

Robotic Radiosurgery :

From frame-based to

frame-less image guidance

แพทย์หญิงพุดผพรรณ พัวทวีพงศ์

หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา

ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

บทคัดย่อ

Stereotactic irradiation หรือ รังสีร่วมฟอก คือเทคนิคการฉายรังสีที่ให้ปริมาณรังสีขนาดสูงไปยังบริเวณ target ด้วยความถูกต้องแม่นยำสูงและมี rapid dose fall off ภายนอก target ซึ่งที่ผ่านมาต้องอาศัย stereotactic frame เป็นส่วนประกอบหลักในการรักษา เช่น Gamma-Knife หรือ X-Knife แต่ในปัจจุบันรังสีรักษาได้พัฒนาเข้าสู่ยุค image guidance ดังนั้น CyberKnife จึงเป็นเครื่องมือทางรังสีศัลยกรรมทั่วร่างกายชนิดใหม่ ซึ่งใช้ระบบ frameless image guide robotic radiosurgery ถือเป็นทางเลือกใหม่อีกทางในการรักษาผู้ป่วยด้วยรังสีศัลยกรรมได้ทั่วร่างกาย

บทนำ

รังสีร่วมฟอก (Stereotactic irradiation) เป็นเทคนิคการฉายรังสีปริมาณสูงไปยังบริเวณ target ด้วยความถูกต้องแม่นยำสูง และมี rapid dose fall off ภายนอก target ซึ่งถ้าเป็นการฉายรังสี single fraction จะเรียกว่า stereotactic radiosurgery (SRS) ส่วนการฉาย multiple fractions จะเรียกว่า stereotactic radiotherapy (SRT)

เทคนิค radiosurgery ได้คิดค้นและพัฒนาโดยศัลยแพทย์ด้านสมองชาวสวีเดน Professor Leksell ซึ่งต้องมีอุปกรณ์ยึดตรึงกะโหลกศีรษะ (stereotactic frame) เพื่อระบุพิกัดที่แน่นอนของตำแหน่งที่จะทำการฉายรังสี โดยเครื่องมือทางรังสีศัลยกรรมได้มีการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง ซึ่งส่วนใหญ่ใช้หลักการตามต้นแบบเดิมคือต้องมี stereotactic

frame เป็นส่วนประกอบหลัก จนกระทั่งในปี ค.ศ. 1990 ศัลยแพทย์ด้านสมอง Professor John Adler แห่งมหาวิทยาลัย Stanford ได้คิดค้นและพัฒนาเครื่องฉายรังสีศัลยกรรมที่ไม่ต้องใช้ frame เป็นส่วนประกอบอีกต่อไป ในปี ค.ศ. 1991 บทความที่เกี่ยวกับ CyberKnife ได้รับการตีพิมพ์ (1) และต่อมาในปี ค.ศ. 1994 CyberKnife เครื่องแรกจึงได้ถูกติดตั้งและทำการรักษาผู้ป่วยที่โรงพยาบาล Stanford สหรัฐอเมริกา โดย FDA ของประเทศสหรัฐอเมริกา ได้อนุมัติการใช้ CyberKnife ในปี ค.ศ. 2001 จนถึงปัจจุบันมีเครื่อง CyberKnife มากกว่า 100 เครื่องได้ถูกติดตั้งขึ้นทั่วโลกและเป็นที่ยอมรับในการรักษาผู้ป่วยอย่างกว้างขวาง

ภาพรวมของเครื่องมือทางรังสีศัลยกรรมที่มีใช้ในปัจจุบันสามารถแบ่งออกได้เป็น 3 ประเภทใหญ่ๆ ได้แก่

1. Dedicate machine using a cobalt-60 source and rigid skeletal fixation (Gamma Knife™, Elekta Inc., Sweden)
2. Modified gantry-based devices using either rigid fixation or image-guided techniques including Novalis (BrainLab, Inc., Germany, Sweden), Trilogy (Varian, Inc., USA), Axesse (Elekta, Inc.) or particle beam devices
3. Modified linear accelerator (LINAC) using robotics and image guidance (CyberKnife system)

Technical characteristics

CyberKnife (Figure 1) ประกอบด้วย 6-mv linear accelerator (Linac) ขนาดเล็กและเบา (120 kg) ตั้งอยู่บนแขนกลของหุ่นยนต์ (robotic manipulate) ซึ่งสามารถเคลื่อน Linac ให้ไปใน 6 ทิศทางอิสระต่อกัน (6 degree of freedom) ด้วยความแม่นยำประมาณ 0.3 mm. CyberKnife มีระบบ real-time image guidance ซึ่งจะทำให้ถ่ายภาพ x-ray ผู้ป่วยในห้องฉายตลอดเวลาและนำภาพที่ได้มาเปรียบเทียบกับภาพ DRR ที่ได้จาก CT-planning และระบบจะมีการปรับเปลี่ยนและแก้ไขตำแหน่งของ target ให้ใกล้เคียงกับ DRR มากที่สุด ตลอดเวลาของการฉายรังสี^(2,3) ซึ่งการใช้ thin slice planning CT scan และ image guidance ของ CyberKnife โดยรวมแล้วมีความคลาดเคลื่อนน้อยกว่า 1 mm^(4,5) โดยในการรักษา spinal lesions

ระบบมีการพัฒนา Xsight spinal tracking system ทำให้ไม่จำเป็นต้องใส่ fiducial ไปที่บริเวณ spine ส่วนการรักษาที่บริเวณ thoracic หรือ abdominoplevic ที่มีการเคลื่อนที่ตามการหายใจ ระบบมีการใช้ synchrony system ซึ่งเป็นระบบ respiratory tracking system โดยใช้ light-emitting diodes (LED) วางบริเวณ chest wall ร่วมกับการใส่ fiducials ไปในบริเวณ tumor ที่ต้องการจะรักษาการเคลื่อนไหวของ chest wall จะถูก correlate กับการเคลื่อนไหวของ tumor ภายในร่างกายและสร้างสมการที่ทำนายการเคลื่อนที่ออกมา ทำให้ Linac สามารถติดตามการเคลื่อนที่ของ target ได้ตลอดเวลาที่ทำการฉายรังสี โดยรังสีจะถูกส่งออกจากเครื่อง Linac อย่างต่อเนื่องตามการหายใจ ไม่ใช่เป็นการปิดหรือ เปิดแบบ gating system โดยตารางที่ 1 แสดงลักษณะเฉพาะ CyberKnife System



Figure 1. CyberKnife image-guided robotic radiosurgery system

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะเฉพาะของ CyberKnife

ลักษณะเฉพาะ	Benefits
Frameless system	เป็น noninvasive immobilization โดยใช้ thermoplastic mask และ image guidance system จึงไม่จำเป็นต้องใช้เครื่องยึดตรึงที่ติดกับกะโหลกศีรษะใช้รักษาผู้ป่วยได้ทั้ง single fraction และ multiple fractions
ความถูกต้อง (Accuracy)	ความถูกต้อง (<1mm) ซึ่งเทียบได้กับ frame-base system สามารถรักษาได้ทั้งใน และนอกสมอง
Multimodality image fusion	สามารถใช้ CT, 4DCT, MRI และ PET scans มาใช้เพื่อวางแผน การรักษา
Image guidance (tracking tumors)	เนื่องจากที่มีการเคลื่อนไหวตามการหายใจ เช่น ปอด ตับ ตับอ่อน เครื่องฉายจะมีการติดตามการเคลื่อนที่ของ target โดยใช้การ tracking ซึ่งสามารถปรับเปลี่ยนและแก้ไขความผิดพลาดโดยอัตโนมัติทำให้เพิ่มความถูกต้อง และ ลดผลข้างเคียงจากการรักษา
Linear accelerator based treatment	ให้ 6 MV X-rays ในการรักษาผู้ป่วย ไม่จำเป็นต้องใช้ radioactivity

ข้อดีของ CyberKnife

1. ไม่ต้องใช้เครื่องมือยึดติดกับกะโหลกศีรษะ
2. สามารถทำการรักษามากกว่า 1 ครั้งได้ (ส่วนมากใช้ประมาณ 1-5 ครั้ง) โดยทำการรักษาได้ทั่วร่างกาย
3. มีความสามารถในการระบุตำแหน่งของ lesion ในระหว่างทำการฉายรังสีจริง ทำให้การฉายรังสีเป็นไปอย่างถูกต้องแม่นยำ

ข้อด้อยของ CyberKnife

1. ยังจำเป็นต้องฝัง fiducial หรือ marker เข้าไปบริเวณ lesion เพื่อช่วยในการระบุตำแหน่งของรอยโรค
2. การใช้เวลาฉายรังสีค่อนข้างนานโดยทั่วไปประมาณ 30-180 นาที

Clinical experience

Intracranial radiosurgery

Metastatic brain tumors

Chang และคณะ⁽⁶⁾ ได้รายงานผู้ป่วย brain metastasis ที่ได้รับการรักษาด้วย CyberKnife ที่โรงพยาบาล Stanford พบว่าผู้ป่วย 72 รายมี 84 lesions ได้รับการฉายรังสี single fraction 10-36 Gy มี tumor control rate 94% และมี incidence of radiation injury ประมาณ 4%

Shimamoto และคณะ⁽⁷⁾ รายงานจาก Osaka CyberKnife experience โดยรักษา brain metastasis จำนวน 66 lesions ในผู้ป่วย 41 รายใช้ single fraction 9-30 Gy พบว่าผู้ป่วยมี local control rate ที่ดีโดยผู้ป่วยที่ได้ปริมาณรังสี >24Gy มีการตอบสนองของโรคที่ดีกว่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและไม่พบว่ามีผลข้างเคียงที่รุนแรงเกิดขึ้น

Acoustic neuroma

Chang และคณะ⁽⁸⁾ รายงานผู้ป่วย 61 รายที่มี unilateral acoustic neuroma ได้รับการฉายรังสีด้วย CyberKnife ที่ Stanford โดยให้ dose 18-21 Gy/3 fractions ที่ 70-80% isodose line (Figure 2) เมื่อติดตามการรักษาที่ 3 ปี พบว่า tumor control rate 98% และมี hearing preservation rate 74%

โดยไม่พบว่ามีความผิดปกติของเส้นประสาทเส้นอื่นจากการฉายรังสี

Ishihara และคณะ⁽⁹⁾ รายงานการใช้ Cyber Knife รักษาผู้ป่วย acoustic neuroma 38 ราย พบว่า local control rate 94% และมี hearing preservation 93%

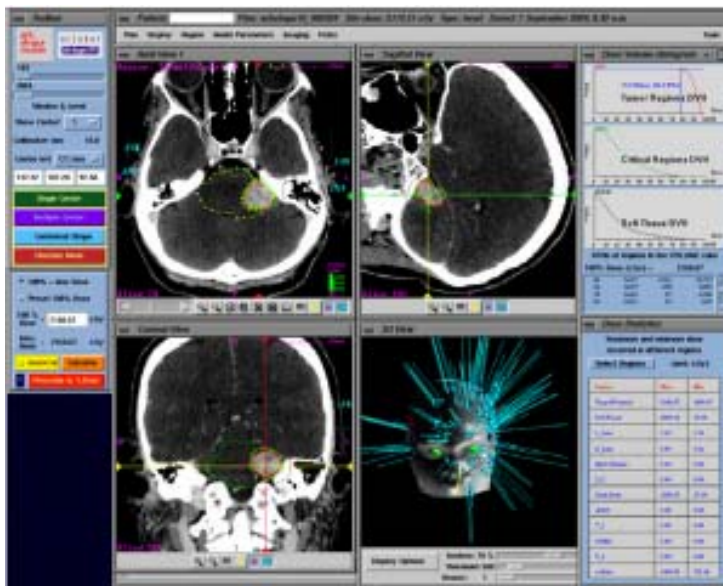


Figure 2. A radiosurgical plan for a left acoustic neuroma, involving the left internal auditory canal and cerebellopontine angle cistern; the prescription dose for this three session procedure is 18 Gy with a Dmax of 21.7 Gy. The dose distribution has been specifically contoured to minimize irradiation of the cochlea and brain stem.

Periopic tumor

Mehta และ คณะ⁽¹⁰⁾ ได้รายงานผู้ป่วยที่มี lesions involve anterior visual pathway โดยใช้ multisession CyberKnife 31 ราย โดยใช้ dose 25 Gy/5 fractions, 21Gy/3 fractions, และ 20 Gy/2 fractions เมื่อ follow up ที่ 18 เดือนพบว่าผู้ป่วย 4 ราย มี improvement ของ visual acuity และ visual field และจากการรายงานไม่พบว่าการมองเห็นที่แย่ลงหรือมี tumor progression เกิดขึ้น

ในปี ค.ศ.2004 Pham และคณะ⁽¹¹⁾ รายงานผู้ป่วยที่มี periopic tumor ได้แก่ meningioma หรือ pituitary adenoma ที่อยู่ภายในระยะ 2 มม. จาก optic apparatus โดยให้ dose 15-30 Gy/2-5 fractions หลังจาก follow up ที่ 29 เดือนพบว่า tumor control rate 94% มีผู้ป่วย 10 ราย มีการมองเห็นดีขึ้นผู้ป่วย 3 รายมีการมองเห็นแย่ลง และมี 2 รายมี tumor progression ซึ่งเป็น Atypical meningioma โดยรวมจากรายงานนี้พบว่าผู้ป่วย 91% มี visual preservation

Adler และคณะ⁽¹²⁾ รายงานผู้ป่วย periorbital tumors 49 รายที่ได้รับการฉายแสงด้วย CyberKnife โดยให้ dose 25 Gy/5 fractions พบว่าเมื่อติดตามการรักษาที่ 49 เดือน, visual field ไม่มีการเปลี่ยนแปลง 38 ราย(16%) มีการมองเห็นที่ดีขึ้น 3 ราย (6%) และแย่ลง 3 ราย (6%) โดยมี tumor local control rate 94%

Trigeminal Neuralgia

Adler และคณะ⁽¹³⁾ รายงานผู้ป่วย trigeminal neuralgia จำนวน 46 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วย CyberKnife โดยข้อบ่งชี้ของผู้ป่วยคือ สภาพผู้ป่วยไม่เหมาะสมต่อการผ่าตัด หรือเป็นผู้ป่วยที่ไม่ได้ผลจากการรักษาอื่นๆ มาทำการฉายรังสีที่ trigeminal nerve โดยใช้ปริมาณรังสี 60-65 Gy ที่ 70-80 % isodose line (Figure 3) พบว่า 85 % ของผู้ป่วยมีอาการปวดดีขึ้นที่ระยะเวลา 5.2 อาทิตย์และเมื่อติดตามผลการรักษาที่ 14.7 เดือน พบว่ามีผลการรักษาระดับดีมาก 72% ระดับดี 24% และไม่ได้ผล 4% โดยผู้ป่วยมีอัตราของ facial numbness หลังฉายรังสีประมาณ 15%

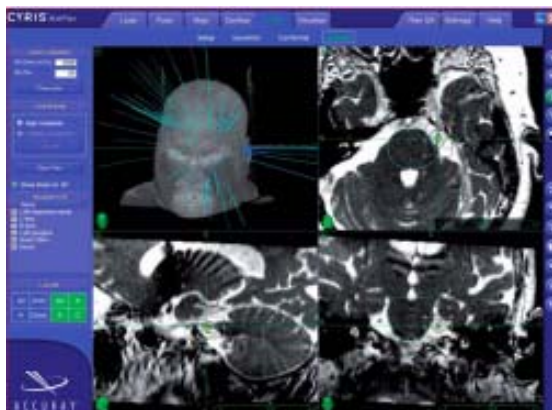


Figure 3 Treatment planning of trigeminal neuralgia treated with CyberKnife

Spinal radiosurgery

CyberKnife system ได้มีการพัฒนาระบบ spine tracking ที่เรียกว่า Xsight[®] ทำให้ไม่จำเป็นต้องใส่ fiducials บริเวณ spine

ข้อบ่งชี้ที่พบบ่อยที่สุดของ spinal radiosurgery คือ spinal metastasis. Gerszten และคณะ^(14,16) รายงานผู้ป่วยที่มี spinal metastases ที่ได้รับการรักษาด้วย CyberKnife 500 lesions ใน 393 ราย พบว่าผู้ป่วยมีอาการปวดดีขึ้น 86% และมี tumor control rate 90% ในผู้ป่วยที่ใช้ radiosurgery เป็น primary treatment

Spinal radiosurgery ยังใช้ได้กับ benign spinal tumors (Figure 4). โดย Dodd และคณะ⁽¹⁷⁾ รายงานผู้ป่วย 51 ราย ที่มี benign extramedullary spinal tumor 55 lesions รักษาด้วย CyberKnife พบว่าที่ 2 ปี tumor control rate 100% อาการปวดลดลงดีที่สุดที่สุดในผู้ป่วย meningioma และ schwannomas นอกจากนี้ Sinclair และคณะ⁽¹⁸⁾ จาก Stanford ได้รายงานการใช้ CyberKnife ในผู้ป่วย intramedullary spinal cord AVMs พบว่า มีผู้ป่วย 21 ราย โดยให้

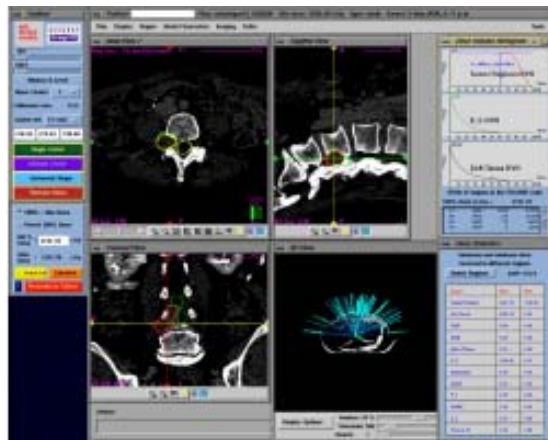


Figure 4. A radiosurgical plan for a right L4-5 neural foramina nerve sheath tumor prior to targeting with the fiducialless Xsight[®] system. The marginal prescription dose was 16 Gy in one session.

dose 15-21 Gy ใน 1-5 fractions หลังการติดตามผลการรักษาเบื้องต้น AVM มี partial obliteration 4 ราย และมี complete obliteration 3 ราย ไม่พบว่ามีผู้ป่วยมี AVM rupture หลังจากได้รับการฉายรังสี

Head and neck tumors

Nasopharyngeal cancer

Le และคณะ⁽¹⁹⁾ รายงานผู้ป่วย 45 ราย ที่เป็นมะเร็งหลังโพรงจมูก ระยะที่ 2-4 เมื่อได้รับ External beam radiation 66 Gy, conventional fraction และตามด้วย CyberKnife boost 7-15 Gy single fraction ที่ nasopharynx พบว่ามี 3 year local control 100% progression-free survival rates 71% โดยมี rate of freedom from distant metastasis 69% และ progression-free survival 71%. และเกิดผลข้างเคียงจากรังสีได้แก่ transient cranial nerve weakness 4 ราย, radiation-related retinopathy 1 ราย และ asymptomatic temporal lobe necrosis 3 ราย โดยผู้ป่วยทั้งหมดที่เกิดผลข้างเคียงมี intracranial tumor extension.

Glomus Jugulare Tumors

การรักษาโดยทั่วไปของ Glomus jugulare tumors ได้แก่ microsurgical resection, vascular embolization, conventional fractionated EBRT, หรือ ใช้ร่วมกันหลายวิธีการใช้รังสีศัลยกรรมเป็นอีกทางเลือกหนึ่งของการรักษาเนื้องอกชนิดนี้⁽²⁰⁾ แต่อย่างไรก็ตาม เนื่องจากตำแหน่งของเนื้องอกชนิดนี้มักจะอยู่ต่ำ ทำให้การใส่ stereotactic frame ทำได้ลำบาก ดังนั้น CyberKnife ซึ่งเป็น frameless radiosurgery ทำให้สามารถรักษาเนื้องอกชนิดนี้ได้มากขึ้น Lim และคณะ⁽²¹⁾ รายงานผลการรักษาผู้ป่วย 13 ราย มี 16 glomus tumors โดยใช้ CyberKnife 14-27 Gy single fraction พบว่ามี

100% rate of tumor control และไม่พบว่ามีผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการรักษา

Lung tumors

Le และคณะ⁽²²⁾ ได้รายงานการรักษาผู้ป่วย non small cell lung cancer (NSCLC) และ solitary lung metastasis โดยใช้ CyberKnife ให้ปริมาณรังสี 15-30 Gy single fraction (Figure 5) ในผู้ป่วย NSCLC พบว่ามี 1 year freedom from local-progression 91% ในผู้ป่วยที่ได้รับ dose มากกว่า 20 Gy และ 54% ในผู้ป่วยที่ได้รับ dose ≤ 20 Gy โดยในผู้ป่วย NSCLC มีอัตราการรอดชีวิตที่สูงกว่าผู้ป่วยที่มี lung metastasis โดยมี 1 year overall survival 85% และ 56% ตามลำดับ โดยจากรายงานพบว่ามีผู้ป่วยเกิด pneumothorax จากการใส่ fiducial 6 ราย มี radiation related complication ในผู้ป่วยที่ได้ dose ≥ 25 Gy ได้แก่ grade 2-3 pneumonitis 4 ราย และ pleural effusion 1 ราย และพบว่ามีผู้ป่วย 3 รายเสียชีวิต

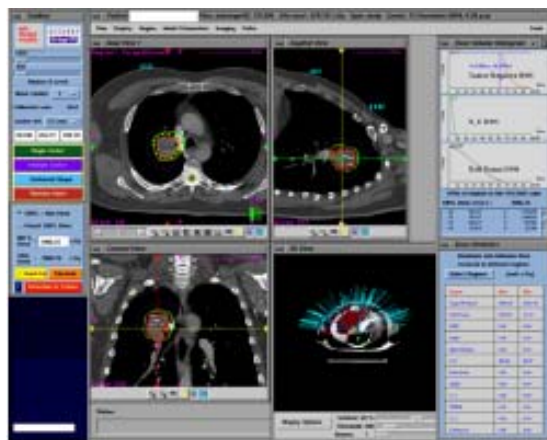


Figure 5. This radiosurgical plan was designed to ablate in a single session a squamous cell carcinoma of lung with Synchrony respiratory tracking. The marginal dose is 25 Gy as prescribed to the 69% ; the corresponding Dmax is 39 Gy.

Hepatocellular carcinoma (HCC)

and liver metastasis

Choi และคณะ⁽²³⁾ รายงานผู้ป่วย hepatocellular carcinoma 31 ราย รักษาด้วย CyberKnife โดยให้ปริมาณรังสี 30-39 Gy/3 fractions ที่ 70-85% isodose line พบว่ามี overall response rate 71.9% และมี median survival for small HCC and advanced HCC เท่ากับ 12 เดือน และ 8 เดือนตามลำดับ โดยไม่พบว่ามีผลข้างเคียงระดับรุนแรงเกิดขึ้น

Pancreatic tumors

Koong และคณะ^(24, 25) รายงาน phase I และ phase II dose escalation trial ใน locally advanced pancreatic cancer โดยใช้ CyberKnife 15-25 Gy single fraction พบว่าผู้ป่วยที่ได้รังสี 25 Gy มี 100% ของ local control โดยมี median overall survival 11 เดือน ไม่พบว่ามีผลข้างเคียงรุนแรงเกิดขึ้นและจาก phase II study โดยใช้ CyberKnife boost หลังได้ IMRT 45 Gy พบว่า ผู้ป่วย 6 ใน 16 รายมี GI toxicity grade 2 หรือมากกว่า และมี local control 100%

Prostate cancers

King และคณะ⁽²⁶⁾ ทำการศึกษาผู้ป่วย low-risk early stage CA prostate 41 ราย โดยใช้ CyberKnife 36.25 Gy/5 fractions ที่ 70-80% isodose line (Figure 6) การรายงานเบื้องต้นพบว่าไม่มีผู้ป่วยที่มี PSA failure โดย 78% มี PSA nadir ≤ 0.4 ng/ml และไม่พบว่ามีผลข้างเคียงขั้นรุนแรงเกิดขึ้นจากการรักษา

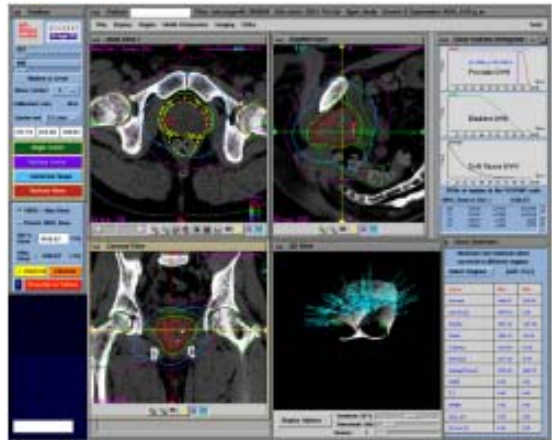


Figure 6. This radiosurgical plan was delivered to a patient with early-stage prostate adenocarcinoma. The prescription dose is 36.25 Gy at the 87% isodose line in 5 fractions.

สรุป

CyberKnife เป็นนวัตกรรมที่ผสมผสานระหว่าง image-guidance technology และ computer-controlled robotic system ให้การรักษาแบบ Frameless Whole body Radiosurgery ทั้ง single fraction และ multiple fractions ในปัจจุบันมี clinical experience เพิ่มขึ้นในการนำ CyberKnife มาใช้รักษาผู้ป่วยทั้งเนื้องอกและมะเร็งที่สมองและไขสันหลัง, เส้นเลือดในสมองผิดปกติ (AVM), Trigeminal neuralgia, มะเร็งหลังโพรงจมูก, มะเร็งปอด, มะเร็งตับ, มะเร็งต่อมลูกหมาก ฯลฯ ดังนั้น CyberKnife จึงเป็นเครื่องมือทางรังสีศัลยกรรมที่ร่างกายที่สำคัญ ที่จะเป็นทางเลือกใหม่เพื่อเพิ่มโอกาสการรักษาให้กับผู้ป่วย

References

1. Guthrie BL, Adler JR. Computer-assisted pre-operative planning, interactive surgery, and frameless stereotaxy. In: Selman W, ed. Clinical Neurosurgery, Vol.38, Baltimore: Williams & Wilkins, 1991, 112-131.
2. Adler JR, Chang SD, Murphy MJ, et al. The Cyberknife: A Frameless Robotic System for Radiosurgery. Stereotact Funct Neurosurg. 1997; 69:124-128.
3. Chang SD, Adler JR. The Robotic and Radiosurgery- The Cyberknife. Stereotact Funct Neurosurg. 2001; 76:204-2088.
4. Adler JR, Murphy MJ, Chang SD, et al. Image-guided robotic radiosurgery. Neurosurgery. 1999;44:1299-1307.
5. Yu C, Main W, Taylor D, et al. An anthropomorphic phantom study of the accuracy of Cyberknife spinal radiosurgery. Neurosurgery 2004;55(5):1138-49.
6. Chang SD, Murphy M, Geis P, et al. Clinical experience with image-guided robotic radiosurgery (the CyberKnife) in the treatment of brain and spinal cord tumors. Neurol Med Chir (Tokyo). 1998;38 :780-783.
7. Shimamoto S, Inoue T, Shiomi H, et al. Cyberknife stereotactic irradiation for metastatic brain tumors. Radiation Medicine. 2002; 20 :299-304.
8. Chang SD, Gibbs IC, Sakamoto GT, et al. Staged stereotactic irradiation for acoustic neuroma. Neurosurgery. 2005;56 :1254-61.
9. Ishihara H, Saito K, Nishizaki T, et al. CyberKnife radiosurgery for vestibular schwannoma. Minim Invasive Neurosurg. 2004; 47:290-293.
10. Mehta VK, Lee QT, Chang SD, et al. Image guided stereotactic radiosurgery for lesions in proximity to the anterior visual pathways: a preliminary report. Technol Cancer Res Treat. 2002;1:173-80.
11. Pham CJ, Chang SD, Gibbs IC, Jones P, Heilbrun MP, Adler JR. Preliminary visual field preservation after staged Cyberknife radiosurgery for perioptic lesions. Neurosurgery. 2004;54:799-812.
12. Adler JR, Gibbs IC, Puataweepong P, Change SD. Visual field preservation after multi-session CyberKnife radiosurgery for peri-optic lesions. Neurosurgery. 2008;62:733-743.
13. Adler JR, Bower R, Gupta G, et al. Nonisocentri radiosurgical rhizotomy for trigeminal neuralgia. Neurosurgery. 2009;64: A84-A90.
14. Ryu SI, Chang SD, Kim DH, et al. Image-guided hypo-fractionated stereotactic radiosurgery to spinal lesions. Neurosurgery. 2001;49 :838-46.

15. Gerszten PC, Ozhasoglu C, Burton SA, et al. Cyberknife frameless stereotactic radiosurgery for spinal lesions: clinical experience in 125 cases. *Neurosurgery*. 2004;55:89-99.
16. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, et al. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution. *Spine*. 2007;32(2):193-199.
17. Dodd RL, Ryu MR, Kamnerdsupaphon P, Gibbs IC, Chang SD, Adler JR. CyberKnife radiosurgery for benign intradural extramedullary spinal tumors. *Neurosurgery*. 2006;58(4):674-685.
18. Sinclair J, Chang SD, Gibbs IC, Adler JR. Multisession CyberKnife radiosurgery for intramedullary spinal cord arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 2006;58(6):1081-9.
19. Le QT, Tate D, Koong A, et al. Improved local control with stereotactic radiosurgical boost in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003; 56:1046-1056.
20. Kida Y, Kobayashi T, Tanaka T, et al. A new strategy for the treatment of jugular foramen tumors using radiosurgery. *No Shinkei Geka*. 1995;23:671-675.
21. Lim M, Gibbs IC, Adler JR, Chang SD. Efficacy and safety of stereotactic radiosurgery for glomus jugulare tumors. *Neurosurg Focus*. 2004;17(2):68-72.
22. Le QT, Loo BW, Ho A, et al. Results of a phase I dose escalation study using single fraction stereotactic radiotherapy for lung tumors. *J Thorac Oncol* 2006;1:802-809.
23. Choi BO, Choi IB, Jang HS, et al. Stereotactic body radiation therapy with or without transarterial chemoembolization for patients with primary hepatocellular carcinoma: preliminary analysis. *BMC cancer* 2008;8:351-359.
24. Koong AC, Le QT, Ho A, et al. Phase I study of stereotactic radiosurgery in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58:1017-1021.
25. Koong AC, Christofferson E, Le QT, et al. Phase II study to assess the efficacy of conventionally fractionated radiotherapy followed by a stereotactic radiosurgery boost in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(2):320-323.
26. King CR, Brooks JD, Gill H, Pawlicki T, Cotrutz C, Presti JC Jr. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: interim results of a prospective phase II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73(4):1043-1048.

