

Dolor oncológico óseo: de la farmacología preclínica a los ensayos clínicos

Rosa Mariana Montiel-Ruiz^{1,2}, Rosa Issel Acosta-González¹ y Juan Miguel Jiménez Andrade^{1,3*}

¹Unidad Académica Multidisciplinaria Reynosa Aztlán, Universidad Autónoma de Tamaulipas, Reynosa, Tamaulipas, México;

²Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, México, D.F., México; ³Department of Pharmacology, University of Arizona, Tucson, AZ, USA

Resumen

En 2008, se estimó que a nivel mundial más de 12 millones de personas fueron diagnosticadas con cáncer (excluyendo los epitelomas de cáncer en la piel) y 8 millones de individuos murieron debido a esta enfermedad. Datos recientes indican que 75-90% de los pacientes con cáncer metastásico en estado avanzado sufren de dolor severo. El dolor óseo es muy común en pacientes con cáncer de mama, próstata y pulmón en estados avanzados, debido a que estos tumores tienen una preferencia muy marcada a generar metástasis en el sistema óseo. Una vez que se inicia la metástasis en los huesos, esto conlleva una remodelación significativa del sistema óseo, fracturas, dolor y anemia; todo ello reduce significativamente el estado funcional, la calidad de vida y la sobrevivencia del paciente. Actualmente, los mecanismos que subyacen el dolor oncológico aún no se conocen completamente; sin embargo, recientes modelos de dolor oncológico en animales de experimentación, que reflejan la patología en el ser humano, están proporcionando información sobre los mecanismos que intervienen en este tipo de dolor y están orientando al desarrollo de nuevas terapias para su tratamiento. Varias de estas terapias han sido aprobadas recientemente por la Food and Drug Administration (FDA) (bifosfonatos, denosumab) y otras se están evaluando actualmente en ensayos clínicos (tanezumab). Estas nuevas terapias, que tienen como blanco los mecanismos fisiopatológicos, están ampliando el repertorio de terapias para tratar el dolor oncológico óseo y con ello mejorar la calidad de vida y el estado funcional de los millones de pacientes afectados.

PALABRAS CLAVE: Cáncer. Metástasis. Hueso. Analgesia.

Abstract

Worldwide over 12 million people were diagnosed with cancer (excluding non-melanoma skin cancer) and 8 million individuals died from cancer in 2008. Recent data indicate that 75-90% of patients with advanced stage diseases or metastatic cancer will experience significant cancer pain. Bone cancer pain is common in patients with advanced breast, prostate, and lung cancer as these tumors have a marked affinity to metastasize to bone. Once tumors metastasize to bone, they are a major cause of morbidity and mortality as the tumor induces significant skeletal remodeling, fractures, pain and anemia; all of which reduce the functional status, quality of life and survival of the patient. Currently, the factors that drive cancer pain are poorly understood, however, several recently introduced models of bone cancer pain that mirror the human condition, are providing insight into the mechanisms that drive bone cancer pain and guiding the development of novel therapies to treat the cancer pain. Several of these therapies have recently been approved by the FDA to treat bone cancer pain (bisphosphonates, denosumab) and others are currently being evaluated in human clinical trials (tanezumab). These new mechanism-based therapies are enlarging the repertoire of modalities available to treat bone cancer pain and improving the quality of life and functional status of patients with bone cancer.

KEY WORDS: Cancer. Metastasis. Bone. Analgesia.

Correspondencia:

*Juan Miguel Jiménez-Andrade

Unidad Académica Multidisciplinaria Reynosa Aztlán

Universidad Autónoma de Tamaulipas

Calle 16 y Lago de Chapala

Col. Aztlán, C.P. 88740 Reynosa, Tamaulipas, México

E-mail: jandrade@uat.edu.mx

Recibido: 13-06-2012

Fecha de aceptación: 23-07-2012

El problema clínico

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2008 se estimó que a nivel mundial 12 millones de personas se diagnosticaron con cáncer (excluyendo epitelomas de cáncer en la piel) y 7.6 millones de muertes fueron debido al cáncer¹. Las tasas de incidencia de cáncer se mantienen estables o disminuyen ligeramente en los países desarrollados, mientras que han aumentado en países en vías de desarrollo debido a factores como el tabaquismo, la obesidad y a un incremento en la esperanza de vida^{1,2}. Además, con la mejora en el tratamiento y la detección temprana de varios tipos de cáncer, los índices de supervivencia han aumentado, de modo que incluso los pacientes con cáncer metastásico sobreviven años e incluso décadas a partir del diagnóstico inicial³.

El dolor es uno de los síntomas más comunes que se presenta en el diagnóstico del cáncer y puede estar presente en cualquier etapa de la enfermedad. Generalmente, el dolor aumenta a medida que la enfermedad progresa, de modo que el 75-90% de los pacientes con cáncer avanzado o metastásico experimentarán dolor severo^{4,5}. En este trabajo se hace una revisión de los mecanismos fisiopatológicos del dolor oncológico óseo, ya que es el más común y difícil de tratar, muy posiblemente debido a que los cánceres más prevalentes en el ser humano hacen metástasis en el sistema óseo, como el cáncer de mama, próstata, riñón y pulmón⁶.

El dolor oncológico óseo suele ser descrito como continuo, constante y que incrementa gradualmente de intensidad⁷. Con la progresión de la enfermedad, puede surgir un segundo tipo de dolor oncológico conocido como «episódico» o «dolor incidente» grave⁸. El dolor episódico se define como un dolor transitorio extremo combinado con dolor constante en pacientes tratados con fármacos opioides⁹. Este tipo de dolor puede aparecer espontáneamente, por movimiento o por uso de la extremidad portadora del tumor. Debido a que la aparición del dolor oncológico episódico es frecuentemente aguda e impredecible, este dolor puede ser severo, debilitante y difícil de controlar^{8,10}.

Actualmente, el dolor oncológico óseo es tratado usando como referencia la «escalera analgésica», que fue promulgada originalmente por la OMS en 1986. Esta escalera inicia con el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE); si el dolor empeora, se utiliza un AINE + un opioide débil y, finalmente, si el dolor es severo, se utiliza un AINE + un opioide fuerte. Además de la escalera analgésica, otras terapias adyuvantes que se usan frecuentemente incluyen la radioterapia, radioisótopos,

bloqueo de los nervios, antiepilépticos (gabapentina, carbamacepina), antidepresivos (amitriptilina, imipramina) y esteroides¹¹. Aunque estas terapias pueden generar un alivio significativo del dolor oncológico óseo, todas ellas producen una gran variedad de efectos secundarios no deseados¹².

Desarrollo de un modelo de dolor oncológico óseo en animales de laboratorio

Dado que muchos tipos de cáncer pueden causar dolor, la pregunta clave es: ¿qué tipo de cáncer humano se puede seleccionar para desarrollar un modelo preclínico de dolor oncológico? Es importante mencionar que el principal objetivo en el desarrollo de un modelo preclínico de dolor oncológico óseo es generar conocimientos sobre los mecanismos que originan el dolor óseo y usar este conocimiento para el desarrollo de nuevas terapias analgésicas que sean más eficaces y presenten menos efectos secundarios que los analgésicos actuales. La incorporación de estos nuevos analgésicos en el tratamiento del cáncer tendrán el objetivo de mejorar significativamente la calidad de vida y el estado funcional del paciente.

A pesar de las enormes consecuencias en términos de sufrimiento que el dolor por cáncer puede causar en el humano, no fue hasta 1999 que se desarrolló el primer modelo experimental de dolor oncológico óseo en ratones. El modelo más utilizado para el estudio de la destrucción ósea y del dolor óseo debido al crecimiento tumoral en este sistema consiste en la inyección directa de células cancerosas en el espacio intramedular de la tibia o del fémur del ratón (Fig. 1). Posteriormente, se sella el sitio de inyección con una amalgama dental, la cual se une fuertemente y cierra el orificio de inyección en la cabeza distal del fémur. Este sellado permite contener las células tumorales en el espacio intramedular e impedir la invasión tumoral en el tejido circundante^{13,14}. Cabe señalar que este modelo preclínico permite simultáneamente determinar las conductas de dolor oncológico óseo, el crecimiento del tumor y el remodelado del hueso inducido por el tumor en el mismo animal¹³⁻¹⁵. Este modelo se ha utilizado en diferentes laboratorios del mundo para determinar los mecanismos que generan y mantienen el dolor oncológico óseo.

Las primeras líneas de células tumorales que se estudiaron con este modelo experimental fueron las células 2472 de osteosarcoma de ratón que fueron inyectadas y depositadas en el espacio intramedular del fémur de ratón (Fig. 1 A). Estas células tumorales

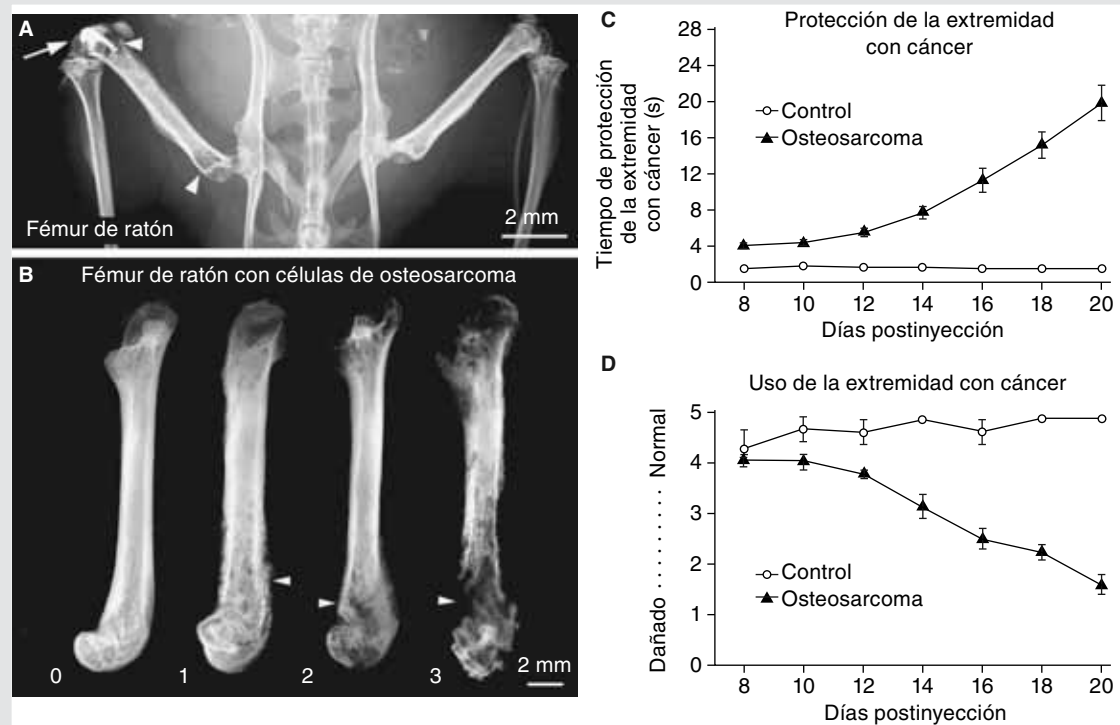


Figura 1. Destrucción del hueso en un modelo de dolor oncológico óseo en ratón. Radiografía de baja resolución de la pelvis y patas traseras del ratón después de la inyección de células tumorales y cierre del sitio de inyección con una amalgama dental (flecha en A). Las puntas de las flechas indican las áreas de destrucción ósea (A). Radiografías del fémur de ratón que muestran la pérdida progresiva del hueso mineralizado causada por el crecimiento del tumor (B) durante 3 semanas. En la semana 1, hay una pérdida menor del hueso alrededor de la epífisis distal; en la semana 2, hay una pérdida sustancial del hueso mineralizado, tanto en la epífisis proximal como distal, y en la semana 3, se observa una pérdida de hueso mineralizado a lo largo de todo el fémur y una fractura en la epífisis distal (puntas de flecha). Las conductas nociceptivas incrementan significativamente con el tiempo y se correlacionan con el crecimiento del tumor y la destrucción del hueso, lo cual es semejante a lo que ocurre en pacientes con cáncer óseo. Los animales con dolor oncológico muestran mayor tiempo de protección (C) y disminución del uso (D) de la pata inyectada. (adaptado y con permiso de Honore, et al., 2000¹³, Schwei, et al., 1999¹⁴ y Mantyh, et al., 2010⁴⁵).

crecen rápidamente y reemplazan a las células hematopoyéticas en la médula ósea¹⁴. Semanas después de la inyección, todo el espacio de la médula es ocupado por las células tumorales y células estromales, inflamatorias e inmunes. En términos de la remodelación ósea, la inyección de células de osteosarcoma al fémur induce la proliferación e hipertrofia de los osteoclastos en la interfase del tumor en el hueso, con una significativa destrucción ósea en la epífisis proximal y distal del fémur (Fig. 1 B). En el modelo de osteosarcoma, las conductas nociceptivas incrementan significativamente con el tiempo y se correlacionan con el crecimiento del tumor y la destrucción del hueso, lo cual es semejante a lo que ocurre en pacientes con cáncer óseo primario o metastásico de tipo osteolítico (Figs. 1 C y D). Mientras las células de osteosarcoma constituyeron la primera línea de células tumorales utilizada, otros modelos de dolor oncológico óseo

se han desarrollado con líneas de células tumorales de próstata, glándula mamaria, piel y colon. Estos modelos han proporcionado información sobre las similitudes y diferencias que originan el dolor óseo debido al crecimiento de diferentes tipos de tumores¹⁶⁻¹⁸.

Mecanismos que originan el dolor oncológico óseo

Dolor oncológico inducido por acidosis

Estudios en la última década demostraron que una subpoblación de neuronas sensoriales que detectan los estímulos nocivos expresan el receptor vanilloide 1 de potencial transitorio (TRPV1) y los canales de iones 3 sensibles a ácidos (ASIC3). Estos estudios fueron de gran interés para los investigadores que estudian el dolor en cáncer, ya que ambos canales responden a

la acidosis producida de manera directa e indirecta por las células cancerosas, que en general tienen un pH menor (6.8) que las células normales (7.2)¹⁹. Es importante destacar que muchos tumores que producen metástasis en los huesos también inducen una marcada proliferación e hipertrofia de osteoclastos. Los osteoclastos reabsorben rápidamente hueso por la generación de un pH de 2-4 en la interfase osteoclasto/hueso que conduce a la reabsorción ósea excesiva, que puede conducir a la fractura del hueso donde se encuentra el tumor²⁰.

Previamente, Ghilardi, et al. demostraron que la administración aguda o crónica de un antagonista del receptor TRPV1 o que la inactivación del gen *TRPV1* resulta en una disminución significativa del dolor oncológico óseo. Cabe señalar que este receptor se expresa en fibras nerviosas que inervan el hueso donde crece el tumor²¹. Hasta ahora, no existen ensayos clínicos que estén evaluando la eficacia de antagonistas de TRPV1 o ASIC3 en pacientes con dolor oncológico. Sin embargo, como se discutirá más adelante, la comprensión del papel que desempeña el receptor TRPV1 en el dolor oncológico óseo ha proporcionado información fundamental de cómo las terapias que inhiben los osteoclastos, como los bifosfonatos y el denosumab (un anticuerpo monoclonal antirreceptor del activador del factor nuclear $\kappa\beta$ ligando [RANK-L] totalmente humanizado), son eficaces en el tratamiento del dolor oncológico óseo²²⁻²⁴.

Como se mencionó anteriormente, el hueso es el sitio más común de metástasis de carcinomas de próstata, renales, pulmonares, mamarios y tiroideos⁶. Una vez que las células tumorales han hecho metástasis en el sistema óseo, se inicia el crecimiento del tumor, destrucción ósea y/o formación de tejido óseo (tumores osteoblásticos); todo esto puede resultar en la presencia de dolor severo, fracturas e hipercalcemia⁶. Las células tumorales no destruyen directamente el hueso, sino que junto con las células del estroma sintetizan y liberan el RANK-L. Este ligando se une a su receptor RANK, que se encuentra en la membrana de los osteoclastos. La activación de la vía RANK-L/RANK promueve la proliferación e hipertrofia de los osteoclastos, destruyendo, de esta manera, el hueso²⁵. El proceso de reabsorción está asociado a una acidosis que puede estimular los canales TRPV1 o ASIC y generar el dolor oncológico óseo²⁵. En la década pasada varios estudios mostraron que las terapias que reducen significativamente la función de los osteoclastos también reducen de manera significativa el dolor oncológico óseo^{13,22-24}.

Una de las terapias más ampliamente utilizadas son los bifosfonatos. Este grupo de fármacos fácilmente se adhieren al hueso. Una vez internalizado el bifosfonato en el osteoclasto, este interfiere con el metabolismo energético del adenosina trifosfato (bifosfonatos que no contienen nitrógeno) o con la vía del mevalonato (bifosfonatos que contienen nitrógeno), resultando en la disfunción y, consecuentemente, en la apoptosis de los osteoclastos²⁶. Como una población de fibras nerviosas que inervan el hueso expresan TRPV1²¹, una vía en la cual los bifosfonatos podrían reducir el dolor óseo es por la disminución de la acidosis inducida por osteoclastos, que, a su vez, disminuye la activación de los receptores TRPV1 o ASIC3 que se expresan en la fibras nerviosas sensoriales.

Otro método que es altamente eficaz para la disminución de la reabsorción del hueso inducida por tumores en animales y humanos es por el bloqueo de la unión del RANK-L a su receptor, que se requiere para la proliferación y maduración de los osteoclastos. Estudios previos demostraron que en la administración de fármacos que interfieren en la unión del RANK-L al receptor RANK (p. ej. osteoprotegerina o denosumab) hay una pérdida casi total de los osteoclastos activados, una amplia reducción en los marcadores plasmáticos de la reabsorción ósea y una significativa reducción del dolor oncológico óseo. Cabe señalar que recientes ensayos clínicos fase III han demostrado que el denosumab disminuye de manera significativa las complicaciones del sistema óseo en pacientes con cáncer de mama y próstata en estados avanzados^{23,27}.

Inestabilidad mecánica del hueso inducida por tumor

Además de la acidosis, el exceso de la reabsorción por los osteoclastos que destruyen el hueso origina una inestabilidad mecánica y fractura, que ocasiona distorsión mecánica de las fibras nerviosas que inervan el hueso²⁸. De esta manera, tras el debilitamiento o fractura debido al remodelado del hueso por el crecimiento tumoral, puede presentarse un tipo de dolor generado por el movimiento, presumiblemente, debido a la distorsión mecánica de las fibras nerviosas mecanosensitivas que inervan el hueso. Es evidente que el dolor asociado a la fractura se atenúa si se estabiliza el hueso y se reubica en su orientación normal²⁹. Los tumores osteolíticos y osteoblásticos inducen pérdida de la resistencia mecánica y la estabilidad del hueso mineralizado³⁰, de modo que, con la remodelación ósea, la tensión mecánica normalmente inocua ahora puede

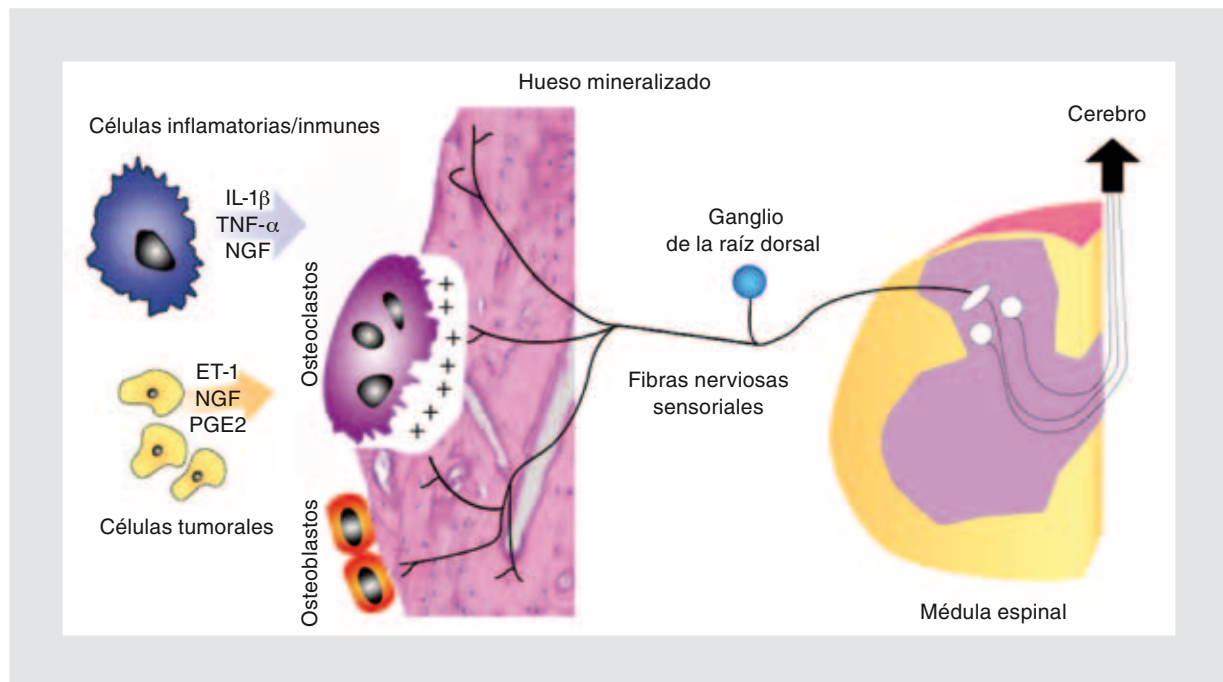


Figura 2. Factores liberados por células tumorales y del estroma que originan dolor oncológico. El tumor se compone no solo de células cancerosas sino también de células del estroma asociadas a los tumores e incluyen a las células endoteliales, fibroblastos, así como una amplia variedad de células inflamatorias e inmunes. Las células cancerosas y las del estroma secretan una amplia variedad de factores, como la bradicinina, cannabinoides, citocinas, endotelinas (ET), el factor estimulante de colonias de macrófagos y el NGF, quienes sensibilizan o activan directamente las fibras nerviosas sensoriales¹⁸. IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral; PGE2: prostaglandina E2 (adaptado y con permiso de Jiménez-Andrade et al., 2010⁴⁸).

resultar en la distorsión o activación de las fibras nerviosas mecanosensitivas que inervan el hueso. Como los bifosfonatos y las terapias anti-RANK-L (denosumab), quienes reducen el remodelado óseo inducido por los osteoclastos, disminuyen la acidosis en animales y humanos, así como también promueven la resistencia mecánica de los huesos y reducen las fracturas.

Factores liberados por células tumorales y células del estroma que pueden originar dolor oncológico

El tumor se compone no solo de células cancerosas sino también de células del estroma asociadas a los tumores. En la mayoría de los tumores, las células del estroma son mucho más numerosas que las células cancerosas e incluyen a las células endoteliales, fibroblastos, así como una amplia variedad de células inflamatorias e inmunes, incluyendo a los macrófagos, mastocitos, neutrófilos y linfocitos T³¹. Las células cancerosas y las células del estroma secretan una amplia variedad de factores^{31,32}, quienes sensibilizan o activan directamente las neuronas aferentes primarias³³. Estos incluyen a la bradicinina, cannabinoides, citocinas, endotelinas, al factor estimulante de colonias de macrófagos y al factor del

crecimiento nervioso (NGF) (Fig. 2). En esta revisión nos concentraremos en las terapias que tienen como blanco terapéutico inhibir la vía (receptor tirosina cinasa A) NGF/TrkA. Esta vía ha proporcionado una visión de los mecanismos que originan el dolor oncológico óseo, así como de la remodelación de las fibras nerviosas sensoriales y simpáticas adultas mediadas por NGF, que se puede presentar en el cáncer de hueso.

Un concepto importante que ha surgido en la década son las acciones del NGF en la modulación y transmisión del dolor crónico. El NGF es fundamental para la supervivencia y el desarrollo de la fibras nerviosas sensoriales y simpáticas en el adulto; además, desempeña un papel importante en la sensibilización y la activación de neuronas sensoriales TrkA⁺ (véase Pezet³⁴ para revisión). De esta manera, además de inducir una rápida fosforilación y sensibilización de TRPV1, se ha demostrado que el transporte retrógrado del complejo NGF/TrkA, desde la terminal periférica hasta el cuerpo celular de los nociceptores, induce un aumento en la síntesis de la sustancia P y del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) e incrementa la expresión de receptores (de bradicinina), canales (P₂X₃, TRPV1, ASIC3 y canales de sodio), factores de transcripción (ATF-3) y moléculas estructurales (neurofilamentos

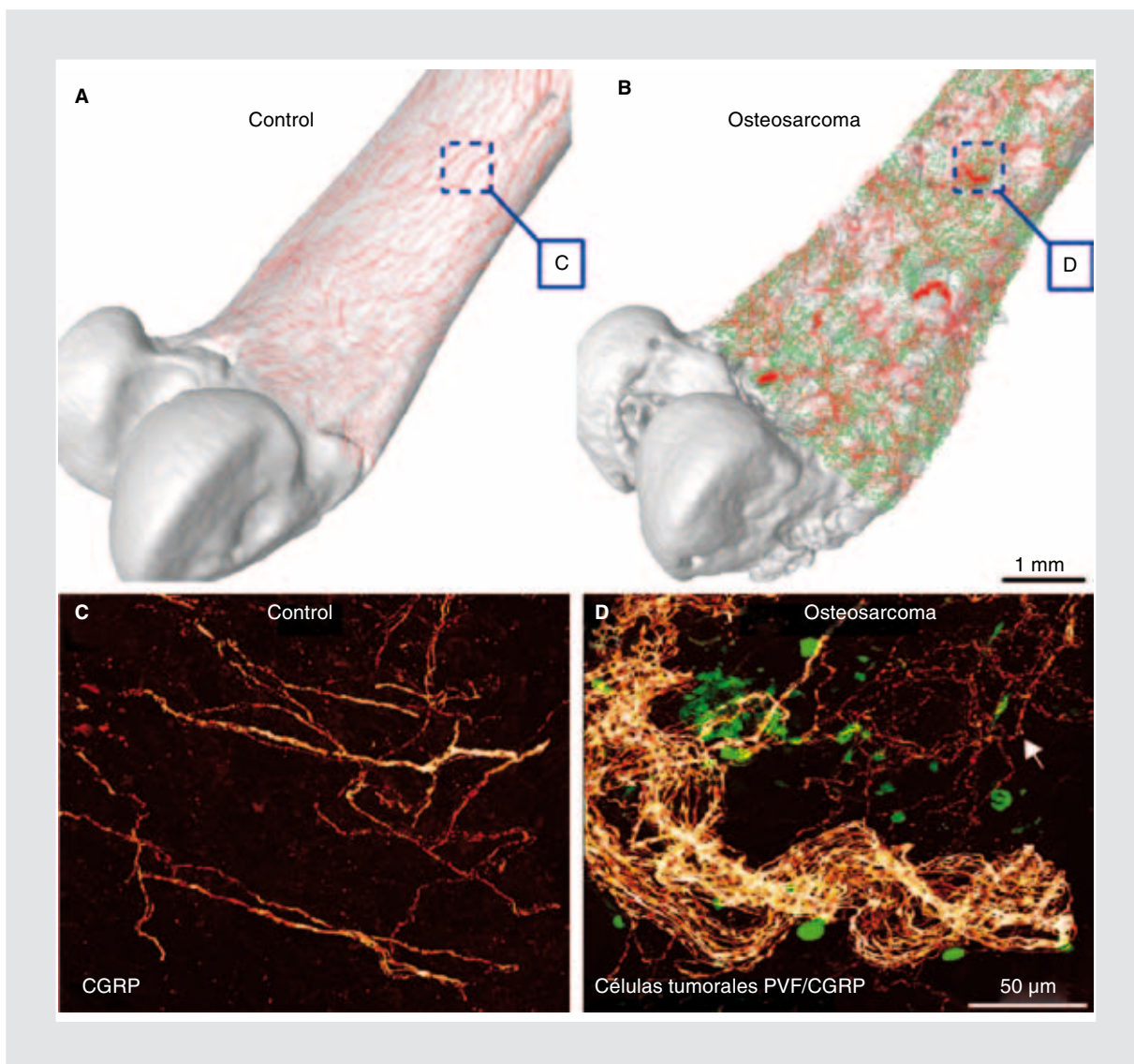


Figura 3. Las células tumorales pueden inducir la formación de neuroma y reorganización de las fibras sensoriales inducidas por el crecimiento del tumor. Tomografía tridimensional microcomputarizada de un fémur de ratón control (**A**) o inyectado con células tumorales (**B**). Estas tomografías se generaron con el software Amira. El hueso inyectado con células cancerosas que expresan la proteína verde fluorescente (PVF) (en verde) tiene una remodelación significativa del hueso cortical y una reorganización de las fibras nerviosas sensoriales que son positivas al CGRP (en rojo) en comparación con el hueso control. Los cuadros **A** y **B** corresponden a las imágenes confocales de alta resolución en **C** y **D**, respectivamente, donde se observan las fibras nerviosas sensoriales CGRP y las células del sarcoma (en verde) del fémur de ratón (adaptado y con permiso de Mantyh et al., 2010⁴⁵).

y moléculas de anclaje al canal de sodio p11) (Fig. 3) (véase Pezet³⁴ para revisión). Además, el NGF modula el tráfico y la inserción de los canales de sodio, tales como Nav 1.8³⁵ y TRPV1³⁶.

Las terapias que bloquean el NGF o su receptor TrkA han sido analizadas recientemente en modelos de dolor oncológico óseo en cáncer de mama y próstata^{18,37-40}. En estos estudios se ha podido demostrar que, a pesar de que las células cancerosas de próstata no expresan niveles detectables del ARN mensajero (ARNm) que codifica para el NGF en los tres

modelos de dolor oncológico óseo, la administración de la terapia anti-NGF (usando un anticuerpo que secuestra NGF) no solo fue altamente eficaz en la reducción de las conductas debido al crecimiento tumoral en el sistema óseo en etapas tempranas y avanzadas, sino que esta reducción fue superior a la obtenida con la administración aguda de 10-30 mg/kg de morfina^{38,39}. Una pregunta interesante que surge de estos estudios es cómo explicar las acciones analgésicas de la terapia anti-NGF en modelos experimentales donde las células cancerosas no expresan NGF. Estudios previos

han demostrado que muchos tumores asociados a células del estroma, incluyendo a los macrófagos, linfocitos T, mastocitos y células endoteliales, son capaces de expresar y liberar NGF³⁴.

Lesión del nervio inducido por el tumor y dolor neuropático

En los modelos de dolor oncológico óseo en cáncer de próstata y de glándula mamaria, las células tumorales que invaden el hueso normal, en primer lugar, dañan y destruyen los elementos distales de las fibras sensoriales^{18,37,41}. De esta manera, mientras las fibras sensoriales parecen tener una morfología normal en el borde del tumor, con el tiempo, las fibras nerviosas sensoriales comienzan a mostrar una apariencia discontinua y fragmentada. Esto sugiere que, seguido a la activación inicial de las fibras sensoriales por las células tumorales, los procesos distales de estas fibras son lesionados y destruidos por la invasión de células tumorales que primero proliferan y después producen necrosis^{37,41}. Esta primera activación inducida por el tumor y después por una lesión de las fibras nerviosas sensoriales se acompaña de un incremento de las conductas de dolor continuo y de dolor producido por movimiento. Interesantemente, hay varios cambios en los ganglios raquídeos (sitio anatómico donde se encuentran los cuerpos celulares de las fibras sensoriales), como la hipertrofia de las células satélite que rodean los cuerpos celulares de las neuronas sensoriales, regulación a la alta de ATF-3 y la infiltración de macrófagos en los ganglios raquídeos. Cabe señalar que estos cambios patológicos se han observado en otros modelos de lesión de los nervios periféricos y en otros tipos de dolor de origen no oncológico⁴¹. Estos datos, así como el hecho de que un componente del dolor oncológico óseo es disminuido por gabapentina (fármaco aprobado para el tratamiento del dolor neuropático), sugieren que el origen del dolor oncológico tiene un componente neuropático⁴¹.

Formación de neuroma y reorganización de las fibras sensoriales y simpáticas inducidas por el tumor

Mientras la lesión inducida por tumor ha sido observada en animales y en humanos con cáncer, un mecanismo interesante pero en gran parte inexplorado que puede generar el dolor oncológico es la reorganización patológica (nacimiento) y la formación de neuroma por las fibras nerviosas sensoriales y simpáticas. Estudios previos en humanos y animales de experimentación han demostrado que la reorganización patológica y/o formación del

neuroma pueden conducir a un cambio en el fenotipo de las fibras nerviosas sensoriales y simpáticas, incluyendo una regulación al alta y una expresión inapropiada de los canales de sodio en las extremidades distales de las neuronas sensoriales lesionadas^{42,43}. Esta nueva formación de fibras nerviosas sensoriales (que surgen en respuesta a la lesión del nervio periférico) presenta descargas ectópicas que suelen ir acompañadas por dolor severo y difícil de tratar^{43,44}.

En modelos de dolor oncológico inducido por cáncer de mama¹⁸, próstata¹⁷ y sarcoma⁴⁵ en ratón, se observó en primer lugar la lesión en el nervio, seguido por la reorganización y la formación de las estructuras similares al neuroma por las fibras nerviosas sensoriales y simpáticas (Fig. 3). En los tres modelos se encontró que la administración de anti-NGF bloquea la reorganización y nacimiento de las fibras nerviosas sensoriales y simpáticas, la formación de estructuras similares al neuroma y, significativamente, la inhibición del desarrollo de dolor oncológico en estos modelos^{17,18,45}. Interesantemente, la inyección de células cancerosas de próstata de origen canino (que no expresan niveles detectables de ARNm de NGF) en el hueso de ratones desnudos induce la reorganización de las fibras nerviosas sensoriales y fibras nerviosas simpáticas TH⁺¹⁷.

Estos estudios sugieren que los activadores de tirosina cinasa, en este caso NGF activa al receptor TrkA, puede inducir una reorganización marcada y activa de las fibras nerviosas sensoriales y simpáticas que pueden contribuir al dolor continuo y espontáneo^{17,18}. Claramente, otros activadores de los receptores tirosina cinasa como la artemina⁴⁶, el factor estimulante de colonias de granulocitos⁴⁷ y de macrófagos⁴⁷, que han demostrado estar involucrados en la sensibilización inducida por el tumor, también pueden desempeñar un papel significativo promoviendo la reorganización de las fibras nerviosas y la formación de neuroma. Es importante destacar que las células tumorales están proliferando constantemente, haciendo metástasis, provocando necrosis y después volviendo a crecer en nuevos sitios. De esta manera, incluso si las terapias que bloquean NGF o TrkA son administradas después de que la reorganización y/o la formación de neuroma se ha producido, estas terapias bloquearán al nervio recién formado y la formación de neuroma en el borde del crecimiento del tumor³⁷.

Conclusiones

Los modelos animales ahora están disponibles como un reflejo para el dolor oncológico óseo en humanos. La información generada a partir de estos modelos ha

proporcionado bases acerca de los mecanismos que generan y mantienen el dolor oncológico óseo. Varias terapias que se han probado originalmente en estos modelos preclínicos se encuentran en ensayos clínicos o han sido aprobadas recientemente para el tratamiento del dolor oncológico óseo. Algunas de estas terapias también han demostrado influir en la progresión de la enfermedad (crecimiento tumoral en el hueso). Estos estudios sugieren que podría ser posible desarrollar nuevas terapias que no solo reduzcan el dolor óseo inducido por el tumor sino que puedan atenuar la progresión de la enfermedad. El éxito del desarrollo y uso clínico de estas terapias tiene el potencial de impactar positivamente en el estado funcional, la calidad de vida y la sobrevivencia de los pacientes.

Bibliografía

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69-90. Epub 2011/02/08.
- Khan N, Afaq F, Mukhtar H. Lifestyle as risk factor for cancer: evidence from human studies. *Cancer Lett*. 2010;293(2):133-43. Epub 2010/01/19.
- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010;60(5):277-300. Epub 2010/07/09.
- Costantini M, Ripamonti C, Beccaro M, et al. Prevalence, distress, management, and relief of pain during the last 3 months of cancer patients' life. Results of an Italian mortality follow-back survey. *Ann Oncol*. 2009;20(4):729-35. Epub 2009/01/24.
- Van den Beuken-Van Everdingen MH, De Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, Van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol*. 2007;18(9):1437-49. Epub 2007/03/16.
- Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res*. 2006;12(20 Pt 2):6243s-9s.
- Dy SM, Asch SM, Naeim A, Sanati H, Walling A, Lorenz KA. Evidence-based standards for cancer pain management. *J Clin Oncol*. 2008;26(23):3879-85.
- Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain*. 1997;69(1-2):1-18.
- Casuccio A, Mercadante S, Fulfaro F. Treatment strategies for cancer patients with breakthrough pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(6):947-53. Epub 2009/04/09.
- Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer*. 1997;80 Suppl 8:1588-94.
- Desandre PL, Quest TE. Management of cancer-related pain. *Emerg Med Clin North Am*. 2009;27(2):179-94. Epub 2009/05/19.
- Montagnini ML, Zaleon CR. Pharmacological management of cancer pain. *J Opioid Manag*. 2009;5(2):89-96. Epub 2009/06/11.
- Honore P, Luger NM, Sabino MA, et al. Osteoprotegerin blocks bone cancer-induced skeletal destruction, skeletal pain and pain-related neurochemical reorganization of the spinal cord. *Nat Med*. 2000;6(5):521-8.
- Schwei MJ, Honore P, Rogers SD, et al. Neurochemical and cellular reorganization of the spinal cord in a murine model of bone cancer pain. *J Neurosci*. 1999;19(24):10886-97.
- Sabino MA, Ghilardi JR, Jongen JL, et al. Simultaneous reduction in cancer pain, bone destruction, and tumor growth by selective inhibition of cyclooxygenase-2. *Cancer Res*. 2002;62(24):7343-9.
- Sabino M, Luger N, Mach D, et al. Different tumors in bone each give rise to a distinct pattern of skeletal destruction, bone cancer-related pain behaviors and neurochemical changes in the central nervous system. *Int J Cancer*. 2003;104(5):550-8.
- Jiménez-Andrade JM, Bloom AP, Stake JL, et al. Pathological sprouting of adult nociceptors in chronic prostate cancer-induced bone pain. *J Neurosci*. 2010;30(44):14649-56. Epub 2010/11/05.
- Bloom AP, Jiménez-Andrade JM, Taylor RN, et al. Breast cancer-induced bone remodeling, skeletal pain and sprouting of sensory nerve fibers. *J Pain*. 2011;12(6):698-711. Epub 2011/04/19.
- Griffiths JR. Are cancer cells acidic? *Br J Cancer*. 1991;64:425-7.
- Clohisy DR, Perkins SL, Ramnaraine ML. Review of cellular mechanisms of tumor osteolysis. *Clin Orthop Rel Res*. 2000;373:104-14.
- Ghilardi JR, Rohrich H, Lindsay TH, et al. Selective blockade of the capsaicin receptor TRPV1 attenuates bone cancer pain. *J Neurosci*. 2005;25(12):3126-31.
- Von Moos R, Strasser F, Gillesen S, Zaugg K. Metastatic bone pain: treatment options with an emphasis on bisphosphonates. *Support Care Cancer*. 2008;16(10):1105-15. Epub 2008/08/07.
- Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol*. 2010;28(35):5132-9. Epub 2010/11/10.
- Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2011;29(9):1125-32. Epub 2011/02/24.
- Clohisy DR, Mantyh PW. Bone cancer pain and the role of RANK-L/OPG. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2004;4(3):293-300.
- Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer*. 2000;88 Suppl 12:2961-78.
- Fizazi K, Lipton A, Mariette X, 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. Epub 2009/02/25.
- Jiménez-Andrade JM, Martin CD, Koewler NJ, et al. Nerve growth factor sequestering therapy attenuates non-malignant skeletal pain following fracture. *Pain*. 2007;133(1-3):183-96. Epub 2007/08/19.
- Rubert Cynthia HR, Malawar M. Orthopedic management of skeletal metastases. In: Body JJ, ed. *Tumor bone disease and osteoporosis in cancer patients*. New York City: Marcel Dekker; 2000. p. 305-56.
- Arrington SA, Schoonmaker JE, Damron TA, Mann KA, Allen MJ. Temporal changes in bone mass and mechanical properties in a murine model of tumor osteolysis. *Bone*. 2006;38(3):359-67. Epub 2005/11/10.
- Joyce JA, Pollard JW. Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(4):239-52. Epub 2009/03/13.
- Mantyh PW. Cancer pain and its impact on diagnosis, survival and quality of life. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(10):797-809.
- Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*. 2001;413(6852):203-10.
- Pezet S, McMahon SB. Neurotrophins: mediators and modulators of pain. *Annu Rev Neurosci*. 2006;29:507-38.
- Gould HJ 3rd, Gould TN, England JD, Paul D, Liu ZP, Levinson SR. A possible role for nerve growth factor in the augmentation of sodium channels in models of chronic pain. *Brain Res*. 2000;854(1-2):19-29.
- Ji RR, Samad TA, Jin SX, Schmol R, Woolf CJ. p38 MAPK activation by NGF in primary sensory neurons after inflammation increases TRPV1 levels and maintains heat hyperalgesia. *Neuron*. 2002;36(1):57-68.
- Jiménez-Andrade JM, Ghilardi JR, Castaneda-Corral G, Kuskowski MA, Mantyh PW. Preventive or late administration of anti-NGF therapy attenuates tumor-induced nerve sprouting, neuroma formation, and cancer pain. *Pain*. 2011;152(11):2564-74. Epub 2011/09/13.
- Sevcik MA, Ghilardi JR, Peters CM, et al. Anti-NGF therapy profoundly reduces bone cancer pain and the accompanying increase in markers of peripheral and central sensitization. *Pain*. 2005;115(1-2):128-41. Epub 2005/04/20.
- Halvorson KG, Kubota K, Sevcik MA, et al. A blocking antibody to nerve growth factor attenuates skeletal pain induced by prostate tumor cells growing in bone. *Cancer Res*. 2005;65(20):9426-35.
- Ghilardi JR, Freeman KT, Jiménez-Andrade JM, et al. Administration of a tropomyosin receptor kinase inhibitor attenuates sarcoma-induced nerve sprouting, neuroma formation and bone cancer pain. *Molecular Pain*. 2010;6(87).
- Peters CM, Ghilardi JR, Keyser CP, et al. Tumor-induced injury of primary afferent sensory nerve fibers in bone cancer pain. *Exp Neurol*. 2005;193(1):85-100. Epub 2005/04/09.
- Devor M, Govrin-Lippmann R, Angelides K, Na⁺ channel immunolocalization in peripheral mammalian axons and changes following nerve injury and neuroma formation. *J Neurosci*. 1993;13(5):1976-92. Epub 1993/05/01.
- Black JA, Nikolajsen L, Kroner K, Jensen TS, Waxman SG. Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas. *Ann Neurol*. 2008;64(6):644-53. Epub 2008/12/25.
- Devor M. Neuropathic pain: what do we do with all these theories? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45(9):1121-7. Epub 2001/10/31.
- Mantyh WG, Jiménez-Andrade JM, Stake JL, et al. Blockade of nerve sprouting and neuroma formation markedly attenuates the development of late stage cancer pain. *Neuroscience*. 2010;171(2):588-98. Epub 2010/09/21.
- Elitt CM, McIlwraith SL, Lawson JJ, et al. Artemin overexpression in skin enhances expression of TRPV1 and TRPA1 in cutaneous sensory neurons and leads to behavioral sensitivity to heat and cold. *J Neurosci*. 2006;26(33):8578-787.
- Schweizerhof M, Stosser S, Kurejova M, et al. Hematopoietic colony-stimulating factors mediate tumor-nerve interactions and bone cancer pain. *Nat Med*. 2009;15(7):802-7. Epub 2009/06/16.
- Jiménez-Andrade JM, Mantyh WG, Bloom AP, Ferng AS, Geffre CP, Mantyh PW. Bone cancer pain. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1198:173-81. Epub 2010/06/12.