

Rev. Soc. Esp. Dolor
3: 159-163; 2006

153 SM-EDTMP (Samarium) como tratamiento del dolor óseo de origen metastático.

A. B. de la Calle¹, G. González-González¹, C. Fornés¹, F. Martínez-Calderón¹.

*de la Calle A. B., González-González G.,
Fornés C., Martínez-Calderón F.*

153 SM-EDTMP (SAMARIO) For the treatment of metastatic bone pain.

SUMMARY

Introduction

153 Sm-EDTMP is a radioactive agent used for both the diagnosis and treatment of some diseases. The aim of this study is to evaluate the efficacy of 153 Sm-EDTMP for the treatment of chronic pain due to bone metastasis in prostate cancer.

Material and methods

Prospective study including seven patients suffering chronic pain due to bone metastasis in prostate cancer to whom intravenous 153 Sm-EDTMP for pain control was administered. The efficacy of this agent was evaluated through Visual Analog Scale (VAS) changes, time needed for therapeutic response and variations in the daily analgesic demands.

¹ Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla.
Médico Adjunto.

Recibido: 21/11/05
Aceptado: 24/12/05

Results

2 in 7 patients (28.5%) obtained full pain relief, 4 in 7 (37.2%) partial relief (VAS ≥ 1 and ≤ 3) and 1 in 7 (14.3%) did not show any improvement. In 83.3% of patients, therapeutic response took place 10-30 days after the administration of the drug; 16.6% required a longer period of time. No main adverse events were observed; 20% suffered nausea, 5% vomiting and 0% hematologic toxicity. 5 in 7 patients (71.4%) reduced their analgesic requirements.

Conclusions

Although a number of questions still remain unanswered, mainly about factors conditioning the therapeutic response to this drug, 153 Sm-EDTMP is safe and effective for the prompt relief of pain due to bone metastasis, © Sociedad Española del Dolor. Published by SED.

Key words: Bone metastasis, samarium, chronic pain.

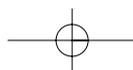
RESUMEN

Introducción

153 Sm-EDTMP es un agente radioactivo que puede ser usado para el diagnóstico así como el tratamiento de algunas enfermedades. El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia de 153 Sm-EDTMP en el tratamiento del dolor crónico debido a metástasis óseas en el cáncer de próstata.

Material y métodos

Se realiza un estudio prospectivo donde se incluyen siete pacientes con dolor crónico, en relación con metástasis óseas por cáncer prostático, a los que se les administra de forma intravenosa 153 Sm-EDTMP para controlar el dolor. La eficacia de este agente fue evaluada según los cambios obtenidos en la escala visual-analgésica (EVA), tiempo en el que se alcanzó la respuesta terapéutica, efectos adversos y cambios en el consumo diario de analgésicos.



Resultados

2 de 7 pacientes (28.5%) tuvieron remisión completa del dolor, 4 de 7 (37.2%) remisión parcial (EVA ≥ 1 y ≤ 3) y 1 de 7 (14.3%) no mostraron mejoría. La respuesta terapéutica ocurrió a los 10-30 días después de la administración del fármaco en 83.3% de los pacientes, 16.6% requirieron más tiempo. No se observaron efectos adversos mayores; 20% sintieron náuseas, 5% vómitos y 0% toxicidad hematológica. 5 de 7 pacientes (71.4%) redujeron el consumo de analgésicos.

Conclusiones

153 Sm-EDTMP es seguro y eficaz para la paliación rápida del dolor ocasionado por metástasis óseas, aunque aún quedan importantes cuestiones que resolver, fundamentalmente sobre los factores que influyen en la respuesta terapéutica a este radiofármaco. © Sociedad Española del Dolor. Publicado por la SED.

Palabras clave: Metástasis óseas, samario, dolor crónico.

INTRODUCCIÓN

El 60-80 % de los pacientes con tumoraciones malignas presentan metástasis óseas 1. El dolor producido por estas metástasis llega a ser inevitable cuando la presión alcanzada en la médula ósea sobrepasa los 50 mm Hg o existe invasión del periostio 2. Este dolor habitualmente es persistente y es causa de un deterioro severo del paciente, así como de alteraciones funcionales y psicológicas importantes. Debido a ello han sido usados diversos tipos de tratamientos para mejorar el control del dolor, ya sean tratamientos médicos, quirúrgicos o empleando radiofármacos. Los radiofármacos han sido usados en los últimos 60 años 2-7, especialmente el Samarium-153 ethylene diamine tetramethylene phosphonate (Sm-EDTMP) 8, aunque existe mucha controversia en la literatura sobre la eficacia, toxicidad, dosis apropiadas y factores relacionados con la respuesta terapéutica tras la administración de dicho fármaco. Según datos recogidos en un estudio multicéntrico publicado en la literatura, se reporta un 20 % de fallos tras tratamiento del dolor por metástasis óseas con Sm-EDTMP u otro radionúcleo. Desde 1996 existe un estudio multicéntrico organizado en China (CRP), como parte de un proyecto internacional coordinado y patrocinado

por la Agencia Internacional de Energía Atómica (IAEA), para investigar la eficacia y toxicidad del Sm-EDTMP, en este estudio, se comparan los pacientes que responden al tratamiento con Sm-EDTMP y los que no responden a dicho tratamiento, con el objetivo de identificar los factores causales de la respuesta terapéutica.

El objetivo de este estudio fue el evaluar la eficacia terapéutica así como los efectos secundarios asociados al tratamiento del dolor crónico debido a metástasis óseas en el cáncer prostático.

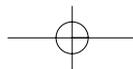
MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza un estudio prospectivo donde se incluyen siete pacientes con dolor crónico, en relación con metástasis óseas por cáncer prostático, a los que se les administra por vía intravenosa 153 Sm-EDTMP para controlar el dolor. La eficacia de este agente fue evaluada según los cambios obtenidos en la escala visual-analógica (EVA), tiempo en el que se alcanzó la respuesta terapéutica, efectos adversos y cambios en el consumo diario de analgésicos.

Los pacientes fueron seleccionados según unos criterios establecidos previamente:

- Metástasis ósea osteoblástica histológicamente confirmada, y acompañada de dolor.
- Condiciones físicas aceptables (escala de Karnofsky > 30).
- Esperanza de vida superior a 6 meses.
- Ausencia de disfunción orgánica crítica.
- No irradiación, quimioterapia o terapia hormonal en las 6 semanas previas al estudio.
- Ausencia de alteraciones hematológicas importantes.
- Ausencia de contraindicaciones: hipersensibilidad conocida a 153 Sm-EDTMP u otros compuestos similares de fosfonato, así como mujeres embarazadas.
- No administración conjunta con quimioterapia mielotóxica (porque puede potenciar la toxicidad medular). Tampoco debe administrarse simultáneamente con otros difosfonatos si se demuestra una interferencia en las gammagrafías óseas con difosfonatos marcados con tecnecio 99 (99mTc).

Las dosis de 153 Sm-EDTMP empleadas fueron



de 37MBq/Kg. Tras la administración del radiofármaco los pacientes fueron estudiados durante un período de 16 semanas. Se controlaron semanalmente el hemograma durante 8 semanas, comenzando 2 semanas después de administrar EDTMP, o hasta estar recuperada la función de la médula ósea. El paciente tuvo que ingerir (o recibir de forma intravenosa) una cantidad mínima de líquidos de 500 ml antes de la inyección, para minimizar la exposición radiactiva a esta. Debido a su rápida eliminación, no fueron necesarias tomar precauciones relativas a la radiactividad excretada por la orina a partir de las 6-12h después de su administración. Durante las 6 horas siguientes a la inyección se recogió la orina durante seis horas o se realizó cateterismo vesical en los pacientes con incontinencia, para reducir al mínimo el riesgo de contaminación radiactiva de los vestidos, sábanas o entorno.

Uno de los parámetros usados para determinar la eficacia del tratamiento fueron los cambios obtenidos en la EVA, clasificándose en:

- Remisión completa del dolor.
- Remisión parcial: EVA ≥ 1 y ≤ 3 .
- No mejoría.

Además se instruyó al paciente y a sus familiares para que registraran los cambios en el consumo de analgésicos así como los cambios en su sintomatología o aparición de posibles efectos adversos. Se consideraron efectos adversos la aparición de alguno de estos:

- Náuseas. Vómitos. Astenia. Diarrea. Edema periférico. Cefalea. Hipotensión. Mareos. Miastenia. Confusión. Sudoración
- Aumento transitorio del dolor óseo, muy poco después de la inyección (reacción aguda). Este suele ser leve y autolimitado y aparece en las primeras 72 horas de la inyección. Responde generalmente a los analgésicos.
- Mielosupresión: sangrados inusuales, hematuria, dolor o dificultad a la micción.

RESULTADOS

Respuesta terapéutica

2 de los 7 pacientes (28.5 %) tuvieron remisión completa del dolor, 4 pacientes (37.2 %) remisión

parcial y un paciente (14.3 %) no experimentó ningún tipo de mejoría. La respuesta terapéutica ocurrió en el período de tiempo comprendido entre los 10 y 30 días tras la administración del fármaco en el 83 % de los pacientes, siendo necesario mayor tiempo en el 16.6%. Dos pacientes presentaron aumento transitorio del dolor (reacción aguda). En el 71.4 % (5 de los 7 pacientes) se objetivó una disminución en el consumo de analgésicos.

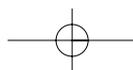
Efectos secundarios

Los efectos adversos más frecuentes consistieron en náuseas (20 %), seguido de vómitos en el 5 %. En ninguno de los casos apareció clínica de sangrado ni cambios significativos en el hemograma ni en el recuento plaquetario. No se observaron otras complicaciones.

DISCUSIÓN

El dolor causado por metástasis óseas es una complicación clínica importante. Comparado con el dolor producido por otras causas, el dolor que se debe a metástasis óseas es persistente y aumenta gradualmente, implicando cada vez mayor número de regiones del cuerpo. Es un dolor muy incapacitante que en numerosas ocasiones conlleva importantes cambios psicológicos del paciente que le pueden llevar al suicidio. Además es una de las causas que supone un importante coste.

El uso de radionúcleos para el tratamiento del dolor por metástasis óseas se inició al principio de los años 40 3. Concretamente 153 Sm-EDTMP es un radiofármaco que en los últimos años se ha empleado para el alivio del dolor óseo de los enfermos con metástasis osteoblásticas dolorosas múltiples que captan los difosfonatos marcados con Tecnecio (^{99m}Tc) en la gammagrafía ósea. 153 Sm-EDTMP emite partículas beta de energía intermedia y un fotón gamma, que puede registrarse con imágenes, y posee una semivida física de 46.3 horas (1.93 días). Sus propiedades farmacodinámicas se caracterizan por afinidad por el tejido esquelético y su capacidad para concentrarse en las zonas de recambio óseo, asociado íntimamente a la hidroxipatita; los estudios efectuados en ratas han puesto de manifiesto que EDTMP desaparece rápidamente de la sangre y se localiza en núcleos de crecimiento óseo, más concretamente en la capa de sustancia osteoide que sufre mineralización. Durante los



estudios clínicos que se utilizaron técnicas de imagen planar, EDTMP se acumuló en el hueso dañado aproximadamente 5 veces más que en el hueso normal; la razón del acumulo entre la lesión y el tejido blando se aproximó a 6. Así pues, las zonas de afectación metastásica pueden acumular cantidades significativamente mayores de EDTMP que el hueso normal circundante. En cuanto a sus propiedades farmacocinéticas EDTMP desaparece rápidamente de la sangre. A los 30 minutos de administrar la inyección a 22 pacientes, sólo el 9.6+ 2.8 % de la actividad administrada permanecía en el plasma. La radiactividad plasmática se redujo desde 1.3+ 0.7% hasta 0.05 + 0.03% a las 4 y 24 horas. La excreción urinaria se manifestó sobre todo en las primeras 4 horas (30.3 + 13.5%). A las 12 horas, se había eliminado un 35.3 +13.6% de la actividad administrada en la orina. El análisis de las muestras de orina reveló que la radiactividad se encontraba presente en forma del complejo intacto. En los enfermos con metástasis óseas extensas se observó una menor excreción urinaria, con independencia de la cantidad de radiofármaco administrada. La captación esquelética total de EDTMP en los estudios realizados en 453 enfermos con diversos tumores malignos primarios representó 65.5 +15.5% de la actividad administrada. Se encontró una correlación positiva entre la captación esquelética y el número de metástasis. En cambio, la captación esquelética resultó inversamente proporcional a la radiactividad plasmática a los 30 minutos.

Muchos autores refieren experiencia clínica favorable con el uso de EDTMP; y en varios estudios multicéntricos 6-7 se han comentado sus beneficios. A pesar de los beneficios del tratamiento con EDTMP existe mucha controversia, sobre todo en relación a los factores causales de la falta de respuesta al tratamiento con EDTMP. Existen estudios donde se señala la independencia de la respuesta con la dosis administrada (acorde con los comentarios de Silberstein 9), mientras otros estudios establecen una relación dosis-respuesta. La falta de dependencia dosis-respuesta 1 puede indicar que hay un umbral de irradiación para la respuesta, que puede ser ya alcanzado con el rango de dosis empleadas. También se sugiere que los recursos en función de los que la dosis a administrar era calculada, basándose solamente en el peso y altura del paciente, no son adecuados. También se ha reconocido la variación en la absorción del trazador en el hueso lesionado de unos individuos a otros 5. Existen dudas de si las dosis requeridas de EDTMP

en pacientes con lesiones más extendidas y con mayor captación del trazador son las mismas que en un paciente de igual peso pero con menor cantidad de lesiones o con lesiones que captan menor trazador. Existen estudios 10 que confirman que la respuesta terapéutica a la administración de EDTMP no está influenciada por factores como la dosis, tratamientos previos, condiciones físicas, y número de metástasis.

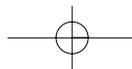
En ningún estudio, tampoco en el nuestro, se han observado efectos secundarios serios, independientemente de la dosis empleada. Tampoco se han descrito 10 diferencias en cuanto a la frecuencia de mielosupresión, en relación a si los pacientes eran o no respondedores, ni ninguna relación de la aparición de dolor transitorio con el hecho de ser el paciente respondedor o no. Sí se ha descrito mayor prevalencia de no respondedores en pacientes con cáncer pulmonar, con metástasis en vértebras, pelvis y extremidades inferiores.

La principal limitación de nuestro estudio, es el escaso numero de pacientes y que por motivos de diseño no hemos realizado un estudio comparativo, que sera objeto de un trabajo posterior.

Como conclusión decimos que el uso de 153 Sm-EDTMP es seguro y efectivo para el tratamiento paliativo rápido de dolor óseo de origen metastático. Aunque sus beneficios se han demostrado en múltiples estudios, existen muchas dudas en relación a su uso, sobre todo en relación con las posibles causas relacionadas con la falta de respuesta. Además todavía quedan preguntas por resolver, como por qué existe una respuesta diferente en lesiones óseas de distinta localización dentro de un mismo paciente. Finalmente, 153 Sm-EDTMP es un tratamiento paliativo prometedor para el tratamiento de dolor por metástasis óseas, con importantes lagunas que resolver, siendo necesarias nuevas investigaciones.

CORRESPONDENCIA:

Residencial Gelves Guadalquivir, nº 604
41120 Gelves. Sevilla.
Teléfono: 600405767
e-mail: alexybelli@hotmail.com

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Jia-he Tian, Jin-ming Zhang, Ping-tian Hou, Qiao-hong Oyang, et al. Multicentre trial on the efficacy and toxicity of single-dose samarium-153-ethylene diamine tetramethylene phosphonate as a palliative treatment for painful skeletal metastases in China. *Eur J Nucl Med.* 1999; 26: 2-7.
2. Campa JA III, Payne R. The management of intractable bone pain: a clinician's perspective. *Semin Nucl Med* 1992; 22: 3-10.
3. Clarke SEM. Radionuclide therapy in oncology. *Can Treat Rev.* 1994; 20: 51-72.
4. Collins C, Eary JF, Donaldson G, et al. Samarium-153-EDTMP in bone metastases of hormone refractory prostate carcinoma. A phase (JP) trial. *J Nucl Med* 1993; 34: 1839-1844.
5. Turner JH, Claringbold PG. Aphase study of treatment of painful multifocal skeletal metastases with single and repeated dose samarium-153-ethylenediaminetetramethylene phosphate. *Eur J Nucl Med* 1991; 27: 1084-1086.
6. Resche I, Chatal JF, Pecking A, et al. A dose-controlled study of (153Sm-EDTMP) in the treatment of patients with painful bone metastases. *Eur J Can* 1997; 33: 1583-1591.
7. Serafini AN, Houston SJ, Resche I, et al. Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 leixidronam: a double-blind placebo controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1574-1581.
8. Holmes RA. (153Sm) EDTMP: a potential therapy for bone cancer pain. *Semin Nucl Med* 1992; 22: 41-45.
9. Silberstein EB. Dosage and response in radiopharmaceutical therapy of painful osseous metastases. *J Nucl Med* 1996; 37: 249-252.
10. Tian Jiahe, CAO Limin, ZHANG Jinming, et al. Comparative analysis of patients not responding to a single dose of 153Sm-EDTMP palliative treatment for painful skeletal metastases. *Chin Med J* 2002; 115: 824-828.

