

Derleme / Review

Geliş tarihi: 21.01.2025

Kabul tarihi: xx.xx.2025

Spinal Metastatik Tümörlerde Radyoterapi Yöntemleri

Radiotherapy Modalities in Spinal Metastatic Tumors

Öz

Son zamanlarda, kanser erken tanı imkânlarının artması, cerrahi tekniklerinin gelişmesi ve birçok yeni etkin kemoterapötik ajanların kullanıma girmesi ile onkolojik hastalarımızda sağkalım giderek artmaktadır. Bunun sonucunda da spinal metastazlarla daha sık karşılaşmaktayız. Spinal metastazların tedavisinde amacımız, multidisipliner yaklaşımla ağrı palyasyonu, lokal tümör kontrolü ve nörolojik fonksiyonları koruyarak hastanın hayat kalitesini sürdürmektir. İnstabilitesi olan hastalar için spinal stabilizasyon, spinal kord ve kauda ekuina basısı olan hastalarda dekompresyon yapılmalıdır. Cerrahi yaklaşımlarda, hastanın sağkalım beklentisi ve genel kondisyonuna göre olabildiğince minimal invazif teknikler kullanılarak hedefimiz postoperatif uygulanacak radyocerrahinin optimal şekilde planlanabilmesi için seperasyon cerrahisi olmalıdır. Günümüzde artık sınırlı sayıda spinal metastazları olan hastalarda radyocerrahi sayesinde palyatif değil küratif sonuçlar elde edilebilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Spinal metastaz, Radyoterapi, Radyocerrahi, Stereotaktik beden radyoterapisi

ABSTRACT

Recently, with the increase in early cancer diagnosis opportunities, the development of surgical techniques, and the introduction of many new effective chemotherapeutic agents, the survival rates of our oncological patients are steadily increasing. As a result, we are encountering spinal metastases more frequently. In the treatment of spinal metastases, our goal is to maintain the patient's quality of life by providing pain palliation, local tumor control, and preserving neurological functions through a multidisciplinary approach. For patients with instability, spinal stabilization should be performed, and for those with spinal cord and cauda equina compression, decompression should be carried out. In surgical approaches, our goal should be separation surgery, using minimally invasive techniques as much as possible according to the patient's survival expectations and general condition, so that postoperative radiosurgery can be optimally planned. Nowadays, thanks to radiosurgery, curative results can be achieved in patients with a limited number of spinal metastases, rather than just palliative outcomes.

Keywords: Spinal metastasis, Radiotherapy, Radiosurgery, Stereotactic body radiotherapy

METASTATİK SPİNAL TÜMÖRLERİN TEDAVİSİNDE RADYOTERAPİ

Spinal metastatik tümörler anatomik yerleşim yerine göre intradural (intramedüller veya ekstrapedüller) ve ekstrapedural olarak sınıflandırılabilirler (39). Ekstrapedural lezyonlar spinal metastatik tümörlerin %95'ini oluştururlar. Ekstrapedural lezyonlar da yalnızca epidural lezyonlar ve vertebradan kaynaklanan tümörler olarak ikiye ayrılırlar. Ekstrapedural lezyonlar büyüdüklerinde daha sonra spinal kord, kauda ekuina veya köklere basıya neden olurlar. Yalnızca epidural lezyonlar görülme sıklığı çok nadirdir (30).

Cerrahi ve ilaç onkolojisindeki yeni gelişmelere rağmen radyoterapi hâlâ metastatik tümörlerde önemli bir yer tutar. Radyoterapi tedavi tekniği seçenekleri arasında konvansiyonel eksternal radyoterapi (arkadan tek alan veya karşılıklı paralel iki alan) yanısıra birden fazla açıdan değişik radyasyon şiddetinde çok fazla sayıda radyasyon demeti ile tümörü hedefleyen intensity modulated radiotherapy (IMRT) ve stereotaktik radyocerrahi (SRS) bulunmaktadır.

Ağrı ve nörolojik semptomlar için radyoterapinin etkinliği tümör hücrelerinin radyasyona hassasiyetine bağlıdır. Genellikle radyasyona çok duyarlı tümörler; lenfomalar, myeloma

ve seminoma olarak sıralanabilir. Orta derecede hassas tümörler ise; meme kanseri, prostat kanseri ve akciğer kanseri olarak, dirençli tümörler ise; melanoma, osteosarkoma ve renal hücreli kanser olarak söylenebilir (40).

Nörolojik defisiti olmayan ağırlı spinal metastazı olan hastalar için tek doz eksternal radyoterapi uygun tedavi seçimi olabilir. Tek fraksiyonda uygulanan 8 Gy yaygın olarak kabul görmüş ve ağrı kontrolü için %60 civarında etkinliğe sahiptir (11,63,70). 324 ağırlı spinal metastazı olan hastanın değerlendirildiği, tek doz 8 Gy'in 6 fraksiyonda 24 Gy ile karşılaştırıldığı randomize çalışmada ağrı için yanıt oranı %73 olarak bulunmuştur (65). Eğer tanısal radyolojik çalışmalar yoğun bir kemik yıkımı gösterirse tutulu kemiği güçlendirmek ve remineralizasyonu uyarmak için 25 Gy'den daha yüksek dozlar uygulanmaktadır (33,66).

Radyoterapi genellikle ayaktan uygulanmaktadır. Palyatif tedavi mantığı ile bakıldığında, hastaneye tedavi için ağırlı ve yorucu geliş gidişlerden kaçınmak için tek doz radyoterapi daha mantıklı olabilir. İki yıldan daha fazla yaşam beklentisi olan daha iyi prognoza sahip yaygın meme ve prostat kanserli hastalarda bile ağrı için tek doz radyoterapi etkilidir (67). Bazı çalışmalar tek doz radyoterapi sonrasında çok dozla karşılaştırıldığında daha fazla ikinci ışınlama ihtiyacı olduğunu rapor etmiştir. 2002'de bir Cochrane çalışmasında, 2206 hastanın randomize edildiği 3 çalışmada, 739 spinal metastaza sahip alt grup analizinde, ağrı palyasyonu için tek doz, çok doz kadar etkili bulunmuştur. Bu sonuçlar 2003 ve 2007'de yapılmış diğer meta-analizlerde de onaylanmıştır (11,70). Ancak tüm çalışmalarda tek doz sonrası ikinci tedavi ihtiyacı daha fazla gözlenmiştir (63). Eğer hastada nöropatik ağrı varsa tek doz 8 Gy, 4 dereceli ağrı skalasında %53 hastada en az 1 derece iyileşmeye neden olur (47). Bu çalışmada tek doz radyoterapinin ne iyi ne de kötü olduğu sonucuna varılmıştır. Toplam yanıt oranı daha düşük ve ikinci tedavi ihtiyacı daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu çalışmayı yapanlar kısa sağkalım beklentisi olanlarda tek doz uygulanmasını önermiştir.

En son yayınlanan randomize, prospektif ve retrospektif çalışmalar değerlendirildiğinde ağrı palyasyonu yanı sıra fonksiyonel yanıtta da tek doz ve çok doz arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (2,28,36,42,44,45). Tek fark myeloma hastalarının tedavisinde olabilir. Fonksiyonel olarak çok dozdan daha iyi yanıt almaktalar. 12 ayda motor fonksiyonlarda iyileşme tek doz uygulananlarda %40 olarak gözlemlenirken çok doz uygulananlarda bu oran %76'dır ($p=.003$) (2). Bu çalışmada hastaların yürüyebilmeleri değerlendirilmemiştir. Yürümenin değerlendirildiği tek randomize çalışmada tek doz ve çok doz arasında fark gösterilememiştir (%68,3'e karşı %70,8), ayrıca mesane fonksiyonu açısından da fark yoktur (%90,1'e karşı %88,7) (36).

Nörolojik defisit olduğunda defisit kontrolü tedavinin birinci amacıdır. Tek doz tedavide ikinci tedavi ihtiyacı çok doza göre daha fazladır (1nci yılda %18 e karşı %5, $p<.001$) (42). Özellikle meme ve prostat kanseri gibi göreceli olarak daha iyi prognoza sahip hastalarda uzun süreli çok doz tedavisi 1-yıllık lokal kontrol oranlarında daha iyi sonuç vermektedir.

Gerektiğinde tekrarlayan ağrı veya nörolojik semptomu olan hastalarda ikinci ışınlama güvenle yapılabilir (45). Son çalışmaya dayanarak 1 yıldan daha fazla hayat beklentisi olan myeloma, meme kanseri veya prostat kanseri primerli hastalar haricindeki tüm spinal metastazlı hastalara kısa süreli tedaviler önerilmiştir (2).

Radyoterapi sonrası fonksiyonel sonuçları tahmin edebilmeye yardımcı olabilecek histolojik tümör tanısı ile spinal metastaz arasında geçen zaman (özellikle >24 ay), 1-2 vertebra tutulu olması, motor defisitinin yavaş gelişmesi (>14 gün), radyoterapi öncesi yürüyebiliyor olması ve iyi performans durumu gibi birkaç prognostik faktör tanımlanmıştır (26,45).

Son çalışmalar IMRT ve stereotaktik radyocerrahi gibi daha yeni ve sofistike radyoterapi tekniklerinin ağrı palyasyonunda %85 gibi bir oranla daha etkili olabildiğini göstermiştir (10,20,22,31,49). Maksimum spinal kord tolerans dozuna ulaşıldığında tedavi edildiği takdirde radyasyona bağlı spinal kord hasarı oluşma riskinin yüksektir. Bu yeni teknikler spinal kordu daha iyi koruyabildikleri için özellikle ikinci ışınlamalarda tercih nedeni olabilirler.

Tedavi alanları eksternal radyoterapide tutulu vertebra + bir alt ve bir üst vertebra iken stereotaktik radyocerrahide yalnızca tutulu alandır (50). Bu konuda uzun dönem sonuçlara ve bedel etkinlik çalışmalarına ihtiyaç vardır.

METASTATİK SPİNAL TÜMÖRLERİN TEDAVİSİNDE RADYOCERRAHİ

İntrakranial yerleşimli malign ve benign tümörlerin primer ve adjuvan tedavisinde stereotaktik radyocerrahinin rolü çok yaygın olarak kabul görmüştür ve her geçen gün yeni radyocerrahi merkezleri açılırken radyocerrahi teknolojisi de sürekli gelişmektedir. İntrakranial patolojilerde elde edilen yüksek başarı ve çok düşük komplikasyon oranı aynı yaklaşımı ekstrakranial patolojilerde de uygulama arzusu doğurmuştur. Gelişen teknoloji ile yüksek dozda radyasyonun yüksek hassasiyet ve isabetlilikle uygulanabildiği ve çevre normal dokuların korunabildiği bir alanda spinal tümörlerdir. İntrakranial muadillerinde olduğu gibi spinal radyocerrahideki tecrübe de spinal metastazların tedavi edilmesi ile artmıştır.

Günümüzde spinal radyocerrahi sistemleri, stereotaktik beden radyocerrahisi için üretilmiş sistemler (Cyberknife, Novalis) ve lineer akseleratör, tedavi planlama sistemi ve görüntü rehberliği sistemlerini bir araya getiren cihazlar (Truebeam, Versa vb) şeklinde iki grupta toplanabilir. Bu cihazların hata oranları üzerinde detaylı bilgilerin verildiği çalışmalar vardır (53). Beyin radyocerrahisinde hedefteki doz hatasının 1 mm'nin altında olması önerilmiştir (60). Spinal radyocerrahide de aynı hassasiyet olması gerektiği ve 3 mm'lik bir pozisyonlama hatasının omurilik dozunu iki katına çıkarılabileceği bildirilmiştir (9,53).

Stereotaktik radyocerrahi benign ve malign intrakranial tümörlerin tedavisinde 35 yılı aşkın zamandır mükemmel uzun dönem sonuçları ve minimal yan etki ile kullanılmaktadır. Benzer tümörlerin aynı prensiplerle omurgada da radyocer-

rahi ile tedavi edilebilmesi son yıllardaki çerçevesiz, görüntü-rehberli radyocerrahi sistemlerinin geliştirilmesi ile mümkün olmuştur. İlk zamanlarda, omurgaya yerleştirilen işaretleyiciler isabetli ve hassas görüntü rehberli girişimler için gereklidir. Ancak son teknolojik gelişmeler ile bu işaretleyicilere de gerek duymayan takip sistemleri üretilmiştir ve spinal radyocerrahi tamamen non-invazif bir yaklaşıma dönüşmüştür. Örneğin CyberKnife sisteminde Xsight Spine takip yazılımı vardır (Accuray Inc. Sunnyvale, CA). Uzun testler ve klinik analizler milimetre altında hassasiyet göstermişlerdir. Kullanılan sisteme bakılmaksızın uygulanan dozun tümörü yüksek konformalite ile sarması ve etrafında derin bir doz gradienti yaratılarak çevre sağlam dokular korunmalıdır (71).

Postmortem çalışmalar solid tümörlü hastalarda %70 oranlarına kadar spinal metastaz olabileceğini göstermiştir (12). Spinal metastaz ağrı nedeni ile hastanın yaşam kalitesini ve performansını kötü yönde etkilerken epidural spinal kord kompresyonu sonucu nörolojik disfonksiyona neden olur. Epidural spinal kord basısı %10 civarında görülür (38). Spinal radyocerrahi omurga/omurilik içine veya bitişiğine (paraspinal) yerleşmiş metastazların multidisipliner tedavisinde yeni bir opsiyon olarak günlük pratiğimizde yerini almıştır. Günümüzde spinal radyocerrahi (1) semptom palyasyonu (2) uzun dönem tümör kontrolü (3) oligoprogresyon ve (4) immün cevabı artırma potansiyeli için kullanılmaktadır (18-21,69). Prospektif klinik araştırmalarda spinal radyocerrahi spinal metastazların de novo, postoperatif ve reirradiasyon uygulamalarında 1-yıl lokal tümör kontrolünün %80 oranlarından fazla olduğunu göstermiştir (58). Spinal radyocerrahide mutlak olması gereken konu hedef dışında radyasyon dozunun keskin bir şekilde düşmesidir (72). Bir diğer önemli konu ise hasta immobilizasyonu veya hedefin görüntü-rehberliğinde takibi yapılmasıdır. Spinal radyocerrahi tipik 1-5 fraksiyonda, fraksiyon başına yüksek doz radyasyon uygulama için cazip bir opsiyon sunar ve bu sayede yüksek biyolojik eşdeğer (BED) dozlara ulaşılır. Konvansiyonel radyoterapinin (tek fraksiyonda BED= 14.4 Gy₁₀ veya çoklu fraksiyonda BED= 28-39 Gy₁₀) uygulandığı kontrollü randomize çalışmalar tam ağrı cevabı ve tümör kontrolünde tatmin etmeyen oranlar ve tek veya çoklu fraksiyon ile yapılan tedavi sonuçlarında anlamlı fark olmadığını göstermiştir (1,11,41,62). Bundan dolayı spinal metastazlarda radyocerrahinin amacı BED değerini 43-82 Gy₁₀ (tek fraksiyonda 20-24 Gy'den üç fraksiyonda 24-30 Gy'e kadar) civarında dozlara çıkarak mevcut klinik cevap ve tümör kontrol oranlarını artırmak ve yinelenen tedavi oranlarını azaltmaktır.

1995 yılında Hellman ve arkadaşlarının kanser hastaları içinde lokal hastalık ile metastatik hastalık arasında ayrı bir grup tanımlayarak bu gruba oligometastatik hastalık adını vermiştir. Sınırlı sayıda metastatik odağı tanımlayan oligometastatik hastalıkta her bir odağın ayrı ayrı küratif yaklaşımla tedavi edilmesi ile hastaların sağkalımlarının uzayacağını ifade etmişlerdir (25). Bu nedenle spinal metastazlarda cerrahi ve radyocerrahi gibi lokal agresif tedavilerin kullanımı artmıştır.

Spinal radyocerrahi ve beyin radyocerrahisi konvansiyonel radyoterapiden daha iyi lokal tümör kontrol sağlaması ve daha önce ışınlanmış hastalarda da etkin olması ile paralellik

gösterir (5,59). Spinal radyocerrahiye ait ilk çalışmalar 1990 ortalarında yapılmıştır (7,24).

Endikasyonlar ve Kontrendikasyonlar

Spinal metastazlara uygulanabilecek radyocerrahiye seçerken aşağıda kriterleri keskin bir şekilde uygulamaktan çok cerrah, radyasyon onkoloğu, medikal onkolog ve medical fizikçinin bulunduğu multidisipliner tümör kurullarında olgu tartışılarak karar verilmelidir (53). Günümüzde spinal metastazların tedavi seçiminde çok faydalı olan ve ilk defa Memorial Sloan Kettering Kanseri Merkezinde geliştirilen NOMS karar çerçevesi hastanın nörolojik, onkolojik, mekanik stabilite ve sistemik hastalık durumuna göre değerlendirir (Tablo I ve II) (35). Yüksek derece spinal kord basısı ve/veya instabilitesi olan hastalar cerrahiye tolere edebilirse öncelikle dekompresyon ve/veya stabilizasyon yapılır. Sonrasında konvansiyonel veya radyocerrahi tümör histolojisine göre seçilebilir. Hastalara cerrahiden 2 hafta sonra radyocerrahi uygulanabilir. Hastanın komorbiditeleri ve tümör yükü cerrahi dekompresyonu ve stabilizasyonu tolere edip edemeyeceğini belirler. Ayrıca sağkalım beklentisi de bu konuda yönlendirici olacaktır. Çok sayıda skorlama nomogramları metastatik hastalarda sağkalım prognozu için bulunmaktadır (3).

Endikasyonlar

1. Soliter veya oligometastatik hastalık veya yalnız kemik metastazı olan yüksek performansı olan hastalar
2. En fazla 2 komşu veya ardışık olmayan vertebraların tutulumunda
3. Daha önce uygulanan radyoterapi ve cerrahinin başarısızlığı
4. Myeloma olmayan tümörler
5. Cerrahi sonrası büyük rezidü kitle veya rekürens için yüksek riskli bulunan kitle
6. Hastanın cerrahi istememesi veya yan hastalıklardan cerrahi yapılamaması
7. Tümörün omurilikten ideal olarak 5 mm uzak olması
8. Karnofsky performans skorunun 40-50 den büyük olması
9. MRG veya BT ile tespit edilmiş spinal tümör
10. Neoplastik hastalığın histopatolojik konfirmasyonu
11. Yaşın 18 in üzerinde olması

Kontrendikasyonlar

1. Kalp pili gibi MR uygulanmadığı veya tedavinin güvenli verilemediği durumlar
2. Radyoterapinin uygun olmadığı skleroderma veya bağ dokusu hastalığı
3. Sırtüstü düz yatamama (tedavi sürecine dayanamama)
4. Hastanın ⁸⁹Sr ile tedavi edilmiş veya 30 gün içinde sistemik kemoterapi almış olması
5. Aynı alana 3 ay içinde radyoterapi almış olması

Tablo I: NOMS Karar Çerçevesi. cEBRT, Konvansiyonel Radyoterapi; SRs, Stereotaktik Radyocerrahi. Stabilizasyon Opisiyonu Perkütanöz Çimento Kuvvetlendirme, Perkütanöz Enstrümentasyon ve Açık Enstrümentasyonu İçerir. Açık Cerrahiyi Tolere Edemeyecek Hastalar İçin Stabilizasyon Çimento Kuvvetlendirme ve Perkütanöz Enstrümentasyon İle Sınırlanabilir (35)

Nörolojik	Onkolojik	Mekanik	Sistemik	Karar
	Radyosensitif	Stabil		cEBRT
Düşük derece bası + miyelopati yok	Radyosensitif	Unstabil		Stabilizasyon + cEBRT
	Radyorezistan	Stabil		SRS
	Radyorezistan	Unstabil		Stabilizasyon + SRS
	Radyosensitif	Stabil		cEBRT
	Radyosensitif	Unstabil		Stabilizasyon + cEBRT
Yüksek derece bası ± miyelopati	Radyorezistan	Stabil	Cerrahiyi tolere eder	Dekompresyon/stabilizasyon + SRS
	Radyorezistan	Stabil	Cerrahiyi tolere edemez	cEBRT
	Radyorezistan	Unstabil	Cerrahiyi tolere eder	Dekompresyon/stabilizasyon + SRS
	Radyorezistan	Unstabil	Cerrahiyi tolere edemez	Stabilizasyon + cEBRT

Tablo II: NOMS Karar Çerçevesi (35)

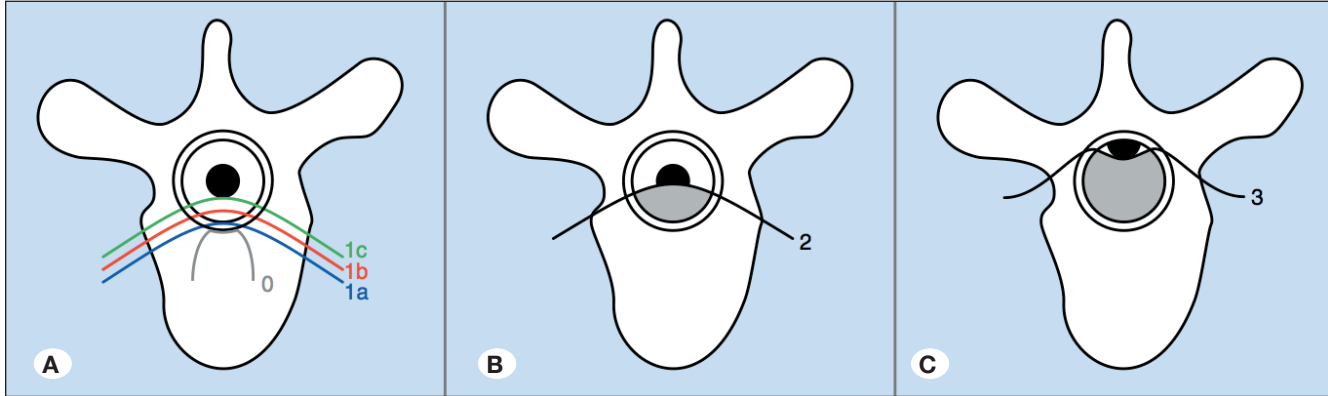
Nörolojik	Klinik olarak: miyelopati veya radikülopati varlığı Radyolojik: Epidural Spinal Kord Kompresyon Skoru(Bilsky) · Düşük derece bası: 0-1 a,b,c · Yüksek derece bası: 2-3
Onkolojik	Radyosensitif · Lenfoma, germ hücreli tümörler, myeloma, küçük hücreli akciğer kanseri, meme, prostat, nöroendokrin kanserler Radyoresistan · Renal, tiroid, hepatosellüler, kolon, küçük hücre-dışı akciğer kanseri, sarkoma, melanoma
Mekanik İnstabilite	Spine Oncology Study Group, Spinal Instability Neoplastic Score (SINS)(Fisher) · Lokasyon, ağrı, kemik lezyonu, spinal dizilim, vertebra gövde çökmesi, posterolateral eleman tutulumu · Total skor 18: Stabil 0-6, Belirsiz 7-12, Unstabil 13-18
Sistemik Hastalık	Sistemik komorbiditeler ve tümör yükü · Cerrahiyi tolere edebilir · Cerrahiyi tolere edemez

6. Ciddi veya ilerleyen nörolojik defisit varlığı
7. Spinal kanalın %25 den fazla işgali
8. Ciddi epidural omurilik kompresyonu veya kauda equina sendromu olması. Bu konuda Bilsky epidural spinal kord kompresyon skalası kullanılmaktadır (Şekil 1) (6).
9. Spinal instabilite veya nöral yapıların kemik kompresyona bağlı nörolojik defisit olması. İnstabiliteyi değerlendirmek için SINS yani Spinal İnstabilite Neoplastik Skor kullanılmaktadır (Tablo III) (17).

Doz Seçimi ve Sonuçları Etkileyen Faktörler

Günümüzde yapılan çalışmalar ve tecrübeler sonucunda spi-

nal metastazlarda radyocerrahi dozları 5 fraksiyonda 30-40 Gy, 2-3 fraksiyonda 24-30 Gy ve tek fraksiyonda 16-24 Gy arasında değişmektedir (37,53,55). Gerszten ve arkadaşlarının 500 olguluk spinal metastaz radyocerrahi çalışmasında, ortalama maksimum doz 20 Gy (12.5-25 Gy) kullanılarak %86 uzun dönem ağrı palyasyonu sağlarken %88 olguda uzun dönem lokal tümör kontrolüne ulaşmışlardır (20). Aynı çalışmada nörolojik defisiti olan hastaların %84 oranında düzelme gözlenirken radyocerrahiye bağlı nörolojik kötüleşme veya omurilik hasarı tespit etmemişlerdir. Hall ve arkadaşlarının yaptıkları bir derlemede olgu sayısı 20 üzerinde olan 15 serinin sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Toplam 1388 hastada 1775 metastaza 1-5 fraksiyonda radyocerrahi uygulanmış, 888 hastaya daha öncesinde konvansiyonel radyoterapi



Şekil 1: Bilsky Epidural Spinal Kord Kompresyon Skalası. **A)** Evre 0 da metastaz kemik içinde sınırlı, Evre 1a da durayı deforme etmeden epidural alana uzanım, Evre 1b de spinal korda yaslanmadan epidural uzanım, Evre 1c de spinal korda yaslanan epidural uzanım. **B)** Evre 2 de BOS alanını çepeçevre oblitere etmeden spinal kord deformasyonu. **C)** Evre 3 de BOS alanının çepeçevre obliterasyonu ve spinal kord kompresyonu (6).

Tablo III: Spinal İnstabilite Neoplastik Skor (17)

	Skor
Lokasyon	
Bileşke (oksiput-C2, C7-T2, T11-L1, L5-S1)	3
Mobil (C3-C6, L2-L4)	2
Semirijid (T3-T10)	1
Rijid (S2-S5)	0
Ağrı	
Evet	3
Çoğunlukla ama mekanik değil	1
Ağrısız lezyon	0
Kemik Lezyon	
Litik	2
Karışık (litik/blastik)	1
Blastik	0
Radyolojik spinal dizilim	
Subluksasyon/translasyon mevcut	4
Yeni deformite (kifoz/skolyoz)	2
Normal dizilim	0
Vertebra cismi kollapsı	
Kollaps > %50	3
Kollaps < %50	2
Kollaps yok, cisim > %50 tutulum	1
Yukarıdakilerin dışındaki durum	0
Vertebranın posterolateral tutulumu	
Bilateral	3
Unilateral	1
Yukarıdakilerin dışındaki durum	0
Total Skor	
Stabil	0-6
Belirsiz	7-12
İnstabil	13-18

verilmiş, 15 aylık ortalama takip süresinde ağrıda iyileşme oranı %79, lokal kontrol oranı %90 ve miyelopati oranı %0.4 olarak bulunmuştur (23).

Yakın zamanda konvansiyonel radyoterapi ve radyocerrahi-yi spinal metastazlarda ağrı kontrolü açısından karşılaştıran 3 adet randomize çalışma vardır. İlk faz 2 çalışma Sprave ve arkadaşlarının tek fraksiyonda 24 Gy kullandıkları SBRT ve 10 günde 30Gy kullandıkları konvansiyonel radyoterapi sonucunda 3. ayda ağrı palyasyonu SBRT grubunda daha iyi iken 6. ayda istatistiksel fark ortaya çıkıyor (VAS skorunda >2 puan düzelme, %74 karşı %35). Ağrı palyasyonunda tam cevapta da istatistiksel anlamlı fark ortaya çıkıyor (61). İkinci faz 2/3 çalışmada, Sahgal ve arkadaşları 2 fraksiyonda 24 Gy SBRT ile 5 günde 20 Gy kullandıkları konvansiyonel radyoterapi sonucunda 3. ayda ağrıya tam cevap istatistiksel anlamlı olacak şekilde SBRT de daha iyi gözlenmiş (%35 karşı %14). Bu iyi sonuç 6. ayda da korunmuş. Alt grup analizinde SBRT ile daha iyi lokal kontrol ve daha az ikinci tedavi ihtiyacı gözlenmiş (57). Buna karşın Ryu ve arkadaşlarının yaptığı RTOG 0631 faz 3 çalışmada, tek fraksiyonda 16 veya 18 Gy SBRT ile tek doz 8 Gy konvansiyonel RT sonuçlarında ağrı ve lokal tümör kontrolü farklı bulunmamıştır (49,50).

Spinal metastaz radyocerrahisinde değişik merkezlerde farklı fraksiyon şemaları kullanılmaktadır. Ağrı ve lokal tümör kontrolleri benzer oranlarda bildirilmektedir. Heron ve arkadaşları spinal metastaz radyocerrahisinde tek fraksiyon ve çoklu fraksiyon tedavilerinin etkinliğini araştırdıkları çalışmada tek fraksiyonda daha erken ağrı kontrolü sağlanırken, çoklu fraksiyonda daha iyi lokal tümör kontrolü (%96'ya karşı %70), daha az yeni tedavi gerekliliği (%1'e karşı %13) ve daha iyi 1-yıllık genel sağkalım (%63'e karşı %46) bulmuşlardır (27).

Normal Doku Limitleri ve Toksisite

Spinal radyocerrahi ile kritik dokulara çok yakın olan tümörlerin kontrolü çok yüksektir ancak bu durum toksisite riski ile beraberdir. Yüksek doz spinal radyocerrahi ile miyelopati, sinir kökü ve plexus hasarı ve vertebral kompresyon fraktürü olabilir. Bu toksisiteden kaçmak için bazı merkezler çoklu

Tablo IV: 1-5 Fraksiyonda Radyocerrahi ile %1-5 Olasılıkla Radyasyon Miyelopatisine Neden Olabilecek Maksimum Nokta Dozları

	1 fraksiyon Pmax limit (Gy)	2 fraksiyon Pmax limit (Gy)	3 fraksiyon Pmax limit (Gy)	4 Fraksiyon Pmax limit (Gy)	5 fraksiyon Pmax limit (Gy)
%1 olasılık	9.2	12.5	14.8	16.7	18.2
%2 olasılık	10.7	14.6	17.4	19.6	21.5
%3 olasılık	11.5	15.7	18.8	21.2	23.1
%4 olasılık	12.0	16.4	19.6	22.2	24.4
%5 olasılık	12.4	17.0	20.3	23.0	25.3

fraksiyon (2-5 fraksiyon) kullanmayı tercih etmektedirler, bu sayede normal dokuların fraksiyonlar arasında toparlanma imkânı sağlandığı düşünülüyor. Spinal radyocerrahinin güvenli olabilmesinin en önemli faktörü tümör komşuluğunda bulunan omuriliğin aldığı doz ve toleransdır. Kirkpatrick ve arkadaşları konvansiyonel radyoterapi alan hastalarda miyelopati riskinin 54 Gy'de %1 altında ve 61 Gy'de %10 altında olduğunu bildirmişlerdir (32). Diğer çalışmalar 8 Gy x 1 ve 5 Gy x 4 fraksiyonda radyasyon miyeliti riskinin %0 olduğunu bildirmişlerdir (44,45). Prospektif veriler radyocerrahi hedefinin 6 mm superior ve 6 mm inferiorunu içeren omuriliğin %10'unun 10 Gy dozu kabul edilebilir oranlarda miyelit ile tolere edebileceğini göstermiştir (51). Saghal ve arkadaşları çalışmalarında radyasyon miyeliti gelişmiş 5 hasta ile gelişmemiş 19 hastanın dozimetrik verilerini karşılaştırmışlar ve tek fraksiyonda maksimum nokta dozu 10 Gy'in güvenli olduğunu bildirmişlerdir (56). Omurilik toksisitesini araştıran bir diğer çalışmada 21 hastaya tek fraksiyonda 15 Gy radyocerrahi uygulanmıştır. Daha önce tedavi almayanlarda omurilik dozu 0.1 cc altında 12 Gy tutularak ve daha önce radyoterapi alan hastalarda 0.5 cc altında 5 Gy sağlanarak radyasyon miyeliti gözlenmemiştir (4). Saghal ve arkadaşları çok merkezli bir çalışmada, radyocerrahi sonrası radyasyon miyeliti gelişen 9 hastanın doz volüm histogramlarını toksisite gelişmeyen 66 hastalık bir kohort ile karşılaştırarak fraksiyon sayısına bağlı olarak radyasyon miyeliti gelişme olasılıklarını dozlara göre hesaplamışlardır (Tablo IV) (54).

Spinal metastaz radyocerrahisinde yaşanan majör komplikasyonlarından biri de vertebral kompresyon fraktürüdür (VKF). Memorial Sloan-Kettering Kanseri Merkezinden yapılan ilk önemli çalışmada VKF oranı %39 olarak bildirilmiştir, bu çalışmada tek fraksiyonda 24 Gy üzerinde dozlar kullanılmıştır (48). MD Anderson Kanseri Merkezi ve Toronto Üniversitesinin çalışmalarında bu oran %11-20 arasında ve median 2-3 ayda geliştiğini raporlamışlardır (8,14). Saghal ve arkadaşlarının çok merkezli bir çalışmada radyocerrahi sonrası VKF için risk faktörlerini araştırdıklarında VKF oranını %14, median 2.46 ayda geliştiğini bulmuşlardır. Dozun 20 Gy/fraksiyon üzerinde olması, litik tümör, spinal dizilim bozukluğu ve başlangıçta VKF varlığının VKF olasılığı artırdığını görmüşlerdir (52). Ayrıca SINS skorunun radyocerrahi sonrası VKF için yüksek riskli hastaları belirlemede kullanılabileceği sonucuna varmışlardır.

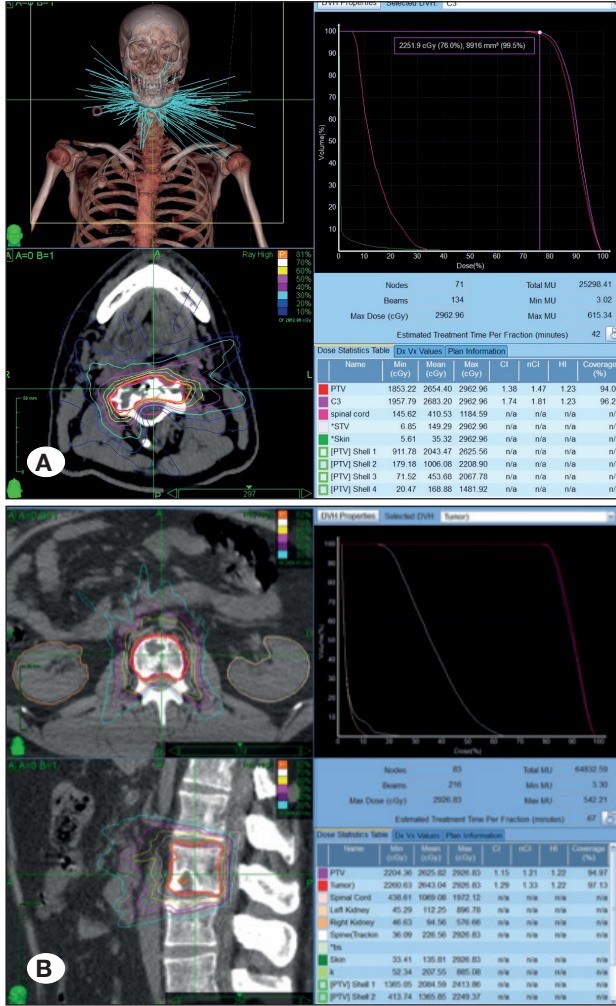
Hedef Belirleme

Spinal metastazlarda hedefin optimal belirlenmesi etkin ve güvenli radyocerrahi için çok önemlidir. Hedef konturlanması intakt vertebra, postoperatif vertebra ve sakrum olasılıklarını içerir. MR ve BT de görülen gross tümör volümüne (GTV) ilgili anatomik segmentin bir bölümü eklenerek klinik hedef volümü (CTV) oluşturulur. Bu konuda değişik tümör vertebra tutulum senaryolarına göre konsensüs çalışması ile nasıl bir konturlama yapılacağına, CTV nasıl genişletileceğine dair rehber çalışmalar vardır (13,16,46). Tümörlü hedefe ek olarak kritik doku olarak konus medullaris yukarısında spinal kordun belirlenmesi için T1 ve T2 ağırlıklı MR sekansları kullanılır, metal artefakt sebebi ile kordun görülemediği durumlarda BT miyelografi uygulanması iyi bir opsiyondur. Bazı merkezlerde konturlanan spinal korda 0-2 mm marj eklenerek PRV (planning organ at risk volume) elde edilmektedir. Konus medullaris inferiorunda, tecrübeli merkezler hedefe daha optimal dozlar tanımlayabilmek için kauda ekuina ve kökleri tek tek konturlarken, güvenli tarafta kalmak isteyenler tekal keseyi kritik doku olarak konturlayabilir (15).

Tedaviye Cevap Değerlendirme

Spinal metastaz radyocerrahisi sonrası tedaviye cevap değerlendirmede SPINO (Spine Response Assessment in Neuro-oncology) rehberleri görüntüleme modalitesi olarak MR önermektedir (64). Yakın dönem bir çalışmada GTV de ancak %10.9'luk bir değişiklik MR da tespit edilebildiğini göstermiştir (29). Ayrıca MRG-tabanlı dinamik kontrastlanma (DCE, dynamic contrast enhanced) MR perfüzyon görüntüleme de cevap değerlendirmede incelenmiştir (34,68). Öte yandan yapısal değişiklikten çok metabolik durumu ortaya koyan PET incelemesinin bazı çalışmalarda daha avantajlı olduğu gösterilmiştir. Ancak maliyet, randevu yoğunluğu ve geri ödeme konuları nedeni ile hasta takibinde kullanımı zordur (Şekil 2, 3).

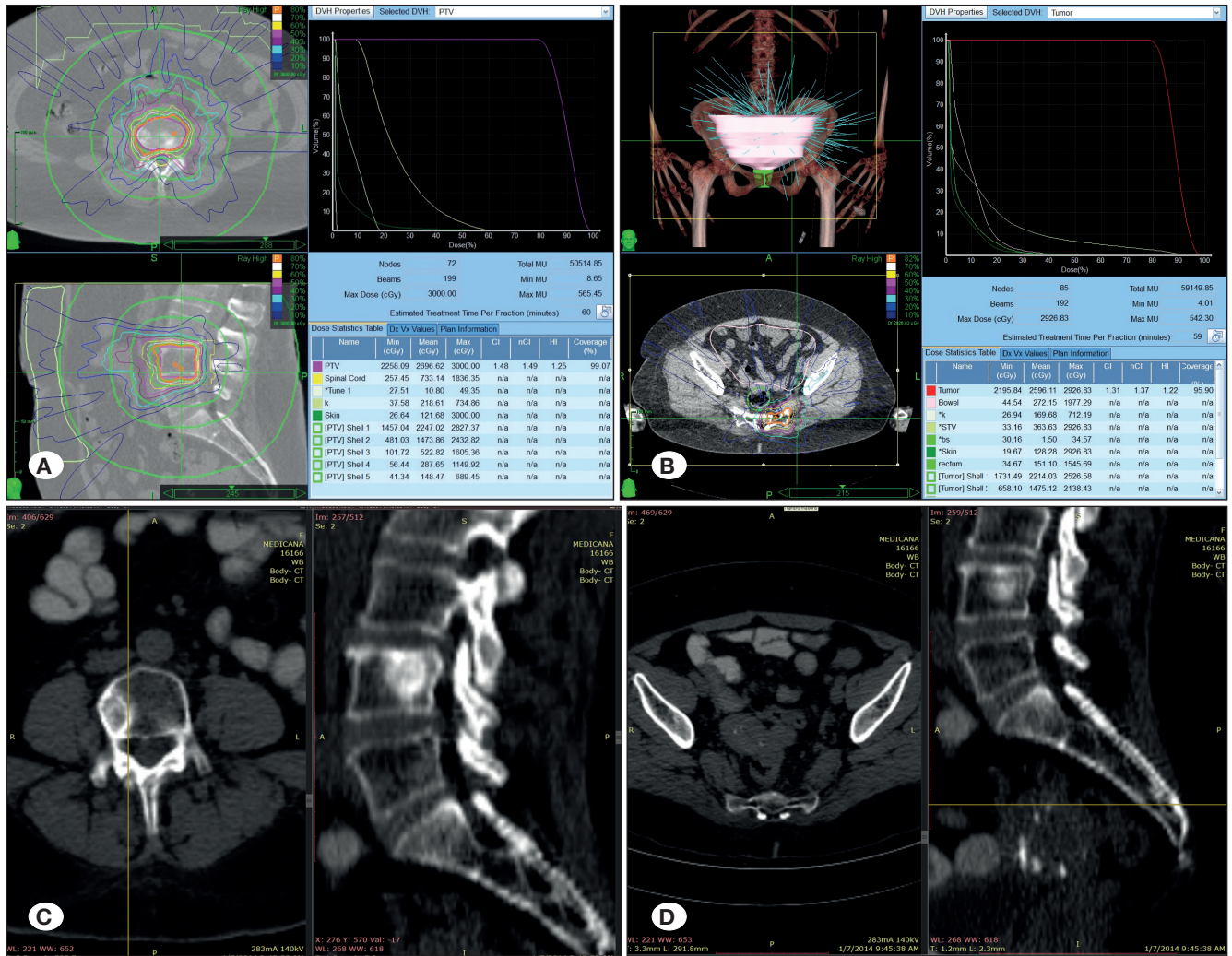
Medicana International Ankara Hastanesi CyberKnife Radyocerrahi Merkezinde spinal metastaz tedavi protokolüne göre ardışık en fazla 2 seviye ve toplamda maksimum 3 seviye tedavi edilmektedir. Tedavi öncesi instabilite SINS skoruna göre değerlendirilmektedir. Radyocerrahi planlaması için 1 mm kesit kalınlığında tomografik görüntüleme, 1 mm kalınlığında kontrastlı T1 ve T2 ağırlıklı MR görüntüleme yapılmaktadır. İhtiyaca göre FIESTA, CISS gibi ağır T2 sekanslar da görüntülemeye eklenmektedir. Elde edilen



Şekil 2: A,B) 28 yaşında erkek hasta, 6 ay ara ile C3 ve L1 Ewing sarkom metastazı, 3x8 Gy marjinal doz ile tedavi ediliyor. **C)** 1 yıl sonra takip PET/BT de FDG tutulumu yok, yükseklik kaybı yok. Hastada ek nörodefisit ve ağrı yok.

görüntülerin füzyonu sonrasında GTV kontrastlı T1 görüntüde çizilmekte ve PTV için spinal kanal yönü haricinde 1 mm marj verilmektedir. İntakt ve postoperatif omurgada tümör konturlamasında Uluslararası Spinal Radyocerrahi Konsorsiyumunun Konsensus kılavuzları kullanılmaktadır (13,16,46). Tümöre ait paraspinal kemik dışı tümöral doku da GTV'ye dahil edilmektedir. Spinal kord ve kauda ekina T2 görüntülerde hedef vertebranın en az 6 mm superior ve inferioruna kadar çizilmekte ve PRV (planning organ at risk volume) için marj eklenmemektedir. Tümör seviyesine göre diğer komşu organlar konturlanmaktadır. Tek fraksiyonda marjinal doz 16

Gy olacak şekilde planlama yapılmaktadır, PTV "coverage" %95 üzerinde tutularak %80-85 izodoza reçete edilmektedir. Spinal kordun maksimum nokta dozunun 10 Gy altında tutulması amaçlanmaktadır. Bunun başaranmadığı durumlarda tedavi 3-5 fraksiyonda planlanmaktadır. 2021 yılından sonra 2 fraksiyonda 24 Gy (2x12 Gy) tercih edilmektedir (57). Hastanın tedavisi CyberKnife (Accuray Inc. Sunnyvale, CA) sistemi ile uygulanırken tümör takibi Xsight Spine takip yazılımı sayesinde tedavi süresince sürekli alınan görüntülerle yapılarak tamamlanır. Hasta tedavi sonrasında 3 aylık periyotlarla MR ile takip edilir.



Şekil 3: A, B) 50 yaşında kadın hasta, meme kanseri L4 ve sakral metastazlar, 3x8 Gy marjinal doz ile tedavi ediliyor. C, D) 1 yıl sonra takip PET/BT de FDG tutulumu yok, vertebral kompresyon fraktürü yok. Hastada ek nörodefisit ve ağrı yok.

KAYNAKLAR

- 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: Randomised comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up. Bone Pain Trial Working Party. *Radiother Oncol* 52:111-121, 1999
- Agarawal JP, Swangsilpa T, van der Linden Y, D Rades, Jeremic B, Hoskin PJ: The role of external beam radiotherapy in the management of bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 18:747-760, 2006
- Ahmed AK, Goodwin CR, Heravi A, Kim R, Abu-Bonsrah N, Sankey E, Kerekes D, De la Garza Ramos R, Schwab J, Sciubba DM: Predicting survival for meta- static spine disease: A comparison of nine scoring systems. *Spine J* 18:1804-1814, 2018
- Amdur RJ, Bennett J, Olivier K, Wallace A, Morris CG, Liu C, Mendenhall WM: A Prospective, phase II study demonstrating the potential value and limitation of radiosurgery for spine metastases. *Am J Clin Oncol* 32:515-520, 2009
- Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, Werner-Wasik M, Demas W, Ryu J, Bahary JA, Souhami L, Rotman M, Mehta MP, Curran Jr WJ: Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: Phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 363:1665-1672, 2004
- Bilsky MH, Laufer I, Fournay DR, Groff M, Schmidt MH, Varga PP, Vrionis FD, Yamada Y, Gerszten PC, Kuklo TR: Reliability analysis of the epidural spinal cord compression scale. *J Neurosurg Spine* 13:324-328, 2010

7. Blomgren H, Lax I, Naslund I, Svanstrom R: Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncologica* 34:861-870, 1995
8. Boehling NS, Grosshans DR, Allen PK, McAleer MF, Burton AW, Azeem S, Rhines LD, Chang EL: Vertebral compression fracture risk after stereotactic body radiotherapy for spinal metastases. *J Neurosurg Spine* 16:379-386, 2012
9. Chang EL, Shiu AS, Lii MF, Laurence D Rhines, Ehud Mendel, Anita Mahajan, Jeffrey S Weinberg, Leni A Mathews, Barry W Brown, Moshe H Maor, James D Cox: Phase I clinical evaluation of near-simultaneous computed tomographic image-guided stereotactic body radiotherapy for spinal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59:1288-1294, 2004
10. Chang EL, Shiu AS, Mendel E, LA Mathews, Mahajan A, Allen PK, Weinberg JS, Brown BW, Wang XS, Woo SY, Cleeland C, Maor MH, Rhines LD: Phase I/II study of stereotactic body radiotherapy for spinal metastasis and its pattern of failure. *J Neurosurg Spine* 7:151-160, 2007
11. Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM: Palliative radiotherapy trials for bone metastases: A systematic review. *J Clin Oncol* 25:1423-1436, 2007
12. Coleman RE: Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res* 12(20 Suppl):6243-6249, 2006
13. Cox BW, Spratt DE, Lovelock M, Bilsky MH, Lis E, Ryu S, Sheehan J, Gerszten PC, Chang E, Gibbs I, Soltys S, Sahgal A, Deasy J, Flickinger J, Quader M, Mindea S, Yamada Y: International spine radiosurgery consortium consensus guidelines for target volume definition in spinal stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83:597-605, 2012
14. Cunha MV, Al-Omar A, Atenafu EG, Masucci GL, Letourneau D, Korol R, Yu E, Howard P, Lochray F, da Costa LB, Fehlings MG, Sahgal A: Vertebral compression fracture (VCF) after spine stereotactic body radiation therapy (SBRT): Analysis of predictive factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84:343-349, 2012
15. Dunne EM, Lo SS, Liu MC, Bergman A, Kosztyla R, Chang EL, Chang UK, Chao ST, Dea N, Faruqi S, Ghia AJ, Redmond KJ, Soltys SG, Sahgal A: Thecal sac contouring as a surrogate for the cauda equina and intracanal spinal nerve roots for spine stereotactic body radiation therapy (SBRT): Contour variability and recommendations for safe practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 112:114-120, 2022
16. Dunne EM, Sahgal A, Lo SS, Bergman A, Kosztyla R, Dea N, Chang EL, Chang UK, Chao ST, Faruqi S, Ghia AJ, Redmond KJ, Soltys SG, Liu MC: International consensus recommendations for target volume delineation specific to sacral metastases and spinal stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Radiother Oncol* 145:21-29, 2020
17. Fisher CG, DiPaola CP, Ryken TC, Bilsky MH, Shaffrey CI, Berven SH, Harrop JS, Fehlings MG, Boriani S, Chou D, Schmidt MH, Polly DW, Biagini R, Burch S, Dekutoski MB, Ganju A, Gerszten PC, Gokaslan ZL, Groff MW, Liebsch NJ, Mendel E, Okuno SH, Patel S, Rhines LD, Rose PS, Sciubba DM, Sundaresan N, Tomita K, Varga PP, Vialle LR, Vrionis FD, Yamada Y, Fournier DR: A novel classification system for spinal instability in neo- plastic disease: An evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group. *Spine* 35:1221-1229, 2010
18. Garg AK, Shiu AS, Yang J, Wang XS, Allen P, Brown BW, Grossman P, Fria EK, McAleer MF, Azeem S, Brown PD, Rhines LD, Chang EL: Phase 1/2 trial of single-session stereotactic body radiotherapy for previously unirradiated spinal metastases. *Cancer* 118:5069-5077, 2012
19. Garg AK, Wang XS, Shiu AS, Allen P, Yang J, McAleer MF, Azeem S, Rhines LD, Chang EL: Prospective evaluation of spinal reirradiation by using stereotactic body radiation therapy: The University of Texas MD Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 117:3509-3516, 2011
20. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, Welch W: Radiosurgery for spinal metastases. Clinical experience in 500 cases from a single institution. *Spine* 32:193-199, 2007
21. Gerszten PC, Germanwala A, Burton SA, Welch WC, Ozhasoglu C, Vogel WJ: Combination kyphoplasty and spinal radiosurgery: A new treatment paradigm for pathological fractures. *J Neurosurg Spine* 3:296-301, 2005
22. Gibbs IC, Kamnerdsupaphon P, Ryu MR, Dodd R, Kiernan M, Chang SD, Adler Jr JR: Image-guided robotic radiosurgery for spinal metastases. *Radiother Oncol* 82:185-190, 2007
23. Hall WA, Stapleford LJ, Hadjipanayis CG, Curran WJ, Crocker I, Shu HKG: Stereotactic body radiosurgery for spinal metastatic disease: An evidence-based review. *Int J Surg Oncol* 2011:1-9, 2011
24. Hamilton AJ, Lulu BA, Fosmire H, Gossett L: LINAC-based spinal stereotactic radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 66:1-9, 1996
25. Hellman S, Weichselbaum RR: Oligometastases. *J Clin Oncol* 13:8-10, 1995
26. Helweg-Larsen S, Sørensen PS, Kreiner S: Prognostic factors in metastatic spinal cord compression: A prospective study using multivariate analysis of variables influencing survival and gait function in 153 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46:1163-1169, 2000
27. Heron D, Rajagopalan M, Stone B, Burton S, Gerszten PC, Dong X, Gagnon GJ, Quinn A, Henderson F: Single-session and multisession CyberKnife radiosurgery for spine metastases-University of Pittsburgh and Georgetown University experience. *J Neurosurg Spine* 17:11-18, 2012
28. Hoskin PJ, Grover A, Bhana R: Metastatic spinal cord compression: Radiotherapy outcome and dose fractionation. *Radiother Oncol* 68:175-180, 2003
29. Jabejdar Maralani P, Tseng CL, Baharjoo H, Wong E, Kapadia A, Dasgupta A, Howard P, Chan AKM, Atenafu EG, Lu H, Tyrrell P, Das S, Payabvash S, Detsky J, Husain Z, Myrehaug S, Soliman H, Chen H, Heyn C, Symons S, Sahgal A: The initial step towards establishing a quantitative, magnetic resonance imaging-based framework for response assessment of spinal metastases after stereotactic body radiation therapy. *Neurosurgery* 89:884-891, 2021
30. Jacobs WB, Perrin RG: Evaluation and treatment of spinal metastases: An overview. *Neurosurg Focus* 11:e10, 2001

31. Jin JY, Chen Q, Jin R, Rock J, Anderson J, Li S, Movsas B, Ryu S: Technical and clinical experience with spine radiosurgery: A new technology for management of localized spine metastases. *Technol Cancer Res Treat* 6:127-133, 2007
32. Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss TE: Radiation dose-volume effects in the spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76:42-49, 2010
33. Koswig S, Budach V: Remineralization and pain relief in bone metastases after different radiotherapy fractions (10 times 3 Gy vs. 1 time 8 Gy). A prospective study. *Strahlenther Onkol* 175:500-508, 1999 (in German)
34. Kumar KA, Peck KK, Karimi S, Lis E, Holodny AI, Bilsky MH, Yamada Y: A pilot study evaluating the use of dynamic contrast-enhanced perfusion MRI to predict local recurrence after radiosurgery on spinal metastases. *Technol Cancer Res Treat* 16:857-865, 2017
35. Laufer I, Rubin DG, Lis E, Cox BW, Stubblefield MD, Yamada Y, Bilsky MH: The NOMS framework: approach to the treatment of spinal metastatic tumors. *Oncologist* 18:744-751, 2013
36. Maranzano E, Bellavita R, Rossi R, De Angelis V, Frattagiani A, Bagnoli R, Mignogna M, Beneventi S, Lupattelli M, Ponticelli P, Biti GP, Latini P: Short-course versus split-course radiotherapy in metastatic spinal cord compression: Results of a phase III, randomized, multicenter trial. *J Clin Oncol* 23:3358-3365, 2005
37. Masucci GL, Yu E, Ma L, Chang EL, Letourneau D, Lo S, Leung E, Chao S, Hyde D, Gorgulho A, Muacevic A, Larson DA, Fehlings MG, Sahgal A: Stereotactic body radiotherapy is an effective treatment in reirradiating spinal metastases: current status and practical considerations for safe practice. *Expert Rev Anticancer Ther* 11:1923-1933, 2011
38. Mossa-Basha M, Gerszten PC, Myrehaug S, Mayr NA, Tc Yuh W, Maralani PJ, Sahgal A, Lo SS: Spinal metastasis: Diagnosis, management and follow-up. *Br J Radiol* 92(1103):20190211, 2019
39. Perrin RG, Laxton AW: Metastatic spine disease: Epidemiology, pathophysiology, and evaluation of patients. *Neurosurg Clin N Am* 15:365-373, 2004
40. Peters LJ: The ESTRO Regaud lecture. Inherent radiosensitivity of tumor and normal tissue cells as a predictor of human tumor response. *Radiother Oncol* 17:177-190, 1990
41. Price P, Hoskin PJ, Easton D, Austin D, Palmer SG, Yarnold JR: Prospective randomised trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. *Radiother Oncol* 6:247-255, 1986
42. Rades D, Fehlaue F, Stalpers LJ, Wildfang I, Zschenker O, Schild SE, Schmoll HJ, Karstens JH, Alberti W: A prospective evaluation of two radiotherapy schedules with 10 versus 20 fractions for the treatment of metastatic spinal cord compression: Final results of a multicenter study. *Cancer* 101:2687-2692, 2004
43. 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* 63:872-875, 2005
44. Rades D, Stalpers LJ, Veninga T, Schulte R, Hoskin PJ, Obralic N, Bajrovic A, Rudat V, Schwarz R, Hulshof MC, Poortmans P, Schild SE: Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 23:3366-3375, 2005
45. Rades D, Stalpers LJA, Hulshof MCC, Zschenker O, Alberti W, Koning CCE: Effectiveness and toxicity of single-fraction radiotherapy with 1x8 Gy for metastatic spinal cord compression. *Radiother Oncol* 75:70-73, 2005
46. Redmond KJ, Robertson S, Lo SS, Soltys SG, Ryu S, McNutt T, Chao ST, Yamada Y, Ghia A, Chang EL, Sheehan J, Sahgal A: Consensus contouring guidelines for postoperative stereotactic body radiation therapy for metastatic solid tumor malignancies to the spine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 97(1):64-74, 2017
47. Roos DE, Turner SL, O'Brien PC, Smith JG, Spry NA, Burmeister BH, Hoskin PJ, Ball DL; Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05: Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05). *Radiother Oncol* 75:54-63, 2005
48. Rose PS, Laufer I, Boland PJ, Hanover A, Bilsky MH, Yamada J, Lis E: Risk of fracture after single fraction image-guided intensity- modulated radiation therapy to spinal metastases. *J Clin Oncol* 27:5075-5079, 2009
49. Ryu S, Deshmukh S, Timmerman RD, Movsas B, Gerszten PC, Yin FF, Dicker AP, Shiao SL, Desai AB, Mell LK, Iyengar P, Hitchcock YJ, Allen AM, Burton SA, Brown DR, Sharp HJ, Chesney J, Siddiqui S, Chen TH, and Kachnic LA: Radiosurgery compared to external beam radiotherapy for localized spine metastasis: phase III results of NRG oncology/RTOG 0631. *Int J Radiat Oncol Biol Phys Suppl* 105:S2-3, 2019
50. Ryu S, Deshmukh S, Timmerman RD, Movsas B, Gerszten P, Yin FF, Dicker A, Abraham CD, Zhong J, Shiao SL, Tuli R, Desai A, Mell LK, Iyengar P, Hitchcock YJ, Allen AM, Burton S, Brown D, Sharp HJ, Dunlap NE, Siddiqui MS, Chen TH, Pugh SL, Kachnic LA: Stereotactic radiosurgery vs conventional radiotherapy for localized vertebral metastases of the spine: Phase 3 results of NRG Oncology/RTOG 0631 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 9:800-807, 2023
51. Ryu S, Jin JY, Jin R, Rock J, Ajlouni M, Movsas B, Rosenblum M, Kim JH: Partial volume tolerance of the spinal cord and complications of single-dose radiosurgery. *Cancer* 109:628-636, 2007
52. Sahgal A, Atenafu EG, Chao S, Al-Omar A, Boehling N, Balagamwala EH, Cunha M, Thibault I, Angelov L, Brown P, Suh J, Rhines LD, Fehlings MG, Chang E: Vertebral compression fracture after spine stereotactic body radiotherapy: A multi-institutional analysis with a focus on radiation dose and the spinal instability neoplastic score. *J Clin Oncol* 31:3426-31, 2013
53. Sahgal A, Larson DA, Chang EL: Stereotactic body radiosurgery for spinal metastases: A critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71:652-665, 2008

54. Sahgal A, Weinberg V, Ma L, Chang E, Chao S, Muacevic A, Gorgulho A, Soltys S, Gerszten PC, Ryu S, Angelov L, Gibbs I, Wong CS, Larson DA: Probabilities of radiation myelopathy specific to stereotactic body radiation therapy to guide safe practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 85:341-347, 2013
55. Sahgal A, Bilsky M, Chang EL, Ma L, Yamada Y, Rhines LD, Létourneau D, Foote M, Yu E, Larson DA, Fehlings MG: Stereotactic body radiotherapy for spinal metastases: Current status, with a focus on its application in the postoperative patient. A review. *J Neurosurg Spine* 14:151-166, 2011
56. Sahgal A, Ma L, 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* 77:548-553, 2010
57. Sahgal A, Myrehaug SD, Siva S, Masucci GL, Maralani PJ, Brundage M, Butler J, Chow E, Fehlings MG, Foote M, Gabos Z, Greenspoon J, Kerba M, Lee Y, Liu M, Liu SK, Thibault I, Wong RK, Hum M, Ding K, Parulekar WR; trial investigators: Stereotactic body radiotherapy versus conventional external beam radiotherapy in patients with painful spinal metastases: An open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 22:1023-103, 2021
58. Schaub KS, Tseng YD, Chang EL, Sahgal A, Saigal R, Hofstetter CP, Foote M, Ko AL, Yuh WTC, Mossa-Basha M, Mayr NA, Lo SS: Strategies to mitigate toxicities from stereotactic body radiotherapy for spine metastases. *Neurosurgery* 85:729-740, 2019
59. Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, Farnan N: Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: Final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:291-298, 2000
60. Shell M, Bova F, Larson D, Leavitt DD, Lutz WR, Podgorsak EB, Wu A: Stereotactic radiosurgery. In: AAPM Task Group 42 Report 54, 1995: 6-8
61. Sprave T, Verma V, Forster R, Schlamp I, Hees K, Bruckner T, Bostel T, El Shafie RA, Welzel T, Nicolay NH, Debus J, Rief H: Local response and pathologic fractures following stereotactic body radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy for spinal metastases-a randomized controlled trial. *BMC Cancer* 18:859, 2018
62. Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, Post WJ, van den Hout WB, Kievit J, de Haes H, Martijn H, Oei B, Vonk E, van der Steen-Banasik E, Wiggeraad RG, Hoogenhout J, Wárlám-Rodenhuis C, van Tienhoven G, Wanders R, Pomp J, van Reijn M, van Mierlo I, E Rutten E: The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: A global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol* 52:101-109, 1999
63. Sze WM, Shelley M, Held I, Mason M: Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD004721, 2004
64. Thibault I, Chang EL, Sheehan J, Ahluwalia MS, Guckenberger M, Sohn MJ, Ryu S, Foote M, Lo SS, Muacevic A, Soltys SG, Chao S, Gerszten P, Lis E, Yu E, Bilsky M, Fisher C, Schiff D, Fehlings MG, Ma L, Chang S, Chow E, Parelukar WR, Vogelbaum MA, Sahgal A: Response assessment after stereotactic body radiotherapy for spinal metastasis: a report from the SPIne response assessment in Neuro-Oncology (SPINO) group. *Lancet Oncol* 16:595-603, 2015
65. van der Linden YM, Dijkstra SP, Vonk EJ, Marijnen CAM, Leer JWH; Dutch Bone Metastasis Study Group: Prediction of survival in patients with metastases in the spinal column: Results based on a randomized trial of radiotherapy. *Cancer* 103:320-328, 2005
66. van der Linden YM, Kroon HM, Dijkstra SP, Lok JJ, Noordijk EM, Leer JWH, Marijnen CAM; Dutch Bone Metastasis Study Group: Simple radiographic parameter predicts fracturing in metastatic femoral bone lesions: Results from a randomised trial. *Radiother Oncol* 69:21-31, 2003
67. van der Linden YM, Steenland E, van Houwelingen HC, Post WJ, Oei B, Marijnen CAM, Leer JWH; Dutch Bone Metastasis Study Group: Patients with a favourable prognosis are equally palliated with single and multiple fraction radiotherapy: Results on survival in the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol* 78:245-253, 2006
68. Vellayappan B, Cheong D, Singbal S, Tey J, Soon YY, Leong CN, Wong A, Lwin S, Lee CH, Periasamy P, Lo S, Kumar N: Quantifying the changes in the tumour vascular micro-environment in spinal metastases treated with stereotactic body radiotherapy-a single arm prospective study. *Radiol Oncol* 56:525-534, 2022
69. Wang XS, Rhines LD, Shiu AS, Yang JN, Selek U, Gning I, Liu P, Allen PK, Azeem SS, Brown PD, Sharp HJ, Weksberg DC, Cleeland CS, Chang EL: Stereotactic body radiation therapy for management of spinal metastases in patients without spinal cord compression: A phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 13:395-402, 2012
70. Wu JS, Wong R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T; Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Supportive Care Group: Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55:594-605, 2003
71. Yamada Y, Bilsky MH, Lovelock DM, Venkatraman ES, Toner S, Johnson J, Zatzky J, Zelefsky MJ, Fuks Z: High-dose, single-fraction image-guided intensity-modulated radiotherapy for metastatic spinal lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71:484-490, 2008
72. Yin FF, Ryu S, Ajlouni M, Zhu J, Yan H, Guan H, Faber K, Rock J, Abdalhak M, Rogers L, Rosenblum M, Kim JH: A technique of intensity-modulated radiosurgery (IMRS) for spinal tumors. *Medical Physics* 29:2815-2822, 2002