ARTÍCULO DE REVISIÓN

Rehabilitación del paciente con enfermedad ósea metastásica: Un desafío

Rehabilitation of the patient with bone metastases: A challenge

Miguel Mauricio Moreno Capacho, Yudi Milena Rodríguez Mojica

RESUMEN

La enfermedad ósea metastásica es una condición que frecuentemente impacta de forma negativa la funcionalidad y calidad de vida de los pacientes con cáncer, por lo cual esta condición se convierte en un desafío para el grupo oncológico tratante y de soporte; en especial para los especialistas en rehabilitación, quienes deben buscar un equilibrio entre los riesgos de aparición de eventos adversos a causa de sus intervenciones y la preservación de la funcionalidad. El objetivo de esta revisión es dar a conocer las principales pautas sobre el diagnóstico clínico, el diagnóstico imagenológico, los fundamentos del tratamiento quirúrgico y las opciones en rehabilitación, para que el especialista pueda tomar las mejores decisiones de tratamiento y establecer objetivos de rehabilitación eficientes en los pacientes con enfermedad ósea metastásica.

Palabras clave: metástasis de las neoplasias, hueso, rehabilitación.

ABSTRACT

The bone metastases is a condition that often impresses of negative form the functionality and quality of life of the patients with cancer, for which dealer turns this condition into a challenge for the oncological group and of support; especially for the specialists in rehabilitation, who must look for a balance between the risks of appearance of adverse events because of its interventions and the preservation of the functionality. The object of this review is to announce the main rules on the clinical diagnosis, the imaging diagnosis, the essentials of the surgical treatment and the options in rehabilitation, so that the specialist could take the best decisions of treatment and establish efficient rehabilitation targets in the patients with bone metastases.

Key words: neoplasm metastasis, bone, rehabilitation.

Recibido:
23 de febrero de 2016.

Aceptado:
17 de mayo de 2016.

Autores:
Miguel Mauricio Moreno Capacho,
Médico Especialista en Medicina
Física y Rehabilitación,
Coordinador del Servicio de
Rehabilitación Oncológica del
Instituto Nacional de Cancerología
E.S.E.

Yudi Milena Rodríguez Mojica
MD. Especialista en Medicina Física
y Rehabilitación

Correspondencia:
mmorenoca@cancer.gov.co

Conflictos de interés:
Ninguno.

INTRODUCCIÓN

En estudios *post mortem* de pacientes con cáncer se ha encontrado presencia de metástasis óseas entre el 70 y el 85% de las autopsias; siendo el tejido óseo el tercer lugar de metástasis después del pulmón y el hígado^{1,2}. Las metástasis óseas son una complicación derivada en un 73% de los pacientes con cáncer de mama, 68% de próstata, 42% de tiroides, 35% de riñón, 36% de pulmón, 5% del tracto gastrointestinal. Esta condición constituye un problema clínico de gran envergadura, puesto que las neoplasias de mama, próstata y pulmón representan aproximadamente el 45% de todos los tipos de cáncer con riesgo de provocar enfermedad ósea metastásica en cualquier localización^{2,5,6,7}. Las lesiones esqueléticas pueden ser la primera manifestación de una patología neoplásica no diagnosticada, con una frecuencia que puede variar entre el 25 y el 30%, siendo el adenocarcinoma el principal tipo histológico causante de metástasis óseas, en el 70% de todos los casos^{1,3,4}.

Las lesiones óseas se suelen clasificar radiológicamente como osteolíticas, cuando se produce una destrucción ósea por acción de los osteoclastos (ejemplo: cáncer de mama). O pueden ser osteoblásticas; estas lesiones se caracterizan por la presencia de esclerosis originada por neoformación ósea y se presentan más en los casos de metástasis; por ejemplo, en el cáncer de próstata. Sin embargo, la mayoría de las metástasis óseas presentan un patrón mixto¹.

El paciente con enfermedad ósea metastásica es a menudo un reto para los equipos de rehabilitación, desafío que es exigido por la búsqueda de mantener un equilibrio entre la conservación, la recuperación, la compensación o la sustitución de funciones y el uso de estrategias seguras que no aumenten el riesgo de eventos óseos adversos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la enfermedad ósea metastásica es principalmente clínico y se

origina de la sospecha que se tiene en el momento de la evaluación del paciente; asimismo la valoración imagenológica ayuda a caracterizar la lesión, en aspectos como el tipo (lítica o blástica), su localización y extensión. A continuación, se describirán los aspectos más relevantes para tener en cuenta en el diagnóstico:

Presentación clínica

Dolor: Es el síntoma más frecuente en las lesiones óseas, ya sean líticas o blásticas; se produce por varios mecanismos fisiopatológicos que incluyen la producción de citoquinas, factores de crecimiento tumoral, endotelinas, estimulación de canales iónicos o infiltración directa de estructuras nerviosas^{1,2,8}. El dolor puede tener características somáticas, que se exacerban con el movimiento (dolor incidental) y suelen asociarse a la pérdida de tejido óseo en las lesiones de patrón lítico; el dolor de características neuropáticas puede ser un dolor secundario originado por afección de estructuras nerviosas. No se ha encontrado correlación de la severidad del dolor con el tipo de tumor, la localización, el número o las dimensiones de las metástasis; el dolor evoluciona gradualmente, haciéndose más agudo, interfiriendo con el patrón del sueño. Los sitios comunes de compromiso metastásico asociados con el dolor son la base del cráneo (en asociación con parálisis de los nervios craneales, neuralgias, y dolor de cabeza), las metástasis vertebrales (con producción de cervicalgia, dorsalgias o lumbalgia con o sin complicaciones neurológicas secundarias a la extensión epidural) y lesiones de la pelvis y el fémur (a menudo asociada con la inestabilidad mecánica y dolor incidental). Entre el 50% y el 80% de los síndromes dolorosos secundarios a metástasis óseas responden a la radioterapia^{1,9}.

Hipercalcemia: Esta manifestación se da a menudo en las metástasis óseas de los pacientes con mieloma múltiple, cáncer de mama, de pulmón y cáncer renal, en la mayoría de los casos se origina por la destrucción de la matriz ósea y es causa de lesiones osteolíticas en el 80% de los casos. Los síntomas suelen aparecer con

valores de calcio séricos mayores a 3 mmol/l y existe una correlación entre su severidad y valores más altos; los síntomas más comunes incluyen fatiga, náuseas, vómitos, anorexia, estreñimiento, deshidratación y trastornos confusionales^{1,10}.

Fractura patológica: Una fractura patológica puede ocurrir en el 9,5% de los pacientes con enfermedad ósea metastásica y la probabilidad aumenta con la duración del compromiso óseo; incluso, puede ser, en algunos casos, el primer signo para identificación de una neoplasia o progresión ósea de la misma¹¹. Las fracturas patológicas se inician con la destrucción del hueso cortical, que ocasiona una disminución de la capacidad de soporte de peso del tejido óseo; posteriormente, hay una disrupción trabecular, seguida por aparición de microfracturas; y, por último, se genera la pérdida de la integridad ósea. Las fracturas pueden ser producto de traumas de baja energía y se producen con mayor frecuencia en las costillas y en las vértebras; en los huesos largos los lugares con mayor compromiso son el acetábulo, la pelvis, el fémur y el húmero^{2,11,12}.

Inestabilidad espinal con compresión medular: La columna vertebral es un lugar frecuente de localización de lesiones óseas de origen metastásico, produciéndose inestabilidad espinal y alteraciones neurológicas. El dolor en los pacientes con metástasis óseas es causado en un 10% de los casos por inestabilidad de la columna; suele ser de características mecánicas, de alta intensidad, que se alivia con el reposo y la inmovilidad². La compresión medular es una complicación grave, que requiere de manejo rápido con el fin de disminuir el impacto del déficit neurológico; se estima que alrededor de 20.000 personas anualmente en EUA desarrollan compresión medular, teniendo una incidencia de 5-14% en los pacientes con cáncer¹³; los síntomas neurológicos más predominantes son la debilidad (76-86%), déficit sensoriales (51-80%), alteración de control de esfínteres (61%) y disfunción autonómica (40-64%); sin embargo, en el estadio inicial de la compresión medular el déficit neurológico puede no ser tan

claro e iniciarse con alteraciones difusas referidas, como variaciones en la marcha no tan notorias, como tropiezos o alteraciones sensitivas difusas; si persiste, la compresión medular puede llevar a la pérdida de la capacidad de deambulación y producir un deterioro en la calidad de vida^{14,15}.

Los factores que permiten definir un pronóstico funcional son el diagnóstico precoz, la terapia oportuna con dosis altas de corticosteroides y la evaluación rápida con una remisión urgente del paciente a la entidad de salud especializada para su descompresión y estabilización espinal, donde el tiempo es un factor predictor importante para la recuperación neurológica además de las características clínicas del déficit. Si no se alivia la compresión medular en un plazo de 24 a 48 horas, se podrá tener una importante pérdida funcional^{2,16}.

Diagnóstico imagenológico

Las imágenes diagnósticas son importantes en el diagnóstico, la evaluación de extensión de la metástasis, la planificación del tratamiento y el seguimiento de la enfermedad ósea metastásica; existen numerosas técnicas disponibles, las cuales se describen a continuación:

Radiografía simple: Es la técnica más antigua, de más fácil acceso y de menor costo, en donde se pueden reconocer los tipos de lesión metastásica tanto líticas como blásticas. Para identificar una lesión osteolítica en una radiografía simple, debe ocurrir una pérdida del 30% al 50% de la densidad ósea; o en el caso de metástasis vertebral el colapso del cuerpo vertebral se observa después de que la mitad de la altura está comprometida^{17,18}; por consiguiente, es considerada una técnica con baja sensibilidad en metástasis tempranas o pequeñas, pero que puede dar gran información para evaluar la destrucción cortical por el cáncer y predecir el riesgo de fractura¹⁹.

Tomografía: En comparación con la radiografía simple, la tomografía tiene una mayor sensibilidad (74%) y especificidad (56%); sin

embargo, existen lesiones avanzadas que destruyen el hueso esponjoso que pueden no ser visibles con esta herramienta. Dentro de las utilidades de la tomografía se destaca la capacidad para identificar alteraciones del tejido blando adyacente a la lesión metastásica y su utilidad para guiar la toma de la biopsia^{6,19,29}.

Resonancia magnética: Esta prueba diagnóstica tiene una alta sensibilidad (82-100%) y especificidad (73-100%) para la identificación de metástasis óseas, facilitando el diagnóstico de lesiones tempranas. Se debe recordar que las metástasis vertebrales afectan con mayor frecuencia el segmento torácico (60-80%), seguido por el lumbar (15-30%) y el cervical (<10%); por esta razón, ante la sospecha se sugiere evaluar el eje axial en todos sus segmentos²¹.

Gammagrafía ósea: Es útil en la detección de cualquier tipo de metástasis ósea (blástica o lítica), aunque es especialmente sensible para detectar metástasis osteoblásticas. Las técnicas de medicina nuclear evalúan cuantitativamente la función de las células óseas o tumorales. La sensibilidad global de esta herramienta diagnóstica está entre un 62% y el 100 % con una especificidad entre el 78% y el 100 %; se pueden encontrar falsos positivos como lesiones de origen benigno, tales como traumatismos, inflamación, osteoporosis y enfermedades óseas metabólicas²². La gammagrafía ósea en el diagnóstico inicial de enfermedad ósea metastásica se presenta como una herramienta de rastreo para la evaluación corporal y tiene utilidad para el seguimiento de la respuesta al tratamiento oncológico; sin embargo, demuestra un menor rendimiento en el diagnóstico al compararla con la resonancia nuclear magnética²³.

PREDICCIÓN DEL MANEJO QUIRÚRGICO Y RADIOTERAPÉUTICO

Para el abordaje de la enfermedad ósea metastásica, se han desarrollado herramientas que permiten orientar las intervenciones específicas en oncología, para un manejo conservador

o quirúrgico (estabilización o resección), según el segmento o área comprometida.

Metástasis en huesos largos

Los primeros esfuerzos para predecir el riesgo de una fractura inminente en presencia de metástasis óseas se desarrollaron hacia el año de 1960, aunque fue hasta 1989 cuando Hilton Mirels propuso un sistema de clasificación práctico, reproducible y preciso para predecir el riesgo de fractura patológica²⁴. Se definió un sistema de puntuación basado en cuatro características: el sitio de la lesión, la naturaleza de la lesión, el tamaño de la lesión y la presencia de dolor; a todas las características se les asignaron puntuaciones progresivas que van desde 1 a 3, como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Escala de Mirels²⁵

Puntuación	1	2	3
Localización	Miembros superiores	Miembros inferiores	Región trocantérica
Tamaño	< de 1/3	De 1/3 a 2/3	>2/3
Naturaleza	Blástica	Mixta	Lítica
Dolor	Leve	Moderado	Incapacitante

≤ 7: Radioterapia y observación, 8: A juicio clínico, ≥ 9: Fijación profiláctica.

Dentro de los sitios de lesión, el mayor puntaje se le asigna a las lesiones que comprometen la región peritrocantérica, debido a que es un área de alta posibilidad de fractura. La naturaleza de la lesión considera los tres patrones de metástasis; en la investigación de Mirels, las tasas de fractura se daban en un 0% en lesiones blásticas, 32% en lesiones de patrón mixto y 48% en lesiones líticas.

El tamaño de la lesión se expresa como la fracción del espesor cortical que es dañada por la metástasis ósea; en los estudios originales, la tasa de fractura patológica fue del 0% para las lesiones de menos de 1/3 del tamaño de la corteza, 5% para las lesiones entre 1/3 y 2/3 del tamaño de la corteza y 81% para las lesiones que ocupan más de 2/3 de la corteza. El dolor es la única variable subjetiva en este sistema de

clasificación, la tasa de fractura fue solo del 10% de los pacientes con dolor leve a moderado; sin embargo, todos los pacientes con dolor funcional progresaron a una fractura²⁵. Sobre la base de una valoración global, se da una recomendación a favor o en contra de una fijación profiláctica; de acuerdo con la recomendación del Dr. Mirels, la fijación profiláctica está indicada en una puntuación mayor o igual a 9, en donde el riesgo de fractura es más del 33%; una puntuación total de 8 presenta un dilema clínico, en donde la probabilidad de fractura es solo el 15% y Mirels recomendó el uso del juicio clínico para considerar la fijación profiláctica^{24,25}. La sensibilidad global de este

sistema de clasificación es del 91%, con una especificidad del 35%²⁶.

Metástasis vertebrales

Se han desarrollado sistemas de clasificación que integran datos clínicos, oncológicos e imagenológicos, que permiten predecir la inestabilidad a nivel del esqueleto axial, con el fin de dar al profesional de la salud criterios para la toma de decisión terapéutica; uno de estos sistemas es el SINS (Spinal Instability Neoplastic Score)²⁷ desarrollado en el 2010, el cual incluye 6 categorías (tabla 2): localización del tumor, presencia de dolor, patrón de lesión

Tabla 2. SINS (Spinal Instability Neoplastic Score) ⁽²⁷⁾

Localización	Puntuación
Unión segmentos (Occipucio-C2, C7-T2, T11-L1, L5-S1)	3
Columna móvil (C3-C6, L2-L4)	2
Semirrígido (T3-T10)	1
Rígido (S2-S5)	0
Existe alivio del dolor con el decúbito y/o se produce dolor axial con el movimiento o actividades de carga	
Sí	3
No	1
Lesión libre de dolor	0
Tipo de lesión	
Lítica	2
Mixta	1
Blástica	0
Alineación espinal (radiografía)	
Presencia de subluxación/traslación	4
Nueva deformidad (cifosis/escoliosis)	2
Alineación normal	0
Colapso del cuerpo vertebral	
>50% de colapso	3
<50% de colapso	2
No colapso con > 50% cuerpo involucrado	1
Ninguna de las anteriores	0
Lesión de elementos vertebrales posterolaterales (facetas, pedículo, fractura de la unión costovertebral o reemplazo por tumor)	
Bilateral	3
Unilateral	1
Ninguno	0

Puntuación: 0-6: Estabilidad; 7-18: Manejo quirúrgico

ósea, alineación de la columna, grado de colapso del cuerpo vertebral y alteración de elementos posterolaterales. El valor global mínimo es 0 y el máximo es 18; Fisher propone que puntuaciones entre 0 y 6 denotan estabilidad vertebral, puntajes entre 7 y 12 son la franja gris en donde no se puede determinar inestabilidad, y resultados mayores a 13 determinan inestabilidad franca; la sugerencia de los autores es indicar manejo quirúrgico con puntuaciones entre 7 y 18^{27,28}.

Se ha propuesto otro tipo de escalas como la del grupo del Dr. Tokuhashi²⁹, que fue desarrollada en 1990, en donde se unieron seis

variables que en conjunto impactan en la sobrevida de los pacientes con metástasis vertebrales; las categorías que se evalúan son: estado funcional (con escala de Karnofsky), número de metástasis óseas extraespinales, número de metástasis espinales, tumor primario, grado de compresión medular; el valor mínimo de calificación de 0 que denota un peor pronóstico y la máxima calificación de 15 que corresponde a un mejor pronóstico (tabla 3). En los pacientes con una puntuación total de 8 o menos (con una supervivencia prevista de menos de 6 meses) se indicó tratamiento conservador o paliativo, en pacientes con puntajes totales de 12 o más (con una supervivencia predicha ma-

Tabla 3. Escala de Tokuhashi ⁽²⁹⁾

Condición general (Karnofsky)	Puntuación
Pobre (10%-40%)	0
Moderada (50%-70%)	1
Bueno (80%-100%)	2
Número de metástasis óseas extravertebrales	
≥3	0
1 a 2	1
0	2
Número de metástasis vertebrales	
≥3	0
1 a 2	1
0	2
Metástasis órganos internos	
Resecables	0
Irresecable	1
No hay metástasis	2
Tumor primario	
Pulmón, osteosarcoma, estómago, vejiga, esófago, páncreas	0
Hígado, vesícula biliar, desconocido	1
Otros	2
Riñón, útero	3
Recto	4
Tiroides, seno, próstata, tumor carcinoide	5
Parálisis (Escala de Frankel)	
Completa (Frankel A, B)	0
Incompleta (Frankel C, D)	1
Ninguna (Frankel E)	0

Criterios de pronóstico: puntaje total 0-8=<6 meses; 9-11==6 meses; 12-15=≥1 año

yor a un año) se recomienda realizar procedimientos excisionales; existe una categoría de sobrevida intermedia (entre 6 y 12 meses) en los pacientes con puntuación total de 9 a 11, para la cual se sugiere tratamiento paliativo, rara vez se indican procedimientos excisionales (excepto lesiones únicas, sin metástasis a órganos internos).

Se han realizado varios estudios para evaluar la correlación entre la puntuación de pronóstico y la supervivencia real de esta escala, en donde se ha encontrado una tasa de coherencia entre el pronóstico predicho y real de supervivencia de 86,4 %. De esta manera, el sistema de puntuación de Tokuhashi es una herramienta útil para la evaluación del pronóstico de los pacientes en los que se está considerando la cirugía^{30,32}.

Existe otro tipo de escalas que ayudan a la toma de decisiones de manejo quirúrgico, como la desarrollada por Harrington en 1986, en donde utiliza un sistema simple de 5 puntos que se basa en el grado de inestabilidad vertebral y compromiso neurológico; sin embargo, existen críticas a este sistema de clasificación que, por su simplicidad, puede agrupar en la misma categoría pacientes con diferentes pronósticos. Tomita y colaboradores propusieron un sistema de calificación que evalúa tres factores: la tasa de crecimiento del tumor primario, número de metástasis óseas y viscerales; la puntuación total se encuentra en un rango de 2 a 10, siendo el menor valor mejor pronóstico³². Se han desarrollado estudios que comparan la eficiencia entre las escalas; así, el trabajo de Zou y colaboradores³³ encontró que la puntuación Tokuhashi era mejor para predecir la supervivencia a corto plazo, mientras que la puntuación Tomita era más útil para las predicciones de supervivencia a largo plazo.

Radioterapia: Es una intervención utilizada en el tratamiento de las metástasis óseas, para el alivio del dolor, la disminución del tamaño tumoral, la prevención de la mortalidad y la progresión de la enfermedad; se han demostrado tasas de respuesta entre el 50% y 80% en el

control del dolor, el cual puede iniciar tan rápido como a las 48 horas, pero por lo general se logrará a la tercera o cuarta semana de inicio de radioterapia^{34,35}. El efecto en cuanto a la disminución de secuelas neurológicas o mejoría de funcionalidad en los casos de compresión medular está determinado por factores pronósticos como el tipo histológico del cáncer, el tiempo de instauración de síntomas neurológicos y la funcionalidad previa^{13,16}. Rades y colaboradores³⁶ encontraron mejoría de síntomas motores en el 86% de los pacientes que recibieron radioterapia con síntomas progresivos en más de 14 días y solo se reportó una mejoría en 10% de los pacientes que desarrollaron sus síntomas antes de 7 días; con lo cual se concluyó que el resultado funcional es significativamente mejor con un desarrollo más lento de los déficits motores antes de la radioterapia. En pacientes que preservan la deambulación antes de la radioterapia, aproximadamente el 80% mantendrán la marcha; en los pacientes sin marcha entre el 16% y el 47% recuperarán diferentes grados de funcionalidad posterior a la intervención radioterápica; y para los pacientes con plejía, los resultados publicados oscilan entre el 0% y el 14% de respuestas^{13,37}. Generalmente la radioterapia externa convencional en dosis única o fraccionada es la más utilizada en metástasis vertebrales, como coadyuvante de manejo quirúrgico; sin embargo, nuevas técnicas como la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) o radioterapia corporal estereotáctica se están aplicando con resultados más favorecedores³⁸⁻⁴⁰.

PROCESO DE REHABILITACIÓN

Los pacientes con enfermedad ósea metastásica se benefician de intervenciones de rehabilitación para el manejo de fracturas patológicas y después de cirugías de estabilización. Se han publicado tasas de inmovilidad (postración en cama o silla de ruedas), que van desde el 6% al 50%; también se ha demostrado buenos resultados funcionales con la instauración de programas tempranos de rehabilitación¹²; se considera que estas inter-

venciones se deben iniciar una vez que las complicaciones agudas como la hipercalcemia y el síndrome de compresión medular hayan sido tratadas adecuadamente.

De una forma genérica, las estrategias en rehabilitación están dirigidas a entrenar al paciente para utilizar la función residual o desarrollar técnicas compensatorias, capacitarlo en el uso de equipos de tecnología de asistencia y educar tanto al paciente como a la familia para ayudarles a adaptarse a sus nuevas condiciones; el alcance de estas metas pueden implicar riesgo de eventos óseos adversos, por tal motivo el rehabilitador debe realizar una evaluación y monitorización en los pacientes con enfermedad ósea metastásica⁴¹.

De acuerdo con la información descrita en párrafos anteriores, se pueden definir a *grosso modo* los objetivos para intervención terapéutica desde Rehabilitación Oncológica:

- Modular el dolor.
- Reducir el riesgo de eventos óseos adversos (estabilizar segmento corporal, reducir riesgo de caídas, proteger área quirúrgica).
- Facilitar la recuperación de la independencia funcional modificada (autocuidado, movilidad).
- Educar sobre el manejo del paciente con enfermedad ósea metastásica.

MODULAR EL DOLOR

El control del dolor en los pacientes con enfermedad ósea metastásica incluye medidas farmacológicas y no farmacológicas, las cuales van de la mano del tratamiento quirúrgico o radioterapéutico.

Medidas farmacológicas

Bifosfonatos: Son eficaces en el alivio del dolor y la disminución de las complicaciones aso-

ciadas a las metástasis óseas (fracturas, necesidad de radioterapia e hipercalcemia); su eficiencia sobre el dolor no depende de la naturaleza o tipo de tumor; la duración del tratamiento tiene que ser de al menos seis meses, para observar resultados⁴².

Analgésicos opioides y neuromoduladores: Mejoran y controlan el dolor en el 80% de los pacientes con cáncer avanzado. Cuando exista presencia de dolor neuropático se debe adicionar al manejo fármacos adyuvantes como anticonvulsivantes, inhibidores de la recaptación de la serotonina y noradrenalina, anestésicos locales; siempre se deben evaluar los efectos secundarios de estos medicamentos y realizar el manejo sintomático de los mismos⁹.

Medidas NO farmacológicas

Equivalentes a los medios físicos que pueden contribuir en la modulación del dolor, reduciendo la necesidad de medicación analgésica y sus efectos secundarios. A continuación se describen las diferentes modalidades que se pueden aplicar⁴³:

Calor: El uso del calor en pacientes con cáncer es controvertido. Algunos autores refieren que este tipo de estímulos puede aumentar el crecimiento tumoral y la diseminación metastásica; otros investigadores refieren que hay disminución del dolor sin eventos adversos; en las guías de práctica clínica AHCPR (Agency for Health Care Policy and Research)⁴⁴ para el manejo del dolor oncológico concluyeron que ante la ausencia de evidencia que contraindique claramente el uso de esta técnica, el calor superficial puede ser utilizado como método de control del dolor en pacientes oncológicos, teniendo precaución en los pacientes con deterioro cognitivo o con alteración de la sensibilidad. Adicionalmente se recomienda que técnicas de calor profundo (como ultrasonido, microondas) se utilicen con precaución en pacientes con cáncer activo, no aplicar directamente en sitios de cáncer o metástasis, o en zonas en donde se ha realizado radioterapia recientemente.

Crioterapia: Es una técnica en la cual se ha encontrado control de dolor, aunque de manera transitoria; no se han descrito eventos adversos en los pacientes con metástasis óseas, pero se debe tener precaución en el uso sobre áreas insensibles, irradiadas o con alteración de la circulación⁴³.

Masaje: Con el uso de esta técnica en pacientes oncológicos, se ha reportado una reducción y control del dolor de 66%. El masaje es una de las más populares modalidades complementarias en los pacientes con cáncer; estudios indican que entre el 11% y 53% de los pacientes lo han usado y actualmente se incluyen en guías de cuidado paliativo en pacientes con cáncer⁴⁵. En cuanto al uso de este tipo de modalidad terapéutica en pacientes con metástasis óseas, se encuentra que es una técnica segura y se sugiere realizar técnicas de baja presión, evaluar calidad de la piel, evitando realizar en condiciones en donde se encuentre radiodermatitis, laceraciones o escoriaciones⁴⁵.

Estimulación eléctrica transcutánea (TENS): Los síndromes dolorosos causados por lesiones nerviosas, dolor posquirúrgico o el dolor incidental son los que mayor respuesta tienen con el TENS en pacientes con metástasis óseas. Las complicaciones con esta modalidad terapéutica son raras; los problemas reportados son generados por irritación, quemaduras o alergias dérmicas, por lo cual se debe tener precaución con la calidad de la piel, la técnica en la colocación de electrodos y el uso de gel. Esta técnica puede tener gran utilidad en el control de dolor en el contexto del paciente paliativo; sin embargo, en la literatura no se encuentra el suficiente número de estudios⁴⁶.

Acupuntura: Tiene el potencial de proporcionar una analgesia sostenida y de ser un complemento al manejo farmacológico convencional; estudios en pacientes con metástasis ósea han mostrado beneficio en la modulación del dolor, especialmente en el dolor irruptivo. Sin embargo, la acupuntura está contraindicada cuando existe inestabilidad axial, debido al efecto de relajación que puede producir en la

musculatura paravertebral: el espasmo muscular tiene una función protectora en la columna vertebral inestable; al reducirlo, esta se puede colapsar⁴⁷. La acupuntura es una técnica relativamente libre de efectos secundarios. Dos grandes revisiones sistemáticas con un total de 66.000 pacientes no reportaron eventos adversos graves y solo algunos leves, tales como desmayos^{48,49}.

REDUCIR RIESGO DE EVENTOS ÓSEOS ADVERSOS

Estabilización segmentaria

Movilización: Es importante tener en cuenta algunas consideraciones para la realización de este tipo de intervención, que son:

- ¿Se trata de un manejo posquirúrgico (tipo de fijación o artroplastia) o un manejo posterior a radioterapia o los dos?
- ¿Cuál es el segmento comprometido? (esqueleto apendicular o axial, tren superior o inferior, dominancia)
- ¿Existe riesgo de fractura de este y otros segmentos óseos?

La cadera es un sitio frecuente de fractura patológica y generalmente requiere una fijación quirúrgica. Dentro del manejo posoperatorio se ha encontrado beneficio de la movilización temprana, realizando énfasis en mantenimiento mioarticular de rodilla y cadera contralateral; la carga de peso corporal sobre el lado contralateral al procedimiento se puede iniciar a tolerancia en el primer día posoperatorio y dicha carga de peso debe ser protegida en el lado del procedimiento quirúrgico, es decir, mediante el uso de dispositivos de asistencia para la marcha que permitan un aumento de la base de sustentación: en este caso equivale al uso de caminador de cuatro puntos de apoyo fijos. Es importante la evaluación de las condiciones estructurales óseas de miembros superiores, puesto que este tipo de dispositivos transferirán

peso a segmentos que no están diseñados para este tipo de sollicitaciones y se debe descartar riesgo de fractura. En caso que los trocánteres y la musculatura adjunta estén afectados, la cadera se vuelve inestable, por lo cual el programa posoperatorio debe ser más conservador; los pacientes sometidos a este procedimiento deben seguir las recomendaciones posoperatorias, que incluyen evitar la flexión de la cadera mayor de 90 grados, la aducción y la rotación interna durante los primeros 3 meses^{50,51}.

En los miembros superiores las lesiones pueden inmovilizarse con cabestrillo antes de la radioterapia o el manejo quirúrgico. Frecuentemente las lesiones están localizadas en el húmero; por consiguiente, los posibles procedimientos quirúrgicos pueden corresponder a colocación de clavo endomedular, artroplastia, colocación de endoprótesis; una vez se realice el procedimiento, a partir del primer día posoperatorio se deben iniciar ejercicios activos para mantener los rangos de movilidad de los segmentos distales al procedimiento, y en el tercer a cuarto día ejercicios activos-asistidos para el segmento intervenido, teniendo en cuenta manejar arcos de movilidad a tolerancia que favorezcan el desarrollo de patrones motores funcionales, considerando los criterios de seguridad y las restricciones en algunos rangos de movilidad articular como la flexión no mayor a 120 grados y 75 grados de abducción durante el primer mes posoperatorio. Es necesaria la evaluación por parte de terapeuta ocupacional con el fin de incentivar la funcionalidad de los patrones integrales versus la consideración del cambio de dominancia que facilitará la recuperación de destrezas en el autocuidado^{50,51}.

Cuando las lesiones están localizadas en esqueleto axial, es importante evaluar si:

- Es una lesión única o múltiple; a qué nivel o niveles se localiza.
- Existen criterios de inestabilidad de la columna vertebral potencialmente manejables de forma conservadora.

- Cuál es el estado nutricional del paciente y la contextura física del mismo.
- Si se considera manejo ortésico de tronco se deben examinar los puntos de apoyo de estos dispositivos que no sean sintomáticos de dolor, posible compromiso metastásico.

Ejercicio: Con el objetivo de aliviar el dolor y mantener la funcionalidad, se han utilizado programas de estabilización segmentaria en patologías que afectan el esqueleto axial. La utilización de estas técnicas en pacientes con metástasis óseas generan temor de aumentar el riesgo de eventos óseos; se ha encontrado estudios en los cuales demuestran que el entrenamiento con ejercicios isométricos y resistencia de músculos paravertebrales y abdominales producían una evidente y significativa reducción del dolor después de seis meses⁵²; existen estudios que sugieren que programas individualizados, apropiadamente diseñados y supervisados, pueden ser seguros y bien tolerados por los pacientes con enfermedad ósea metastásica y adicionalmente pueden mejorar la función física, los niveles de actividad y el aumento de masa muscular⁵³. Los programas de ejercicio para los pacientes con metástasis óseas deben ser diseñados y ejecutados con una cuidadosa evaluación, considerando la ubicación, la gravedad de las lesiones óseas y comorbilidades asociadas y así se podrá tener un impacto positivo sobre la enfermedad, retrasando (o potencialmente previniendo) complicaciones óseas, caídas y el declive funcional⁵⁴.

Manejo ortésico: Algunas veces se recomiendan inmovilización o restricción de movimiento en episodios agudos de dolor, para estabilizar fracturas cuando la cirugía no es una opción o se ha programado para una fecha posterior, durante radioterapia, después de descompresión y estabilización quirúrgica. Por esto las ortesis son una opción terapéutica; el objetivo es aliviar el dolor, proteger el segmento óseo aprovechando los tejidos blandos circundantes, restringir movimientos de riesgo o direccionar

los vectores de fuerza sobre el segmento comprometido por la metástasis o intervenido quirúrgicamente, buscando disminuir riesgo de fracturas y déficit neurológico^{12,43,55}.

Disminución del riesgo de caída

Dentro de las intervenciones más eficaces para prevenir las caídas de los pacientes, se describen las modificaciones del hogar, que incluyen la adaptación de barras en el baño (cerca al inodoro y ducha), pasamanos en escaleras, eliminación de objetos peligrosos (tapetes, desorden), uso de alfombras antideslizantes y adecuada iluminación⁵⁶. Estas recomendaciones suelen ser más efectivas cuando son realizadas por terapeutas ocupacionales; en un metaanálisis se reportó una reducción de caídas en el hogar de 21% en población en general y un 39% en población de alto riesgo, cuando estas sugerencias se habían hecho por servicios especializados⁵⁷.

RECUPERACIÓN DE INDEPENDENCIA FUNCIONAL

Las deficiencias en la función de los miembros superiores, secundarias a dolor, procedimientos quirúrgicos o inmovilizaciones, dificultan funciones básicas y de la vida diaria como comer, vestirse, realización del aseo, entre otras; asimismo las alteraciones funcionales en los miembros inferiores pueden impedir la realización de transferencias, adopción o mantenimiento de posturas; por lo que herramientas o adaptaciones del entorno pueden ayudar a los pacientes a lograr sus tareas diarias. Cuando el declive funcional lleva a los pacientes a una dependencia grave o total, la carga de la realización de las actividades básicas cotidianas recae en los cuidadores; entonces el papel de la terapia ocupacional es de gran importancia, para la evaluación del domicilio, la modificación de barreras arquitectónicas y el entrenamiento de los cuidadores para las movilizaciones y adopción de adecuadas posturas, que disminuyan el riesgo de eventos óseos adversos y la fatiga del cuidador⁵⁸.

CONCLUSIONES

El enfoque de un programa de rehabilitación para un paciente con enfermedad ósea metastásica, efectivamente, es un reto; se debe basar en objetivos a corto, mediano y largo plazo; esta temporalidad de los mismos será definida a partir de las siguientes fases:

- Conocimiento del diagnóstico oncológico.
- Estadio de la enfermedad oncológica (el compromiso óseo se interpreta como un comportamiento agresivo de la enfermedad de base y progresión de la misma).
- Pronóstico estimado del comportamiento de la enfermedad desde el punto de vista oncológico.
- Conocimiento de tratamientos recibidos, que recibe o que se proponen desde oncología como alternativas de paliación.
- Conocimiento del estado funcional previo al diagnóstico de la enfermedad ósea metastásica (potencial de rehabilitación).
- Identificación del estado funcional actual, factores pronósticos de recuperación de funciones (utilidad de la clinimetría).
- Cumplimiento de criterios de seguridad para intervenciones desde Rehabilitación Oncológica.
- Identificación y priorización de principales problemas a tratar.
- Conocimiento de los deseos del paciente y/o familia frente a la condición de salud e intención de tratamiento.
- Conocimiento de la disponibilidad del recurso humano y tecnológico de acuerdo con la dinámica del sistema de salud
- Definición de estrategias terapéuticas en rehabilitación.

Después de cumplir cada una de las anteriores etapas se debe también definir la población blanco a quien van dirigidas las intervenciones, sea al paciente, la familia o el cuidador y el personal de salud.

REFERENCIAS

- Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res*. 2006; 12(20 Pt 2): 6243s-9s.
- Piccioli A, Maccauro G, Spinelli M, Biagini R, Rossi B. Bone metastases of unknown origin: epidemiology and principles of management. *J Orthopaed Traumatol*. 2015; 16(2): 81-6. DOI: 10.1007/s10195-015-0344-0.
- Hemminki K, Riihimäki M, Sundquist K, Hemminki A. Site-specific survival rates for cancer of unknown primary according to location of metastases. *Int J Cancer*. 2013; 133(1): 182-9. DOI: 10.1002/ijc.27988.
- Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco F. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer*. 2003; 39(14): 1990-2005.
- Singh V, Haseeb A, Alkubaisi A. Incidence and outcome of bone metastatic disease at University Malaya Medical Centre. *Singapore Med J*. 2014; 55(10): 539-46. DOI: 10.11622/smedj.2014138.
- Gralow J, Biermann J, Farooki A, Fornier M, Gagel R, Kumar R, et al. NCCN Task Force Report: Bone Health in Cancer Care. *JNCCN*. 2009; 7 (Suppl 3): S1-S36.
- Galasko C. The anatomy and pathways of skeletal metastases. En: Weiss L, Gilbert A, editors. *Bone metastases*. Boston: GKHall; 1981. p. 49-63.
- Front D. Bone metastases and bone pain in breast cancer. Are they closely associated?. *JAMA*. 1979; 242(16): 1747-8.
- Nakamura N, Takahashi O, Zenda S, Kawamori J, Ogita M, Onozawa M, et al. Neuropathic Pain Features in Patients with Bone Metastases. *J Clin Oncol*. 2016; 28(3): 204-8. DOI: 10.1016/j.clon.2015.10.007.
- Brada M, Rowley M, Grant D, Ashley S, Powles T. Hypercalcaemia in Patients with Disseminated Breast Cancer. *Acta Oncol*. 1990; 29(5): 577-80.
- Davids J. Diagnosis and Management of Pathologic Fractures. *J Pediatr Orthop*. 1994; 14(2): 263.
- Lin J. Bony Pathology in the Cancer Patient. *JWomensHealth*. 2002; 11(8): 691-702.
- Villar GS, Perez RA, Torres CJ, Mateos V. Compresión medular: aproximación multidisciplinar a una auténtica urgencia neuro-oncológica. *Rev Neurol*. 2013; 56: 43-52.
- Patchell R. Metastatic epidural spinal cord compression. *Eur J Cancer Suppl*. 2007; 5(5): 35-40.
- Hill M, Richards M, Gregory W, Smith P, Rubens R. Spinal cord compression in breast cancer: a review of 70 cases. *Br J Cancer*. 1993; 68(5): 969-73.
- Fattal C, Fabbro M, Gelis A, Bauchet L. Metastatic Paraplegia and Vital Prognosis: Perspectives and Limitations for Rehabilitation Care. Part 1. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011; 92(1): 125-33. DOI: 10.1016/j.apmr.2010.09.017.
- Hamaoka T, Madewell J, Podoloff D. Bone Imaging in Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2004; 22(14): 2942-53. DOI: 10.1200/jco.2004.08.181.
- Sutcliffe P, Connock M, Shyangdan D, Court R, Kandala N, Clarke A. A systematic review of evidence on malignant spinal metastases: natural history and technologies for identifying patients at high risk of vertebral fracture and spinal cord compression. *Health Technol Assess*. 2013; 17(42). DOI: 10.3310/hta17420.
- Gralow J, Biermann S, Farooki A, Fornier M, Gagel R, Kumar R, et al. NCCN Task Force Report: Bone Health in Cancer Care. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013; 11(Suppl 3): S1-S50.
- Redmond J, Spring D, Munderloh S, George C, Mansour R, Volk S. Spinal computed tomography scanning in the evaluation of metastatic disease. *Cancer*. 1984; 54(2): 253-8.

21. Avrahami E, Tadmor R, Dally O, Hadar H, Early MR. Demonstration of Spinal Metastases in Patients with Normal Radiographs and CT and Radionuclide Bone Scans. *J Comput Assist Tomogr.* 1989; 13(4): 598-602.
22. Martínez del Valle TM, Gutiérrez CA, Ortega LS, Jiménez HJ. Técnicas de imagen en el diagnóstico de metástasis óseas. *Rev Esp Med Nucl.* 2007; 26(4): 237-58.
23. O'Sullivan G. Imaging of bone metastasis: An update. *World J Radiol.* 2015; 7(8): 202. DOI: 10.4329/wjr.v7.i8.202.
24. Jawad M, Scully S. In Brief: Classifications in Brief: Mirels' Classification: Metastatic Disease in Long Bones and Impending Pathologic Fracture. *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468(10): 2825-7. DOI: 10.1007/s11999-010-1326-4.
25. Mirels H. Metastatic Disease in Long Bones. A Proposed Scoring System for Diagnosing Impending Pathologic Fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 1989; (249): 256-64.
26. Damron T, Morgan H, Prakash D, Grant W, Aronowitz J, Heiner J. Critical Evaluation of Mirel's: Rating System for Impending Pathologic Fractures. *Orthop Relat Res.* 2003; 415: S201-S207. DOI: 10.1097/01.blo.0000093842.72468.73.
27. Fisher C, DiPaola C, Ryken T, Bilsky M, Shaffrey C, Berven S, et al. A Novel Classification System for Spinal Instability in Neoplastic Disease. *Spine.* 2010; 35(22): E1221-E1229. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181e16ae2.
28. Joaquim A, Powers A, Laufer I, Bilsky M. An update in the management of spinal metastases. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2015; 73(9): 795-802. DOI: 10.1590/0004-282x20150099.
29. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Toriyama S, Kawano H, Ohsaka S. Scoring System for the Preoperative Evaluation of Metastatic Spine Tumor Prognosis. *Spine.* 1990; 15(11): 1110-3.
30. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Oda H, Oshima M, Ryu J. A Revised Scoring System for Preoperative Evaluation of Metastatic Spine Tumor Prognosis. *Spine.* 2005; 30(19): 2186-91. DOI: 10.1097/01.brs.0000180401.06919.a5.
31. Eap C, Tardieux E, Goasgen O, Bennis S, Mireau E, Delalande B, et al. Tokuhashi score and other prognostic factors in 260 patients with surgery for vertebral metastases. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2015; 101(4): 483-8. DOI: 10.1016/j.otsr.2015.03.007.
32. Choi D, Crockard A, Bunger C, Harms J, Kawahara N, Mazel C, et al. Review of metastatic spine tumour classification and indications for surgery: the consensus statement of the Global Spine Tumour Study Group. *Eur Spine J.* 2009; 19(2): 215-22. DOI: 10.1007/s00586-009-1252-x.
33. Zou XN, Grejs A, Li HS, Hoy K, Hansen E, Bürger. Estimation of life expectancy for selecting surgical procedure and predicting prognosis of extradural spinal metastases. *Ai Zheng.* 2006; 25(11): 1406-10.
34. Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze W. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: A systematic review. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 1423-36.
35. Lutz S, Jones J, Chow E. Role of Radiation Therapy in Palliative Care of the Patient With Cancer. *J Clin Oncol.* 2014; 32(26): 2913-9.
36. Rades D, Heidenreich F, Karstens JH. Final results of a prospective study of the prognostic value of the time to develop motor deficits before irradiation in metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 53(4): 975-9.
37. Souchon R, Feyer P, Thomssen C, Fehm T, Diel I, Nitz U, et al. Clinical Recommendations of DEGRO and AGO on Preferred Standard Palliative Radiotherapy of Bone and Cerebral Metastases, Metastatic Spinal Cord Compression, and Leptomeningeal Carcinomatosis in Breast Cancer. *Breast Care.* 2010; 5(6): 401-7. DOI: 10.1159/000322661.
38. Lutz S, Chow E. A review of recently published radiotherapy treatment guidelines for bone metastases: Contrasts or Convergence?. *J Bone Oncol.* 2012; 1: 18-23.
39. Lutz S, Lawrence B., Chang E, Chow E., Hahn C, Hoskin P, et al. Palliative Radiotherapy for bone metastases: An AS-TRO Evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 79 (4): 965-76.

40. De Bari B, Alongi F, Mortellaro G, Mazzola R, Luis S, Matthias G. Spinal Metastases: Is Stereotactic body radiation therapy supported by evidences?. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016; 98: 147-58.
41. Cristian A, Tran A, Patel K. Patient Safety in Cancer Rehabilitation. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2012; 23(2): 441-56. DOI: 10.1016/j.pmr.2012.02.015.
42. Lopez-Olivo M, Shah N, Pratt G, Risser J, Symanski E, Suarez-Almazor M. Bisphosphonates in the treatment of patients with lung cancer and metastatic bone disease: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2012; 20(11): 2985-98. DOI: 10.1007/s00520-012-1563-z.
43. Trilok M. Pain Management and Cancer. En: Monga T, Grabois M. Pain management in rehabilitation. New York. Demos Medical Pub. 2002; p. 233-63.
44. Jacox A, Carr D, Payne R. New Clinical-Practice Guidelines for the Management of Pain in Patients with Cancer. for Health Care Policy and Research. *N Engl J Med*. 1994; 330(9):651-5. DOI: 10.1056/nejm199403033300926.
45. Collinge W, MacDonald G, Walton T. Massage in Supportive Cancer Care. *Semin Oncol Nurs*. 2012; 28(1): 45-54. DOI: 10.1016/j.soncn.2011.11.005.
46. Searle R, Bennett M, Johnson M, Callin S, Radford H. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) for Cancer Bone Pain. *J Pain Symptom Manage*. 2009; 37(3): 424-8. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2008.03.017.
47. Paley C, Johnson M, Bennett M. Should physiotherapists use acupuncture for treating patients with cancer-induced bone pain? A discussion paper. *Physiother*. 2011; 97(3): 256-63. DOI: 10.1016/j.physio.2010.08.008.
48. Ernst E, White A. Life-threatening adverse reactions after acupuncture? *Pain*. 1997; 71(2): 123-6. DOI: 10.1016/s0304-3959(97)03368-x.
49. White A, Hayhoe S, Hart A, Ernst E. Survey of Adverse Events Following Acupuncture (SAFA): a prospective study of 32,000 consultations. *Acupunct Med*. 2001; 19(2): 84-92. DOI: 10.1136/aim.19.2.84.
50. Bunting R, Shea B. Bone metastasis and rehabilitation. *Cancer*. 2001; 92(S4): 1020-8.
51. Brotzman S, Manske R. *Clinical Orthopaedic Rehabilitation*. London: Elsevier Health Sciences; 2011.
52. Rief H, Welzel T, Omlor G, Akbar M, Bruckner T, Rieken S, et al. Pain response of resistance training of the paravertebral musculature under radiotherapy in patients with spinal bone metastases – a randomized trial. *BMC Cancer*. 2014; 14(1): 485. DOI: 10.1186/1471-2407-14-485.
53. Cormie P, Newton R, Spry N, Joseph D, Taaffe D, Galvão D. Safety and efficacy of resistance exercise in prostate cancer patients with bone metastases. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2013; 16(4): 328-35. DOI: 10.1038/pcan.2013.22.
54. Galvão D, Taaffe D, Cormie P, Spry N, Chambers S, Peddle-McIntyre C, et al. Efficacy and safety of a modular multi-modal exercise program in prostate cancer patients with bone metastases: a randomized controlled trial. *BMC Cancer*. 2011; 11(1): 517. DOI: 10.1186/1471-2407-11-517.
55. Filis A, Aghayev K, Doulgeris J, Gonzalez BS, Vrionis F. Spinal Neoplastic Instability: Biomechanics and Current Management Options. *Cancer Control*. 2014; 21(2): 114-50.
56. Gillespie L, Robertson M, Gillespie W, Sherrington C, Gates S, Clemson L, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; DOI: 10.1002/14651858.cd007146.pub3.
57. Clemson L, Mackenzie L, Ballinger C, Close J, Cumming R. Environmental Interventions to Prevent Falls in Community-Dwelling Older People: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Aging Health*. 2008; 20(8): 954-971.
58. Pergolotti M, Williams G, Campbell C, Munoz L, Muss H. Occupational Therapy for Adults With Cancer: Why It Matters. *Oncologist*. 2016; (In press). DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0335.