

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Metástasis óseas: Avances en el entendimiento y actualización del manejo farmacológico

Metastatic bone disease: Updates in pathogenesis knowledge and pharmacological options

Camilo Soto-Montoya¹, Luis Carlos Gómez-Mier¹, Andrea Franco-Betancur², Sergio Andrés Arroyave-Rivera²

¹ Unidad Funcional Ortopedia, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

² Fellow, Posgrado Médico-Quirúrgico de Ortopedia Oncológica, Convenio Universidad Militar Nueva Granada - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

Fecha de sometimiento: 23/11/2022

Fecha de aceptación: 26/02/2023

Disponible en internet: 27/07/2023

Abstract

Bone is one of the most common sites of cancer metastasis. At postmortem examination, most patients dying of cancer show evidence of metastatic bone disease (MBD). MBD is a major contributor to the deterioration of the quality of life of patients with cancer, especially those with prolonged survival (breast and prostate cancer) due to advances in cancer treatment. Recent studies have demonstrated significant advances in understanding the molecular pathogenesis and microenvironment changes in MBD, leading to discovering new therapeutic targets and positively modifying the prognosis of this population. The latest efforts are directed to prevent and predict cancer-related skeletal events that worsen the survival of cancer patients. This article aims to review current evidence regarding the pathological bases of MBD and advances in pharmacological targets to treat and prevent this condition.

Keywords: Bone neoplasms, neoplasm metastasis; fractures, spontaneous; antineoplastic agents, bone density conservation agents

Citación:

Soto-Montoya C, Gómez-Mier LC, Franco-Betancur A, Arroyave-Rivera SA. Metástasis óseas: Avances en el entendimiento y actualización del manejo farmacológico. Rev Col Cancerol. 2023;27(Suppl 3):301-12. <https://doi.org/10.35509/01239015.944>

Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Correspondencia:

Sergio Andrés Arroyave Rivera

Fellow, Posgrado Médico-Quirúrgico de Ortopedia Oncológica, Convenio Universidad Militar Nueva Granada - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

Correo electrónico: est.sergio.arroyave@unimilitar.edu.co

Resumen

El hueso es uno de los sitios de metástasis más comunes. Estudios *post mortem* muestran enfermedad metastásica ósea (EMO) detectable en la mayoría de los pacientes que mueren por cáncer. La EMO implica un aumento de la morbimortalidad de los pacientes con cáncer (especialmente para aquellos cánceres con mayor sobrevida, como los de mama y próstata) y exige recursos de salud considerables para su tratamiento. Estudios recientes demuestran avances significativos en el entendimiento de la fisiopatología y del microambiente de la entidad; igualmente, se han encontrado nuevos blancos moleculares terapéuticos que favorecen positivamente el pronóstico de los pacientes. Los nuevos esfuerzos están encaminados a la predicción y prevención de los eventos esqueléticos asociados al cáncer. En este artículo se presenta una revisión de la evidencia actual en cuanto a la fisiopatología y tratamiento de la enfermedad metastásica ósea.

Palabras clave: neoplasias óseas, metástasis de la neoplasia, fracturas espontáneas, antineoplásicos, conservadores de la densidad ósea

Introducción

El hueso es uno de los sitios más frecuentes de metástasis de cánceres sólidos; en estudios *post mortem* se encontró una incidencia de diseminación ósea cercana al 70%. La enfermedad metastásica ósea (EMO) se presenta en cáncer en estadios avanzados y se asocia frecuentemente a complicaciones esqueléticas que deterioran de forma notable la calidad de vida de la población oncológica. En los últimos años se han publicado avances importantes en el entendimiento de esta entidad que han permitido el descubrimiento de potenciales blancos terapéuticos tanto para prevención como para tratamiento de las metástasis.

Se realizó una búsqueda extensa de la literatura en las bases de datos de PubMed, Medline y Embase desde enero de 2000 hasta septiembre de 2022, utilizando palabras clave como “bone metastases”, “pathological fractures”, “bone metastases treatment” y “metastatic bone disease”. Los títulos y *abstract* de los artículos fueron examinados inicialmente para determinar aquellos con mayor relevancia y número de citas. No se incluyeron estudios en idiomas diferentes al inglés.

El propósito de este estudio fue brindar al lector una actualización en los avances del entendimiento fisiopatológico de la enfermedad metastásica ósea y las pautas de tratamiento farmacológico a la luz de la evidencia actual.

Epidemiología

La EMO es una complicación frecuente de los tumores sólidos, y es la enfermedad metastásica más frecuente en la mayoría de estos tumores (1). Estudios *post mortem* han revelado un porcentaje cercano al 70% de enfermedad metastásica en pacientes que han muerto a causa de cáncer (2).

Más del 80% de la EMO es a causa de cánceres de mama (CM), de próstata (CP) y pulmonar (3,4). En Estados Unidos, la incidencia total anual de EMO varía entre 21000 y 400000 por año y mueren anualmente aproximadamente 350000 personas por esta razón (5).

La incidencia es de 65%-75% en CM (3), 65%-90% en CP (6), 65% en carcinoma de tiroides, 17%-64%

en cáncer pulmonar, 40% en cáncer urotelial (7), 20%-25% en carcinoma de células renales (8), 14%-45% en melanoma, 10% en cáncer colorrectal y la enfermedad ósea inducida por mieloma múltiple (MM) alcanza porcentajes entre 70%-95% (7). En el cáncer pulmonar, lo más frecuente es que sea de células pequeñas, células no pequeñas y, menos frecuentemente, el escamocelular y el bronquioalveolar (8,4% y 4,11%, respectivamente) (9). Otros tipos de tumores del sistema digestivo tienen menor incidencia de metástasis óseas, 7,99% para cáncer esofágico, 4,47% gástrico, 4,42% hepatobiliar y 3,8% en páncreas (9).

Aunque lo más común es encontrar pacientes con metástasis de CP y CM, Huang *et al.* (9) encontraron que el riesgo de metástasis es mucho mayor en cáncer pulmonar; sin embargo, es una población más reducida y con una supervivencia más corta, por lo cual el número total es mucho menor.

En relación con la distribución anatómica, la EMO afecta predominantemente el esqueleto axial, quizás por la presencia de médula ósea roja en el adulto (nicho propicio para crecimiento tumoral) y por drenaje venoso compartido con otros órganos (glándula mamaria y órganos pélvicos) a través del plexo de Batson (10). Sin embargo, esto no explica completamente su distribución, ya que las características moleculares y biológicas del tumor primario pueden presentar ciertas predilecciones topográficas.

En relación con el tipo de lesión, en CP es predominantemente osteoblástica, mientras que en CM tienden a coexistir lesiones blásticas y líticas. En cáncer pulmonar, tiroideo y renal son usualmente líticas.

Fisiopatología de las metástasis óseas

Remodelación ósea fisiológica

El hueso es un órgano único, brinda soporte estructural, regulación del metabolismo del calcio y protección de estructuras viscerales vitales (11). Para cumplir estas funciones debe mantener un homeostasis entre resorción y depósito óseo; es un balance en funciones osteoclásticas/osteoblásticas (12). Cualquiera que sea la causa de desregulación

de estas funciones, puede generar enfermedad ósea (13). La EMO tiene mecanismos patológicos que constituyen un patrón osteoclastogénico predominantemente osteolítico (14).

El hueso está formado por matriz ósea extracelular y un componente celular con predominio de osteocitos (90%-95%), osteoblastos (4%-6%), osteoclastos (1%-4%) y por células estromales de la médula ósea (15-17). La matriz está conformada por un componente orgánico de colágeno tipo I, proteoglicanos y glicoproteínas, y un componente inorgánico de cristales de hidroxapatita (18).

Los osteoblastos se derivan de células madre mesenquimales cuya diferenciación está inducida por endotelina 1, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento fibroblástico y proteínas óseas morfogenéticas (19). Los osteoblastos se encargan de generar nueva matriz ósea y ayudan a la mineralización mediante la formación de cristales de hidroxapatita; algunos osteoblastos quedan embebidos en dicha matriz y se diferencian de los osteocitos, los cuales tienen una función de comunicación entre osteoblastos y osteoclastos para regular la remodelación ósea, además de interconectarse y detectar las fuerzas mecánicas (mecanotransductores) con el mismo propósito de regulación (16).

Los osteoclastos se derivan de los monocitos de la médula ósea y son los encargados de la resorción del hueso (15,20). El RANK ligando (RANKL) es producido esencialmente por los osteoblastos y se une al RANK de los monocitos induciendo su maduración en osteoclastos (21). Los osteoclastos pueden ser activados por medio del factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF, por sus siglas en inglés), también producido por osteoblastos. Existen estimulantes sistémicos para la activación de osteoclastos, como la 1,25-dihidroxitamina D3 y la hormona paratiroidea (PTH); los factores antiosteoclasticos son la calcitonina, IL-4, IL-18 y el interferón B (17).

La osteoprotegerina (OPG) es un receptor “señuelo” para el RANKL, también producido por osteoblastos para disminuir la activación de los osteoclastos, por lo tanto la relación RANKL:OPG regula la osteoclastogénesis (21). Cuando esta relación es elevada, predomina el mecanismo osteoclastico y cuando es baja, ocurre lo contrario.

En condiciones patológicas como la enfermedad metastásica, los osteoclastos son sobreestimulados para la degradación ósea y los osteoblastos fallan en depositar hueso neoformado (1).

Mecanismos patológicos en metástasis

Desde 1889, Stephen Paget, en un intento por explicar el tropismo de las células tumorales mamarias por el hueso, describió: “Como una semilla de una planta que es transportada en todas las direcciones, sin embargo sólo vive y crece la que cae en suelo fértil” (22). Hoy, más de 130 años después, la hipótesis que mejor describe el proceso de metástasis sigue siendo la de “la semilla y la tierra”. El hueso es un tejido complejo y altamente metabólico que brinda un microambiente fértil para células tumorales metastásicas (11). Esta *fertilidad* yace en factores de crecimiento, factores de neovascularización, citocinas y quimiocinas que facilitan el proceso de colonización y mantenimiento neoplásico (12) (figura 1). Las células tumorales sobreexpresan receptores de quimiocinas como el CXCR4, cuyo ligando es secretado por células estromales de la médula ósea y existen otras interacciones de ejes de quimiocinas implicados en este proceso (CXCR-6/CXCL16 y CXCR3/CXCL10) de osteotropismo (23,24). Estos procesos forman *nichos* metastásicos óseos incluso en estadios tempranos del cáncer, en los cuales la enfermedad no es detectada por los métodos actuales de imagenología; incluso, estos cúmulos celulares pueden entrar en un estado de *quiescencia* por un tiempo variable durante el cual las células neoplásicas sufren un proceso de “osteomímica” para adquirir marcadores osteoblásticos y/o osteoclasticos que les permiten escapar de agentes quimioterapéuticos y de la respuesta inmunitaria (25). Específicamente en CM, las células tumorales tienen receptores de calcio que están implicados en la migración hacia tejidos ricos en este mineral (26).

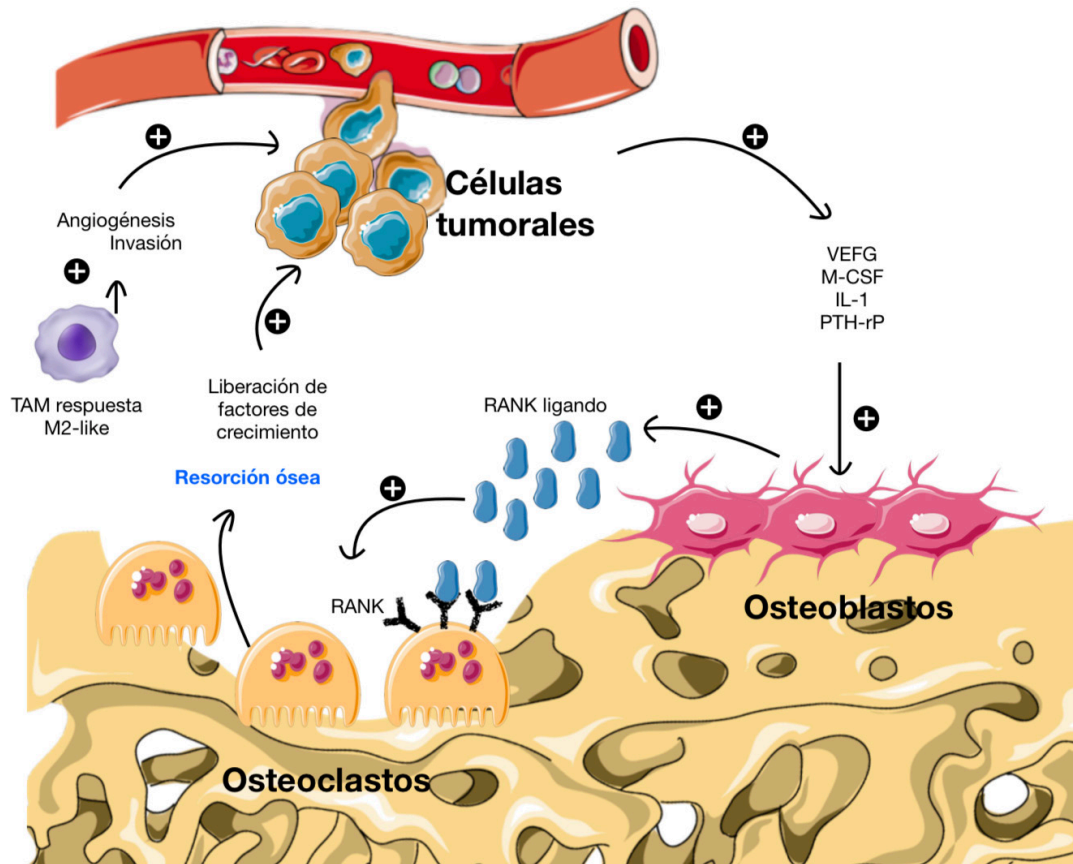


Figura 1. Círculo vicioso de la enfermedad metastásica ósea.

RANK: Receptor activador para el factor nuclear Kappa Beta. TAM: Macrófagos asociados a tumor. VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular. M-CSF: Factor estimulante de colonias de macrófagos. IL-1: Interleucina 1. PTH-rP: Péptido relacionado a la parathormona.

Fuente: *Elaboración propia de los autores.*

Cuando la enfermedad metastásica progresa en un periodo de meses a años, este *nicho* quiescente inicia una etapa de progresión con activación de células tumorales y formación de lesiones micrometastásicas que pueden ser detectadas por métodos de imagen y con buena respuesta terapéutica a antineoplásicos. Con el tiempo, estas lesiones se vuelven refractarias al tratamiento, por lo que la carga tumoral aumenta de forma exponencial y causa lesiones macrometastásicas en las cuales existe el riesgo de eventos esqueléticos relacionados (SRE, por sus siglas en inglés), como las fracturas patológicas, la hipercalcemia, la lesión medular, la necesidad de radioterapia y la necesidad de cirugía ósea (27). En esta etapa de la EMO es cuando la mayoría de las intervenciones tienen una intención paliativa.

Avances en el entendimiento fisiopatológico

Hay evidencia creciente acerca de los microambientes hipóxicos y su influencia en la EMO. El hueso es considerado un ambiente hipóxico, característica compartida por el ambiente intratumoral (28). De acuerdo con Vaupel *et al.*, la mediana de la presión parcial de oxígeno en cáncer –incluyendo cuello uterino, mama y neoplasias de cabeza y cuello– es de 10 mm Hg, significativamente menor a las cifras tisulares convencionales que oscilan entre 24 y 57 mm Hg (29). Por esto, la hipoxia está íntimamente relacionada con comportamientos malignos en células tumorales. Estudios *in vitro* han demostrado que la hipoxia genera activación osteoclástica mediante la secreción de citocinas proosteoclásticas, como RANK, VEGF, factor estimulante de colonias

de macrófagos (M-CSF, por sus siglas en inglés) e inhibición de la producción de osteoprotegerina (30). La hipoxia se ha relacionado recientemente con la activación de un microambiente inmunosupresor, en parte por la infiltración de células denominadas *macrófagos asociados al tumor* (TAM, por sus siglas en inglés) (31). Este tipo de células se activan con fenotipo tipo M1-like o M2-like, la primera asociada a actividad antitumoral, la segunda asociada a angiogénesis, remodelación de matriz, migración e invasión tumoral lo cual resulta en progresión tumoral (32). El microambiente metastásico también parece ser diferente de acuerdo con el subtipo de lesión presente. Ihle *et al.* (33) realizaron un análisis molecular en CP comparando las lesiones líticas con las blásticas y encontraron que existen diferentes vías de señalización. Las lesiones blásticas enriquecidas en pSTAT3 (vía de JAK-STAT) y las líticas en pAKT (vía de PI3K-AKT) son las que han dilucidado nuevos blancos terapéuticos según la apariencia radiológica de la lesión.

Se han descubierto factores de transcripción denominados *factores inducibles por hipoxia* (HIF, por sus siglas en inglés) que median la respuesta tumoral a este tipo de microambiente (34). La hipoxia promueve fenotipos malignos de las células neoplásicas a través de angiogénesis, transición epitelial-mesenquimal de las células tumorales (lo que les permite un asentamiento mayor en el hueso por su parecido con las células de la médula ósea), invasión, formación de células madre tumorales (capacidad de autorrenovación y diferenciación), quiescencia tumoral (lo que permite que haya células resistentes a la hipoxia y activación en condiciones de normoxia) y generación de nichos tumorales premetastásicos (35,36).

Complicaciones de la enfermedad metastásica ósea

Estas son denominadas en la literatura como SRE y comprenden fracturas patológicas, hipercalcemia, lesión medular espinal y dolor mal controlado, por lo que requieren cirugía y/o radioterapia (25). En promedio, un paciente con enfermedad metastásica experimenta un SRE cada 3 a 6 meses. El dolor es el evento más común, los síntomas dependen de la localización; son más sintomáticas las SRE de base de cráneo (asociadas a neuralgias, cefalea y parálisis

de nervios craneales), vertebrales (por extensión al espacio epidural), pelvis y fémur proximal (por inestabilidad mecánica) (2). La hipercalcemia usualmente es secundaria a la enfermedad osteolítica (80% de los casos) y se encuentra más relacionada con carcinoma escamocelular de pulmón, CM, carcinoma de células claras y MM (2).

La compresión espinal es una emergencia oncológica. Usualmente está precedida de dolor nocturno progresivo y algunos presentan síntomas radicales. Esta complicación frecuentemente se presenta con déficit motor de extremidades inferiores (96%), y síntomas esfinterianos más tardíos e infrecuentes (61%). De aquellos que conservaban la marcha antes de la compresión, solo el 45% la recupera después del tratamiento, con resultados muy similares con radioterapia o cirugía (37).

Hay biomarcadores que se han utilizado en la predicción de SRE. El n-telopéptido de colágeno tipo 1 (NTX) urinario ha demostrado ser un fuerte predictor no solo de SRE, sino también de progresión ósea de la enfermedad y de muerte. Por lo tanto, se recomienda el uso de bifosfonatos cuando los valores comienzan a elevarse por encima del rango normal (>50 nmol/mmol creatinina) (38-40).

Fracturas patológicas

Las más comunes son las vertebrales y las costales (2). Las fracturas en huesos de carga son asociadas a lesiones predominantemente líticas. Estudios previos han mostrado que el riesgo de fractura es más elevado en MM (43%), seguido de CM (35%), CP (19%) y cáncer pulmonar (19%) (41). Esta investigación evidenció que este SRE se asocia con aumento de la mortalidad, especialmente en CM en el que la mortalidad aumenta 32% y CP con aumento del 20%.

Predicción de fracturas

El aumento de la morbimortalidad asociado a fracturas patológicas ha generado que la prevención de las mismas se convierta en un objetivo primordial. Clásicamente se ha utilizado el puntaje de Mirels (42) para predecir fracturas, de acuerdo con variables como localización, naturaleza de la

lesión (lítica, mixta o blástica), dolor y tamaño. Un puntaje ≥ 8 usualmente requiere fijación quirúrgica profiláctica y aquellos con 10 o más tienen un riesgo extremadamente alto de fracturas ($>50\%$). Actualmente se le da más valor a la predicción basada en hallazgos tomográficos, en especial con respecto al grado de afectación del hueso en los cortes transversos.

Damron *et al.* (43) realizaron una comparación entre el puntaje de Mirels (42) y un análisis de rigidez estructural basado en TC (CTRA, por sus siglas en inglés) para la predicción de fractura. Se consideró riesgo de fractura un CTRA con disminución del 35% de la rigidez axial, torsional y en flexión y un Mirels de 9 o más. Se encontró una sensibilidad del 100% del CTRA vs. 66,7% del Mirels y especificidad de 60,6% vs. 47,9%.

Tratamiento

La mayoría de los objetivos van dirigidos a paliación de los síntomas, prevención de los SRE y en algunas ocasiones control oncológico local con metastasectomía (2).

El evento fisiopatológico básico de la enfermedad metastásica es la destrucción ósea, por tanto la mayoría de objetivos terapéuticos van encaminados a la inhibición de la actividad resortiva.

Bifosfonatos

Estos fármacos tienen alta afinidad por cristales de hidroxiapatita y su actividad básica se basa en contrarrestar la acción de los osteoclastos. Se clasifican en bifosfonatos nitrogenados y no nitrogenados, y los primeros son los más ampliamente utilizados. Los efectos antitumorales de estos fármacos se presentan con las dosis frecuentes que llevan a altas concentraciones intratumorales con acción en los TAM, células endoteliales y osteoblastos (44).

Estudios han demostrado que los bifosfonatos, en especial el ácido zoledrónico (ZOL), tienen un impacto importante en la prevención de SRE en paciente con EMO, especialmente en CM y CP (45-47). Hay controversia en el efecto que pueden tener

sobre la sobrevida y en la prevención de aparición de enfermedad metastásica; sin embargo, se han demostrado efectos positivos en estos desenlaces en el estudio AZURE (48) y ABCSG-12 (49) con ZOL en CM y en el estudio de Rodrigues *et al.* (50) con efecto positivo del clodronato IV en CP, retardando la aparición de primera metástasis.

Evidencia reciente indica que puede haber un efecto neoadyuvante del ZOL en CM con aumento de la apoptosis tumoral y disminución de angiogénesis en CP (51). En CM los efectos más importantes se han encontrado en los fenotipos tumorales con receptores hormonales positivos.

En MM y CM los bifosfonatos deben ser prescritos con la primera confirmación radiológica de metástasis, independientemente de la sintomatología. En CP deben ser restringidos para pacientes resistentes a castración, ya que aquellos hormonosensibles tienen poca incidencia de SRE (17). En otros tipos de cáncer, los bifosfonatos deben ser usados en presencia de síntomas, enfermedad predominantemente esquelética o complicaciones como la hipercalcemia relacionada con la EMO. En este escenario el ZOL es el más efectivo en reducción de los niveles de calcio séricos (52).

Los efectos adversos más comunes del uso de bifosfonatos incluyen fatiga, fiebre, náuseas, artralgias, anemia, hipocalcemia, osteonecrosis mandibular y fracturas atípicas del fémur (5), estos dos últimos más asociados con el uso prolongado (53). La dosis usual de ZOL es de 4 mg cada 3-4 semanas o cada 12 semanas (esta última dosis especialmente en enfermedad bien controlada y poco agresiva) (tabla 1) (54).

Anticuerpo monoclonal contra el RANKL

El denosumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 anti-RANKL. Se une al RANKL bloqueando la interacción con su receptor (RANK), inhibiendo la osteoclastogénesis y la actividad osteoclastica, pilares del círculo vicioso tumoral (55). Estudios comparativos con ZOL han demostrado superioridad del denosumab en la prevención de SRE en CP y CM (56-58). En otros tumores sólidos y MM ha demostrado no ser inferior al ZOL (56); sin embargo, tiene la ventaja de no producir nefrotoxicidad, por lo cual es una alternativa importante en pacientes

con afectación renal y en MM. La mayoría de los estudios administran dosis de 60 mg a 120 mg subcutáneos cada 4 semanas (55), intervalos más prolongados (cada 3 a 6 meses) en enfermedad bien controlada y poco agresiva.

Actualmente, la FDA (por las siglas en inglés de Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos) tiene aprobado el uso del denosumab para tratamiento de tumor de células gigantes en pacientes con esqueleto inmaduro

(tumores irresecables o resección con morbilidad excesiva), para prevención de SRE en adultos con EMO de tumores sólidos y para incrementar la masa ósea en pacientes con alto riesgo de fractura por terapia de deprivación hormonal tanto para CP como CM (55). Los efectos adversos son similares a los bifosfonatos: náuseas, fatiga, diarrea y osteonecrosis mandibular (59). No presenta acumulación ósea, por lo cual la suspensión en pacientes osteoporóticos tiene el riesgo de efecto de rebote.

Tabla 1. Dosis aprobadas e indicaciones de antirresortivos para enfermedad metastásica ósea

Fármaco e indicación	Aprobación regulatoria
Prevención de eventos esqueléticos relacionados	
<ul style="list-style-type: none"> Ácido zoledrónico 4 mg IV cada 3-4 semanas a 12 semanas. <ul style="list-style-type: none"> Esquemas cada 12 semanas no parecen ser inferiores comparados con cada 4 semanas; sin embargo, hay incertidumbre sobre si pueden presentar más SRE a largo plazo, por tanto es prudente iniciar cada 3-4 semanas por 3 a 6 meses (61). No requieren periodo de “vacaciones”. Denosumab 120 mg SC cada 4 a 12 semanas. <ul style="list-style-type: none"> El esquema mensual es el más utilizado actualmente. No se acumula en hueso; riesgo de efecto de rebote con la suspensión (fracturas vertebrales). Se recomienda dosis única de ZOL una vez suspendido. No genera hipocalcemia. Pamidronato 90 mg IV cada 3-4 semanas Clodronato 1600 mg VO/día Ibandronato 50 mg VO/día Ibandronato 6 mg IV/mensual 	<p>Todos los tumores sólidos y mieloma múltiple</p> <ul style="list-style-type: none"> En CM, CP resistente a la castración con EMO, independientemente de los síntomas. En EMO de forma continua durante todo el curso de la enfermedad; si la enfermedad está en remisión >2 años, suspender. Cáncer renal, pulmonar y otros cánceres sólidos con EMO y expectativa de vida >3 meses. Denosumab preferido en tasa de filtración glomerular <60 mL/min.
	CM y MM
	Lesiones osteolíticas
	CM
	CM
Prevención de pérdida ósea asociada al tratamiento	
<ul style="list-style-type: none"> Denosumab 60 mg SC cada 6 meses 	CP y CM con terapia de deprivación hormonal.

CM: cáncer de mama; CP: cáncer de próstata; EMO: enfermedad metastásica ósea; IV: intravenoso; MM: mieloma múltiple; SC: subcutáneo. Fuente: Adaptada de Coleman et al. (52,62).

Nuevos avances farmacológicos

Los inhibidores del Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) como el sirolimus y el everolimus, llevan a sobreexpresión de la OPG (60) alterando la relación RANKL/OPG lo cual causa un efecto antiosteoclástico. Actualmente se encuentra aprobado el everolimus en asociación con exemestano para pacientes con CM receptor hormonal y Her2 positivo (61), en quienes ha mostrado efectividad independiente de bifosfonatos.

Estudios en cánceres pulmonar y renal muestran resultados positivos y en MM asociado a lenalidomide o solo muestra actividad antimieloma (62).

Los inhibidores de proteosoma (IP), bortezomib, disminuyen la osteoclastogénesis por inhibición del NF-κB. Tienen efectos anabólicos, utilizados en MM por su efecto antimieloma (63); aunque se ha descrito un fenómeno de sobreexpresión en algunos pacientes, disminuyendo su eficacia con el paso del tiempo.

En CP, se ha demostrado que los moduladores androgénicos (abiraterone y enzalutamide) disminuyen el dolor óseo y retardan la aparición de SRE por mecanismos aún no esclarecidos completamente (64).

Investigaciones recientes han tratado de dilucidar blancos moleculares relacionados con el microambiente metastásico. Se han estudiado prodrugs activadas por la hipoxia (HAPs, por sus siglas en inglés) e inhibición de los HIF como mecanismo para erradicar células metastásicas hipóxicas (65). El mecanismo de acción radica en daño e interferencia en la replicación del ADN tumoral. Entre estos compuestos, los más estudiados son el evofosfamide (TH-302) y las moléculas AQ4N y PR-104 (28).

Los inhibidores de la catepsina-K y del c-Src no tienen indicaciones actuales, incluso el primero fue discontinuado por el riesgo de fibrilación auricular y eventos cerebrovasculares.

Radiofármacos

Avances en radiofármacos han permitido una liberación selectiva de radiación a través de marcadores radioactivos selectivos de hueso, para evitar el compromiso de órganos sanos. Estos medicamentos inducen daño del ADN y apoptosis (24). El más utilizado, el radio-223, es un radiofármaco emisor de partículas alfa, que, a diferencia de la radioterapia convencional, es más selectivo y con un rango de radiación más corto. Esto disminuye la toxicidad y se logran efectos antitumorales en sitios anatómicos hipóxicos (66). La FDA lo ha incluido en CP con compromiso hormonal refractario (67).

Puntajes para la toma de decisiones

Los modelos de predicción y pronóstico de supervivencia son esenciales para la toma de decisiones en el paciente con EMO del esqueleto apendicular. Son una herramienta que tiene en cuenta el pronóstico vital para invertir esfuerzos terapéuticos y recursos en salud. Existen actualmente más de 10 modelos de predicción; sin embargo, los que han demostrado mayor rendimiento son el PATH Fx 3.0, 2013-SPRING y el Opti Model (68). Estos modelos categorizan los pacientes en rangos de supervivencia, teniendo en

cuenta variables como subtipo histológico primario tumoral, localización de la lesión, fractura actual o inminente y funcionalidad del paciente (en relación con la escala Karnofsky). En general, pacientes con supervivencia baja a corto plazo son sometidos a medidas de soporte, procedimientos quirúrgicos de baja complejidad y medidas paliativas como radioterapia para evitar complicaciones asociadas a la cirugía; y aquellos con supervivencia mayor a un año son sometidos a procedimientos más complejos, como reconstrucciones protésicas, que son más predecibles en su funcionamiento a mediano y largo plazo (69,70).

Alternativas paliativas

Los objetivos del manejo paliativo son alivio del dolor, preservación de la función y mantenimiento de la integridad estructural esquelética. La radioterapia ha sido el manejo paliativo por excelencia especialmente para el control del dolor. La dosis paliativa usual es de 8 Gy como única fracción o 20 a 30 Gy en 5 a 10 fracciones.

Existen otras alternativas actuales paliativas, como la vertebroplastia percutánea, ablación por radiofrecuencia, terapia fotodinámica, embolización y ablación química (71). Estas alternativas son más utilizadas en regiones en las cuales las lesiones son irreseables y la proximidad con estructuras vitales dificulta las intervenciones quirúrgicas, como en las lesiones vertebrales. Igualmente, el advenimiento de la radioterapia estereotáctica permite dosis mayores de irradiación, mucho más focalizadas, pero con la desventaja de presentar mayor riesgo de fracturas vertebrales por compresión.

Pronóstico

Depende en gran medida del tumor primario y de la histología de este. La mediana de supervivencia es mucho mejor en CP y CM, incluso medida en años (72); en contraste con cáncer pulmonar, la cual es usualmente de pocos meses (8). Con frecuencia, la enfermedad metastásica visceral es de peor pronóstico que la ósea en la mayoría de los cánceres. Plunkett *et al.* (73) evidenciaron en su estudio que la sobrevida de los pacientes con CM que tenían enfermedad metastásica confinada

al hueso era mucho mejor que la de aquellos con enfermedad visceral (24,0 meses vs. 5,5).

La extensión del compromiso esquelético también afecta la supervivencia. En CP se desarrolló un índice de gammagrafía basado en el porcentaje de compromiso esquelético (74), según el cual los pacientes con compromiso bajo, intermedio y extenso presentaron sobrevividas de 18,3, 15,8 y 8,1 meses, respectivamente. En MM hay factores pronósticos importantes, como valores de proteína C reactiva y de B2-microglobulina, según los cuales la sobrevivida puede ser desde pocos meses hasta más de 5 años (75).

Conclusión

La EMO es una complicación frecuente de los tumores sólidos que resulta en una morbimortalidad significativa de los pacientes con cáncer y exige importantes recursos técnico-científicos para su tratamiento. En las últimas décadas se han dilucidado más profundamente algunos de los mecanismos asociados a la aparición de la enfermedad metastásica ósea, lo que ha permitido dirigir los esfuerzos de investigación al desarrollo de agentes terapéuticos específicos. Estos avances han contribuido al mejoramiento del abordaje de los tumores osteotrópicos para identificar los pacientes con alto riesgo de eventos esqueléticos relacionados y con el objetivo de un manejo precoz para la prevención de la enfermedad metastásica ósea.

Referencias

1. Yoneda T, Hiraga T. Crosstalk between cancer cells and bone microenvironment in bone metastasis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;328(3):679-87. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.11.070>
2. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res.* 2006 Oct 15; 12(20 Pt 2):6243s-6249s. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-06-0931>
3. Gerratana L, Fanotto V, Bonotto M, Bolzonello S, Minisini AM, Fasola G, et al. Pattern of metastasis and outcome in patients with breast cancer. *Clin Exp Metastasis.* 2015;32(2):125-33. <https://doi.org/10.1007/s10585-015-9697-2>
4. Niederhuber JE, editor. *Abeloff's clinical oncology.* Sixth ed. Elsevier [internet]; 2020 [citado: 2022 oct. 10]. Disponible en: <https://www.elsevier.ca/ca/product.jsp?isbn=9780323568159>
5. Weilbaecher KN, Guise TA, McCauley LK. Cancer to bone: a fatal attraction. *Nat Rev Cancer.* 2011;11(6):411-25. <https://doi.org/10.1038/nrc3055>
6. Sternberg CN, Baskin-Bey ES, Watson M, Worsfold A, Rider A, Tombal B. Treatment patterns and characteristics of European patients with castration-resistant prostate cancer. *BMC Urol.* 2013;13(1):1-7. <https://doi.org/10.1186/1471-2490-13-58>
7. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev.* 2001;27(3):165-76. <https://doi.org/10.1053/ctrv.2000.0210>
8. Hoffmann NE, Gillett MD, Cheville JC, Lohse CM, Leibovich BC, Blute ML. Differences in organ system of distant metastasis by renal cell carcinoma subtype. *J Urol.* 2008;179(2):474-7. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.09.036>
9. Huang J-F, Shen J, Li X, Rengan R, Silvestris N, Wang M, et al. Incidence of patients with bone metastases at diagnosis of solid tumors in adults: a large population-based study. *Ann Transl Med.* 2020;8(7):482. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.03.55>
10. Batson OV. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. *Ann Surg.* 1940;112(1):138-49. <https://doi.org/10.1097%2F00000658-194007000-00016>
11. Shupp AB, Kolb AD, Mukhopadhyay D, Bussard KM. Cancer metastases to bone: Concepts, mechanisms, and interactions with bone osteoblasts. *Cancers (Basel).* 2018;10(6):182. <https://doi.org/10.3390/cancers10060182>
12. Bussard KM, Gay CV, Mastro AM. The bone microenvironment in metastasis; what is special about bone? *Cancer Metastasis Rev.* 2008;27(1):41-55. <https://doi.org/10.1007/s10555-007-9109-4>
13. Mastro AM, Gay CV, Welch DR, Donahue HJ, Jewell J, Mercer R, et al. Breast cancer cells induce osteoblast apoptosis: a possible contributor to bone degradation. *J Cell Biochem.* 2004;91(2):265-76. <https://doi.org/10.1002/jcb.10746>
14. Yoneda T. Mechanisms of preferential metastasis of breast cancer to bone (Review). *Int J Oncol.* 1996;9(1):103-9. <https://doi.org/10.3892/ijo.9.1.103>
15. Capulli M, Paone R, Rucci N. Osteoblast and osteocyte: games without frontiers. *Arch Biochem Biophys.* 2014;561:3-12. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2014.05.003>

16. Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res.* 2011;26(2):229-38. <https://doi.org/10.1002/jbmr.320>
17. D'Oronzo S, Coleman R, Brown J, Silvestris F. Metastatic bone disease: Pathogenesis and therapeutic options: Update on bone metastasis management. *J Bone Oncol.* 2019;15:004. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2018.10.004>
18. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M, Dimopoulos MA. Pathogenesis of bone disease in multiple myeloma: from bench to bedside. *Blood Cancer J.* 2018;8(1):7. <https://doi.org/10.1038/s41408-017-0037-4>
19. D'Oronzo S, Brown J, Coleman R. The role of biomarkers in the management of bone-homing malignancies. *J Bone Oncol.* 2017;9:1-9. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2017.09.001>
20. Mullender MG, Van Der Meer DD, Huiskes R, Lips P. Osteocyte density changes in aging and osteoporosis. *Bone.* 1996;18(2):109-13. [https://doi.org/10.1016/8756-3282\(95\)00444-0](https://doi.org/10.1016/8756-3282(95)00444-0)
21. Renema N, Navet B, Heymann MF, Lezot F, Heymann D. RANK-RANKL signalling in cancer. *Biosci Rep.* 2016;36(4):e00366. <https://doi.org/10.1042/bsr20160150>
22. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet.*;133(3421):571-3. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)49915-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)49915-0)
23. Lee JH, Kim HN, Kim KO, Jin WJ, Lee S, Kim HH, *et al.* CXCL10 promotes osteolytic bone metastasis by enhancing cancer outgrowth and osteoclastogenesis. *Cancer Res.* 2012;72(13):3175-86. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-12-0481>
24. Ha HK, Lee W, Park HJ, Lee SD, Lee JZ, Chung MK. Clinical significance of CXCL16/CXCR6 expression in patients with prostate cancer. *Mol Med Rep.* 2011;4(3):419-24. <https://doi.org/10.3892/mmr.2011.446>
25. Kan C, Vargas G, Le Pape F, Clézardin P. Cancer cell colonisation in the bone microenvironment. *Int J Mol Sci.* 2016;17(10):1674. <https://doi.org/10.3390/ijms17101674>
26. Saidak Z, Boudot C, Abdoune R, Petit L, Brazier M, Mentaverri R, *et al.* Extracellular calcium promotes the migration of breast cancer cells through the activation of the calcium sensing receptor. *Exp Cell Res.* 2009;315(12):2072-80. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2009.03.003>
27. Phadke PA, Mercer RR, Harms JF, Jia Y, Frost AR, Jewell JL, *et al.* Kinetics of metastatic breast cancer cell trafficking in bone. *Clin Cancer Res.* 2006;12(5):1431-40. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-05-1806>
28. Hiraga T. Hypoxic microenvironment and metastatic bone disease. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3523. <https://doi.org/10.3390/ijms19113523>
29. Vaupel P, Höckel M, Mayer A. Detection and characterization of tumor hypoxia using pO₂ histography. *Antioxid Redox Signal.* 2007;9(8):1221-35. <https://doi.org/10.1089/ars.2007.1628>
30. Arnett TR, Gibbons DC, Utting JC, Orriss IR, Hoebertz A, Rosendaal M, *et al.* Hypoxia is a major stimulator of osteoclast formation and bone resorption. *J Cell Physiol.* 2003;196(1):2-8. <https://doi.org/10.1002/jcp.10321>
31. LaGory EL, Giaccia AJ. The ever-expanding role of HIF in tumour and stromal biology. *Nat Cell Biol.* 2016;18(4):356-65. <https://doi.org/10.1038/ncb3330>
32. Biswas SK, Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm. *Nat Immunol.* 2010;11(10):889-96. <https://doi.org/10.1038/ni.1937>
33. Ihle CL, Provera MD, Straign DM, Smith EE, Edgerton SM, Van Bokhoven A, *et al.* Distinct tumor microenvironments of lytic and blastic bone metastases in prostate cancer patients. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):1-9. <https://jitc.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40425-019-0753-3>
34. Keith B, Johnson RS, Simon MC. HIF1 α and HIF2 α : sibling rivalry in hypoxic tumour growth and progression. *Nat Rev Cancer.* 2011;12(1):9-22. <https://doi.org/10.1038/nrc3183>
35. Schito L, Semenza GL. Hypoxia-inducible factors: Master regulators of cancer progression. *Trends Can.* 2016;2(12):758-70. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2016.10.016>
36. Batlle E, Clevers H. Cancer stem cells revisited. *Nat Med.* 2017;23(10):1124-34. <https://doi.org/10.1038/nm.4409>
37. Hill ME, Richards MA, Gregory WM, Smith P, Rubens RD. Spinal cord compression in breast cancer: a review of 70 cases. *Br J Cancer.* 1993;68(5):969-73. <https://doi.org/10.1038/bjc.1993.463>
38. Bundred NJ, Morrison JM, Ratcliffe WA, Ratcliffe JG, Warwick J, Walker RA. Parathyroid hormone related protein and skeletal morbidity in breast cancer. *Eur J Cancer.* 1992;28(2-3):690-2. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(05\)80127-3](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(05)80127-3)
39. Coleman RE, Major P, Lipton A, Brown JE, Lee KA, Smith M, *et al.* Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. *J Clin Oncol.* 2005;23(22):4925-35. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.06.091>
40. Brown JE, Cook RJ, Major P, Lipton A, Saad F, Smith M, *et al.* Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(1):59-69. <https://doi.org/10.1093/jnci/dji002>
41. Saad F, Lipton A, Cook R, Chen YM, Smith M, Coleman R. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer.* 2007;110(8):1860-7. <https://doi.org/10.1002/cncr.22991>
42. Mirels H. Metastatic disease in long bones: A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 2003;415(Suppl):S4-13. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000093045.56370.dd>
43. Damron TA, Nazarian A, Entezari V, Brown C, Grant W, Calderón N, *et al.* CT-based structural rigidity analysis is more accurate than Mirels scoring for fracture prediction in metastatic femoral lesions. *Clin Orthop Relat Res.* 2016;474(3):643-51. <https://doi.org/10.1007/s11999-015-4453-0>
44. Rogers MJ, Crockett JC, Coxon FP, Mönkkönen J. Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone.* 2011;49(1):34-41. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.11.008>
45. Paterson AHG, Anderson SJ, Lembersky BC, Fehrenbacher L, Falkson CI, King KM, *et al.* Oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-34): a multicentre, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(7):734. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(12\)70226-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(12)70226-7)

46. Brufsky AM, Harker WG, Beck JT, Bosserman L, Vogel C, Seidler C, *et al.* Final 5-year results of Z-FAST trial: adjuvant zoledronic acid maintains bone mass in postmenopausal breast cancer patients receiving letrozole. *Cancer*. 2012;118(5):1192-201. <https://doi.org/10.1002/cncr.26313>
47. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, *et al.* 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. *Cancer*. 2003;98(8):1735-44. <https://doi.org/10.1002/cncr.11701>
48. Coleman R, Cameron D, Dodwell D, Bell R, Wilson C, Rathbone E, *et al.* Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: final efficacy analysis of the AZURE (BIG 01/04) randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):997-1006. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70302-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70302-x)
49. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, Luschin-Ebengreuth G, Knauer M, Moik M, *et al.* Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozole plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015;26(2):313-20. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu544>
50. Rodrigues P, Hering FO, Meller A. Adjuvant effect of IV clodronate on the delay of bone metastasis in high-risk prostate cancer patients: A prospective study. *Cancer Res Treat*. 2011;43(4):231. <https://doi.org/10.4143%2Fcr.2011.43.4.231>
51. Santini D, Zoccoli A, Gregorj C, Di Cerbo M, Iuliani M, Pantano F, *et al.* Zoledronic acid induces a significant decrease of circulating endothelial cells and circulating endothelial precursor cells in the early prostate cancer neoadjuvant setting. *Oncology*. 2013;85(6):342-7. <https://doi.org/10.1159/000347226>
52. Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2014;25(Suppl 3):124-37. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu103>
53. Reyes C, Hitz M, Prieto-Alhambra D, Abrahamson B. Risks and benefits of bisphosphonate therapies. *J Cell Biochem*. 2016;117(1):20-8. <https://doi.org/10.1002/jcb.25266>
54. Hutton B, Addison CL, Campbell K, Fergusson D, Mazarello S, Clemons M. A systematic review of dosing frequency with bone-targeted agents for patients with bone metastases from breast cancer. *J Bone Oncol*. 2013;2(3):123-31. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2013.05.001>
55. Sousa S, Clézardin P. Bone-targeted therapies in cancer-induced bone disease. *Calcif Tissue Int*. 2018;102(2):227-50. <https://doi.org/10.1007/s00223-017-0353-5>
56. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Smith MR, Shore N, *et al.* Effect of denosumab versus zoledronic acid in preventing skeletal-related events in patients with bone metastases by baseline characteristics. *Eur J Cancer*. 2016;53:75-83. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.09.011>
57. Fizazi K, Lipton A, Mariette X, Body JJ, Rahim Y, Gralow JR, *et al.* Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J Clin Oncol*. 2009;27(10):1564-71. <https://doi.org/10.1200/jco.2008.19.2146>
58. Body JJ, Facon T, Coleman RE, Lipton A, Geurs F, Fan M, *et al.* A study of the biological receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand inhibitor, denosumab, in patients with multiple myeloma or bone metastases from breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2006;12(4):1221-8. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-05-1933>
59. Ford JA, Jones R, Elders A, Mulatero C, Royle P, Sharma P, *et al.* Denosumab for treatment of bone metastases secondary to solid tumours: systematic review and network meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2013;49(2):416-30. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.07.016>
60. Mogi M, Kondo A. Down-regulation of mTOR leads to up-regulation of osteoprotegerin in bone marrow cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;384(1):82-6. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.04.084>
61. Hortobagyi GN. Everolimus plus exemestane for the treatment of advanced breast cancer: a review of subanalyses from BOLERO-2. *Neoplasia*. 2015;17(3):279-88. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2015.01.005>
62. Günther A, Baumann P, Burger R, Kellner C, Klapper W, Schmidmaier R, *et al.* Activity of everolimus (RAD001) in relapsed and/or refractory multiple myeloma: a phase I study. *Haematologica*. 2015;100(4):541-47. <https://doi.org/10.3324%2Fhaematol.2014.116269>
63. Accardi F, Toscani D, Bolzoni M, Dalla Palma B, Aversa F, Giuliani N. Mechanism of action of bortezomib and the new proteasome inhibitors on myeloma cells and the bone microenvironment: Impact on myeloma-induced alterations of bone remodeling. *Biomed Res Int*. 2015;2015:172458. <https://doi.org/10.1155/2015/172458>
64. Rizzo S, Galvano A, Pantano F, Iuliani M, Vincenzi B, Passiglia F, *et al.* The effects of enzalutamide and abiraterone on skeletal related events and bone radiological progression free survival in castration resistant prostate cancer patients: An indirect comparison of randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;120:227-33. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.09.008>
65. Phillips RM. Targeting the hypoxic fraction of tumours using hypoxia-activated prodrugs. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016;77(3):441-57. <https://doi.org/10.1007/s00280-015-2920-7>
66. Turner PG, O'Sullivan JM. ²²³Ra and other bone-targeting radiopharmaceuticals-the translation of radiation biology into clinical practice. *Br J Radiol*. 2015;88(1050): 20140752. <https://doi.org/10.1259/bjr.20140752>
67. Suominen MI, Rissanen JP, Käkönen R, Fagerlund KM, Alhoniemi E, Mumberg D, *et al.* Survival benefit with radium-223 dichloride in a mouse model of breast cancer bone metastasis. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(12):908-16. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt116>
68. Ben Gal O, Soh TCF, Vaughan S, Jayasanker V, Mahendra A, Gupta S. The prediction of survival after surgical management of bone metastases of the extremities. A comparison of prognostic models. *Curr Oncol*. 2022;29(7):4703-16. <https://doi.org/10.3390/currenol29070373>
69. Errani C, Mavrogenis AF, Cevolani L, Spinelli S, Piccioli A, Maccauro G, *et al.* Treatment for long bone metastases based on a systematic literature review. undefined. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2016;27(2):205-11. <https://doi.org/10.1007/s00590-016-1857-9>
70. Forsberg JA, Eberhardt J, Boland PJ, Wedin R, Healey JH. Estimating survival in patients with operable skeletal metastases: an application of a bayesian belief network. *PLoS One*. 2011;6(5):e19956. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019956>

71. Saravana-Bawan S, David E, Sahgal A, Chow E. Palliation of bone metastases-exploring options beyond radiotherapy. *Ann Palliat Med.* 2019;8(2):168-77. <https://doi.org/10.21037/apm.2018.12.04>
72. Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br J Cancer.* 1987;55(1):61-6. <https://doi.org/10.1038/bjc.1987.13>
73. Plunkett TA, Smith P, Rubens RD. Risk of complications from bone metastases in breast cancer. implications for management. *Eur J Cancer.* 2000;36(4):476-82. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(99\)00331-7](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(99)00331-7)
74. Sabbatini P, Larson SM, Kremer A, Zhang ZF, Sun M, Yeung H, *et al.* Prognostic significance of extent of disease in bone in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17(3):948-57. <https://doi.org/10.1200/jco.1999.17.3.948>
75. Bataille R, Boccadoro M, Klein B, Durie B, Pileri A. C-reactive protein and beta-2 microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood.* 1992;80(3):733-7. <https://doi.org/10.1182/blood.V80.3.733.733>