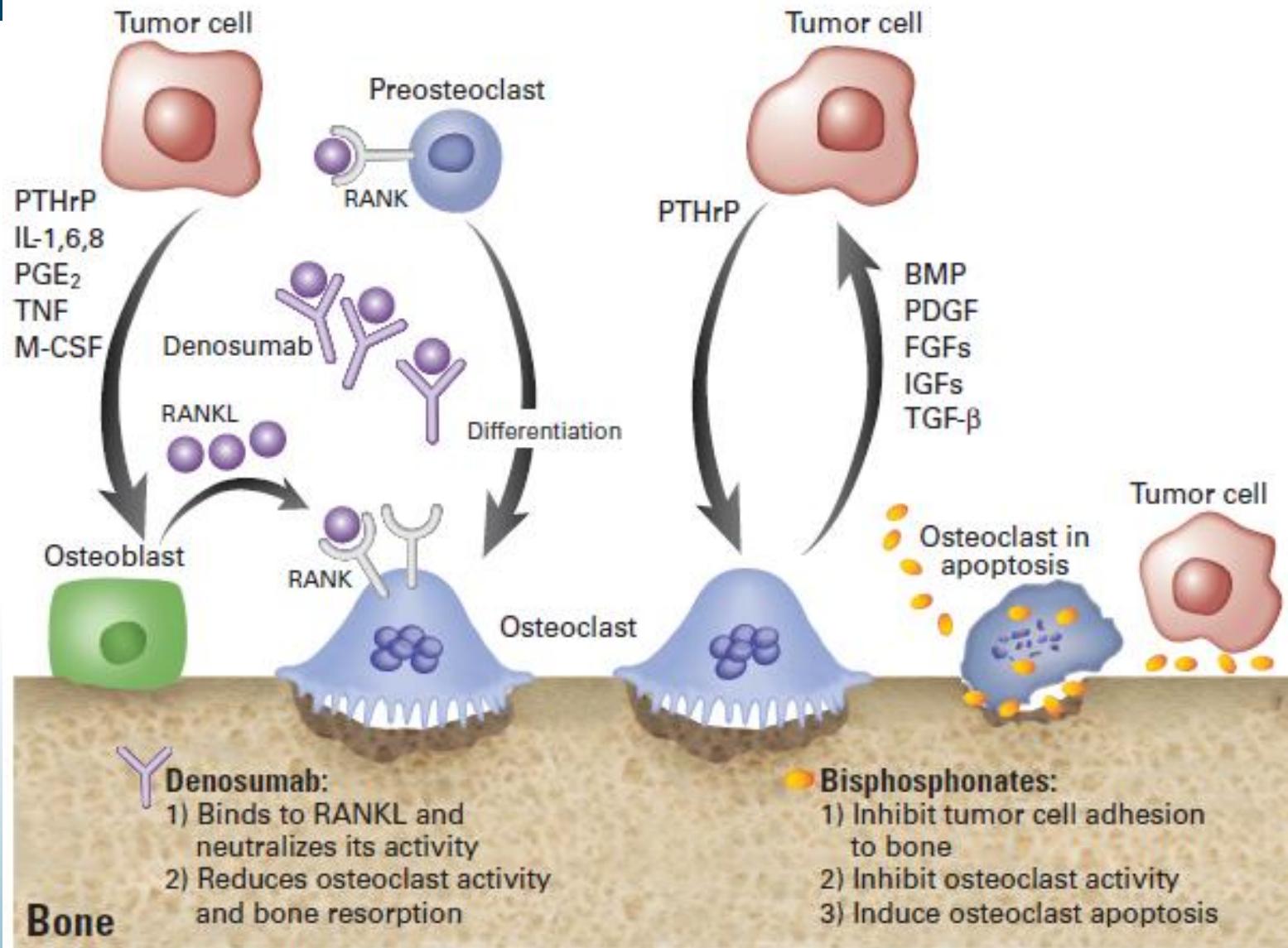


RANKL, ligando del receptor activador del factor nuclear κ B; **RANK**, receptor activador del factor nuclear κ B; **OPG**, osteoprotegerina

Adaptado de Boyle WJ et al. Nature 2003; 423: 337–342

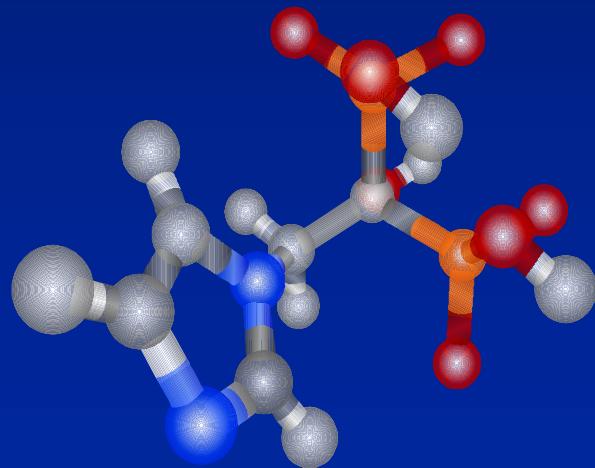
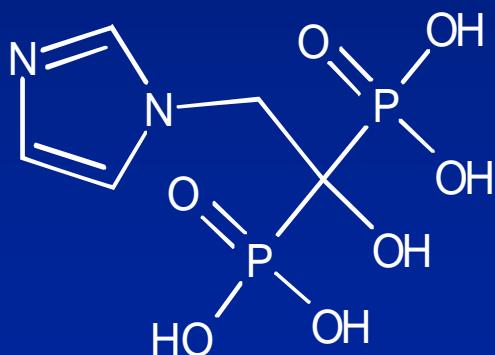
DENOSUMAB

BIFOSFONATOS



Ácido zoledrónico

- ZOMETA (ácido zoledrónico) pertenece a una nueva clase de bisfosfonatos altamente potentes^{1,2}
- Bisfosfonato heterocíclico con nitrógeno compuesto de:
 - Un núcleo de bisfosfonato central
 - Una cadena lateral de anillo de imidazol que contiene dos átomos de nitrógeno colocados de forma clave



1. Green J, et al. *J Bone Miner Res.* 1994. 2. Green J, et al. *Pharmacol Toxicol.* 1997.

Zoledronato vs pamidronato en pacientes con cáncer de mama (y MM) y metástasis óseas

- **Estudio 010:** pacientes con metástasis óseas líticas por cáncer de mama y mieloma múltiple



N=1648

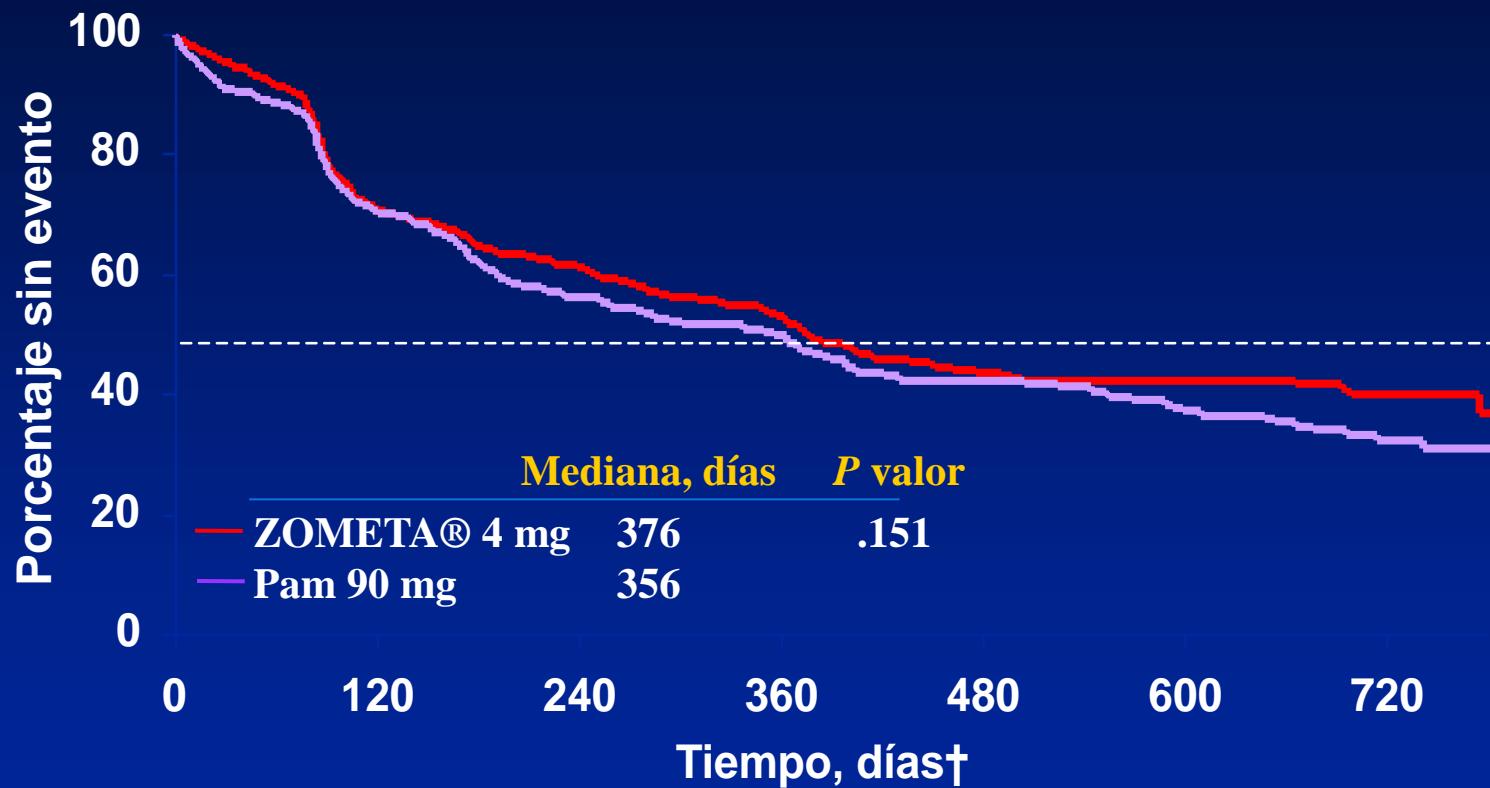
Objetivo principal

Reducción del % eventos relacionado con el esqueleto (ERE)

Coleman RE et al. Breast Res & Treat 2002; 76 (suppl) abstract 355
Rosen LS et al. Cancer 2004; 100:36-43

Cáncer de Mama y Mieloma Múltiple

Tiempo hasta el primer ERE

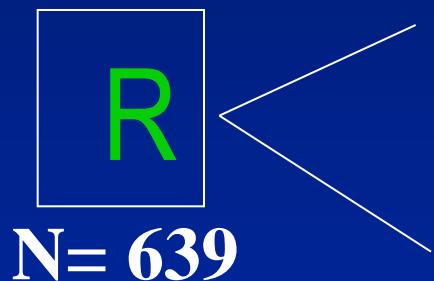


*Hypercalcemia of malignancy is included as an SRE.

†After start of study drug.

Zoledrónico vs placebo en cáncer de próstata

Estudio fase III randomizado, doble ciego,
controlado con placebo en pacientes con metástasis
ósea y cáncer de próstata hormono-refractario
Estudio 039



Zoledrónico 4 mg iv cada 3 semanas
Placebo cada 3 semanas

Saad F et al. J Natl Cancer Inst 2002; 94:1458-68

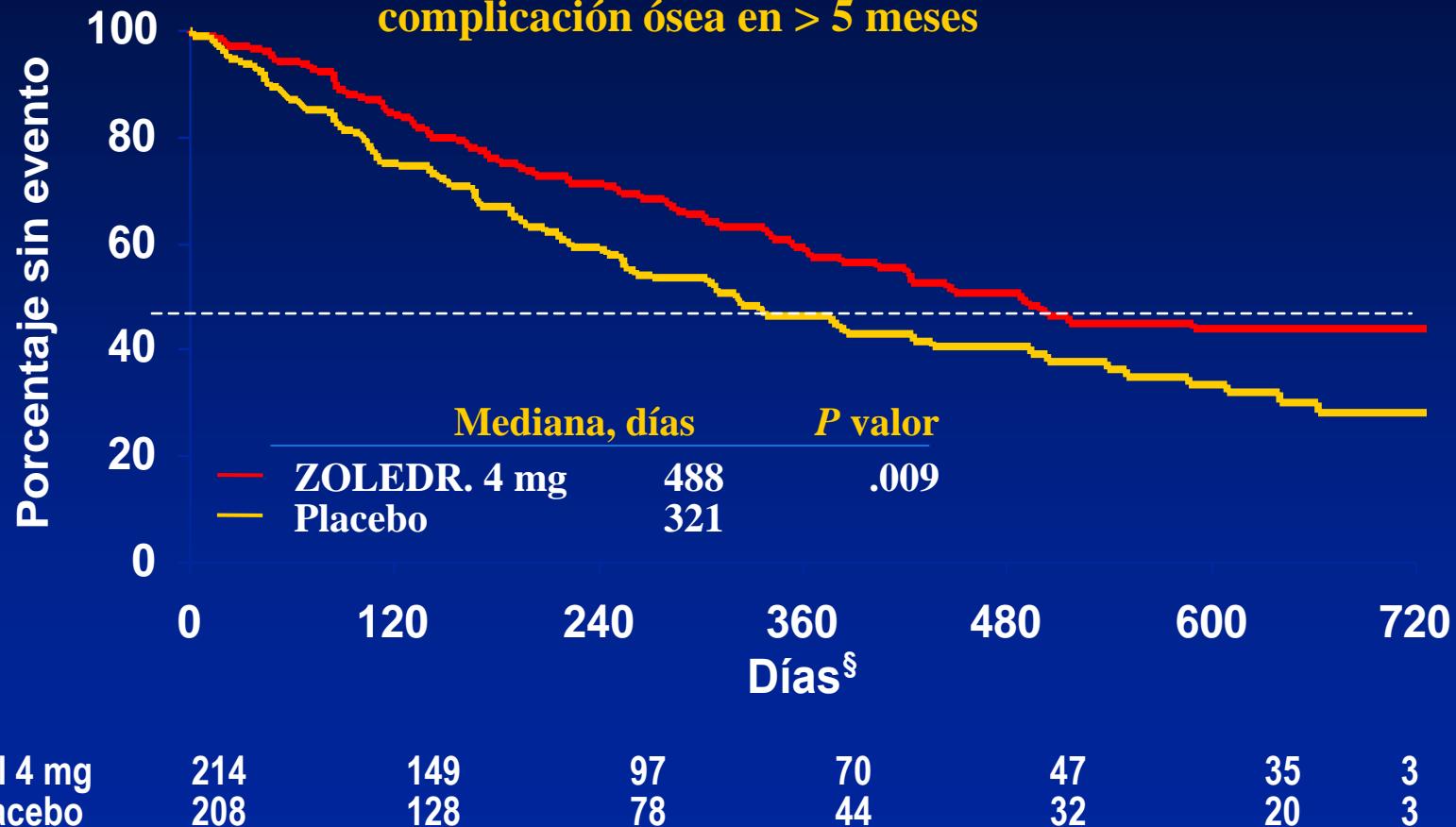
Saad F et al. J Natl Cancer Inst 2004; 96:879-882

Primary endpoint: incidence of skeletal-related events

Pacientes con Cáncer Próstata

Tiempo hasta la Primera Complicación Ósea

Ácido Zoledrónico extiende significativamente el período hasta la primera complicación ósea en > 5 meses



*After start of study
drug.

BIFOSFONATOS

Cáncer de mama

Zoledronic Acid Versus Placebo in the Treatment of Skeletal Metastases in Patients With Lung Cancer and Other Solid Tumors: A Phase III, Double-Blind, Randomized Trial—The Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group

Rosen LS et al. J Clin Oncol 2003;21:3150-7

ZOL reduce el riesgo de ERE y retrasa su aparición

Long-Term Efficacy and Safety of Zoledronic Acid Compared with Pamidronate Disodium in the Treatment of Skeletal Complications in Patients with Advanced Multiple Myeloma or Breast Carcinoma

A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Comparative Trial

Rosen LS et al. Cancer 2003;98:1735-44

Cáncer de próstata

Long-Term Efficacy of Zoledronic Acid for the Prevention of Skeletal Complications in Patients With Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer

Saad F et al. J Natl Cancer Inst 2004;96:879-82

Útiles en el control del dolor óseo

Eficacia en el tratamiento de la hipercalcemia

BIFOSFONATOS

Cáncer de mama

Zoledronic Acid Versus Placebo in the Treatment of Skeletal Metastases in Patients With Lung Cancer and Other Solid Tumors: A Phase III, Double-Blind, Randomized Trial—The Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group

Rosen LS et al. J Clin Oncol 2003;21:3150-7

ZOL reduce el riesgo de ERE y retrasa su aparición

Long-Term Efficacy and Safety of Zoledronic Acid Compared with Pamidronate Disodium in the Treatment of Skeletal Complications in Patients with Advanced Multiple Myeloma or Breast Carcinoma

A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Comparative Trial

Rosen LS et al. Cancer 2003;98:1735-44

Cáncer de próstata

Long-Term Efficacy of Zoledronic Acid for the Prevention of Skeletal Complications in Patients With Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer

Saad F et al. J Natl Cancer Inst 2004;96:879-82

Útiles en el control del dolor óseo

Eficacia en el tratamiento de la hipercalcemia

Sin diferencias en SG

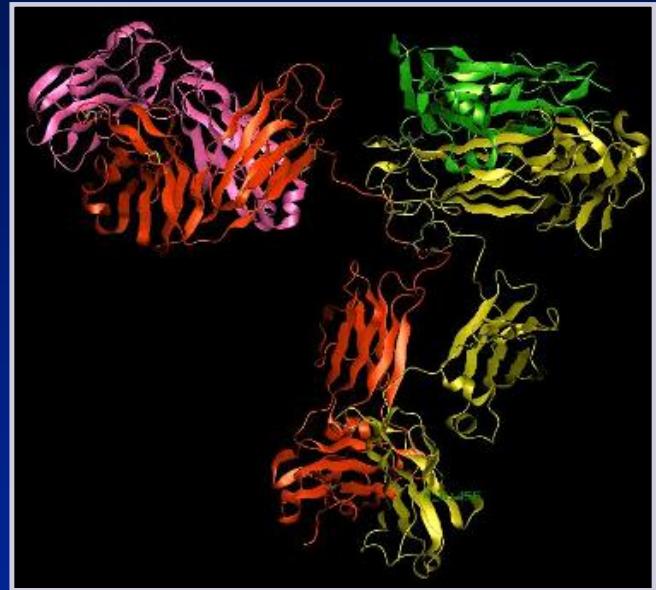
Zoledrónico : tratamiento y efectos adversos

- 4 mg iv cada 3-4 semanas en infusión de 15-20 minutos
- Eliminación renal (atención a la función renal;)
- Dolor óseo (responde a AINES)
- Náusea (leve)
- Síntomas “flu-like” (fiebre, mialgias, artralgias en las primeras 12-48 h ,
- Anemia
- Hipocalcemia

Denosumab: fully human antibody against RANK-L

- Fully human IgG₂ immunoglobulin isotype
- High affinity for human RANK Ligand
- High specificity for RANK Ligand
 - No detectable binding to TNF α , TNF β , TRAIL, or CD40L
- No neutralising antibodies detected in clinical trials to date

Model of denosumab



TNF = tumour necrosis factor; TRAIL = TNF α -related apoptosis-inducing Ligand

Bekker PJ, et al. J Bone Miner Res 2004;19:1059-66.

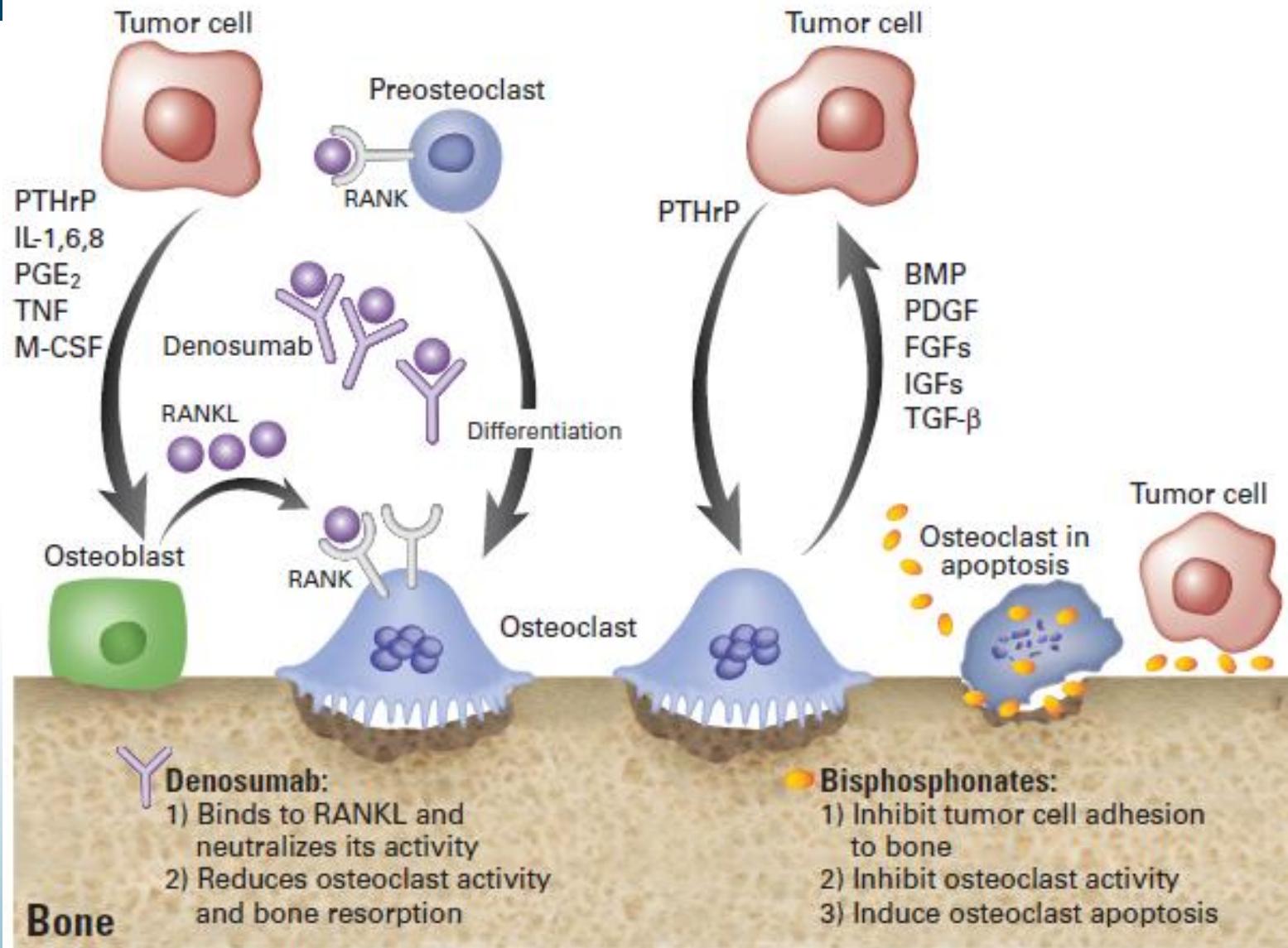
Data on file, Amgen.

Elliott R, et al. Osteoporos Int 2007;18:S54. Abstract P149.

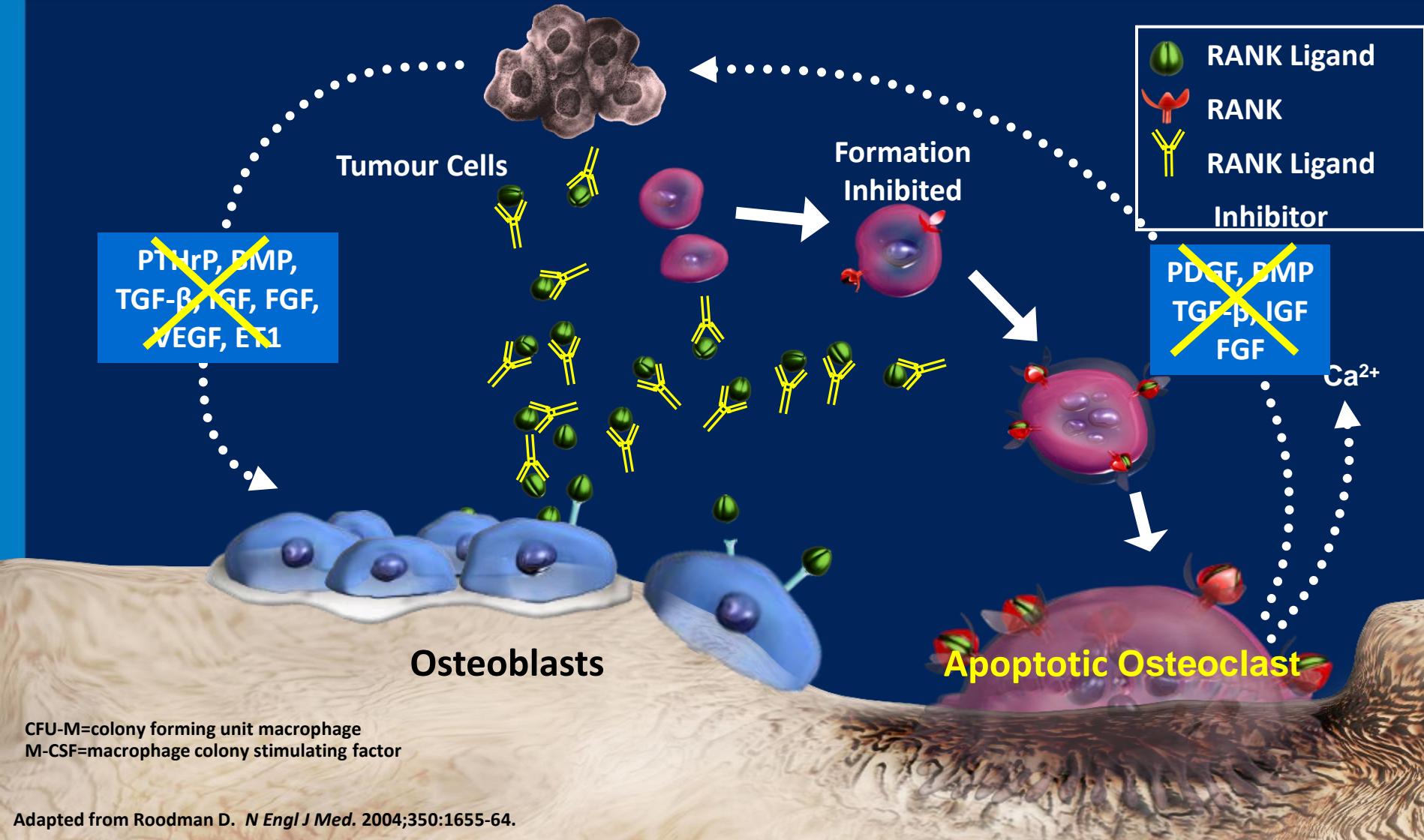
McClung MR, et al. New Engl J Med 2006;354:821-31.

DENOSUMAB

BIFOSFONATOS



RANKL Inhibition Could Interrupt the 'Vicious Cycle' of Cancer-Induced Bone Destruction



Diferencias entre el ácido zoledrónico y denosumab

	Denosumab	Ácido zoledrónico
Diana molecular	RANK-L	Enzima farnesil pirofosfato sintetasa
Reacción fase aguda	NO	Frecuente
Efecto sobre el osteoclasto	Inhibe formación, función y supervivencia	Induce apoptosis
Estructura	Anticuerpo humanizado	Pequeñas moléculas
Administración	Subcutánea	Intravenosa
Osteonecrosis mandibular	Sí (2.3 %)	Sí (1.3%) p=ns
Eliminación	Sistema Retículo-endoletial	Renal
Hipocalcemia	Sí (12%)	Sí (6%)

Estudios fase III que comparan denosumab con ácido zoledrónico

Breast Cancer

Stopeck AT, et al.
JCO 2010;28:5132–9

Solid tumour & MM

Henry D, et al.
JCO 2011; 29:1125-1132

Prostate Cancer

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

Phase 3 SRE Studies

All pivotal studies published in key journals

VOLUME 28 • NUMBER 35 • DECEMBER 10 2010

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Denosumab Compared With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study

Alison T. Stopeck, Allan Lipton, Jean-Jacques Body, Guenther G. Steger, Katia Tonkin, Richard H. de Boer, Mikhail Lichinitser, Yasuhiro Fujiwara, Denise A. Yardley, María Viniegra, Michelle Fan, Qi Jiang, Roger Dansey, Susie Jun, and Ada Braun

VOLUME 29 • NUMBER 9 • MARCH 20 2011

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Randomized, Double-Blind Study of Denosumab Versus Zoledronic Acid in the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Cancer (Excluding Breast and Prostate Cancer) or Multiple Myeloma

David H. Henry, Luis Costa, Francois Goldwasser, Vera Hirsh, Vania Hungria, Jana Prausova, Giorgio Vittorio Scagliotti, Harm Sleebom, Andrew Spencer, Saroj Vadhan-Raj, Roger von Moos, Wolfgang Willenbacher, Penella J. Woll, Jianming Wang, Qi Jiang, Susie Jun, Roger Dansey, and Howard Yeh

Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study

Karim Fizazi, Michael Carducci, Matthew Smith, Ronaldo Damião, Janet Brown, Lawrence Karsh, Piotr Milecki, Neal Shore, Michael Rader, Hwei Wang, Qi Jiang, Sylvia Tadros, Roger Dansey, Carsten Goessl

www.thelancet.com Vol 377 March 5, 2011

Breast Cancer
Stopeck AT, et al.
JCO 2010;28:5132–9

Solid tumour & MM
Henry D, et al.
JCO 2011; 29:1125-1132

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

Stopeck AT et al. J Clin Oncol 2010;28:5132-5139; Henry DH et al. J Clin Oncol 2011;29(9):1125-32; Fizazi K et al. The Lancet 2011;377:813-822.

MM, multiple myeloma, SRE, skeletal related event.

XGEVA®(denosumab) is not approved for the prevention of SREs in patients with multiple myeloma. Denosumab is investigational in that setting.

Three Identical International, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Trials

Key Inclusion Criteria

- Adults with breast, prostate, other solid tumors, or multiple myeloma and ≥1 bone metastasis/ lesion

Key Exclusion Criteria

- No current or prior IV bisphosphonate administration
- Creatinine clearance <30 mL/min*



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

Denosumab 120 mg SC and Placebo IV* every 4 weeks (n=2862)

Zoledronic acid 4 mg IV* and Placebo SC every 4 weeks (n=2861)

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

E
N
D
O
F
S
T
U
D
Y

*Per protocol and Zometa® label, IV product dose adjusted for baseline creatinine clearance and subsequent dose intervals determined by serum creatinine. No SC dose adjustments made due to increased serum creatinine.

Sequential testing of endpoints

Primary

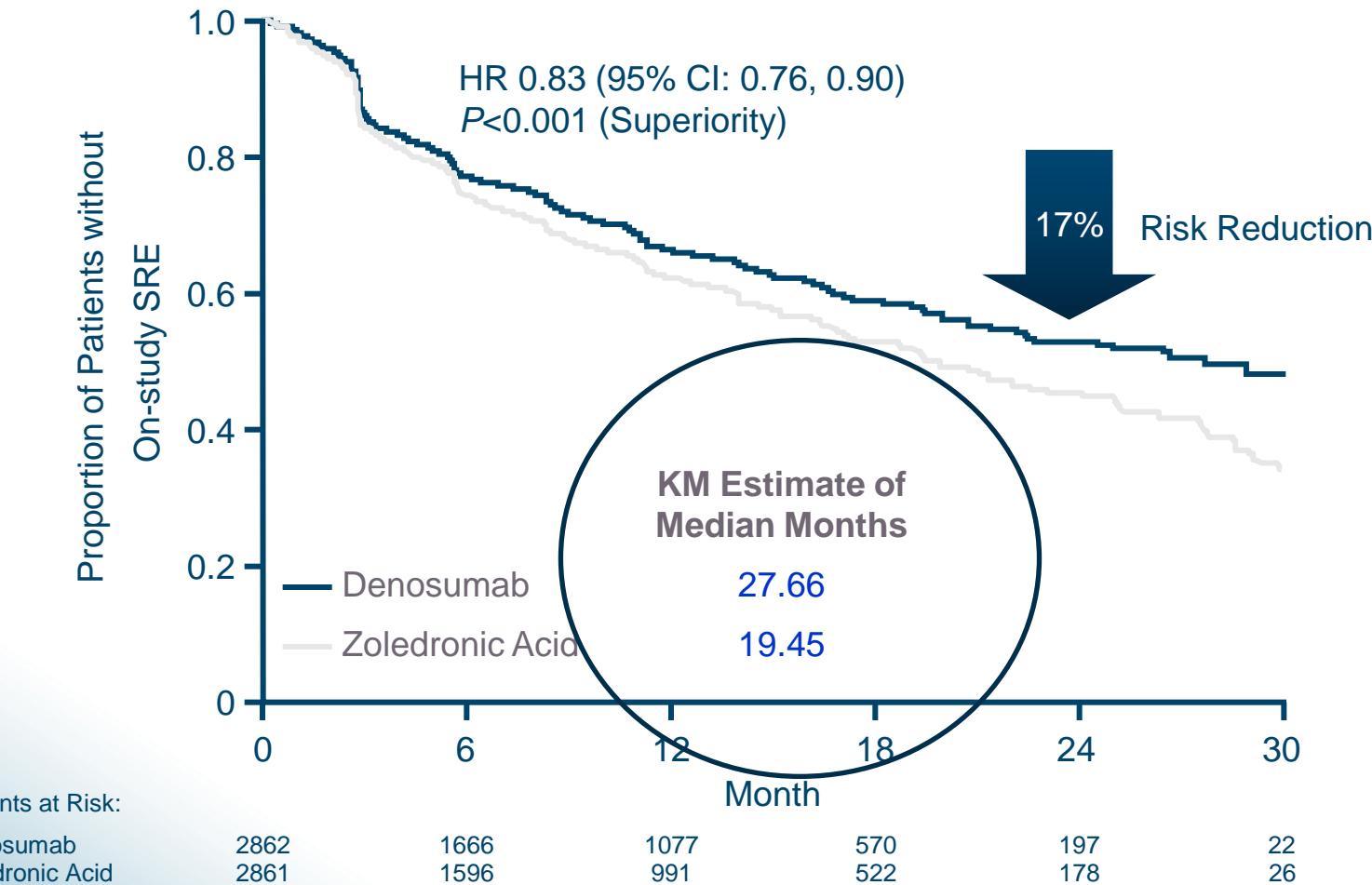
Time to first
“on-study” SRE
(noninferiority)

Secondary

- Time to first “on-study” SRE (superiority)
- Time to first and subsequent SRE(s) (superiority)
- Safety and tolerability

- If the primary endpoint of noninferiority was met, the superiority test for secondary endpoints was conducted
- SREs were defined as any of the following:
 - Pathological fracture
 - Radiation to bone
 - Surgery to bone
 - Spinal cord compression

Primary Endpoint: Time to First On-Study SRE



Safety results of interest: further insight from large sample size

Patient incidence, n (%)	Zoledronic acid (n = 2836)	Denosumab (n = 2841)
Infectious adverse events (AEs)	1218 (42.9)	1233 (43.4)
Infectious serious AEs	309 (10.9)	329 (11.6)
Acute phase reactions (first 3 days)	572 (20.2)	246 (8.7)
Cumulative rate of ONJ*	37 (1.3)	52 (1.8)
Year 1	15 (0.5)	22 (0.8)
Year 2	28 (1.0)	51 (1.8)
Hypocalcaemia	141 (5.0)	273 (9.6)
New primary malignancy	18 (0.6)	28 (1.0)

*The incidence of ONJ was similar between treatment groups ($P = 0.13$).

ONJ, osteonecrosis of the jaw.

Safety results of interest: further insight from large sample size

Patient incidence, n (%)	Zoledronic acid (n = 2836)	Denosumab (n = 2841)
Infectious adverse events (AEs)	1218 (42.9)	1233 (43.4)
Infectious serious AEs	309 (10.9)	329 (11.6)
Acute phase reactions (first 3 days)	572 (20.2)	246 (8.7)
Cumulative rate of ONJ*	37 (1.3)	52 (1.8)
Year 1	15 (0.5)	22 (0.8)
Year 2	28 (1.0)	51 (1.8)
Hypocalcaemia	141 (5.0)	273 (9.6)
New primary malignancy	18 (0.6)	28 (1.0)

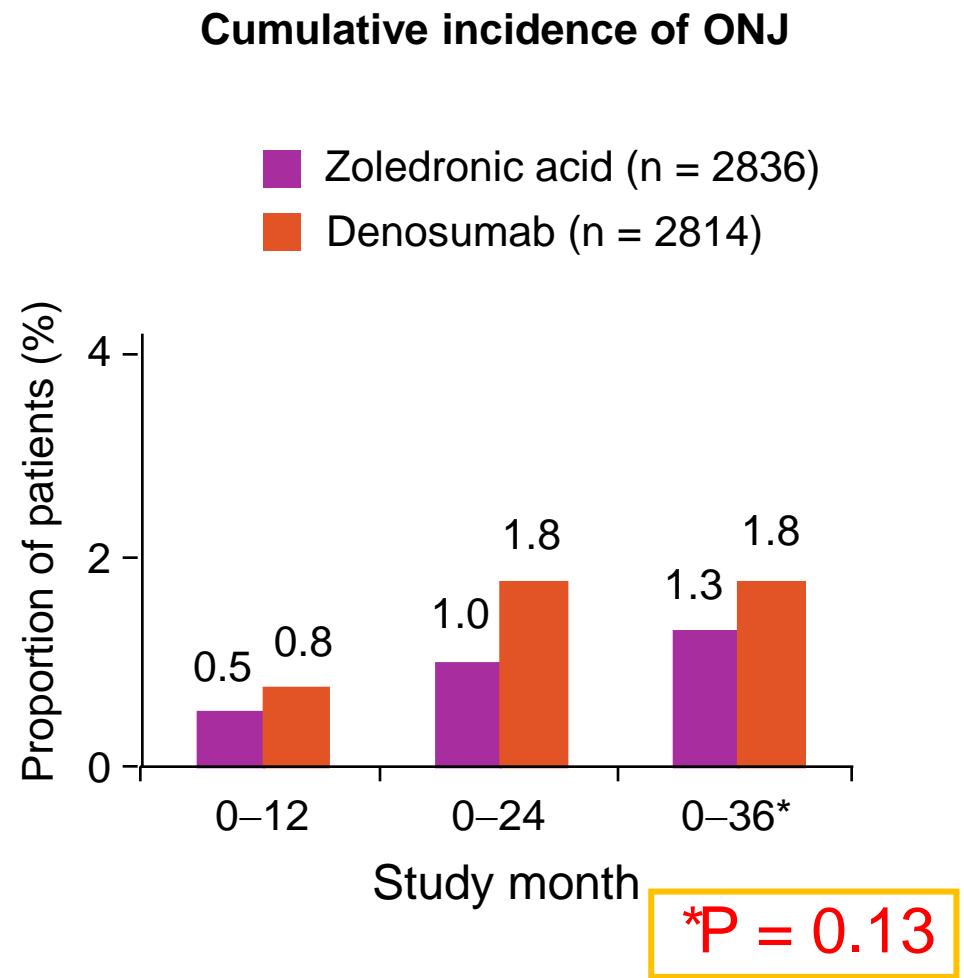
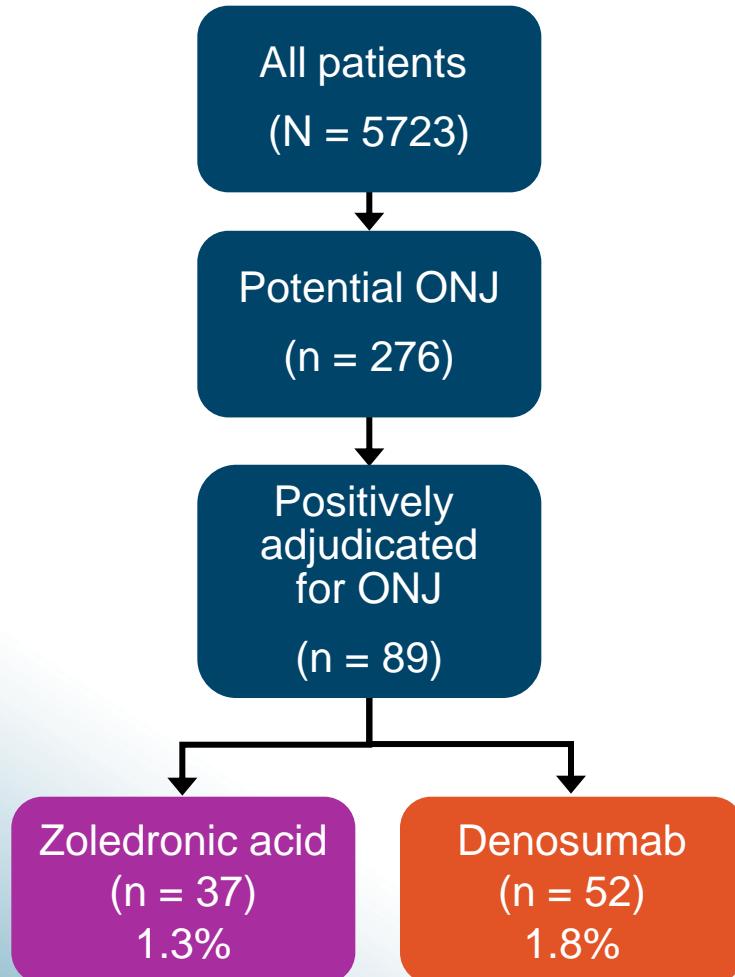
*The incidence of ONJ was similar between treatment groups ($P = 0.13$).

ONJ, osteonecrosis of the jaw.

Con ácido zoledrónico se requieren ajustes de dosis a nivel basal y suspensiones de dosis durante el estudio

Exposición global	Ácido zoledrónico (n = 946)	Denosumab (n = 942)
Mediana (Q1, Q3) de la duración de la exposición, meses	10,2 (4,9; 16,6)	11,9 (5,6; 18,2)
Ajustes de la función renal		
Sujetos con ajuste de dosis para el aclaramiento de creatinina a nivel basal, n (%)	213 (22)	No requerido
Sujetos con dosis suspendidas por el aumento de la creatinina sérica durante el estudio, n (%)	143 (15)	No requerido

No significant difference in ONJ rate between treatment arms



Osteonecrosis de mandíbula

–Exposición del hueso en el área maxilofacial
sin evidencia de cicatrización en 8 semanas

-Descartar enfermedad
metastática mandibular o
existencia de radionecrosis



"Incidental finding of osteonecrosis. The patient underwent dental extraction in the region of the exposed bone 1 yr before presentation. She has no symptoms".

Weitzman R, et al. Crit Rev Oncol Hematol. 2007;62:148-152.

Side effects of Bisphosphonates Zoledronic Acid and Denosumab

- Osteonecrosis of the jaw



Minimizing the Risk of ONJ

- **Excellent oral hygiene is the best prophylaxis**
- Limit alcohol and tobacco use
- Patients should have a dental assessment prior to starting IV BPs
 - Dental procedures (extensive) should be done prior to starting IV BPs if possible
- Avoid dental procedures once IV BPs started

GUIAS ESMO 2014

clinical practice guidelines

Annals of Oncology 00: 1–14, 2014
doi:10.1093/annonc/mdu103

Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines[†]

R. Coleman¹, J. J. Body², M. Aapro³, P. Hadji⁴ & J. Herrstedt⁵ on behalf of the ESMO Guidelines Working Group*

¹Weston Park Hospital, Cancer Research-UK/Yorkshire Cancer Research Sheffield Cancer Research Centre, Sheffield, UK; ²CHU Brugmann, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium; ³Multidisciplinary Oncology Institute, Genolier, Switzerland; ⁴Department of Gynecology, Endocrinology and Oncology, Philipps-University of Marburg, Marburg, Germany; ⁵Department of Oncology, Odense University Hospital, Odense, Denmark

European Society for Medical Oncology (ESMO) (I)

2014 ESMO clinical practice guidelines on bone health in cancer

Guidance on bone-targeted treatment

Initiation

- Commence at diagnoses of metastatic bone disease
 - In all patients with breast cancer or CRPC, whether they are symptomatic or not
 - In selected patients with advanced lung cancer, renal cancer and other solid tumours if life expectancy > 3 months and considered at high risk of SREs

Continuation

- Continue indefinitely throughout the course of the disease
 - Ongoing treatment is recommended for patients with progression of underlying bone metastases, a recent SRE and/or elevated bone resorption markers[†]

ESMO, European Society for Medical Oncology.

[†]Results from clinical trials evaluating potential clinical applications of bone markers

(e.g. helping to identify patients at high risk for bone metastasis or bone lesion progression) are awaited to identify the true value of bone markers in clinical practice.

European Society for Medical Oncology (ESMO) (II)

Guidance on bone-targeted treatment

SREs	<ul style="list-style-type: none">• Denosumab achieved superiority vs zoledronic acid in terms of time to first SRE and cumulative mean number of SREs¹ (time to first SRE was extended from 17.1 to 20.7 months, P=0.008 for superiority)• Second and subsequent SREs were also delayed, (18% reduction in cumulative SREs)
Practical recommendations	<ul style="list-style-type: none">• Denosumab is not stored in bone and interrupting its administration is probably not without risks²• BTT with denosumab or zoledronic acid is recommended in patients with bone metastases whether they are symptomatic or not

1. Fizazi K, Carducci M, Smith M et al. Lancet 2011; 377: 813–822; 2. Gibiansky L, Sutjandra L, Doshi S et al. Clin Pharmacokinet 2012; 51: 247–260.

CRPC, castration-resistant prostate cancer;

SRE, skeletal-related events.

SEOM guidelines for the treatment of bone metastases from solid tumours

Clin Transl Oncol (2012) 14:505-511
DOI 10.1007/s12094-012-0832-0

CLINICAL GUIDES IN ONCOLOGY

SEOM guidelines for the treatment of bone metastases from solid tumours

Javier Cassinello Espinosa · Aránzazu González del Alba Baamonde · Fernando Rivera Herrero · Esther Holgado Martín

“...denosumab, a fully human antibody that specifically targets the RANK-L, has been demonstrated in two phase III studies to be superior to zoledronic acid in preventing or delaying SREs in breast and prostate cancer and non-inferior in other solid tumours and myeloma. Moreover, the convenient subcutaneous administration of denosumab and the fact that no dose adjustment is required in patients with renal impairment make this agent an attractive new therapeutic option in patients with bone metastases. Nonetheless, it should be pointed out that osteonecrosis of the jaw (ONJ) appears with a similar frequency with both bisphosphonates and denosumab and that the cost-effectiveness of the two drugs needs to be considered when making therapeutic decisions in the clinical context of these patients.”

SEOM, Sociedad Española de Oncología Médica; wks, weeks; SC, subcutaneous; IV, intravenous; crCL; creatinine clearance.

Cassinello Espinosa J, González Del Alba Baamonde A, Rivera Herrero F, Holgado Martín E. SEOM guidelines for the treatment of bone metastases from solid tumours. Clin Transl Oncol. 2012 Jul;14(7):505-11.

II Tratamiento de las metástasis óseas . Prevención de ERES y aumento de la supervivencia (cáncer de próstata)

- Bisfosfonatos (Ac Zoledrónico)
- Denosumab
- Radioemisor de partículas alfa (Radium-223)

-
- Radioterapia, Quimioterapia, Hormonoterapia, Analgésicos, Cirugía ortopédica,

^{223}Ra (Radium-223)

Periodic Table of the Elements																		
H ¹																		He ²
Li ³		Be ⁴																Ne ¹⁰
Na ¹¹		Mg ¹²																
K ¹⁹	Ca ²⁰	Sc ²¹	Ti ²²	V ²³	Cr ²⁴	Mn ²⁵	Fe ²⁶	Co ²⁷	Ni ²⁸	Cu ²⁹	Zn ³⁰		Ga ³¹	Ge ³²	As ³³	Se ³⁴	Br ³⁵	Kr ³⁶
Rb ³⁷	Sr ³⁸	Y ³⁹	Zr ⁴⁰	Nb ⁴¹	Mo ⁴²	Tc ⁴³	Ru ⁴⁴	Rh ⁴⁵	Pd ⁴⁶	Ag ⁴⁷	Cd ⁴⁸	In ⁴⁹	Sn ⁵⁰	Sb ⁵¹	Te ⁵²	I ⁵³	Xe ⁵⁴	
Cs ⁵⁵	Ba ⁵⁶	La ⁵⁷	Hf ⁷²	Ta ⁷³	W ⁷⁴	Re ⁷⁵	Os ⁷⁶	Ir ⁷⁷	Pt ⁷⁸	Au ⁷⁹	Hg ⁸⁰	Ti ⁸¹	Pb ⁸²	Bi ⁸³	Po ⁸⁴	At ⁸⁵	Rn ⁸⁶	
Fr ⁸⁷	Ra ⁸⁸	Ac ⁸⁹	Unq ¹⁰⁴	Unp ¹⁰⁵	Unh ¹⁰⁶	Uns ¹⁰⁷	Uno ¹⁰⁸	Une ¹⁰⁹	Unn ¹¹⁰									
Ce ⁵⁸	Pr ⁵⁹	Nd ⁶⁰	Pm ⁶¹	Sm ⁶²	Eu ⁶³	Gd ⁶⁴	Tb ⁶⁵	Dy ⁶⁶	Ho ⁶⁷	Er ⁶⁸	Tm ⁶⁹	Yb ⁷⁰	Lu ⁷¹					
Th ⁹⁰	Pa ⁹¹	U ⁹²	Np ⁹³	Pu ⁹⁴	Am ⁹⁵	Cm ⁹⁶	Bk ⁹⁷	Cf ⁹⁸	Es ⁹⁹	Fm ¹⁰⁰	Md ¹⁰¹	No ¹⁰²	Lr ¹⁰³					

^{223}Ra (Radium-223)

■Emisor alfa

Periodic Table of the Elements																											
■ hydrogen	■ poor metals	■ alkali metals	□ nonmetals	■ alkali earth metals	■ noble gases	■ transition metals	■ rare earth metals							■ He													
1 H	5 B	6 C	7 N	8 O	9 F	10 Ne	3 Li	4 Be	11 Na	12 Mg	13 Al	14 Si	15 P	16 S	17 Cl	18 Ar											
19 K	20 Ca	21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn	31 Ga	32 Ge	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr										
37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe										
55 Cs	56 Ba	57 La	72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Ti	82 Pb	83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn										
87 Fr	88 Ra	89 Ac	104 Unq	105 Unp	106 Unh	107 Uns	108 Uno	109 Une	110 Unn																		
58 Ce	59 Pr	60 Nd	61 Pm	62 Sm	63 Eu	64 Gd	65 Tb	66 Dy	67 Ho	68 Er	69 Tm	70 Yb	71 Lu	90 Th	91 Pa	92 U	93 Np	94 Pu	95 Am	96 Cm	97 Bk	98 Cf	99 Es	100 Fm	101 Md	102 No	103 Lr

^{223}Ra (Radium-223)

■ Emisor alfa

■ Afinidad ósea por su “parecido” al Calcio

Periodic Table of the Elements																							
■ hydrogen	■ alkali metals	■ alkali earth metals	■ transition metals	■ poor metals	■ nonmetals	■ noble gases	■ rare earth metals				■ He	■ B	■ C	■ N	■ O	■ F	■ Ne						
1 H	3 Li	4 Be	11 Na	12 Mg	19 K	20 Ca	21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn	13 Al	14 Si	15 P	16 S	17 Cl	18 Ar	
37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr					
55 Cs	56 Ba	57 La	72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Ti	82 Pb	83 Bi	51 Te	52 I	53 Xe						
87 Fr	88 Ra	89 Ac	104 Unq	105 Unp	106 Unh	107 Uns	108 Uno	109 Une	110 Unn	58 Ce	59 Pr	60 Nd	61 Pm	62 Sm	63 Eu	64 Gd	65 Tb	66 Dy	67 Ho	68 Er	69 Tm	70 Yb	71 Lu
90 Th	91 Pa	92 U	93 Np	94 Pu	95 Am	96 Cm	97 Bk	98 Cf	99 Es	100 Fm	101 Md	102 No	103 Lr										

^{223}Ra (Radium-223)

■ Emisor alfa

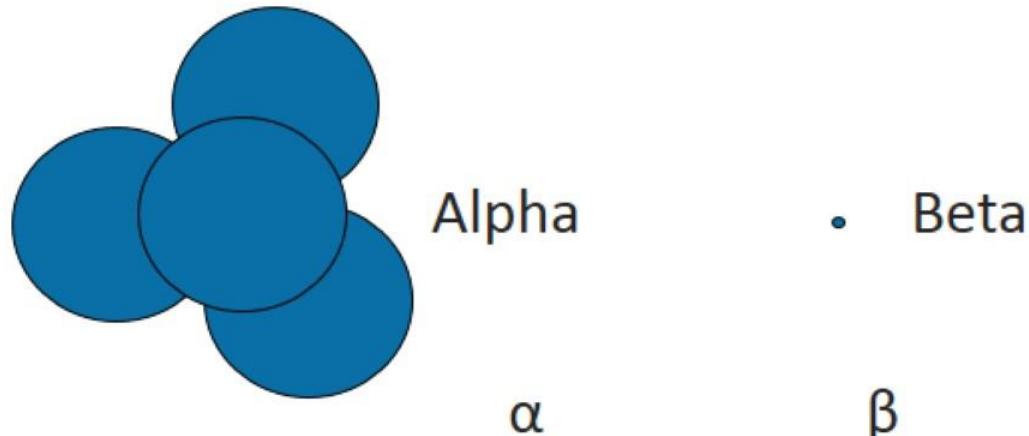
■ Afinidad ósea por su “parecido” al Calcio



Periodic Table of the Elements																							
1 H	3 Li	4 Be	5 B	6 C	7 N	8 O	9 F	10 Ne	11 Na	12 Mg	13 Al	14 Si	15 P	16 S	17 Cl	18 Ar	2 He						
19 K	20 Ca	21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn	31 Ga	32 Ge	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr						
37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe						
55 Cs	56 Ba	57 La	72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Ti	82 Pb	83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn						
87 Fr	88 Ra	89 Ac	104 Unq	105 Unp	106 Unh	107 Uns	108 Uno	109 Une	110 Unn	58 Ce	59 Pr	60 Nd	61 Pm	62 Sm	63 Eu	64 Gd	65 Tb	66 Dy	67 Ho	68 Er	69 Tm	70 Yb	71 Lu
90 Th	91 Pa	92 U	93 Np	94 Pu	95 Am	96 Cm	97 Bk	98 Cf	99 Es	100 Fm	101 Md	102 No	103 Lr										

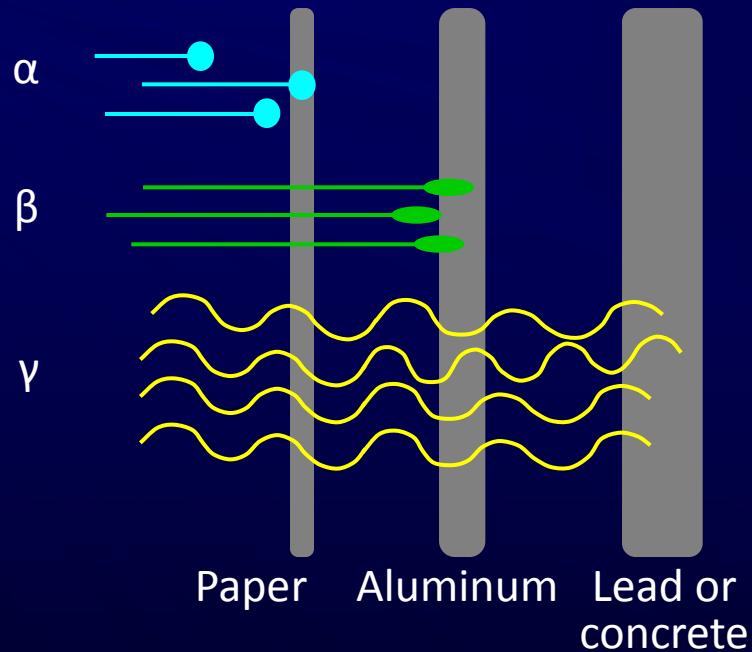
α and β Particles

Critical Differences



	α	β
Relative particle mass	7300	1
Initial energy (MeV) per particle	3-8	0.01-2.5
Range in tissue , μm	40-100	50-5000
LET, KeV/ μm	60-230	0.015-0.4
DNA hits to kill cells	1-10	100-1000

Penetration of Ionizing Radiation Types



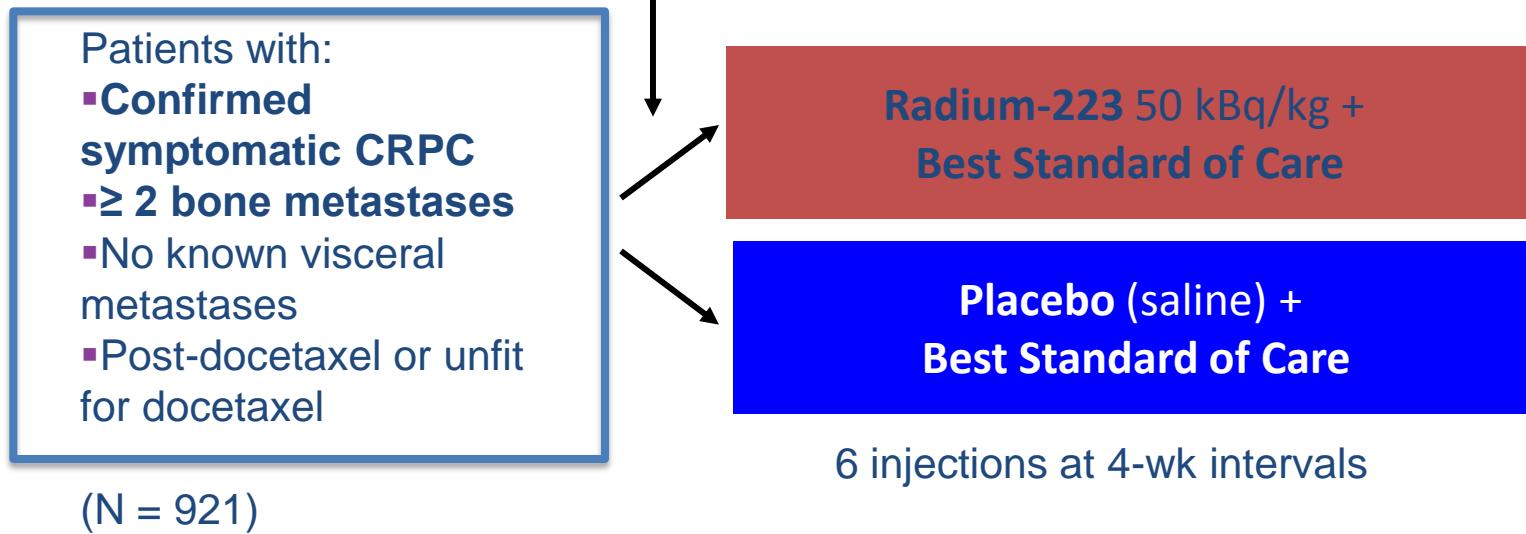
α-Radiation consists of helium (${}^4\text{He}$) nuclei and is stopped by a sheet of paper or skin

β-Radiation, consisting of electrons, is halted by an aluminum plate or plastic

γ-Radiation, consisting of energetic photons, is only attenuated by dense material

ALSYMPCA: Fase III Diseño

Randomized 2:1 and stratified by total ALP (< vs ≥ 220 U/L), bisphosphonate use (yes vs no), and previous docetaxel (yes vs no)



Planned follow-up: 3 yrs

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 18, 2013

VOL. 369 NO. 3

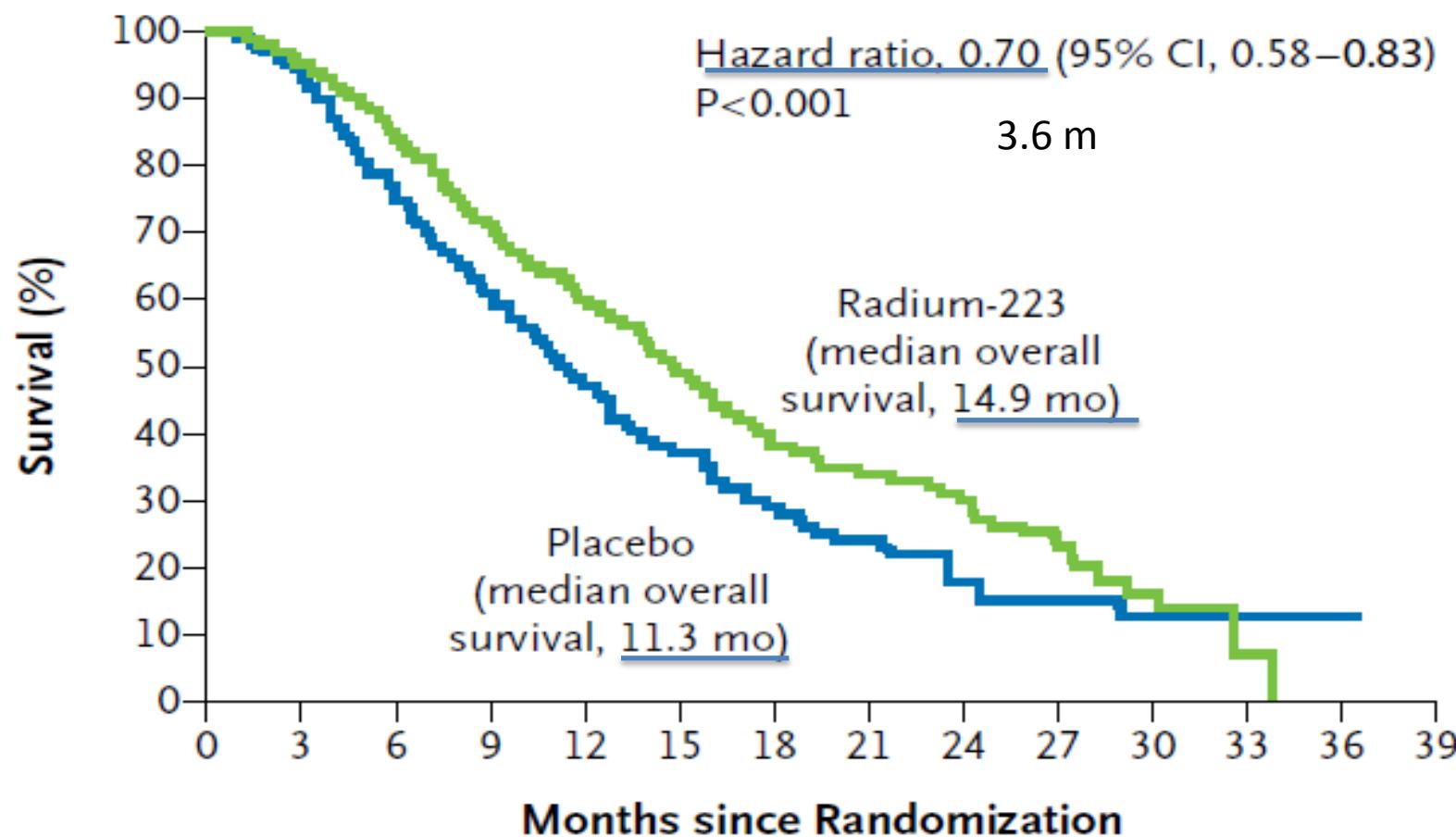
Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer

C. Parker, S. Nilsson, D. Heinrich, S.I. Helle, J.M. O'Sullivan, S.D. Fosså, A. Chodacki, P. Wiechno, J. Logue, M. Seke, A. Widmark, D.C. Johannessen, P. Hoskin, D. Bottomley, N.D. James, A. Solberg, I. Syndikus, J. Kliment, S. Wedel, S. Boehmer, M. Dall'Oglio, L. Franzén, R. Coleman, N.J. Vogelzang, C.G. O'Bryan-Tear, K. Staudacher, J. Garcia-Vargas, M. Shan, Ø.S. Bruland, and O. Sartor, for the ALSYMPCA Investigators*

CONCLUSIONS

In this study, which was terminated for efficacy at the prespecified interim analysis, radium-223 improved overall survival. (Funded by Algeta and Bayer HealthCare Pharmaceuticals; ALSYMPCA ClinicalTrials.gov number, NCT00699751.)

A Overall Survival

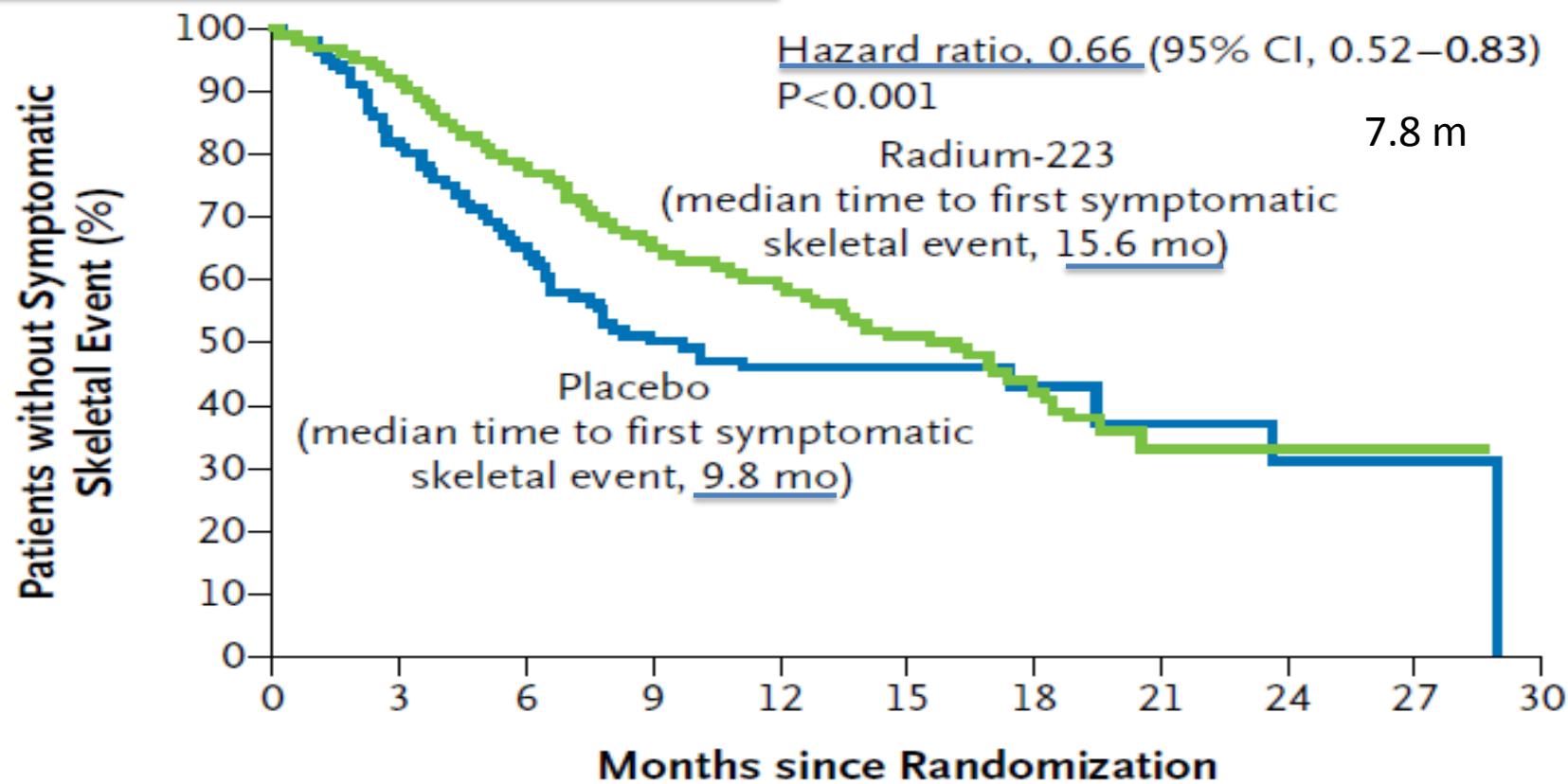


No. at Risk

Radium-223	614	578	504	369	274	178	105	60	41	18	7	1	0	0
Placebo	307	288	228	157	103	67	39	24	14	7	4	2	1	0

Figure 1. Kaplan–Meier Estimates of Overall Survival and the Time to the First Symptomatic Skeletal Event.

B Time to First Symptomatic Skeletal Event



No. at Risk

Radium-223	614	496	342	199	129	63	31	8	8	1	0
Placebo	307	211	117	56	36	20	9	7	4	1	0

Figure 1. Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival and the Time to the First Symptomatic Skeletal Event.

Conclusiones

Radium-223: de la paliación al aumento de supervivencia

- Radium-223 es el primer radiofármaco alfa aprobado para el CPRC con metástasis óseas sintomáticas
- Radium-223 aumenta la supervivencia global y retrasa la aparición de complicaciones óseas
- Está indicado tanto en pacientes que ya hayan recibido o no docetaxel en el CPRC

CONCLUSIONES-1

- Las metástasis óseas y sus complicaciones esqueléticas (ERE) constituyen un problema grave y frecuente en pacientes con cáncer avanzado
- Los bisfosfonatos (ácido zoledrónico) retrasan o previenen la aparición de EREs en pacientes con metástasis óseas de cáncer de mama, próstata y otros tumores

CONCLUSIONES-2

- Denosumab ha mostrado ser superior a zoledrónico en los estudios fase III con superioridad estadística en la prevención, retraso o incidencia del desarrollo de ERES. Administración sc
- Radium-223 retrasa el desarrollo de EREs y aumenta la supervivencia en pacientes con únicamente metástasis óseas sintomáticas (cáncer próstata).



PARA RESIDENTES
DE MANEJO DE SÍNTOMAS
Y TERAPIA DE SOPORTE
EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

SÍNDROME DE COMPRESIÓN MEDULAR



SÍNDROME DE COMPRESIÓN MEDULAR

- El síndrome de compresión medular se produce por la invasión, desplazamiento o atrapamiento de la médula espinal o de las raíces nerviosas que forman la cola de caballo por una enfermedad neoplásica.
- Incidencia 5%
- Casi siempre desde el cuerpo vertebral hacia el espacio epidural (85%)
- Causas más frecuentes: pulmón, mama, próstata, linfomas y mieloma.

Compresión.
medular múltiple en
un carcinoma de
mama metastásico



SÍNDROME DE COMPRESIÓN MEDULAR

LOCALIZACIÓN

- C. cervical 10%
- C. dorsal 70%
- C. lumbar 10%
- C. sacra 10%

SÍNDROME DE COMPRESIÓN MEDULAR

LOCALIZACIÓN

• C. cervical	10%	Pulmón y mama
• C. dorsal	70%	
• C. lumbar	10%	Colon y tums. pélvicos
• C. sacra	10%	

SÍNDROME DE COMPRESIÓN MEDULAR

LOCALIZACIÓN

• C. cervical	10%	Pulmón y mama
• C. dorsal	70%	
• C. lumbar	10%	Colon y tums. pélvicos
• C. sacra	10%	

Entre 10 y 38% la afectación es múltiple.

CLÍNICA

- ✿ Dolor
- ✿ Trastornos sensitivos
- ✿ Trastornos motores
- ✿ Fenómenos de liberación medular
- ✿ Alteraciones de esfínteres y área genital
- ✿ Trastornos tróficos

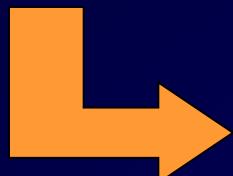
DOLOR

Es el síntoma fundamental

Aparece ANTES del inicio de los síntomas neurológicos, una media de 7 semanas antes.

DOLOR

LOCALIZADO



SELECTIVO:

Percusión apóf. espinosas

Valsalva

Movilización

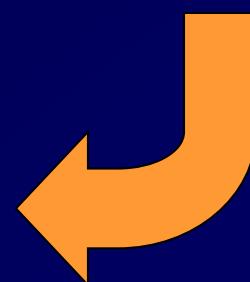
Posturas

IRRAD. METAMÉRICA

Por compr. raíces nerviosas

Mejora con la sedestación

(DD. con la hernia discal)





TRASTORNOS MOTORES

Debilidad

**Pérdida de fuerza
lentamente progresiva**

Suele comenzar en MMII

**Inestabilidad en la
marcha**

Arreflexia (*agudo*)



TRASTORNOS SENSITIVOS

Hipoestesia o anestesia
por debajo la metámera
comprimida (nivel sensitivo)

Signos de liberación
medular por debajo del
nivel (crónico):

Hiperreflexia

Hipertonia

Clonus

Babinski

Ataxia por compresión de los
haces espinocerebelosos
(cordones posteriores)



ALTERACIONES ESFINTERIANAS

Pérdida del control del esfínter vesical:

Retención urinaria e incontinencia por rebosamiento (agudo)

Vejiga espástica con micciones reflejas automáticas (crónico)

Alteraciones del esfínter anal:

Más tardías

DIAGNÓSTICO

Rx

Casi 2/3 tiene alts. en Rx. de columna.

Papel limitado. Una Rx. normal NO excluye la existencia de metástasis epidurales.

TC

De elección para valorar estabilidad de la columna y destrucción ósea:
recomendada antes de la cirugía.

Para diagn. cuando no es posible la RMN.

DIAGNÓSTICO

MIELOGRAFÍA

Método de elección hace unos años.
Indicada cuando no es posible la RMN.

RMN

Es el método de elección.
Mayor sensibilidad y especificidad
Permite el estudio de toda la columna,
de masas paravertebrales y de
implantes tumorales.

TRATAMIENTO

DEBE SER PRECOZ:

- Si la paraplejia dura más de 24 horas, la probabilidad de recuperación es mínima.

TRATAMIENTO

LAS BASES DEL TTO. SON:

- CORTICOIDES.**
- RADIOTERAPIA.**
- CIRUGÍA.**

TRATAMIENTO

CORTICOIDES

Mejora el DOLOR en el 65% de los pacientes.

Disminuye el EDEMA PERILESIONAL, mejorando el compromiso neurológico.

Cuando se administran corticoides, la probabilidad de RECUPERAR LA DEAMBULACIÓN es mayor.

TRATAMIENTO

CORTICOIDES

DEXAMETASONA.

Dexametasona: Dosis inicial 16-20 mg I.V

Post. 6-8 mg I.V. / 6-8 horas.

TRATAMIENTO

CORTICOIDES

Controversias con la DEXAMETASONA.

Algunos autores recomiendan hasta 100 mg bolus iniciales, aunque no hay beneficio demostrado sobre la dosis estándar de 16-20 mg, seguido de 6-8 mg cada 6 horas.

TRATAMIENTO

RADIOTERAPIA

Disminuye el dolor hasta en el 80% de los pacientes.

Retrasa el crecimiento tumoral.

Mejora la evolución de los pacientes operados.

Mejor resultado: mama, linfomas y próstata.

TRATAMIENTO

RADIOTERAPIA

Debe comprender la zona afectada y dos vértebras por encima y por debajo del nivel afectado.

Siempre debe acompañarse de tratamiento esteroideo (se produce edema en las primeras sesiones).

TRATAMIENTO

CIRUGÍA

INDICADA EN:

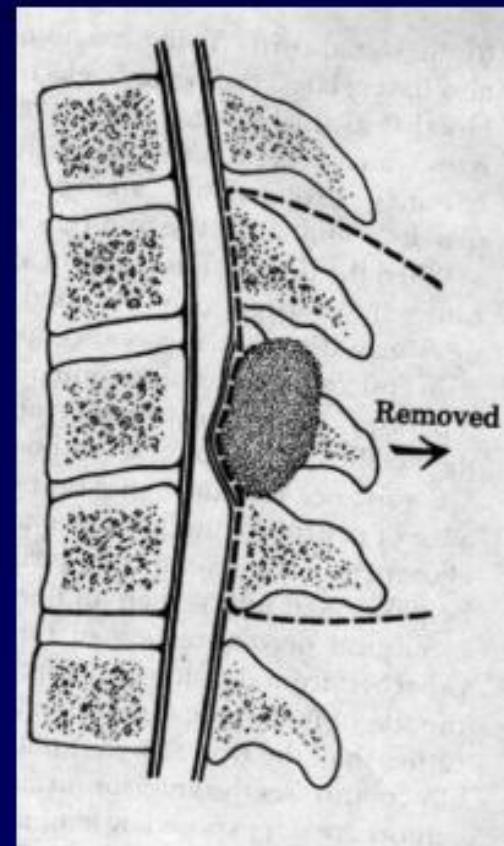
- **Inicio de una enfermedad tumoral, sin diagnóstico histológico.**
- **Zona ya irradiada previamente.**
- **Si existe inestabilidad de la columna.**
- **Progresión neurológica a pesar de la RT.**
- **Compresión cervical alta.**

TRATAMIENTO

CIRUGÍA

LAMINECTOMÍA:

Extirpación de los arcos
vertebrales posteriores

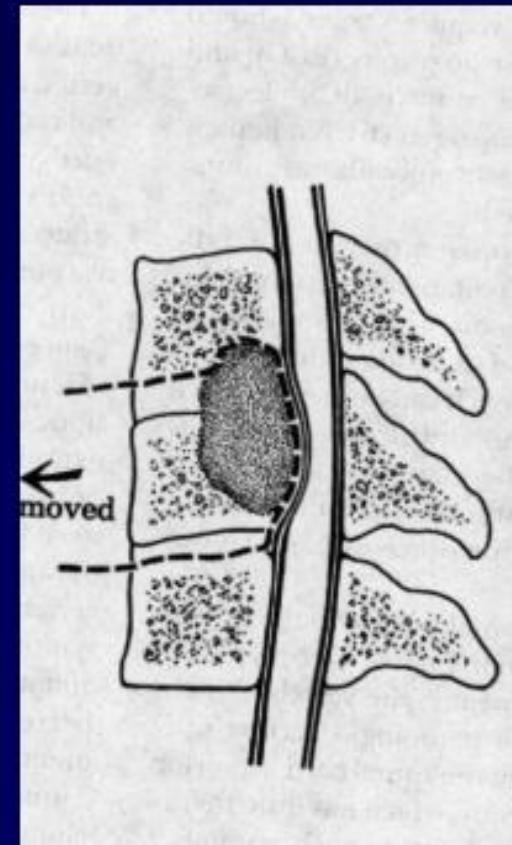


TRATAMIENTO

CIRUGÍA

**RESECCIÓN ANTERIOR
DEL CUERPO VERTEBRAL:**

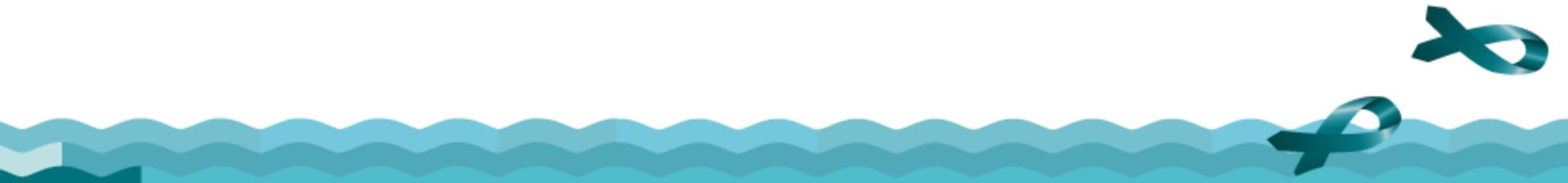
Cuando la lesión es muy anterior





PARA RESIDENTES
DE MANEJO DE SÍNTOMAS
Y TERAPIA DE SOPORTE
EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

HIPERCALCEMIA TUMORAL



HIPERCALCEMIA

Es la complicación metabólica más frecuente en los pacientes con cáncer.

Incidencia del 10-20%.

Sobre todo en tumores de pulmón y mama.

.

HIPERCALCEMIA

Calcio sérico = 8,4-10,2 mg / dl

- 40% está unido a proteínas
- 10% forma complejos con citrato y fosfato
- 50% se presenta en forma de calcio iónico

Es la parte iónica de la que dependen sus efectos.

HIPERCALCEMIA

Los cambios en la concentración de proteínas pueden hacer cambiar los valores de calcio total:

En la hipoalbuminemia ↓ fracción unida a proteínas

Con los mismos niveles de calcio total el calcio sérico medido es menor.

Siempre pedir calcio iónico o ajustar según la fórmula:

$$\text{Calcio}_{\text{corregido}} = \text{Calcio}_{\text{medido}} - (\text{albúmina (g / dl)} + 4)$$

HIPERCALCEMIA

CLÍNICA

- **Síntomas generales:** anorexia, pérdida de peso, polidipsia.
- **Síntomas digestivos:** náuseas y vómitos, estreñimiento.
- **Síntomas urinarios:** poliuria e incluso insuf. renal.
- **Síntomas neuromusculares:** debilidad muscular, hipotonía e hiporreflexia.
- **SNC:** Confusión, letargia, crisis comiciales, cuadros psicóticos, estupor e incluso coma.
- **Síntomas CV:** Arritmias.

HIPERCALCEMIA

La gravedad depende no sólo de la elevación del calcio sino de la rapidez de la instauración.

Lo más frecuente es debilidad y fatiga, letargia, estreñimiento, náuseas y poliuria.

HIPERCALCEMIA

TRATAMIENTO

MEDIDAS GENERALES:

- Evitar en lo posible la inmovilización.
- No usar tiacidas (disminuyen la excreción renal de Ca⁺⁺)
- No usar AINEs ni anti-H₂ (disminuyen el flujo sanguíneo renal)
- No aportes de calcio, vit. D o vit. A.
- La dieta pobre en calcio no parece eficaz.

HIPERCALCEMIA

TRATAMIENTO

El mejor tratamiento es el de la enfermedad subyacente.

HIPERCALCEMIA LEVE ASINTOMÁTICA (calcio < 12 mg/dl)

Buena hidratación oral y medidas generales.

HIPERCALCEMIA LEVE SINTOMÁTICA (calcio 12-14)

Medidas generales y “vigilancia armada”

Tratamiento (puede ser ambulatorio si el estado del paciente lo permite)

HIPERCALCEMIA severa

TRATAMIENTO

- **Reposición I. V. de líquidos:** salino isotónico 200-300 mL/h lo que favorece la eliminación renal de calcio. (Hasta 4-6 litros / día). Es una medida transitoria y limitada.

-[**Diuréticos del asa:** ya **no** recomendados al poder presentarse complicaciones el aumento de la excreción de calcio y no actuar en la causa principal de la hipercalcemia]

→ **Calcitonina:** a dosis de 4-8 UI / kg cada 6-12 horas I.M.

VENTAJA: Gran rapidez de acción, entre 2 y 4 horas.

DESVENTAJA: Taquifilaxia. Deja de hacer efecto en 48-72 horas.

HIPERCALCEMIA severa

TRATAMIENTO

Glucocorticoides: a dosis de prednisona de 40-100 mg/día. Actúan disminuyendo la producción de calcitriol (1,25-dihidroxivitamina D) asociada a tumores hematológicos (mieloma, linfomas y leucemias)

A veces en “llamarada hipercalcémica” del ca. mama.

No son útiles en otras neoplasias sólidas.

Bisfosfonatos: zoledrónico, 4 mg en 15 minutos (en casos de excesiva resorción ósea y para un control a largo plazo)

Denosumab: (dosis 0.3 mg/kg) si refractariedad a zoledrónico o en presencia de insuficiencia renal.

Vigilancia de hipocalcemia