



**SBRT en metástasis vertebrales
única o múltiples: 36 Gy en 3
fracciones dadas al GTV**

**SBRT in single or multiple spinal
metastases: 36 Gy in 3 fractions
given to GTV**

SBRT en metástasis vertebrales única o múltiples: 36 Gy en 3 fracciones dadas al GTV

SBRT in single or multiple spinal metastases: 36 Gy in 3 fractions given to GTV

Silvia Zunino, Daniel Venencia, Belkis López Zamora, Daniela Ángel Schütte, Fabián Muñoz, Nicolás Picatto, Lourdes Suárez-Villasmil
Instituto Zunino. Fundación Marie Curie. Córdoba, Argentina

Correspondencia: Silvia Zunino. Instituto Zunino. Fundación Marie Curie.
Obispo Oro, 423. 5000 Córdoba, Argentina
e-mail: szunino@institutozunino.org

Recibido: 02/11/2020

Aceptado: 25/11/2020

RESUMEN

Introducción: SBRT (*Stereotactic Body Radiation Therapy*) para metástasis vertebrales permite alta dosis con seguridad y precisión.

Objetivos: respuesta al dolor, a la toxicidad y supervivencia libre de dolor.

Métodos: entre 2017 y 2020 ingresaron 80 pacientes con 154 metástasis vertebrales. Se administró SBRT en una o múltiples vértebras, planificación con *elements spine* e irradiación con acelerador Novalis TX o TrueBeam STx, GTV 36 Gy en 3 fracciones y CTV 27 Gy. Volumen tumoral medido en planificador para comparar con respuesta, toxicidad temprana y tardía. La supervivencia libre de dolor y la supervivencia global se estimaron por el método actuarial Kaplan-Meier. Se evaluó la reirradiación con SBRT después de radioterapia convencional o SBRT.

Resultados: seguimiento medio de 12,6 meses (15 días — 31,7 meses). 43 pacientes recibieron SBRT en una vértebra; 34 en 2-7 sincrónicas y 3 pacientes, SBRT metacrónica. Se obtuvo respuesta parcial o completa en el 95,4 % ($p < 0,0001$). Tiempo libre de recidiva al dolor, 12,1 meses (7 días — 30,8 meses). No hubo cambios significativos en la respuesta al dolor por número de vértebras o volumen del GTV. Supervivencia libre de progresión del dolor, 95 % (de 12 a 30 meses). El 71,6 % de los pacientes, libres de toxicidad; el 28,4 %, toxicidad temprana G1-G2: astenia, náusea, vómito, disfagia y parestesias. No hubo relación entre toxicidad y volumen de GTV. Reirradiación con SBRT posradioterapia convencional o posprimera SBRT: respuesta al dolor en 4/5 pacientes sin toxicidad.

Conclusiones: la SBRT basada en IGRT es segura y eficaz para el manejo de una o más metástasis vertebrales.

Palabras clave: SBRT. Dosis. Fraccionamiento. Metástasis vertebral. Volumen.

ABSTRACT

Introduction: SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy) delivered on vertebral metastases allows high doses with safety and precision.

Objectives: pain relief, toxicity and pain-free survival.

Methods: between 2017 and 2020, 80 patients with 154 vertebral metastases were admitted. SBRT was given to one or more vertebrae planned with Elements Spine and irradiated with Novalis TX and TrueBeam STx accelerators. Dose of 36 Gy delivered to GTV in 3 fractions and 27 Gy to CTV. Tumor volume was measured by planner to compare with response and early and late toxicity. Pain-free survival and overall survival were estimated by Kaplan-Meier actuarial method. Reirradiation with SBRT was evaluated after conventional radiotherapy or SBRT.

Results: mean follow-up was 12.6 months (15 days-31.7 months). 43 patients received SBRT in 1 vertebra, 34 in 2-7 vertebrae synchronously and 3 patients metachronous SBRT. A partial or complete response was obtained in 95.4 % ($p < 0.0001$). Time free from pain recurrence was 12.1 months (7 days-30.8 months). There were no significant changes in the response by number of vertebrae or GTV volume. Pain progression-free survival was 95 % at 12-30 months. 71.6 % of the patients had no toxicity, 28.4 % had early G1-G2 asthenia, nausea, vomiting, dysphagia and paresthesia. There was no relationship between toxicity and GTV volume. Regarding to reirradiation with SBRT after conventional radiotherapy or first SBRT we observed pain relief in 4/5 patients without toxicity. **Conclusions:** SBRT based on IGRT is safe and effective for the treatment for vertebral metastases.

Keywords: SBRT. Dose. Fractionation. Spinal metastases. Volume.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de metástasis en las vertebrae es del 30-70 % en pacientes con diagnóstico de cáncer metastásico (1) y constituyen el 90 % de todos los tumores vertebrales (2). Se originan a partir de múltiples tumores primarios, con mayor frecuencia en los de próstata, de tiroides, de riñón, de pulmón y de mama. En el 12-20 % de los pacientes puede ser la primera manifestación de la enfermedad (3).

Los síntomas neurológicos son muy alarmantes para el paciente (2). El manejo de estos pacientes debe ser multidisciplinario para evaluar su estado neurológico y el tratamiento oncológico. Actualmente el mejor tratamiento radiante se basa en el uso de técnicas radioquirúrgicas precedidas o no por cirugía mínimamente invasiva (2).

De acuerdo a la evidencia publicada en la literatura, el uso de SRS (Stereotactic Radiosurgery) o SBRT se extiende e incrementa en el

mundo porque permite administrar una alta dosis de radiación con seguridad y precisión, minimizando el daño del tejido sano (4).

La metástasis de cualquier tumor primario, en una o varias vértebras, conlleva pronóstico reservado u ominoso porque expresa extensión o progresión de la neoplasia (5). En un estudio recientemente publicado, en pacientes con enfermedad multinivel o extensión epidural o paraespinal, el uso de SRS resultó eficaz para mejorar los síntomas y la calidad de vida con largo tiempo de control local (6).

El método diagnóstico de elección para determinar el estado de la vértebra o la invasión del canal raquídeo es la resonancia magnética (7).

La radioterapia externa en las metástasis vertebrales se estableció hace mucho tiempo como tratamiento estándar para mejorar el dolor y retrasar la progresión. El estudio RTOG de fase III comparó 30 Gy en 10 fracciones frente a 8 Gy en una fracción. Ambos esquemas resultaron similares en el control del dolor, pero una fracción condujo a mayor tasa de retratamientos (8). **Actualmente estas técnicas fueron reemplazadas intensidad modulada volumétrica (VMAT) basado en tecnología diseñada para radiocirugía que incluye obligatoriamente IGRT (9).**

La radiocirugía estereotáctica para metástasis vertebrales está basada en el concepto de entrega de alta dosis, perfectamente conformada en un volumen total o parcial de una o más vértebras. En la localización vertebral, algunos autores denominan SRS a una fracción y SBRT a 2-5 fracciones (2). Estas técnicas se asocian con alta tasa de control tumoral y baja tasa de toxicidad (10). Además, SRS y SBRT permiten proteger la médula espinal, el esófago y otros tejidos sanos (9) mientras se entrega una alta dosis ablativa a la región tumoral de la vértebra (GTV) (7). La aplicación de SBRT para el tratamiento de las metástasis vertebrales es eficaz en todo tipo celular (10, 11).

Los objetivos fueron respuesta al dolor y a la toxicidad frente al número de vértebras irradiadas y volumen de GTV.

MATERIALES Y MÉTODOS

Selección de los pacientes

Se revisaron las historias clínicas de 80 pacientes con metástasis vertebrales de diferentes tumores primarios ingresados entre 2017 y 2020. Recibieron SBRT planificados en *elements spine-brainlab* irradiados con acelerador Novalis TX o TrueBeam STx con sistema de guía por imágenes (IGRT) ExacTrac. Esquema: 3 fracciones de 12 Gy o 3 de 9 Gy en días continuos. Se incluyeron pacientes con PS 0-2 con o sin oligometástasis en otros órganos.

Posicionamiento y simulación

Posición supina en bolsa de vacío y soporte de cuerpo para SBRT, los brazos elevados por encima de la cabeza. Se colocaron esferas reflectoras infrarrojas sobre la superficie del tórax o del abdomen según la ubicación de la vértebra y se definió un origen de coordenadas delimitado con marcadores radiopacos. Las imágenes de tomografía computarizada (CT) se adquirieron en respiración libre con un espesor de 1 mm y FOV (*field of view*), abarcando la totalidad del cuerpo (Fig. 1a).

Imágenes de CT exportadas a Elements se fusionaron a imágenes de resonancia magnética (fusión rígida). Se aplicó la función *anatomical mapping* para la creación automática de todos los OAR. Se utilizó la aplicación SmartBrush para la segmentación automática de los cuerpos vertebrales y la delimitación de los GTV. El CTV fue creado de forma automática por el planificador basado en el consenso internacional (12) (Fig. 1b).

PTV, extensión de 2 mm del CTV sustrayendo los PRV (*planning organ at risk volume*) de medula espinal y cauda equina (3 mm) y esófago (2 mm).

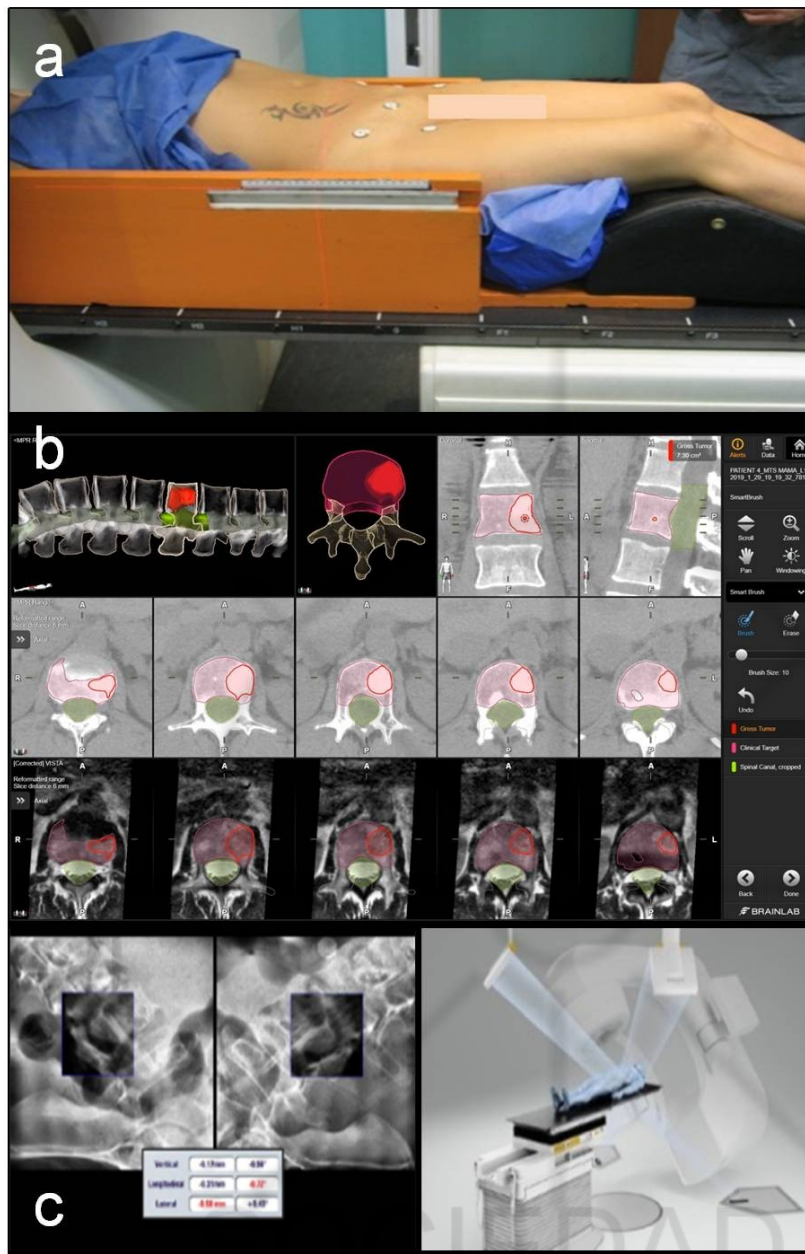


Figura 1. A. Paciente en posición de tratamiento sobre bolsa de vacío en soporte de cuerpo para SBRT. B. Delimitación de GTV sobre segmentación automática de cuerpos vertebrales y creación automática de CTV basada en el consenso internacional. C. Fusión entre imágenes RX estereoscópicas y radiografías digitales reconstruidas para tratamiento con guía por imágenes.

Planificación

La planificación se realizó en Elements Spine SRS mediante protocolo de prescripción de dosis y arcos coplanares de VMAT. El protocolo de arcos utiliza arcos de -175° a 175° , colimador de 30° y 330° , se permite la duplicación de arcos (con un número máximo de 6) y una distancia de 2 mm entre PTV y el sistema de colimación multihojas. La prescripción de dosis se hizo de acuerdo a dos protocolos: protocolo 1: 3 fracciones de 9 Gy o 12 Gy con una cobertura esperada del 90 % del PTV (60 % de volumen de cobertura tolerado). Protocolo 2: 3 fracciones de 9 Gy con una cobertura esperada del 90 % del PTV (60 % de volumen de cobertura tolerado) y 12 Gy con una cobertura esperada del 98 % (90 % de volumen de cobertura tolerado).

Los protocolos consideran la médula espinal o cauda equina como el OAR más importante. Las restricciones de dosis volumen de los OAR están basadas en las recomendaciones del reporte de la AAPM TG101 (13) para 3 fracciones de SBRT. Durante el proceso de planificación inversa se seleccionó como máxima prioridad la protección de OAR con modulación media alta, de forma que se alcanzara la dosis de prescripción al mayor porcentaje de volumen del PTV, manteniendo la dosis en los OAR dentro de límites estrictos de tolerancia. El cálculo de la dosis se realizó con el algoritmo Monte Carlo (dosis en medio), con una resolución espacial de 2 mm e incerteza estadística del 2 %. El plan de tratamiento final se evaluó de acuerdo al cumplimiento de las restricciones de dosis volumen a los OAR, número de arcos, unidades de monitor (UM), dosis media, índice de gradiente (GI) (14) e índice de conformidad (CI) (15).

El control de calidad paciente específico se realizó en el módulo de QA (Quality assurance-Elements-Brainlab), que incluyó el cálculo puntual de dosis (RadCalc) y la comparación entre la distribución de la dosis medida y la calculada en sistema Delta4 (ScandiDos), con criterio de aceptación del 95 %, con gamma mayor a 1 (DD 3 %, DTA 2 mm y umbral 10 %).

Tratamiento de radiocirugía guiado por imágenes

Los pacientes se irradiaron con acelerador lineal Novalis Tx o TrueBeam STx equipados con colimador multihojas de alta resolución (HDMLC, 2,5 mm de espesor de láminas centrales), energía de fotones de 6 MV y tratamiento radiante guiado por imágenes de ExacTrac.

El paciente se ubicó en la mesa de tratamiento en la posición de simulación y se le colocaron las esferas reflectoras sobre las marcas designadas para CT de preposicionamiento mediante sistema ExacTrac_IR con guía infrarroja. Se adquirieron imágenes radiográficas estereoscópicas para la fusión ósea y se usaron los movimientos de traslación o rotación de mesa para posicionamiento (Fig. 1c). Finalmente, se adquirieron las imágenes de RX de verificación con ExacTrac (Snap) para iniciar el tratamiento propiamente dicho. Antes de realizar un nuevo arco se repitieron las imágenes de verificación.

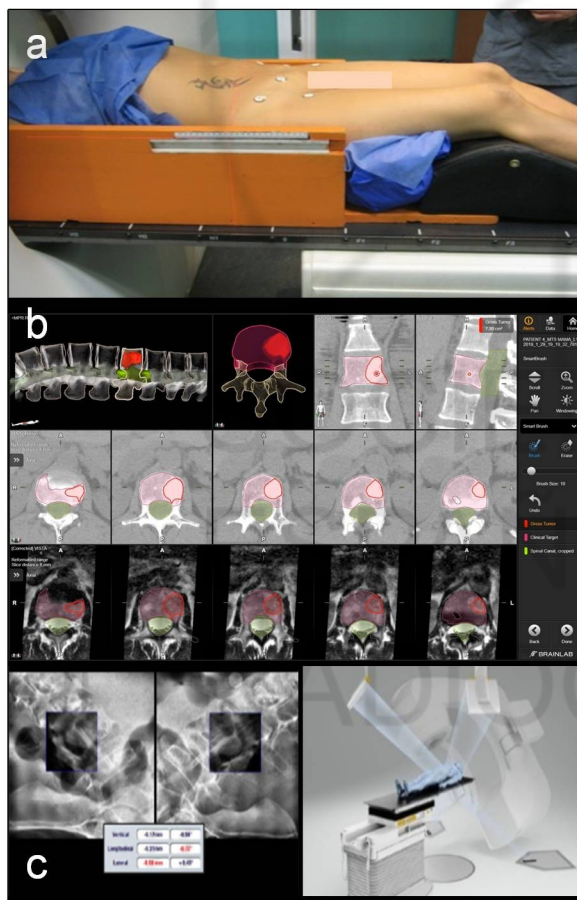


Figura 1. A. Paciente en posición de tratamiento sobre bolsa de vacío en soporte de cuerpo para SBRT. B. Delimitación de GTV sobre segmentación automática de cuerpos vertebrales y creación automática de CTV basada en el consenso internacional. C. Fusión entre imágenes RX estereoscópicas y radiografías digitales reconstruidas para tratamiento con guía por imágenes.

Caracterización de los pacientes

Los siguientes datos se registraron a partir de la historia clínica: edad, género, tumor primario, PS al momento del diagnóstico de la metástasis, presencia de metástasis en otros órganos, fraccionamiento y dosis, así como número de vértebras irradiadas en forma sincrónica o metacrónica.

Durante el ingreso y durante el seguimiento de los pacientes se clasificó la intensidad del dolor siguiendo una escala de 0 a 10 (16). A la ausencia de dolor se le asignó el número 0 y a la presencia de dolor de máxima intensidad, el número 10.

En el planificador se registró el número de vertebrales irradiadas por región: cervical, dorsal, lumbar y sacra. Se midieron y se evaluaron los volúmenes, las dosis de los planes (un paciente podía tener uno o más planes), el índice de conformidad (IC) y el índice de gradiente (GI).

Seguimiento y análisis estadístico

El tiempo libre de dolor se calculó desde la irradiación de la primera metástasis vertebral hasta la recidiva del dolor en la misma vertebra o segmento irradiado.

El límite para la comparación por volumen se estableció en el percentil 80 de la distribución del GTV. De esta forma, quedaron separados los volúmenes menores a 52 cc (80 % de los tumores) o los volúmenes mayores o iguales a 52 cc (20 % de los tumores).

Se evaluó la toxicidad temprana (≤ 3 meses pos-SBRT) tomando en cuenta la presentación de los siguientes síntomas: astenia, náusea, vómito, disfagia y parestesia en miembros inferiores o superiores. Se investigó la continuidad de los síntomas agudos y la aparición de fractura asociada a SBRT, en forma presencial o telefónica. En caso de pacientes muertos, la información se obtuvo por el familiar o el médico referente. La toxicidad aguda se clasificó en grados (G0, G1 y G2) según CTCAE 5.0 (17).

La supervivencia se estimó con el método de Kaplan-Meier (18). La supervivencia libre de progresión del dolor se calculó desde el fin de SBRT hasta la recidiva del dolor en el sitio irradiado y la supervivencia global desde la primera fracción de SBRT hasta la muerte o último control.

La significancia en la respuesta al dolor se midió por medio de la prueba de rangos (19).

Se comparó el control del dolor y la toxicidad temprana con el número de vértebras irradiadas y el tamaño del GTV medido en cc en el planificador. Las comparaciones estadísticas se realizaron con la prueba exacta de Fisher (20).

Para todos los análisis se usó el programa Statistica v.13.5 (21) y las diferencias se consideraron significativas cuando se obtuvieron valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

El seguimiento medio de los 80 pacientes con 154 lesiones fue de 12,6 meses (rango, 15 días — 31,7 meses). La frecuencia de localización de las lesiones fue: dorsal, 84 (54,5 %); lumbar, 52 (33,8 %); cervical, 15 (9,7 %) y sacra con 3 (2,0 %).

La edad, el género, el tumor primario, el PS al diagnóstico de la metástasis, la presencia de metástasis en otros órganos, las dosis, el

fraccionamiento y el número de vértebras irradiadas se presentan en la tabla I.

Tabla I. Características de los pacientes

Características de 80 pacientes	n (%)
Edad (años) promedio [mínimo-máximo]	61 [7-85]
Géner	
o	
Mujer	47 (58,8)
Hombre	33 (41,2)
Tumor primario	
Mama	29 (36,4)
Próstata	16 (20,0)
Pulmón	9 (11,3)
Riñón, sarcoma y tiroides	9 (11,3)
Otros	17 (21,0)
PS al diagnóstico de la metástasis	
PS0	31 (38,7)
PS1	37 (46,3)
PS2	12 (15,0)
Metástasis en otros órganos	
Sí	49 (61,3)
No	31 (38,7)
Fraccionamiento, dosis por fracción y BED*	
3 fracciones de 9 Gy (BED = 51,3 Gy ₁₀)	5 (6,3)
3 fracciones de 12 Gy (BED = 79,2 Gy ₁₀)	75 (93,7)
Número de vértebras irradiadas	
1 vértebra	43 (53,8)
SBRT sincrónica	
2-3 vértebras	28 (35,0)
5-7 vértebras	6 (7,6)
SBRT metacrónica	
<i>Paciente 1</i>	
D4 y D5 en junio 2018	
L1, L2, L3, L4, L5 en junio 2019	
<i>Paciente 2</i>	3 (3,6)
D12 en marzo 2018	
D11 y L1 en agosto 2019	
<i>Paciente 3</i>	
D9, L4 y L5 en diciembre 2018	
C3 y L3 en septiembre 2019	

Planes: volumen, dosis total y calidad del plan

Los volúmenes, la dosis total y la calidad del plan medidos a través del índice de conformidad (CI) e índice de gradiente (GI) se muestran en la tabla II con sus valores descriptivos promedio, mínimo, máximo y desviación estándar.



Tabla II. Volúmenes, dosis de los planes, índice de conformidad (IC) e índice de gradiente

Variable	Número de planes	Promedio	Mínimo	Máximo	Desviación estándar
Volumen [cc] GTV 36 Gy	108	39,3	0,9	359,6	45,6
Dosis media GTV 36 Gy	107	37,6	32,9	42,7	1,52
CI Paddick 36 Gy	106	0,680	0,360	0,860	0,109
GI 36 Gy	64	4,636	3,113	9,481	1,455
Volumen [cc] PTV 27 Gy	57	65,3	2,0	286,9	55,0
Dosis media PTV 27 Gy	57	32,5	28,1	35,9	1,5
CI Paddick 27 Gy	56	0,842	0,720	0,897	0,042
GI 27 Gy	57	3,642	2,732	5,944	0,468
Médula Dmáx	96	20,4	10,4	25,1	2,3
Médula 0,35 cc	96	15,6	7,3	19,6	2,0
Médula 1,2 cc	97	11,2	0,6	14,7	2,5
Esófago Dmáx	57	17,7	0,2	28,1	9,4
Esófago 5 cc	52	5,7	0,0	17,2	5,6

Respuesta al dolor

La respuesta al dolor inmediata y hasta tres meses (escala de 0-10) se registró en 65 pacientes. En 62/65 pacientes (95,4 %) se obtuvo una respuesta parcial o completa al dolor. Tres pacientes no respondieron a la SBRT (4,6 %).

Antes de la SBRT, todos los pacientes ingresaron con algún grado de dolor: 28 pacientes (43,1 %), leve a moderado (escala de 1 a 5) y 37 pacientes (56,9 %), dolor severo (escala de 6 a 10). Después de la SBRT, 56 pacientes (86,2 %) se evaluaron con respuesta completa, 6 pacientes (9,2 %), respuesta parcial y 3 no respondieron. La respuesta al dolor por efecto de SBRT fue estadísticamente significativa (prueba de Wilcoxon, $p < 0,0001$).

No se encontró diferencia significativa en la respuesta al dolor en relación al número de vértebras irradiadas o al volumen de GTV obtenido del planificador (Tabla III).

Tabla III. Respuesta al dolor y toxicidad temprana: comparación por número de vértebras y por volumen del GTV

Respuesta al dolor	Con respuest a al dolor n (%)	Sin respuest a al dolor n (%)	n total	p
Comparación por número de vértebras				
1 vértebra	36 (97,3)	1 (2,7)	37	0,5
2-3 vértebras	19 (90,5)	2 (9,5)	21	01
5-7 vértebras	7 (100,0)	0 (0,0)	7	
Comparación por volumen en cc GTV				
GTV ≥ 52 cc	14 (87,5)	2 (12,5)	16	0,1
GTV < 52 cc	48 (98,0)	1 (2,0)	49	47
Toxicidad temprana	G0 n (%)	G1-G2 n (%)	n total	p
Comparación por número de vértebras				
1 vértebra	32 (78,0)	9 (22,0)	41	0,1
2-3 vértebras	18 (69,2)	8 (30,8)	26	50
5-7 vértebras	3 (42,9)	4 (57,1)	7	
Comparación por volumen en cc GTV				
GTV ≥ 52 cc	12 (66,7)	6 (33,3)	18	0,7
GTV < 52 cc	41 (73,2)	15 (26,8)	56	64

El tiempo libre de recidiva al dolor en la vértebra o segmento irradiado desde SBRT hasta la recidiva fue de 12,1 meses (7 días — 30,8 meses).

Toxicidad temprana

La toxicidad temprana se estudió en 74/80 pacientes. Veintiuno de 74 pacientes (28,4 %) presentaron toxicidad G1-G2, mientras que 53 pacientes (71,6 %) estuvieron libres de toxicidad. El síntoma más frecuente fue astenia en 15/74 (20,3 %), náusea en 12 de 74 (16,2 %), vómito en 7 de 74 (9,5 %), dos pacientes presentaron disfagia y un paciente presentó parestesias en brazos y piernas. La toxicidad temprana por número de vértebras irradiadas y por volumen en cc calculado en el planificador puede verse en la tabla III.

Toxicidad tardía

La toxicidad tardía se investigó en 61 pacientes y no se detectó continuidad de los síntomas agudos o nuevos síntomas, excepto una paciente que presentó fractura de la vértebra irradiada a los tres meses, asociada a SBRT. A pesar de la fractura, la paciente vive asintomática y activa en su trabajo, no necesitó tratamiento quirúrgico, mejoró el metabolismo en el PET y usa cuello ortopédico.

Reirradiación

Las vértebras reirradiadas, el tiempo libre de dolor, las dosis, el fraccionamiento y el resultado de la reirradiación después de la radioterapia convencional o SBRT se describen en la tabla IV. Se reirradiaron 6 vertebras en 5 pacientes con SBRT. De los pacientes que previamente recibieron radioterapia convencional, dos vivieron sin dolor en el sitio, entre 14 y 24 meses, y de los otros con SBRT como rescate a la primera SBRT, 2 vivieron libres de dolor entre 24 y 25 meses.

Tabla IV. Reirradiación con SBRT en recidiva o progresión en el sitio irradiado

Reirradiación con SBRT después de tratamiento convencional

Primario	Radioterapia convencional	Tiempo libre dolor*	SBRT	Respuesta a SBRT
Mama	L4	31 meses	L4- 36 Gy / 3 Fr 02-2019	Viva, sin dolor 14 meses
Mama	L5	3 meses	L5- 36 Gy / 3 Fr 04-2018	Viva, sin dolor 24 meses Mejoría ≤ 50% por 9 meses
Rinofaringe* *	L1	5 meses	L1- 36 Gy / 3 Fr 06-2018	Re-re-SBRT 27 Gy /3 Fr sin respuesta. Progresión y muerte

Reirradiación con SBRT después de SBRT

Primario	Primera SBRT	Tiempo libre dolor*	Re-SBRT	Respuesta al dolor
Mama	D12- 27 Gy / 3 Fr 09-2014	44 meses	D12- 36 Gy / 3 04-2018	Viva, sin dolor 24 meses
Mama	L1- 36 Gy / 3 Fr 08-2017	13 meses	L1- 27 Gy / 3 Fr 09-2018	Viva, sin dolor 25 meses
Próstata	L1- 27 Gy / 3 Fr 10-2014	42 meses	L1- 36 Gy / 3 Fr 04-2018	Mejoría \leq 50 % Muerte por progresión

Supervivencia libre de progresión al dolor

La supervivencia libre de progresión al dolor fue del 95 % entre 12 y 30 meses (Fig. 2). Cuatro de 65 pacientes (6,2 %) informaron recidiva de dolor después de respuesta completa a SBRT a 3, 7 y 31 meses.

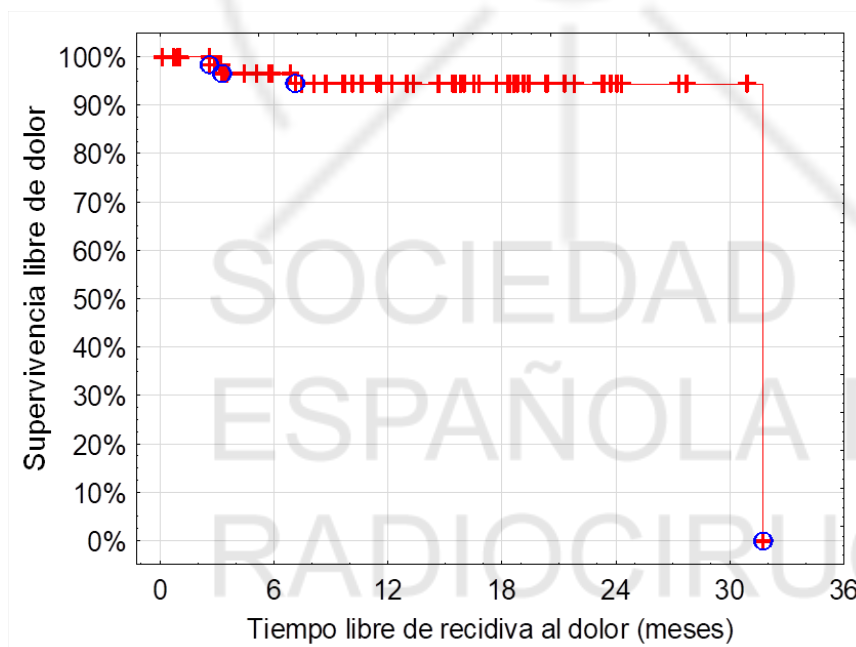


Figura 2. Supervivencia libre de dolor.

Supervivencia global

La supervivencia global fue del 80 % a los 12 meses, del 72 % a los 18 meses y del 60 % a los 24 y 30 meses. La supervivencia global depende de la evolución del tumor.

DISCUSIÓN

La SBRT es una nueva opción de tratamiento para metástasis óseas en cualquier localización del esqueleto porque permite entregar alta dosis de radiación al volumen blanco, protegiendo órganos sanos adyacentes. En la localización específica de metástasis vertebrales, los estudios de SBRT informan de ventajas clínicas por la alta tasa de control del dolor y por la factibilidad de respetar la dosis de tolerancia de la médula espinal [CITATION Ito20 \l 11274].

La SBRT está basada en tecnología para radiocirugía guiada por imágenes. Estudios retrospectivos, con una o más fracciones, en varios esquemas y dosis, han demostrado una importante tasa de control del dolor a un año o más con buena calidad de vida (9). Hasta la actualidad, no hay estudios aleatorizados que comparen diferentes fraccionamientos.

En el presente trabajo la localización de metástasis más frecuente fue en la columna dorsal, seguida de las vértebras lumbares. Este resultado coincide con Ahmed KA, y cols. (23).

Nuestro esquema más usado de SBRT fue 36 Gy en 3 fracciones de 12 Gy al GTV, con disminución de la dosis al CTV a 27 Gy en 3 fracciones de 9 Gy, respetando estrictamente la dosis de tolerancia para la médula espinal de acuerdo al reporte AAPM Task Group 101 (13). El control del dolor registrado en 65 de 80 pacientes fue del 95,4 % y la tasa de recidiva local del dolor fue 6,2 %. La supervivencia libre de recidiva al dolor fue del 95 % a 12 y 30 meses. La respuesta al dolor fue

independiente del número de vértebras irradiadas y del volumen en cc del GTV.

Dosis inferiores como las publicadas por Kowalchuk y cols. (2020) (6) en un estudio de 54 pacientes con 62 lesiones irradiadas con SBRT, 24 Gy en 3 fracciones entregadas al menos a dos vértebras con volumen de 37,7 cc, obtuvieron una mejoría de dolor del 76 % y una tasa de fallo local del 8 % a 14 meses de seguimiento medio.

Park y cols. (2015) (16) administraron SBRT usando CyberKnife en 39 pacientes con 59 lesiones con o sin previa historia de irradiación. La dosis media entregada fue 27 Gy (rango, 18-35 Gy) en una media de 3 fracciones (rango, 1-5). El seguimiento medio fue de 7,4 meses (rango, 1,1-42,5 meses). Durante el seguimiento, se observaron cuatro progresiones locales. Con SBRT obtuvieron muy buena reducción del dolor de acuerdo a la escala 1 a 10 pre-SBRT y pos-SBRT.

Damast y cols. (24) estudiaron la incidencia acumulativa de fallo local comparando dos grupos de pacientes irradiados con intensidad modulada guiada por imagen. Cuarenta y dos pacientes recibieron 20 Gy en 5 fracciones y 55 pacientes recibieron 30 Gy en 5 fracciones. El seguimiento medio fue de 12 meses (rango, 0,2-63,6 meses). La incidencia acumulativa de fallo local a un año fue del 45 % para 20 Gy y 26 % para 30 Gy, obteniendo una significativa disminución de fallo local con una dosis mayor ($p = 0,04$) sin incrementar el riesgo de mielopatía.

En nuestro trabajo, la dosis entregada al GTV es más alta comparada con los otros esquemas discutidos (6,16,24), pero siempre respetando la dosis de tolerancia de la médula espinal y del esófago. Actualmente, la comunidad médica no ha establecido una práctica estándar de fraccionamiento para radiocirugía de columna (SRS o SBRT). El fraccionamiento es variable entre 1 fracción de 24 Gy o menor o 24-30 Gy en 2-3 fracciones.

Yamada y cols. estudiaron el impacto en el control local de acuerdo a la histología y a la dosis media entregada a las metástasis espinales

tratadas con radiocirugía en 1 fracción (SRS) en 657 pacientes con 811 lesiones. El seguimiento medio fue de 27 meses (rango, 2-141 meses) y la dosis media prescrita al GTV fue 24 Gy (rango, 16-26 Gy). Su trabajo concluye que altas dosis de SRS conducen a un durable control local a largo plazo, independientemente de la histología o del tamaño del tumor [CITATION Yam17 \l 11274].

En lo referente a la toxicidad, la publicación de Kowalchuk y cols. (6) muestra una baja tasa de toxicidad temprana: 7 casos de fatiga G1 y 1 caso de disfagia G2. En el presente trabajo se observó que 53 de 74 pacientes evaluados no mostraron toxicidad (G0), y 21 pacientes presentaron toxicidad temprana G1-G2: astenia, náusea, vómito, disfagia y parestesia. Ninguna de ellas persistió en el tiempo de seguimiento.

Abbouchie y cols. (2020) (11) demostraron un 4 % de riesgo de fractura como complicación de SBRT; la mayoría ocurrió en el primer año de tratamiento. En nuestra serie pudimos evaluar de forma personal o telefónica a 61 de 80 pacientes seguidos a largo tiempo y se confirmó una fractura relacionada con la SBRT tres meses después de haber finalizado. No requirió tratamiento quirúrgico, la paciente está viva y usa cuello ortopédico.

En nuestra experiencia tuvimos seis vértebras reirradiadas con SBRT en cinco pacientes. Tres de las vértebras recibieron SBRT después de recidiva a radioterapia convencional y otras 3 SBRT después de recidiva a la primera SBRT. En total, cuatro mejoraron el dolor durante un largo tiempo y dos no tuvieron respuesta. No observamos toxicidad a reirradiación.

En un estudio prospectivo de reirradiación realizado en el MDACC y publicado por Garg y cols., incluyeron a 59 pacientes con progresión en columna irradiada y administraron SBRT en dos esquemas de dosis: 30 Gy en 5 fracciones y 27 Gy en 3 fracciones. En un seguimiento medio de 17,6 meses, el control local y la supervivencia a un año fueron del 76 %

y la supervivencia libre de deterioro neurológico a un año fue del 92 % [CITATION Gar11 \l 11274].

CONCLUSIONES

La SBRT basada en IGRT es una técnica segura y eficaz para el manejo de las metástasis vertebrales únicas o múltiples. Se obtiene una respuesta al dolor muy buena y durable con baja toxicidad. La SBRT posibilita la reirradiación después de la radioterapia convencional o de la primera SBRT.

BIBLIOGRAFÍA

1. AANS. Spinal Tumors. AANS 2020 [cited 2020 October 15]. Available from: <https://www.aans.org/>
2. Conti A, Acker G, Kluge A, et al. Decision Making In Patients With Metastatic Spine. The Role Of Minimally Invasive Treatment Modalities. *Frontiers In Oncology* 2019;September 19.
3. Schiff D, O'Neill BP, Suman VJ. Spinal Epidural Metastasis As The Initial Manifestation Of Malignancy: Clinical Features And Diagnostic Approach. *Neurology* 1997;49(2):452-6.
4. Kelly PD, Zuckerman SL, Than KD, et al. Metastatic Spine Disease In Lung Cancer Patients: National Patterns Of Radiation And Surgical Care. *J Spine Surg* 2019;5(3):320-8.
5. Perrin RG, Laxton AW. Metastatic Spine Disease: Epidemiology, Pathophysiology, And Evaluation Of Patients. *Neurosurgery Clinics Of North America* 2004;15(4):365-73.
6. Kowalchuk RO, Waters MR, Richardson KM, et al. Stereotactic Radiosurgery for the Treatment Of Bulky Spine Metastases. *J Neuro-Oncology* 2020;148:381-8. DOI: 10.1007/s11060-020-03534-4
7. Khan M, Garg R, Gui C, et al. Neuroimaging And Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) For Spine Metastasis. *Topics In Magnetic Resonance Imaging* 2019;28(2):85-96. DOI: 10.1097/RMR.000000000000199
8. Howell DD, James JL, Hartsell WF, 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. DOI: 10.1002/cncr.27616
9. Osborn VW, Lee A, Yamada Y. Stereotactic Body Radiation Therapy. *Technology In Cancer Research & Treatment* 2018;17:1-15. DOI: 10.1177/1533033818802304
 - 10 Ahmed KA, Satuder MC, Miller RC, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy In Spinal Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(5):e803-9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.11.036
 - 11 Abbouchie H, Chao M, Tacey M, et al. Vertebral Fractures Following Stereotactic Body Radiotherapy For Spine Oligometastases: A Multi-Institutional Analysis Of Patient Outcomes: *Clinical Oncology* 2020;32(7):433-41.
 - 12 Cox BW, Spratt DE, Lovelock M, et al. International Spine Radiosurgery Consortium Consensus Guidelines For Target Volume Definition In Spinal Stereotactic Radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(5):E597-E605.
 - 13 Benedict SH, Yenice KM, Followill D, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy: The Report Of AAPM Task Group 101. *Medical Physics* 2010;37(8):4078-101.
 - 14 Paddick I, Lippitz I. A Simple Dose Gradient Measurement Tool To Complement The Conformity Index. *J. Neurosurg* 2006;105(Suppl. Dec 2006):194-201.
 - 15 Paddick I. A Simple Scoring Ratio To Index The Conformity Of Radiosurgical Treatment Plans. *Technical Note. J Neurosurg* 2000;93(Suppl.3):219-22.
 - 16 Park HJ, Kim HJ, Won JH. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) For Spinal Metastases: Who Will Benefit The Most From SBRT? *Technology In Cancer Research & Treatment* 2015;14(2):159-67.
 - 17 National Cancer Institute. Common Terminology Criteria For Adverse Events (CTCAE). Maryland: National Institutes Of Health, National Cancer Institute, U.S. Department Of Health And Human Services; 2017. Report No.: V.5.0.

- 18 Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation From Incomplete . Observations. *J Amer Statist Assoc* 1958;53(282):457-81.
- 19 Wilcoxon F. Individual Comparisons By Ranking Methods. *Biometrics . Bulletin* 1945;1(6):80-3.
- 20 Matthews DE, Farewell VT. *Using And Understanding Medical . Statistics*. Basel: Karger; 2007.
- 21 TIBCO Software Inc. *Statistica Para Windows.*; 2018. Available from: . <https://www.tibco.com/contact-us>
- 22 Ito K, Nakamura N, Shimizuguchi T, et al. Appropriate Endpoints For . Stereotactic Body Radiotherapy For Bone Metastasis: Classification Into Five Treatment Groups. *Reports Of Practical Oncology And Radiotherapy* 2020;25:150-3.
- 23 Ahmed KA, Stauder MC, Miller RC, et al. Stereotactic Body Radiation . Therapy In Spinal Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;82(5):E803-9.
- 24 Damast S, Wright J, Bilsky M, et al. Impact Of Dose On Local Failure . Rates After Image-Guided Reirradiation Of Recurrent Paraspinal Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(3):819-26.
- 25 Yamada Y, Katsoulakis E, Laufer I, et al. The Impact Of Histology And . Delivered Dose On Local Control Of Spinal Metastases Treated With Stereotactic Radiosurgery. *J Neurosurgery* 2017;42(1):E6.
- 26 Garg AK, Wang XS, Shiu AS, et al. Prospective Evaluation Of Spinal . Reirradiation By Using Stereotactic Body Radiation Therapy. *Cancer* 2011;117(15):3509-16.
- 27 Thibault I, Chang EL, Sheehan J, et al. Response Assessment After . Stereotactic Body Radiotherapy For Spinal Metastasis: A Report From The Spine Response Assessment In Neuro-Oncology (SPINO) Group. *Lancet Oncol* 2015;16:595-603.
- 28 Daniel WW, Cross CL. *Biostatistics, A Foundation For Analysis In The . Health Sciences*. 10th. Wiley: Ed. Hoboken; 2013.
- 29 Chang EL, Shiu AS, Mendel E, et al. Phase I/II Study Of Stereotactic . Body Radiotherapy For Spinal Metastasis And Its Pattern Of Failure. *J Neurosurgery: Spine* 2007;7(2):151-60.
- 30 Guckenberger M, Sweeney RA, Flickinger JC, et al. Clinical Practice Of . Image-Guided Spine Radiosurgery-Results From An International

Research Consortium. Radiation Oncology 2011;15(6):172-83.
31 Nelson JW, Yoo DS, Sampson JH, et al. Stereotactic Body Radiotherapy
For Lesions Of The Spine And Paraspinal Regions. Int J Radiat Oncol
Biol Phys 2009;73(5):1369-75.

