



Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

ANÁLISIS DEL IMPACTO DE LA EDAD EN LA RESPUESTA AL DOLOR EN EL TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS ÓSEAS DOLOROSAS CON RADIOTERAPIA PALIATIVA.

Autor:

LAURA SÁNCHEZ RODRÍGUEZ

Director/a:

JON CACICEDO FERNÁNDEZ DE BOBADILLA

© 2017, Laura Sánchez Rodríguez

Leioa, 01 de Abril de 2017

AGRADECIMIENTOS

Mi más sincero agradecimiento al Dr. Jon Cacicedo Fernández de Bobadilla, Médico Adjunto del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario de Cruces y, tutor de mi Trabajo de Fin de Grado; por afianzar mi interés en la oncología y facilitar mi tarea en esta materia, así como por su dedicación, atención y buena disposición a lo largo de todo el proceso de elaboración de mi trabajo. Por su profesionalidad y generosidad.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. HIPÓTESIS DEL TRABAJO Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO .	5
3. MATERIAL Y MÉTODOS	6
3.1 EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES DE FORMA PREVIA AL TRATAMIENTO	7
3.2 VALORACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO.....	9
3.3 EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES TRAS LA FINALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO	10
3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	10
4. RESULTADOS.....	11
5. DISCUSIÓN	18
6. CONCLUSIÓN.....	24
7. BIBLIOGRAFÍA.....	25
8. ANEXO	28

1. INTRODUCCIÓN

Los recientes avances en los métodos de evaluación y diagnóstico, así como los progresos en el tratamiento de pacientes con tumores malignos, han repercutido en una mejoría en su expectativa de vida. Este aumento de la supervivencia ha dado lugar de forma paralela a un incremento en el diagnóstico de metástasis óseas (1).

Se estima que en EEUU se diagnostican 1.2 millones de nuevos casos de cáncer al año. Entre el 50 y el 60%, es decir entre 600.000 y 780.000, presentarán metástasis óseas. Actualmente en nuestro país, el número de nuevos casos de cáncer es de 162.000 por año. Unos 52.000 corresponden a localizaciones primarias con una gran predisposición a metastatizar en hueso, siendo por orden de frecuencia en números absolutos de casos por año: pulmón, mama, próstata, riñón y tiroides. De entre estos últimos, alrededor del 75% presentarán metástasis óseas durante su evolución (2).

Los síntomas más frecuentes asociados a las metástasis óseas son dolor, fracturas patológicas y compresiones nerviosas espinales. Las metástasis óseas son la causa más común de dolor relacionado con el cáncer y el síntoma más frecuente en los pacientes con cáncer que requiere tratamiento (1).

El manejo adecuado de los pacientes con metástasis óseas dolorosas, requiere un abordaje multidisciplinar en el que participan radiólogos, oncólogos radioterapéuticos, oncólogos médicos, cirujanos y los profesionales de cuidados paliativos (3)

El dolor en pacientes con cáncer se presenta con moderada a severa intensidad en un porcentaje del 60 al 90% de los pacientes. El dolor es persistente y en muchos casos debilitante. El tratamiento inicial es farmacológico, generalmente, mediante una combinación de antiinflamatorios y morfina u otros derivados opioides. Incluso con los medicamentos establecidos en base a recomendaciones de consenso, la eficacia no siempre es predecible, la dosificación puede ser complicada, al inicio la acción analgésica se retrasa, y además los efectos secundarios son comunes (especialmente en la población de edad avanzada que presenta múltiples comorbilidades) (3).

Además del manejo con fármacos analgésicos, existen múltiples terapias para el tratamiento de las metástasis óseas dolorosas como la radioterapia (RT) externa, el

tratamiento con radiofármacos (radium-223) o bifosfonatos, la descompresión quirúrgica, la vertebroplastia o la cifoplastia (3,4).

Sin embargo, la RT constituye el tratamiento más efectivo y mejor tolerado para las metástasis óseas dolorosas. Esta terapia, ha sido empleada como una herramienta exitosa, coste-efectiva y bien tolerada para el tratamiento de los síntomas causados por el cáncer durante más de un siglo (5).

La RT externa proporciona una paliación significativa del dolor de las metástasis óseas en el 50-80% de los pacientes con hasta 1/3 de los pacientes con remisión completa del dolor en la región anatómica tratada, pudiendo incluso abandonar el tratamiento analgésico farmacológico. Generalmente los efectos secundarios son más llamativos en la irradiación de las metástasis óseas vertebrales (diarrea en metástasis lumbares, esofagitis en metástasis dorsales) que en los huesos largos (3,5).

Tradicionalmente se ha considerado que la radiosensibilidad de la enfermedad primitiva se mantiene en las metástasis óseas y que entre los tumores sólidos humanos, el cáncer de mama, próstata y microcítico de pulmón son particularmente respondedores a la RT. Sin embargo, se ha descrito que la mejoría del dolor está presente por encima del 70% en RT antiálgica de metástasis óseas de tipos tumorales tan dispares como el hepatocarcinoma, carcinoma de cérvix o metástasis de origen desconocido (6).

A pesar de que el objetivo de la RT en pacientes con enfermedad metastásica procedente de tumores sólidos es generalmente paliativa, junto a la mejoría en las terapias sistémicas, en ciertas circunstancias han alargado el tiempo de supervivencia en algunos pacientes determinados, especialmente en aquellos pacientes con enfermedad oligometastásica (5).

La selección de la dosis de RT paliativa, depende no solo del pronóstico, sino también del estado funcional, las comorbilidades, el riesgo agudo de toxicidad, el tratamiento previo, el tratamiento sistémico de rescate, los deseos del paciente y la disponibilidad de recursos (5,7).

Es importante que existan pautas de actuación uniformes y sometidas a controles de calidad en la secuencia de actos médicos clínico-terapéuticos cuando se establece una indicación de radiación antiálgica (6). Sin embargo, en la actualidad, existe una

extensa variación a nivel mundial en cuanto a la dosis de RT empleada con fines paliativos (3). Se disponen de diferentes esquemas de fraccionamiento de las dosis de RT para el tratamiento de las metástasis óseas dolorosas. Los más empleados son: 30 Gy en 10 fracciones (una fracción cada día), 24 Gy en 6 fracciones, 20 Gy en 5 fracciones y 8 Gy en una única fracción (5).

Una encuesta realizada a oncólogos radioterapéuticos Canadienses llevada a cabo en 1998, mostraba que en el tratamiento de metástasis óseas, el 64% de los encuestados prescribían 20 Gy en 5 fracciones; mientras que el 17% prescribía una única fracción de 8 Gy (7).

Numerosos estudios prospectivos y retrospectivos randomizados han demostrado similares resultados de alivio del dolor en el tratamiento con una única fracción de RT de 8 Gy, en comparación con otros cursos de tratamiento con RT paliativa de una o dos semanas de duración. Sin embargo, los pacientes que reciben una sesión única tienen más probabilidades de necesitar un nuevo tratamiento de RT por reaparición del dolor, frente a los que reciben esquemas de tratamiento más largos (3, 8).

Considerando que la respuesta analgésica es equivalente, con la principal ventaja y comodidad de dar una única dosis en comparación con largos cursos de tratamiento (3), la RT paliativa en una única fracción de 8 Gy se utiliza especialmente en pacientes con una corta esperanza de vida (que no tienen expectativas de supervivencia largas suficientes como para requerir retratamiento con multifracciones) (8).

El tratamiento de las metástasis óseas con RT, no sólo reduce el dolor asociado a las mismas, sino que también se ha demostrado que mejora la calidad de vida, así como el estado funcional de los pacientes. El Brief pain inventory (BPI) es un test aceptado para medir la intensidad del dolor (en una escala de 0 a 10, representando el 0 la ausencia de dolor y el 10 el peor dolor imaginable), así como la interferencia del mismo en la capacidad funcional de los pacientes. Además, valora 7 ítems funcionales que incluyen tanto dominios físicos como afectivos. En cuanto a los dominios físicos se incluye: actividad general, caminar, trabajo normal y sueño; mientras que en los dominios afectivos, se valora el estado anímico, las relaciones interpersonales y la calidad de vida. Estos ítems se miden en una escala ordinal que

va de 0 (no interferencia) a 10 (interferencia completa con la función) medidos para cada uno de los ítems (9). Ver **Anexo**.

Un estudio realizado por Wu y cols, demuestra que existe una reducción significativa de la interferencia del dolor en la capacidad funcional del paciente que afecta a cada uno de los siete ítems que se valoran en el BPI, observándose la mayor reducción de la interferencia en la actividad general del paciente (9).

Sin embargo, este alivio del dolor y mejoría de la calidad de vida tras el tratamiento con RT, en muchas ocasiones no se produce de manera instantánea y puede tardar hasta 4 semanas en realizar su efecto terapéutico (1).

En un estudio realizado por Gomez-Iturriaga y cols, se demostró que tras el tratamiento con RT, se produce una disminución significativa en las puntuaciones del dolor medidas a través de la escala BPI, con un descenso de cuatro puntos en la escala en comparación con la valoración pre-tratamiento (1).

Además de todos los factores comentados anteriormente que influyen en el manejo de las metástasis óseas dolorosas, otro aspecto relevante a tener en cuenta es que el desarrollo del cáncer se ha incrementado sobretodo en mayores de 65 años, afectando más de la mitad de los nuevos casos de cáncer a pacientes de este grupo de edad, lo que refleja el envejecimiento de la población así como un incremento en la longevidad (10).

La aproximación óptima en la terapia del cáncer en pacientes ancianos a menudo está poco clara. Existe una tendencia a pensar en la asociación de efectos secundarios poco tolerables en los pacientes de edad avanzada con ciertos tratamientos oncológicos. Históricamente estos pacientes han sido infratratados y poco representados en muchos ensayos clínicos, tanto para la evaluación de la quimioterapia como de la RT. Como resultado, existe un limitado nivel de evidencia sobre la eficacia y la tolerabilidad de estos tratamientos en esta población de pacientes oncológicos de edad más avanzada (10).

Los beneficios de las terapias estándar del cáncer en estos pacientes pueden ser sustanciales y a menudo más relevantes que los riesgos potenciales.

Existen algunos factores que contribuyen al infratratamiento de los pacientes ancianos, entre los cuales destacan: las percepciones de los oncólogos sobre las expectativas de vida del paciente, así como el beneficio y el riesgo terapéutico. Recientemente se están introduciendo modificaciones en los diseños de los ensayos clínicos incluyendo pacientes mayores de 65 años, tratando de abordar este vacío (10).

Un estudio publicado por Foster y cols, demuestra como en igualdad de condiciones, los oncólogos son menos propensos a recomendar terapias intensivas en pacientes ancianos, aunque el beneficio sea el mismo que para pacientes más jóvenes (10).

Dadas las diferencias de resultados entre los diferentes estudios, y por lo tanto, a la necesidad de establecer unas pautas más claras, en el manejo de pacientes con metástasis óseas dolorosas, el objetivo de nuestro estudio, es evaluar si existen factores clínicos (edad, sexo, tumor primario, etc), así como factores derivados del tratamiento radioterápico (dosis total y esquema de tratamiento) que puedan influir en la respuesta al dolor de los pacientes que reciben RT. En este estudio observacional, prospectivo y multicéntrico nos interesa evaluar especialmente, dada la poca evidencia científica de la que se dispone hoy en día, si la edad es un factor influyente. Es decir si los pacientes de mayor edad con metástasis óseas tienen el mismo beneficio de un tratamiento radioterápico paliativo que los pacientes más jóvenes.

2. HIPÓTESIS DEL TRABAJO Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

La RT paliativa es un tratamiento efectivo para el manejo del dolor en pacientes con metástasis óseas.

Objetivo principal: Evaluar la respuesta al dolor que presentan los pacientes que reciben RT paliativa como tratamiento para las metástasis óseas dolorosas.

Objetivos secundarios: Actualmente existen pocos estudios que hayan evaluado la influencia de la edad en la respuesta al dolor, por tanto se estudiará si el beneficio de la respuesta al dolor ocurre independientemente de la edad del paciente. Así mismo se estudia si otros factores como el esquema de fraccionamiento de la RT, la

intensidad del dolor previa al tratamiento, el sexo, la localización del tumor primario, la presencia o no de metástasis viscerales y el tratamiento concomitante o no con quimioterapia o bifosfonatos, influyen en la respuesta del dolor procedente de metástasis óseas tras el tratamiento con RT paliativa.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Entre Junio del 2010 y Junio del 2014, 204 pacientes de diferentes Departamentos de Oncología Radioterápica de España, participaron en un estudio prospectivo observacional para evaluar el efecto “flare” en pacientes con metástasis óseas dolorosas en tratamiento con RT paliativa (1).

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario de Cruces (centro promotor del estudio), así como por los Comités de Ética de los diferentes centros participantes (Hospital Meixoeiro, Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Hospital Gregorio Marañón, Instituto Catalán de Oncología (ICO), Hospital Universitario Reina Sofía, Hospital Provincial Castellón, Hospital Sanchicharro y Hospital Virgen del Rocío).

Los pacientes que forman parte del estudio, fueron seleccionados en función de una serie de criterios de inclusión, que comprenden a pacientes dispuestos y capaces de completar y comprender la primera consulta y el cuestionario, mayores de 18 años diagnosticados de cáncer con evidencia radiológica de metástasis óseas (tanto únicas como múltiples) procedentes de tumores sólidos, y con una esperanza de vida estimada superior a 4 meses.

Los criterios de exclusión del estudio fueron los siguientes: pacientes con fractura patológica en el área irradiada, compresión medular o compresión de cola de caballo; pacientes en los que se va a modificar la medicación analgésica de manera inmediata o en días previos al inicio de la RT (Fentanilo transdérmico: menos de 48 horas y menos de 24 horas con el resto de medicación analgésica); mieloma múltiple o plasmocitoma; necesidad de tratamiento de más de 5 fracciones de radiación; embarazo, y plan de cirugía inmediata o inicio o cambio de tratamiento sistémico (tanto quimioterapia como bifosfonatos) durante el tratamiento de RT y los 10 días siguientes.

3.1. EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES DE FORMA PREVIA AL TRATAMIENTO

Una vez seleccionados a los pacientes que cumplían los criterios de inclusión para formar parte del estudio, se llevó a cabo una evaluación pretratamiento que consistió en la realización de una historia clínica y un examen físico completo, la administración del cuestionario de calidad de vida denominado Brief Pain Inventory (BPI), que es un test estandarizado para medir la intensidad del dolor (el peor dolor y el dolor promedio), así como la interferencia del mismo en la capacidad funcional de los pacientes. Valora 7 ítems funcionales que incluyen tanto dominios físicos como afectivos. En cuanto a los dominios físicos se incluye: actividad general, caminar, trabajo normal y sueño; mientras que en los dominios afectivos, se valora el estado anímico, las relaciones interpersonales y calidad de vida. Estos ítems se miden en una escala ordinal que va de 0 (no interferencia) a 10 (interferencia completa con la función) medidos para cada uno de los ítems. En esta primera visita también se llevó a cabo la recogida de la consumición de fármacos analgésicos por parte de los pacientes dentro de las 24 horas previas.

El día de la primera visita los pacientes rellenaron el cuestionario BPI así como en la visita de control realizada en consultas externas del Servicio de Oncología Radioterápica al mes de haber finalizado la RT.

El presente estudio consiste en un subanálisis de la población originalmente reclutada para el estudio “flare” (1). Concretamente se han seleccionado 128 pacientes en los que se dispone de una cumplimentación del BPI, tanto basal (pretratamiento) como a las 4 semanas de la finalización del tratamiento radioterápico. Mediante este test se evaluó la intensidad del peor dolor pre y postratamiento mediante una escala numérica de 0 a 10 (representando el 0 la ausencia de dolor y el 10 el peor dolor imaginable). Ver **Figura 1**.



Figura 1. Esquema de evaluación y seguimiento de los pacientes participantes en el estudio a lo largo del tratamiento.

**Se restó la puntuación obtenida en la escala numérica BPI al inicio del tratamiento y a las 4 semanas para evaluar la respuesta al dolor.*

El objetivo fundamental del estudio es analizar la respuesta terapéutica que presentan los pacientes al dolor a las 4 semanas de haber recibido la RT y evaluar la influencia de determinados factores clínicos predictivos de la respuesta al dolor especialmente la edad de los pacientes.

La gestión de recogida de datos del estudio se realizó mediante la confección y distribución de Cuadernos de Recogidas de Datos (CRDs) entre los investigadores colaboradores que participan en el estudio. Los CRDs se diseñaron originalmente en formato papel y posteriormente se confeccionó una base de datos on-line con acceso a los diferentes centros nacionales donde se han ido introduciendo los datos de seguimiento de cada paciente.

Tras llevar a cabo la valoración por parte del médico responsable de la indicación de administrar tratamiento radioterápico con intención paliativa antiálgica, y tras la recogida de datos inicial, se procedió a la realización de un TAC de simulación para

la planificación del tratamiento radioterápico según el protocolo del departamento; la definición del volumen de tratamiento mediante el contorno de la lesión metastásica, según las recomendaciones de la Comisión Internacional de Unidades y Medidas de Radiación; la planificación dosimétrica por parte del médico responsable de cada paciente, y por último, la administración del tratamiento con RT.

En este estudio el tratamiento con RT se prescribe siguiendo las condiciones normales de la práctica clínica habitual. Los esquemas de fraccionamiento administrados oscilan entre 8 Gy (en una única sesión de tratamiento) y 20 Gy (administrados en 4 ó 5 días mediante una sesión diaria).

3.2 VALORACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

La respuesta global del dolor a la RT fue establecida de acuerdo al Consenso Internacional de Metástasis Óseas del 2002 (11). Para el cálculo de la respuesta al dolor se realizó una comparación restando la puntuación en la escala del dolor (0/10) reflejada en el BPI obtenida de forma previa al tratamiento (puntuación basal), con respecto a la puntuación obtenida cuatro semanas después de la RT. La respuesta completa (RC) fue definida como la adjudicación de un valor al peor dolor en la escala BPI de 0 en la región ósea donde se encuentra la metástasis tratada sin un incremento concomitante en el consumo analgésico. La respuesta parcial (RP) fue definida como cualquiera de los siguientes: a) una reducción en el valor del peor dolor de 2 o más puntos en la región ósea metastásica en la escala de 0 a 10 sin incremento en el consumo analgésico, ó b) una reducción del 25% o más del consumo analgésico con respecto al nivel basal sin un incremento en el peor dolor en relación con el basal. La progresión (P) del dolor fue definida de dos maneras: como un incremento en el valor del peor dolor de 2 o más puntos por encima del basal con analgesia estable, o un incremento del 25% o más de la dosis de analgesia de base (calculada en dosis equivalente diaria de morfina), con un valor del peor dolor al menos un punto por encima del valor basal. Por último, la estabilización de la enfermedad (EE) se asigna al resto de los pacientes, excluyendo a los que han sido comentados previamente en los apartados superiores (ni mejoría ni empeoramiento de su dolor de base).

3.3 EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES TRAS LA FINALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

El seguimiento mediante visitas en consultas externas, se llevó a cabo 4 semanas después de la finalización del tratamiento con RT, llevándose a cabo en las mismas, una anamnesis completa con un estudio exhaustivo de la evolución del dolor tras el tratamiento con RT, una recogida del consumo de medicación analgésica, una exploración física completa y la entrega del cuestionario BPI.

El dolor referido por el paciente fue recogido empleando el BPI en el que se incluye una variable para evaluar el peor dolor que ha presentado el paciente en las últimas 24 horas (rango de 0 a 10, siendo 0 la ausencia de dolor y 10 el peor dolor imaginable).

3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas se expresan como la mediana y el rango, mientras que las variables categóricas se expresan como frecuencias y porcentajes. El test Chi cuadrado y el test de Fisher se utilizaron para comparar la respuesta al dolor entre la valoración inicial y 1 mes después del tratamiento con las siguientes variables basales preseleccionadas: edad (categorizada en diferentes cohortes: (≤ 65 (A)/66-75(B)/ >75 (C)), el género, el estado general del paciente según la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), la puntuación de dolor previa al tratamiento con RT (≤ 4 / 5-7 / 8-10), el esquema de tratamiento (fracción única/múltiple), la presencia de metástasis viscerales (sí / no), la quimioterapia concomitante sistémica (sí / no) y la terapia concomitante con bifosfonatos (sí / no).

Para identificar qué variables son predictoras de la respuesta al dolor y en particular determinar si la edad es un factor predictor, se utilizó un análisis de regresión logística univariante. Las variables con un $P < 0,100$ en el análisis univariante se incluyeron en el modelo multivariante. La significación estadística fue definida por un valor de p menor que 0,05. Los datos fueron analizados utilizando el Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS, versión 23.0).

4. RESULTADOS

De la cohorte inicial de pacientes que participaron en el estudio “Flare” (204), hemos obtenido los datos de los 128 pacientes (62,7%) que son aquellos que completaron el BPI en la primera visita y durante la visita de seguimiento (4 semanas después del tratamiento con RT), para llevar a cabo la valoración de la respuesta del dolor (causado por las metástasis óseas dolorosas) al tratamiento con RT. La mediana de edad de la población fue de 66 años (38-89). La respuesta general al tratamiento radioterápico (incluyendo respuestas parciales y completas) fue del 61,7%. En la **Tabla 1** se describen las características de la población estudiada.

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos en el estudio.

Características	Pacientes, n=128
Edad media (rango)	66 years (38-89)
Grupos de edad	
≤65 (A)	56 (43.8)
66-75 (B)	46 (35.9)
>75 (C)	26 (20.3)
Género masculino/femenino n (%)	81(63.3)/47(36.7)
ECOG Performance Status (KPS), n (%)	
0	23 (18)
1	61(47.7)
2	39 (30.5)
3	5 (3.9)
Escala del dolor (basal, antes del tratamiento)	
≤4	14 (10,9)
5-7	42 (32,8)
≥8	72 (56,3)
Metástasis viscerales	
Sí	54 (42,2)
No	74 (57,8)
Localización tumoral, n (%)	
Mama	19 (14.8)
Pulmón	42 (32.8)
Próstata	22 (17.2)
Otros	45 (35.2)
Bifosfonatos	
Sí	6 (10.3)
No	7 (12.1)
Quimioterapia sistémica	
Sí	35 (27.3)
No	93 (72.7)
Esquema de tratamiento, n (%)*	
Fracción única 8 Gy	37 (22.4)

Múltiples fracciones	91 (77.6)
20 Gy/5 fracciones (400 cGy)	79 (86.8)
20 Gy/4 fracciones (500cGy)	12 (13.2)
Respuesta al tratamiento	
Respuesta completa	15 (11,7)
Respuesta parcial	64 (50,0)
Enfermedad estable	35 (27,3)
Progresión	14 (10,9)

La respuesta al dolor y su relación con las diferentes variables clínicas estudiadas se describen en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Resultados del estudio: Respuesta al dolor producido por metástasis óseas tras el tratamiento con RT paliativa en función de las diferentes variables estudiadas.

Características	Respuesta al tratamiento		P-valor
	P+ EE	RP+ RC	
Grupos de edad			
≤65 (A)	26 (46,4%)	30 (53,6%)	p=0.061
66-75 (B)	18 (39,1%)	28 (60,9%)	
>75 (C)	5 (19,2%)	21 (80,8%)	
Grupos de edad recategorizados			
≤ 75	44(43.1%)	58(59.6%)	p=0.025
>75	5(19.2%)	21(80.8%)	
Género masculino/femenino n (%)			
Masculino	34 (42,0%)	47 (58,0%)	p=0.259
Femenino	15 (31,9%)	32 (68,1%)	
ECOG Performance Status (KPS), n (%)			
0-1	33 (39,3%)	51 (60,7%)	p=0.747
≥2	16 (36,4%)	28 (63,6%)	
Escala del dolor (basal, antes del tratamiento)			
≤4	6 (42,9%)	8 (57,1%)	p=0.045
5-7	22 (52,4%)	20 (47,6%)	
≥8	21 (29,2%)	51 (70,8%)	
Escala del dolor recategorizada (basal, antes del tratamiento)			
< 8	28 (50%)	28 (50%)	p=0.016
≥8	21 (29,2%)	51 (70,8%)	
Metástasis viscerales			
Sí	24 (44,4%)	30 (55,6%)	p=0.220
No	25 (33,8%)	49 (66,2%)	
Localización tumoral, n (%)			
Mama	7 (36,8%)	12 (63,2%)	p=0.139

Pulmón	22 (52,4%)	20 (47,6%)	
Próstata	6 (27,3%)	16 (72,7%)	
Otros	14 (31,1%)	31 (68,9%)	
Bifosfonatos			
Sí	12 (34,3%)	23 (65,7%)	p=0.568
No	37 (39,8%)	56 (60,2%)	
Quimioterapia sistémica			
Sí	20 (35,7%)	36 (64,3%)	p=0.598
No	29 (40,3%)	43 (59,7%)	
Esquema de tratamiento, n (%)*			
Fracción única 8 Gy	20 (54,1%)	17 (45,9%)	p=0.009
Múltiples fracciones			
20 Gy/5 fracciones (400 cGy)	24 (30,4%)	55 (69,6%)	
20 Gy/4 fracciones (500cGy)	2 (22,2%)	7 (77,8%)	

**El recuento de pacientes dentro del apartado "esquema de tratamiento" suma un total de 125 pacientes en lugar de 128, ya que en los datos obtenidos a través de los cuadernos de recogida de datos entregados a los diferentes centros sanitarios, no se especifica el régimen de tratamiento recibido por tres de los pacientes que participan en el estudio, por lo que no hemos podido incluir los datos de los mismos en la tabla de resultados dentro del apartado "esquema de tratamiento"*

En el presente estudio, hubo una tendencia clínica hacia una mejor respuesta al dolor producido por metástasis óseas en pacientes de edad avanzada. La respuesta al dolor fue notablemente diferente según las distintas categorías de edad: ≤ 65 años (A) 53,6%, versus 60,9% en la categoría de 66-75 años (B) y 80,8% en >75 años (C) pero dicho resultado no alcanzó significación estadística ($p = 0,061$). La influencia de la edad fue también analizada realizando dos categorías con la finalidad de ver como respondían los pacientes más añosos respecto al resto de la población. En el grupo de pacientes > 75 años hubo una tasa de respuesta al dolor del 80,8% frente al 59,6% en el caso de los menores de 75 años, siendo este resultado estadísticamente significativo ($p=0.025$). **Figuras 2 y 3.**

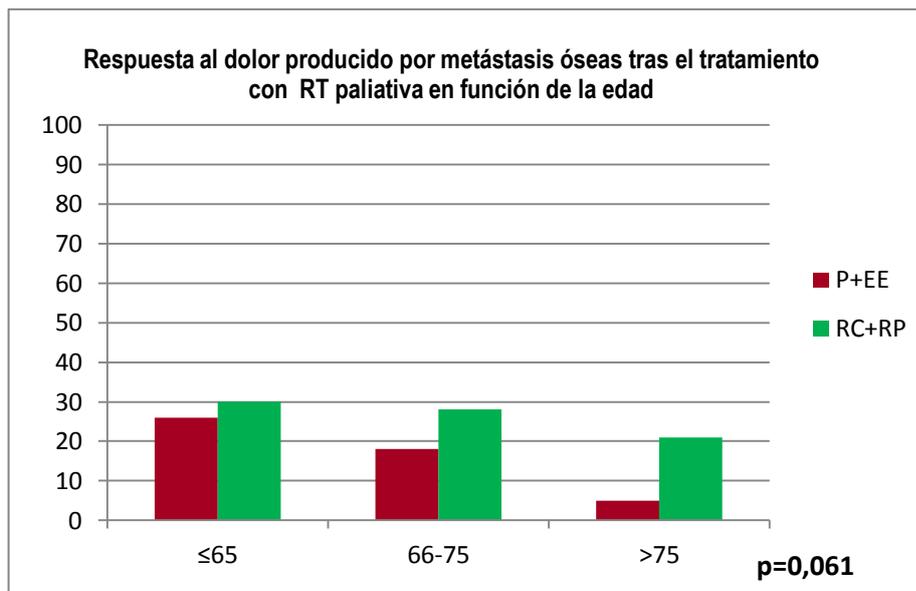


Figura 2: Influencia de la edad dividida en tres categorías (≤65 años (A), 66-75 años (B) y >75 años (C)) en la respuesta al tratamiento con RT paliativa del dolor producido por metástasis óseas en los pacientes participantes en nuestro estudio. *P*: progresión; *EE*: enfermedad estable; *RC*: respuesta completa; *RP*: respuesta parcial

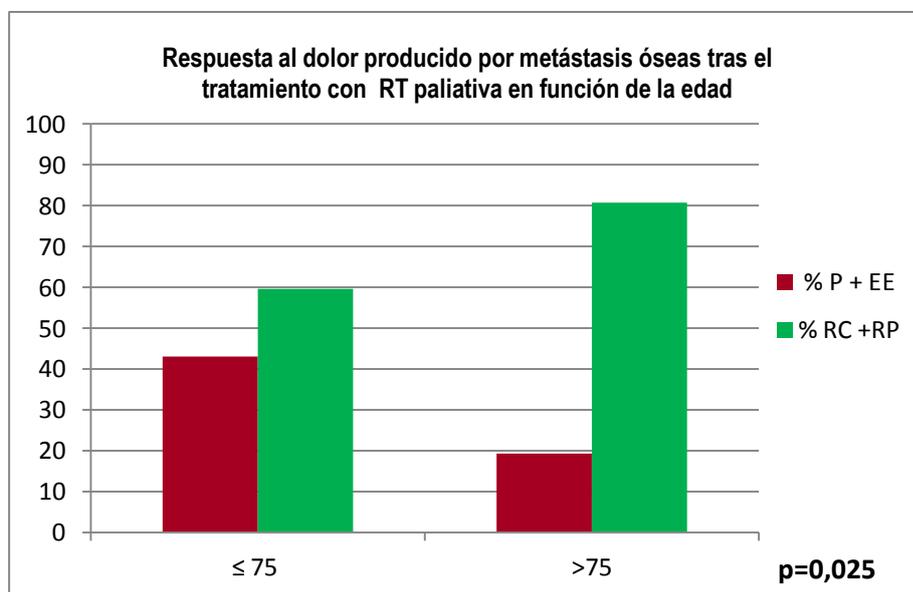


Figura 3: Influencia de la edad dividida en dos categorías (≤75 años vs >75 años) en la respuesta al tratamiento con RT paliativa del dolor (%) producido por metástasis óseas en los pacientes participantes en nuestro estudio. *P*: progresión; *EE*: enfermedad estable; *RC*: respuesta completa; *RP*: respuesta parcial.

En cuanto al esquema de fraccionamiento de la RT paliativa y su relación con la respuesta al dolor producido por las metástasis óseas, los pacientes que recibieron fracciones múltiples de RT presentaron mejor respuesta (70,5%) que aquellos que recibieron una única fracción de RT (49,5%) de 8 Gy ($p = 0,009$). **Figuras 4 y 5.**

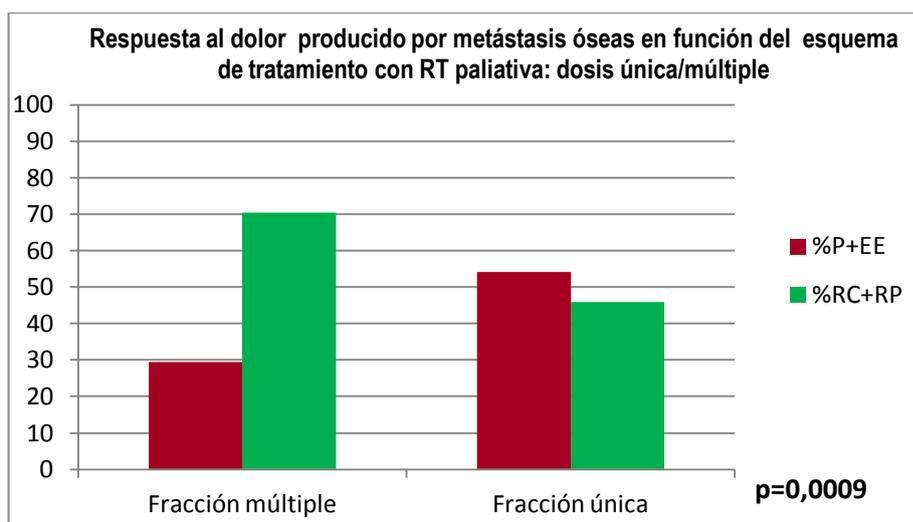


Figura 4. Respuesta al dolor (%) producido por metástasis óseas tras el tratamiento con RT paliativa en función del esquema de fraccionamiento empleado: esquema de múltiples fracciones o con fracción única. *P*: progresión; *EE*: enfermedad estable; *RC*: respuesta completa; *RP*: respuesta parcial

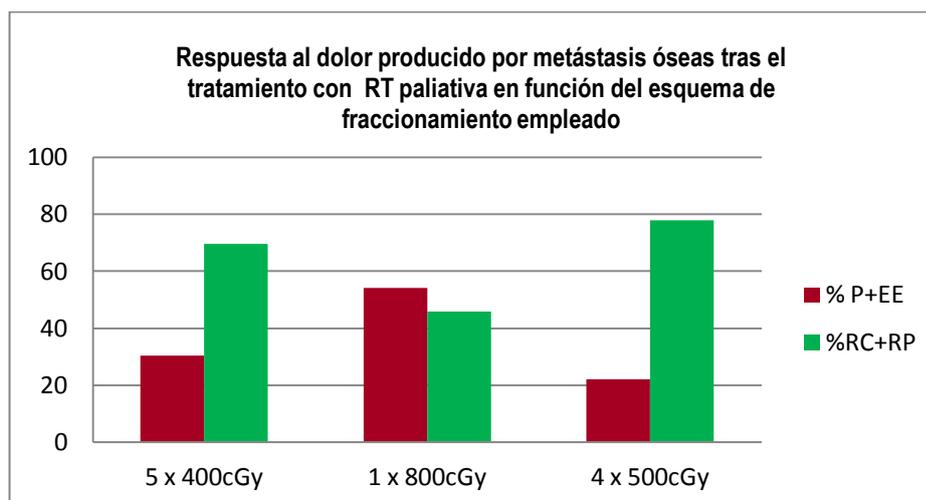


Figura 5. Respuesta al dolor (%) producido por metástasis óseas tras el tratamiento con RT paliativa en función de los diferentes esquemas de fraccionamiento (5 x 400cGy, 1 x 800cGy y 4 x 500cGy).

P: progresión; EE: enfermedad estable; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

Además, los pacientes que presentaron una puntuación de dolor de 8 a 10 antes de la RT presentaron mejor respuesta (70,8%) que aquellos con puntuación de dolor <8 (50%) después de la RT paliativa ($p = 0,016$). **Figuras 6 y 7.**

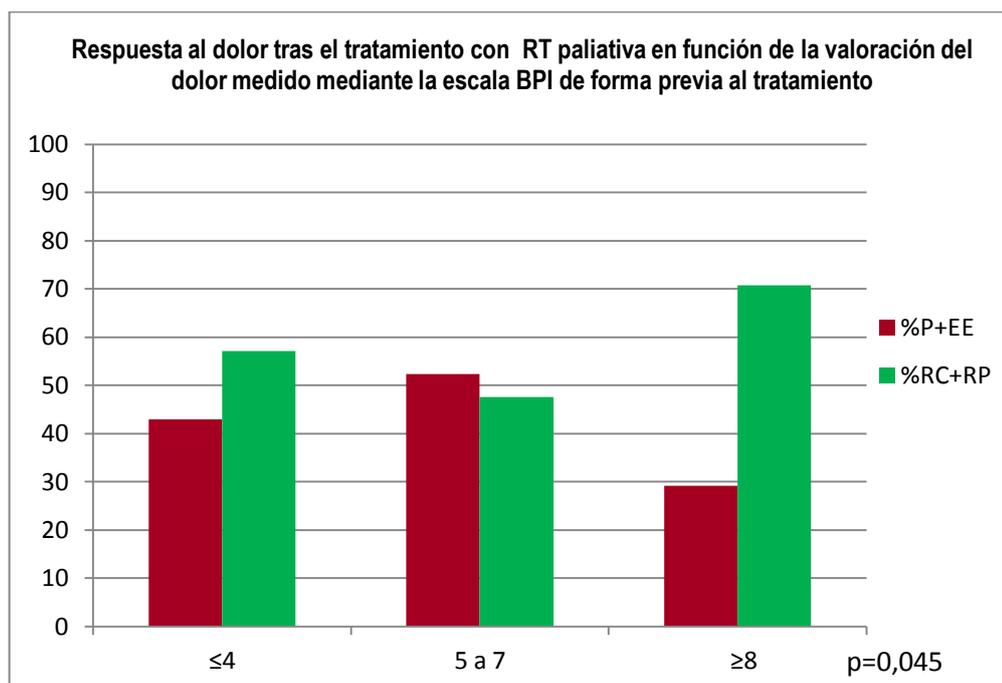


Figura 6: Respuesta al dolor (%) producido por metástasis óseas tras el tratamiento con RT paliativa en función de la valoración del dolor previa al tratamiento medido a través de la escala BPI mediante la división en tres categorías (≤ 4 , 5 a 7, ≥ 8) de los pacientes participantes en nuestro estudio.

P: progresión; EE: enfermedad estable; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

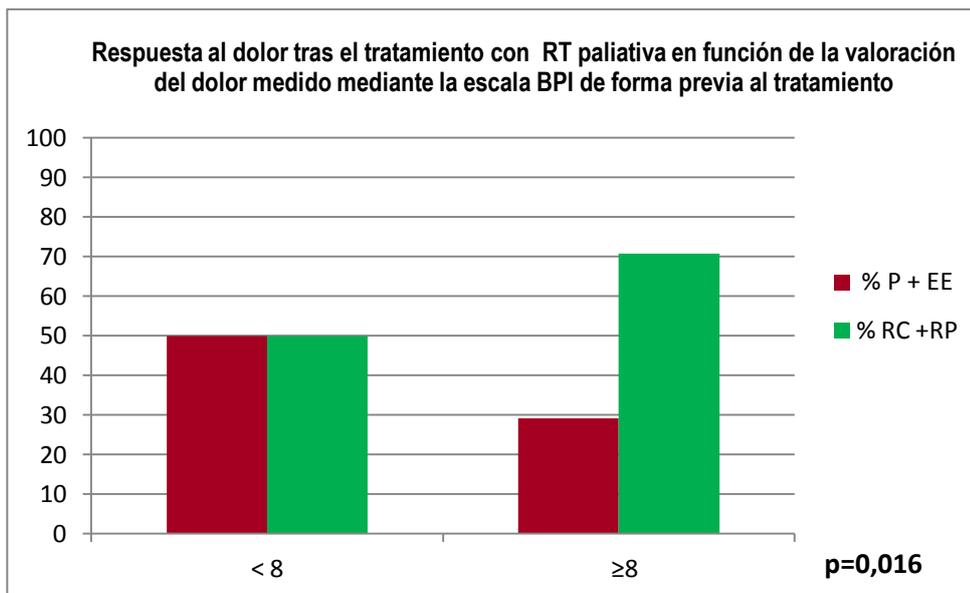


Figura 7: Respuesta al dolor (%) producido por metástasis óseas tras el tratamiento con RT paliativa en función de la valoración del dolor previa al tratamiento medido a través de la escala BPI mediante la división en dos categorías (<8 y ≥8) de los pacientes participantes en nuestro estudio. P: progresión; EE: enfermedad estable; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

La presencia o no de metástasis viscerales ($p=0.220$), el tratamiento concomitante o no con quimioterapia o bifosfonatos ($p=0.598$) y ($p=0.568$) respectivamente, el sexo ($p=0.259$) y la localización del tumor primario ($p=0.139$), resultaron no influir de forma estadísticamente significativa, en la respuesta al dolor producido por metástasis óseas tras el tratamiento con RT paliativa.

Según el análisis univariante, la respuesta al dolor fue significativamente mayor en los pacientes > 75 (C) años con respecto a los pacientes ≤ 75 años: (OR, 3,2; IC del 95%: 1,1-9,1; $p = 0,031$).

Los pacientes que recibieron múltiples fracciones presentaron mejor respuesta que aquellos que recibieron una sola fracción de 8 Gy (OR, 2.8; IC del 95%, 1.2-6.1; $p = 0.01$).

Por otra parte, los pacientes que presentaron una puntuación de dolor ≥ 8 (8-10) previo al tratamiento con RT presentaron una mejor respuesta al dolor tras el

tratamiento con RT paliativa, en comparación con aquellos pacientes que tenían una puntuación de dolor inicial <8 (OR, 2,4; IC del 95%: 1,1-5,0; p = 0,017).

La edad del paciente, el esquema de fraccionamiento de RT y la puntuación en la escala del dolor de forma previa al tratamiento con RT se incluyeron en el análisis de regresión multivariante. De acuerdo con el análisis multivariante, sólo el esquema de tratamiento (OR, 3,4; IC del 95%: 1,4-7,9; p = 0,004) y la puntuación del dolor de forma previa a la RT (OR, 2,8; IC del 95%: 1,3-6,3) p = 0,009) fueron factores independientes para la respuesta al dolor. Los resultados del análisis univariante y multivariante se resumen en la **Tabla 3**

Tabla 3: Resumen de los resultados obtenidos en la población de pacientes participantes en nuestro estudio a partir del análisis univariante y multivariante.

VARIABLE	ANÁLISIS UNIVARIANTE				ANÁLISIS MULTIVARIANTE			
	P valor	OR	95% C.I.		P valor	OR	95% C.I.	
			Inf	Sup			Inf	Sup
Edad >75 años vs ≤75 años	0.03	3.2	1.1	9.1	Ns	-	-	-
RT (múltifración vs dosis única)	0.01	2.8	1.2	6.1	0.004	3.4	1.4	7.9
Dolor máximo pretratamiento <8 vs ≥ 8	0.01	2.4	1.1	5.0	0.009	2.8	1.3	6.3

5. DISCUSIÓN

El desarrollo del cáncer se ha incrementado sobretodo en mayores de 65 años, afectando hoy en día, más de la mitad de los nuevos casos de cáncer a pacientes de este grupo de edad (10).

Actualmente la RT externa constituye uno de los tratamientos más efectivos y mejor tolerados para el dolor producido por metástasis óseas dolorosas (3). Este hecho se encuentra apoyado por diversos estudios prospectivos randomizados que han obtenido como resultado tras 3 o 4 semanas después de haber iniciado el tratamiento con RT paliativa, cifras de alivio parcial del dolor del 60-80% y de alivio completo del dolor del 30-50% (8).

A pesar de la evidencia de los beneficios del tratamiento del cáncer en pacientes ancianos, muchos de ellos hoy en día no son tratados. Se ha demostrado que los beneficios de las terapias para estos pacientes pueden ser sustanciales y a menudo pesar más que los riesgos derivados de las mismas. Un estudio realizado por Foster y cols defiende que entre los factores asociados al menor tratamiento de los pacientes más añosos destacan las percepciones de los oncólogos acerca de las expectativas de vida, el beneficio terapéutico y los riesgos que supone el tratamiento (10).

Estos mismos autores, llevaron a cabo un estudio en el que realizaron una serie de encuestas a oncólogos que consistían en un conjunto de viñetas donde se representaban pacientes de diferentes grupos de edad con tumores de las mismas características, que acudían a consulta para valoración del tratamiento. En este estudio, la terapia intensiva fue significativamente menos recomendada en pacientes ancianos en comparación con los jóvenes, a pesar de ser pacientes con características idénticas exceptuando la edad. El estado funcional de los pacientes y la edad, fueron las influencias más comúnmente citadas por los oncólogos a la hora de la elección del tratamiento (10). Al mismo tiempo, otros estudios realizados por Westhoff y cols también muestran cómo los pacientes de edad más avanzada reciben pautas de tratamiento diferentes con respecto a los más jóvenes, a pesar de poseer ambos patología tumoral similar (12).

En base a la escasa evidencia científica que existe actualmente sobre cómo afecta la RT paliativa para el tratamiento de las metástasis óseas dolorosas en pacientes ancianos, recientemente se han realizado algunos estudios con el fin de dilucidar si la edad es un factor de respuesta al dolor de las metástasis óseas tras el tratamiento con RT.

En un estudio realizado por Westhoff y cols, se analizó la respuesta al dolor de las metástasis óseas tras el tratamiento con RT paliativa en un total de 1099 pacientes, divididos en los siguientes grupos de edad (<65 años (A), 65-74 años (B) y ≥ 75 años (C)), obteniéndose como resultado que no existen diferencias significativas en la respuesta al dolor de las metástasis óseas tras el tratamiento con RT en función de los diferentes grupos de edad (12). Campos y cols también han presentado resultados

similares, concluyendo que la respuesta al tratamiento radioterápico es buena, independiente de la edad del paciente (13).

En nuestro estudio, con el fin de averiguar si la edad es un factor influyente en la respuesta al dolor de las metástasis óseas tras el tratamiento con RT paliativa, se llevaron a cabo dos modelos de división por grupos de edad. En el primer modelo, se emplearon tres grupos de edad: (≤ 65 años (A), 66-75 años (B) y > 75 años (C)); mientras que en el segundo modelo se establecieron únicamente dos grupos: (≤ 75 años y > 75 años).

Analizando la influencia de la edad en la respuesta al dolor, en el primer grupo (edad ≤ 65 años (A), 66-75 años (B) y > 75 años (C)), al igual que en el estudio realizado por Westhoff y cols no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a respuesta al dolor ($p=0.061$) (12); Sin embargo, a pesar de esto sí se ha observado que los pacientes más añosos, muestran una mayor tendencia clínica a la respuesta completa y parcial del dolor en comparación con los grupos de pacientes de menor edad. **Figura 2.**

En cuanto al análisis de la influencia de la edad en la respuesta al dolor llevado a cabo sobre el segundo grupo (edad ≤ 75 años y > 75 años), se ha obtenido como resultado que la edad sí es un factor influyente de respuesta al dolor, y que aquellos pacientes con edades > 75 años, responden mejor al dolor tras el tratamiento con RT paliativa, en comparación con los pacientes más jóvenes ≤ 75 años. (OR, 2.8; 95% CI, 1.1-9.1; $p = 0.03$). Este resultado, sin embargo no fue significativo en el análisis multivariante. **Figura 3.**

Los resultados de los estudios generan evidencia a cerca de que los pacientes ancianos con metástasis óseas dolorosas responden al dolor al menos igual que el resto de grupos de edad, lo que justifica la necesidad de que sean tratados con RT paliativa ante la presencia de metástasis óseas dolorosas (12, 13). En nuestro estudio sin embargo encontramos una tendencia a una mejor respuesta al dolor a medida que aumenta la edad, especialmente en el grupo de pacientes mayores de 75 años.

Por otro lado, actualmente la discordancia sobre el tratamiento con RT paliativa no sólo se extiende al ámbito de la edad del paciente, sino que también existe una

extensa variación a nivel mundial en cuanto al esquema de fraccionamiento de RT empleado para el tratamiento paliativo de las metástasis óseas dolorosas (3).

La selección de RT paliativa depende no sólo del pronóstico, sino también del estado funcional del paciente, las comorbilidades, el riesgo agudo de toxicidad, el tratamiento previo, el tratamiento sistémico de rescate y los deseos del paciente (5).

Estudios realizados por Lutz y cols, así como numerosos estudios prospectivos randomizados y retrospectivos, tienen similares resultados de alivio del dolor en el tratamiento con una única fracción de RT en comparación con largos cursos de tratamiento con multifracciones de RT paliativa en metástasis óseas no radiadas previamente, demostrando que no existe relación entre la dosis de radiación y la respuesta al tratamiento, y que cualquiera de estos esquemas de tratamiento (30Gy en 10 fracciones, 24 Gy en 6 fracciones, 20 Gy en 5 fracciones y 8 Gy en una única fracción), consigue un control excelente del dolor producido por metástasis óseas, con mínimos efectos adversos (5, 3, 7, 12, 14, 15).

Así mismo, estos datos se encuentran apoyados por estudios realizados por McQuay y cols, y por los llevados a cabo por Wu y Sze, en los que no existen diferencias significativas en el alivio del dolor entre el tratamiento con una única fracción o múltiples fracciones de RT, a pesar de que la necesidad de retratamiento es mayor en aquellos pacientes tratados con una única fracción (16, 7, 17).

Por el contrario, Ratabatharathom al igual que Wu refieren mejores resultados de respuesta al dolor tras el tratamiento con elevadas dosis de RT distribuidas en múltiples fracciones, en comparación con esquemas de fraccionamiento de 8Gy en una única fracción (18, 7).

Del mismo modo, en nuestro estudio, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto al alivio del dolor entre los pacientes que recibieron tratamiento con una única fracción de RT paliativa y aquellos que fueron tratados mediante un régimen de multifracciones; como resultado, los pacientes tratados con un régimen de multifraccionamiento, respondieron mejor al dolor en comparación con aquellos pacientes que fueron tratados con 8 Gy administrados en una fracción única (OR, 2.8;95% CI, 1.2-6.1; p=0.01). De los pacientes que recibieron tratamiento de RT con una única fracción de 8Gy, 20 (54,1%) no experimentaron respuesta al

tratamiento del dolor, sufriendo una progresión o una estabilización del mismo, mientras que 17 pacientes (45,9%), experimentaron una respuesta parcial o completa al dolor. **Figuras 4 y 5.**

Los resultados de nuestro estudio, ponen de manifiesto que se consiguen mayores tasas de respuesta completa y parcial del dolor producido por metástasis óseas en los pacientes tratados con múltiples fracciones, en comparación con los que son tratados únicamente con una única fracción de RT paliativa. Sin embargo, a pesar de los resultados obtenidos y basándonos en los datos publicados en los últimos estudios, consideramos más apropiado establecer el tratamiento con RT paliativa siguiendo un esquema de fraccionamiento con una dosis de 8 Gy en una única fracción para el tratamiento de las metástasis óseas dolorosas, especialmente en pacientes con mal pronóstico. Esto es debido a que los últimos metaanálisis han demostrado que se consigue un alivio del dolor equivalente a un tratamiento con múltiples fracciones al mismo tiempo que supone una mayor comodidad tanto para el paciente como para su cuidador, especialmente en los casos con una corta esperanza de vida (7, 8, 17, 19).

En cuanto a la necesidad de retratamiento, múltiples estudios prospectivos randomizados muestran diferentes tasas de necesidad de retratamiento en los lugares con metástasis óseas dolorosas en función del régimen de RT empleado previamente. En estos estudios se utilizaron múltiples esquemas de fraccionamiento (30Gy en 10 fracciones, 24 Gy en 6 fracciones, 20 Gy en 5 fracciones y 8 Gy en una única fracción), tras los mismos, la necesidad de retratamiento en el mismo lugar fue del 8% en aquellos pacientes que habían recibido tratamiento previo con RT, mediante un régimen de múltiples fracciones, y del 20% en aquellos pacientes que habían recibido tratamiento con una única fracción de RT (3). Este hecho sería actualmente una de las razones para optar por un régimen de múltiple fracción frente a una fracción única.

En este contexto podemos resumir diciendo que, el empleo de un esquema de tratamiento con RT en multifracciones, tiene la ventaja de la baja incidencia de la recidiva del dolor y por tanto de la baja necesidad de repetir el tratamiento en el

mismo sitio; mientras que el tratamiento con una sola fracción de RT optimiza la comodidad tanto para los pacientes como para sus cuidadores (3).

Por otro lado, un estudio realizado por Westhoff y cols demostró que los pacientes con cáncer de mama y ausencia de metástasis viscerales, experimentan una mejor respuesta al dolor tras el tratamiento con RT paliativa de las metástasis óseas dolorosas con respecto al resto de pacientes (12). Sin embargo, en nuestro estudio, no se han hallado diferencias significativas en cuanto al alivio del dolor en función de la localización del tumor primario que las produce (mama, pulmón, próstata y otros) ($p=0.139$), y la presencia o no de metástasis viscerales ($p=0.220$).

Además, algunos estudios prospectivos sugieren que el uso conjunto de RT junto con bifosfonatos, podría paliar con éxito el dolor óseo así como promover la reosificación del hueso irradiado con un aceptable riesgo de toxicidad (8). Sin embargo, una revisión llevada a cabo por Lutz y cols defiende que no se ha demostrado que esta combinación de tratamiento sea mejor que el tratamiento realizado únicamente con RT paliativa en cuanto al alivio del dolor de las metástasis óseas, así como que el hecho de que el tratamiento únicamente con bifosfonatos, tampoco evita la necesidad de RT en las metástasis óseas dolorosas (3). Así mismo, en nuestro estudio, se ha demostrado que el tratamiento de RT paliativa concomitante o no con quimioterapia o bifosfonatos, no mejora el alivio del dolor producido por las metástasis óseas ($p=0.598$) y ($p=0.568$) respectivamente.

Se ha demostrado que pacientes con distinta puntuación en la escala ECOG, de forma previa al tratamiento con RT, mostraron respuestas similares al dolor, por lo que puntuaciones bajas en la escala ECOG (indicativas de peor estado general del paciente) no constituyen una razón suficiente para no administrar tratamiento con RT en este grupo de pacientes (12).

En nuestro estudio, los pacientes que presentaban una puntuación en la escala del dolor de 8 a 10 puntos de forma previa al tratamiento con RT paliativa, presentaron una mayor respuesta al dolor tras la misma (70.8%) en comparación con aquellos pacientes cuya puntuación en la escala del dolor era <8 puntos (50%) antes del tratamiento con RT (OR, 2.4; 95%CI, 1.1-5.0; $p=0.017$). **Figuras 6 y 7.** Este resultado justifica más aún la utilización de la RT en aquellos pacientes que

presentan un dolor basal severo pretratamiento como consecuencia de las metástasis óseas.

6. CONCLUSIÓN

En la actualidad, más de la mitad de los nuevos casos de cáncer afectan a pacientes mayores de 65 años. Las localizaciones primarias de estos tipos de tumores tienen una gran predisposición a metastatizar en hueso, originando metástasis óseas dolorosas, en las cuales la RT paliativa ha demostrado ser un tratamiento eficaz para el alivio del dolor. Por otro lado, existen pocos estudios a cerca del tratamiento con RT paliativa de las metástasis óseas dolorosas en pacientes ancianos.

Respecto a la influencia de la edad, en nuestro estudio, se ha demostrado que la RT paliativa es un tratamiento eficaz para dolor producido por metástasis óseas en todos los grupos de edad, incluso con una tendencia de respuesta superior al dolor en pacientes mayores de 75 años en comparación con los pacientes más jóvenes. Por tanto la edad, no debe de ser un factor discriminativo a la hora de indicar un tratamiento de RT paliativa antiálgica. Por otro lado, se ha demostrado que aquellos pacientes que reciben múltiples fracciones de radiación y con peores puntuaciones de dolor basal pretratamiento (dolor \geq 8/10), presentan un mayor beneficio del tratamiento radioterápico. Estos resultados son directamente aplicables en la práctica clínica diaria de los departamentos de Oncología-Radioterápica.

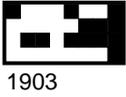
7. BIBLIOGRAFÍA

1. Gomez-Iturriaga A, Cacicedo J, Navarro A, Morillo V, Willisch P, Carvajal C et al. Incidence of pain flare following palliative radiotherapy for symptomatic bone metastases: multicenter prospective observational study. *BMC Palliative Care*. 2015;14(1).
2. Lopez-Abente G, Pollan M, Aragonés N, et al. State of cancer in Spain: incidence. *An Sist Sanit Navar* 2004;27:165-73.
3. Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn C, Hoskin P, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2011;79(4):965–76.
4. Grávalos C, Rodríguez C, Sabino A, Seguí M, Virizuela J, Carmona A et al. SEOM Clinical Guideline for bone metastases from solid tumours. *Clinical and Translational Oncology*. 2016;18(12):1243-1253.
5. Lutz S, Jones J, Chow E. Role of Radiation Therapy in Palliative Care of the Patient With Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(26):2913-2919.
6. A. Calvo F. *Oncología Radioterápica*. 1st ed. Madrid: Aran Ediciones; 2010. p. 1275-1282.
7. Wu J, Wong R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2003;55(3):594-605.
8. Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze W. Palliative Radiotherapy Trials for Bone Metastases: A Systematic Review. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(11):1423-1436.
9. Wu J, Monk G, Clark T, Robinson J, Eigl B, Hagen N. Palliative Radiotherapy Improves Pain and Reduces Functional Interference in Patients with Painful Bone Metastases: A Quality Assurance Study. *Clinical Oncology*. 2006;18(7):539-544.
10. Foster J, Salinas G, Mansell D, Williamson J, Casebeer L. How Does Older Age Influence Oncologists' Cancer Management?. *The Oncologist*. 2010;15(6):584-592.

11. Chow E, Wu J, Hoskin P, Coia L, Bentzen S, Blitzer P. International consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases. *Radiotherapy and Oncology*. 2002;64(3):275-280.
12. Westhoff P, de Graeff A, Reyners A, Monninkhof E, Rodenhuis C, van Vulpen M et al. Effect of age on response to palliative radiotherapy and quality of life in patients with painful bone metastases. *Radiotherapy and Oncology*. 2014;111(2):264-269.
13. Campos S, Presutti R, Zhang L, Salvo N, Hird A, Tsao M et al. Elderly Patients With Painful Bone Metastases Should be Offered Palliative Radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 2010;76(5):1500-1506.
14. van der Linden Y, Lok J, Steenland E, Martijn H, van Houwelingen H, Marijnen C et al. Single fraction radiotherapy is efficacious: a further analysis of the Dutch Bone Metastasis Study controlling for the influence of retreatment. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 2004;59(2):528-537.
15. Steenland E, Leer J, van Houwelingen H, Post W, van den Hout W, Kievit J et al. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiotherapy and Oncology*. 1999;52(2):101-109.
16. McQuay HJ, Collins SL, Carroll D, et al; Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 3, 1999, Art. No: CD001793. DOI: 10.1002/14651858. CD 001793.
17. Sze W, Shelley M, Held I, Wilt T, Mason M. Palliation of Metastatic Bone Pain: Single Fraction versus Multifraction Radiotherapy – A Systematic Review of Randomised Trials. *Clinical Oncology*. 2003;15(6):345-352.
18. Ratanatharathorn V, Powers W, Moss W, Perez C. Bone metastasis: review and critical analysis of random allocation trials of local field treatment. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 1999;44(1):1-18.

19. Chow E, Zeng L, Salvo N, Dennis K, Tsao M, Lutz S. Update on the Systematic Review of Palliative Radiotherapy Trials for Bone Metastases. *Clinical Oncology*. 2012;24(2):112-124.

8. ANEXO



1903

Date: / /
(month) (day) (year)

Subject's Initials : _____

Study Subject #:

Study Name: _____

Protocol #: _____

PI: _____

Revision: 07/01/05

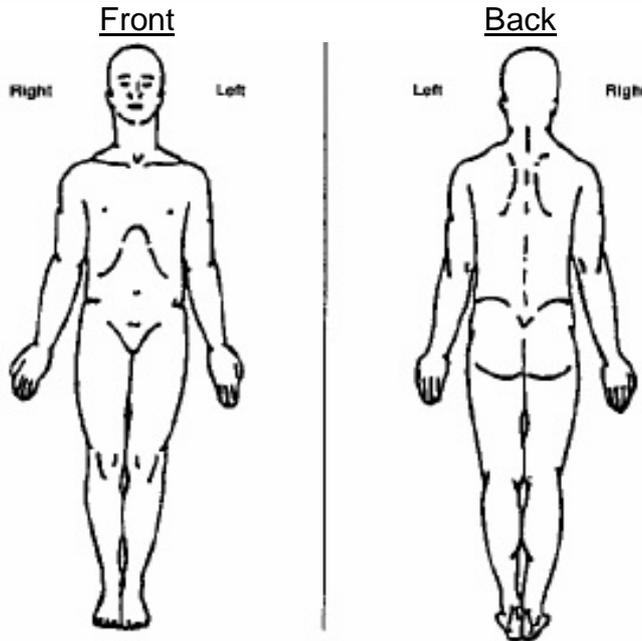
PLEASE USE
BLACK INK PEN

Brief Pain Inventory (Short Form)

1. Throughout our lives, most of us have had pain from time to time (such as minor headaches, sprains, and toothaches). Have you had pain other than these everyday kinds of pain today?

Yes No

2. On the diagram, shade in the areas where you feel pain. Put an X on the area that hurts the most.



3. Please rate your pain by marking the box beside the number that best describes your pain at its **worst** in the last 24 hours.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No Pain Pain As Bad As You Can Imagine

4. Please rate your pain by marking the box beside the number that best describes your pain at its **least** in the last 24 hours.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No Pain Pain As Bad As You Can Imagine

5. Please rate your pain by marking the box beside the number that best describes your pain on the **average**.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No Pain Pain As Bad As You Can Imagine

6. Please rate your pain by marking the box beside the number that tells how much pain you have **right now**.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No Pain Pain As Bad As You Can Imagine

