

O tratamento de metástases ósseas de fração única vs múltiplas frações com 3D CRT ou SBRT: artigo de revisão sistemática

Ana Rita Camarate Ferrão^{1,2}

1. Pós-Graduação em Imagem Molecular, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa. anarcferrao@gmail.com
2. Licenciatura em Ciências da Saúde, Universidade de Lisboa.

RESUMO: Introdução – A escolha do tratamento depende de vários fatores, incluindo o estado clínico e prognóstico de cada doente. Estes fatores desempenham um papel importante na escolha da intervenção terapêutica em metástases ósseas. A deteção precoce e o tratamento adequado podem melhorar a qualidade de vida e independência funcional dos doentes. **Metodologia** – Este artigo pretende realizar uma revisão sistemática da literatura dos últimos 15 anos, identificando os diferentes tipos de fracionamentos (fração única *versus* múltiplas frações) e técnicas utilizadas em radioterapia no tratamento de metástases ósseas. **Resultados** – Os recentes avanços na tecnologia e nas técnicas de tratamento de radioterapia ajudam na distribuição de doses altamente conformacionais e com orientação por imagem para uma entrega mais precisa do tratamento. A radioterapia estereotáxica corporal (SBRT, do acrónimo inglês *stereotactic body radiotherapy*) permite delimitar e aumentar a dose nos tumores a irradiar. No caso das metástases ósseas, os resultados de controlo local do tumor e da dor têm-se revelado promissores. A radioterapia convencional de 8Gyx1, no entanto, continua a ser o tratamento mais indicado nos doentes paliativos. **Conclusão** – O tratamento de metástases ósseas é complexo e uma abordagem multidisciplinar é sempre necessária. O tratamento deve ser individualizado para se adequar aos sintomas e estado clínico de cada doente.

Palavras-chave: metástases ósseas, radioterapia, fração única e múltiplas frações.

The treatment of bone metastases with single fraction or multiple fractions with 3D CRT or SBRT: systematic review article

ABSTRACT: Introduction – The choice of treatment depends on several factors, including clinical status and prognosis of each patient. These factors play an important role in the choice of therapeutic intervention in bone metastases. Early detection and the right treatment can improve the quality of life and functional independence of patients. **Methodology** – This article aims to systematically review the literature of the past 15 years, identifying the different types of fractionation (single fraction *versus* multiple fractions) and techniques used in radiotherapy in the treatment of bone metastases. **Results** – Recent advances in technology and radiotherapy treatment techniques assist in the distribution of highly conformational doses and imaging guidance for a more precise delivery of treatment. The stereotactic body radiotherapy (SBRT) allows to define and increase the dose in the tumor to irradiate. In the case of bone metastasis, results from the control of local tumor and pain have proved promising. Conventional radiotherapy 8Gyx1, however, remains the preferred treatment in palliative patients. **Conclusion** – The treatment of bone metastasis is complex, and a multidisciplinary approach is always necessary. Treatment should be individualized to fit the symptoms and clinical status of each patient.

Keywords: bone metastasis, radiotherapy, single fraction and multiple fractions.

Introdução

Os locais mais frequentes de desenvolvimento de tumores primários em seres humanos são o pulmão, a mama e a próstata. Para além do local onde se desenvolvem, as células tumorais destes três locais compartilham outra característica: todas elas tendem a separar-se dos locais de origem e a formar metástases no osso^{1,2}.

As metástases ósseas podem causar dor crónica, hipercalcemia, fraturas e, em alguns casos, a compressão do nervo, o que contribui significativamente para a redução da mobilidade dos doentes com doença avançada. A presença de metástases ósseas também indica um mau prognóstico, pois estas disseminam-se através do sangue e da linfa³.

A remodelação constante do osso mantém um equilíbrio dinâmico entre a reabsorção óssea (por osteoclastos) e formação óssea (por osteoblastos). Um caso claro de fenótipos distintos de lesões metastáticas no osso é apresentado pela existência de tumores osteolíticos e osteoblásticos. Pode ainda surgir uma terceira categoria de lesões, que se caracteriza por uma mistura dos dois fenótipos anteriores^{1,3}.

As metástases ósseas com origem em diferentes órgãos têm divergências no efeito sobre a função dos osteoblastos e osteoclastos.

Um aumento da estimulação patológica de osteoclastos leva à intensificação da osteólise com tendência para a hipercalcemia. O aumento da estimulação dos osteoblastos provoca excesso de produção da matriz óssea com hipercalcificação⁴. No entanto, é de notar que ambas as situações descritas ocorrem em simultâneo num elevado número de doentes.

Existem várias modalidades disponíveis para tratar as metástases ósseas, tanto de forma local (radioterapia e cirurgia) como de forma sistémica (terapia hormonal, quimioterapia, bifosfonatos e outros)⁵. Como a cirurgia só é indicada em casos selecionados, a radioterapia convencional com feixes externos de radiação a 3D continua a ser o tratamento base para as metástases ósseas. Com o avanço das técnicas de tratamento existe uma grande diversidade de fracionamentos e, com a evolução das tecnologias, estes são cada vez mais precisos, com doses mais elevadas e feitos num menor número de sessões. É preciso compreender as vantagens de cada fracionamento, bem como qual o tratamento que melhor se adequa a cada doente.

O principal objetivo deste artigo é conhecer, através da revisão bibliográfica, os diferentes fracionamentos existentes em radioterapia usados no tratamento de metástases ósseas, quais os seus resultados e principais benefícios.

Metodologia

A revisão da literatura foi realizada na base de dados PubMed e B-ON, com restrição de tempo dos últimos 15 anos até maio de 2014. Pesquisaram-se estudos relacionados com o fracionamento utilizado no tratamento de metástases ósseas usando as seguintes palavras-chave (isoladamente ou em combinação): fração única, metástases ósseas, múltiplas frações, radioterapia.

Utilizou-se a pesquisa avançada e foram excluídos artigos escritos em outras línguas que não o inglês ou o português, que não tivessem *free full text* ou que não fossem realizados em humanos.

Como critérios de inclusão, os artigos selecionados tinham obrigatoriamente de referir o tratamento de metástases ósseas por radioterapia, independentemente da localização e do tumor de origem.

Os estudos foram classificados segundo o nível de evidência em estudos terapêuticos, conforme a definição de Wright, *et al*⁶.

- Revisão sistemática;
- Estudo prospetivo;
- Estudo retrospectivo;
- *Case report*;
- Opinião de um especialista.

Resultados

Foram selecionados 12 estudos, num total de 6.136 doentes tratados com radioterapia para as metástases ósseas. Todos os artigos estão resumidos na Tabela 1, incluindo os principais resultados obtidos.

A escolha do tratamento de fração única ou múltiplas frações depende de fatores do doente e do próprio tumor, como a radiorresistência à radiação, a sua localização em relação aos órgãos de risco e a existência ou não de reirradiações⁷. A situação é complexa porque uma fração única de radioterapia não se adequa a todos os doentes⁸. Diretrizes recentes dizem-nos que qualquer recomendação de tratamento deve atender à necessidade individual de um determinado doente e que deve ser escolhido o tipo de tratamento adequado entre várias opções de fracionamento⁹⁻¹⁰.

3D Conformal radiation therapy (CRT)

Nos tratamentos de radioterapia convencional, a dose total de radiação varia entre os 8 e os 30Gy, fracionada geralmente entre uma a 10 sessões para permitir a recuperação do tecido normal, uma vez que os mesmos são irradiados devido às margens incluídas nos campos de tratamento. Estas margens têm por base o desvio-padrão dos erros aleatórios (*f*) e dos erros sistemáticos (*E*) baseado na fórmula $2,5E+0,7f$ de Herk.

O *clinical target volume* (CTV) é definido clinicamente e o *planning target volume* (PTV) é a margem que leva em conta as variações devidas ao posicionamento diário do doente (*setup*), movimento do órgão, erro associado ao equipamento como, por exemplo, a incerteza na posição da *gantry*, o colimador e a mesa, mudança da geometria do doente (ganho ou perda de peso) e outros erros associados ao tratamento. A fórmula mencionada acima teve em conta todos estes erros e é utilizada na prática clínica de forma a compensar os movimentos internos dos órgãos¹¹.

Três grandes estudos clínicos randomizados administraram tratamentos convencionais de 8Gy vs tratamentos

Tabela 1: Artigos selecionados após revisão sistemática

Autor	Referência	Tipo de estudo	n	Resultados
Nozaki, <i>et al.</i>	2	Case report	1	Um ano de vida e melhorias neurológicas foram as vantagens atingidas neste estudo com radioterapia convencional.
Hess, <i>et al.</i>	12	Retrospectivo	98	Nos EUA, os doentes com metástases ósseas são submetidos maioritariamente à radioterapia paliativa em regime de tratamento multifracionado.
Steenland, <i>et al.</i>	13	Prospetivo	1.171	Na radioterapia paliativa, os dois tratamentos (8Gyx1 vs 4Gyx6) mostraram-se equivalentes.
Konski, <i>et al.</i>	15	Prospetivo comparativo	166	O grupo tratado com 8Gy numa fração teve um custo mais baixo, atingiu maiores taxas de reirradiação e o alívio da dor foi igual ao grupo tratado com 3,0Gyx10.
Meeuse, <i>et al.</i>	17	Prospetivo	274	Não houve diferenças na avaliação da dor nos grupos tratados com fração única vs múltiplas frações.
Howell, <i>et al.</i>	18	Retrospectivo comparativo	909	A radioterapia de fração única produziu menos toxicidade e uma maior taxa de reirradiação quando comparada com a radioterapia de múltiplas frações.
Wu, <i>et al.</i>	19	Meta-análise	3.260	Não foram encontradas diferenças no alívio da dor entre os grupos de tratamento com fração única vs múltiplas frações.
Moulding, <i>et al.</i>	20	Retrospectivo	21	A SBRT na coluna após descompressão cirúrgica revela ser uma técnica segura e eficaz no controlo local do tumor.
Garg, <i>et al.</i>	21	Prospetivo	59	A SBRT obteve bons resultados no controlo local das metástases ósseas na coluna e uma toxicidade limitada.
Yamada, <i>et al.</i>	25	Prospetivo	93	O tratamento de fração única teve uma taxa de controlo local do tumor de 90% num período médio de <i>follow up</i> de 15 meses e uma toxicidade aguda baixa.
Ryu, <i>et al.</i>	26	Prospetivo	10	A recuperação completa e parcial da função motora foi alcançada em pacientes com compressão da medula óssea, através do tratamento com SBRT. Não houve casos de toxicidade aguda nos seis meses de <i>follow up</i> .
Gibbs, <i>et al.</i>	27	Prospetivo	74	84% dos doentes tratados com SBRT apresentaram melhorias ou resolução dos sintomas após tratamento.

multifracionados (20 a 30Gy), concluindo que a terapia com uma só fração é tão eficaz quanto múltiplas frações no tratamento de metástases ósseas¹¹⁻¹³.

As decisões relativas ao fracionamento devem ser individualizadas. Para os doentes cuja esperança de vida é inferior a três meses, a radioterapia convencional paliativa de curta duração (como 8Gy numa única fração) pode fornecer uma palição eficaz, minimizando o número de deslocções ao centro de tratamento¹⁴.

A *Task Force* da Sociedade Americana de Radiação Oncológica afirma não haver nenhuma evidência de que uma única fração de tratamento com 8Gy possua um alívio inferior da dor em doentes com metástases ósseas, nem demonstra efeitos colaterais significativos a longo prazo após o tratamento com fração única¹¹. Para consolidar a eficiência de uma única fração, ensaios clínicos randomizados de diferentes programas de radioterapia para metástases ósseas observaram que uma única fração de 8Gy, numa fase inicial, foram igualmente eficazes aos tratamentos mais prolongados com uma dose total superior. No entanto, os doentes que receberam 8Gy, apesar de terem um melhor controlo da dor, eram mais propensos a reirradiação¹⁵⁻¹⁶.

No estudo de Meeuse *et al.* todos os doentes que não completaram o tratamento planeado, devido ao seu estado de saúde, foram submetidos ao regime de frações múltiplas¹⁷, o que vem corroborar a ideia de que uma fração única em doentes paliativos é a opção mais acertada.

Stereotactic body radiation therapy (SBRT)

Com o avanço da tecnologia deixou de existir apenas a radioterapia convencional, tendo mais recentemente surgido a SBRT, uma modalidade da radioterapia que aplica uma alta dose de radiação ao tumor enquanto minimiza a exposição de radiação aos tecidos vizinhos saudáveis¹¹. A margem adicionada ao *gross tumor volume (GTV)* é menor que em 3D CRT. É, por isso, importante ter uma rigorosa imobilização da parte a tratar para poder oferecer uma dose o mais conformacional possível. O tratamento é fracionado num menor número de sessões (uma a cinco), com variações de dose total entre 16 e 27Gy.

O uso de SBRT diminui o número de visitas do doente e seus cuidadores à unidade de radioterapia, oferece um tratamento mais curto e não invasivo. Economiza custos de transporte, alojamento e ainda outras despesas indiretas e difíceis de contabilizar¹⁶. O uso de SBRT também poupa tempo aos prestadores de cuidados de saúde e reduz o uso do equipamento¹⁸. Por outro lado, o tempo de ocupação diária da máquina é muito maior uma vez que, como o tempo de tratamento é menor, mais doentes são tratados diariamente através desta técnica.

Wu *et al.* realizaram uma meta-análise que incluiu todos os ensaios clínicos randomizados relatados entre 1966 e 2000 e não observaram qualquer diferença na taxa de resposta entre um tratamento efetuado através de SBRT ou através de radioterapia convencional. Neste estudo verificaram-se ainda diferenças na taxa de reirradiação, registando-se entre

11% e 25% de reirradiações nos doentes que receberam SBRT, comparativamente aos doentes que receberam tratamento convencional, com uma taxa de reirradiação situada entre os 0% e 12%¹⁹.

No estudo com SBRT, de Greco et al., os doentes tratados com uma única fração tiveram um risco significativamente menor de recorrência local do tumor em comparação com o grupo que recebeu um tratamento hipofracionado²⁰.

Tradicionalmente, as doses nos tratamentos de radioterapia são limitadas pela tolerância dos órgãos de risco, sendo desaconselhado reirradiar a mesma área que foi tratada anteriormente devido ao risco de lesão; porém, com a fração-única guiada por imagem, a reirradiação com uma dose biologicamente equivalente torna-se possível¹⁶.

A SBRT permite a administração de uma alta dose de radiação, minimizando a dose nos órgãos de risco. Para localizações previamente irradiadas, a SBRT é uma técnica valiosa para reirradiar o mesmo local de forma segura, com doses suficientes para palição e/ou controlo local do tumor¹⁴. A terapia de fração única com uma dose elevada em SBRT é clinicamente eficaz, com igual qualidade de vida, mais conveniente para o doente e menos dispendiosa do que os tratamentos com múltiplas frações. No entanto, nem todos os centros de radioterapia têm as condições necessárias para fazer este tipo de tratamento¹⁵.

Garg et al. avaliaram prospectivamente 58 doentes reirradiados com SBRT. Foram administradas cinco frações com uma dose total de 30Gy a oito doentes; os outros 50 doentes receberam três frações numa dose total de 27Gy. Com um seguimento médio de 17,6 meses, as taxas de sobrevivência foram ambas de 76%, sendo que a maioria dos tumores que progrediram no pós-tratamento se encontravam muito perto da medula (5mm) antes do tratamento²¹.

A radioterapia guiada por imagem (IGRT) permite verificar a posição do doente e fazer a administração correta da dose planeada, o que é especialmente importante do ponto de vista da segurança para não ultrapassar os limites de dose nos órgãos de risco²².

A imobilização e a verificação da posição final, imediatamente antes ou durante o tratamento, são cruciais na SBRT. A orientação da posição do doente pela imagem, através de um sistema de raios-X ou da tomografia computadorizada, garante que o PTV está na mesma posição antes e durante cada tratamento, de acordo com o planeado. Com estes sistemas, desvios de translação e rotação são calculados comparando o planeamento com as *digitally reconstructed radiography* (DRR) em tempo real, determinando a necessidade de pequenos ajustes para compensar desvios mínimos¹⁶.

Com base nos resultados do grupo RTOG 97-14, a SBRT é segura e eficaz para o tratamento de metástases ósseas vertebrais¹⁷. Para tratar estes doentes temos de ser capazes de administrar a dose hipofracionada prescrita no PTV sem comprometer a medula óssea. Concluiu-se, assim, com base nos resultados supramencionados, que a prescrição destas

doses não pode ser administrada através dos métodos convencionais da radioterapia, sendo a SBRT a técnica mais vantajosa para estes doentes²³.

Moulding et al. relataram, num estudo retrospectivo com 21 doentes tratados com SBRT de fração única, que a taxa de controlo local do tumor num ano foi de 81% e de que o controlo local do tumor foi alcançado em 81% dos doentes até à sua morte. Foi ainda demonstrada uma relação dose-resposta em que os doentes que receberam 24Gy tiveram melhor controlo local do tumor do que aqueles que receberam 18 ou 21Gy²⁰.

Embora existam evidências clínicas de que o alívio da dor nas metástases ósseas, o controlo local do tumor e a reirradiação, possam ser alcançados a partir de uma única fração de radioterapia com uma dose elevada, este tratamento ainda não é prática comum entre os radioterapeutas²⁴. Os tratamentos com radioterapia convencional continuam a ser os mais utilizados, apesar de o tratamento de metástases ósseas utilizando a SBRT estar bem definido²⁵⁻²⁷.

Discussão/Conclusão

A gestão da doença oncológica com metástases ósseas é um desafio e é sempre uma intervenção individualizada, adequada a cada paciente e que deve reunir a opinião de vários profissionais. Na maioria dos doentes, o tratamento de metástases ósseas é paliativo e os objetivos do tratamento passam por aliviar a dor, melhorar a função motora e prevenir complicações.

Uma combinação de analgésicos, tratamento sistémico, radioterapia e intervenção cirúrgica, com uma abordagem pluridisciplinar e personalizada para cada doente, oferece a oportunidade de otimizar os objetivos do tratamento. Neste sentido, este artigo dá a conhecer os vários fracionamentos (*single vs multiple*) e as doses mais utilizadas no tratamento de metástases ósseas, referindo quais as principais vantagens e desvantagens de cada tratamento.

A radioterapia paliativa desempenha um papel fundamental no controlo das metástases ósseas, é eficaz no controlo da dor e prevenção da fratura, mantendo a qualidade de vida do doente e a prevenção ou estabilização da progressão da lesão óssea. A radioterapia convencional paliativa deve ser considerada em doentes com um diagnóstico terminal e recomenda-se um tratamento de fração única de 8Gy.

A administração de uma dose radioterapêutica com a tecnologia emergente SBRT guiada por imagem pode permitir administrar uma dose biologicamente efetiva para melhorar o alívio da dor e obter um potencial controlo local do tumor. Estudos prévios indicam que a SBRT é promissora, sendo uma modalidade de tratamento segura e eficaz e com vantagens para o doente, nomeadamente na redução do número de viagens para efetuar o tratamento e os custos associados.

Observou-se que uma única fração é equivalente aos tratamentos com múltiplas frações no alívio da dor, apesar das taxas de reirradiação serem geralmente maiores nos tratamentos de fração única com doses elevadas. É por isso im-

portante selecionar o tipo de fracionamento mais adequado para cada doente, visto que tanto a radioterapia convencional como a SBRT são opções viáveis no tratamento das metástases ósseas.

Em conclusão, a literatura consistentemente demonstrou que um bom controlo local das metástases ósseas pode ser conseguido usando as novas tecnologias (guiadas por imagem) para administrar uma dose biologicamente mais elevada, com um baixo risco de toxicidade e eficaz nas metástases ósseas, independentemente do tipo de tumor. No entanto, deve ser sempre uma decisão multidisciplinar e específica para cada doente.

Referências bibliográficas

- Patel LR, Camacho DF, Shiozawa Y, Pienta KJ, Taichman RS. Mechanisms of cancer cell metastasis to the bone: a multistep process. *Future Oncol.* 2011;7(11):1285-97.
- Nozaki I, Tsukada T, Nakamura Y, Takanaka T, Yamada M. Multiple skull metastases from hepatocellular carcinoma successfully treated with radiotherapy. *Intern Med.* 2010;49(23):2631-4.
- Ben-Haim S, Israel O. Breast cancer: role of SPECT and PET in imaging bone metastases. *Sem Nucl Med.* 2009;39(6):408-15.
- Bączyk M. Radioisotope therapy of bone metastases. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2011;14(2):96-104.
- De Giorgi U, Mego M, Rohren EM, Liu P, Handy BC, Reuben JM, et al. 18F-FDG PET/CT findings and circulating tumor cell counts in the monitoring of systemic therapies for bone metastases from breast cancer. *J Nucl Med.* 2010;51(8):1213-8.
- Wright JG, Swiontkowski MF, Heckman JD. Introducing levels of evidence to the journal. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85-A(1):1-3.
- Zelevsky MJ, Greco C, Motzer R, Magsanoc JM, Pei X, et al. Tumor control outcomes after hypofractionated and single-dose stereotactic image-guided intensity-modulated radiotherapy for extracranial metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(5):1744-8.
- Nieder C, Pawinski A, Dalhaug A. Continuous controversy about radiation oncologists' choice of treatment regimens for bone metastases: should we blame doctors, cancer-related features, or design of previous clinical studies? *Radiat Oncol.* 2013;8:85.
- Souchon R, Wenz F, Sedlmayer F, Budach W, Dunst J, Feyer P, et al. DEGRO practice guidelines for palliative radiotherapy of metastatic breast cancer: bone metastases and metastatic spinal cord compression (MSCC). *Strahlenther Onkol.* 2009;185(7):417-24.
- Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn C, Hoskin P, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(4):965-76.
- Joaquim AF, Ghizoni E, Tedeschi H, Pereira EB, Giacomini LA. Radiocirurgia estereotáxica para metástases de coluna vertebral: revisão de literatura [Stereotactic radiosurgery for spinal metastases: a literature review]. *Einstein (São Paulo).* 2013;11(2):247-55. Portuguese
- Hess G, Barlev A, Chung K, Hill JW, Fonseca E. Cost of palliative radiation to the bone for patients with bone metastases secondary to breast or prostate cancer. *Radiat Oncol.* 2012;7:168.
- Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, Post WJ, van den Hout WB, Kievit J, et al. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol.* 1999;52(2):101-9.
- Yu HH, Tsai YY, Hoffe SE. Overview of diagnosis and management of metastatic disease to bone. *Cancer Control.* 2012;19(2):84-91.
- Konski A, James J, Hartsell W, Leibenhaut MH, Janjan N, Curran W, et al. Economic analysis of radiation therapy oncology group 97-14: multiple versus single fraction radiation treatment of patients with bone metastases. *Am J Clin Oncol.* 2009;32(4):423-8.
- Yu HH, Hoffe SE. Beyond the conventional role of external-beam radiation therapy for skeletal metastases: new technologies and stereotactic directions. *Cancer Control.* 2012;19(2):129-36.
- Meeuse JJ, van der Linden YM, van Tienhoven G, Gans RO, Leer JW, Reyners AK, et al. Efficacy of radiotherapy for painful bone metastases during the last 12 weeks of life: results from the Dutch Bone Metastasis Study. *Cancer.* 2010;116(11):2716-25.
- Howell DD, James JL, Hartsell WF, Suntharalingam M, Machtay M, Suh JH, et al. Single-fraction radiotherapy versus multifraction radiotherapy for palliation of painful vertebral bone metastases-equivalent efficacy, less toxicity, more convenient: a subset analysis of Radiation Therapy Oncology Group trial 97-14. *Cancer.* 2013;119(4):888-96.
- Wu JS, Wong R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T, Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Supportive Care Group. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55(3):594-605.
- Moulding HD, Elder JB, Lis E, Lovelock DM, Zhang Z, Yamada Y, Bilsky MH. Local disease control after decompressive surgery and adjuvant high-dose single-fraction radiosurgery for spine metastases. *J Neurosurg Spine.* 2010;13(1):87-93.
- 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.
- Guckenberger M, Hawkins M, Flentje M, Sweeney RA. Fractionated radiosurgery for painful spinal metastases: DOSIS - a phase II trial. *BMC Cancer.* 2012;12:530.
- Lee YK, Bedford JL, McNair HA, Hawkins MA. Comparison of deliverable IMRT and VMAT for spine metastases.

- ses using a simultaneous integrated boost. *Br J Radiol.* 2013;86(1022):20120466.
24. Lovelock DM, Zhang Z, Jackson A, Keam J, Bekelman J, Bilsky M, et al. Correlation of local failure with measures of dose insufficiency in the high-dose single-fraction treatment of bony metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;77(4):1282-7.
25. Yamada Y, Bilsky MH, Lovelock DM, Venkatraman ES, Toner S, Johnson J, et al. High-dose, single-fraction image-guided intensity-modulated radiotherapy for metastatic spinal lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71(2):484-90.
26. Ryu S, Fang Yin F, Rock J, Zhu J, Chu A, Kagan E, et al. Image-guided and intensity-modulated radiosurgery for patients with spinal metastasis. *Cancer.* 2003;97(8):2013-8.
27. Gibbs IC, Kamnerdsupaphon P, Ryu MR, Dodd R, Kieran M, Chang SD, et al. Image-guided robotic radiosurgery for spinal metastases. *Radiother Oncol.* 2007;82(2):185-90.

Artigo recebido em 05.01.2015 e aprovado em 02.12.2015