

Radiocirurgia estereotóxica para metástases de coluna vertebral: revisão de literatura

Stereotactic radiosurgery for spinal metastases: a literature review

Andrei Fernandes Joaquim¹, Enrico Ghizoni¹, Helder Tedeschi¹, Eduardo Baldon Pereira¹, Leonardo Abdala Giacomini¹

RESUMO

Objetivo: A coluna vertebral é o local mais comum de metástases ósseas. Uma vez que a cura não pode ser obtida, o controle local e o alívio dos sintomas é a base do tratamento, sendo este fundamentado no uso de radioterapia convencional. Recentemente, a radiocirurgia espinhal foi proposta para o controle local das metástases na coluna, seja como tratamento primário ou de resgate. Dessa forma, realizamos uma revisão da literatura para analisar as indicações, a eficácia e a segurança da radiocirurgia no tratamento das metástases da coluna.

Métodos: A revisão de literatura foi realizada no portal PubMed – dados da biblioteca MEDLINE, sobre os estudos relacionados ao uso da radiocirurgia no tratamento para metástases ósseas na coluna vertebral. Os estudos foram revisados por todos os autores e classificados quanto ao nível de evidência, utilizando critério definido por Wright. **Resultados:** As indicações encontradas para radiocirurgia foram: controle primário de metástases epidurais (nível II de evidência), mieloma (nível III) e metástases sabidamente pouco responsivas à radioterapia convencional – melanoma e carcinoma de células renais – (nível III). A radiocirurgia espinhal também foi proposta para o tratamento de resgate após falha da radioterapia convencional (nível II). Existe ainda alguma evidência quanto à segurança e a eficácia da radiocirurgia em casos de tumores metastáticos intradurais extramedulares e intramedulares (nível III), e após cirurgias de descompressão e estabilização da coluna. **Conclusão:** A radiocirurgia, portanto, pode ser usada no tratamento primário ou de resgate de metástases espinhais, melhorando o controle local da doença e dos sintomas dos pacientes. Deve ainda ser considerada como tratamento inicial para tumores radioresistentes, como melanoma e carcinoma de células renais.

Descritores: Radiocirurgia; Metástase neoplásica/terapia; Neoplasias da coluna vertebral/radioterapia

ABSTRACT

Objective: The spine is the most common location for bone metastases. Since cure is not possible, local control and relief of symptoms is the

basis for treatment, which is grounded on the use of conventional radiotherapy. Recently, spinal radiosurgery has been proposed for the local control of spinal metastases, whether as primary or salvage treatment. Consequently, we carried out a literature review in order to analyze the indications, efficacy, and safety of radiosurgery in the treatment of spinal metastases. **Methods:** We have reviewed the literature using the PubMed gateway with data from the MEDLINE library on studies related to the use of radiosurgery in treatment of bone metastases in spine. The studies were reviewed by all the authors and classified as to level of evidence, using the criterion defined by Wright. **Results:** The indications found for radiosurgery were primary control of epidural metastases (evidence level II), myeloma (level III), and metastases known to be poor responders to conventional radiotherapy – melanoma and renal cell carcinoma (level III). Spinal radiosurgery was also proposed for salvage treatment after conventional radiotherapy (level II). There is also some evidence as to the safety and efficacy of radiosurgery in cases of extramedullar and intramedullar intradural metastatic tumors (level III) and after spinal decompression and stabilization surgery. **Conclusion:** Radiosurgery can be used in primary or salvage treatment of spinal metastases, improving local disease control and patient symptoms. It should also be considered as initial treatment for radioresistant tumors, such as melanoma and renal cell carcinoma.

Keywords: Radiosurgery; Neoplasm metastasis/therapy; Spinal neoplasms/radiotherapy

INTRODUÇÃO

A coluna vertebral é o local mais comum para metástases ósseas⁽¹⁾. O envolvimento espinhal ocorre em até 40% dos pacientes com câncer durante a progressão da doença, sendo que 5 a 10% desses pacientes desenvolvem compressão epidural em algum ponto de sua evolução⁽²⁾. Mais de 90% das metástases espinhais são extradurais, cerca de 5% são intradurais e menos de 1% é

¹ Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Autor correspondente: Andrei Fernandes Joaquim – Rua Vital Brasil, 251 – Cidade Universitária Zeferino Vaz Campinas – Barão Geraldo – CEP: 13083-888 – Campinas, SP, Brasil – Tel.: (19) 3521-7489 – E-mail: andjoaquim@yahoo.com

Data de submissão: 6/1/2013 – Data de aceite: 5/6/2013

intramedular⁽³⁾. A compressão sintomática ocorre mais frequentemente na coluna torácica (50 a 70%), depois na coluna lombar (20 a 30%) e na cervical (10 a 30%)⁽⁴⁾. Isso provavelmente ocorre porque a coluna torácica tem o menor diâmetro e o maior número de vértebras espinhais. A metade posterior do corpo vertebral é a porção mais comumente afetada⁽⁴⁾ e se espalha lateralmente para outras regiões (corpo anterior, lâmina e pedículos). Também é importante o fato de que, à ocasião do diagnóstico, múltiplas lesões podem ser encontradas em níveis não contíguos em até 40% dos pacientes. Em relação à histologia, até 50% das metástases se originam em um dos três locais: mama, pulmão ou próstata⁽¹⁾.

Já que metástases espinhais sugerem um tumor sem controle, o tratamento se baseia principalmente em cuidados paliativos e controle local da doença. Embora a quimioterapia possa ser usada em alguns casos selecionados, a radioterapia, com ou sem cirurgia concomitante, permanece a principal modalidade de tratamento^(5,6). As técnicas cirúrgicas têm progredido substancialmente nos últimos anos, permitindo a descompressão circumferencial da medula espinhal e a fixação da coluna para rápida estabilização⁽⁶⁾. Os principais alvos da cirurgia são estabilização da coluna, restauração, manutenção do alinhamento global e descompressão de estruturas neurais, especialmente em tumores radiorresistentes⁽⁵⁾. A cirurgia também pode ser uma opção em tumores primários desconhecidos (quando é necessária uma amostra de tecido) ou em casos em que a dor persiste após outras modalidades de tratamento. Entretanto, a opção cirúrgica somente deve ser considerada para pacientes com bons escores de desempenho (*performance scores*), já que poderá repercutir em grave morbidade e possíveis complicações clínicas. Sistemas prognósticos de pontuação, como os propostos por Tokuhashi et al. e Tomita et al., são úteis na tomada de decisão quanto à cirurgia^(7,8).

Papel da radioterapia em metástases espinhais

Como a cirurgia só é indicada em casos selecionados, a radioterapia convencional com feixes externos de radiação (CER - *conventional external beam radiotherapy*) continua sendo a modalidade de tratamento base para as metástases espinhais. A dose total de radiação varia de 25 a 40Gy, fracionada diariamente em 8 a 20 sessões⁽⁶⁾. Uma ampla margem é usada no campo de radiação, tipicamente um ou dois segmentos vertebrais acima e dois segmentos abaixo do nível afetado, a fim de compensar o movimento vertebral interno. Essa técnica expõe tecido sadio à radiação, incluindo a medula espinhal sensível. A dose de radiação é fracionada para permitir a recuperação do tecido normal, melhorando, assim, a tolerância⁽⁶⁾.

A radiocirurgia estereotáxica espinhal (SRS) é uma modalidade de radioterapia desenvolvida mais recentemente, que aplica uma alta dose de radiação ao tumor, enquanto minimiza a quantidade aplicada aos tecidos sadios vizinhos. O alvo é definido por planejamento estereotáxico de alta resolução e requer uma rígida imobilização da coluna vertebral, para poder oferecer uma dose conformada, usando técnicas com ou sem armações baseadas em dispositivos externos de imobilização com marcadores fiduciais. O tratamento é fracionado em menor número de sessões (uma a cinco), com variações de dose total, de 8 a 30Gy. Quando a escolha é por uma sessão, o termo “radiocirurgia” é preferencialmente usado, enquanto os termos “radiocirurgia estereotáxica fracionada” são usados em caso em múltiplas sessões. As versões iniciais de SRS na coluna exigiam a fixação cirúrgica de armações nos processos espinhosos, a fim de evitar artefatos de movimento. Os sistemas mais novos são isentos de armações, com base na anatomia interna do esqueleto, pontos fiduciais implantados, ou marcadores infravermelhos de superfície, com imagens quase em tempo real para a correção de movimento. A modulação da intensidade de radiação aumenta a conformidade da radiação ao tumor, minimizando a dose aplicada em tecidos normais⁽⁶⁾. Contudo, continuam incertas a eficácia, a segurança, as indicações precisas e a avaliação a longo prazo referentes ao controle da doença pelos efeitos da SRS.

OBJETIVO

Realizar uma revisão da literatura sobre indicações, segurança e eficácia da radiocirurgia espinhal quando comparada à radioterapia externa convencional para o tratamento de metástases na coluna vertebral.

MÉTODOS

Estratégia de busca

Foi feita uma revisão de literatura usando o portal PubMed do banco de dados MEDLINE, sem restrição de tempo, até setembro de 2012. As seguintes palavras-chaves foram buscadas individualmente ou em combinação: “radiocirurgia”, “estereotáxico”, “metástases espinhais”, “câncer espinhal”, “tratamento”, “indicações”, “radioterapia” e “extracraniana”.

Seleção de estudos

Foram incluídos artigos clínicos de pacientes que receberam radiocirurgia para o tratamento de metástases espinhais.

Foram excluídos artigos em língua não inglesa, revisões de literatura, relatos de casos e artigos que não enfocavam o tratamento radiocirúrgico de metástases espinhais.

Coleta de dados

Quatro pesquisadores independentes (AFJ, EG, HT e LG) revisaram e avaliaram 124 estudos, de acordo com seu desenho (séries de casos retrospectivos, estudos prospectivos e estudos randomizados controlados), as características dos pacientes e os achados primários. Após análise dos quatro autores, uma nova seleção foi feita, e 31 estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão.

Medições de avaliação de desfechos

Os resultados dos estudos foram agrupados segundo seu objetivo principal: controle da dor, controle radiológico, sobrevida geral, comparação entre modalidades de tratamento (SRS *versus* CER *versus* cirurgia), indi-

cações para radiocirurgia espinhal, e métodos de avaliação de controle da doença e resposta ao tratamento.

Avaliação do nível de evidência

Os estudos foram classificados segundo o nível de evidência para estudos terapêuticos, conforme definição de Wright et al.⁽⁹⁾.

1. Estudo randomizado controlado de alta qualidade.
2. Estudo randomizado controlado de menor qualidade; estudo comparativo prospectivo.
3. Estudo caso-controle; estudo comparativo retrospectivo.
4. Séries de casos.
5. Opinião de especialista.

RESULTADOS

Nos 31 estudos selecionados, um total de 2.241 pacientes foram tratados para metástases espinhais. Todos os artigos estão resumidos no quadro 1.

Quadro 1. Selecionados após revisão sistemática usando o banco de dados MEDLINE

	Tipo de estudo	Condição da radiocirurgia/ indicação	n	Dose	Resultados
Ahmed et al. ⁽¹⁰⁾	Série prospectiva de casos	Irradiação primária ou pós radioterapia convencional para metástases espinhais	66 pacientes (85 lesões)	24Gy (10-40Gy) (mediana: 3 frações, variação de 1-5)	A sobrevida atuarial média aos 12 meses foi de 52,2% 7 pacientes tiveram falha tanto local quanto marginal, 1 paciente sofreu falha marginal mas não local, e 1 paciente teve apenas falha local Controle local atuarial em 1 ano foi de 83,3%, e 91,2% em pacientes com e sem RT prévia, respectivamente Nenhuma toxicidade Grau 4 foi relatada
Amdur et al. ⁽¹¹⁾	Série de casos prospectiva	Irradiação primária ou pós radioterapia convencional para metástases espinhais	21 pacientes (9 pacientes; nenhuma radioterapia prévia e 12 pacientes com radioterapia prévia)	15Gy (nenhuma radioterapia espinhal prévia) 5Gy (radioterapia espinhal prévia)	Nenhuma toxicidade tardia 3 pacientes tiveram evidências radiográficas de compressão de corpo vertebral no campo 43% tiveram alívio da dor Sobrevida de 1 ano livre de progressão foi de 5%, com 60% dos pacientes mortos em 1 ano Em pacientes com e sem radioterapia prévia, foi alcançado o objetivo de cobertura-alvo em 91% e 95%, respectivamente
Benzil et al. ⁽¹²⁾	Série de casos	Irradiação primária ou pós radioterapia convencional para metástases espinhais e tumores primários	31 pacientes (35 lesões); 26 metástases, 4 tumores intradurais e 5 extradurais	Dose única média de 2,68Gy e dose total média de 6,89Gy para tumores intradurais	Alívio significativo da dor em 32/34 dos tumores tratados Alívio da dor com 1 única dose baixa com 5Gy 2 pacientes tiveram radiculite transitória (ambos com 1 dose BED >60Gy) Nenhum paciente sofreu toxicidade em outro órgão
Chang et al. ⁽¹³⁾	Série de casos	Radiocirurgia primária para metástases espinhais	63 pacientes	27-30Gy (3 frações de 9Gy e 5 frações de 6Gy)	Nenhuma complicação neurológica (mediana de 21,3 meses de seguimento) 1 ano de tumor livre de progressão foi de 84% Sintomas leves de toxicidade (náuseas, vômitos e diarreia)
Chang et al. ⁽¹⁴⁾	Série de casos	Irradiação primária ou pós radioterapia convencional para metástases espinhais	129 pacientes (53 com nova irradiação)	16-39Gy em 1-5 frações	Alívio da dor em 91% Em 108 lesões, 75 com tamanho da massa diminuído ou estabilizado
Chang et al. ⁽¹⁵⁾	Série de casos	Irradiação primária ou pós radioterapia convencional para metástases espinhais	54 com novo tratamento e 131 com SBRT inicial	Dose média de radiação à margem do tumor de 51,1Gy 2/10 (novo tratamento) e 50,7Gy 2/10 (tratamento inicial)	Período médio livre de progressão foi de 23,9 meses (em geral); 18 meses (novo tratamento) e 26 meses (tratamento inicial) As taxas de controle radiológico foram de cerca de 95% aos 6 meses e até 80% aos 12 meses Nenhuma mielopatia por radiação

Continua...

...continuação

Quadro 1. Selecionados após revisão sistemática usando o banco de dados MEDLINE

	Tipo de estudo	Condição da radiocirurgia/ indicação	n	Dose	Resultados
De Salles et al. ⁽¹⁶⁾	Série de casos	Radiocirurgia para metástases espinhais e tumores espinhais benignos	14 pacientes (22 lesões) 11 pacientes com metástases, 2 neurofibromas e um meningioma	Uma dose média de 12±2,7Gy (variação de 8-21Gy) x 13 receberam dose única de radiocirurgia estereotáxica	Período de seguimento médio foi de 6,1±3,9 meses (variação de 1-16 meses) 3 pacientes ficaram livres de dor e 4 tiveram alívio considerável Fraqueza melhorada nos 2 pacientes com esse sintoma pré-operatório e os pacientes assintomáticos permaneceram assim 4 lesões diminuíram em tamanho, 5 continuaram estáveis, 7 progrediram e 6 não foram seguidos (2 pacientes morreram antes do seguimento) No total, 4 pacientes morreram, 3 de doença sistêmica e 1 de progressão de lesão torácica Nenhuma complicação foi observada
Garg et al. ⁽¹⁷⁾	Série de casos prospectiva	Radiocirurgia primária para metástases espinhais	61 pacientes (63 tumores)	16-24Gy (fração única)	Seguimento médio de 20 meses A taxa atuarial de controle local por imagem aos 18 meses para todos os pacientes foi de 88% A taxa atuarial de sobrevida geral aos 18 meses para todos os pacientes foi de 64%, com sobrevida mediana para todos os pacientes de 30 meses Nenhuma diferença significativa em desfechos foi notada com respeito à histologia do tumor ou dose Os dados sustentam indicação expandida para radiocirurgia espinhal como tratamento de primeira linha
Levine et al. ⁽¹⁸⁾	Série de casos	Radiocirurgia primária para sarcomas espinhais primários e metástases	24 pacientes	30Gy	7 pacientes tratados definitivamente; 2 com regressão completa, 3 com regressão parcial e 2 com recorrência tardia novamente tratada 7 tiveram cirurgia + SRS; 5 casos de controle total do tumor com seguimento médio de 43,5 meses 10 pacientes com metástases; todos morreram; média de 11,1 meses de sobrevida. Tiveram alívio da dor 80% Nenhuma mielite
Martin et al. ⁽¹⁹⁾	Série de casos	Lesões espinhais primárias (14) ou metastáticas (39)	41 pacientes (53 lesões)	8-30Gy (1-3 frações)	Seguimento mediano de 11,1 meses 59% dos pacientes não tiveram nenhum efeito colateral agudo pelo tratamento; houve 3 casos de toxicidade aguda Grau 3 Controle local e sobrevida geral foram de 91 e 65%, respectivamente Melhora da dor foi observada em 75% das metástases sintomáticas 6 meses após o tratamento
Patel et al. ⁽²⁰⁾	Série de casos	Irradiação primária de metástases espinhais	117 pacientes (154 lesões)	Fração única que compara as abordagens de contorno Completo (C) versus Parcial (P) do corpo vertebral	O Grupo C apresentou taxa menor de novo tratamento (11% para Grupo C versus 18,6% para Grupo P, com p=0,285) O fato de cirurgia prévia ($\beta=1,953$; OR=7,052; $p < 0,001$) foi correlacionado à taxa de novo tratamento A sobrevida de 2 anos foi de 25,7% no Grupo C e 20,9% no Grupo P (p=0,741) Concluíram que fazer o contorno do corpo vertebral inteiro para tratamento com terapia radioterápica estereotáxica do corpo vertebral de lesões da medula espinhal demonstra benefícios potenciais pela redução do risco de recorrência, melhorando o alívio sintomático e fornecendo controle tumoral local
Ryu et al. ⁽²¹⁾	Série de casos	Radiocirurgia primária para metástases espinhais	49 pacientes (61 lesões)	10-16Gy (dose única)	Alívio completo/parcial em 85% Recidiva da dor em 7% 5% de metástases espinhais radiologicamente adjacentes
Wang et al. ⁽²²⁾	Série de casos	Irradiação primária de metástases espinhais	149 pacientes (166 lesões)	27-30Gy (3 doses)	Seguimento mediano de 15,9 meses Melhora do controle da dor de 26 a 54% aos 6 meses A sobrevida livre de progressão após SBRT foi de 80,5% em 1 ano
Gerszten et al. ⁽²³⁾	Série de casos	Irradiação primária ou pós radioterapia convencional para metástases de carcinoma de células renais	48 pacientes com 60 metástases de RCC (42 lesões foram novamente irradiadas)	Variação da dose para o tumor de 17,5-25Gy (média de 20Gy); dose única	Seguimento por 14-48 meses (mediana de 37 meses) Nenhuma toxicidade induzida por radiação ocorreu durante o período de seguimento A dor axial e radicular melhorou em 34 (89%) de 38 pacientes tratados primariamente para a dor O controle do tumor foi demonstrado em 7 de 8 pacientes tratados primariamente para progressão do tumor documentada por imagens radiológicas 6 pacientes necessitaram de intervenção cirúrgica aberta para progressão do tumor que havia causado disfunção neurológica após a radiocirurgia
Gerszten et al. ⁽²⁴⁾	Série de casos	Irradiação primária ou pós radioterapia convencional para metástases espinhais de melanoma	28 pacientes (36 lesões em 23 pacientes com irradiação prévia com feixes externos)	Dose máxima foi de 17,5-25Gy (média de 21,7Gy); fração única	Período de seguimento de 3 a 43 meses (mediana de 13 meses) Nenhuma toxicidade induzida por radiação ocorreu durante o período de seguimento A dor axial e radicular melhorou em 27 dos 28 pacientes (96%) tratados primariamente para a dor O controle de longo prazo do tumor foi observado em 3 de 4 casos tratados primariamente para + progressão do tumor. Dois pacientes chegaram a necessitar de intervenção cirúrgica aberta para a progressão do tumor, o que resultou em déficit neurológico

Continua...

...continuação

Quadro 1. Selecionados após revisão sistemática usando o banco de dados MEDLINE

	Tipo de estudo	Condição da radiocirurgia/ indicação	n	Dose	Resultados
Choi et al. ⁽²⁵⁾	Série de casos	Nova terapia com irradiação para metástases espinhais (mediana da dose prévia de 40Gy para medula espinhal)	42 pacientes (51 lesões)	Dose mediana de 20Gy (variação de 10-30Gy) em 1-5 frações (mediana 2)	Seguimento mediano de 7 meses (variação de 2-47 meses) As taxas de Kaplan-Meier de controle local e sobrevida geral em 6/12 meses foram de 87%/73% e 81%/68%, respectivamente O tempo até novo tratamento de ≤ 12 meses e a combinação do tempo para novo tratamento de ≤ 12 meses com um SSED de < 15 Gy (10) foram preditores significantes de falha local em análises univariadas e multivariadas Um paciente (2%) teve neurotoxicidade Grau 4
Gagnon et al. ⁽²⁶⁾	Série de casos (estudo caso-controle)	Nova terapia com irradiação para metástases espinhais de câncer de mama	18 pacientes tratados – metástases recorrentes (novamente irradiados) comparado com 18 que receberam RDP convencional	Doses que variam de 21-28Gy (3-5 frações)	Ambos os grupos foram comparáveis por todas as dimensões correspondentes e nos escores de desempenho [<i>performance score</i>] antes do tratamento. Os desfechos do tratamento foram similares para pacientes em ambos os grupos; deambulação, escores de desempenho [<i>performance scores</i>] e piora da dor similares nos grupos no pós-tratamento Sobrevida e número de complicações pareceram favorecer o grupo <i>CyberKnife</i> , mas as diferenças não atingiram significância estatística A terapia de resgate com <i>CyberKnife</i> é eficaz
Klish et al. ⁽²⁷⁾	Série de casos prospectiva	Nova irradiação para metástases espinhais previamente irradiadas	58 pacientes	Doença de nível adjacente após irradiação do corpo vertebral envolvido	Evitar a irradiação histórica de 1-2 corpos vertebrais acima/abaixo do envolvimento usando EBRT A irradiação SRS de múltiplos níveis não é necessária 3% de falha em comparação com $< 5\%$ de falhas isoladas do corpo vertebral adjacente não irradiado
Koyfman et al. ⁽²⁸⁾	Série de casos	Nova irradiação para metástases espinhais previamente irradiadas	149 pacientes (208 lesões)	14Gy (dose mediana que varia de 10-16Gy)	O seguimento mediano foi de 8,6 meses, e a sobrevida mediana foi de 12,8 meses A recorrência ocorreu em 26 (12,5%) lesões tratadas, no tempo mediano de 7,7 meses após radioterapia convencional Pacientes com doença paraespinhal na ocasião da radioterapia convencional (20,8% <i>versus</i> 7,6% dos pacientes; $p=0,02$), e aqueles tratados com < 16 Gy (16,3% <i>versus</i> 6,3% de pacientes; $p=0,14$) tinham taxas mais altas de recorrência
Mahadevan et al. ⁽²⁹⁾	Série de casos	Nova irradiação para metástases espinhais previamente irradiadas	60 pacientes	8Gy $\times 3=24$ Gy (longe da medula) 5-6Gy $\times 5=25-30$ Gy (perto da medula)	9 meses de mediana de sobrevida livre de progressão 93% eram estáveis 65% tiveram alívio da dor 7% de progressão da doença Nenhuma toxicidade
Nikolajek et al. ⁽³⁰⁾	Série de casos	Nova irradiação para metástases espinhais previamente irradiadas	54 pacientes (70 lesões)	Dose mediana de radiocirurgia: 1 \times 18Gy (variação de 10-28Gy) até a isodose mediana de fração única de 70%	Seguimento mediano de 14,5 meses As taxas atuariais sem falha local aos 6/12/18 meses foram de 93, 88 e 85%, respectivamente Em 6 dentre 7 pacientes, a piora do déficit sensorial ou motor após SRS foi causada por falhas locais ou distantes (diagnosticadas por TC/RM) 1 paciente com carcinoma metastático de células renais desenvolveu paraparesia completa 1 ano após o último tratamento no nível L3
Sahgal et al. ⁽³¹⁾	Série de casos	Irradiação primária ou pós radioterapia convencional para metástases espinhais previamente irradiadas	39 pacientes (60 lesões) 23 lesões não foram irradiadas 37 foram novamente irradiadas (31 tinham progressão na imagem do tumor)	Mediana da dose total prescrita foi de 24Gy em 3 frações	O tempo mediano de sobrevida medido foi de 21 meses (IC95%=8-27 meses) A probabilidade de sobrevida de 2 anos foi de 45% O seguimento mediano do tumor para os grupos não irradiado e irradiado foi de 9 meses (variação de 1 a 26) e 7 meses (variação de 1 a 48, respectivamente) 8 dos 60 tumores progrediram e a PFP em 1 ano e 2 anos foi de 85 e 69%, respectivamente Para o grupo de salvamento, a PFP de 1 ano foi de 96% Em 6 de 8 falhas, a distância mínima do tumor para o saco tecal foi ≤ 1 mm 39/60 tiveram ≥ 6 meses de seguimento e não ocorreu nenhuma mielopatia ou radiculopatia induzida por radiação
Sahgal et al. ⁽³²⁾	Série de casos	Nova irradiação para irradiação prévia com radiação com feixes externos	19 pacientes (5 com mielopatia por radiação – RM, e 14 sem esse problema – sem RM)	Média de 20Gy no grupo sem RM \times 1-5 frações 67,4 no grupo RM	SBRT administrado pelo menos 5 meses após a radioterapia paliativa convencional com nova dose de irradiação de 20-25Gy (2/2) pareceu ser seguro, contanto que a dose total não excedesse aproximadamente 70Gy (2/2)

Continua...

...continuação

Quadro 1. Selecionados após revisão sistemática usando o banco de dados MEDLINE

Tipo de estudo	Condição da radiocirurgia/ indicação	n	Dose	Resultados
Sheehan et al. ⁽³³⁾	Série de casos Radiocirurgia espinhal usando tomoterapia helicoidal	40 pacientes (110 tumores); variação de 1-6 tumores por paciente 23 (57,5%) passaram por cirurgia prévia	A dose de radiocirurgia média foi de 17,3Gy (variação de 10-24Gy)	Duração do seguimento médio de 12,7 meses (variação de 4 a 32 meses) Volume tumoral diminuído ou estável foi observado em 90 (82%) dos tumores tratados Melhora da dor em 34 pacientes (85%)
Shin et al. ⁽³⁴⁾	Série de casos Metástases espinhais intradurais extramedulares e intramedulares	9 pacientes	13,8Gy (10-16Gy)	80% melhoraram dos sintomas 10% pioraram Nenhuma toxicidade pela radiação
Jin et al. ⁽³⁵⁾	Série retrospectiva de casos Radiocirurgia para mieloma epidural	24 pacientes	10-18Gy (16Gy)	81% tiveram completa resposta radiográfica 86% controle da dor 71% de melhora nos sintomas neurológicos
Massicote et al. ⁽³⁶⁾	Série de casos Irradiação primária após cirurgia espinhal minimamente invasiva para metástases espinhais instáveis	10 pacientes		8 pacientes eram sintomáticos na fase basal O tempo mediano de seguimento foi de 13 meses (variação de 3-18) Após a cirurgia, o tempo mediano até o planejamento de tratamento com SBRT foi de 6,5 dias, e o tempo mediano subsequente até o tratamento foi de 7 dias O controle local foi observado em 7 dos 10 pacientes. Melhoras em EVA, ODI, e QV foram observadas após SBRT
Moulding et al. ⁽³⁷⁾	Série de casos Descompressão e estabilização cirúrgica para compressão epidural, seguidas por radiocirurgia espinhal	21 pacientes (20 tumores; 95% foram considerados altamente radiorresistentes à radioterapia convencional de feixes externos)	18-24Gy (mediana 24) dose única O volume alvo planejado recebeu dose alta (24Gy) em 16 pacientes (76,2%) e dose baixa (18-21Gy) em 5 pacientes (23,8%)	15 (72%) de 21 pacientes morreram e, em todos os casos, a morte foi causada por progressão sistêmica em contraste com falha local A mediana de sobrevida geral após radiocirurgia foi de 310 dias 1 paciente (4,8%) passou por repetidas cirurgias para falha local e 2 pacientes (9,5%) passaram por cirurgia espinhal por outros motivos O controle local foi mantido após a radiocirurgia em 17 (81%) dos 21 pacientes até a morte ou o seguimento mais recente, com um risco de falha local estimado para 1 ano de 9,5% 3 das 4 falhas foram observadas em pacientes que recebiam baixas doses de radiocirurgia Pacientes que recebiam radiocirurgia estereotáxica adjuvante com uma dose alta tinham taxa geral de controle local de 93,8% (15 a 16 pacientes), com risco de falha em 1 ano estimado de 6,3%
Garg et al. ⁽³⁸⁾	Série de casos prospectiva Nova irradiação para metástases espinhais	59 pacientes (63 tumores)	30Gy (5 frações; 6Gy) 27Gy (3 frações; 9Gy)	Sobrevida geral de 1 ano em 76% com controle local 92% livres de lesão neurológica 81% dos tumores dentro de 5mm da medula espinhal desenvolveram compressão da medula
Gerszten et al. ⁽³⁹⁾	Estudo prospectivo não randomizado com coortes Irradiação primária ou pós radioterapia convencional para metástases espinhais	500 casos	A dose máxima intratumoral variou de 12,5-25Gy (média de 20Gy) em fração única	Melhora de controle da dor de longo prazo ocorreu em 290 dos 336 casos (86%) Controle do tumor de longo prazo foi demonstrado em 90% das lesões tratadas com radiocirurgia como modalidade de tratamento primário e em 88% das lesões tratadas para progressão radiográfica do tumor 27 de 32 casos (84%) com déficit neurológico progressivo antes do tratamento tiveram pelo menos um pouco de melhora clínica
Haley et al. ⁽⁴⁰⁾	Série de casos prospectiva Comparar a eficácia e os custo/benefício de EBRT versus SRS	44 (22 receberam EBRT e 22 SRS)		EBRT custa 29-71% do valor do tratamento com SRS, apresentou mais toxicidade aguda (mas era autolimitada e de baixo grau) e mais pacientes necessitam de mais intervenções (cirurgia/cifoplastia) Nenhuma complicação tardia em qualquer dos grupos Alívio semelhante da dor

Indicações

O uso de radiocirurgia primária para o tratamento de metástases espinhais epidurais foi relatado em 13 estudos, incluindo sarcomas espinhais. Esses estudos foram classificados como de nível II e nível III de evidência⁽¹⁰⁻²²⁾. Dois estudos relataram eficácia e segurança

da radiocirurgia em tumores que sabidamente têm resposta baixa a CER e tumores radiorresistentes, como melanoma e carcinoma de células renais^(23,24).

O uso de SRS como terapia de resgate, após falha de metástases espinhais epidurais previamente irradiadas com CER, foi relatado em 15 estudos (níveis II e III)^(10-12,14-15,19,25-33).

O uso de radiocirurgia espinhal para tratamento de metástases espinhais intradurais extramedulares e intramedulares e para compressão epidural de mieloma foi relatado em um estudo cada (nível III) (34,35).

A radiocirurgia após cirurgia para descompressão e estabilização foi relatada em três estudos (33,36,37) (nível III).

Intensidade da dose e número de frações

A dose obtida nos estudos para metástases epidurais variou de 8 a 30Gy (diferentes doses baixas foram usadas para tumores intradurais)⁽¹²⁾, dividida em uma a cinco frações. Moulding et al. consideram que o uso de doses mais baixas (18 a 21Gy) leva a pior controle local em comparação a doses maiores (18 a 24Gy). Alguns autores administraram as mesmas doses para todos os pacientes⁽¹⁸⁾, enquanto outros relataram que alguns fatores, como radioterapia convencional anterior, distância das metástases epidurais da medula⁽²⁹⁾ e histologia do tumor⁽²³⁾, foram usados para individualizar a dose. Também deve ser mencionado que as doses mais baixas foram usadas para metástases intradurais e intramedulares, e também para terapia de resgate, após radioterapia convencional prévia, a fim de evitar mielopatia tardia por radiação.

Controle da dor

Embora a falta de medidas padronizadas de desfechos nos estudos revisados tenha impedido análises mais profundas ou estatísticas globais, a dor foi substancialmente controlada (em até 90%) em muitas séries, sugerindo boa eficácia na diminuição desse sintoma^(10-12,14,16,19,23,24,29,33,35,38,39). Uma possível vantagem da SRS é o tempo necessário para a obtenção de alívio da dor, em até 24 horas, que ocorre provavelmente mais rápido do que com CER⁽²¹⁾. Entretanto, é importante enfatizar que os métodos utilizados para avaliação da dor em diferentes artigos eram muito heterogêneos, o que impediu uma análise uniforme (escala verbal de análise e medidas subjetivas da dor, entre outros). Em alguns tumores considerados radorresistentes à CER, o controle da dor foi alcançado em 96% dos pacientes com melanomas e em 89% dos pacientes com carcinoma de células renais^(23,24). Todavia, também se observou que baixas taxas de controle da dor (43%) foram obtidas em uma série usando uma dose menor de SRS⁽¹¹⁾.

Toxicidade

A toxicidade relacionada à radiação foi leve em quase todas as séries, com raros relatos de grave toxicida-

de^(10,12,13,29,31). Radiculite transitória foi relatada em 2 de 31 pacientes da série de Benzil et al.⁽¹²⁾. Em 41 pacientes dos casos publicados por Martin et al., 3 apresentaram toxicidade grau 3⁽¹⁹⁾. Estes raramente relataram casos de toxicidade moderada em todos os casos revistos, sugerindo que a SRS é um procedimento seguro.

Controle local da doença

A eficácia da radiocirurgia espinhal no controle local da doença foi avaliada clínica e radiologicamente em alguns estudos. Chang et al. relataram o controle radiológico de metástases espinhais em 90% dos pacientes aos 6 meses e em 80% aos 12 meses, semelhante ao encontrado por Garg et al., que obtiveram uma taxa de controle por imagem de 88% dos pacientes após 18 meses de seguimento^(15,17). Sheehan et al.⁽³³⁾ também descreveram volume tumoral diminuído ou estável em 82% dos pacientes tratados (média de 12,7 meses de seguimento). Alguns artigos também relataram melhora nos défices neurológicos após tratamento com SRS^(16,25,39).

Em relação à recorrência do tumor, uma informação interessante foi encontrada: Koyfman et al. relataram que a presença de doença paraespinhal na ocasião da CER (antes de SRS) estava associada a altas taxas de recorrência local ($p=0,02$)⁽²⁸⁾. A dose menor que 16Gy mostrou associação com a recorrência local ($p=0,14$). Com respeito ao alvo de radiação, Klish et al. avaliaram uma série prospectiva de 58 pacientes com bom controle da doença e nenhum dano a tecidos saudáveis, concluindo que a irradiação de um ou dois níveis acima ou abaixo do segmento envolvido não é necessária quando a SRS é feita⁽²⁷⁾.

Custo-eficácia de CER versus SRS

Em uma série prospectiva de casos, Haley et al.⁽⁴⁰⁾ compararam a eficácia/custo-benefício de CER versus SRS. Com 1 mês de seguimento, eles relataram que ambos os métodos têm desfechos similares com respeito ao alívio da dor, mas que CER custa cerca de 29 a 71% menos que o tratamento com SRS. Entretanto, CER tem uma elevada taxa de toxicidade aguda (embora tenha sido autolimitada e de baixa intensidade) e exigiu mais intervenções (cirurgia, cifoplastia etc.) no nível da coluna tratado. Nenhum dos métodos apresentou complicações tardias.

DISCUSSÃO

O tratamento ideal de metástases espinhais seria cura, sem acrescentar excessiva morbidade. Entretanto, já que nenhum tratamento atual provou aumentar a ex-

pectativa de vida, os principais objetivos permanecem o controle local da doença, o alívio da dor, o restabelecimento de um estado neurológico normal e evitar deformidade/instabilidade espinhal. A cirurgia é reservada para uma coluna instável, a fim de obter amostras de tecidos, para alívio da dor em casos de instabilidade ou para descompressão urgente. Independentemente da indicação para o tratamento cirúrgico inicial, quase todos os pacientes devem ser encaminhados para tratamento radioterápico.

Assim como mostram os dados deste estudo, a SRS foi eficiente no controle da dor em muitas séries^(10-12,14,16,19,23,24,29,33,34,38,39). A maioria dos estudos mostrou controle da dor de até 90%, mesmo para tumores radiorresistentes, como melanomas e carcinomas de células renais. Já que a cura não é possível, o efeito paliativo de SRS no controle da dor tem sido uma das principais razões para o tratamento por radiação nesses pacientes.

Estabilidade clínica e controle radiológico da doença foram obtidos em até 95% das séries^(15,17,33). A eficácia do controle local diminuiu com o tempo, mas a maioria dos pacientes morreu pela progressão da doença sistêmica antes de recorrência local⁽³⁷⁾. A presença de doença paraespinhal aumenta a recorrência local, provavelmente por estar associada a fases tardias do câncer e a uma doença mais disseminada. Esse controle radiológico obtido com SRS pode diminuir ou estabilizar o volume do tumor, melhorando, assim, o estado neurológico em algumas séries^(16,35,39). Todas essas características confirmam SRS como um eficiente método para o tratamento de metástases espinhais em relação ao controle local.

O método eficiente ideal promoveria melhora dos sintomas sem acrescentar altas taxas de morbidade. Nesse contexto, os estudos avaliados nesta revisão com mais de 2.000 pacientes não demonstraram toxicidade severa relacionada a SRS. Além disso, quando relatada, a toxicidade era leve e autolimitada, comprovando a segurança de SRS no tratamento do câncer espinhal^(10,12,13,29,32).

Já que a segurança e a eficácia são garantidas, o grupo de oncologia precisa individualizar o tratamento do paciente e decidir entre SRS e CER. Embora ambos os métodos exijam diagnóstico preciso, SRS é melhor indicada em pacientes com metástases espinhais/paraespinhais mais restritas (envolvendo um ou dois segmentos espinhais); por outro lado, CER é mais eficiente para o envolvimento de múltiplos níveis espinhais⁽³⁴⁾. Como dito anteriormente, embora os custos favoreçam a indicação de CER⁽⁴⁰⁾, esta afirmação, de fato, não reflete a verdade, em especial para pacientes que vivam longe

de centros de radioterapia, já que SRS requer menos sessões (1 a 5) em comparação com CER (8 a 20 sessões diárias).

Embora muitas questões ainda não tenham sido resolvidas, a SRS tem provado ser uma alternativa eficiente e segura à CER no o tratamento de pacientes com metástases espinhais restritas. A melhor indicação para o uso de SRS como tratamento primário de metástases espinhais provavelmente é para doença confinada a um ou dois níveis de um paciente que sabidamente não responde bem a CER, como nos casos de carcinoma de células renais e melanomas. Outro provável cenário clínico com utilidade para a aplicação de SRS é falha da CER para atingir o controle local da doença.

CONCLUSÕES

A SRS pode ser usada para tratar metástases espinhais epidurais (nível II de evidência) e mieloma espinhal (nível III), em especial em tumores que sabidamente não respondem bem a CER (como nos casos de melanoma ou carcinoma de células renais) (nível III). SRS é também indicada para tratamento de resgate quanto CER falha no controle da doença (nível II) (nova irradiação de pacientes sem qualquer outro potencial tratamento disponível). Também há evidências (nível III) de eficácia e segurança de SRS no tratamento de metástases espinhais intradurais extramedulares e intramedulares. Isso também é verdade quando empregada após procedimentos cirúrgicos para descompressão do canal e para estabilização (nível III). Estudos prospectivos são necessários para poder comparar os potenciais benefícios de SRS em relação à CER.

REFERÊNCIAS

1. Böhm P, Huber J. The surgical treatment of bony metastases of the spine and limbs. *J Bone Joint Surg Br.* 2002;84(4):521-9.
2. Wong DA, Fornasier VL, MacNab I. Spinal Metastases: the obvious, the occult and the impostors. *Spine (Phila Pa 1976).* 1990;15(1):1-4.
3. Perrin RG, Livingston KE, Aarabi B. Intradural extra-medullary spinal metastasis. A report of 10 cases. *J Neurosurg.* 1982;56(6):835-7.
4. Klimo P Jr, Schmidt MH. Surgical management of spinal metastases. *Oncologist.* 2004;9(2):188-96.
5. Eastley N, Newey M, Ashford RU. Skeletal metastases - the role of the orthopaedic and spinal surgeon. *Surg Oncol.* 2012;21(3):216-22.
6. Finn MA, Vrionis FD, Schmidt MH. Spinal radiosurgery for metastatic disease of the spine. *Cancer Control.* 2007;14(4):405-11.
7. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Toriyama S, Kawano H, Ohsaka S. Scoring system for the preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 1990;15(11):1110-3.
8. Tomita K, Kawahara N, Kobayashi T, Yoshida A, Murakami H, Akamaru T. Surgical strategy for spinal metastases. *Spine (Phila Pa 1976).* 2001;26(3):298-306.

9. Wright JG, Swiontkowski MF, Heckman JD. Introducing levels of evidence to the journal. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85-A(1):1-3.
10. Ahmed KA, Stauder MC, Miller RC, Bauer HJ, Rose PS, Olivier KR, et al. Stereotactic body radiation therapy in spinal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(5):e803-9.
11. Amdur RJ, Bennett J, Olivier K, Wallace A, Morris CG, Liu C, et al. A prospective, phase ii study demonstrating the potential value and limitation of radiosurgery for spine metastases. *Am J Clin Oncol*. 2009;32(5):515-20.
12. Benzil DL, Saboori M, Mogilner AY, Rocchio R, Moorthy CR. Safety and efficacy of stereotactic radiosurgery for tumors of the spine. *J Neurosurg*. 2004;101 Suppl 3:413-8.
13. Chang EL, Shiu AS, Mendel E, Mathews LA, Mahajan A, Allen PK, et al. Phase I/II study of stereotactic body radiotherapy for spinal metastasis and its pattern of failure. *J Neurosurg Spine*. 2007;7(2):151-60.
14. Chang UK, Youn SM, Park SQ, Rhee CH. Clinical results of cyberknife(r) radiosurgery for spinal metastases. *J Korean Neurosurg Soc*. 2009;46(6):538-44.
15. Chang UK, Cho WI, Kim MS, Cho CK, Lee DH, Rhee CH. Local tumor control after retreatment of spinal metastasis using stereotactic body radiotherapy; comparison with initial treatment group. *Acta Oncol*. 2012;51(5):589-95.
16. De Salles AA, Pedrosa AG, Medin P, Agazaryan N, Solberg T, Cabatan-Awang C, et al. Spinal lesions treated with Novalis-shaped beam intensity-modulated radiosurgery and stereotactic radiotherapy. *J Neurosurg*. 2004;101(3):435-40.
17. Garg AK, Shiu AS, Yang J, Wang XS, Allen P, Brown BW, et al. Phase 1/2 trial of single-session stereotactic body radiotherapy for previously unirradiated spinal metastases. *Cancer*. 2012;118(20):5069-77.
18. Levine AM, Coleman C, Horasek S. Stereotactic radiosurgery for the treatment of primary sarcomas and sarcoma metastases of the spine. *Neurosurgery*. 2009;64(2 Suppl):A54-9.
19. Martin AG, Cowley IR, Taylor BA, Cassoni AM, Landau DB, Plowman PN. (Stereotactic) radiosurgery XIX: spinal radiosurgery-two-year experience in a UK centre. *Br J Neurosurg*. 2012;26(1):53-8.
20. Patel VB, Wegner RE, Heron DE, Flickinger JC, Gerszten P, Burton SA. Comparison of whole versus partial vertebral body stereotactic body radiation therapy for spinal metastases. *Technol Cancer Res Treat*. 2012;11(2):105-15.
21. Ryu S, Rock J, Rosenblum M, Kim JH. Patterns of failure after single-dose radiosurgery for spinal metastasis. *J Neurosurg*. 2004;101 Suppl 3:402-5.
22. Wang XS, Rhines LD, Shiu AS, Yang JN, Selek U, Gning I, et al. Stereotactic body radiation therapy for management of spinal metastases in patients without spinal cord compression: a phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(4):395-402.
23. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, Vogel WJ, Welch WC, Baar J, et al. Stereotactic radiosurgery for spinal metastases from renal cell carcinoma. *J Neurosurg Spine*. 2005;3(4):288-95.
24. Gerszten PC, Burton SA, Quinn AE, Agarwala SS, Kirkwood JM. Radiosurgery for the treatment of spinal melanoma metastases. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2005;83(5-6):213-21.
25. Choi CY, Adler JR, Gibbs IC, Chang SD, Jackson PS, Minn AY, et al. Stereotactic radiosurgery for treatment of spinal metastases recurring in close proximity to previously irradiated spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78(2):499-506.
26. Gagnon GJ, Henderson FC, Gehan EA, Sanford D, Collins BT, Moulds JC, et al. Cyberknife radiosurgery for breast cancer spine metastases: a matched-pair analysis. *Cancer*. 2007;110(8):1796-802.
27. Klish DS, Grossman P, Allen PK, Rhines LD, Chang EL. Irradiation of spinal metastases: should we continue to include one uninvolved vertebral body above and below in the radiation field? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(5):1495-559.
28. Koyfman SA, Djemil T, Burdick MJ, Woody N, Balagamwala EH, Reddy CA, et al. Marginal recurrence requiring salvage radiotherapy after stereotactic body radiotherapy for spinal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(1):297-302.
29. Mahadevan A, Floyd S, Wong E, Jeyapalan S, Groff M, Kasper E. Stereotactic body radiotherapy reirradiation for recurrent epidural spinal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(5):1500-5.
30. Nikolajek K, Kufeld M, Muacevic A, Wowra B, Niyazi M, Ganswindt U. Spinal radiosurgery--efficacy and safety after prior conventional radiotherapy. *Radiat Oncol*. 2011;6:173.
31. Sahgal A, Ames C, Chou D, Ma L, Huang K, Xu W, et al. Stereotactic body radiotherapy is effective salvage therapy for patients with prior radiation of spinal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(3):723-31.
32. Sahgal A, Ma L, Weinberg V, Gibbs IC, Chao S, Chang UK, et al. Reirradiation human spinal cord tolerance for stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(1):107-16.
33. Sheehan JP, Shaffrey CI, Schlesinger D, Williams BJ, Arlet V, Lerner J. Radiosurgery in the treatment of spinal metastases: tumor control, survival, and quality of life after helical tomotherapy. *Neurosurgery*. 2009;65(6):1052-61.
34. Shin DA, Huh R, Chung SS, Rock J, Ryu S. Stereotactic spine radiosurgery for intradural and intramedullary metastasis. *Neurosurg Focus*. 2009;27(6):E10.
35. Jin R, Rock J, Jin JY, Janakiraman N, Kim JH, Movsas B, et al. Single fraction spine radiosurgery for myeloma epidural spinal cord compression. *J Exp Ther Oncol*. 2009;8(1):35-41.
36. Massicotte E, Foote M, Reddy R, Sahgal A. Minimal access spine surgery (MASS) for decompression and stabilization performed as an out-patient procedure for metastatic spinal tumours followed by spine stereotactic body radiotherapy (SBRT): first report of technique and preliminary outcomes. *Technol Cancer Res Treat*. 2012;11(1):15-25.
37. Moulding HD, Elder JB, Lis E, Lovelock DM, Zhang Z, Yamada Y, et al. Local disease control after decompressive surgery and adjuvant high-dose single-fraction radiosurgery for spine metastases. *J Neurosurg Spine*. 2010;13(1):87-93.
38. Garg AK, Wang XS, Shiu AS, Allen P, Yang J, McAleer MF, et al. Prospective evaluation of spinal reirradiation by using stereotactic body radiation therapy: The University of Texas MD Anderson Cancer Center experience. *Cancer*. 2011;117(15):3509-16.
39. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, Welch WC. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution. *Spine*. 2007;32(2):193-9.
40. Haley ML, Gerszten PC, Heron DE, Chang YF, Atteberry DS, Burton SA. Efficacy and cost-effectiveness analysis of external beam and stereotactic body radiation therapy in the treatment of spine metastases: a matched-pair analysis. *J Neurosurg Spine*. 2011;14(4):537-42.