

Approccio multidisciplinare e diagnosi precoce nella palliazione. L'esempio della compressione midollare metastatica

Ernesto Maranzano, Fabio Trippa, Romina Rossi

S.C. di Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera "S. Maria", Terni

Corrispondenza a:

Dr. Ernesto Maranzano

S.C. di Radioterapia Oncologica

Azienda Ospedaliera "S. Maria"

Via T. di Joannuccio, 1

05100 Terni - Italy

Tel: 0744 205697-205729; Fax: 0744 205034.

e.mail: e.maranzano@aosp terni.it

Riassunto

La compressione metastatica midollare (CMM) è una fra le più gravi complicanze delle malattie neoplastiche metastatiche. La diagnosi e terapia precoci sono gli unici fattori predittivi per la risposta al trattamento. I pazienti deambulanti alla diagnosi hanno una migliore prognosi e sopravvivenza. Il dolore alla colonna o radicolare è il sintomo più frequente e spesso si presenta in assenza di deficit neurologici. La risonanza magnetica è l'esame strumentale di scelta che consente la diagnosi di CMM nel 32-35% dei pazienti neoplastici con solo dolore al rachide. Il problema richiede un approccio multidisciplinare tra medico curante e gli specialisti di settore: radiologo, radioterapista oncologo, neurochirurgo, algologo, palliativista. La radioterapia rappresenta il trattamento di scelta della CMM. In genere si usa l'ipofrazione della dose in quanto efficace e non associato a tossicità. La chirurgia è indicata in circa il 10% dei casi per indicazioni specifiche (dubbio diagnostico, sedi di compressione precedentemente irradiate, crollo osseo o compressione di cauda o radici da parte di frammenti ossei) e in casi elettivi molto selezionati. Il desametasone è lo steroide più spesso impiegato e va somministrato preferibilmente a dosi moderate (8 mg x 2/d) sin dalla diagnosi. Poiché i pazienti già trattati possono avere una seconda CMM, è necessario un attento follow-up per effettuare, altrettanto precocemente, diagnosi e terapia.

Parole chiave: compressione midollare metastatica, diagnosi, radioterapia, steroidi.

Summary

Metastatic spinal cord compression (MSCC) is one of the most dreaded complications of metastatic cancer. Because early diagnosis and therapy are powerful predictors of outcome, MSCC must be diagnosed and treated promptly. Patients who are ambulatory at the time of the diagnosis have a better prognosis and longer survival. Back pain accompanies MSCC in the majority of cases, even in patients with no neurologic deficits. Magnetic resonance imaging is the best tool for diagnosis and is able to identify spinal cord compression in 32-35% cancer patients with back pain and no neurologic deficits. The approach to this problem is multidisciplinary involving the general practitioner, radiologist, radiotherapist, neurosurgeon, pain and palliative care expert. Radiotherapy is the treatment of choice. Hypofractionated regimens, which are effective without increasing toxicity, are generally performed in patients with advanced disease. Surgery is advised in about 10% cases for specific indications (i.e., if there are diagnostic doubts, if radiotherapy was already given in the same area, and when vertebral body collapse causes bone impingement on the cord or nerve roots) and in very selected elective cases. Moderate doses of dexamethasone (8 mg x 2/d) should be used since the diagnosis of MSCC. After treatment, a close follow-up is suggested for making a prompt diagnosis and therapy in case of a spinal cord relapse.

Key words: Metastatic spinal cord compression, diagnosis, radiotherapy, steroids.

INTRODUZIONE

La compressione midollare metastatica (CMM) è una delle più temibili complicanze dei tumori e se non trattata tempestivamente è causa di un peggioramento della qualità di vita del paziente. Nella sua evoluzione la CMM è caratterizzata da una sintomatologia dolorosa ingravescente a cui si associano deficit motori e sensoriali e incontinenza sfinterica. È richiesto un approccio multidisciplinare tra medico curante e specialisti di settore (radiologo, radioterapista oncologo, neurochirurgo, algologo) col fine di effettuare la diagnosi precoce e impostare la terapia che possa preservare le funzioni del paziente prima che si instauri un danno neurologico irreversibile. La CMM viene definita come “*qualsiasi compressione del sacco durale (midollo e/o cauda equina) e del suo contenuto da parte di una massa tumorale extradurale. La minima evidenza per una diagnosi di CMM è la compressione anche solo iniziale della teca a livello della sede responsabile dei danni clinici (il dolore locale o radicolare eventualmente associato a deficit motori e/o sensoriali e a incontinenza sfinterica)*”⁽¹⁾. I dati epidemiologici mostrano che nonostante la CMM abbia un’alta incidenza nei riscontri autoptici (un terzo dei malati con lesioni ossee metastatiche da tumori solidi), di fatto venga diagnosticata clinicamente solo nel 3-7% dei pazienti sottoposti a follow-up o a terapie oncologiche⁽²⁾. Nel 50% circa dei casi le neoplasie coinvolte sono i tumori della mammella, del colon e della prostata, ma possono essere causa di una CMM anche tumori solidi meno frequenti (melanoma, sarcomi, carcinomi renali e della tiroide), quelli a origine sconosciuta o i tumori ematologici (mieloma, linfomi)⁽³⁾. La sede principale di localizzazione è il rachide dorsale (60-80%), seguito dal lombosacrale (15-30%) e quindi dal cervicale (<10%). Un considerevole gruppo di pazienti (10-38%) presenta alla diagnosi di CMM un interessamento di più metameri^(3,4).

SINTOMATOLOGIA

Il dolore al rachide (*back pain*) è il sintomo che accompagna la CMM nella quasi totalità dei casi e può precedere di settimane o mesi la diagnosi strumentale. Il dolore è causato dalla distruzione o dal collasso delle strutture ossee vertebrali. Nei casi di interessamento radicolare, la

sintomatologia dolorosa è determinata dalla compressione o dall’infiltrazione delle radici o della cauda equina^(5,6). L’ipostenia è il secondo sintomo in ordine di frequenza presente nella CMM; raramente compare come sintomo d’esordio, più spesso rappresenta l’evoluzione clinica della sintomatologia dolorosa e prelude alla plegia in un tempo variabile di ore o giorni. La presenza di disturbi sfinterici è spesso associata a deficit motori e si sviluppa in genere più tardivamente. La tabella 1 mostra i principali sintomi e segni clinici nella CMM.

Tabella 1. Segni e sintomi prevalenti nella compressione mielo-radicolare metastatica*

Sintomi/ Segni	Primo sintomo (%)	Sintomo alla diagnosi (%)	Segni alla diagnosi (%)
Dolore al rachide	96	96	63
Ipostenia	6	76	87
Anomalie dei riflessi	0	0	65
Deficit sfinterici	0	57	57
Ipoestesia	1	51	78
Atassia	2	5	7

*Modificata da MacDonald⁽⁶⁾

FATTORI PROGNOSTICI

Nella CMM diagnosi e terapia precoci rappresentano i principali fattori predittivi per la risposta al trattamento. Infatti i pazienti che alla diagnosi sono deambulanti e con un buon controllo sfinterico, hanno una più alta probabilità di mantenere il proprio status e una più lunga sopravvivenza dopo terapia^(3,5,7-10). I tumori a prognosi più favorevole (carcinomi di mammella e prostata, mieloma e linfomi) presentano una maggiore percentuale di risposte dopo il trattamento. Ciò sembrerebbe dovuto alla migliore prognosi associata a queste neoplasie, alla loro minore aggressività biologica e maggiore radio e chemio sensibilità^(5,8,10-12). È universalmente riconosciuta l’importanza sia dello stato neurologico del paziente prima del trattamento sia del tempo necessario per l’insorgenza del danno motorio. Nei pazienti che presentano la comparsa del danno motorio in un tempo lungo (>14 giorni) si registrano percentuali di risposta superiori rispetto a quelle di coloro in cui il danno neurologico insorge più velocemente⁽¹³⁾. In ogni caso nei malati oncologici metastatici la CMM andrebbe sempre sospettata già alla comparsa del

dolore rachideo (back pain) prima che il danno neurologico si manifesti.

DIAGNOSI STRUMENTALE

Il sospetto clinico di CMM deve essere confermato dagli esami di "imaging" non solo per la diagnosi, ma anche per la programmazione del trattamento. La mielografia prima dell'introduzione della tomografia computerizzata (TC) e della risonanza magnetica (RM) era la tecnica di scelta; oggi è impiegata solo nei rari casi in cui TC e/o RM non sono disponibili. La RM rappresenta l'esame diagnostico d'elezione per la sua alta accuratezza (95%)^(14,15). Nei pazienti con metastasi ossee e dolore al rachide in assenza di deficit neurologici la RM fa porre diagnosi di CMM nel 32-35% dei casi⁽¹⁵⁾. Poiché la compressione su più livelli non è un reperto infrequente, è consigliabile un esame RM di tutta la colonna laddove questo sia praticabile. La tomografia a emissione di positroni (PET), avendo uno scarso potere di risoluzione, una bassa sensibilità spaziale e costi maggiori rispetto alla RM, non è un test diagnostico essenziale nella pratica clinica⁽¹⁶⁾.

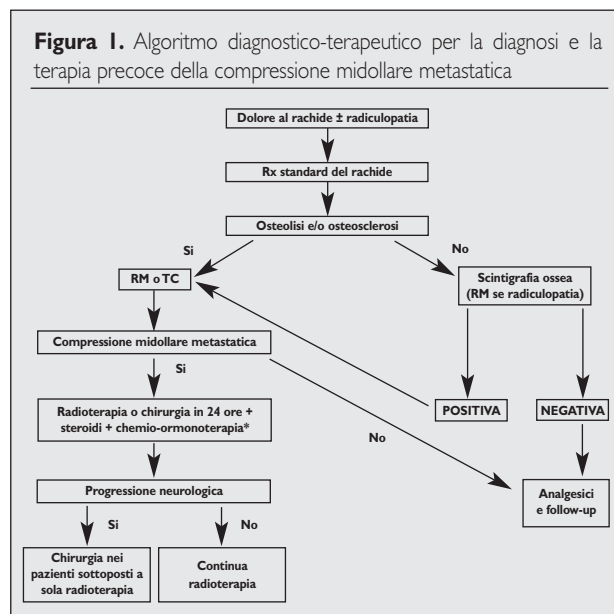
L'APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE

L'approccio al paziente con CMM richiede una stretta collaborazione da parte di un team di esperti per la realizzazione di diagnosi e terapia precoci⁽¹⁷⁾. Il medico di base, a cui inizialmente si rivolge il malato per la comparsa del dolore, rappresenta il primo anello di una catena che si collega con gli specialisti, tra cui il palliativista. Purtroppo l'impegno dei medici di base in programmi di diagnosi e cure palliative per i malati di cancro è tuttora piuttosto limitato⁽¹⁸⁾. Un rapporto interprofessionale che va migliorato è quello fra radioterapista oncologo e palliativista: l'indicazione alla radioterapia andrebbe sempre considerata prima di procedere a trattamenti del dolore con oppiacei e/o manovre cruenta. La componente ossea e neuropatica del dolore rendono necessario l'impiego di più farmaci: steroidi, oppiacei, antidepressivi, mediatori GABA-ergici⁽¹⁹⁻²¹⁾. Raramente la somministrazione degli analgesici può richiedere l'utilizzo di vie più complesse (parenterale o spinale) rispetto a quelle tradizionali (per os o transdermica) e possono rendersi necessari sistemi infusionali con micropompe computerizzate⁽¹⁹⁻²¹⁾. Il buon controllo del dolore migliora la *compliance* di questi pazienti e li rende

anche maggiormente collaboranti nel momento di effettuare sia gli esami diagnostici che la radioterapia.

TRATTAMENTO

Lo scopo del trattamento è il miglioramento della qualità della vita sia attraverso il controllo della sintomatologia dolorosa sia attraverso la prevenzione dei deficit neurologici e sfinterici. La chirurgia e la radioterapia da sole o in associazione rappresentano le terapie più efficaci. La scelta dell'una o dell'altra opzione terapeutica va fatta caso per caso sulla base dei parametri che saranno discussi di seguito^(8,22). Nella figura 1 è sintetizzato l'algoritmo diagnostico-terapeutico nei pazienti con CMM.



Steroidi

Nella CMM gli steroidi rappresentano il primo presidio terapeutico volto a ridurre l'edema peritumorale, a prevenire l'edema radioindotto e a controllare il processo infiammatorio presente nella sede della lesione tumorale⁽²³⁾. Nella pratica clinica si prescrive il desametasone piuttosto che il metilprednisolone, sebbene non vi siano studi di confronto tra i due farmaci^(24,25). In genere il desametasone viene somministrato a dosi moderate (16 mg in due somministrazioni giornaliere, parenterale o per os, per una durata di 2-4 settimane) o alte (36-96 mg die, eventualmente precedute da un bolus iv di 10-100 mg). Non esistono dati di confronto diretto tra le dosi moderate

rispetto a quelle alte. Poiché studi clinici retrospettivi hanno dimostrato una sostanziale equivalenza tra i due dosaggi di desametasone, le dosi moderate sono da preferire alle dosi alte in quanto verosimilmente associate a una minor incidenza di danno iatrogeno.

Radioterapia

Sebbene la radioterapia rappresenti il trattamento d'elezione nella CMM, rimangono non codificati il dosaggio totale e il frazionamento più efficaci^(4,26). I regimi radioterapici con frazionamenti convenzionali (2 Gy per frazione fino alla dose totale di 30-40 Gy) oggi sono per lo più abbandonati in favore di trattamenti più brevi (*short-course*) con la somministrazione di dosi singole più elevate⁽²⁷⁻³⁷⁾. L'analisi dei dati della letteratura dimostra la pari efficacia terapeutica nel controllo del dolore dei frazionamenti "short-course" rispetto a quelli convenzionali⁽³⁸⁻⁴⁰⁾. L'ipofrazionamento della dose consente di trattare in pochi giorni pazienti spesso fortemente sintomatici evitando loro lo stress di regimi radioterapici più prolungati⁽⁴¹⁾. La RM è l'esame diagnostico ottimale per l'esecuzione di un migliore trattamento radiante, in quanto è in grado di identificare sia il danno osseo vertebrale sia quello dei tessuti molli circostanti causa della CMM. Dopo la radioterapia può presentarsi una recidiva nel 16-25% dei casi, recidiva che spesso (64%) si verifica nei due corpi vertebrali sopra o sotto la sede della CMM, mentre in una percentuale minore (4-7%) si presenta in una sede diversa dalla prima compressione^(3,42,43). È necessario controllare nel tempo attentamente i pazienti trattati, programmando prontamente un controllo RM laddove possa rilevarsi il sospetto clinico di una nuova CMM e poter valutare l'esecuzione di una chirurgia o di una re-irradiazione⁽⁴⁴⁾. La mielopatia radioindotta è strettamente correlata alla dose totale erogata nella prima e nella seconda irradiazione, oltre che all'intervallo di tempo intercorso tra i due trattamenti^(40,44,45). Considerando il potenziale danno iatrogeno midollare di una re-irradiazione è fondamentale selezionare accuratamente i pazienti che possono giovare⁽⁴⁶⁾.

Chirurgia

Gli studi di confronto tra la chirurgia associata alla radioterapia rispetto alla radioterapia da sola hanno mostrato una sostanziale equivalenza di risultati nei pazienti con CMM nonostante la chirurgia sia gravata da una più alta

percentuale di mortalità e di morbidità (3-14% e 5-30% rispettivamente)^(9,22,47-50). Va considerato che l'intervento chirurgico presenta dei costi elevati non solo per la struttura nosocomiale ma anche per il paziente in quanto ne causa una lunga ospedalizzazione e lo costringe a letto per periodi prolungati⁽⁴¹⁾. La laminectomia decompressiva, la tecnica più utilizzata, non solo non rimuove la massa tumorale, ma può essere causa di un'ulteriore instabilità del rachide con possibilità di collasso vertebrale e di peggioramento neurologico⁽⁵⁰⁾. Studi recenti hanno dimostrato che tale approccio deve essere abbandonato in favore di interventi maggiormente complessi (approccio posteriore, anteriore e/o laterale con rimozione della massa tumorale e stabilizzazione della colonna). È stato pubblicato uno studio di confronto tra chirurgia (tesa a rimuovere la massa neoplastica e alla stabilizzazione del rachide) più radioterapia contro radioterapia esclusiva. L'analisi ad interim mostra un vantaggio nel gruppo dei pazienti sottoposti a chirurgia⁽⁵¹⁾. Queste conclusioni sono tuttavia discutibili per due importanti ragioni: (a) lo studio, anche se randomizzato, è stato chiuso prima di raggiungere il numero previsto di pazienti da arruolare; (b) nella pratica clinica, solo una minoranza di pazienti con CMM (circa il 10%) sono eleggibili per la chirurgia; basso performance status, età avanzata, progressione sistemica di malattia, aspettativa di vita <3-6 mesi, controindicano in genere un approccio chirurgico. In conclusione, le indicazioni per un trattamento così aggressivo sono assolutamente limitate a un gruppo ristretto di pazienti secondo la selezione che segue: con indicazione specifica 1) in caso di dubbio diagnostico; 2) necessità di stabilizzazione della colonna; 3) compressione insorta su una regione già precedentemente irradiata e non re-irradiabile; 4) presenza di tessuto osseo vertebrale che comprime direttamente il midollo o la radice nervosa; 5) con indicazione primaria possibile in pazienti con buona performance, compressione unica, buona prognosi e controllo della malattia sistemica. Dopo 7-14 giorni dalla chirurgia va intrapreso un trattamento radiante per rimuovere eventuali residui neoplastici^(47,52,53).

CONCLUSIONI

La prognosi dei pazienti affetti da CMM è in genere infau-
sta. Tuttavia la diagnosi e la terapia precoci rappresentano

il principale fattore predittivo per la risposta al trattamento effettuato. I pazienti senza deficit neurologici (motori o della funzionalità sfinterica) hanno una prognosi migliore e una più lunga sopravvivenza in assenza di deficit neurologici. Per effettuare una diagnosi precoce è fondamentale sospettare una CMM anche in quei pazienti oncologici che, pur in assenza di danni motori o sensoriali, presentano una sintomatologia dolorosa al rachide. La gestione clinica dei pazienti coinvolge più figure professionali: il medico curante che per primo deve porre il sospetto di CMM,

lo specialista delle cure palliative che con un trattamento analgesico adeguato migliora sensibilmente la qualità di vita del paziente, il radioterapista oncologo, il neurochirurgo, o l'ortopedico che mettono in atto il trattamento specifico. Generalmente la radioterapia associata allo steroide viene accettata come trattamento di prima linea (tabella 2), mentre la chirurgia viene riservata a casi selezionati^(26,51,52). Nella tabella 2 abbiamo fornito le raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con CMM.

Tabella 2. Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con compressione midollare metastatica

Steroidi:

Desametasone a dosi moderate (8 mg × 2/d parenterale o per os) da iniziare al momento della diagnosi

Terapia di supporto:

- Terapia antalgica
- Eventuale terapia nutrizionale, supporto psicologico e/o fisiochinesiterapia

Radioterapia esclusiva:

- La radioterapia è il trattamento di scelta (tumori radiosensibili)
- Ipofrazionamenti (dosi singole elevate, numero limitato di frazioni)

Chirurgia elettiva seguita da radioterapia

- In casi selezionati:
 1. Instabilità del rachide
 2. Presenza di frammenti ossei causa di compressione mielo-radicolare
 3. Dubbi diagnostici*
 4. Paziente in buone condizioni generali con compressione in sede singola e aggredibile chirurgicamente
 5. Prognosi qualità di vita buona
 6. Buon controllo della malattia sistemica

Chirurgia esclusiva

- In casi selezionati:
 1. Peggioramento dello status neurologico durante la radioterapia
 2. Compressione midollare recidiva in una sede precedentemente irradiata quando sia esclusa la re-irradiazione

Chemio-ormonoterapia:

- Nei pazienti pediatrici la chemioterapia va preferita alla radioterapia
- Negli adulti come trattamento adiuvante in tumori chemio-ormosensibili
- In caso di compressione recidiva laddove la radioterapia o la chirurgia non possano essere effettuate

* La biopsia percutanea TC-guidata può essere una valida alternativa alla chirurgia.

Bibliografia

- Laperriere N. *The management of spinal cord compression*. Toronto, Canada, Princess Margaret Hospital 1996.
- Byrne TN. *Spinal cord compression from epidural metastases*. *N Engl J Med* 1992; 327: 614-19.
- Fuller BG, Heiss JD, Oldfield EH. *Spinal cord compression*. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer, Principles & Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott Company, 2001; 2: 2617-633.
- Prasad D, Schiff D. *Malignant spinal-cord compression*. *Lancet Oncol* 2005; 6: 15-24.
- Helweg-Larsen S, Sorensen PS, Kreiner S. *Prognostic factors in metastatic spinal cord compression: a prospective study using multivariate analysis of variable influencing survival and gait function in 153 patients*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 1163-69.
- MacDonald DR. *Clinical manifestations*. In: Sundaresan N, Schimdek HH, Schiller AL, et al.: *Tumors of the spine. Diagnosis and clinical management*. Philadelphia: Saunders 6, 1990.
- Maranzano E, Latini P, Beneventi S, et al. *Comparison of two different radiotherapy schedules for spinal cord compression in prostate cancer*. *Tumori* 1998; 84: 472-77.
- Maranzano E, Latini P, Checcaglini F, et al. *Radiation therapy of spinal cord compression caused by breast cancer: report of a prospective trial*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 301-06.
- Helweg-Larsen S. *Clinical outcome in metastatic spinal cord compression. A prospective study of 153 patients*. *Acta Neurol Scand* 1996; 94: 269-75.
- Maranzano E, Latini P. *Effectiveness of radiation therapy without surgery in metastatic spinal cord compression: final results from a prospective trial*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 959-67.
- Zelesky MJ, Scher HJ, Krol G, et al. *Spinal epidural tumor in patients with prostate cancer. Clinical and radiographic predictors of response to radiation therapy*. *Cancer* 1992; 70: 2319-25.
- Barcena A, Lobato RD, Rivas JJ, et al. *Spinal metastatic disease: analysis of factors determining functional prognosis and the choice of treatment*. *Neurosurgery* 1984; 15: 820-27.
- Rades D, Heidenreich F, Karstens JH. *Final results of prospective study of the prognostic value of the time to develop motor deficits before irradiation in metastatic spinal cord compression*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 975-79.
- Bayley A, Milosevic M, Blend R, et al. *A prospective study of factors predicting clinically occult spinal cord compression in patients with metastatic prostate carcinoma*. *Cancer* 2001; 92: 303-10.
- Li KC, Poon PY. *Sensitivity and specificity of MRI in detecting malignant spinal cord compression and in distinguishing malignant from benign compression fractures of vertebrae*. *Magn Reson Imaging* 1998; 6: 547-56.
- Baba H, Uchida K, Sadato N, et al. *Potential usefulness of 18F-2-fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography in cervical compressive myelopathy*. *Spine* 1999; 24: 1449-54.
- Meyers FJ, Linder J, Beckett L, et al. *Simultaneous care: a model approach to the perceived conflict between investigational therapy and palliative care*. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28: 548-56.
- Morita T, Akechi T, Ikenaga M, et al. *Late referrals to specialized palliative care service in Japan*. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2637-44.
- Woolf CJ, Mannion RJ. *Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management*. *Lancet* 1999; 353: 1959-64.
- Marples IL, Murray P. *Neuropathic pain*. *Lancet*, 1999; 354: 953-54.
- Ashburn MA, Staats PS. *Management of chronic pain*. *Lancet*. 1999; 353: 1865-69.
- Young RF, Post EM, King GA. *Treatment of spinal epidural metastases: randomised prospective comparison of laminectomy and radiotherapy*. *J Neurosurg* 1980; 53: 741-48.
- Maranzano E, Latini P, Beneventi S, et al. *Radiotherapy without steroids in selected metastatic spinal cord compression patients. A phase II trial*. *Am J Clin Oncol* 1996; 19: 179-84.
- Weissman DE. *Glucocorticoid treatment for brain metastases and epidural spinal cord compression: a review*. *J Clin Oncol* 1988; 6: 543-51.
- Sorensen S, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, et al. *Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomized trial*. *Eur J Cancer* 1994; 1: 22-7.
- Loblaw A, Perry J, Chambers A, et al. *Systematic review of the diagnosis and management of malignant extradural spinal cord compression: the cancer care Ontario practice guidelines initiative's neuro-oncology disease site group*. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2028-37.
- Rades D, Kukas JA, Veniga T, et al. *Evaluation of five schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression*. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3366-75.
- Maranzano E, Bellavita R, Rossi R, et al. *Short-course versus split-course radiotherapy in metastatic spinal cord compression. Results of a phase III, randomized, multicenter trial*. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3358-65.
- Leviou M, Dale J, Stein M, et al. *The management of metastatic spinal cord compression: a radiotherapeutic success ceiling*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 231-34.
- Kim RJ, Spencer SA, Meredith RF, et al. *Extradural spinal cord compression: Analysis of factors determining functional prognosis. Prospective study*. *Radiology* 1990; 176: 279-82.
- Maranzano E, Latini P, Perrucci E, et al. *Short-course radiotherapy (8 Gy x 2) in metastatic spinal cord compression: an effective and feasible treatment*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 1037-44.
- Amin PP, Salazar O. *Prognostic factors in treatment of metastatic spinal cord compression*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9 (Suppl): 90-1.
- Greenberg HS, Kim JB, Posner JB. *Epidural spinal cord compression from metastatic tumour: diagnosis and treatment*. *Ann Neurol* 1980; 3: 40-51.
- Herbert HS, Solin LJ, Rate WR, et al. *The effect of palliative radiation therapy on epidural compression due to metastatic malignant melanoma*. *Cancer* 1991; 67: 2472-76.
- Jeremic B, Grujicic D, Cirivic V, et al. *Radiotherapy of metastatic spinal cord compression*. *Acta Oncol* 1991; 8: 985-86.
- Tomita T, Galich JH, Sundaresan H. *Radiation therapy for epidural metastasis with complete block*. *Acta Radiol Oncol* 1983; 22: 135-43.
- Zevallos M, Chan PY, Mumoz L, et al. *Epidural spinal cord compression from metastatic tumor*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 875-78.
- Sze WM, Shelley MD, Held I, et al. *Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy-a systematic review of randomized trials*. *Clin Oncol* 2003; 15: 354-352.
- Kachnic L, Lawrence B. *Palliative single-fraction radiation therapy: how much more evidence is needed?* *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 786-88.
- Maranzano E, Bellavita R, Floridi P, et al. *Radiation-induced myelopathy in long-term metastatic spinal cord compression patients after hypofractionated radiotherapy: a clinical and magnetic resonance imaging analysis*. *Radiother Oncol* 2001; 60: 281-88.
- Maranzano E, Trippa F, Chirico L, et al. *Management of metastatic spinal cord compression*. *Tumori* 2003; 89: 469-73.
- Kaminski HJ, Diwan VG, Ruff RL. *Second occurrence of spinal epidural metastases*. *Neurology* 1991; 41: 744-46.
- Helweg-Larsen S, Hansen SW, Sorensen PS. *Second occurrence of symptomatic metastatic spinal cord compression and findings of multiple spinal epidural metastases*. *J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 595-98.
- Grosu AL, Andratschke N, Nieder C, et al. *Retreatment of the spinal cord with palliative radiotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 1288-92.

45. Macbeth F, Wheldom TE, Girling DJ, et al. Radiation myelopathy: estimates of risk in 1048 patients in three randomised trials of palliative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *The Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Clin Oncol* 1996; 8: 176-81.
46. Maranzano E, Trippa F, Pacchiarini D, et al. Re-irradiation of brain metastases and metastatic spinal cord compression: clinical practice suggestions. *Tumori* 2005; 4: 325-30.
47. Maranzano E, Latini P, Checcaglini F, et al. Radiation therapy in metastatic spinal cord compression. A prospective analysis of 105 consecutive patients. *Cancer* 1991; 67: 1311-17.
48. Aabo K, Walbom-Jorgensen. Central nervous system complications by malignant lymphomas. Radiation schedule and treatment results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 197-209.
49. Cobb CA, Leavens ME, Eckles N. Indications for nonoperative treatment of spinal cord compression due to breast cancer. *J Neurosurg* 1977; 47: 653-58.
50. Findlay GF. The role of vertebral body collapse in the management of malignant spinal cord compression. *J Neurol Psychiatry* 1987; 50: 151-54.
51. Patchell RA, Tibbs PA, Regine FW, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 2005; 366: 643-48.
52. Loblaw A, Laperriere NJ. Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1613-24.
53. Maranzano E, Bellavita R, Rossi R. Radiotherapy alone or surgery in spinal cord compression? The choice depends on the accurate patient selection. *J Clin Oncol* 2005; Vol. 23, No 32, Novembre 10 (in press).