

บทความพื้่นวิชา

Malignant Spinal Cord Compression Syndrome

กานดิษฐ์ ประยงค์รัตน์

สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

ภาวะ malignant spinal cord compression syndrome (MSCC) เป็นผลแทรกซ้อนที่สำคัญในผู้ป่วยมะเร็งเนื่องจากส่งผลเสียหลายประการทั้งในแง่ความเจ็บปวดที่เกิดขึ้น ความพิการที่เกิดจาก paraplegia รวมไปถึงการสูญเสียการควบคุมการขับถ่ายอุจจาระและปัสสาวะ ภาวะเหล่านี้ทำให้ผู้ป่วยมะเร็งที่มีสภาพจิตใจแย่จากตัวโรคอยู่แล้ว แย่ลงอีก ผู้ป่วยกลุ่มนี้หากเกิดความพิการขึ้นแล้วมีเพียงส่วนน้อยเท่านั้นที่สามารถกลับมาเดินได้ การรักษาที่ดีที่สุดสำหรับภาวะนี้ คือการวินิจฉัยภาวะนี้แต่เนิ่นๆ ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงและให้การรักษาทันท่วงที ก่อนที่จะมีการสูญเสีย motor function ที่ถาวร

นิยามของ MSCC

MSCC หมายถึง การเกิดการกดเบียด dural sac และองค์ประกอบของมันได้แก่ ไขสันหลังหรือ cauda equina^{1,2,3} อันเกิดจากก้อนมะเร็งเองที่แพร่กระจายไปที่กระดูกสันหลัง พบประมาณร้อยละ 75 หรือเกิดจาก pathological fracture ของกระดูกสันหลังกดไขสันหลัง พบประมาณร้อยละ 25² นอกจากนั้นอาจลามมาจากอวัยวะใกล้เคียงกับกระดูกสันหลังก็ได้ ทำให้เกิดอาการปวด อ่อนแรง ชาหรือมีปัญหาในการควบคุมทวารอุทกระเพาะปัสสาวะและทวารหนัก

ได้รับต้นฉบับ 20 มิถุนายน 2549 ให้ลงตีพิมพ์ 15 สิงหาคม 2549
ต้องการสำเนาต้นฉบับกรุณาติดต่อ นพ.กานดิษฐ์ ประยงค์รัตน์ สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ กรุงเทพฯ

อุบัติการณ์

Loblaw และคณะได้ศึกษาในผู้ป่วยใน Ontario รายงานว่าผู้ป่วยมะเร็งร้อยละ 2.54 มีโอกาสเกิด MSCC อย่างน้อย 1 ครั้ง³ แต่หากแบ่งตามชนิดของมะเร็งแล้ว จะพบว่าอุบัติการณ์ของ MSCC ในผู้ป่วยมะเร็งแต่ละชนิดไม่เท่ากัน โดยมะเร็งที่มีอุบัติการณ์ของ MSCC สูง ได้แก่ มะเร็งต่อมลูกหมาก เต้านม ปอด มีอุบัติการณ์ร้อยละ 45-60 ของผู้ป่วย MSCC รองลงมาได้แก่ renal cell carcinoma, multiple myeloma และ malignant lymphoma คิดเป็นร้อยละ 15-30^{4,6} ส่วนมะเร็งที่มีอุบัติการณ์ของ MSCC น้อยได้แก่ มะเร็งรังไข่ กระเพาะอาหาร ตับอ่อน และ เม็ดเลือดขาว ผู้ป่วยเหล่านี้มีโอกาสเกิด MSCC เพียงร้อยละ 0.048 เท่านั้น³

พยาธิสรีรวิทยา

กลไกการเกิดโรคและอาการของ MSCC ไม่ว่าจะเป็นการกดเบียดจากมะเร็งที่แพร่กระจายมา หรือ pathological fracture นั้นล้วนส่งผลให้เกิดภัยอันตรายต่อไขสันหลัง ซึ่งเกิดจากการกดหลอดเลือดแดงที่มาเลี้ยงไขสันหลัง หรืออาจเกิดจากการกดการไหลกลับของเลือดในหลอดเลือดดำและแขนงหลอดเลือดขนาดเล็ก⁷ ทั้งสองกลไกนี้ทำให้เกิดการขาดเลือดของไขสันหลังตามมาด้วยการเพิ่มขึ้นของ cytokine หลายชนิด ที่สำคัญได้แก่ prostaglandin E₂ (PGE₂) และ vascular endothelial growth factor (VEGF)⁸ ทำให้มี vascular permeability เพิ่มขึ้นเกิดการรั่วของสารน้ำและเกิด vasogenic edema ในที่สุด หากการขาดเลือดรุนแรงจนเกิด

การขาดเลือดระดับ infarction แล้วก็จะไม่มีการ recovery ของระบบประสาทเลย ในระดับเซลล์เมื่อมีการขาดเลือดจะมี demyelination ผ่านทาง peroxidation และ hydrolysis^{9,10} ตำแหน่งของการแพร่กระจายที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ระดับทรวงอกราวๆ ร้อยละ 70 รองลงมาได้แก่ lumbosacral ร้อยละ 20 และระดับคอร้อยละ 10¹¹

อาการและอาการแสดง

อาการปวดหลังเป็นอาการที่พบบ่อยที่สุด พบประมาณร้อยละ 80-95 อาการปวดอาจเป็นอาการนำที่สำคัญ ก่อนจะมีอาการอื่นราว 2-4 เดือน¹¹ ลักษณะการปวด มักเป็นแบบ sharp-shooting, burning stabbing หรือจะเป็น dull aching ก็ได้ อาการปวดไม่สามารถทุเลาลง หรืออาจมีการเพิ่มขึ้นของความเจ็บปวดในเวลาไอ, จาม หรืออ้วก ผู้ป่วย 1 ใน 5 อาจมีอาการเวลานอนราบ⁶ ลักษณะการปวดที่เรียกว่า True night pain ที่ผู้ป่วยจะมีอาการตื่นขึ้นมาปวดกลางดึกนั้นเป็นอาการที่จำเพาะกับมะเร็งแพร่กระจายไปที่กระดูก สาเหตุของอาการนี้เชื่อว่าเกิดจากการที่เมื่อหลับจะไม่มีการเสปประสาทรับความรู้สึกอื่นๆ มารบกวน กระแสประสาทนำความเจ็บปวดจึงเด่นชัดขึ้น¹² ตำแหน่งที่ปวดมักไม่ตรงตามระดับของไขสันหลังที่ถูกกด ผู้ป่วยที่มีกระดูกทับไขสันหลังในระดับทรวงอกอาจมีอาการเจ็บในบริเวณ lumbosacral ในขณะที่เดียวกับที่ผู้ป่วยที่มีการกดทับระดับ lumbosacral ก็อาจมีอาการเจ็บที่ทรวงอกได้ จากการศึกษาระบบ prospective study หนึ่งพบว่าผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บปวดตรงกับระดับที่เกิดทับจากการตรวจ MRI นั้นพบเพียงร้อยละ 16 เท่านั้น⁶

อาการอ่อนแรงและตรวจพบ motor weakness นั้นที่เป็นอาการนำที่พบบ่อยรองลงมาพบประมาณร้อยละ 60-80^{11,13} ในจำนวนนี้ 2 ใน 3 ของผู้ป่วยไม่สามารถเดินได้ โดยส่วนใหญ่เป็น paraparesis มากกว่า paraplegia¹³ การตรวจพบ motor weakness อาจพบพร้อมๆ

กับการพบ sensory deficit ในครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยทั้งหมด¹¹ การตรวจพบ sensory deficit นั้นพบในผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 50 ซึ่งลักษณะของการสูญเสียความรู้สึกนั้นจะเป็นจากปลายนิ้วเท้าไล่ขึ้นมาเหมือนการสวมถุงน่อง¹ หรือจะสูญเสียต่ำกว่ารอยโรค 1-5 ระดับก็ได้⁵

Cauda equina syndrome เกิดจากการที่มะเร็งกดทับระดับกระดูกสันหลัง lumbosacral ส่วนล่าง เป็นอาการกดที่ cauda equina เนื่องจากไขสันหลังสิ้นสุดที่ระดับ L1-2 ถึง L2-3 intervertebral disc อาการที่เกิดขึ้นคือ ชาบริเวณรอบทวารหนักและโคนขาด้านหลัง ซึ่งตรงกับบริเวณที่ใช้นั่งบนอานม้า (saddle pattern) ผู้ป่วยเหล่านี้ร้อยละ 60-80¹³ มีการสูญเสียหน้าที่ของหูรูดทวารหนักและกระเพาะปัสสาวะร่วมด้วย ทำให้มีอาการท้องผูก, urinary retention ตามมาด้วย overflow incontinence ซึ่งอาการหลังนี้มีความไวในการวินิจฉัยร้อยละ 90 และความจำเพาะร้อยละ 95 นอกจากนี้หากอาการก้ำกึ่ง ใช้การตรวจด้วย post-void residual urine หากตรวจไม่พบมี residual urine เลย มี negative predictive value ร้อยละ 99.99 อาการเหล่านี้ล้วนเป็น late sign ของ MSCC และมักไม่ได้เป็นอาการแสดงเดียวที่ตรวจพบ การที่ผู้ป่วยมี cauda equina syndrome นี้มีความสำคัญเนื่องจากหากมีกลุ่มอาการนี้ผู้ป่วยต้องได้รับการผ่าตัดอย่างเร่งด่วน¹² โดยเฉพาะอย่างยิ่งภายใน 48 ชั่วโมง¹⁵

การตรวจร่างกายโดยการคลำตลอดแนว spine เพื่อหาจุดกดเจ็บเนื่องจากเป็นอาการแสดงแรกๆ การตรวจระบบประสาทเพื่อดูเรื่องการอ่อนแรงของขา (paraparesis) และควรตรวจ tandem gait เพื่อดูความผิดปกติของการเดินช่วยเพิ่มความไวในการตรวจหา ในการตรวจด้วย straight leg raising test อาจให้ผลบวกหากมี spinal stenosis ร่วมด้วย ผู้ป่วยทุกรายที่สงสัย MSCC ควรได้รับการตรวจทางทวารหนักเพื่อประเมิน anal sphincter tone เนื่องจากเป็นตัวบ่งชี้ว่าภาวะ MSCC ของผู้ป่วยเป็นมากแล้ว นอกจากนี้การวัด residual

urine แล้วพบว่าปริมาตรมากกว่า 200 มิลลิลิตรก็เป็นอีกตัวบ่งชี้ที่สำคัญ เนื่องจากผู้ป่วยที่มี autonomic dysfunction แล้วหากไม่ได้รับการรักษาอาจทำให้เกิดความพิการถาวรได้ในเวลาไม่กี่วันหรืออาจในเวลาไม่กี่ชั่วโมงก็ได้¹¹

การสืบค้นเพื่อการวินิจฉัยโรค

การตรวจทางรังสีวิทยาช่วยในการวินิจฉัย MSCC การตรวจด้วย plain film spine ใช้ตรวจหารอยโรคจาก osteolytic, osteoblastic loss of pedicles หรือ compression fracture ซึ่งการตรวจด้วยวิธีนี้มีความไวต่ำ เนื่องจากการจะเห็นรอยโรคจาก plain film ในกรณีเป็น osteolytic นั้นต้องมีการสูญเสียเนื้อกระดูกไปกว่าร้อยละ 50 นอกจากนี้ผู้ป่วย MSCC ประมาณ 1 ใน 4 ก็มีผล plain film เป็นปกติ¹³ เนื่องจาก plain film นี้มีผลลบลวงร้อยละ 10-17⁵ ดังนั้นการตรวจไม่พบความผิดปกติไม่ช่วยในการตัดการวินิจฉัยโรค

การตรวจด้วย myelography เป็นการตรวจโดยการฉีดสารทึบรังสีเข้าไปใน subarachnoid space แล้วถ่ายภาพรังสีดู filling defect การตรวจมีความไวร้อยละ 71-97 และความจำเพาะร้อยละ 88-100¹⁶⁻¹⁸ แม้มีความไวและความจำเพาะสูงแต่การตรวจเป็นการตรวจที่ invasive จึงไม่เป็นที่นิยมนักในปัจจุบัน แต่ก็ยังมีประโยชน์ในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อห้ามในการทำ MRI และพบว่าเป็นการตรวจที่ความปลอดภัยไม่ต่างจาก MRI หากทำโดยรังสีแพทย์ผู้มีความชำนาญ¹⁶

ตารางที่ 1 predictive model สำหรับการเกิด MSCC

ตัวพยากรณ์โรค	จำนวนข้อของตัวพยากรณ์	อัตราการเกิด MSCC
1) ผู้ป่วยไม่สามารถเดินได้	0	ร้อยละ 4
2) increased deep tendon reflex	1	ร้อยละ 10
3) การตรวจทางรังสีพบ vertebral compression fracture	2-3	ร้อยละ 21-23
4) การตรวจพบ metastasis ของกระดูกสันหลังนานกว่า 1 ปี	4	ร้อยละ 52
5) ผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 60 ปี	5	ร้อยละ 87

ปัจจุบัน MRI spine ถือเป็น gold standard ในการวินิจฉัย MSCC มีความไว ร้อยละ 83-97 และความจำเพาะร้อยละ 90-98¹⁶⁻¹⁹ การทำ MRI ควรทำตลอดลำกระดูกสันหลัง^{6,20} เนื่องจากพบรอยโรคหลายตำแหน่งพร้อมกันได้บ่อย โดยพบได้ร้อยละ 15 ของผู้ป่วยมะเร็งทั้งหมด⁶ แต่พบบ่อยถึงร้อยละ 41 ของผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมาก²¹ vertebral metastasis สามารถตรวจพบได้ง่ายด้วย T1-weighted เนื่องจากก้อนมะเร็งจะเป็น hyposignal เมื่อเทียบกับเนื้อ marrow ซึ่งมี fat มากที่เป็น hypersignal intensity¹³ อย่างไรก็ตามการตีความที่บ่งชี้ว่าการทำ T1-weighted ร่วมกับ T2-weighted มีความแม่นยำในการตรวจพบรอยโรคที่ epidural มากกว่า²² ดังนั้นการส่งตรวจที่แนะนำคือ T1- และ T2-weighted sagittal view ตลอดแนวกระดูกสันหลัง ร่วมกับ T1-weighted axial view เฉพาะบริเวณที่สนใจ^{5,23} อย่างไรก็ตาม เนื่องจากอุบัติการณ์ของ C-spine metastasis พบน้อยดังได้กล่าวมาแล้ว ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการปวดคออาจทำเฉพาะ MRI of thoracic and lumbrosacral ก็เพียงพอ²⁴ ข้อห้ามในการทำ MRI ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอวัยวะเทียมหรือ pacemaker ที่เป็นโลหะในร่างกายและผู้ป่วยที่กลัวที่แคบ (claustrophobia)^{64,65}

Predictive score ในการเกิด MSCC

Talcott และคณะได้ทำการการศึกษาในผู้ป่วย 258 รายคิดเป็น MSCC 342 episode โดยการวินิจฉัย MSCC อาศัย CT scan ดังแสดงในตารางที่ 1²⁵

ตารางที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างชนิดของมะเร็งกับอัตราการอยู่รอดหลังการวินิจฉัยว่าเป็น MSCC

การศึกษา	Median survival (เดือน)					
	Lymphoma	Multiple myeloma	Breast	GU&prostate	Lung	GI
Loblaw 2003 ³	6.7	6.4	5.0	4.0	1.5	NR
Guo 2003 ⁴⁰	NR	NR	3.1	4.6	2.1	0.6

(หมายเหตุ: NR = Not reported)

Bayley และคณะ ทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากที่มีการแพร่กระจายไปที่กระดูก 68 ราย ในจำนวนนี้ 65 รายมีการแพร่กระจายไปที่กระดูกสันหลังแล้วผู้ป่วยเหล่านี้ได้รับการรักษาด้วย hormonal therapy และติดตามไป 24 เดือนเพื่อดูการพยากรณ์โรค การวินิจฉัย occult MSCC นั้นผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการทำ MRI เพื่อประเมิน MSCC พบว่าผู้ป่วยที่มีรอยโรคที่กระดูกมากกว่า 20 แห่งจากการประเมินด้วย bone scan มีการความเสี่ยงในการเกิด MSCC เพิ่มจากร้อยละ 32 เมื่อเริ่มรักษาเป็นร้อยละ 44 ที่ 24 เดือน ส่วนผู้ป่วยที่มีรอยโรคที่กระดูกน้อยกว่า 20 แห่งมีความเสี่ยงในการเกิด MSCC ร้อยละ 11 และ 17 เมื่อเริ่มรักษาและติดตามไป 24 เดือนตามลำดับ⁷

การพยากรณ์โรค

ความสามารถในการเดินได้ของผู้ป่วยก่อนการรักษาเป็นตัวบ่งชี้ที่ดีที่สุดถึงความสามารถในการเดินได้หลังการรักษาและ survival²⁶⁻²⁹ หลังจากรักษาด้วยการฉายรังสีผู้ป่วยที่เดินได้แต่ต้นยังคงเดินได้ร้อยละ 90-98 ผู้ป่วยที่เดินโดยอาศัยเครื่องพยุงเดินกลับมาเดินได้ร้อยละ 55-70 ผู้ป่วยที่เป็น paraparesis กลับมาเดินได้ร้อยละ 30-40 และผู้ป่วยที่เป็น paraplegia กลับมาเดินได้เพียงร้อยละ 7-20^{28,30-35} ผู้ป่วยที่ต้องใส่สายสวนปัสสาวะหลังจากรักษาแล้วก็ยังต้องใช้สายสวนร้อยละ 80²⁸ นอกจากนี้ความรวดเร็วในการดำเนินโรคก็เป็นตัวพยากรณ์โรคที่สำคัญ พบว่าผู้ที่มีการเกิดเป็น motor deficit ใช้เวลาเกิน 14 วัน, 8-14 วัน และภายใน 7 วัน สามารถกลับมาเดินได้ร้อยละ 86, 55 และ 33 ตามลำดับ (p < 0.001)²⁹

อัตราการรอดชีวิตขึ้นกับชนิดของมะเร็งดังตารางที่ 2 การเดินได้หลังการรักษาที่เป็นปัจจัยที่สำคัญ พบว่าผู้ป่วยที่เดินได้มี median survival 8-9 เดือน ในขณะที่ผู้ป่วยที่ไม่สามารถกลับมาเดินได้มี median survival 1-2 เดือนเท่านั้น³⁶⁻³⁸ ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดนั้น Kamofsky score (KS) หลังการผ่าตัดมีความสำคัญ พบว่าผู้ที่มี KS > 80 มี median survival 11.8 เดือน ในขณะที่ผู้ที่มี KS < 40 มี median survival 4.4 เดือน³⁹

การรักษา

Corticosteroids

การใช้ corticosteroid เป็นการรักษาหลักที่ต้องให้ในผู้ป่วย MSCC ทุกรายนอกจากเพื่อใช้ในการบรรเทาอาการปวดและลด vasogenic edema แล้วยังทำให้การฟื้นคืนของระบบประสาทดียิ่งขึ้น กลไกการออกฤทธิ์โดย corticosteroid จะออกฤทธิ์ลดการสร้าง mediator ต่างๆ ได้แก่ arachidonic acid จึงลดการสร้าง PGE₂^{41,42} และ VEGF⁴³ ซึ่งเป็นสารที่ทำให้เกิด vasogenic edema ดังได้กล่าวไว้ในพยาธิสรีรวิทยา นอกจากนี้ยังป้องกันการเกิด lipid hydrolysis และ peroxidation จึงป้องกันการเกิด demyelination ยาที่เลือกใช้ควรเป็นยาที่ผ่าน blood-brain barrier ได้ดี ได้แก่ dexamethasone, methylprednisolone dexamethasone เป็นยาที่เป็นที่นิยมใช้และมีข้อมูลการใช้มากที่สุด

ข้อบ่งชี้ของ corticosteroid นั้น ในแง่บรรเทาความเจ็บปวดพบว่าเมื่อให้ก่อนการฉายรังสีสามารถลดความเจ็บปวดได้โดยรวมร้อยละ 81³⁵ นอกจากนี้ corticos-

teroid ยังใช้เพื่อเพิ่มอัตราการฟื้นตัวของระบบประสาท ผลการศึกษาในผู้ป่วย 57 รายของ Sorensen และคณะ เปรียบเทียบการให้ high dose dexamethasone กับ placebo หลังการให้รังสีรักษาพบว่าอัตราการเดินได้สูงกว่าคือร้อยละ 81 ต่อ 63 ($p = 0.046$) ขนาดของ dexamethasone ที่ใช้คือ 96 mg IV bolus ตามด้วยรับประทาน 24 mg ทุก 6 ชั่วโมงเป็นเวลา 3 วัน แล้ว taper ลงครึ่งละครึ่งหนึ่งทุก 2 วัน⁴⁴

การเปรียบเทียบระหว่าง high dose และ moderate dose dexamethasone จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า มี dose-response curve^{45,46} แต่ในมนุษย์ขนาดที่ใช้ นั้นยังไม่ชัดเจนว่าระหว่าง high dose และ moderate dose ขนาดใดเหมาะสมกว่ากัน กล่าวคือ จาก evidence based guideline เดิมในปี 1998 แนะนำให้ใช้ high dose dexamethasone⁴⁷ ขนาดใกล้เคียงกับการศึกษาของ Sorensen แต่ก็มีข้อมูลที่บ่งชี้ว่า ผลการรักษาไม่ต่างกัน แต่การศึกษาดังกล่าวก็มีจำนวนผู้ป่วยน้อยจึงอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้ไม่เห็นความแตกต่างกันชัดเจน⁴⁸

ผลข้างเคียงของ dexamethasone นั้นหากใช้ high dose ระยะสั้นจะพบน้อยผลข้างเคียงที่พบบ่อยเป็นผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรง ผลข้างเคียงที่รุนแรงพบได้ร้อยละ 10 ได้แก่ severe psychosis และ แผลในกระเพาะอาหารที่ต้องรักษาด้วยการผ่าตัด^{35,44} พบว่าเมื่อให้ขนาดกว่า 3 สัปดาห์มีโอกาสเกิดผลข้างเคียงมากกว่าให้น้อย

กว่า 3 สัปดาห์ชัดเจน คือร้อยละ 76 ต่อร้อยละ 5 ตามลำดับ⁴⁹ ดังนั้นเมื่อให้ dexamethasone ระยะยาว ควรให้ยา cotrimoxazole ป้องกันปอดอักเสบจากเชื้อ Pneumocystis jirovecii (PCP)⁵⁰, proton pump inhibitor ป้องกันแผลในกระเพาะอาหาร และ fluconazole ป้องกัน oral และ esophageal candidiasis¹³

Radiation therapy

รังสีรักษานั้นใช้สำหรับลดขนาดของก้อนมะเร็งและลดความเจ็บปวดบริเวณที่ไขสันหลังถูกกด นอกจากนี้ การฉายรังสีบริเวณที่มี meningeal enhancement ในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการก็ได้ผลดีในการป้องกันการเกิด MSCC^{21,33,37,38} การฉายรังสีนั้นนิยมฉายระดับที่มีรอยโรคและครอบคลุมกระดูกสันหลัง 1-2 ระดับสูงกว่าและต่ำกว่านั้น¹ แต่หากทำการฉายหลายแห่งพร้อมกันอาจมี myelosuppression ได้⁵¹ ขนาดของรังสีที่ใช้นั้นมีหลายขนาด ขนาดที่เป็นที่นิยมมากที่สุดคือ 3,000 cGy โดยแบ่งฉาย 10 ครั้งในเวลา 2 สัปดาห์^{33,47,52} แต่อาจใช้ในขนาดต่ำกว่านี้ได้แก่ 2,800 cGy แบ่งฉาย 7 ครั้ง²⁸ 1,600 cGy แบ่งฉาย 2 ครั้งห่างกัน 1 สัปดาห์^{31,53} 1,500 cGy แบ่งฉาย 3 หรือ 5 วัน โดยเว้นช่วงและให้ครบใน 2 สัปดาห์^{32,35,37} หรือขนาดสูงกว่านี้ คือ 2,500-4,000 cGy แบ่งฉาย 10-20 ครั้งใน 2-4 สัปดาห์ โดยในแง่ผลการรักษาในแง่การกลับมาเดินได้นั้นไม่ต่างกันไม่ว่าจะใช้ขนาดใด²³ อย่างไรก็ตามก็ดีกว่า นี้มีการศึกษาแบบ

ตารางที่ 3 แสดงผลการรักษาด้วยรังสีรักษา (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 23)

สภาพผู้ป่วย ก่อนการรักษา	ผู้ป่วยเดินได้	ผู้ป่วยที่เดินได้โดยอาศัย เครื่องช่วยเดิน		ผู้ป่วยที่เป็น paraparesis		ผู้ป่วยที่เป็น paraplegia		
		จำนวน	เดินได้หลัง RT	จำนวน	เดินได้หลัง RT	จำนวน	เดินได้หลัง RT	
ขนาดรังสีที่ใช้	จำนวน	เดินได้หลัง RT	จำนวน	เดินได้หลัง RT	จำนวน	เดินได้หลัง RT	จำนวน	เดินได้หลัง RT
3,000 cGy ^a	38	35 (92%)	30	24 (80%)	19	7 (37%)	NR	NR
2,800 cGy ^b	60	58 (97%)	19	14 (74%)	31	12 (39%)	43	9 (21%)
1,500 cGy ^c	131	126 (96%)	75	49 (65%)	145	77 (53%)	48	5 (10%)
800 cGy ^d	8	8 (100%)	NR	NR	9	4 (44%)	NR	NR

หมายเหตุ: แบ่งฉาย a 10 ครั้ง, b 7 ครั้ง, c 3 หรือ 5 ครั้ง, d 2 ครั้งห่างกัน 1 สัปดาห์, NR = Not reported

retrospective 2 การศึกษาที่เปรียบเทียบขนาด 3,000 cGy แบ่งฉาย 10 ครั้งกับขนาดที่สูงกว่า คือการศึกษาหนึ่งเทียบกับ 3,750 cGy แบ่งฉาย 15 ครั้ง⁵⁴ และอีกการศึกษาเทียบกับ 3,750 cGy/15 ครั้ง และ 4,000 cGy/20 ครั้ง⁵⁵ ก็ไม่พบความแตกต่างของการกลับมาเดินได้ ดังนั้นขนาด 3,000 cGy/10 ครั้งจึงยังคงเป็นขนาดที่แนะนำเช่นเดิม ผลการรักษาดังแสดงในตารางที่ 3

Surgery

ข้อบ่งชี้ของการผ่าตัดในผู้ป่วย MSCC นั้นได้แก่

1) มี spinal instability จากมะเร็งที่แพร่กระจาย
2) ผู้ป่วยที่ไม่สามารถฉายรังสีได้^{1,47} เช่น เคยได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีบริเวณนั้นมาก่อนแล้ว

3) การแพร่กระจายมาเพียงก้อนเดียว⁵⁶

4) โรคกำเริบมากขณะกำลังทำการรักษาด้วยรังสี

5) มะเร็งที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยรังสีรักษา

(Radioresistant tumors) เช่น hepatocellular carcinoma, renal cell carcinoma, prostate cancer, melanoma และ sarcoma โดยมีข้อมูลว่าผู้ป่วยในกลุ่ม radiosensitive มีอัตราการตอบสนองร้อยละ 40.7 เมื่อเทียบกับร้อยละ 11.1 ในกลุ่ม radioresistant ($p = 0.048$)²⁷

6) ผู้ป่วยที่มีปัญหา bowel-bladder dysfunction เพื่อให้เกิดการฟื้นคืนหน้าที่ของทั้ง motor, sensory และ autonomic function โดยมีรายงานว่าผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดทันท่วงทีมีอัตราการเดินได้หรือเดินได้และกลับมาขยับถ่ายเป็นปกติร้อยละ 82⁵⁷

เดิมการผ่าตัด MSCC นั้นใช้ decompressive laminectomy แต่การผ่าตัดดังกล่าวทำให้ stability ของกระดูกสันหลังเสียไปนอกจากนี้ยังหลงเหลือก้อนมะเร็งที่ vertebral body อยู่ทำให้ผลการรักษา MSCC ด้วยการผ่าตัดวิธีเดิมไม่ได้ผลดีเท่าที่ควร จึงได้มีการพัฒนาการผ่าตัดวิธีใหม่ เนื่องจากร้อยละ 85 ของผู้ป่วย

MSCC เกิดจากการกดทางด้านหน้าต่อไขสันหลัง เพราะมะเร็งมักแพร่กระจายมาที่ vertebral body ดังนั้นการผ่าตัดจึงนิยมผ่าตัดเข้าด้านหน้า (anterior approach) เพื่อเอาก้อนมะเร็งออกแล้วทดแทน vertebral body ด้วยพบว่าสามารถลดความเจ็บปวดได้ร้อยละ 80-94⁵⁹⁻⁶² และผู้ป่วยที่เดินไม่ได้กลับมาเดินได้ร้อยละ 70-78⁶⁰⁻⁶² แต่ผู้ป่วยที่มี paraplegia กลับมาเดินได้ร้อยละ 50-60⁶⁰⁻⁶²

ภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดพบได้ร้อยละ 10-50^{56,60,65} ที่พบบ่อย ได้แก่ การติดเชื้อแทรกซ้อน แผลแยก เลือดออกมาก, stabilization failure ที่พบไม่บ่อย ได้แก่ การรั่วของ CSF, ภัยอันตรายต่อหลอดเลือดและอวัยวะภายใน และการหายใจล้มเหลว ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ⁵⁶ ได้แก่

1) ผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 65 ปีมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อย (ร้อยละ 71 ต่อร้อยละ 43; $p < 0.001$)

2) ผู้ป่วยที่เคยได้รับการฉายรังสีมาก่อน (ร้อยละ 67 ต่อร้อยละ 33; $p < 0.001$)

3) ผู้ป่วยที่เดินไม่ได้ตั้งแต่แรก ร้อยละ 64 เทียบกับร้อยละ 39 ในผู้ป่วยที่เดินได้ตั้งแต่แรก (p < 0.001)

จากผลการรักษาด้วยการผ่าตัดวิธีใหม่นั้นผลเป็นที่น่าประทับใจ เร็วๆ นี้ได้มี metaanalysis ที่เปรียบเทียบการรักษาด้วยการผ่าตัดแบบ anterior resection กับรังสีรักษา โดยวิเคราะห์จาก nonrandomized study เป็นการรักษาด้วยการผ่าตัด 24 การศึกษามีผู้ป่วย 999 ราย และเป็นการรักษาด้วยรังสีรักษา 4 การศึกษามีผู้ป่วย 543 รายพบว่าความสำเร็จในการทำให้ผู้ป่วยเดินได้จากการรักษาด้วยการผ่าตัดคิดเป็นร้อยละ 84 เทียบกับรังสีรักษา ร้อยละ 64 ทั้งนี้ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดมีโอกาสเดินได้เป็น 1.3 เท่าของรังสีรักษา และมีโอกาสที่จะเดินได้ดีขึ้นของการผ่าตัดเป็น 2 เท่าของรังสีรักษา โดยการ meta-analysis ฉบับนี้ครอบคลุมทั้งมะเร็งที่เป็น radiosensitive และ radioresistant⁶⁶

บทบาทของการรักษาร่วมระหว่างการผ่าตัดกับรังสีรักษา

จากผลของการรักษาด้วยการผ่าตัดที่เหนือต่อรังสีรักษา จึงได้มีผู้ศึกษาบทบาทของการรักษาร่วมระหว่างการรักษาสองแบบ โดยมีการศึกษาแบบ randomized non-blinded trial โดย Pitchell และคณะ⁶⁷ เปรียบเทียบการรักษาด้วยการผ่าตัดตามด้วยการให้รังสีรักษา เทียบกับการให้รังสีรักษาอย่างเดียวพบว่าหลังจากทำ interim analysis ต้องหยุดการศึกษาก่อนจะได้ผู้ป่วยครบตามที่คำนวณ เนื่องจากในกลุ่มที่ให้การรักษาร่วมให้ผลการรักษาที่ดีกว่าอย่างชัดเจน โดยกลุ่มที่ให้การรักษาร่วมมีอัตราการเดินได้ร้อยละ 84 เทียบกับร้อยละ 57 ของกลุ่มที่ให้รังสีรักษาอย่างเดียว ($p = 0.001$) เมื่อพิจารณาจากผู้ป่วยที่เดินไม่ได้แต่ต้นก็พบว่าอัตราการกลับมาเดินได้ก็สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 62 ต่อ 19; $p = 0.01$) ส่วนผู้ป่วยที่เดินได้ตั้งแต่ต้นในกลุ่มที่ให้การรักษาร่วมก็มีอัตราการเดินได้ในเวลาต่อมาสูงกว่าเช่นกัน (ร้อยละ 94 ต่อ 74; $p = 0.024$) เมื่อติดตามผู้ป่วยในระยะยาวก็พบว่ากลุ่มที่ให้การรักษาร่วมมีระยะเวลาการเดินได้ในเวลาต่อมาสูงกว่ากลุ่มที่ให้รังสีรักษาอย่างเดียว คือ median 122 วันและ 13 วันตามลำดับ ($p = 0.003$) รวมไปถึงอัตราการมีชีวิตรอดก็สูงกว่า โดยมี median survival time 126 วันต่อ 100 วัน ($p = 0.03$) แต่การศึกษานี้ได้ exclude ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งในกลุ่ม radiosensitive ออกไป (ได้แก่ leukemia, lymphoma, multiple myeloma และ germ cell tumor)

ส่วนลำดับการรักษานั้นพบว่าในกลุ่มที่ผ่าตัดก่อนให้รังสีรักษามีผลการรักษาดีกว่ารังสีรักษาตามด้วยผ่าตัด^{62,68,69} โดยในแง่ผลการรักษานั้น มีการศึกษา retrospective หนึ่งพบว่า เมื่อเปรียบเทียบกลุ่มที่ให้การผ่าตัดตามด้วยรังสีรักษากับกลุ่มอื่น (รังสีรักษาอย่างเดียว และรังสีรักษาตามด้วยการผ่าตัด) พบว่าอัตราการเดินได้มี odd ratio(OR) 3.8; $p = 0.04$ neurological outcome OR 5.8; $p = 0.0002$ และการกลืนปัสสาวะ อุจจาระ OR 3.9; $p = 0.0368$ นอกจากนี้ผลไม่พึงประสงค์

จากการรักษาของกลุ่มที่ให้การรักษาด้วยการผ่าตัดก่อน มีน้อยกว่าการให้รังสีรักษา ก่อน การศึกษาหนึ่งพบ major wound complication (แผลผ่าตัดแยก การติดเชื้อ) ร้อยละ 12 และร้อยละ 32 ในกลุ่มให้การผ่าตัดก่อนและกลุ่มที่ให้รังสีรักษา ก่อนตามลำดับ ($p < 0.05$)⁶⁸ อีกการศึกษาหนึ่งพบผลไม่พึงประสงค์ (failure of fixation or grafting, แผลผ่าตัดแยก การติดเชื้อ) ร้อยละ 8 และร้อยละ 40 ในกลุ่มให้การผ่าตัดก่อนและกลุ่มที่ให้รังสีรักษา ก่อนตามลำดับ⁶⁹

Chemotherapy and hormonal therapy

เนื่องจากการที่ MSCC นั้นเกิดขึ้น epidural ยาไม่จำเป็นต้องผ่าน blood-brain barrier สามารถเข้าถึงก้อนมะเร็งได้ แต่ก็ใช้ได้เฉพาะมะเร็งที่เป็น chemosensitive tumors ที่มีหลักฐานการรักษาว่าได้ผล ได้แก่ มะเร็งต่อมน้ำเหลืองทั้งชนิดฮอดจ์กิน⁷⁰⁻⁷² และนอน-ฮอดจ์กิน⁷²⁻⁷⁵ germ cell tumors^{72,76}, neuroblastoma^{5,72} ซึ่งผลการรักษาพบว่าอัตราการดีขึ้นของอาการทางระบบประสาท ร้อยละ 70-80 ส่วนการใช้ฮอร์โมนรักษา MSCC นั้นสามารถใช้ได้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและมะเร็งต่อมลูกหมากที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนมาก่อน^{13,23}

การรักษาประคับประคองและการรักษาตามอาการ^{5,11,13}

การบรรเทาอาการปวดในผู้ป่วย MSCC นั้นมีหลายวิธี ทั้งการฉายรังสี การใช้ยาแก้ปวด และการสกัดกั้นกระแสประสาทรับความรู้สึกเจ็บปวด (nerve block) ยาที่ใช้แก้ปวดสำหรับผู้ป่วย MSCC มีตั้งแต่คอร์ติโคสเตียรอยด์ดังได้กล่าวไปแล้วข้างต้น ซึ่งบรรเทาได้ทั้ง bone pain และ neuropathic pain, NSAIDS จนไปถึงการใช้ยาบรรเทาปวดกลุ่ม opioids เช่น morphine, fentanyl patch (Durogesic[®]) ควรหลีกเลี่ยงการใช้ meperidine (Pethidine[®]) เนื่องจากการใช้ระยะยาวอาจทำให้ผู้ป่วยชักจาก metabolite คือ normeperidine ได้

การให้ยาระบาย นอกจากเพื่อบรรเทาอาการท้องผูกแล้ว ยังลดอาการปวดหลังที่อาจมากขึ้นจากการเบ่งถ่ายได้ด้วย ควรใช้ยาในกลุ่ม stimulants และ stool softeners เพื่อให้อุจจาระนุ่มสม่ำเสมอและนิ่มถ่ายง่าย

การเสริมความมั่นคงด้วย spinal orthosis เช่น brace เพื่อเสริมความแข็งแรงของกระดูกสันหลังโดยเฉพาะรอยต่อระดับต่างๆ เนื่องจากมีการเปลี่ยนแปลงของแนวโค้งกระดูกสันหลัง โดยทั่วไปมักใส่นานประมาณ 6-10 สัปดาห์

นอกจากนี้การดูแลร่วมกันกับจิตแพทย์ นักจิตวิทยา นักกายภาพบำบัดและนักสังคมสงเคราะห์ที่มีความจำเป็นเนื่องจากผู้ป่วยเหล่านี้ต้องมีการปรับตัวอย่างมาก และมีความกังวลเกี่ยวกับความทุพพลภาพสูง

การป้องกันการเกิดโรค

ปัจจุบันมีการศึกษาถึงบทบาทของยาในกลุ่ม bisphosphonate ในการลดอุบัติการณ์ของภาวะ MSCC ในมะเร็งหลายชนิดที่มีอุบัติการณ์การแพร่กระจายไปที่กระดูก ได้แก่ มัลติเพิลมายอีโลมา มะเร็งเต้านม มะเร็งปอด มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งที่ไตชนิด renal cell มะเร็งศีรษะและคอ

ในมัลติเพิลมายอีโลมานั้นจาก The Cochrane Database of Systematic Reviews ปี 2002 พบว่าจากผู้ป่วย multiple myeloma 1,113 รายที่ได้รับยา bisphosphonate เทียบกับผู้ป่วย 1,070 รายที่ไม่ได้รับยาดังกล่าว พบว่ายา bisphosphonate สามารถลดการเกิดกระดูกสันหลังหักและลดการเกิดอาการปวดกระดูกได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยมี odd ratio (OR) 0.59 และ 0.59 ตามลำดับ (p 0.0001 และ 0.00005 ตามลำดับ) การให้ยาดังกล่าวในผู้ป่วย 10 ราย สามารถป้องกันการเกิดกระดูกสันหลังหักได้ 1 ราย และการให้ยาในผู้ป่วย 11 รายสามารถป้องกันการเกิดอาการปวดกระดูกได้ 1 ราย ยา bisphosphonate ที่มีบทบาทในการลดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวได้แก่ pamidronate และ clodronate⁷⁷

ต่อมามีข้อมูลของการใช้ยา zoledronic acid ซึ่งเป็น bisphosphonate ตัวใหม่ ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและมัลติเพิลมายอีโลมา 1,090 ราย เทียบกับ pamidronate ในผู้ป่วย 558 ราย ติดตามเฉลี่ย 25 เดือน โดยดูในแง่ skeletal related event (SRE) ได้แก่ pathologic fracture, spinal cord compression, radiation therapy, or surgery to bone พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา zoledronic acid ลดการเกิด SRE ได้ร้อยละ 16 อย่างมีนัยสำคัญ (p 0.03) แต่จากการวิเคราะห์ในแต่ละโรคพบว่าเฉพาะผู้ป่วยมะเร็งเต้านมเท่านั้นที่ได้ประโยชน์ชัดเจน คือลด SRE ได้ร้อยละ 20 (p 0.02) ส่วนในผู้ป่วยมัลติเพิลมายอีโลมานั้น zoledronic acid ลด SRE ได้แต่ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก (p 0.593) ดังนั้น zoledronic acid จึงเหนือกว่า pamidronate ในมะเร็งเต้านมในการลด SRE ส่วนในมัลติเพิลมายอีโลมานั้นลด SRE ได้เท่าเทียมกัน⁷⁸

ดังนั้นยา bisphosphonate สามารถใช้ป้องกันการ MSCC ได้แต่จากข้อมูลในปัจจุบันมี 3 ชนิดที่มีหลักฐานชัดเจน ได้แก่ pamidronate ขนาด 90 มิลลิกรัมหยดทางหลอดเลือดดำในเวลา 2-4 ชั่วโมง ทุก 3-4 สัปดาห์ zoledronic acid 4 มิลลิกรัมหยดทางหลอดเลือดดำในเวลา 15 นาที ทุก 3-4 สัปดาห์ และ clodronate รับประทานทุกวัน ในขนาด 1,600 มิลลิกรัมแบ่งให้ 1-2 ครั้ง 2 ชั่วโมงก่อนอาหาร ผลข้างเคียงของ bisphosphonate ที่สำคัญได้แก่ อาการข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารโดยเฉพาะยากินทำให้เกิดหลอดอาหารอักเสบได้จึงไม่ควรนอนภายใน 15 นาทีหลังรับประทานยา hypocalcemia และไตวายเฉียบพลัน จึงต้องติดตามระดับแคลเซียมในเลือด หน้าที่ของไต อย่างใกล้ชิดและไม่ควรให้ในรายที่ระดับ ครีเอตินีนสูงกว่า 3.0 mg/dL หรือ creatinine clearance น้อยกว่า 30 mL/min^{79,80}

สรุป

MSCC เป็นผลแทรกซ้อนของมะเร็งทั้ง solid tumors และมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่ทำให้ผู้ป่วยมะเร็งดังกล่าวมีความทุกข์มากยิ่งขึ้นอีก อาการนำของผู้ป่วยเริ่มจาก

อาการปวดหลัง การให้การวินิจฉัยอย่างรวดเร็วและให้การรักษาได้ทัน่วงที่ทำให้ป้องกันความทุพพลภาพที่เกิดจากโรคได้ การรักษาเริ่มจากคอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูงเพื่อลดการบวมของไขสันหลัง ส่วนการรักษาอื่น ๆ นั้น จากหลักฐานทางคลินิกในปัจจุบันการผ่าตัดด้วย anterior approach technique ตามด้วยการให้รังสีรักษาเป็นการรักษาที่ดีที่สุด อย่างไรก็ตามวิธีที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยเคมีบำบัดก็สามารถรักษา MSSC ด้วยการให้ยาเคมีบำบัดได้ นอกเหนือจากนี้การให้การรักษาระดับประคอง ได้แก่ การบรรเทาอาการปวด การช่วยเหลือเรื่องการขับถ่าย การใช้ spinal orthosis ก็มีความสำคัญ และการดูแลร่วมกับบุคลากรทางการแพทย์อื่น ๆ ก็ทำให้การดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้มีประสิทธิภาพสูงสุด การป้องกันการเกิด MSSC ในผู้ป่วยที่มี spinal metastasis สามารถทำได้โดยนอกเหนือจากยารักษาหลักแล้วอาจให้ยาในกลุ่ม bisphosphonate โดยยาที่มีหลักฐานชัดเจนแล้ว ได้แก่ zoledronic acid, pamidronate และ clodronate

เอกสารอ้างอิง

1. Quinn JA, DeAngelis LM. Neurologic emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol* 2000;27:311-21.
2. Pigott KH, Baddeley H, Maher EJ. Pattern of disease in spinal cord compression on MRI scan and implications for treatment. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1994;6:7-10.
3. Loblaw DA, Laperriere NJ, Mackillop WJ. A population-based study of malignant spinal cord compression in Ontario. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003;15:211-7.
4. Turner S, Marosszeky B, Timms I, Boyages J. Malignant spinal cord compression: a prospective evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:141-6.
5. Schiff D. Spinal cord compression. *Neurol Clin* 2003;21:67-86.
6. Levack P, Graham J, Collie D, et al. Scottish Cord Compression Study Group. Don't wait for a sensory

- level-listen to the symptoms: a prospective audit of the delays in diagnosis of malignant cord compression. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2002;14:472-80.
7. 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.
8. Hayashi T, Sakurai M, Abe K, et al. Expression of angiogenic factors in rabbit spinal cord after transient ischaemia. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1999;25:63-71.
9. Grant R, Papadopoulos SM, Greenberg HS. Metastatic epidural spinal cord compression. *Neurol Clin* 1991;9:825-41.
10. Anderson DK, Hall ED. Pathophysiology of spinal cord trauma. *Ann Emerg Med* 1993;22:987-92.
11. Giannetta L, Secondino S, Amiliana T, et al. Emergencies in patients with cancer: spinal cord compression. *Haematologica* 2003; 88(suppl. 6):17-22.
12. Arce D, Sass P, Abul-Khoudoud H. Recognizing spinal cord emergencies. *Am Fam Physician* 2001; 64:631-8.
13. Abraham JL. Assessment and Treatment of Patients With Malignant Spinal Cord Compression. *J Support Oncol* 2004;2:377-401.
14. Deyo RA, Rainville J, Kent DL. What can the history and physical examination tell us about low back pain? *JAMA* 1992;268:760-5.
15. Cauda equina syndrome. <http://www.neurosurgery.org/health/patient/detail.asp?DisorderD=56>. Accessed Jan 23, 2006.
16. Hagenau C, Grosh W, Currie M, Wiley RG. Comparison of spinal magnetic resonance imaging and myelography in cancer patients. *J Clin Oncol* 1987;5:1663-9.
17. Carmody RF, Yang PJ, Seeley GW, Seeger JF, Unger EC, Johnson JE. Spinal cord compression due to metastatic disease: diagnosis with MR imaging versus myelography. *Radiol* 1989;173:225-9.
18. 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 Imag* 1988;6:547-56.

19. Husband DJ, Grant KA, Romaniuk CS. MRI in the diagnosis and treatment of suspected malignant spinal cord compression. *Br J Radiol* 2001;74:15-23.
20. Bonner JA, Lichter AS. A caution about the use of MRI to diagnose spinal cord compression. *N Engl J Med* 1990;322:556-7.
21. 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.
22. Kim JK, Learch TJ, Colletti PM, et al. Diagnosis of vertebral metastasis, epidural metastasis, and malignant spinal cord compression: are T(1)-weighted sagittal images sufficient? *Magn Reson Imaging* 2000;18:819-24.
23. Loblaw DA, Laperriere N, Perry J, Chambers A, and members of the Neuro-oncology Disease Site Group. Malignant Extradural Spinal Cord Compression: Diagnosis and Management. Evidence Summary Report #9-9. *Cancer Care Ontario* 2004. Available at: <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc9-9esf.pdf>. Accessed Jan 23, 2006.
24. Schiff D, O'Neill BP, Wang CH, O'Fallon JR. Neuro-imaging and treatment implications of patients with multiple epidural spinal metastases. *Cancer* 1998; 83:1593-601.
25. Talcott JA, Stomper PC, Drislane FW, et al. Assessing suspected spinal cord compression: a multidisciplinary outcomes analysis of 342 episodes. *Support Care Cancer* 1999;7:31-8.
26. Loblaw DA, Smith K, Lockwood G, Laperriere N. The Princess Margaret Hospital experience of malignant spinal cord compression. In: Program/Proceedings of the 39th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; May 31-June 3, 2003; Chicago, Ill. Abstract 477.
27. Kim RY, Spencer SA, Meredith RF, et al. Extradural spinal cord compression: analysis of factors determining functional prognosis-prospective study. *Radiology* 1990;176:279-82.
28. Helweg-Larsen S. Clinical outcome in metastatic spinal cord compression: a prospective study of 153 patients. *Acta Neurol Scand* 1996;94:269-75.
29. Rades D, Heidenreich F, Karstens JH. Final results of a prospective study of the prognostic value of the time to develop motor deficits before irradiation in metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:975-9.
30. Zelefsky MJ, Scher HI, Krol G, Portenoy RK, Leibel SA, Fuks ZY. Spinal epidural tumor in patients with prostate cancer. Clinical and radiographic predictors of response to radiation therapy. *Cancer* 1992;70: 2319-25.
31. Maranzano E, Latini P, Beneventi S, et al. Comparison of two different radiotherapy schedules for spinal cord compression in prostate cancer. *Tumori* 1998;84: 472-7.
32. Kovner F, Spigel S, Rider I, Otremsky I, Ron I, Shohat E et al. Radiation therapy of metastatic spinal cord compression. Multidisciplinary team diagnosis and treatment. *J NeuroOncol* 1999;42:85-92.
33. 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;19:179-83.
34. Maranzano E, Latini P, Checcaglini F, Ricci S, Panizza BM, Aristei C et al. Radiation therapy in metastatic spinal cord compression. A prospective analysis of 105 consecutive patients. *Cancer* 1991;67: 1311-7.
35. Greenberg HS, Kim JH, Posner JB. Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: results with a new treatment protocol. *Ann Neurol* 1980;8:361-6.
36. Helweg-Larsen S, Sorensen PS, Kreiner S. Prognostic factors in metastatic spinal cord compression: a prospective study using multivariate analysis of variables influencing survival and gait function in 153 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:1163-9.
37. 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.
38. 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.
39. Chataigner H, Onimus M. Surgery in spinal metastasis without spinal cord compression: indications and strategy related to the risk of recurrence. *Eur Spine J* 2000;9:523-7.
 40. Guo Y, Young B, Palmer JL, Mun Y, Bruera E. Prognostic factors for survival in metastatic spinal cord compression: a retrospective study in a rehabilitation setting. *Am J Phys Med Rehabil* 2003; 82:665-8.
 41. Siegal T, Siegal T, Shohami E, Shapira Y. Comparison of soluble dexamethasone sodium phosphate with free dexamethasone and indomethacin in treatment of experimental neoplastic spinal cord compression. *Spine* 1988;13:1171-6.
 42. Daw HA, Markman M. Epidural spinal cord compression in cancer patients: diagnosis and management. *Cleve Clin J Med* 2000;67:497-504.
 43. Gonzales MV, Gonzalez-Sancho JM, Caelles C, Munoz A, Jimenez B. Hormone-activated nuclear receptors inhibit the stimulation of the JNK and ERK signalling pathways in endothelial cells. *FEBS Lett* 1999;459:272-6.
 44. Sorensen PS, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, Hansen HH. Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomized trial. *Eur J Cancer* 1994;30A:22-7.
 45. Ushio Y, Posner R, Posner JB, Shapiro WR. Experimental spinal cord compression by epidural neoplasm. *Neurology* 1977;27:422-9.
 46. Delattre JY, Arbit E, Thaler HT, Rosenblum MK, Posner JB. A dose-response study of dexamethasone in a model of spinal cord compression caused by epidural tumor. *J Neurosurg* 1989;70:920-5.
 47. Loblaw DA, LaPierre NJ. Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline. *J Clin Oncol* 1998;16:1613-24.
 48. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, van Putten WL, et al. Initial bolus of conventional versus high-dose dexamethasone in metastatic spinal cord compression. *Neurology* 1989;39:1255-7.
 49. Weissman DE, Dufer D, Vogel V, Abeloff MD. Corticosteroid toxicity in neuro-oncology patients. *J Neurooncol* 1987;5:125-8.
 50. Slivka A, Wen PY, Shea WM, Loeffler JS. Pneumocystis carinii pneumonia during steroid taper in patients with primary brain tumors. *Am J Med* 1993; 94:216-9.
 51. Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain* 1997;69:1-18.
 52. Ampil FL, Chin HW. Radiotherapy alone for extradural compression by spinal myeloma. *Radiat Med* 1995; 13:129-31.
 53. Bauer HC, Wedin R. Survival after surgery for spinal and extremity metastases: prognostication in 241 patients. *Acta Orthop Scand* 1995;66:143-6.
 54. Rades D, Karstens JH. A comparison of two different radiation schedules for metastatic spinal cord compression considering a new prognostic factor. *Strahlenther Onkol* 2002;178:556-61.
 55. Rades D, Karstens JH, Alberti W. Role of radiotherapy in the treatment of motor dysfunction due to metastatic spinal cord compression: comparison of three different fractionation schedules. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:1160-4.
 56. Sundaresan N, Sachdev VP, Holland JF, et al. Surgical treatment of spinal cord compression from epidural metastasis. *J Clin Oncol* 1995;13:2330-5.
 57. Harris JK, Sutcliffe JC, Robinson NE. The role of emergency surgery in malignant spinal extradural compression: assessment of functional outcome. *Br J Neurosurg* 1996;10:27-33.
 58. Miller DJ, Lang FF, Walsh GL, et al. Coaxial double-lumen methylmethacrylate reconstruction in the anterior cervical and upper thoracic spine after tumor resection. *J Neurosurg* 2000;92(suppl 2):181-90.
 59. Harrington KD. Anterior cord decompression and spinal stabilization for patients with metastatic lesions of the spine. *J Neurosurg* 1984;61:107-17.
 60. Sundaresan N, Galicich JH, Bains MS, Martini N,

- Beattie EJ Jr. Vertebral body resection in the treatment of cancer involving the spine. *Cancer* 1984; 53:1393-6.
61. Harrington KD. Anterior decompression and stabilization of the spine as a treatment for vertebral collapse and spinal cord compression from metastatic malignancy. *Clin Orthop* 1988;233:177-97.
62. Sundaresan N, Galicich JH, Lane JM, Bains MS, McCormack P. Treatment of neoplastic epidural cord compression by vertebral body resection and stabilization. *J Neurosurg* 1985;63:676-84.
63. Loughrey GJ, Collins CD, Todd SM, Brown NM, Johnson RJ. Magnetic resonance imaging in the management of suspected spinal canal disease in patients with known malignancy. *Clin Radiol* 2000; 55:849-55.
64. Cook AM, Lau TN, Tomlinson MJ, Vaidya M, Wakeley CJ, Goddard P. Magnetic resonance imaging of the whole spine in suspected malignant spinal cord compression: impact on management. *Clin Oncol* 1998;10:39-43.
65. Siegal T, Tiqva P, Siegal T. Vertebral body resection for epidural compression by malignant tumors. Results of forty-seven consecutive operative procedures. *J Bone Joint Surg Am* 1985;67:375-82.
66. Klimo P Jr, Thompson CJ, Kestle JR, Schmidt MH. A meta-analysis of surgery versus conventional radiotherapy for the treatment of metastatic spinal epidural disease. *Neuro-Oncol* 2005; 7: 64-76.
67. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 2005;366:643-8.
68. Ghogawala Z, Mansfield FL, Borges LF. Spinal radiation before surgical decompression adversely affects outcomes of surgery for symptomatic metastatic spinal cord compression. *Spine* 2001;26:818-24.
69. Patchell R, Tibbs PA, Regine WF, et al. A randomized trial of direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastases. In: *Program/Proceedings of the 39th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology*; May 31-June 3, 2003; Chicago, Ill. Abstract 2.
70. Burch PA, Grossman SA. Treatment of epidural cord compressions from Hodgkin's disease with chemotherapy: a report of two cases and a review of the literature. *Am J Med* 1988;84:555-8.
71. Higgins SA, Peschel RE. Hodgkin's disease with spinal cord compression. A case report and a review of the literature. *Cancer* 1995;75:94-8.
72. Wong ET, Portlock CS, O'Brien JP, De Angelis LM. Chemosensitive epidural spinal cord disease in non-Hodgkins lymphoma. *Neurology* 1996;46:1543-7.
73. Katagiri H, Takahashi M, Iwata H, et al. Clinical results of nonsurgical treatment for spinal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:1127-32.
74. Lakshmaiah KC, Lokanath D, Anantha N, et al. Spinal cord compression by primary non-Hodgkin's lymphoma. *Indian J Cancer* 1995;32:81-4.
75. McDonald AC, Nicoll JA, Rampling RP. Non-Hodgkin's lymphoma presenting with spinal cord compression; a clinicopathological review of 25 cases. *Eur J Cancer* 2000;36:207-13.
76. Cooper K, Bajorin D, Shapiro W, et al. Decompression of epidural metastases from germ cell tumors with chemotherapy. *J Neurooncology* 1990;8:275-80.
77. Djulbegovic B, Wheatley K, Ross J, Clark O, Bos G, Goldschmidt H, Cremer F, Alsina M, Glasmacher A. Bisphosphonates in multiple myeloma (Cochrane Review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD003188.
78. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003;98: 1735-44.
79. Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline on the Role of Bisphosphonates in Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1378-91.
80. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 Update on the Role of Bisphosphonates and Bone Health Issues in Women With Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2003;21: 4042-57.