

## Calidad de vida en pacientes con metástasis óseas por carcinoma pulmonar tratados con ácido zoledrónico

Quality of life in patients with bone metastases deriving from pulmonary carcinoma treated with zoledronic acid

Iván Ramón Concepción<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7541-1777>

Jorge Luis Soriano García<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7713-5750>

Dunia Morales Morgado<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8499-0790>

Mayté Lima Pérez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6607-3913>

Noyde Batista Albuerne<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2234-5689>

Vilma Fleites Calvo<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7218-4118>

Masiel González Meisozo<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5433-014X>

<sup>1</sup>Hospital "Hermanos Ameijeiras", Servicio de Oncología Clínica. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [ivanramonc@infomed.sld.cu](mailto:ivanramonc@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

**Introducción:** Las metástasis óseas por cáncer de pulmón tienen un impacto negativo en la calidad de vida.

**Objetivo:** Evaluar calidad de vida relacionada con salud en pacientes con metástasis óseas tratados con ácido zoledrónico.

**Métodos:** Se realizó un estudio observacional prospectivo y descriptivo a 38 pacientes del Servicio de Oncología Clínica del Hospital "Hermanos Ameijeiras". Se evaluó el dolor con la Escala Visual Análoga y la calidad de vida relacionada con salud mediante módulo EORTC QLQ-BM22. Criterios de inclusión: >18 años y < 80 años de edad, ECOG < 3, expectativa de vida > 6 meses, función normal de los órganos y de la médula ósea, doce meses de seguimiento y se administró 4 mg endovenoso de zoledrónico cada 21-28 días.

**Resultados:** Se obtuvo una eficacia analgésica a los doce meses, con escala visual analgésica y mejoría de la calidad de vida relacionada con salud, en escala de síntomas. El grupo que alcanzó al menos 6 meses con zoledrónico, tuvo mayor frecuencia de respuesta parcial. No pudo evaluarse calidad de vida relacionada con salud a doce meses por interrupción temprana del fármaco por mal pronóstico: metástasis viscerales al diagnóstico de metástasis óseas, > 65 años, progresión del cáncer, y deterioro de estado funcional.

**Conclusiones:** El diagnóstico oportuno de las metástasis óseas, y los tratamientos específicos del cáncer prostático en combinación con zoledrónico, mejoran la calidad de vida relacionada con salud en pacientes con metástasis óseas.

**Palabras clave:** bifosfonatos; cáncer de pulmón; ácido zoledrónico; metástasis óseas.

## ABSTRACT

**Introduction:** Bone metastases deriving from lung cancer have a negative impact on quality of life.

**Objective:** Evaluate health-related quality of life in patients with bone metastasis treated with zoledronic acid.

**Methods:** An observational descriptive prospective study was conducted of 38 patients attending the Clinical Oncology Service at Hermanos Ameijeiras Hospital. Pain was measured with the Visual Analog Scale and health-related quality of life with the EORTC QLQ-BM22 module. The inclusion criteria were age >18 years and < 80 years, ECOG < 3, life expectancy > 6 months, normal organ and bone marrow function, twelve months' follow-up, and 4 mg intravenous zoledronic acid were administered every 21-28 days.

**Results:** Analgesic efficacy was obtained at twelve months as measured by the visual analgesic scale, whereas health-related quality of life improvement was achieved according to the symptom scale. The group that reached at least 6 months with zoledronic acid displayed a higher partial response frequency. It was not possible to evaluate health-related quality of life at twelve months, due to an early interruption of the drug caused by a bad prognosis: visceral metastases

at bone metastasis diagnosis, age > 65 years, cancer progression and functional state deterioration.

**Conclusions:** Timely diagnosis of bone metastases and specific prostate cancer treatments in combination with zoledronic acid, improve health-related quality of life in patients with bone metastases.

**Key words:** bisphosphonates; lung cancer; zoledronic acid; bone metastases.

Recibido: 29/05/2020

Aprobado: 17/06/2020

## Introducción

Alrededor del 30 al 40 % del cáncer de pulmón (CP) desarrolla metástasis óseas (MO). Con las nuevas terapias se extiende la supervivencia (SV), pero aumentan la probabilidad de MO, la presentación de eventos relacionados con el esqueleto (ERE), se afectan los tratamientos, el estado general, y, por ende, la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), elevándose los costos. Asimismo, aumentan los requerimientos de mejores cuidados especializados por parte del personal sanitario con entrenamiento. El AZ y el denosumab mejoran la CVRS en presencia de MO y con efectos secundarios tolerables por el paciente. Los marcadores óseos (N-telopéptido colágeno tipo I, y la fosfatasa osteoespecífica) tienen valor pronóstico y predictivo en pacientes con MO por CP.<sup>(1,2,3,4)</sup>

La noción de los mecanismos moleculares de las MO por CP es limitado. Las células tumorales, el microambiente óseo, la interacción con el sistema inmune mantienen su proliferación y la invasión ósea. La IL-7 y los marcadores óseos monitorean la progresión y desarrollo de MO por el cáncer. La activación aberrante de oncoproteínas del Ras en el tumor primario relacionada con la prenilación es inhibida por el AZ, efectivo al seleccionar las células tumorales, inducir apoptosis e inhibir la proliferación por supresión de vías del Ras y señales del EGFR.<sup>(5,6,7,8)</sup>

Además, la asociación de bifosfonatos en el tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa (ITK) puede aumentar el efecto antitumoral en pacientes con diagnóstico de metástasis óseas por carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) que presente la mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR por sus siglas en inglés). La terapia dirigida a la vía de PI3K también puede ser una estrategia potencial que previene las MO en pacientes con CP.<sup>(9,10)</sup>

En la comparación de la efectividad de los bifosfonatos y el denosumab para reducir ERE, el denosumab fue superior al placebo, seguido por el AZ. Los ERE se asocian al aumento del dolor y el uso de analgésicos. Así, los tratamientos que previenen los ERE pueden disminuir el dolor, la necesidad de opioides y reducir el impacto en la CVRS.<sup>(11,12,13)</sup>

El AZ aumenta significativamente el tiempo para el desarrollo del primer ERE, controla el dolor, mejora la CVRS y reduce los costos de los cuidados de salud, y el denosumab mejora la SV en pacientes con MO por CP en comparación con el AZ, pero el denosumab no fue costo-efectivo en comparación con el AZ. Los conceptos actuales sobre el manejo de la enfermedad ósea secundaria al cáncer reconocen a los bifosfonatos dentro de las estrategias terapéuticas basadas en la evidencia de ensayos clínicos que se mantienen en curso.<sup>(14,15,16)</sup>

La estimación de las diferencias mínimas clínicamente importantes mediante análisis de sensibilidad permite valorar la robustez de los resultados de formularios que miden la CVRS. En la actualidad, se aplican encuestas específicas en contextos bien definidos como el EORTC QLQ-BM22 para pacientes con metástasis óseas bien adaptado a las diferencias culturales e idiomas en diferentes países.<sup>(17,18,19,20)</sup>

Se planteó como objetivo, conocer el efecto del tratamiento contra la resorción ósea mediante el uso de un aminobifosfonato como el AZ sobre la CVRS en pacientes con carcinoma primario de pulmón metastásico a hueso.

## Métodos

Se evaluó el dolor y la CVRS en pacientes con MO por CP tratados con AZ en el Servicio de Oncología Clínica del Hospital Hermanos Ameijeiras (HHA) en un estudio observacional prospectivo y descriptivo (año 2018). Se utilizaron criterios de inclusión: confirmación citológica, y/o histológica de cáncer de pulmón, presencia de MO en el momento del diagnóstico y durante la evolución de la enfermedad, edad >18 años y < 80 años, estado general ECOG <3, expectativa de vida mayor de 6 meses, funcionamiento normal de los órganos y de la médula ósea. Los pacientes recibieron 12 meses de seguimiento con valoración clínica (anamnesis y examen físico) y estomatológica. Para lograr una mayor homogeneidad en la muestra, solo se incluyeron pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia con esquemas basados en platino.

La muestra estuvo constituida por 38 pacientes, trece de los cuales fueron metastásicos evolutivos. Se revisaron los resultados de ultrasonido abdominal, gammagrafía (GG) ósea, tomografía computarizada (TC) abdominal y/o de tórax, y resonancia magnética nuclear. El tratamiento con bifosfonatos consistió en ácido zoledrónico (4 mg) endovenoso, cada 3 o 4 semanas hasta progresión de la enfermedad o deterioro funcional.

Para la evaluación del dolor se utilizó la EVA antes de iniciar el tratamiento y luego a los 3, 6, 9, y 12 meses. Se definió respuesta analgésica completa (RC) si el dolor desapareció, parcial (RP) si disminuyó y No Respuesta (NR) si continuó con igual o mayor intensidad. El uso de cirugía, radioterapia y la aparición de fractura patológica, compresión medular, e hipercalcemia se consideraron ERE. Se evaluó la CVRS con el cuestionario EORTC QLQ-BM22 ([www.eortc.be](http://www.eortc.be)), al momento de iniciar el tratamiento con AZ y se repitió a los 12 meses. Este módulo se encontró validado en idioma español, y es fácilmente reproducible.

Se utilizaron métodos de estadística descriptiva y para comparar las medias se utilizó el test de Wilcoxon, se evaluó el dolor con la EVA y la CVRS con el módulo EORTC QLQ-BM22, y se compararon las medias con el test de Fisher.

Se realizaron los tratamientos establecidos para cáncer de pulmón en el Manual de Prácticas Médicas del HHA (Manual de Prácticas Médicas IV Edición. Unidad Funcional de Tumores. Tomo 1. La Habana. Editorial de Ciencias Médicas. 2012.

p. 1-20. ISBN: 978-959-212-791-3). Se utilizó información de historias clínicas y se respetó la confidencialidad.

## Resultados

Se incluyeron 38 pacientes, 27 de ellos no continuaron más allá de seis meses (68,42 %) por deterioro del estado general y progresión de la enfermedad (mediana de seguimiento: 6 meses). El grupo de 50 - 70 años representó el 60,5 %, antecedente de ser fumador 84,2 %, carcinoma pulmonar de células no pequeñas (CPCNP) sin especificación de subtipo 63,2 %, grado III: 55,3 %, T4: 26,3 %, N2: 52,6 %, M1b: 52,6 %, el estadio IV al diagnóstico: 65,8 %, y el ECOG 1 al momento de la inclusión 73,7 %, fueron las variables que predominaron (Tabla). Las MO se observaron más en las vértebras (68,2 %), se extendieron a menos de 3 sitios en el 71,1 % y la lesión lítica en el 92,1 %. El 10,5 % presentó MO y afectación secundaria del pulmón contralateral. Se registró el 15,8 % de los pacientes con MO y enfermedad secundaria en el SNC, independientemente del compromiso de otros órganos. Pero la combinación exclusiva de MO más diseminación cerebral se observó en un 7,9 % de estos. En el 47,4 % se produjeron solamente MO. El 76,3 % presentó ERE previos al uso de AZ y el 92,1 % no experimentó ERE posteriores (RT: 7,9 %).

Tabla- Características de los pacientes y de la enfermedad al diagnóstico

		# (%)
Grupos por edades	Menor 50 años	05 (13,2)
	50-70 años	23 (60,5)
	Mayor 70 años	10 (26,3)
Sexo	Masculino	23 (60,5)
	Femenino	15 (39,5)
ECOG	0	03 (07,9)
	1	28 (73,7)
	2	07 (18,4)
Histología	CPCP	03 (07,9)
	CPCNP	24 (63,2)
	ADC	07 (18,4)
	Escamoso	04 (10,5)
Diferenciación	Grado I	02 (05,3)
	Grado II	15 (39,5)

	Grado III	21 (55,3)
Clasificación por Estadios*	IA	02 (05,3)
	IIB	03 (07,9)
	IIIA	07 (18,4)
	IIIB	01 (02,6)
	IV	25 (65,8)
Sitios Metastásicos	Solo óseos	18 (47,4)
	Viscerales y óseos	20 (52,6)

CPCP (carcinoma pulmonar de células pequeñas), CPCNP (carcinoma pulmonar de células no pequeñas sin especificar subtipo), ADC (adenocarcinoma).

\*Al diagnóstico de la enfermedad neoplásica.

Después de la evaluación de la intensidad del dolor, la media del score EVA basal fue 8,28 (DS: 7,0; 9,81) antes de iniciar el primer tratamiento con AZ. Aunque a los 12 meses solo se observó en la muestra la permanencia de 12 pacientes (31,5 %) que completaron el tratamiento con AZ, la media del score EVA se estimó de 3,67 (DS: 1,9; 4,85). Se obtuvo eficacia analgésica con RO en el 70 % de los pacientes (RC: 65,0 %, RP: 5,0 %), y NR: en el 30 %. Además, se demostró una disminución del dolor con beneficio clínico significativo para los pacientes que fueron evaluados, pues durante el seguimiento se observó un decrecimiento en la curva del dolor desde los tres meses después de la primera administración del bifosfonato. Posteriormente alcanzó el mayor descenso a los 9 meses para mantenerse estable hasta el final del seguimiento (Fig. 1).

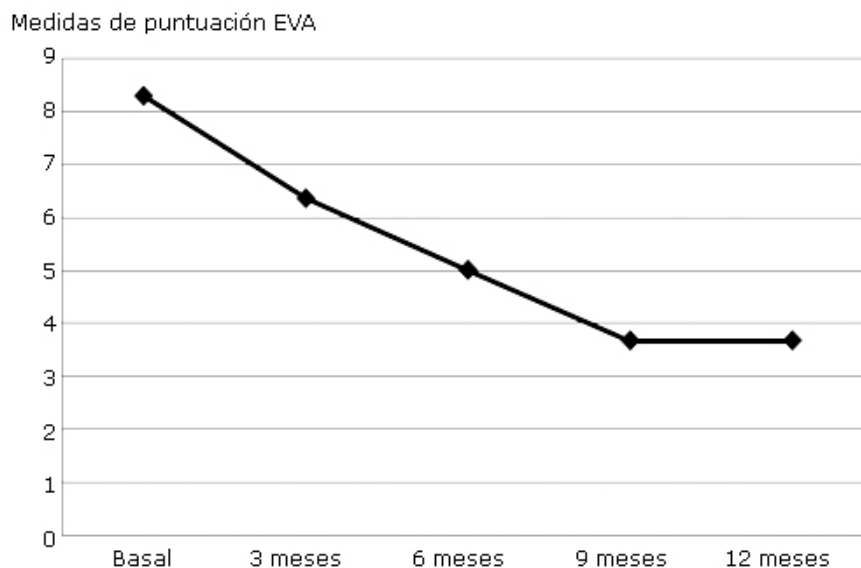
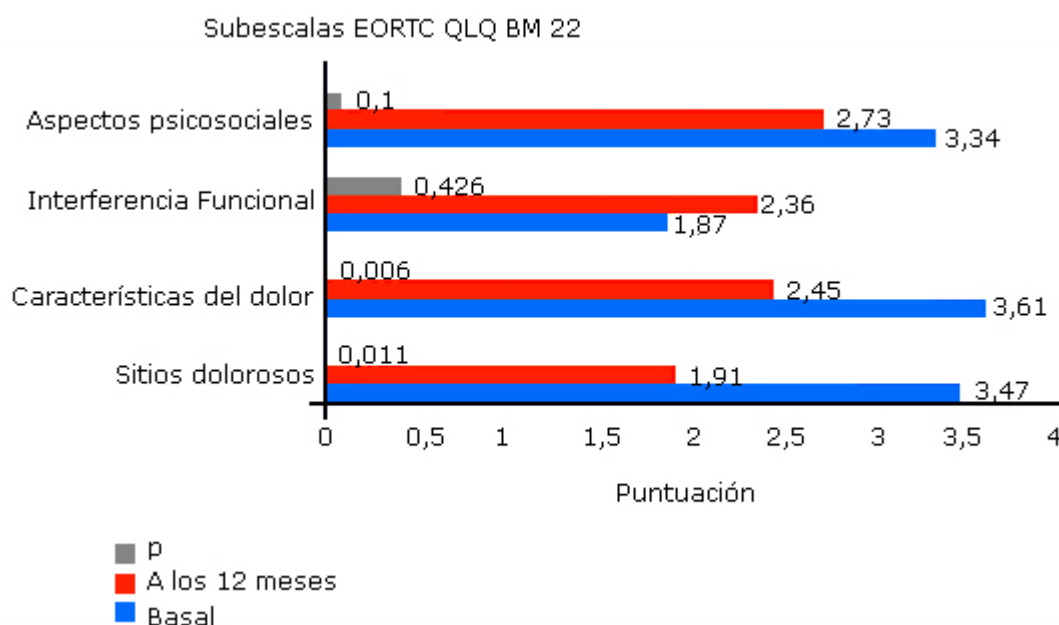


Fig. 1- Evaluación del dolor según la Escala Visual Análoga antes y después del tratamiento con AZ.

Los resultados del cuestionario EORTC QLQ-BM22 por cada escala presentaron una media basal con respecto a los síntomas, para la subescala referente a los sitios dolorosos fue de 3,47 (DS: 2,96; 3,97) y a los 12 meses presentó cifras de 1,91 (DS: 0,86; 2,95), ( $p = 0,011$ ). En el análisis efectuado, se encontró una media basal para las características del dolor de 3,61 (DS: 3,11; 3,99) y a los 12 meses 2,45 (DS: 1,92; 2,97), ( $p = 0,006$ ). Las medias de la escala funcional cuando se observó la subescala interferencia funcional basal, se mostró un valor de 1,87 (DS: 1,12; 2,61) y a los 12 meses 2,36 (DS: 0,99; 3,72), ( $p = 0,426$ ); y en la subescala que hace referencia a los aspectos psicosociales que afectaban la calidad de vida de los pacientes, la media basal reportó 3,34 (DS: 2,85; 3,82) y a los 12 meses 2,73 (DS: 1,53; 3,92), ( $p = 0,100$ ) (Fig. 2).



**Fig. 2-** Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud mediante el cuestionario EORTC QLQ BM22, en pacientes tratados con ácido zoledrónico con diagnóstico de metástasis óseas por cáncer de pulmón.



## Discusión

En el estudio realizado que evaluó el efecto del uso de AZ en pacientes con MO por CP, se obtuvieron los factores de pronóstico con repercusión clínica significativa en la CVRS a partir de los datos obtenidos en sus resultados, después que se aplicó el formulario EORTC QLQ BM22. Además, se valoró de manera independiente la magnitud del dolor antes y después de la intervención terapéutica en esta población específica.

Por lo general, el efecto de los agentes dirigidos al tejido óseo se estudia a partir de la reducción en los ERE sin incluir el dolor o la CVRS. Aunque, las evidencias de que alivian el dolor o mejoran la CVRS no son suficientemente sólidas, una revisión sistemática sobre su efecto en pacientes con MO por CPCNP encontró que los bifosfonatos, el denosumab, los radioisótopos o sus combinaciones, utilizaron al dolor y/o la CVRS como objetivos. En las publicaciones analizadas, solo el brazo de bifosfonatos obtuvo un decrecimiento en el dolor o en el consumo de analgésicos de manera significativa. Además, los resultados clínicos favorables sobre la CVRS se encontraron en pocos estudios.<sup>(21)</sup>

En más de la mitad de los pacientes de la muestra analizada se observó el deterioro del estado general y la progresión rápida de la enfermedad a los 6 meses del uso de AZ, los ERE fueron un objetivo secundario, pero se asociaron más significativamente al empeoramiento de la CVRS. Al obtenerse una mayoría de pacientes diagnosticados en etapa avanzada, y que en todos los casos utilizaron solamente la modalidad de poliquimioterapia basada en sales de platino asociado al uso de bifosfonato para el control de la enfermedad, se observó secundariamente un incremento del deterioro del paciente por progresión sintomática y metástasis viscerales más que por aparición de ERE posteriores.

Asimismo, se observó en este grupo un mayor uso de analgésicos opioides que en algunos casos no lograron controlar el dolor, principalmente no óseo, todo lo cual contribuyó a un mayor detrimento de la CVRS. En los pacientes diagnosticados con CPCNP, cuya histología presentó la mayor frecuencia, no se clasificaron los subtipos histológicos por la ausencia de estos datos en el Departamento de Anatomía Patológica, debido en lo fundamental, a que el grupo que mayoritariamente se incluyó en el estudio fueron pacientes remitidos de otros

centros, cuyo diagnóstico pudo ser realizado a través de citología. La forma de aparición de la enfermedad, y su evolución, no permitieron demorar más el inicio de tratamiento oncoespecífico.

Para no introducir un sesgo de inclusión, se determinó que los pacientes con adenocarcinoma que tuviesen alguna mutación no fuesen incluidos en la investigación, pues se sabe que estos pacientes tienen una evolución más favorable, que aquellos pacientes sin una mutación accionable, siempre y cuando fuesen empleados ITK.<sup>(22,23)</sup>

En el análisis de las características clínicas, se manifestó un incremento de la enfermedad en pacientes mayores de 65 años del sexo masculino, con deterioro del ECOG, lo que también afectó el seguimiento de la mayoría de los pacientes, que predominó la asociación de MO con enfermedad visceral a distancia desde el diagnóstico. Todos estos factores desfavorables identificados en la población de estudio, condujeron a la rápida progresión del CP y la afectación de la CVRS. Sin embargo, el grupo que presentó algún ERE previo a la intervención con AZ fue el que contribuyó al mayor número de ERE posteriores, dados fundamentalmente por RT antiálgica sobre la enfermedad ósea secundaria al tumor.

La muestra estudiada, también incluyó pacientes con metástasis cerebrales, las cuales representaron la afectación visceral secundaria que más se asoció a las MO. Esta característica clínica se observó en lo esencial en el grupo que no concluyó el período de 12 meses de seguimiento por progresión del CP y deterioro de la CVRS, impidiéndose la continuidad de la terapia con el AZ.

En el estudio no se encontró relación entre los subtipos histológicos y el tipo de lesión ósea, aunque se observó con mayor frecuencia, la de aspecto lítico, que no se asoció a diferencias estadísticamente significativas, ni en el dolor, ni en la CVRS.

Los resultados después del uso del AZ demostraron una reducción significativa del dolor en los pacientes que concluyeron el seguimiento a 12 meses. Dentro del otro grupo de pacientes que resultó mayoritario, y que solo llegó a los 6 meses del seguimiento, se obtuvo una RP en gran parte de ellos, y solo una minoría se pudo clasificar como NR. En este último grupo, la progresión del dolor se asoció directamente con los factores de mal pronóstico del tumor primario, la

enfermedad avanzada, y por consiguiente con la progresión de las metástasis a expensas de las viscerales, y la frecuencia de ERE que se vincularon a la presencia del dolor, así como al uso de RT y opioides.

Los ensayos clínicos que abordan la CVRS y que utilizan el cuestionario QLQ- BM22 validado internacionalmente para pacientes con MO, suministran un patrón claro de la respuesta de pacientes en relación con la CVRS.<sup>(24)</sup> En una revisión sistemática acerca de este tema, después de la aplicación del formulario, se observó el dominio que experimentó la mejoría más grande en la medida del puntaje, que fue el parámetro correspondiente a las características del dolor. Por otro lado, la interferencia funcional y los sitios dolorosos experimentaron el segundo y el tercer lugar, respectivamente, en cuanto al resultado más significativo. Los aspectos psicosociales caracterizaron la mejoría mínima significativa que se logró alcanzar en los dos estudios.

*Chow*<sup>18</sup> demostró la aplicabilidad y la eficacia del módulo EORTC QLQ-BM22 en pacientes con MO para evaluar la CVRS y validó su uso para EC posteriores. Se observaron mejorías significativas de la CVRS posteriores al tratamiento para el grupo que completó el seguimiento a los 12 meses. En la encuesta basal se encontraban elevados los índices de la escala de síntomas; o sea, en las subescalas sitios del dolor y características del dolor; las cuales disminuyeron el puntaje a los 12 meses, pero sin diferencias significativas en la escala funcional que se describe con las subescalas: interferencia funcional y aspectos psicosociales.

Los pacientes incluidos mostraron diferentes grados de dolor y repercusión sobre la CVRS antes del tratamiento con AZ. Se demostró eficacia analgésica a los 12 meses (RC medida por EVA) y mejoría de la CVRS a expensas de la escala de síntomas del módulo EORTC QLQ-BM22. Sin embargo, el grupo mayoritario que llegó hasta 6 meses con AZ tuvo mayor frecuencia de RP y el resto NR. Esto refuerza la necesidad del diagnóstico temprano de las MO y la terapia oportuna con agentes contra la resorción ósea como el AZ.

Asimismo, no pudo evaluarse en muchos pacientes la CVRS a los 12 meses ya que no continuaron su seguimiento, por interrupción temprana del tratamiento con AZ, antes del seguimiento a doce meses. Todo lo anterior se correspondió con las características de mal pronóstico en la muestra estudiada: asociación de

metástasis viscerales al diagnóstico de las MO principalmente cerebrales, edades mayores de 65 años, predominio de la progresión del tumor y de las MO con deterioro del estado funcional, y que condujo al detrimento de la CVRS.

Se puede concluir que en los pacientes que logran realizar un tratamiento oportuno con AZ asociado a la terapia del CP desde el inicio del diagnóstico de las MO, con un seguimiento prolongado, se produce mayor beneficio clínico para obtener el control del dolor y mejorar la CVRS. Por otra parte, el hecho de contar con un medicamento como el ácido zoledrónico de producción nacional con un costo aceptable para las instituciones de salud, hacen que este tipo de estrategia terapéutica pueda ser sostenible en el tiempo con los beneficios que se han descrito anteriormente.

A pesar de que este estudio haya sido realizado en una institución (monocéntrico) y cuente con un número pequeño de casos, los cuales constituyen *per se*, limitaciones propias del trabajo, no creemos que afecten las conclusiones del mismo, y abren nuevas perspectivas para la realización de estudios futuros de combinación del AZ a las terapias existentes en esta y otras localizaciones de cáncer, así como estudios económicos que avalen la utilización de este bifosfonato como parte de la estrategia terapéutica en la atención de pacientes con MO secundarias a cáncer.

## Referencias bibliográficas

1. Huang JF, Shen J, Li X, Rengan R, Silvestris N, Wang M, et al. Incidence of patients with bone metastases at diagnosis of solid tumors in adults: a large population-based study. *Ann Transl Med.* 2020;8(7):482. DOI: <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2020.03.55>.
2. Balaji Z, Dhiyaneswaran S, Jerin Joy. Skeletal metastasis-an epidemiological study. *Indian J Surg Oncol.* 2018;9(1):46-51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s13193-017-706-6>.
3. Drudge-Coates L, Van Muilekom E, De la Torre-Montero JC, Leonard K, Van Oostwaard M, Niepel D, et al. Management of bone health in patients with

- cancer: a survey of specialist nurses. *Supportive Care in Cancer*. 2020;28:1151-62. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04858-2>.
4. Lang J, Zhao Q, He Y, Yu X. Bone turnover markers and novel biomarkers in lung cancer bone metastases, *Biomarkers*. 2018;23:518-26. DOI: <https://doi.org/10.1080/1354750X.2018.1463566>.
  5. Schmid-Alliana A, Schmid-Antomarchi H, Al-Sahlanee R, Lagadec P, Scimeca JC, Verron E, et al. Understanding the progression of bone metastases to identify novel therapeutic targets. *Rev Int J Mol Sci*. 2018;19:148 DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19010148>.
  6. Altorki NK, Markowitz GJ, Gao D, Port JL, Saxena A, Stiles B, et al. The lung microenvironment: an important regulator of tumour growth and metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2019;19(1):9-31. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0081-9>.
  7. Maeda K, Kobayashi Y, Koide M, Uehara Sh, Okamoto M, Ishihara A, et al. The regulation of bone metabolism and disorders by Wnt signaling. Review. *Int J Mol Sci*. 2019;20:5525. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20225525>.
  8. Zhao Q, Chang L, Yin X, Tang M, Guojing L, Xiang Ch, et al. Lung cancer cells derived circulating mir-21 promotes differentiation of monocytes into osteoclasts. *Onco Targets Ther*. 2020;13:2643-56. DOI: <https://doi.org/10.2147/OTT.S232876>.
  9. Zhang G. Bisphosphonates enhance antitumor effect of EGFR-TKIs in patients with advanced EGFR mutant NSCLC and bone metastases. *Sci Rep*. 2017;7:42979. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep42979>.
  10. Wang Sh, Niu X, Bao X, Wang Q, Shang J, Lu Sh, et al. The PI3K inhibitor buparlisib suppresses osteoclast formation and tumour cell growth in bone metastasis of lung cancer, as evidenced by multimodality molecular imaging. *Oncol Rep*. 2019;41:2636-46. DOI: <https://doi.org/10.3892/or.2019.7080>.
  11. Wang Z, Qiao D, Lu Y, Curtis D. Systematic literature review and network meta-analysis comparing bone-targeted agents for the prevention of skeletal-related events in cancer patients with bone metastasis. *Oncologist*. 2015;20(4):440-9. DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0328>.

12. Von Moos R, Body JJ, Egerdie B. Pain and analgesic use associated with skeletal-related events in patients with advanced cancer and bone metastases. *Support Care Cancer*. 2016;24(3):1327-37. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2908-1>.
13. Hussain A, Leeb RJ, Graff JN, Halabi S. The evolution and understanding of skeletal complication endpoints in clinical trials of tumors with metastasis to the bone. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;139:108-16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.04.020>.
14. [Lopez-Olivo](#) MA, [Shah](#) NA, [Pratt](#) G, [Risser](#) JM, [Symanski](#) E, [Suarez-Almazor](#) ME, et al. Bisphosphonates in the treatment of patients with lung cancer and metastatic bone disease: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2012;20:2985-98. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1563-z>.
15. Langer H. Skeletal morbidity in lung cancer patients with bone metastases: Demonstrating the need for early diagnosis and treatment with bisphosphonates. *Rev Lung Cancer*. 2010;67:4-11.
16. [Gdowski](#) AS, [Ranjan](#) A, [Vishwanatha](#) JK. Current concepts in bone metastasis, contemporary therapeutic strategies and ongoing clinical trials. *J Exper Clin Cancer Res*. 2017;36:108. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-017-0578-1>.
17. Mouelhi Y, Jouve E, Castelli C, Gentile S. ¿How is the minimal clinically important difference established in health-related quality of life instruments? Review of anchors and methods. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;18:136. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01344-w>.
18. Chow N. On behalf of the European Organization for Research Treatment of Cancer Quality of Life Group. International field testing of the reliability and validity of the EORTC QLQ-BM22 Module to assess health-related quality of life in patients with bone metastases. *Cancer*. 2012;118:1457-5. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.26410>.
19. Mendez LC, Raman S, Wan BA, da Silva JL, Moraes FY, Lima KM, et al. Quality of life in responders after palliative radiation therapy for painful bone metastases using EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BM22: results of a Brazilian

cohort. *Ann Palliat Med.* 2017; 6(Suppl 1):S65-S70. DOI:

<https://doi.org/10.21037/apm.2017.04.06>.

20. Raman S, Ding K, Chow E, Meyer RM, Nabid A, Chabot P, et al. Minimal clinically important differences in the EORTC QLQ-BM22 and EORTC QLQ-C15-PAL modules in patients with bone metastases undergoing palliative radiotherapy. *Qual Life Res.* 2016; 25(10): 2535-2541. DOI:

<https://doi.org/10.1007/s11136-016-1308-4>.

21. Hendriks LE, Hermans BC, Van den Beuken, Van Everdingen MH, Hochstenbag MM, Dingemans AM, et al. Effect of bisphosphonates, denosumab, and radioisotopes on bone pain and quality of life in patients with non-small cell lung cancer and bone metastases: a systematic review. *J Thoracic Oncol.* 2015;11(2):155-73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.10.001>.

22. Liao BC, Lin CC, Yang JC. Second and third-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small cell lung cancer. *Curr Opin Oncol.* 2015;27(2):94-101. DOI:

<https://doi.org/10.1097/cco.000000000000164>.

23. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;376:629-40. DOI:

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612674>.

24. Koufopoulou C, Mosa E, Charalampaki N, Nikolaou M, Tsoukalas N, Nixon I, et al. Evaluation of quality of life outcomes following palliative radiotherapy in bone metastases: A literature review. *J Buon.* 2019;24(5):1747-60.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### Contribuciones de los autores

*Iván Ramón Concepción:* Idea original, recolección de datos, análisis estadístico, preparación y aprobación del artículo final.

*Jorge Luis Soriano García:* Idea original, recolección de datos, análisis estadístico, preparación y aprobación del artículo final.

*Dunia Morales Morgado:* Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.

*Mayté Lima Pérez:* Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.

*Noyde Batista Albuerne:* Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.

*Vilma Fleites Calvo:* Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.

*Masiel González Meiso:* Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.