การฉายรังสีร่วมพิกัด ในโรคมะเร็งแพร่กระจายมายังกระดูกสันหลัง

Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for spinal metastases

พญ. อนุสสรา ส่งทอง

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา
ฝ่ายรังสีวิทยา
รพ.จุฬาลงกรณ์

การแพร่กระจายของโรคมะเร็งมาที่กระดูกพบได้บ่อยเป็นอันดับสามรองจากการแพร่กระจายไปยังปอดและตับ โดยกระดูกสันหลังเป็นบริเวณที่พบได้บ่อยที่สุด เนื่องจากมีเส้นทางการแพร่กระจาย หลายทิศทางผ่านระบบหลอดเลือดแดง ระบบหลอดเลือดดำ และระบบทางเดินน้ำเหลือง รวมทั้งมีสิ่งแวดล้อมภายในไขกระดูกที่เหมาะกับการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งตามทฤษฎี “seed and soil” theory [1] จากการศึกษาพบว่ามีการกระจายของโรคมะเร็งมายังกระดูกสันหลังในผู้ป่วยโรคมะเร็งทั้งหมดสูงถึง 30%-90% ซึ่งพบความผิดปกติทางระบบประสาทร่วมด้วยได้ประมาณ 5%-30% อันเนื่องมาจากหลายสาเหตุ เช่น เส้นประสาทไขสันหลังถูกกดทับ ความไม่มั่นคงหรือผิดรูปของกระดูกสันหลัง กระดูกสันหลังหักยุบ หรือความผิดปกติของเส้นเลือดที่มาเลี้ยงไขสันหลัง (vascular incompetence) เช่น การบวมจากเลือดคั่ง (edema due to venous congestion) หรือการขาดเลือดจากภาวะเส้นเลือดแดงอุดตัน (cord ischemia by arterial embolism) เป็นต้น [2]

อาการและอาการแสดงที่พบบ่อย ได้แก่ อาการปวด ซึ่งมักแย่ลงเรื่อยๆ และมักปวดตอนกลางคืน โดยอาจเป็นเฉพาะที่หรือปวดร้าวจากเส้นประสาทถูกกดทับ (radicular pain) ร่วมกับตรวจร่างกายพบมีอาการเจ็บเพิ่มขึ้นจากการเคาะตรวจ (percussion tenderness) โดยอาจพบภาวะความผิดปกติทางระบบประสาท เช่นอาการชาหรืออ่อนแรงของแขนขาและความผิดปกติของหูรูดทางเดินอาหารและกระเพาะปัสสาวะจากภาวะไขสันหลังถูกกดทับ เป็นต้น

การรักษาผู้ป่วยที่มีโรคมะเร็งแพร่กระจายมายังกระดูกสันหลังต้องคำนึงถึงระยะเวลารอดชีวิต (life expectancy) และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเป็นหลัก การผ่าตัดเป็นการรักษาที่พบว่าสามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้อย่างชัดเจน แต่มักพิจารณาในผู้ที่มี life expectancy มากกว่า 6 เดือนขึ้นไป การผ่าตัดประกอบด้วยการผ่าตัดเพื่อคลายการกดทับ (decompression) และการผ่าตัดเพื่อเสริมสร้างความมั่นคงให้แก่กระดูกสันหลัง (spinal stabilization) ร่วมกับการเอาก้อนมะเร็งออก โดยวิธีการผ่าตัดพิจารณาจากตำแหน่งของรอยโรค จำนวนของกระดูกสันหลังที่มีการแพร่กระจายไป การกดทับเส้นประสาท ความมั่นคงของกระดูกสันหลัง และสภาวะโดยรวมของผู้ป่วย ทั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อลดการผิดรูปและเพิ่มความมั่นคงให้แก่กระดูกสันหลัง เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถเดินและกลับไปใช้ชีวิตได้ตามปกติ [2] ส่วนการฉายรังสีมักพิจารณาในโรคมะเร็งที่ไวต่อรังสีและในผู้ป่วยที่มี

ความมั่นคงของกระดูกสันหลังโดยไม่มีความผิดปกติของระบบประสาท (neurological stability) ไม่มีภาวะการกดทับของเนื้อเยื่อในช่องไขสันหลัง และในผู้ป่วยที่มี life expectancy น้อยกว่า 3 เดือน หรือไม่สามารถผ่าตัดได้ โดยอาจใช้เป็นการรักษาหลัก การรักษาเสริมภายหลังการผ่าตัด หรือการรักษาซ้ำภายหลังการฉายรังสี (reirradiation) ก็ได้ นอกจากนี้ยังมีการรักษาด้วยยา ได้แก่ ยาเคมีบำบัด การรักษาด้วยฮอร์โมน ยาเสตียรอยด์ ยาต้านการสลายกระดูก (bisphosphonates) และยาระงับอาการปวดต่างๆด้วย [3]

ปัจจัยที่มีผลต่อการพิจารณาเลือกการรักษาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย ได้แก่

1. **ปัจจัยด้านผู้ป่วย** (Patient factors) โดยพิจารณาจาก
   - สภาวะโดยรวมของผู้ป่วยว่าเหมาะสมกับการการรักษาที่จะให้หรือไม่
   - ระยะเวลารอดชีวิต ทั้งนี้ขึ้นกับชนิดของโรคมะเร็งปฐมภูมิ การแพร่กระจายของโรคไปยังอวัยวะอื่นๆของร่างกาย และความรุนแรงของอาการทางระบบประสาท
   - คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยภายหลังการรักษา
2. **ปัจจัยด้านตัวโรค** (Disease factors) โดยพิจารณาจาก
   - ชนิดของโรคมะเร็ง ซึ่งบ่งชี้ถึงความไวต่อรังสีหรือยาเคมีบำบัด เช่น multiple myeloma (MM) ซึ่งไวต่อรังสีมาก ดังนั้นจึงสามารถใช้การฉายรังสีเป็นการรักษาหลักได้ นอกจากนี้ vascularity ของมะเร็งแต่ละชนิดก็มีส่วนสำคัญ เช่น renal cell carcinoma (RCC) และ thyroid cancer มักมีเลือดมาเลี้ยงมาก อาจพิจารณาการอุดเส้นเลือด (embolization) ก่อนการผ่าตัด
   - ภาวะความไม่มั่นคงของกระดูกสันหลังและความผิดปกติทางระบบประสาท ควรพิจารณาการผ่าตัดเป็นลำดับแรก และหากมีการดำเนินโรคเร็วหรือระดับความรุนแรงทางระบบประสาทมาก เช่น ไม่สามารถเดินได้ มักบ่งชี้ถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ไม่ว่าจะรักษาด้วยวิธีใดก็ตาม
3. **ปัจจัยด้านการรักษา** (Treatment factors)

โดยพิจารณาจากการรักษาที่เคยได้รับ เช่น ผู้ป่วยที่เคยได้รับการฉายรังสีมาก่อน ควรพิจารณาการผ่าตัดเป็นลำดับแรก ยกเว้นในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ (inoperable or unresectable cases) อาจพิจารณาการฉายรังสีซ้ำ แต่ต้องระมัดระวังปริมาณรังสีที่จะไปยังอวัยวะสำคัญข้างเคียง และในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเสตียรอยด์หรือยาเคมีบำบัดมาเป็นเวลานาน อาจส่งผลให้ภูมิต้านทานในร่างกายลดลง จึงต้องระมัดระวังการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัด เช่น แผลผ่าตัดติดเชื้อ เป็นต้น

การพิจารณาการรักษาควรตัดสินใจร่วมกันระหว่างทีมสหสาขา ซึ่งประกอบด้วย ศัลยแพทย์ด้านกระดูกสันหลัง (spine neurosurgeons/ orthopedic surgeons) รังสีแพทย์ด้านระบบประสาท แพทย์รังสีรักษา อายุรแพทย์ด้านยาเคมีบำบัด และนักฟิสิกส์การแพทย์ สถาบัน Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) ได้พัฒนากรอบในการพิจารณาการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ spinal metastases ขึ้น เรียกว่า NOMS decision framework โดยมีปัจจัยหลักที่ต้องพิจารณา 4 ปัจจัย ได้แก่ การประเมินทางระบบประสาท (Neurologic assessment) การประเมินตัวโรคมะเร็ง (Oncologic assessment) การประเมินความมั่นคงของกระดูกสันหลัง (Mechanical instability) และการประเมินสภาวะโรคโดยรวม (Systemic disease) ย่อว่า NOMS [4]

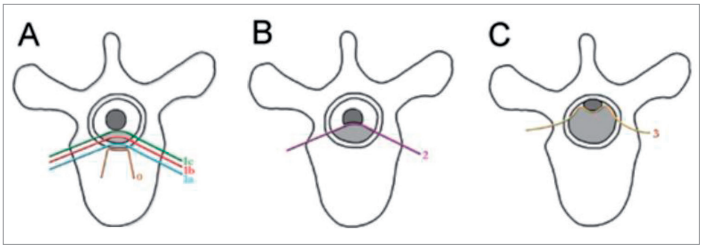
1. **การประเมินทางระบบประสาท** (Neurologic assessment) เป็นการประเมินขนาดและการลุกลามของก้อนมะเร็ง ทั้งจากอาการ อาการแสดง และภาพถ่ายเอกซเรย์ของผู้ป่วย ในปี ค.ศ. 2010 Bilsky และคณะได้เสนอการประเมินระดับความรุนแรงของภาวะ metastatic epidural spinal cord compression (MESCC) ด้วยภาพ Magnetic Resonance Imaging (MRI) [5] ดังแสดงในตารางที่ 1 และภาพที่ 1 ซึ่งผู้ป่วยที่มีรอยโรค grade 0 และ 1 โดยที่ไม่มี mechanical instability สามารถพิจารณาให้การรักษาด้วยรังสีเป็นอันดับแรกได้ อย่างไรก็ดี ในกรณีของ grade 1c อาจพิจารณาเลือกการฉายรังสีหรือการผ่าตัดเป็นรายๆ ไป ส่วนผู้ป่วยที่มีรอยโรค grade 2 และ grade 3 ควรได้รับการผ่าตัดเพื่อคลายการกดทับตามด้วยการฉายรังสี ยกเว้นในกรณีที่พยาธิสภาพของรอยโรคไวต่อรังสี เช่น hematologic

malignancies หรือ germ cell tumors อาจพิจารณาการฉายรังสีก่อน

ล่าสุด Ryu และคณะ ได้เสนอระบบการประเมินด้วยภาพ MRI ร่วมกับอาการทางระบบประสาท เรียกว่า dual grading system [6] ดังแสดงในตารางที่ 2 และภาพที่ 2 ทั้งนี้ การรักษาด้วยเทคนิคการฉายรังสีร่วมพิกัด (stereotactic body radiotherapy, SBRT) จัดเป็นทางเลือกที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่ไม่มีความผิดปกติทางระบบประสาท หรือมีความผิดปกติเพียงเล็กน้อยเท่านั้น (neurological grade a - c) ส่วนผู้ป่วยที่มี neurological grade d และ e ควรได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด เพื่อคลายการกดทับของไขสันหลังและฟื้นฟูอาการทางระบบประสาทโดยเร็วที่สุด

ตารางที่ 1 Grading system of metastatic epidural spinal cord compression (MESCC) ของ Bilsky et al. [5]

Radiographic grade	Description	Recommendations
0	Spinal bone involved only	Radiotherapy (RT)
1a	Epidural impingement, without deformation of the thecal sac	
1b	Deformation of the thecal sac without spinal cord abutment	
1c	Deformation of the thecal sac with spinal cord abutment but without cord compression	Radiotherapy or Surgery
2	Spinal cord compression with cerebrospinal fluid(CSF) visible around the cord	Surgery followed by postoperative RT
3	Spinal cord compression without CSF visible around the cord	



Adapted from Bilsky MH. Reliability analysis of the epidural spinal cord compression scale. Neurosurg Spine. 2010;13:324–8.

ภาพที่ 1 แสดงระดับการกดทับไขสันหลัง ของ Bilsky et al. [5]

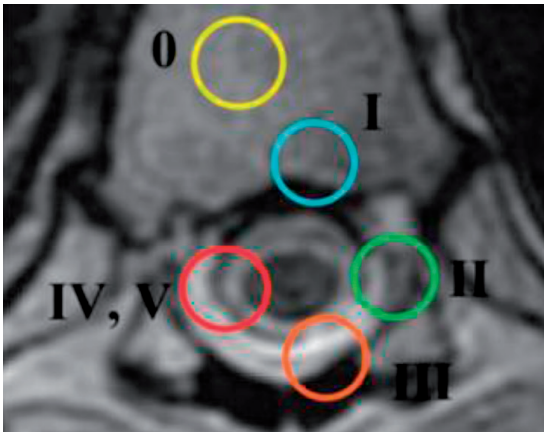
2. การประเมินตัวโรคมะเร็ง (Oncologic assessment) หมายถึงการประเมินการตอบสนองต่อการรักษาและระยะเวลาที่สามารถควบคุมโรคมะเร็งด้วยการรักษาที่มีอยู่ได้ รวมทั้งพยาธิสภาพของโรคมะเร็งซึ่งบ่งชี้ถึงความไวต่อรังสี เช่น มะเร็งระบบเลือด มะเร็งเม็ดเลือดและต่อมน้ำเหลือง (myeloma, lymphoma) และมะเร็งชนิด germ cell tumor เช่น seminoma จัดอยู่ในกลุ่มที่มีความไวต่อรังสี มะเร็งเต้านม มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งรังไข่ จัดเป็นมะเร็งที่มีความไวต่อการฉายรังสี ส่วนมะเร็งไต (RCC) มะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน (sarcoma) และมะเร็งผิวหนังชนิด melanoma จัดเป็นมะเร็งที่ค่อนข้างดื้อต่อการฉายรังสี ซึ่งเซลล์เหล่านี้ มักต้องการปริมาณรังสีสูงเพื่อควบคุมตัวโรค

3. การประเมินความมั่นคงของกระดูกสันหลัง (Mechanical instability) เป็นการประเมินอาการทางคลินิกและภาพถ่ายทางรังสี เพื่อพิจารณาหาข้อบ่งชี้ในการผ่าตัด โดย Spine Oncology Study Group (SOSG) ได้นิยามภาวะความไม่มั่นคงของกระดูกสันหลังไว้ว่า “การสูญเสียความสมบูรณ์แข็งแรงของกระดูกสันหลังจากการลุกลามของ

ตารางที่ 2 Grading system of metastatic epidural spinal cord compression (MESCC) ของ Ryu et al. [6]

Radiographic grade	Description	Recommendations
0	Spinal bone involved only	Radiotherapy (RT)
I	Thecal sac impingement	
II	Thecal sac compressed, or ≤50% of spinal canal compressed at cauda level	
III	Spinal cord impinged	Radiotherapy or Surgery
IV	Spinal cord displaced, CSF visible between cord and tumor, or > 50% of spinal canal compressed at cauda level	Surgery followed by postoperative RT
V	Spinal cord compressed, CSF not visible between cord and tumor	
Radiographic grade	**Description**	**Recommendations**
a	No abnormality	Stereotactic body radiotherapy
b	Focal minor symptom (pain, radiculopathy, sensory change)	
c	Functional paresis with ≥4/5 muscle power Nerve root sign (involved functional muscle) Spinal cord sign (ambulatory,functional upper extremity)	
d	Non-functional paresis with ≤3/5 muscle power Nerve root sign (involved functional muscle) Spinal cord sign (non-ambulatory, non-functional upper extremity)	Surgery followed by postoperative RT
e	Paralysis and/or incontinence	

โรคมะเร็ง ทำให้มีอาการปวดเมื่อเคลื่อนไหว หรือมีการผิดรูปของกระดูกสันหลัง และ/หรือมีความผิดปกติทางระบบประสาทเมื่อมีการลงน้ำหนักกดทับกระดูกสันหลัง" [7] และได้พัฒนาระบบการให้คะแนน Spine Instability Neoplastic Score (SINS) โดยใช้หลายปัจจัยในการประเมิน ได้แก่ ตำแหน่งของรอยโรค ลักษณะความปวด ลักษณะรอยโรคที่กระดูก การเรียงตัวของกระดูกสันหลัง การหักยุบของกระดูกสันหลัง และการลุกลามของรอยโรคไปยังส่วนหลังของกระดูกสันหลัง ดังแสดงในตารางที่ 3 [7, 8] หากคะแนนที่ได้เท่ากับ 0-6 แสดงถึงความมั่นคงของกระดูกสันหลัง คะแนน 7-12 แสดงถึงสภาวะความมั่นคงไม่ชัดเจน (indeterminate or impending instability) และคะแนน 13-18 แสดงถึงความไม่มั่นคงของกระดูกสันหลัง โดยแนะนำให้ปรึกษาแผนกศัลยกรรมในกรณีที่ได้คะแนน SINS ตั้งแต่ 7 ขึ้นไป [7]



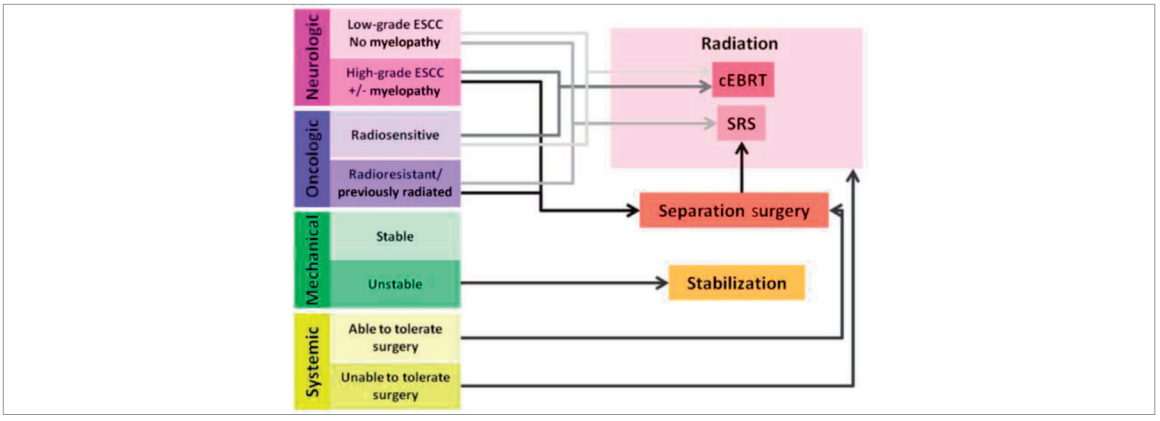
Adapted from Ryu S. Radiosurgical decompression of metastatic epidural compression. Cancer. 2010;116:2250-7.

ภาพที่ 2 แสดงระดับการกดทับไขสันหลัง ของ Ryu et al. [6]

4. การประเมินสภาวะโรคโดยรวม (Systemic disease) ขึ้นกับการแพร่กระจายของตัวโรค พยาธิสภาพของเซลล์มะเร็ง (tumor histology) และสภาวะทางร่างกายทั่วไป (medical comorbidities) ซึ่งปัจจัยเหล่านี้มีผลต่อการพิจารณาว่าผู้ป่วยสามารถทนต่อการรักษาต่อไปได้หรือไม่

ตารางที่ 3 The Spine Instability Neoplastic Score (SINS) classification

Factors	Description	Score
1. **Location**	Junctional (occiput-C2, C7-T2, T11-L1, L5-S1)	3
	Mobile spine (C3-6, L2-4)	2
	Semirigid (T3-10)	1
	Rigid (S2-5)	0
Spine location is scored based on global variations in the spinal architecture. Junctional regions include occipitocervical (C0–2), cervicothoracic (C7–T2), thoracolumbar (T11–L1), and lumbosacral (L5–S1) regions. Mobile segments include those not in the junctional regions and those that do not articulate withthe rib cage (C3-6, L2-4). Semi-rigid segments are nonjunctional segments in the thoracicregion that articulate with the rib cage (T3-10). Rigid segments are parts of thenonjunctional sacral spine (S2-5).		
2. **Pain**	Yes	3
	Occasional pain but not mechanical	1
	Pain-free	0
Mechanical or postural pain is scored. Relief with recumbency supports a structural or mechanical component.		
3. **Bone lesion**	Lytic	2
	Mixed (lytic/blastic)	1
	Blastic	0
Computed tomography (CT) scan is the best modality for defining this characteristic.		
4. **Radiographic spinal segment**	Subluxation/ translation	4
	De novo deformity (kyphosis/scoliosis)	2
	Normal alignment	0
This category is meant to describe spinal alignment between motion segments that are affected by tumor. Scoring of de novo deformity such as kyphosis and/or scoliosis requires knowledge of prior imaging or may be assessed with upright compared with supine radiographs.		
5. **Vertebral body collapse**	>50% collapse	3
	<50% collapse	2
	No collapse with > 50% body involved	1
	None of above	0
Presence and extent of vertebral body height collapse are used to assign a contribution of the score to the anterior and middle columns.		
6. Posterolateral involvement of spinal elements	Bilateral	3
	Unilateral	1
	None of above	0
The posterolateral elements of the spine include pedicles, facets, and costovertebral joints. Bilateral involvement is scored as greater than double the contribution of unilateral involvement because of the destabilizing nature of its effects.		



Adapt from Laufer I. The NOMS framework: approach to the treatment of spinal metastatic tumors. The oncologist. 2013;18[6]:744-51.

ภาพที่ 3 Schematic depiction of NOMS decision framework

แพทย์โรคมะเร็ง อาจใช้ NOMS framework ประกอบการตัดสินใจวางแผนการรักษาที่เหมาะสมต่อไปได้ ดังภาพที่ 3

การพยากรณ์โรค (Prognostic prediction)

การพยากรณ์โรคมีความสำคัญต่อการตัดสินใจเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย จากการศึกษาของ Bauer และคณะได้แสดงมัธยฐานระยะเวลาการรอดชีวิต (median survival) ในผู้ป่วย spinal metastases ที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด โดยประเมินจากการลุกลามไปยังอวัยวะภายในอื่นๆ ร่วมด้วย หรือมีเพียงการกระจายมายังกระดูกเพียงอย่างเดียว (solitary skeletal metastasis) การหักของกระดูก (pathologic fracture) ชนิดของโรคมะเร็ง (not primary lung cancer หรือ primary tumor breast, kidney, lymphoma or myeloma) [9] พบว่า pathologic fracture มีผลเฉพาะกรณีที่มีการกระจายของโรคมายังกระดูกส่วนรยางค์เท่านั้น ดังนั้นในการศึกษาต่อมาจึงไม่นับรวมคะแนนส่วนนี้และเรียกเป็น modified Bauer criteria แทน ดังแสดงในตารางที่ 4 โดยแบ่งระดับคะแนนเป็น 0-1, 2 และ 3-4 มี median survival เท่ากับ 4.8, 18.2 และ 28.4 เดือนตามลำดับ การรักษาในผู้ป่วยกลุ่มที่มีการพยากรณ์โรคดี (คะแนน 3-4) ควรได้รับการผ่าตัดแบบเอาก้อนมะเร็งออก เช่น extensive curettage หรือ en bloc resection of vertebral body ส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่มีการพยากรณ์โรคปานกลาง (คะแนน 2) อาจทำเพียงการผ่าตัดเพื่อคลายการกดทับหรือเสริมความมั่นคงของกระดูกสันหลังเท่านั้น เช่น posterior instrumentation with or without laminectomy ส่วนในกลุ่มที่มีการพยากรณ์โรคแย่ที่สุด (คะแนน 0-1) คือกลุ่มที่ไม่ได้รับการผ่าตัด ซึ่งต่อมาได้มีการศึกษาประสิทธิภาพของทั้งสองวิธี พบว่า Bauer และ modified Bauer criteria มีประสิทธิภาพและสามารถใช้ได้จริงทั้งคู่ แต่ modified Bauer criteria ได้รับความนิยมกว่า เพราะมีตัวแปรน้อยกว่า [10, 11]

ต่อมา Tomita และคณะได้เสนอแนวทางการพยากรณ์โรคอีกวิธีหนึ่ง โดยประเมินจากปัจจัยหลัก 3 ปัจจัย ได้แก่ ปัจจัยที่ 1 ชนิดของโรคมะเร็ง แบ่งเป็น 3 แบบได้แก่ มะเร็งชนิดที่มีอัตราการเจริญเติบโตช้า เช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งไทรอยด์ เป็นต้น มะเร็งชนิดที่มีอัตราการเจริญเติบโตปานกลาง เช่น มะเร็งไต มะเร็งมดลูก และมะเร็งชนิดที่มีการเจริญเติบโตรวดเร็ว เช่น มะเร็งปอด มะเร็งตับ มะเร็งลำไส้ เป็นต้น ปัจจัยที่ 2 การแพร่กระจายไปยัง visceral organ แบ่งเป็นแบบที่มีการรักษาได้ (treatable) หรือรักษาไม่ได้ (untreatable) และปัจจัยที่ 3 การแพร่กระจายไปยังกระดูกส่วนต่างๆ แบ่งเป็นมีรอยโรคที่กระดูกที่เดียว (solitary/ isolated bone metastasis) หรือมีรอยโรคกระจายไปยังกระดูกหลายแห่งทั่วร่างกาย (multiple bone metastases) โดยวิธีการผ่าตัดในการศึกษานี้แบ่งตามคะแนนที่ได้จากการประเมิน กล่าวคือ ผ่าตัดแบบ wide excision หรือ marginal excision เช่น total en bloc spondylectomy ในกลุ่มที่ได้คะแนน 2-3; marginal หรือ intralesional excision เช่น piecemeal excision, eggshell curettage ในกลุ่มที่ได้คะแนน 4-5; palliative surgery ได้แก่ spinal cord decompression with spinal stabilization ใน

กลุ่มที่ได้คะแนน 6-7; และ terminal/ supportive care ในกลุ่มที่ได้คะแนน 8-10 ซึ่งมีการพยากรณ์โรคต่ำที่สุดคือ 5.3 เดือน [12] โดยการศึกษาของ Arana et al พบว่ามีความสอดคล้องกันสูงระหว่าง Tomita score และ modified Bauer scores [13] ทั้งคู่จึงเป็นวิธีที่ได้รับความนิยม (ตารางที่ 4)

Tokuhashi และคณะ ก็ได้เสนอแนวทางการพยากรณ์โรคในผู้ป่วย spinal metastases เช่นกัน เบื้องต้นได้ประเมินโดยใช้ปัจจัยหลัก 6 ข้อ ได้แก่ สภาพร่างกายทั่วไปของผู้ป่วย จำนวนตำแหน่งของกระดูกส่วนอื่นนอกเหนือจากกระดูกสันหลังที่มีการแพร่กระจายของโรคมะเร็ง จำนวนการแพร่กระจายของโรคมะเร็งที่กระดูกสันหลัง (vertebral body) จำนวนอวัยวะภายในที่สำคัญที่มีการแพร่กระจาย (ปอด ตับ ไต สมอง) ตำแหน่งมะเร็งปฐมภูมิ และระดับของการอ่อนแรง โดยการผ่าตัดแบบ excisional operation พิจารณาในผู้ป่วยที่ได้คะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 9 จาก 12 คะแนน และการผ่าตัดแบบ palliative operation พิจารณาในผู้ป่วยที่มีคะแนนน้อยกว่า 5 [3] ต่อมาได้ปรับปรุง criteria ขึ้นใหม่ (revised Tokuhashi score) โดยเพิ่มจำนวนผู้ป่วยในการศึกษาและเพิ่มรายละเอียดของ primary site of cancer พบว่าคะแนนที่ได้จากการประเมินมีความสอดคล้องกับ life expectancy ของผู้ป่วย กล่าวคือ ผู้ป่วยที่มีคะแนน 0-8, 9-11 และ 12-15 มี predicted life expectancy เท่ากับ <6 เดือน, >6 เดือน และ >12 เดือน ตามลำดับ ดังนั้นแพทย์โรคมะเร็งรวมทั้งศัลยแพทย์จึงสามารถประเมินผู้ป่วยและเลือกวิธีการรักษาให้แก่ผู้ป่วยแต่ละรายได้อย่างเหมาะสม [14, 15] ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 4 และ 5 สรุปปัจจัยและวิธีการประเมินการพยากรณ์โรคในผู้ป่วย spinal metastases รวมทั้งระยะเวลาการรอดชีวิตและแนวทางในการรักษาเบื้องต้น

ตารางที่ 4 Prognostication of various scoring systems for spinal metastasis

Prognostic variables				Score	Treatment group	Median/mean survival (months)
Bauer score						1-year survival
1. Absence of visceral metastases				0-1	Bad	0%
2. Absence of pathologic fracture 3. Solitary skeletal metastasis				2-3	Intermediate	25%
4. Not primary lung cancer 5. Primary tumor breast, kidney, lymphoma or myeloma				4-5	Good	50%
Modified Bauer score						
1. Absence of visceral metastases				0-1	No surgery	4.8
2. Solitary skeletal metastasis				2	Dorsal	18.2
3. Not primary lung cancer 4. Primary tumor breast, kidney, lymphoma or myeloma				3-4	Ventral-dorsal	28.4
Tomita score						
Points	**Primary tumor**	**Visceral metastasis**	**Bone metastasis**	2-3	Wide or marginal excision	38.2
1	Slow growth	NA	Solitary or isolated	4-5	Marginal or intralesional excision	21.5
2	Moderate growth	Treatable	Multiple	6-7	Palliative surgery	10.1
4	Rapid growth	Untreatable	NA	8-10	Supportive care	5.3

Abbreviation: NA=not applicable

ตารางที่ 5 Prognostication of various scoring systems for spinal metastasis

Prognostic variables		Score	Treatment group	Median/mean survival (months)
Tokuhashi score (revised)				
Characteristics	Score			
1. General condition (performance status, PS)		0-8	Conservative treatment	4.9
Poor (10-40)	0			
Moderate (50-70)	1			
Good (80-100)	2			
2. Number of extraspinal bone metastases foci				
≥ 3	0			
1-2	1			
0	2			
3. Number of metastases in the vertebral body		9-11	Palliative surgery	9.5
≥ 3	0			
2	1			
1	2			
4. Metastases to major internal organs				
Unremovable	0			
Removable	1			
No metastases	2			
5. Primary site of cancer		12-15	Excisional surgery	19
Lung, osteosarcoma, stomach, bladder, esophagus, pancreas	0			
Liver, gallbladder, unidentified	1			
Others	2			
Kidney, uterus	3			
Rectum	4			
Thyroid, breast, prostate, carcinoid tumor	5			
6. Palsy				
Complete	0			
Incomplete	1			
None	2			

การรักษาภาวะ spinal metastases

การรักษาภาวะ spinal metastases ประกอบด้วยการผ่าตัด การฉายรังสี และการรักษาด้วยยา

การผ่าตัดมีสองส่วนหลักๆ ดังได้กล่าวมาแล้ว คือ 1) spinal decompression เช่น anterior corpectomy, posterior laminectomy, lateral costotransversectomy โดยอาจพิจารณาเอาก้อนมะเร็งออกด้วยหากทำได้ และ 2) spinal stabilization โดยใช้ instrumental fixation ข้อบ่งชี้ในการผ่าตัด ได้แก่ [16]

1) อาการปวดซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีอื่นๆ
2) มะเร็งที่ดื้อต่อการฉายรังสี
3) ผู้ป่วยเคยได้รับการฉายรังสีมาก่อนโดยที่ไขสันหลังได้รับรังสีถึงขีดจำกัดแล้ว
4) spinal instability ได้แก่ pathologic fracture, progressive deformity และ neurologic deficit
5) มีอาการเส้นประสาทถูกกดทับชัดเจน (clinically significant neural compression) จากชิ้นกระดูก

สำหรับภาวะไขสันหลังถูกกดทับ หรือ MESCC นั้น American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) guideline ได้สรุปข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดแบบ surgical decompression ร่วมกับ postoperative radiotherapy (RT) ไว้ดังนี้ [17]

1) ภาพถ่ายเอกซเรย์แสดงว่ามีการแพร่กระจายของโรคมะเร็งมายังกระดูกเพียงอย่างเดียว โดยไม่มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ และไม่มี spinal instability
2) ผู้ป่วยอายุ <65 ปี และแข็งแรงดี (Karnofsky performance status, KPS ≥70) ร่วมกับมี expected survival มากกว่า 3 เดือน
3) อาการทางระบบประสาทดำเนินอย่างช้าๆ และผู้ป่วยยังสามารถเดินได้อยู่ หรือเพิ่งเดินไม่ได้ไม่เกิน 48 ชั่วโมง
4) เป็นการแพร่กระจายจากโรคมะเร็งที่ดื้อต่อรังสี เช่น melanoma หรือโรคมะเร็งที่โตช้าๆ เช่น มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งเต้านม
5) มีการกลับมาเป็นซ้ำภายหลังจากการฉายรังสี

การรักษาด้วยการฉายรังสีแบบ conventional external beam radiation treatment (cEBRT) จัดเป็นการรักษาหลักที่สำคัญอย่างหนึ่งในผู้ป่วยที่มีภาวะ spinal metastases เนื่องจากสามารถบรรเทาอาการปวดได้ดี รวมทั้งป้องกันภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทที่อาจเกิดจากการหักของกระดูกสันหลังและการกดทับของไขสันหลัง (MESCC) ได้ด้วย โดยอาจเป็นฉายรังสีเพียงอย่างเดียวหรือฉายรังสีร่วมกับการผ่าตัดก็ได้ การฉายรังสีสามารถทำได้หลายแบบ โดยที่นิยมได้แก่ ฉายรังสีครั้งเดียว 8 เกรย์, ฉายรังสี 20 เกรย์ใน 5 ครั้ง, ฉายรังสี 30 เกรย์ใน 10 ครั้ง, ฉายรังสี 37.5 เกรย์ใน 15 ครั้ง และฉายรังสี 40 เกรย์ใน 20 ครั้ง ซึ่งแต่ละแบบจะมีประสิทธิภาพด้านการควบคุมอาการปวดไม่แตกต่างกัน แต่อัตราการควบคุมโรคในระยะยาวและอัตราการรักษาซ้ำ รวมทั้งอัตราการเกิดกระดูกหักหรือยุบในกลุ่มที่ได้รับปริมาณรังสีมากกว่าจะดีกว่าในกลุ่มที่ได้รับรังสีน้อย [18-21] ในทางปฏิบัติการฉายรังสีที่ใช้บ่อยที่สุดคือ 30 เกรย์ใน 10 ครั้ง ทั้งในกรณีฉายรังสีอย่างเดียวและฉายรังสีเสริมหลังผ่าตัด

การรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมพิกัด หรือ Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) นับเป็นก้าวสำคัญในการพัฒนาเทคโนโลยีการฉายรังสี ซึ่งเกิดจากการผสมผสานกันของเทคโนโลยีที่ล้ำสมัยในทุกๆ ด้าน อันได้แก่ ด้านคอมพิวเตอร์ ด้านภาพถ่ายทางรังสี เช่น MRI ซึ่งทำให้ได้ภาพของก้อนมะเร็งและเส้นประสาทไขสันหลังที่ชัดเจน ด้านอุปกรณ์การรัดตรึงผู้ป่วย (immobilization devices) ด้านเทคนิคการฉายรังสีสมัยใหม่ด้วยการปรับความเข้มหรือปรับทิศทางของลำรังสี และด้านการตรวจสอบตำแหน่งของผู้ป่วยและก้อนมะเร็งก่อนและระหว่างการฉายรังสี (image-guidance radiotherapy, IGRT) ดังนั้นจะเห็นว่า SBRT มีบทบาทเพิ่มขึ้นใน oligometastatic diseases เช่น การแพร่กระจายไปยังปอด ตับ และกระดูกสันหลัง เป้าหมายของการรักษา spinal metastases ด้วย SBRT ได้แก่ การบรรเทาอาการปวดและป้องกันภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทที่อาจเกิดขึ้นตามมาเช่นเดียวกับการฉายรังสีแบบ cEBRT แต่มุ่งเน้นการเพิ่มการควบคุมโรคระยะยาว และการเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย รวมทั้งลดผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการรักษาด้วย หลายการศึกษาทั้ง retrospective และ prospective studies ได้แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพและ

ความปลอดภัยในการรักษาภาวะ spinal metastases ด้วยเทคนิค SBRT

ASTRO Task Force ได้กำหนดเกณฑ์การเลือกเข้าและคัดออกสำหรับ SBRT ใน spinal metastases [17] ไว้ดังตารางที่ 6 ส่วน The breast cancer expert panel of German Society of Radiation Oncology (BEGRO) guideline ก็ได้แนะนำเรื่องการฉายรังสีเพื่อบรรเทาอาการ สำหรับการแพร่กระจายไปยังกระดูกและ MESCC ในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมแต่ไม่ได้กล่าวถึงบทบาทของ SBRT [22] ล่าสุด American college of Radiology (ACR) ได้เสนอแนวทางการรักษา spinal metastases ด้วยการฉายรังสี โดยได้แนะนำให้ใช้ SBRT ในกรณีการฉายรังสีซ้ำ ส่วนในกรณี MESCC นั้นให้พิจารณาเป็นรายๆ ไป โดยควรอยู่ในงานวิจัย [23] อย่างไรก็ดี การฉายรังสีด้วยเทคนิคที่สมัยใหม่ เช่น SBRT, Intensity modulated radiotherapy (IMRT) และ proton therapy นั้นสามารถเพิ่มปริมาณรังสีไปยังก้อนมะเร็ง โดยจำกัดปริมาณรังสีไปยังอวัยวะข้างเคียงรอบๆ ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ซึ่งพบว่าช่วยเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตในผู้ป่วยที่มี oligometastasis ได้

ข้อดีของการฉายรังสีด้วยเทคนิค SBRT ได้แก่

1) ด้านฟิสิกส์ (Physical aspects) จุดเด่นของการฉายรังสีด้วยเทคนิค SBRT ได้แก่ รังสีจะครอบคลุมเฉพาะตัวก้อนมะเร็ง (high conformality) และมีความถูกต้องแม่นยำ (accuracy and precision) สูง เนื่องจากใช้เทคโนโลยีการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม หรือ IMRT ร่วมกับระบบตรวจจับตำแหน่งก้อนมะเร็งที่มีความละเอียดทั้งก่อนและระหว่างการฉายรังสี ทำให้สามารถเพิ่มปริมาณรังสีไปยังก้อนมะเร็งได้สูงมาก ในขณะที่ปริมาณรังสีรอบๆ ก้อนลดลงอย่างรวดเร็ว ทำให้อวัยวะปกติข้างเคียงได้รับรังสีน้อยมาก ด้วยคุณสมบัตินี้ SBRT จึงได้รับความสนใจเป็นอย่างมากในการนำมารักษาภาวะ spinal metastases เพราะก้อนมะเร็งมักอยู่ใกล้หรือชิดติดกับเส้นประสาทไขสันหลัง ซึ่งการฉายรังสี cEBRT ไม่สามารถหลบเลี่ยงได้ ปริมาณรังสีที่ไปยังก้อนมะเร็งในการฉาย cEBRT จึงถูกจำกัดด้วย spinal cord constraint ซึ่งอาจไม่เพียงพอต่อการควบคุมโรคในระยะยาว โดยเฉพาะมะเร็งที่ดื้อต่อรังสี

2) ด้านชีวภาพ (Biological aspects) ลักษณะเด่นที่สำคัญอย่างหนึ่งของการฉายรังสีด้วยเทคนิค SBRT คือการใช้ปริมาณรังสีที่สูงกว่าปกติต่อการฉายแต่ละครั้ง และโดยทั่วไปจะฉายเพียง 1-5 ครั้ง ส่งผลให้ปริมาณรังสีสมมูลที่มีผลต่อเนื้อเยื่อ หรือ biological equivalent dose (BED) สูงกว่าการให้ปริมาณรังสีระดับปกติ คือ 1.8-2 เกรย์ต่อครั้ง ยกตัวอย่างเช่น BED ในก้อนมะเร็งที่ฉายด้วยเทคนิค SBRT 16-24 เกรย์ในครั้งเดียว หรือ 24-27 เกรย์ใน 3 ครั้ง จะมีค่าเท่ากับ 41.6-81.6 Gy_{10} เปรียบเทียบกับในเทคนิค conventional RT 8 เกรย์ในครั้งเดียว หรือ 30 เกรย์ใน 10 ครั้ง จะมีค่า BED เพียง 14.4-39 Gy_{10} ทั้งนี้คาดหวังว่าปริมาณรังสีที่สูงขึ้นจะส่งผลให้อัตราการตอบสนองและควบคุมโรคมะเร็งเพิ่มขึ้นด้วย นอกจากนี้ การฉายรังสีด้วยปริมาณต่อครั้งสูง ยังส่งผลดีต่อมะเร็งที่ดื้อรังสี เช่น melanoma และ RCC ด้วย

อย่างไรก็ตาม สูตรที่ใช้ในการคำนวณ BED ทั่วไปได้แก่ linear-quadratic model (LQ model) ซึ่งเป็นการทดลองโดยคำนวณจากปริมาณเซลล์มะเร็งที่ถูกทำลายจาก DNA breaks หรือ chromosome aberrations เท่านั้น ในขณะที่การตายของเซลล์มะเร็งจากการฉายรังสีด้วยเทคนิค SBRT มีปัจจัยอื่นๆที่สำคัญร่วมด้วย เช่น หลอดเลือดถูกทำลายจากรังสี (vascular or endothelial cell damage) ทำให้เซลล์มะเร็งขาดเลือดมาเลี้ยง และเกิดการเปลี่ยนแปลงของสิ่งแวดล้อมรอบๆเซลล์มะเร็ง ร่วมกับมีการเพิ่มการทำงานของภูมิต้านทานในร่างกายผู้ป่วยเองต่อ tumor antigens ทำให้มีการหลั่งสาร pro-inflammatory cytokines ออกมา ส่งผลให้เซลล์มะเร็งถูกทำลายมากขึ้น [24-26] นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาทางคลินิกสนับสนุนว่าการตายของเซลล์มะเร็งด้วยวิธีเหล่านี้ (indirect cell death) ไม่ได้อยู่ในสูตรการคำนวณด้วย LQ model ดังนั้นการใช้ LQ model อาจทำให้ประเมินการควบคุมโรคต่ำกว่าความเป็นจริง [26, 27]

3) ด้านคลินิก (Clinical aspects) การฉายรังสีด้วยเทคนิค SBRT นอกจากเพื่อบรรเทาอาการปวดที่เกิดจาก spinal metastases ได้อย่างมีประสิทธิภาพแล้วยังมุ่งหวังเพื่อเพิ่มการควบคุมโรคและลดผลข้างเคียงจากการรักษา แต่ผลการศึกษาผลแทรกซ้อนระยะยาวยังมีน้อยเนื่องจากเป็นเทคนิคค่อนข้างใหม่ [28] อย่างไรก็ดีมีการศึกษารวบรวม

งานวิจัยหลายชิ้นได้ชี้ให้เห็นถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของเทคนิคนี้อย่างต่อเนื่อง โดยมีอัตราการควบคุมโรคและการควบคุมอาการปวดค่อนข้างสูง คือ 84-96.8% และมีอัตราการเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงไม่ถึง 5% [28-38] นอกจากนี้ การฉายรังสีหลังผ่าตัดด้วยเทคนิค SBRT ยังช่วยลดโอกาสการเกิด instrument failure ได้ด้วยเมื่อเทียบกับการฉายรังสีด้วยเทคนิคดั้งเดิม [39]

ผู้ป่วยที่มีภาวะ spinal metastases อาจมีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ ร่วมด้วย หรือมีสภาพร่างกายอ่อนแอ ซึ่งส่งผลให้ไม่สามารถทนต่อการรักษาด้วยการผ่าตัดได้ ร่วมกับบางรายอาจเคยได้รับการฉายรังสีบริเวณกระดูกสันหลังมาก่อน ดังนั้นการฉายรังสีด้วยเทคนิค SBRT จึงเข้ามามีบทบาทสำคัญตามข้อดีที่ได้กล่าวมา เนื่องจากมีความแม่นยำสูง สามารถลดปริมาณรังสีไปยังอวัยวะสำคัญที่เคยได้รับรังสี มาก่อนได้ และจัดเป็นการรักษาที่ไม่เจ็บตัว ผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหรือดมยาสลบ สามารถฉายรังสีแบบผู้ป่วยนอกได้ โดยใช้เวลาประมาณ 1 สัปดาห์ และยังสามารถทำได้ในระหว่างที่ผู้ป่วยยังอยู่ในระหว่างรอบการให้ยาเคมีบำบัด โดยไม่จำเป็นต้องหยุดยาเคมี นอกจากนี้ การฉายรังสีด้วยเทคนิคนี้ยังช่วยเก็บรักษาไขกระดูกเนื่องจากขอบเขตการฉายรังสีมีขนาดเล็กครอบคลุมเฉพาะตำแหน่งที่มีรอยโรค ผู้ป่วยจึงสามารถรับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดต่อได้โดยไม่เพิ่มผลข้างเคียงแต่อย่างใด

ในแง่ของเศรษฐานะ การฉายรังสีด้วยเทคนิค SBRT ยังไม่มีความคุ้มค่าเมื่อเทียบกับ cEBRT ที่ 100,000 per quality-adjusted life years (QALYs) gained willingness-to-pay (WTP) threshold ยกเว้นในกรณีที่ median survival ≥11 months การฉาย SBRT จะมีราคา ≤100,000 USD per QALY gained ดังนั้นควรมีการคัดเลือกผู้ป่วยที่มาเข้ารับการรักษาด้วยเทคนิคนี้อย่างเหมาะสม [40] อย่างไรก็ดี ค่าใช้จ่ายในการฉายรังสีด้วยเทคนิค SBRT ในประเทศไทยไม่สูงเท่ากับการฉายรังสีแบบดั้งเดิมในประเทศสหรัฐอเมริกา จึงไม่สามารถใช้ตัวเลขอ้างอิงจากประเทศสหรัฐอเมริกาได้

ข้อบ่งชี้ในการรักษาภาวะ spinal metastases ด้วยเทคนิคการฉายรังสี SBRT

ทีมสหสาขาควรร่วมกันประเมินและพิจารณาการรักษาสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย โดยอาศัยข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยและลักษณะของตัวโรคเป็นสำคัญ ทั้งนี้มีการศึกษามากมายได้รวบรวมข้อบ่งชี้และแนวทางในการรักษาผู้ป่วย spinal metastases โดยสรุปได้ดังตารางที่ 6 [17, 29, 35, 38, 41, 42]

ตารางที่ 6 ตารางสรุปเกณฑ์การเลือกเข้าและคัดออกสำหรับการรักษาด้วยเทคนิค spine SBRT

Characteristics	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Patient	1) Age ≥ 18 y	1) Active connective tissue disease such as scleroderma
	2) KPS ≥ 40-50	2) Worsening or progressive neurologic deficit
	3) Medically inoperable	3) Unable to lie flat on table for SBRT or tolerate treatment
	4) Patient refused surgery	4) Patient with < 3-month life expectancy
Disease	1) Histologic proof of malignancy or biopsy-proven spinal lesion	1) Radiosensitive tumor such as MM
	2) Solitary or oligometastatic or bone-only metastatic disease	2) Extraspinal disease not eligible for further treatment
	3) Radioresistant tumors	3) Significant or progressive neurologic deficit
		4) Spinal instability or neurologic deficit resulting from bony fragments

Characteristics	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Radiographic	1) Spinal or paraspinal metastases by MRI	1) Spinal MRI cannot be performed with any reasons such as pacemaker
	2) No more than 2 consecutive or 3 noncontiguous spine segments involved	2) Malignant epidural spinal cord compression or cauda equine syndrome
		3) Spinal canal compromise >25%
		4) Unstable spine requiring surgical stabilization
		5) Tumor location within 5 mm of spinal cord or cauda equina
Previous Treatment	1) Failure of prior EBRT (total <45 Gy) or surgery to that spinal level	1) Previous SBRT to same level
	2) Gross residual disease or high risk for recurrence after surgery	2) EBRT within 90 days before SBRT
		3) Chemotherapy within 30 days before SBRT
		4) Systemic radionuclide delivery within 30 days before SBRT

การนำไปใช้ทางคลินิก (Clinical applications of spine SBRT)

การศึกษาทางคลินิกหลายการศึกษาได้รายงานประสิทธิภาพของการฉายรังสี spine SBRT สูงถึง 77%-100% โดยอาการปวดมักดีขึ้นในเวลา 2-4 สัปดาห์หลังการรักษา [42-59] และมีระยะเวลาในการควบคุมโรคหรืออาการปวดประมาณ 6.5-13.3 เดือน [45, 47, 54, 55] ลักษณะรูปแบบการกำเริบหลังการฉายรังสี spine SBRT นี้ ได้แก่ 1) การกำเริบของกระดูกชิ้นส่วนใกล้เคียงที่ไม่ได้รับรังสี (untreated adjacent bone) เช่น pedicles และ posterior elements และ 2) การกำเริบของ epidural space ส่วนที่ติดเส้นประสาทไขสันหลัง ซึ่งเป็นบริเวณที่มักได้รับรังสีในปริมาณที่ต่ำกว่ารังสีที่ต้องการจะให้ เพื่อป้องกันเส้นประสาทไขสันหลังไม่ให้เกิน tolerance โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากระยะห่างระหว่าง planning target volume (PTV) และ neural structures น้อยกว่า 1 มม. [29, 52] ในทางตรงกันข้าม การรักษาด้วยรังสีเทคนิคดั้งเดิม กลับพบว่ามีการกำเริบที่กระดูกสันหลังบริเวณใกล้เคียงเพียง 5% เท่านั้น [44] จากข้อมูลดังกล่าว Sahgal และคณะจึงได้แนะนำให้ครอบคลุมกระดูกชิ้นส่วนที่ใกล้เคียงกับกระดูกสันหลังที่มีรอยโรค เช่น adjacent posterior elements ด้วย แต่ไม่จำเป็นต้องฉายคลุมกระดูกสันหลังข้อที่อยู่ติดกัน [29]

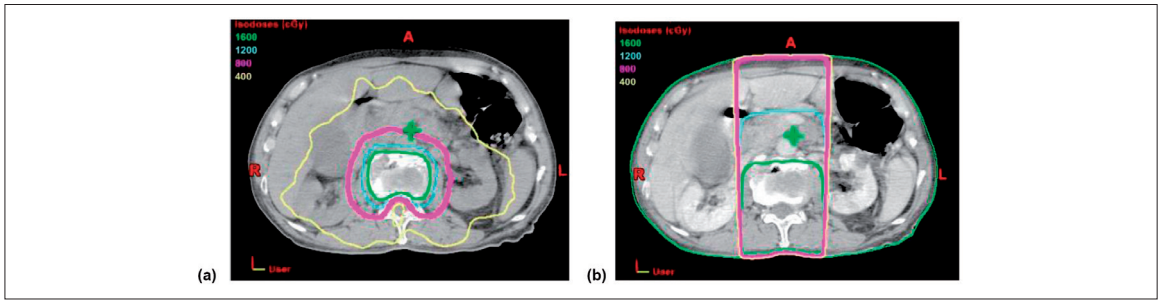
การฉายรังสี spine SBRT สามารถแบ่งออกได้เป็น 4 ลักษณะ โดยแบ่งตามลักษณะของผู้ป่วย การรักษา และผลการรักษา ดังนี้ [29]

1) การฉายรังสี spine SBRT ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับรังสีมาก่อน (Primary treatment in unirradiated patients) โดยมีข้อบ่งชี้ดังแสดงในตารางที่ 6 ข้างต้น ซึ่งผลการรักษาภาวะ spinal metastases ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ค่อนข้างดี มีอัตราการควบคุมโรคหรืออาการปวด 90-100% [43-45, 57] ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักแข็งแรงดี ไม่มี neurological deficit แต่สำหรับภาวะไขสันหลังกดทับ หรือ MESCC นั้น บทบาทของ spine SBRT ยังไม่ชัดเจนและส่วนใหญ่อยู่ในงานวิจัยทางคลินิก ในการพิจารณาเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมจำเป็นต้องประเมินความรุนแรงของโรคจากอาการและอาการแสดงของผู้ป่วย ร่วมกับภาพ MRI (ตารางที่ 1 และ 2) การศึกษาของ Ryu และคณะ ในผู้ป่วย MESCC จำนวน 62 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วย SBRT 12-20 เกรย์ (median dose 16 เกรย์) ในครั้งเดียว โดยผู้ป่วยทุกรายมีการอ่อนแรงน้อย (≥4/5

muscle power; neurological grade a-c) พบว่า mean epidural volume ลดลงถึง 65% ที่ระยะเวลา 2 เดือนหลังการรักษา และ 35% มี complete disappearance โดย thecal sac patency ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ อาการทางระบบประสาทก็ดีขึ้นเช่นกัน [6] ดังนั้น radiosurgical decompression จึงอาจเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษา spinal MESCC

มะเร็งที่ดื้อต่อรังสีก็ได้ประโยชน์จากการฉายรังสีด้วยปริมาณต่อครั้งสูงและ BED ที่สูง ซึ่งเป็นคุณสมบัติของเทคนิค SBRT จากการศึกษาของ Gerszten และคณะ ได้รายงานผลการควบคุมอาการปวดสูงถึง 89%-96% ในผู้ป่วย RCC และ melanoma ที่ได้รับการรักษาด้วย SBRT 17.5-25 เกรย์ครั้งเดียว [58, 59] ในทำนองเดียวกันกับการศึกษาของ Chang และคณะก็ได้รายงานประสิทธิภาพที่ดีในการควบคุมอาการปวดในผู้ป่วย primary และ metastatic spinal sarcoma ที่ได้รับการฉายรังสีด้วย SBRT16-45 เกรย์ใน 1-3 ครั้ง ด้วยเช่นกัน [60]

การผ่าตัด salvage surgery ภายหลังการฉายรังสีอาจเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัด เช่น แผลผ่าตัดหายช้า แต่สำหรับการฉายรังสีด้วยเทคนิค SBRT นั้น มีทิศทางการเข้าของลำรังสีหลายทิศทาง (multi-directional beam arrangement) อีกทั้งยังพุ่งเป้าไปยังตำแหน่งที่มีรอยโรคซึ่งอยู่ลึกด้านใน ทำให้ปริมาณรังสีที่ผิวหนังน้อยมากเมื่อเปรียบเทียบกับการฉายรังสีด้วยเทคนิคดั้งเดิม ซึ่งจะมีปริมาณรังสีสูงที่ผิวหนังบริเวณทางเข้าของลำรังสี ดังแสดงในภาพที่ 4



ภาพที่ 4 เปรียบเทียบปริมาณรังสีที่ผิวหนังทางเข้าของลำรังสี จากการฉายรังสีด้วยเทคนิค SBRT (a) และ conventional RT (b)

2) **การฉายรังสีซ้ำในผู้ป่วยที่เคยได้รับรังสีมาก่อน** (Salvage treatment in reirradiated patients) ภายหลังการรักษา spinal metastatases ด้วยการฉายรังสี อาจเกิดรอยโรคขึ้นใหม่ที่ในตำแหน่งเดิมหรือตำแหน่งใหม่ โดยอุบัติการณ์การเกิดรอยโรคซ้ำที่เดิม (in-field recurrence) อยู่ที่ 2.5-11% และมักเกิดในช่วง 2-40 เดือนหลังการฉายรังสี [61, 62] นอกจากนี้ ในการรักษาโรคมะเร็งบางตำแหน่ง เช่นมะเร็งศีรษะและลำคอ อาจทำให้ไขสันหลังในบริเวณนั้นได้รับรังสีไปปริมาณหนึ่ง ซึ่งหากทับซ้อน (overlap) กับการฉายรังสีในครั้งปัจจุบัน แพทย์จะต้องระมัดระวังเป็นอย่างยิ่ง เพราะปริมาณรังสีสะสมที่ไขสันหลังที่มากเกินไปอาจทำให้เกิดภาวะ radiation-induced myelopathy (RM) ได้ ดังนั้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจพิจารณาการรักษาด้วยการผ่าตัดก่อนการฉายรังสี ยกเว้นมีข้อห้ามของการผ่าตัด

อย่างไรก็ตาม มีหลายการศึกษาได้รายงานประสิทธิภาพของการรักษาด้วย spine SBRT ในผู้ป่วยกลุ่มนี้สูงถึง 77-100% [46-48, 51-54, 63] Hamilton และคณะ เป็นกลุ่มแรกที่รายงานประสิทธิภาพของการใช้ linear accelerator (LINAC)-based spine SBRT ในผู้ป่วยจำนวน 5 ราย และพบว่าทุกรายมีการควบคุมโรคที่ดี [46] เช่นเดียวกับการศึกษาของ Milker และคณะซึ่งใช้เทคนิค IMRT โดยไม่พบภาวะแทรกซ้อนร้ายแรง [47] และการศึกษาของ Gerszten และคณะซึ่งใช้ Cyberknife IGRT ในผู้ป่วยจำนวน 393 ราย (500 spinal lesions) โดยที่ผู้ป่วย 68.8% เคยได้รับการฉายรังสีมาก่อน [53] ในการฉายรังสีซ้ำ แพทย์รังสีรักษาควรต้องคำนึงถึงปริมาณรังสีสะสมที่ไขสันหลัง (accumulated spinal cord dose) ปริมาณรังสีที่จะให้ (current total dose) และปริมาณรังสีต่อครั้งด้วย (dose per fraction) เพื่อลดโอกาส

การเกิดภาวะ RM ซึ่งอาจเกิดขึ้นในระยะเวลาเป็นเดือนหรือเป็นปีภายหลังการฉายรังสี [61, 62, 64]

3) **การฉายรังสีเสริมหลังจากผู้ป่วยได้รับการผ่าตัด** (Adjuvant treatment after surgery) การศึกษาของ Patchell และคณะได้แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของ adjuvant EBRT (30 เกรย์ใน 10 ครั้ง) ในผู้ป่วย MESCC โดยเพิ่ม ambulation rate จาก 57% เป็น 84% และเพิ่มอัตราการรอดชีวิตด้วย [65] อย่างไรก็ดี Kleklamp และคณะพบว่าการรักษาด้วยวิธีนี้ ยังมีอัตราการกำเริบเฉพาะที่สูงอยู่ กล่าวคือ 69.3% ที่ 1 ปี และ 96% ที่ 4 ปี หลังการรักษา [66] แสดงให้เห็นว่าการฉายรังสีเทคนิคดั้งเดิมด้วยปริมาณรังสีปกติอาจไม่สามารถควบคุมโรคมะเร็งในระยะยาวได้

หลายการศึกษาได้รายงานประสิทธิภาพของการรักษาด้วย SBRT ภายหลังการผ่าตัด พบว่าอัตราการควบคุมโรคสูงถึง 81-94.4% [49, 50, 56] จาก systematic review พบว่าระยะเวลาระหว่างการฉายรังสี SBRT กับการผ่าตัด ควรห่างกันอย่างน้อย 1 สัปดาห์เพื่อลดโอกาสการเกิดภาวะแทรกซ้อนของแผลผ่าตัด [67, 68] ซึ่งสั้นกว่าระยะเวลารอคอยปกติหากฉายรังสีด้วยเทคนิคดั้งเดิม คือ 2-4 สัปดาห์ ทั้งนี้เนื่องจากปริมาณรังสีที่ผิวหนังจากการฉายด้วยเทคนิค SBRT น้อยกว่าดังที่ได้กล่าวมาแล้ว แต่อย่างไรก็ดี ภายหลังการผ่าตัดอาจมีการใส่อุปกรณ์ที่เป็นโลหะซึ่งส่งผลให้ภาพที่ได้จากการจำลองการฉายรังสีผิดเพี้ยนไป (metallic artifacts in computed tomography (CT) simulation or MRI distortion) ทำให้ไม่สามารถกำหนดตำแหน่งที่ชัดเจนของเส้นประสาทไขสันหลังและ/หรือก้อนมะเร็งได้อย่างแม่นยำ ดังนั้น CT myelogram จึงอาจมีประโยชน์ในกรณีนี้ นอกจากนี้การมีอุปกรณ์ที่เป็นโลหะในตัวผู้ป่วยในตำแหน่งที่ทำเอกซเรย์ ยังอาจทำให้เกิดปัญหาด้านการคำนวณปริมาณรังสีด้วย (dosimetric error) การศึกษาของ Wang และคณะพบว่าโลหะที่นิยมใช้คือ titanium rod มีความหนาแน่นเท่ากับ 4.5 g/cm^3 ซึ่งทำให้ปริมาณรังสีบริเวณรอยต่อระหว่าง water phantom กับโลหะ สูงขึ้น 6% จากผลของ electron backscattering และในทางกลับกัน บริเวณที่อยู่หลังต่อโลหะจะมีปริมาณรังสีลดลง 7% เนื่องจาก photon attenuation แต่การฉายรังสีด้วย IMRT ซึ่งมีทิศทางการเข้าของลำรังสีหลายทิศทางและใช้เทคนิคการปรับความเข้มที่ซับซ้อน พบว่าหากใช้ความหนาแน่นของกระดูก (bone density) ซึ่งเท่ากับ 1.82 g/cm^3 เข้าไปแทนที่ (override) สามารถลด dosimetric error นี้ได้ [69]

สำหรับภาวะ MESCC การจำกัดปริมาณรังสีที่ไปยังรอยโรคบริเวณที่อยู่ใกล้กับเส้นประสาทไขสันหลัง อาจทำให้เกิดการกำเริบเฉพาะที่ตามมาได้ ดังนั้นจึงมีผู้ริเริ่มการผ่าตัดแบบ “separation surgery” ขึ้น ซึ่ง Moulding และคณะ ได้อธิบายการผ่าตัดลักษณะนี้ว่าเป็นการผ่าตัดเพื่อคลายการกดทับร่วมกับใช้อุปกรณ์ยึดเสริมความแข็งแรงให้กับกระดูกสันหลัง (posterolateral decompression and instrumentation for epidural tumor decompression and spinal fixation) โดยมีวัตถุประสงค์เพียงเพื่อเพิ่มระยะห่างระหว่างก้อนมะเร็งกับ spinal cord ทำให้สามารถให้รังสีไปยังก้อนมะเร็งได้อย่างเต็มที่ โดยไม่จำเป็นต้องเอาก้อนมะเร็งออกหมด [56] และได้รายงานผลการรักษาในผู้ป่วย spinal metastases จำนวน 21 รายที่ผ่าตัดแบบ separation surgery ตามด้วย SBRT หลังการผ่าตัด 18-24 เกรย์ มีอัตราการกำเริบเฉพาะที่ที่ 1 ปีเท่ากับ 9.5% (6.3% สำหรับ 24 เกรย์ เทียบกับ 20% สำหรับปริมาณรังสีที่น้อยกว่า) โดยพบเพียง 1 รายที่มีภาวะแทรกซ้อนรุนแรง คือ grade 4 esophagitis ที่มีรูทะลุ (fistula) และจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัด สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Laufer และคณะ ในผู้ป่วย 186 ราย พบมีอัตราการกำเริบเฉพาะที่ที่ 1 ปีเท่ากับ 16.4% (9% สำหรับ 24 เกรย์ใน 1 ครั้ง; 4.1% สำหรับ 24-30 เกรย์ใน 3 ครั้ง; 22.6% สำหรับ 18-36 เกรย์ใน 5-6 ครั้ง) [70]

นอกจากนี้ ในผู้ป่วยที่มี focal, osteolytic spinal metastases ที่ไม่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัดหรือฉายรังสีได้ ยังมีการรักษาด้วยวิธี thermal ablation โดยใช้คลื่นความถี่วิทยุ (radiofrequency, RF) คลื่นไมโครเวฟ (microwaves) หรือคลื่นเสียงความถี่สูง (high-intensity focused ultrasound, HIFU) สำหรับบรรเทาอาการปวด โดยการใช้ความร้อนสูง 60oc หรือมากกว่าเพื่อฆ่าเซลล์มะเร็ง หรือการใช้ความเย็นอุณหภูมิต่ำกว่า -20°c เพื่อให้เกิด tumor necrosis ที่เรียกว่า cryotherapy ซึ่งการใช้ความร้อนด้วยเทคนิค image-guided RF thermal ablation (RFTA) นั้นเป็นการรักษาอย่างหนึ่งสำหรับโรคเนื้องอกของกระดูก เช่น osteoid osteoma และในปัจจุบันถือว่าเป็นทางเลือกหนึ่ง

ในการรักษาการแพร่กระจายมายังกระดูกขนาดเล็กที่มีอาการปวดด้วย [71] Groneneyer และคณะ ได้รักษาด้วยวิธี image-guided RFTA ในผู้ป่วย 10 ราย พบว่าสามารถควบคุมอาการปวดได้ 90% โดยไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรงจากการรักษา [72] Deschamps และคณะ ได้รายงานผลการรักษาด้วยวิธี thermal ablation ทั้งสองแบบในผู้ป่วย 89 ราย (122 bone metastases) พบว่า ก้อนมะเร็งที่มีขนาดเล็กกว่า 2 ซม. และไม่มีการผุของ cortical bone เป็นกลุ่มที่มีการพยากรณ์โรคดี เหมาะสำหรับการรักษาด้วยวิธีนี้ และมีผลข้างเคียงจากการรักษา grade 3 เพียง 3% อันได้แก่ bone necrosis และ nerve root injury [73]

เทคนิคในการฉายรังสี (Radiotherapy techniques)

ระบบเครื่องฉายรังสี [32, 33, 35, 74]

1) Linear accelerator (LINAC) system โดยใช้ multileaf collimators (MLCs) ในการปรับรูปร่างและความเข้มของลำรังสี ร่วมกับใช้ลำรังสีจากหลายทิศทางทั้งระนาบเดียวกันและต่างระนาบ ทั่วไปจะใช้ลำรังสี 7-11 ทิศทางด้วยเทคนิค IMRT หรือ volumetric arc modulated radiotherapy (VMAT) 2-4 arcs และวางแผนการฉายรังสีโดยใช้ inverse planning algorithm การฉายรังสีด้วยเทคนิคนี้สามารถทำได้หลายเครื่องด้วยเทคนิคที่แตกต่างกันออกไป ได้แก่

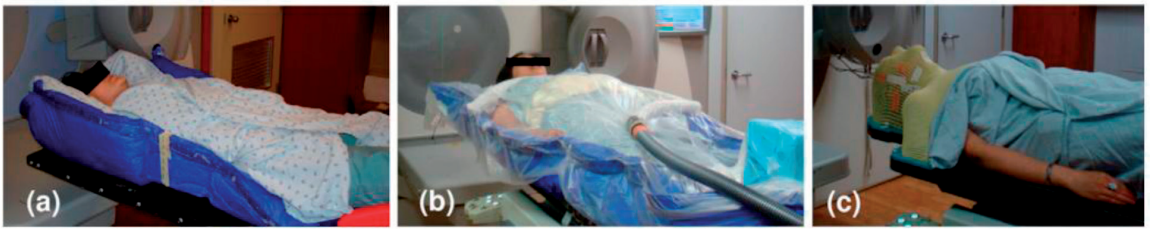
a. Novalis TXTM (BrainLabInc, Munich, Germany) ประกอบด้วย built-in microMLC และ IGRT system เช่น ExacTrac หรือ Novalis Body
b. Varian's Trilogy system และ Varian's RapidArc technology (Varian Medical System, Palo Alto, CA, USA) ใช้ MLC ร่วมกับ IGRT system ด้วย integrated kilovoltage (KV) cone beam CT (CBCT)
c. Elekta Syngery (Elekta, Stockholm, Sweden) ใช้ MLC ร่วมกับ KV CBCT เช่นเดียวกัน

2) TomoTherapy System (HI-Art Helical Tomotherapy, Madison, WI, USA) โดยใช้ helical fan-beam CT-based rotational radiotherapy ร่วมกับ binary MLC [48]

3) Cyberknife system (Accuray, Sunnyvale, CA, USA) เป็นระบบที่ใช้ non-isocentric, robotic arm-controlled LINAC system โดยที่ลำรังสีจะผ่าน fixed-diameter circular collimators ขนาด 0.5-6 ซม. และถูกฉายจากหลายทิศทางผ่าน compact LINAC ที่อยู่บนแขนหุ่นยนต์ แต่ไม่มีการปรับความเข้มของลำรังสี ทำให้รังสีครอบคลุมก้อนมะเร็งได้ดี (conformity) แต่ปริมาณรังสีในก้อนไม่สม่ำเสมอ (heterogeneity) เมื่อเทียบกับการใช้ MLC-based LINAC system

การจำลองการฉายรังสี (Simulation and immobilization)

การจำลองการฉายรังสีด้วย computed tomography (CT) simulation ใช้ slice thickness เท่ากับ 1-2.5 mm ร่วมกับ immobilization device สำหรับการจัดท่าทางของผู้ป่วย ในอดีตจะใช้ skeletal fixation under anesthesia แต่เป็นวิธีที่ค่อนข้าง invasive ดังนั้นในปัจจุบันจึงใช้วิธี frameless, non-invasive positioning method โดยผู้ป่วยจะถูกจัดให้อยู่ในท่าทางที่เหมาะสมและสบาย เพื่อให้อยู่ในท่าทางเดียวกันทุกวัน (reproducibility) และลดการขยับในระหว่าง



ภาพที่ 5 Spine SBRT immobilization devices: evacuated cushion (a), vacuum body fixation device (b), and thermoplastic mask (c)

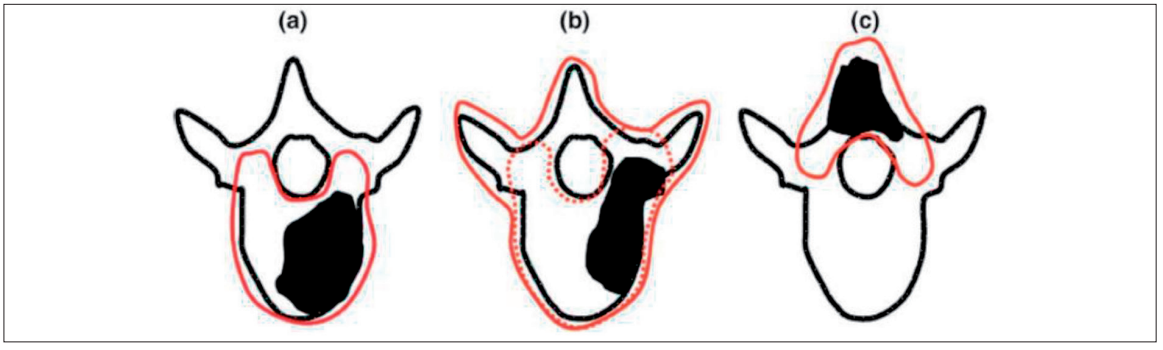
Adapted from Li W. Impact of immobilization on intrafraction motion for spine stereotactic body radiotherapy using cone beam computed tomography. Int j radiatonco boil phys. 2012;84:520-6.

การฉายรังสี (intrafraction motion) [46] การศึกษาของ Li และคณะได้ทดสอบ immobilization devices system 3 แบบ ได้แก่ evacuated cushion, vacuum fixation, และ thermoplastic mask ดังแสดงในภาพที่ 5 พบว่าการใช้ near-rigid body immobilization with vacuum fixation มี intrafraction motion น้อยที่สุด คือ 2 มม. จึงแนะนำให้ใช้ค่า 2 มม. นี้เป็น margin สำหรับ setup error ทั่วไป [75]

นอกจากนี้ การทำ MRI spine ยังช่วยให้แพทย์รังสีรักษาสามารถกำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็ง รวมทั้ง spinal cord และ cauda equina ได้ชัดเจน ทำให้สามารถฉายรังสีไปยังก้อนมะเร็งและหลบหลีก critical neural structure ได้อย่างแม่นยำ อย่างไรก็ดีผู้ป่วยบางรายไม่สามารถทำ MRI ได้ เช่น ผู้ป่วยที่มีเครื่องกระตุ้นหัวใจ หรือกลัวที่แคบ เป็นต้น และในกรณีที่ภายหลังการผ่าตัดใส่เครื่องมือ instrument fixation ที่ส่งผลต่อภาพ MRI (MRI image distortion) ผู้ป่วยเหล่านี้อาจพิจารณาทำ CT myelogram เพื่อให้เห็น neural structures ใน spinal canal ชัดเจนขึ้น นอกจากนี้ ในระหว่างการทำ MRI ผู้ป่วยควรอยู่ในท่าทางเดียวกันกับตอนทำ CT simulation โดยอาจทำ MRI บนเตียงแบน และจัดท่าผู้ป่วยด้วย immobilization device ชิ้นเดียวกันกับตอนที่ทำ CT เพื่อลด fusion error จาก misaligned spinal curvature จากนั้นจึงนำภาพที่ได้จากการทำ CT simulation และ MRI (gadolinium contrast T1-weighted and T-2 weighted image) หรือ CT myelogram มาใช้ในการกำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็งและอวัยวะสำคัญรอบๆ

การกำหนดขอบเขตก้อนมะเร็ง (Target delineation)

ในการกำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็งนั้น มีวิธีปฏิบัติสองแบบ ได้แก่ วิธีที่ (1) การกำหนดขอบเขตตามก้อนมะเร็งเพียงอย่างเดียว คือ gross target volume (GTV) หมายถึงก้อนมะเร็งที่เห็นจากภาพถ่ายรังสี [53, 54] โดยที่ planning target volume (PTV) อาจเท่ากับ GTV [47, 53, 54] หรือขยาย 2 มม. – 1 ซม. รอบ GTV [48, 51, 63] และวิธีที่ (2) การกำหนดขอบเขตของ GTV จะเป็นไปในลักษณะเดียวกัน แต่มีการกำหนดขอบเขตของ clinical target volume (CTV) ด้วยตาม potential anatomical extension [44, 52] ซึ่งวิธีนี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Patel และคณะที่ว่าหากฉายรังสีเฉพาะ GTV จะมีโอกาสการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่มากกว่าการฉายแบบ whole vertebral body [76] นอกจากนี้ ยังมี guideline ของ Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0631 ซึ่งเป็น ongoing trial ที่ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีโรคมะเร็งที่แพร่กระจายมายังกระดูกสันหลังด้วยเทคนิค SBRT 16-18 เกรย์ กับการฉายรังสีแบบดั้งเดิม 8 เกรย์ในครั้งเดียว [77] โดยเกณฑ์ในการคัดเข้า ได้แก่ solitary spinal metastasis; 2 contiguous spine levels involved; maximum of 3 separate sites; multiple small metastatic lesions, each of which less than 20% of vertebral body; epidural compression with ≥3-mm gap between spinal cord and edge if the epidural lesion และ ≤5-cm paraspinal mass โดยได้เสนอวิธีการกำหนดขอบเขต CTV ดังแสดงในภาพที่ 6 กล่าวคือ involved vertebral body และ



ภาพที่ 6 Diagram of spinal metastasis and target volume: GTV (แลเงาสีดำ) และ CTV (เส้นทึบและเส้นประ)

Adapted from Ryu S. RTOG 0631 phase 2/3 study of image guided stereotactic radiosurgery for localized (1-3) spine metastases: phase 2 results. Practical radiation oncology. 2014;4(2):76-81.

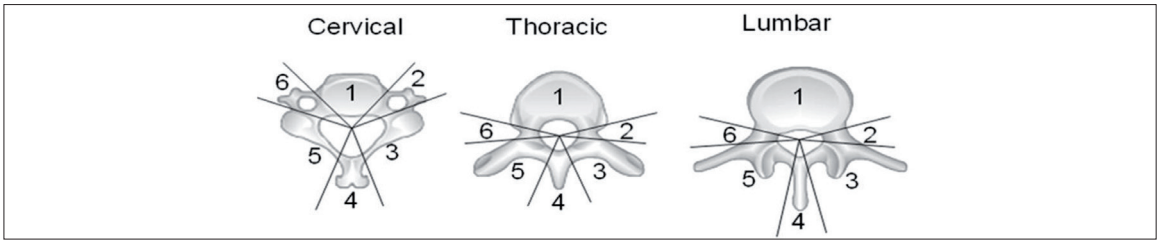
left and right pedicles ในกรณีที่มีแต่ vertebral body lesion (ภาพที่ 6a) ส่วนในกรณีที่มีรอยโรคที่ pedicle ร่วมด้วย CTV อาจครอบคลุม vertebral body และ left and right pedicles มากขึ้น (เส้นประในภาพที่ 6b) หรือรวมถึง anterior and posterior elements ด้วยก็ได้ (เส้นทึบในภาพที่ 6b) ขึ้นอยู่กับการลุกลามของโรคและวิจารณญาณของแพทย์ผู้รักษา และหากมีรอยโรคที่ posterior element เพียงอย่างเดียว CTV คือ spinous process and laminae (ภาพที่ 6c)

นอกจากนี้ International Spine Radiosurgery Consortium ซึ่งประกอบด้วยผู้เชี่ยวชาญด้าน SRS จากหลายสถาบันได้เสนอ consensus guidelines for target volume definition in spine SBRT [78] โดยแบ่ง vertebral body ตาม anatomy ออกเป็น 6 sectors ดังแสดงในภาพที่ 7 ได้แก่ sector 1 คือ vertebral body, sector 2 คือ left pedicle, sector 3 คือ left transverse process และ lamina, sector 4 คือ spinous process, sector 5 คือ right transverse process และ lamina, และ sector 6 คือ right pedicle โดย GTV หมายถึง gross tumor ทั้งรอยโรคที่ epidural และ paraspinal components ส่วน CTV ได้แก่ GTV ทั้งหมด, spinal sector นั้นและข้างเคียง ดังตารางที่ 7 รวมทั้ง abnormal marrow signal ที่สงสัยว่ามี microscopic invasion และ bony expansion ที่มี subclinical spread โดยหลีกเลี่ยง circumferential CTV ที่โอบล้อมรอบเส้นประสาทไขสันหลัง ยกเว้นในกรณีที่มีรอยโรคในทุก sector หรือมี epidural disease ล้อมรอบ spinal cord ซึ่ง PTV ครอบคลุม GTV และ CTV ทั้งหมด โดยอาจขยาย margin ได้ถึง 3 มม. รอบๆ CTV และต้องไม่ทับซ้อนกับเส้นประสาทไขสันหลัง โดย margin อาจปรับเปลี่ยนได้เพื่อให้มีช่องว่างระหว่าง dura และ adjacent critical structures แต่ต้องครอบคลุม GTV ทั้งหมด นอกจากนี้ พบมีการกลับเป็นซ้ำที่ paraspinal tissue ได้ราว 5% [52, 79] ดังนั้นในกรณีที่มี paraspinal muscle involvement ควรขยาย margin 5 มม. รอบๆ ด้วย [32]

สำหรับการให้ SBRT ตามหลังการผ่าตัดนั้น GTV คือก้อนมะเร็งที่เหลืออยู่ที่เห็นในภาพถ่ายรังสีหลังผ่าตัด ส่วน CTV ครอบคลุม GTV และ tumor bed โดยอาศัยภาพถ่ายทางรังสีก่อนผ่าตัดร่วมกับสิ่งที่ตรวจพบระหว่างผ่าตัด โดยทั่วไปมักไม่รวม cutaneous และ subcutaneous surgical scar ซึ่งอยู่ใน conventional EBRT portal จากนั้น ขยาย PTV margin 1.5-2 มม. รอบ CTV เผื่อสำหรับ setup error, image fusion errors, contouring uncertainty, potential intrafraction motion, และ mechanical errors จาก IGRT system [32]

การกำหนดขอบเขตและปริมาณรังสีสำหรับอวัยวะสำคัญข้างเคียง (OARs delineation and dose constraints)

RTOG 0631 [77] และ AAPM TG 101 [80] ได้อธิบายเกี่ยวกับการกำหนดขอบเขตอวัยวะสำคัญข้างเคียงและปริมาณรังสีสูงสุดที่ควรได้รับอย่างละเอียด โดยใน AAPM TG 101 ได้กล่าวถึง SBRT dose constraint สำหรับ 1, 3 และ 5 fractions ดังแสดงในตารางที่ 8 ส่วน Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC) study ก็ได้แนะนำว่าในการฉายรังสีด้วยเทคนิค SBRT



ภาพที่ 7 International Spine Radiosurgery Consortium anatomic classification system for consensus target volumes for spine radiosurgery โดยกำหนดตามตำแหน่งของรอยโรค

Adapted from Cox BW.International Spine Radiosurgery Consortium consensus guidelines for target volume definition in spinal stereotactic radiosurgery.Int j radiatoncolbiol phys. 2012;83:e597-605.

ตารางที่ 7 International Spine Radiosurgery Consortium guideline for spine SBRT CTV delineation

GTV involvement		CTV recommendation	
Sector	Description	Sector	Description
1	Any portion of the vertebral body	1	Entire vertebral body
1	Lateralized within vertebral body	1,2,3	Entire vertebral body and ipsilateral pedicle/transverse process
1	Diffusely involves vertebral body	1,2,3,5,6	Entire vertebral body and bilateral pedicles/ transverse processes
1,2	Vertebral body and unilateral pedicle	1,2,3	Entire vertebral body, pedicle, ipsilateral transverse process and ipsilateral lamina
1,2,3,5,6	Vertebral body and bilateral pedicles/ transverse processes	1,2,3,5,6	Entire vertebral body, bilateral pedicles/ transverse processes and bilateral laminae
2	Unilateral pedicle	2,3 ±1	Pedicle, ipsilateral transverse process and ipsilateral lamina ± vertebral body
3	Unilateral lamina	2, 3, 4	Lamina, ipsilateral pedicle/transverse process and spinous process
4	Spinous process	3, 4, 5	Entire spinous process and bilateral laminae

Adapted from Cox BW.International Spine Radiosurgery Consortium consensus guidelines for target volume definition in spinal stereotactic radiosurgery.Int j radiatoncolbiol phys. 2012;83:e597-605.

ควรจำกัดปริมาณรังสีสูงสุดที่เส้นประสาทไขสันหลังไม่เกิน 13 เกรย์ สำหรับการฉายครั้งเดียว และไม่เกิน 20 เกรย์ในการฉายรังสี 3 ครั้ง [81] ซึ่งใกล้เคียงกับ RTOG 0631 [77], AAPM TG 101[80] และการศึกษาของ Sahgal [82, 83] ดังแสดงในตารางที่ 8 และ 9 นอกจากนี้ ก็ได้มีการกำหนด dose constraint สำหรับ partial spinal cord volume (spinal cord segment ส่วนที่เหนือและต่ำกว่า target 5-6 มม.) และ conventional spinal cord รวมทั้ง OARs อื่นๆ เช่น esophagus, trachea/larynx ไว้ด้วย โดยแนะนำให้วาด OARs ในระยะ 10 cm เหนือต่อและต่ำกว่า target volume เพื่อจำกัดปริมาณรังสีไปยังอวัยวะเหล่านั้นให้อยู่ภายในที่กำหนด นอกจากนี้บางสถาบันได้ขยาย margin สำหรับ OARs เพิ่มอีก 1.5-2.0 mm ด้วย เรียกว่า planning organ at risk volume (PRV) เพื่อเป็น setup error margin เช่นเดียวกับ PTV margin [74]

ในการฉายรังสีซ้ำนั้นจะต้องให้ความสำคัญอย่างมากกับปริมาณรังสีที่เส้นประสาทไขสันหลังทนได้ จากการศึกษาในสัตว์ทดลองและจากข้อมูลในมนุษย์ พบว่าไขสันหลังที่ถูกรังสีสามารถมีการซ่อมแซมได้บางส่วนเมื่อเวลาผ่านไป 6 เดือน จนถึง 2 ปี (partial repair of radiation-induced subclinical damage) [81] Nieder และคณะ รายงานอัตราการเกิด radiation-induced myelopathy (RM) จำนวน 11 ราย จากผู้ป่วย 40 รายที่ได้รับการฉายรังสีซ้ำ คิดเป็น 27.5% ที่เวลาเฉลี่ย 11 months [84] และพบว่า risk of RM ต่ำหาก 1) BED spinal cord รวม ≤135.5 Gy2(2-Gy equivalent) 2) BED spinal cord แต่ละครั้ง ≤98 Gy2 และ 3) ระยะเวลาห่างจากการฉายรังสีครั้งก่อน ≥6 เดือน [62, 84] ในขณะที่ Sahgal และคณะได้ศึกษาเปรียบเทียบปริมาณรังสีในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีซ้ำด้วย SBRT และเกิด RM จำนวน 5 ราย เทียบกับผู้ป่วยที่ไม่เกิด RM 14 ราย โดยเปรียบเทียบปริมาณรังสีสูงสุดที่เยื่อหุ้มเส้นประสาทไขสันหลัง (dose to thecal sac Pmax) และแนะนำแนวทางในการกำหนดปริมาณรังสี ดังนี้

1) thecal sac Pmax retreatment dose of ≤25.5 Gy2/2 (2-Gy equivalent with α/β=2)
2) thecal sac Pmax total/ cumulative dose of ≤70 Gy2/2
3) ratio of thecal sac Pmax retreatment dose to thecal sac Pmax total/ cumulative dose of ≤0.5
4) minimum interval time to reirradiation of ≥5 months [85]

ซึ่งได้แนะนำ reirradiation SBRT doses to the thecal sac Pmax โดยพิจารณาจากปริมาณรังสีครั้งก่อน ดังในตารางที่ 9

การกำหนดปริมาณรังสีที่ก้อนมะเร็ง (Dose prescription)

การกำหนดปริมาณรังสี (dose prescriptions) ไปยังก้อนมะเร็งด้วยเทคนิค SBRT มีหลายแบบ ที่นิยมได้แก่ 16-24 เกรย์ครั้งเดียว (BED 41.6-81.6 Gy_{10}), 24 เกรย์ใน 2 ครั้ง (BED 52.8 Gy_{10}), 24-27 เกรย์ใน 3 ครั้ง (BED 43.2-51.3 Gy_{10}) และ 30-35 เกรย์ใน 5 ครั้ง (BED 48-59.5 Gy_{10}) ปัจจัยที่ต้องคำนึงถึง ได้แก่ ชนิดของก้อนมะเร็ง อวัยวะสำคัญข้างเคียง และปริมาณรังสีที่เคยได้รับมาก่อน โดย RTOG 0631 ได้แนะนำว่าอย่างน้อย 90% ของ PTV ควรได้รับ prescription dose ในขณะเดียวกันปริมาณรังสีของอวัยวะสำคัญข้างเคียงต้องไม่เกินที่กำหนดด้วย ทั้งนี้จากการศึกษาของ Yamada และคณะ ได้แสดงให้เห็นว่าอัตราการควบคุมโรคขึ้นกับปริมาณรังสีที่ให้ในการรักษาด้วยเทคนิค SBRT ใน spinal metastases โดยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับรังสี > 23-24 เกรย์ มีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับปริมาณรังสีต่ำกว่านี้ โดยไม่มีผู้ป่วยรายใดเกิด RM [45]

การวางแผนการฉายรังสี (Treatment planning)

ในปัจจุบันมี treatment planning systems (TPSs) หลายระบบที่ใช้ในการวางแผนและคำนวณปริมาณรังสีในการฉายรังสีด้วยเทคนิค SBRT จากการศึกษาของ Gallo และคณะ ได้เปรียบเทียบ HI-Art TPS (TomoTherapy), iPlan TPS (Vero), Eclipse TPS (TrueBeam) และ MultiPlan TPS (Cyberknife) โดยอ้างอิง dose constraints จาก RTOG 0631 พบว่าความแตกต่างของปริมาณรังสีในแต่ละวิธีโดยรวมเท่ากับ 1.5% เมื่อวัดด้วย ion chamber measurement กล่าวคือ 2.2%, 3.2%, 1.4%, 3.1%, และ 3.0% สำหรับ TomoTherapy, Vero, TrueBeam (flattening filtered-free, FFF), TrueBeam (flattened beam), และ CyberKnife ตามลำดับ โดยมี beam-on delivery times ตั้งแต่น้อยที่สุดคือ 4.4 นาที สำหรับ Truebeam, FFF ไปจนถึง 46 นาที สำหรับ Cyberknife [86]

การตรวจสอบก่อนการฉายรังสี (Treatment verication)

ระบบการฉายรังสีด้วยภาพนำวิถี หรือ Image-guidance radiotherapy (IGRT) มีความสำคัญอย่างยิ่งในการฉายรังสีด้วยเทคนิค SBRT ปัจจุบัน ระบบ in-room และ on-board imaging system ได้พัฒนาขึ้นเพื่อเพิ่มความถูกต้องแม่นยำในการกำหนดตำแหน่งของก้อนมะเร็งทั้งก่อนเริ่มการฉายรังสีและในระหว่างการฉายรังสี (interfraction และ intrafraction) ซึ่งแบ่งออกเป็น

1) Stereoscopic x-ray-based system

a. Electronic portal imaging device (EPID) โดยใช้ลำรังสีซึ่งเป็น megavoltage (MV) x-ray จากหัวเครื่องฉายรังสีถ่ายภาพในขณะที่ผู้ป่วยนอนอยู่บนเตียงฉายรังสี (treatment couch) ข้อดีคือสามารถทำได้ง่าย สะดวก ไม่ต้องเคลื่อนย้ายผู้ป่วย แต่ข้อเสียคือภาพที่ได้มีคุณภาพต่ำ

b. Kilovoltage (KV) x-ray source โดยใช้ลำรังสี KV x-ray ที่ติดอยู่ที่เครื่องฉายและบนพื้นห้องฉายรังสี (ExacTrac x-ray หรือ Novalis Body) โดย ExacTrac device จะใช้ infrared camera ในการตรวจสอบตำแหน่งของผู้ป่วยเทียบกับ reference images ด้วยระบบคอมพิวเตอร์อัตโนมัติ จากนั้นจึงปรับตำแหน่งให้ตรงกันโดยการเลื่อน treatment couch หรือใช้ robotic arm ของ Cyberknife ในการปรับตำแหน่งของลำรังสีทั้ง 6 ทิศทาง ส่วน Novalis Body จะใช้ KV x-ray imaging system ในการเปรียบเทียบ internal structures แล้วปรับตำแหน่ง isocenter ของผู้ป่วย [43]

2) CT-based system

a. Cone-beam CT (CBCT) โดยใช้ KV x-ray ที่ติดอยู่กับหัวเครื่องฉายรังสีในการสร้างภาพ ข้อดีคือภาพที่ได้เป็น volumetric ของ internal organ ใช้ในการตรวจสอบกับ

ตารางที่ 8 Dose Constraints recommended in RTOG 0631 [77] และ AAPM TG 101 [80]

Serial tissues	Max critical volume	RTOG 0631		AAPM TG101	
		One fraction		Three fractions	Five fractions
		D_{max}(Gy)	D_{max}(Gy)	D_{max}(Gy)	D_{max}(Gy)
Spinal cord	≤ 0.35 cc	10	10	18	23
	≤ 10% of partial spinal cord	10	10	18	23
	< 1.2 cc		7	12.3	14.5
	Point dose*	14	14	21.9	30
Cauda equina	< 5 cc	14	14	21.9	30
	Point dose*	16	16	24	32
Sacral plexus	< 5 cc	14.4	14.4	22.5	30
	Point dose*	18	16	24	32
Esophagus	< 3 cc	11.9	11.9	17.7	19.5
	Point dose*	16	15.4	25.2	35
Trachea/ Larynx	< 4 cc	10.5	10.5	15	16.5
	Point dose*	20.2	20.2	30	40
Brachial plexus	< 3 cc	14	14	20.4	27
	Point dose*	17.5	17.5	24	30.5
Heart/ Pericardium	< 15 cc	16	16	24	32
	Point dose*	22	22	30	38
Great vessels	< 10 cc	31	31	39	47
	Point dose*	37	37	45	53
Skin	< 10 cc	23	23	30	36.5
	Point dose*	26	26	33	39.5
Stomach	< 10 cc	11.2	11.2	16.5	18
	Point dose*	16	12.4	22.2	32
Duodenum	< 10 cc		9	11.4	12.5
	< 5 cc	11.2	11.2	16.5	18
	Point dose*	16	12.4	22.2	32
Jejunum/ Ileum	< 5 cc	11.9	11.9	17.7	19.5
	Point dose*	15.4	15.4	25.2	35
Colon/Rectum	< 20 cc	14.3	14.3	24	25
	Point dose*	18.4	18.4	28.2	38
Renal hilum/	<2/3 volume	10.6	10.6		23
Vascular trunk	Point dose*		18.6		
Parallel tissues					
Lung	1,500 cc		7	11.6	12.5
	1,000 cc	7.4	7.4	12.4	13.5
Liver	700 cc		9.1	19.2	21
Renal cortex	200 cc	8.4	8.4	16	17.5

**point dose = 0.03 cc in RTOG 0631; 0.035 cc in AAPM TG 101*

ตารางที่ 9 Reasonable reirradiation SBRT doses to the thecal sac Pmaxbased on initial treatment [85]

Initial conventional EBRT dose	BED ($Gy_{2/2}$)	Additional SBRT dose to thecal sac P_{max}		
		One fraction (Gy)	Three fractions (Gy)	Five fractions (Gy)
No prior RT [82]		10	17.5	22
No prior RT [83]		12.4	20.3	25.3
20 Gy in 5 fractions	30	9	14.5	18
30 Gy in 10 fractions	37.5	9	14.5	18
37.5 Gy in 15 fractions	42	9	14.5	18
40 Gy in 20 fractions	40	N/A	14.5	18
45 Gy in 25 fractions	43	N/A	14.5	18
50 Gy in 25 fractions	50	N/A	12.5	15.5

Abbreviation: BED=biological equivalent dose; Gy2/2 =2-Gy equivalent with α/β=2; dose to thecal sac Pmax=dose to a point within the thecal sac that recieves maximal dose; N/A=not applicable

reference CT image ได้ดี จากการศึกษาของ Hyde และคณะ ในผู้ป่วยจำนวน 42 ราย พบว่าการใช้ 6D robotic couch ร่วมกับ intrafractional CBCT มีความคลาดเคลื่อนไม่เกิน 1.2-mm translation error และ 0.9o rotational error [87]

b. Spiral MV CTโดยใช้ treatment beam ซึ่งเป็น MV x-ray ในเครื่องฉาย helical Tomotherapy ในการสร้างภาพ CT ดังนั้นคุณภาพของภาพจะต่ำกว่า KV CT

c. Diagnostic-quality (KV) CT scanners ในห้องฉายรังสี ทำให้ได้ภาพที่คมชัด เรียกว่า CT-on rails โดยการถ่ายภาพผู้ป่วยบนเตียงฉายรังสีเดียวกับที่ฉายรังสีจริง ข้อเสียคือต้องติดตั้งแยกจากเครื่องฉายรังสี

ในการจัดท่าทางผู้ป่วยก่อนการฉายรังสี ผู้ป่วยจะอยู่ในท่าทางและ immobilization device เดียวกับตอนจำลองการฉายรังสี จากนั้นจะตรวจสอบตำแหน่งการฉายรังสีด้วย image-guidance และในระหว่างการฉายรังสีก็จะมีการตรวจสอบตำแหน่งเป็นระยะๆ โดยใช้ IGRT เทคนิคใดเทคนิคหนึ่งดังที่กล่าวมา ขึ้นอยู่กับเครื่องฉายรังสีและอุปกรณ์ที่ใช้ โดย MLC-based LINAC system จะใช้ 6D robotic couch ร่วมกับ stereoscopic x-ray- หรือ CT-based imaging ซึ่งการตรวจสอบตำแหน่งด้วย x-ray สามารถทำได้รวดเร็วกว่าถือเป็น near-real time image acquisition and correction ส่วน CT มีข้อดีคือได้ภาพ 3 มิติที่มีคุณภาพสูง สามารถเห็นความแตกต่างของเนื้อเยื่อและกายวิภาคได้เช่นเดียวกับภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่นำมาวางแผนการฉายรังสี แต่ก็มีข้อเสียคือใช้เวลาในการถ่ายภาพนานและปริมาณรังสีที่ไปยังผู้ป่วยเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ในการปรับตำแหน่งของผู้ป่วยโดยใช้การขยับเตียงฉายรังสีนั้น จำเป็นต้องหยุดการฉายรังสีเป็นระยะๆ ทำให้ระยะเวลาการฉายรังสียาวนานขึ้น ดังนั้นจึงเป็นข้อได้เปรียบของเครื่องฉายรังสีชนิด Cyberknife ซึ่งมีหัวเครื่องฉาย LINAC อยู่บน robotic arm สามารถปรับตำแหน่งได้อัตโนมัติโดยเปรียบเทียบภาพ orthogonal image จาก near real-time stereoscopic KV x-ray ทำให้ไม่ต้องหยุดฉายรังสีเป็นเวลานานระหว่างการตรวจสอบและปรับตำแหน่ง [32]

โดยสรุป การตรวจสอบตำแหน่งของก้อนมะเร็งด้วย IGRT ที่ดีนั้น ควรมี accuracy ที่ดี คลาดเคลื่อนไม่เกิน 1-2 มม. ในแนวระนาบ (translation) และ 1-2 องศาในแนวบิดหมุน (rotation) จากการศึกษาของ Hyde และคณะพบว่าส่วนใหญ่ 90% ของความคลาดเคลื่อนในการจัดท่าโดยการใช้ CBCT setup ไม่เกิน 1 มม. และ 97% ไม่เกิน 1 องศา รวมทั้ง intrafraction motion ในทุกทิศทางก็อยู่ในช่วงที่สามารถรับได้ด้วย ดังนั้นจึงแนะนำให้ใช้ near-rigid body immobilization ร่วมกับ intrafraction CBCT imaging ทุก

15-20 นาที และ strict repositioning thresholds in six degrees of freedom ในการรักษาโรคมะเร็งแพร่กระจายมายังกระดูกสันหลังด้วยเทคนิค spine SBRT [87]

การรับรองคุณภาพ (Credentials)

การตรวจสอบคุณภาพ (Quality Assurance, QA) ของการฉายรังสีด้วยเทคนิค SBRT นั้น ต้องตรวจสอบความถูกต้องของทั้ง image-guidance system และ treatment delivery system รวมทั้งการทำงานร่วมกันของทั้งสองระบบ นอกจากนี้ คุณภาพของ image ในทุกๆขั้นตอนก็เป็นสิ่งสำคัญ ตั้งแต่ขั้นตอนการจำลองการฉายรังสี การกำหนดขอบเขตก้อน การตรวจสอบตำแหน่งก่อนฉายรังสีและระหว่างการฉายรังสี ในแง่ของการควบคุมคุณภาพ (quality control, QC) สามารถทำตามกระบวนการของแต่ละ TPSs และเครื่องมือการฉายรังสี โดยอาศัย system log, data input and output devices, computerized software และ operational testing ซึ่ง American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) และ American College of Radiology (ACR) ได้เสนอแนวทางปฏิบัติในการฉายรังสีด้วยเทคนิค SBRT ไว้อย่างละเอียด [88] โดยผู้ที่มีส่วนเกี่ยวข้องในการตรวจสอบและควบคุมคุณภาพ ได้แก่ แพทย์รังสีรักษา นักฟิสิกส์การแพทย์ และนักรังสีเทคนิค [33, 89]

ผลข้างเคียงจากการฉายรังสีด้วยเทคนิค SBRT (Toxicity of SBRT)

ผลข้างเคียงระยะสั้น (Acute toxicity)

ผลข้างเคียงระยะสั้นจากการฉายรังสี spinal SBRT ได้แก่ อาการกลืนเจ็บ หลอดอาหารอักเสบ กล่องเสียงอักเสบ คลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย ผิวหนังดำคล้ำ อาการปวดก้อนมะเร็งเพิ่มขึ้น (pain flare) และภาวะแทรกซ้อนบริเวณแผลผ่าตัด [51, 52, 90, 91]

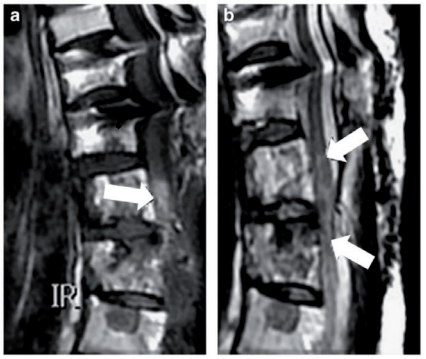
Pain flare หมายถึง อาการปวดที่เพิ่มขึ้นชั่วคราวภายหลังการฉายรังสี อุบัติการณ์การเกิด pain flare หลัง cEBRT เท่ากับ 2-16% [92] และเพิ่มขึ้นเป็น 23.8%-43.5% หากใช้ปริมาณรังสีต่อครั้งสูง 8-20 เกรย์ใน 1-5 ครั้ง [93, 94] อาจสูงถึง 23% - 68.3% หากรักษาด้วย spinal SBRT [95, 96] กลไกการเกิด pain flare อาจเกิดการบวมหลังฉายรังสี ทำให้มีการกดทับของเส้นประสาท หรือการปล่อยสารกระตุ้นการอักเสบ ดังนั้นจึงมีการใช้ยากลุ่มเสตียรอยด์ เช่น dexamethasone ในการบรรเทาอาการ รวมทั้งป้องกันการเกิด pain flare ด้วย [97, 98] แต่จากการศึกษาที่ให้ prophylactic dexamethasone พบว่ามีผู้ป่วย 22%-24% เกิด pain flare [97, 98] ซึ่งอุบัติการณ์ใกล้เคียงกับการศึกษาที่ใช้ therapeutic dexamethasone คือ 23% [95] ดังนั้น การใช้ dexamethasone สำหรับ prophylaxis for pain flare จึงยังไม่ชัดเจนนัก

ผลข้างเคียงระยะยาว (Late toxicity)

โดยทั่วไป ผลข้างเคียงระยะยาวของการฉายรังสี spine SBRT พบได้ไม่บ่อย แต่เป็นอาการที่ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ได้แก่ radiation myelopathy (RM) และ vertebral compression fracture (VCF)

กระบวนการการเกิดการบาดเจ็บของเส้นประสาทไขสันหลังจากการฉายรังสีมีหลายกระบวนการ ได้แก่ endothelial cell apoptosis, disruption of blood-brain barrier, และ demyelination leading to white matter necrosis [99] โดยลักษณะที่ตรวจพบใน MRI คือ low signal intensity (SI) on T1-WI, high SI on T2-WI และ focal contrast enhancement ดังแสดงในภาพที่ 8 ซึ่ง RM เกิดได้ตั้งแต่ 3-25 เดือนภายหลังการฉายรังสี แต่พบได้น้อยมาก (<1%) หากกำหนดปริมาณรังสีไปยัง spinal ตาม spinal cord constraint อย่างเคร่งครัด [42-44, 49, 51, 52, 54, 91, 100] ดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น [77, 80, 83]

ภาวะกระดูกสันหลังหักยุบจากการฉายรังสี หรือ vertebral compression fracture (VCF) พบได้บ่อยกว่าและมีความรุนแรงแตกต่างกัน ตั้งแต่ระดับที่ไม่มีอาการแสดงแต่ตรวจพบจากภาพเอกซเรย์ หรือระดับที่เริ่มมีอาการปวดแบบ mechanical pain ไปจนถึงระดับที่มีการกดเบียดไขสันหลัง (MESCC) โดย pathophysiology เชื่อว่าเกิดจาก tumor-induced demineralization จาก abnormal bone turnover ทำให้เกิด architectural changes ร่วมกับ radiation-induced collagen damage และ osteoreadionecrosis of bone and tumor tissue กลไกเหล่านี้จะทำให้ความแข็งแรงและความยืดหยุ่นของกระดูกลดลง จึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการหัก [101] อุบัติการณ์ของ VCF หลังจากการรักษาด้วย spine SBRT ค่อนข้างสูงคือ 11%-39% เมื่อเทียบกับหลังการฉายรังสีด้วยเทคนิค conventional RT ซึ่งพบได้เพียง 5% จาก



ภาพที่ 8 MRI changes of radiation myelopathy. On the left (a) is a sagittal T1 postgadolinium MRI showing the area of enhancement within the cord (arrow) and on the right (b) is the T2-weighted image showing edema in the cord above and below the lesion (arrows).

Adapted from Wong CS. Pathobiology of radiation myelopathy and strategies to mitigate injury. Spinal Cord. 2015;doi: 10.1038/sc.2015.43.

การศึกษาพบว่า VCF มักเกิดในช่วง 1.6-3.3 เดือนหลัง SBRT [102-105] และปัจจัยที่ทำนายการเกิด VCF ได้แก่

(1) ตำแหน่งของก้อนมะเร็งอยู่ที่ T10 หรือใต้ต่อ T10
(2) มีการยุบของกระดูกสันหลังมากกว่า 40% ของ vertebral body
(3) kyphotic deformity
(4) ปริมาณรังสี ≥20 เกรย์ต่อครั้ง
(5) อายุ >55 ปี
(6) มีกระดูกหักมาก่อนการฉายรังสี
(7) มีอาการปวดอยู่ก่อน

อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันยังไม่มีข้อบ่งชี้ที่จัดเจนในการทำ prophylactic spine stabilization ดังนั้นบทบาทของการผ่าตัดจึงเป็นการรักษาเพื่อบรรเทาอาการภายหลังจากการเกิด VCF แล้วมากกว่า โดยอาจใช้วิธี percutaneous cement augmentation procedures เช่น vertebroplasty, kyphoplasty หรือ open spinal reconstructive surgery ก็ได้ [102-105]

สรุป

การรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมพิกัด หรือ Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) ในการรักษาโรคมะเร็งแพร่กระจายมายังกระดูกสันหลัง มีวัตถุประสงค์เพื่อบรรเทาอาการปวดและป้องกันภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท รวมทั้งควบคุมโรคระยะยาว เพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย และลดผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการรักษาด้วย ในการตัดสินใจเลือกการรักษาที่เหมาะสม ทีมสหสาขาควรร่วมกันประเมินและพิจารณาข้อบ่งชี้ของผู้ป่วยแต่ละราย

ขั้นตอนการฉายรังสีด้วยเทคนิค SBRT ประกอบด้วย การจำลองการฉายรังสีด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ร่วมกับภาพ MRI หรือ CT myelogram เพื่อความคมชัดในการกำหนดขอบเขตก้อนมะเร็งและเส้นประสาทไขสันหลัง ซึ่งในการกำหนดขอบเขตและปริมาณรังสีไปยังก้อนมะเร็งและอวัยวะสำคัญข้างเคียง รวมทั้งในการวางแผนการฉายรังสีควรพิจารณาหลักเกณฑ์และแนวทางปฏิบัติตามข้อมูลการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่น่าเชื่อถือ และต้องเลือกให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย เช่น ผู้ป่วยที่เคยได้รับการฉายรังสีในบริเวณนั้นมาก่อนควรต้องจำกัดปริมาณรังสีไปยังเส้นประสาทไขสันหลังอย่างเข้มงวด เพื่อป้องกันการบาดเจ็บของเส้นประสาทไขสันหลัง หรือในกรณีที่เป็นการฉายรังสีตามหลังการผ่าตัด เครื่องมือที่เป็นโลหะอาจบดบังภาพ MRI หรือรบกวนการคำนวณปริมาณรังสีได้ เป็นต้น ส่วนขั้นตอนการรักษาด้วยรังสีจะต้องมีระบบการตรวจสอบตำแหน่งของผู้ป่วยและก้อนมะเร็งทั้งก่อนและระหว่างการฉายรังสีอย่างละเอียด ซึ่งในการวางแผนการฉายรังสี การรักษาด้วยรังสีรวมถึงการตรวจสอบตำแหน่ง จะมีเทคนิคที่แตกต่างกันออกไปตามระบบเครื่องมือที่ใช้ และต้องได้รับการรับรองและตรวจสอบคุณภาพอย่างเหมาะสมเพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย

References

1. Kakhki VR, Anvari K, Sadeghi R, Mahmoudian AS, Torabian-Kakhki M. Pattern and distribution of bone metastases in common malignant tumors. Nucl Med Rev Cent East Eur. 2013;16:66-9.
2. Lee CS JC. Metastatic spinal tumor. Asian Spine Journal. 2012;6:71-87.
3. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Toriyama S, Kawano H, Ohsaka S. Scoring System for the Preoperative Evaluation of Metastatic Spine Tumor Prognosis. Spine. 1990;15:1110-3.
4. Laufer I, Rubin DG, Lis E, Cox BW, Stubblefield MD, Yamada Y, et al. The NOMS framework: approach to the treatment of spinal metastatic tumors. Oncologist. 2013;18:744-51.
5. Bilsky MH, Laufer I, Fourney DR, Groff M, Schmidt MH, Varga PP, et al. Reliability analysis of the epidural spinal cord compression scale. J Neurosurg Spine. 2010;13:324-8.
6. Ryu S, Rock J, Jain R, Lu M, Anderson J, Jin JY, et al. Radiosurgical decompression of metastatic epidural compression. Cancer. 2010;116:2250-7.
7. Fisher CG, DiPaola CP, Ryken TC, Bilsky MH, Shaffrey CI, Berven SH, et al. A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group. Spine (Phila Pa 1976). 2010;35:E1221-9.
8. Fourney DR, Frangou EM, Ryken TC, Dipaola CP, Shaffrey CI, Berven SH, et al. Spinal instability neoplastic score: an analysis of reliability and validity from the spine oncology study group. J Clin Oncol. 2011;29:3072-7.
9. Bauer H WR. Survival after surgery for spinal and extremity metastases. Acta Orthop Scand. 1995;66:143-6.
10. Wibmer C, Leithner A, Hofmann G, Clar H, Kapitan M, Berghold A, et al. Survival analysis of 254 patients after manifestation of spinal metastases: evaluation of seven preoperative scoring systems. Spine (Phila Pa 1976). 2011;36:1977-86.
11. Leithner A, Radl R, Gruber G, Hochegger M, Leithner K, Welkerling H, et al. Predictive value of seven preoperative prognostic scoring systems for spinal metastases. Eur Spine J. 2008;17:1488-95.
12. Tomita K, Kawahara N, Kobayashi T, Yoshida A, Murakami H, Akamaru T. Surgical strategy for spinal metastases. Spine (Phila Pa 1976). 2001;26:298-306.
13. Arana E1 MKF, Royuela A3, Asenjo B4, Pérez-Ramírez Ú5, Zamora J6; Spanish Back Pain Research Network Task Force for the improvement of inter-disciplinary management of spinal metastasis. Agreement in the assessment of metastatic spine disease using scoring systems. . Radiother Oncol 2015:pii: S0167-8140(15)00155-3. doi: 10.1016/j.radonc.2015.03.016. [Epub ahead of print].
14. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Oda H, Oshima M, Ryu J. A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. Spine (Phila Pa 1976). 2005;30:2186-91.
15. Wang M, Bunger CE, Li HS, Wu CS, Hoy K, Niedermann B, et al. Predictive Value of Tokuhashi Scoring Systems in Spinal Metastases, Focusing on Various Primary Tumor Groups Evaluation of 448 Patients in the Aarhus Spinal Metastases Database. Spine. 2012;37:573-82.
16. Asdourian P. Metastatic disease of the spine. The Textbook of Spinal Surgery. 2nd ed. Bridwell KH DR, editor. Philaderphia, PA: Lippincott–Raven Publishers; 1997: 2007-50.
17. Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn C, Hoskin P, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;79:965-76.
18. Wu JS, Wong R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T, Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Supportive Care G. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;55:594-605.

19. Sze WM SM, Held I, Mason M. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy - a systematic review of the randomised trials. Cochrane Database Syst Rev 2004;(2):CD004721.
20. Rades D, Stalpers LJ, Veninga T, Schulte R, Hoskin PJ, Obralic N, et al. Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. J Clin Oncol. 2005;23:3366-75.
21. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, Scarantino CW, Ivker RA, Roach M, 3rd, et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. J Natl Cancer Inst. 2005;97:798-804.
22. Souchon R, Wenz F, Sedlmayer F, Budach W, Dunst J, Feyer P, et al. DEGRO practice guidelines for palliative radiotherapy of metastatic breast cancer: bone metastases and metastatic spinal cord compression (MSCC). Strahlenther Onkol. 2009;185:417-24.
23. Lo SS LS, Chang EL, Galanopoulos N, Howell DD, Kim EY, Konski AA, Pandit-Taskar ND, Rose PS, Ryu S, Silverman LN, Sloan AE, Van Poznak C. ACR Appropriateness Criteria (R) spinal bone metastases. J Palliat Med. 2013;16:9-19.
24. Brown JM CD, Brenner DJ. The tumor radiobiology of SRS and SBRT: are more than the 5 Rs involved? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014;88:254-62.
25. Song CW, Kim MS, Cho LC, Dusenbery K, Sperduto PW. Radiobiological basis of SBRT and SRS. Int J Clin Oncol. 2014;19:570-8.
26. Song CW, Cho LC, Yuan J, Dusenbery KE, Griffin RJ, Levitt SH. Radiobiology of stereotactic body radiation therapy/stereotactic radiosurgery and the linear-quadratic model. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;87:18-9.
27. Kirkpatrick JP1 MJ, Marks LB. The linear-quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery. Semin Radiat Oncol 2008;18:240-3.
28. Yu HH, Hoffe SE. Beyond the conventional role of external-beam radiation therapy for skeletal metastases: new technologies and stereotactic directions. Cancer Control. 2012;19:129-36.
29. Sahgal A, Larson DA, Chang EL. Stereotactic body radiosurgery for spinal metastases: a critical review. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;71:652-65.
30. Lutz S, Lo SS, Chow E, Sahgal A, Hoskin P. Radiotherapy for metastatic bone disease: current standards and future prospectus. Expert Rev Anticancer Ther. 2010;10:683-95.
31. Guckenberger M, Sweeney RA, Flickinger JC, Gerszten PC, Kersh R, Sheehan J, et al. Clinical practice of image-guided spine radiosurgery--results from an international research consortium. Radiat Oncol. 2011;6(1748-717X (Electronic)):172.
32. Sahgal A, Bilsky M, Chang EL, Ma L, Yamada Y, Rhines LD, et al. Stereotactic body radiotherapy for spinal metastases: current status, with a focus on its application in the postoperative patient. J Neurosurg Spine. 2011;14:151-66.
33. Sahgal A, Roberge D, Schellenberg D, Purdie TG, Swaminath A, Pantarotto J, et al. The Canadian Association of Radiation Oncology scope of practice guidelines for lung, liver and spine stereotactic body radiotherapy. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2012;24:629-39.
34. Sohn S, Chung CK. The role of stereotactic radiosurgery in metastasis to the spine. J Korean Neurosurg Soc. 2012;51:1-7.
35. Chawla S, Schell MC, Milano MT. Stereotactic body radiation for the spine: a review. Am J Clin Oncol. 2013;36:630-6.
36. Ejima Y, Matsuo Y, Sasaki R. The current status and future of radiotherapy for spinal bone metastases. J Orthop Sci. 2015(1436-2023 (Electronic)).

37. Ryu S, Yoon H, Stessin A, Gutman F, Rosiello A, Davis R. Contemporary treatment with radiosurgery for spine metastasis and spinal cord compression in 2015. Radiat Oncol J. 2015;33:1-11.
38. Park HJ, Kim HJ, Won JH, Lee SC, Chang AR. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Spinal Metastases: Who Will Benefit the Most from SBRT? Technol Cancer Res Treat. 2015;14:159-67.
39. Gerszten PC ME, Yamada Y. Radiotherapy and radiosurgery for metastatic spine disease: what are the options, indications, and outcomes? Spine (Phila Pa 1976). 2009;15:S78-92.
40. Kim H, Rajagopalan MS, Beriwal S, Huq MS, Smith KJ. Cost-effectiveness analysis of single fraction of stereotactic body radiation therapy compared with single fraction of external beam radiation therapy for palliation of vertebral bone metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;91:556-63.
41. Harel R, Zach L. Spine radiosurgery for spinal metastases: indications, technique and outcome. Neurol Res. 2014;36:550-6.
42. Hall WA, Stapleford LJ, Hadjipanayis CG, Curran WJ, Crocker I, Shu HK. Stereotactic body radiosurgery for spinal metastatic disease: an evidence-based review. Int J Surg Oncol. 2011;2011(2090-1410 (Electronic)):979214.
43. Ryu S, Fang Yin F, Rock J, Zhu J, Chu A, Kagan E, et al. Image-guided and intensity-modulated radiosurgery for patients with spinal metastasis. Cancer. 2003;97:2013-8.
44. Ryu S, Rock J, Rosenblum M, Kim JH. Patterns of failure after single-dose radiosurgery for spinal metastasis. J Neurosurg. 2004;101 Suppl 3(0022-3085 (Print)):402-5.
45. Yamada Y, Bilsky MH, Lovelock DM, Venkatraman ES, Toner S, Johnson J, et al. High-dose, single-fraction image-guided intensity-modulated radiotherapy for metastatic spinal lesions. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;71:484-90.
46. Hamilton AJ, Lulu BA, Fosmire H, Stea B, Cassady JR. Preliminary clinical experience with linear accelerator-based spinal stereotactic radiosurgery. Neurosurgery. 1995;36:311-9.
47. Milker-Zabel S, Zabel A, Thilmann C, Schlegel W, Wannenmacher M, Debus J. Clinical results of retreatment of vertebral bone metastases by stereotactic conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;55:162-7.
48. Mahan SL, Ramsey CR, Scaperoth DD, Chase DJ, Byrne TE. Evaluation of image-guided helical tomotherapy for the retreatment of spinal metastasis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;63:1576-83.
49. Gerszten PC GA, Burton SA, Welch WC, Ozhasoglu C, Vogel WJ. Combination kyphoplasty and spinal radiosurgery: a new treatment paradigm for pathological fractures. J Neurosurg Spine. 2005;3:296-301.
50. Rock JP, Ryu S, Shukairy MS, Yin FF, Sharif A, Schreiber F, et al. Postoperative radiosurgery for malignant spinal tumors. Neurosurgery. 2006;58:891-8; discussion -8.
51. Yamada Y, Lovelock DM, Yenice KM, Bilsky MH, Hunt MA, Zatcky J, et al. Multifractionated image-guided and stereotactic intensity-modulated radiotherapy of paraspinal tumors: a preliminary report. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;62:53-61.
52. Chang EL, Shiu AS, Mendel E, Mathews LA, Mahajan A, Allen PK, et al. Phase I/II study of stereotactic body radiotherapy for spinal metastasis and its pattern of failure. J Neurosurg Spine. 2007;7:151-60.
53. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, Welch WC. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution. Spine (Phila Pa 1976). 2007;32:193-9.
54. Sahgal A, Chou D, Ames C, Ma L, Chuang C, Lambom K, et al. Proximity of spinous/paraspinous radiosurgery metastatic targets to the spinal cord versus risk of local failure. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2007;69:S243-S.

55. Ryu S, Jin R, Jin JY, Chen Q, Rock J, Anderson J, et al. Pain control by image-guided radiosurgery for solitary spinal metastasis. J Pain Symptom Manage. 2008;35:292-8.
56. Moulding HD, Elder JB, Lis E, Lovelock DM, Zhang Z, Yamada Y, et al. Local disease control after decompressive surgery and adjuvant high-dose single-fraction radiosurgery for spine metastases. J Neurosurg Spine. 2010;13:87-93.
57. Garg AK, Shiu AS, Yang J, Wang XS, Allen P, Brown BW, et al. Phase 1/2 trial of single-session stereotactic body radiotherapy for previously unirradiated spinal metastases. Cancer. 2012;118:5069-77.
58. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, Vogel WJ, Welch WC, Baar J, et al. Stereotactic radiosurgery for spinal metastases from renal cell carcinoma. J Neurosurg Spine. 2005;3:288-95.
59. Gerszten PC, Burton SA, Quinn AE, Agarwala SS, Kirkwood JM. Radiosurgery for the treatment of spinal melanoma metastases. Stereotact Funct Neurosurg. 2005;83:213-21.
60. Chang UK, Cho WI, Lee DH, Kim MS, Cho CK, Lee SY, et al. Stereotactic radiosurgery for primary and metastatic sarcomas involving the spine. J Neurooncol. 2012;107:551-7.
61. Maranzano E, Trippa F, Pacchiarini D, Chirico L, Basagni ML, Rossi R, et al. Re-irradiation of brain metastases and metastatic spinal cord compression: clinical practice suggestions. Tumori. 2005;91:325-30.
62. Nieder C, Grosu AL, Andratschke NH, Molls M. Update of human spinal cord reirradiation tolerance based on additional data from 38 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;66:1446-9.
63. Gibbs IC, Kamnerdsupaphon P, Ryu MR, Dodd R, Kiernan M, Chang SD, et al. Image-guided robotic radiosurgery for spinal metastases. Radiother Oncol. 2007;82:185-90.
64. Supe SS, Ganesh KM, Naveen T, Jacob S, Sankar BN. Spinal cord response to altered fractionation and re-irradiation: radiobiological considerations and role of bioeffect models. J Cancer Res Ther. 2006;2:105-18.
65. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, 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.
66. Klekamp J, Samii H. Surgical results for spinal metastases. Acta Neurochir (Wien). 1998;140:957-67.
67. Itshayek E, Cohen JE, Yamada Y, Gokaslan Z, Polly DW, Rhines LD, et al. Timing of stereotactic radiosurgery and surgery and wound healing in patients with spinal tumors: a systematic review and expert opinions. Neurol Res. 2014;36:510-23.
68. Itshayek E, Yamada J, Bilsky M, Schmidt M, Shaffrey C, Gerszten P, et al. Timing of surgery and radiotherapy in the management of metastatic spine disease: a systematic review. Int J Oncol. 2010;36:533-44.
69. Wang X, Yang JN, Li X, Tailor R, Vassilliev O, Brown P, et al. Effect of spine hardware on small spinal stereotactic radiosurgery dosimetry. Phys Med Biol. 2013;58:6733-47.
70. Laufer I IJ, Chapman T, Lis E, Shi W, Zhang Z, Cox BW, Yamada Y, Bilsky MH. Local disease control for spinal metastases following "separation surgery" and adjuvant hypofractionated or high-dose single-fraction stereotactic radiosurgery: outcome analysis in 186 patients. J Neurosurg Spine. 2013;18:207-14.
71. Santiago FR, Del Mar Castellano Garcia M, Montes JL, Garcia MR, Fernandez JM. Treatment of bone tumours by radiofrequency thermal ablation. Curr Rev Musculoskelet Med. 2009;2:43-50.
72. Gronemeyer DH, Schirp S, Gevargez A. Image-guided radiofrequency ablation of spinal tumors: preliminary experience with an expandable array electrode. Cancer J. 2002;8:33-9.
73. Deschamps F, Farouil G, Ternes N, Gaudin A, Hakime A, Tselikas L, et al. Thermal ablation techniques: a curative treatment of bone metastases in selected patients? Eur Radiol. 2014;24:1971-80.

74. Lo SS, Sahgal A, Wang JZ, Mayr NA, Sloan A, Mendel E, et al. Stereotactic body radiation therapy for spinal metastases. Discov Med. 2010;9:289-96.
75. Li W, Sahgal A, Foote M, Millar BA, Jaffray DA, Letourneau D. Impact of immobilization on intrafraction motion for spine stereotactic body radiotherapy using cone beam computed tomography. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;84:520-6.
76. Patel VB, Wegner RE, Heron DE, Flickinger JC, Gerszten P, Burton SA. Comparison of whole versus partial vertebral body stereotactic body radiation therapy for spinal metastases. Technol Cancer Res Treat. 2012;11:105-15.
77. Ryu S, Pugh SL, Gerszten PC, Yin FF, Timmerman RD, Hitchcock YJ, et al. RTOG 0631 phase 2/3 study of image guided stereotactic radiosurgery for localized (1-3) spine metastases: phase 2 results. Pract Radiat Oncol. 2014;4:76-81.
78. Cox BW, Spratt DE, Lovelock M, Bilsky MH, Lis E, Ryu S, et al. International Spine Radiosurgery Consortium consensus guidelines for target volume definition in spinal stereotactic radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;83:e597-605.
79. Nguyen QN, Shiu AS, Rhines LD, Wang H, Allen PK, Wang XS, et al. Management of Spinal Metastases from Renal Cell Carcinoma Using Stereotactic Body Radiotherapy. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2010;76:1185-92.
80. Benedict SH, Yenice KM, Followill D, Galvin JM, Hinson W, Kavanagh B, et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. Med Phys. 2010;37:4078-101.
81. Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss TE. Radiation dose-volume effects in the spinal cord. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;76:S42-9.
82. Sahgal A ML, Gibbs I, Gerszten PC, Ryu S, Soltys S, Weinberg V, Wong S, Chang E, Fowler J, Larson DA. Spinal cord tolerance for stereotactic body radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;77:548-53.
83. Sahgal A, Weinberg V, Ma L, Chang E, Chao S, Muacevic A, et al. Probabilities of radiation myelopathy specific to stereotactic body radiation therapy to guide safe practice. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;85:341-7.
84. Nieder C, Grosu AL, Andratschke NH, Molls M. Proposal of human spinal cord reirradiation dose based on collection of data from 40 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;61:851-5.
85. Sahgal A, Ma L, Weinberg V, Gibbs IC, Chao S, Chang UK, et al. Reirradiation human spinal cord tolerance for stereotactic body radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;82:107-16.
86. Gallo JJ, Kaufman I, Powell R, Pandya S, Somnay A, Bossenberger T, et al. Single-fraction spine SBRT end-to-end testing on TomoTherapy, Vero, TrueBeam, and CyberKnife treatment platforms using a novel anthropomorphic phantom. Journal of Applied Clinical Medical Physics. 2015;16:170-82.
87. Hyde D, Lochray F, Korol R, Davidson M, Wong CS, Ma LJ, et al. Spine Stereotactic Body Radiotherapy Utilizing Cone-Beam CT Image-Guidance With a Robotic Couch: Intrafraction Motion Analysis Accounting for all Six Degrees of Freedom. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2012;82:E555-E62.
88. Potters L, Kavanagh B, Galvin JM, Hevezi JM, Janjan NA, Larson DA, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;76:326-32.
89. Gerszten PC, Sahgal A, Sheehan JP, Kersh R, Chen S, Flickinger JC, et al. A multi-national report on methods for institutional credentialing for spine radiosurgery. Radiat Oncol. 2013;8(1748-717X (Electronic)):158.

90. Degen JW, Gagnon GJ, Voyadzis JM, McRae DA, Lunsden M, Dieterich S, et al. CyberKnife stereotactic radiosurgical treatment of spinal tumors for pain control and quality of life. J Neurosurg Spine. 2005;2:540-9.
91. Sahgal A, Chou D, Ames C, Ma L, Lamborn K, Huang K, et al. Image-guided robotic stereotactic body radiotherapy for benign spinal tumors: theUniversity of California San Francisco preliminary experience. Technol Cancer Res Treat. 2007;6:595-604.
92. Chow E, Ling A, Davis L, Panzarella T, Danjoux C. Pain flare following external beam radiotherapy and meaningful change in pain scores in the treatment of bone metastases. Radiother Oncol. 2005;75:64-9.
93. Loblaw DA, Wu JS, Kirkbride P, Panzarella T, Smith K, Aslanidis J, et al. Pain flare in patients with bone metastases after palliative radiotherapy--a nested randomized control trial. Support Care Cancer. 2007;15:451-5.
94. Hird A, Chow E, Zhang L, Wong R, Wu J, Sinclair E, et al. Determining the incidence of pain flare following palliative radiotherapy for symptomatic bone metastases: results from three canadian cancer centers. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;75:193-7.
95. Pan HY, Allen PK, Wang XS, Chang EL, Rhines LD, Tatsui CE, et al. Incidence and predictive factors of pain flare after spine stereotactic body radiation therapy: secondary analysis of phase 1/2 trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014;90:870-6.
96. Chiang A, Zeng L, Zhang L, Lochray F, Korol R, Loblaw A, et al. Pain flare is a common adverse event in steroid-naive patients after spine stereotactic body radiation therapy: a prospective clinical trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;86:638-42.
97. Chow E, Loblaw A, Harris K, Doyle M, Goh P, Chiu H, et al. Dexamethasone for the prophylaxis of radiation-induced pain flare after palliative radiotherapy for bone metastases: a pilot study. Support Care Cancer. 2007;15:643-7.
98. Hird A, Zhang L, Holt T, Fairchild A, DeAngelis C, Loblaw A, et al. Dexamethasone for the prophylaxis of radiation-induced pain flare after palliative radiotherapy for symptomatic bone metastases: a phase II study. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2009;21:329-35.
99. Wong CS FM, Sahgal A. Pathobiology of radiation myelopathy and strategies to mitigate injury. . Spinal Cord. 2015;doi: 10.1038/sc.2015.43. [Epub ahead of print].
100. Rades D, Stalpers LJ, Veninga T, Hoskin PJ. Spinal reirradiation after short-course RT for metastatic spinal cord compression. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;63:872-5.
101. Sahgal A, Whyne CM, Ma L, Larson DA, Fehlings MG. Vertebral compression fracture after stereotactic body radiotherapy for spinal metastases. Lancet Oncol. 2013;14:e310-20.
102. Rose PS, Laufer I, Boland PJ, Hanover A, Bilsky MH, Yamada J, et al. Risk of fracture after single fraction image-guided intensity-modulated radiation therapy to spinal metastases. J Clin Oncol. 2009;27:5075-9.
103. Cunha MV, Al-Omair A, Atenafu EG, Masucci GL, Letourneau D, Korol R, et al. Vertebral compression fracture (VCF) after spine stereotactic body radiation therapy (SBRT): analysis of predictive factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;84:e343-9.
104. Boehling NS, Grosshans DR, Allen PK, McAleer MF, Burton AW, Azeem S, et al. Vertebral compression fracture risk after stereotactic body radiotherapy for spinal metastases. J Neurosurg Spine. 2012;16:379-86.
105. Thibault I, Al-Omair A, Masucci GL, Masson-Cote L, Lochray F, Korol R, et al. Spine stereotactic body radiotherapy for renal cell cancer spinal metastases: analysis of outcomes and risk of vertebral compression fracture. J Neurosurg Spine. 2014;21:711-8.