การรักษามะเร็งศีรษะและลำคอด้วยโปรตอน

Proton therapy in head and neck cancers

อ.พญ. สาริน กิจพาณิชย์

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ฝ่ายรังสีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

บทนำ

การฉายรังสีด้วยโปรตอน (proton) ได้รับความสนใจมากขึ้น เนื่องจากคุณสมบัติทางฟิสิกส์ของโปรตอนจะถ่ายทอดรังสีปริมาณสูงไปยังจุดปลายพิสัยในเนื้อเยื่อหรือจุดที่โปรตอนหยุดเคลื่อนที่ เรียกว่า Bragg peak หลังจากนั้นปริมาณรังสีจะลดลงอย่างรวดเร็ว ดังนั้นเนื้อเยื่อปกติหรืออวัยวะข้างเคียงบริเวณด้านหน้าและด้านหลังของก้อนมะเร็งจึงได้รับปริมาณรังสีน้อยมาก ซึ่งแตกต่างจากรังสีเอกซเรย์พลังงานสูงที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบันหรือโฟตอน (photon) มีการศึกษามากมายที่แสดงให้เห็นความสามารถของโปรตอนในการลดปริมาณรังสีไปสู่อวัยวะข้างเคียงหรือ organs at risk (OARs) [1] ซึ่งมะเร็งศีรษะและลำคอเป็นหนึ่งในโรคมะเร็งที่ผู้ป่วยได้รับผลข้างเคียงระหว่างและภายหลังการฉายรังสีมาก เนื่องจากก้อนมะเร็งและอวัยวะข้างเคียงอยู่ในระยะประชิดกัน เพราะฉะนั้นการฉายรังสีในมะเร็งศีรษะและลำคอจึงอาจได้ประโยชน์จากคุณสมบัติทางของโปรตอน จากคำแนะนำด้านนโยบายการใช้และการเบิกจ่ายเพื่อการฉายรังสีโปรตอนโดย American Society for Radiation Oncology หรือ ASTRO model policy เผยแพร่ในปี 2017 [2] ได้จัดมะเร็งศีรษะและลำคอระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะ T4 หรือไม่สามารถผ่าตัดได้ มะเร็งของโพรงไซนัส และมะเร็งที่ต้องฉายรังสีซ้ำ อยู่ในกลุ่มมะเร็งที่มีหลักฐานทางคลินิกที่สนับสนุนการใช้โปรตอน บทความฉบับนี้จึงได้รวบรวมหลักฐานและงานวิจัยต่างๆ เกี่ยวกับการฉายรังสีด้วยโปรตอนในโรคมะเร็งศีรษะและลำคอที่พบได้บ่อย ดังจะกล่าวถัดไป

มะเร็งบริเวณโพรงจมูกและไซนัส (Sinonasal tumors)

มะเร็งบริเวณโพรงจมูกและไซนัสมักพบบริเวณ maxillary sinus มากกว่าบริเวณโพรงจมูก และประกอบไปด้วยเซลล์ต้นกำเนิดหลายชนิด เช่น squamous cell carcinoma, minor salivary gland neoplasms โดยเฉพาะ adenoid cystic carcinoma, mucosal melanoma และ neuroendocrine carcinoma ผู้ป่วยระยะเริ่มต้นมักได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดตามด้วยการฉายรังสี ซึ่งอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ (local control) ที่ 5 ปีอยู่ที่ร้อยละ 40-60 [3, 4] แต่มีผู้ป่วยจำนวนมากเป็นระยะลุกลามเฉพาะที่ (locally advanced) และไม่สามารถทำการผ่าตัดได้ (unresectable) มะเร็งมักลุกลามไปติดอวัยวะสำคัญ เช่น ตา เส้นประสาทตา (optic nerve) ก้านสมอง (brainstem) สมองส่วนหน้า (frontal lobe) และสมองส่วน temporal lobe ทำให้ไม่สามารถฉายรังสีปริมาณสูงถึง 70 เกรย์ (Gy) หรือมากกว่าไป

ที่ก้อนมะเร็งได้ อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่และอัตราการรอดชีวิต (overall survival) ที่ 5 ปีในมะเร็งที่ไม่สามารถทำการผ่าตัดได้ อยู่ที่ร้อยละ 20-40 เท่านั้น [5, 6] ซึ่งผลการควบคุมโรคเฉพาะที่ยังคงไม่ดีนัก แม้ในยุคของการฉายรังสีปรับความเข้มหรือ intensity modulated radiation therapy (IMRT) [7] จึงมีงานวิจัยเกี่ยวกับการฉายรังสีโดยอนุภาคโปรตอนในมะเร็งโพรงจมูกและไซนัสเกิดขึ้นจำนวนมาก โดยมุ่งหวังการลดภาวะแทรกซ้อนต่ออวัยวะข้างเคียงและเพิ่มอัตราการควบคุมโรค ซึ่ง 2 การศึกษาแบบวิเคราะห์อภิมาน (Meta-analysis) ในมะเร็งโพรงจมูกและไซนัสพบว่าการฉายรังสีด้วยอนุภาคโปรตอนได้อัตราการควบคุมโรคคิดเป็นร้อยละ 80 [8, 9] และได้อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีมากกว่าโฟตอนอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ คิดเป็นร้อยละ 66 เทียบกับร้อยละ 48 [8] อย่างไรก็ตามงานวิจัยที่ถูกรวบรวมใน Meta-analysis ข้างต้นเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) เกือบทั้งหมด ในแง่ของผลข้างเคียงจากการฉายรังสีด้วยโปรตอน ผลข้างเคียงระยะเฉียบพลัน (acute toxicity) ที่พบบ่อยที่สุดคือ ผิวหนังอักเสบ (dermatitis) โดยพบในผู้ป่วยเกือบทั้งหมดในหลายรายงาน [10, 11] ซึ่งอธิบายได้จากเทคนิคการฉายรังสีโปรตอนในรายงานส่วนใหญ่เป็นการฉายแบบ passive scattering ส่วนผลข้างเคียงระยะยาวระดับ 3-5 (grade 3-5 late toxicity) พบได้ประมาณร้อยละ 20 ทั้งในการฉายรังสีตามหลังการผ่าตัด [12] และการฉายรังสีในโรคที่ผ่าตัดไม่ได้ [13] ซึ่งเป็นอัตราที่ใกล้เคียงกับการฉายรังสีด้วยโฟตอนหรือ IMRT อธิบายได้จากก้อนมะเร็งที่ถูกรวบรวมในการศึกษาของทั้งโปรตอนและโฟตอนเป็นระยะ T4 ถึงร้อยละ 70-100 อย่างไรก็ตามมีการศึกษาโดย Nishimura และคณะ [14] ที่พบว่าผลข้างเคียงระยะยาวระดับ 3 ขึ้นไปที่สมองหรือเส้นประสาทตานั้นเกิดเฉพาะในผู้ป่วยที่มีตัวโรคตั้งต้นลุกลามไปสมองหรือเส้นประสาทตาแล้วเท่านั้น แสดงให้เห็นถึงความสามารถของโปรตอนในการลดรังสีปริมาณสูงไปยังอวัยวะที่ไม่เกี่ยวข้องกับตัวโรคได้

Squamous cell carcinoma

การศึกษาผลการฉายรังสีด้วยโปรตอนตามหลังการผ่าตัดทำโดยคณะผู้วิจัยจาก Massachusetts General Hospital [15] ศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งโพรงจมูกและไซนัสระยะที่ 3-4 ชนิด squamous cell carcinoma จำนวน 54 คน ที่ได้รับการรักษาด้วยโปรตอน โดยผู้ป่วยร้อยละ 63 มีระยะตัวโรคตั้งต้น T4b, ร้อยละ 69 ของผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดก่อนการฉายรังสี แต่มีเพียงร้อยละ 33 ของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดที่แพทย์สามารถตัดก้อนออกหมด (gross total resection) ค่ามัธยฐานปริมาณรังสีคือ 72.8 เกรย์ RBE (relative biological effectiveness) ผู้ป่วยร้อยละ 74 ได้รับการฉายรังสีบริเวณต่อมน้ำเหลืองที่คอ และร้อยละ 44 ได้รับรังสีเคมีบำบัดร่วมกัน ภายหลังการตรวจติดตามเป็นเวลาเกือบ 7 ปี พบว่าอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่และอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีคิดเป็นร้อยละ 80 และ 47 ตามลำดับ ผู้ป่วยที่ยังสูบบุหรี่เป็นปัจจัยเสี่ยงของการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ไม่ดี ส่วนการผ่าตัดแบบตัดออกหมดและสภาวะของผู้ป่วยระดับดี (Karnofsky performance status > 80) สัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตที่มากกว่า ผู้วิจัยไม่พบผลข้างเคียงระดับ 3-5 ของการมองเห็นและ/หรือระบบสมอง แม้การฉายรังสีจะมุ่งเน้นการให้ปริมาณรังสีครอบคลุมก้อนมะเร็งโดยไม่หลบเส้นประสาทตาก็ตาม

สำหรับการฉายรังสีอย่างเดียว (definite radiation) นั้นมีข้อมูลจากการศึกษาแบบย้อนหลังจากประเทศญี่ปุ่นโดย Toyomasu และคณะ [16] ทำในผู้ป่วยมะเร็งโพรงไซนัสชนิด squamous cell carcinoma จำนวน 59 คน ที่ไม่ได้รับการผ่าตัดและไม่ได้รับยาเคมีบำบัด ร้อยละ 70 มีโรคตั้งต้นระยะ T4 การฉายรังสีใช้โปรตอนร้อยละ 67 และคาร์บอนร้อยละ 36 โดยปริมาณรังสีที่ใช้สำหรับโปรตอนอยู่ระหว่าง 65-70.2 เกรย์ RBE ใน 26-28 ครั้ง และผู้ป่วยทั้งหมดไม่ได้รับการฉายรังสีที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอ ภายหลังการตรวจติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 30 เดือนพบว่าอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่และอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีคิดเป็นร้อยละ 50.4 และ 41.6 ผู้ป่วย 24 คน เกิดการกำเริบของโรคบริเวณก้อนมะเร็งตั้งต้น (local recurrence) และผู้ป่วย 7 คนเกิดการกำเริบของโรคที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอ (regional recurrence)

งานวิจัยแบบไปข้างหน้า (prospective study) เพียง 1 งานวิจัยที่ศึกษาการให้รังสีเคมีบำบัดร่วมกัน (concurrent chemoradiation) และมีผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นมะเร็งชนิด squamous cell carcinoma ทำในประเทศญี่ปุ่นโดย Nakamura และคณะ [11] ให้การรักษาผู้ป่วยมะเร็งโพรงไซนัส maxillary จำนวน 26 คน โดยการฉายรังสีโปรตอนด้วยค่ามัธยฐาน 70.6 เกรย์ RBE ใน 32 ครั้ง ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด cisplatin ผ่านทางสายสวนเข้าหลอดเลือดแดง superficial temporal artery 50 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร สัปดาห์ละ 1 ครั้งเป็นจำนวน 6 รอบ พบว่าอัตราการรอดชีวิต

ที่ 3 ปีของผู้ป่วยทั้งหมดและผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งชนิด squamous cell carcinoma คิดเป็นร้อยละ 57 และ 67 ตามลำดับ ผู้ป่วยร้อยละ 96 เกิดภาวะผิวหนังอักเสบและช่องปากอักเสบ (mucositis) โดยทั้ง 2 ภาวะเกิดในระดับ 2 ส่วนผลข้างเคียงระยะยาวระดับ 3-4 พบในผู้ป่วย 4 คน ประกอบด้วยผลข้างเคียงระบบตา 3 คน และภาวะกระดูกตาย (osteonecrosis) 1 คน

Mucosal melanoma

ข้อมูลจากการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วย 1368 คน พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีของผู้ป่วยมะเร็ง mucosal melanoma บริเวณศีรษะและลำคอ ที่ได้รับการผ่าตัดตามหลังด้วยการฉายรังสีคิดเป็นร้อยละ 27 แต่ลดลงเหลือเพียงร้อยละ 8 หากได้รับการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว [17] เนื่องจากมักพบการกระจายของโรคไปตำแหน่งอื่น ๆ (distant metastasis) ทำให้ผลการรักษายังไม่ดีเท่าที่ควร Zenda และคณะ [18] ได้ทำการศึกษานำร่อง (pilot study) ในผู้ป่วย mucosal melanoma จำนวน 14 คน โดยใช้การรักษาด้วยโปรตอนเพียงอย่างเดียวด้วยปริมาณรังสี 60 เกรย์ RBE ใน 15 ครั้ง ฉายรังสี 3 ครั้งต่อสัปดาห์ พบว่าอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 1 ปีคิดเป็นร้อยละ 75 และอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปีคิดเป็นร้อยละ 58 ซึ่งเทียบได้กับการรักษาด้วยการผ่าตัดตามหลังด้วยการฉายรังสี คณะผู้วิจัยจึงทำงานวิจัยต่อมาเป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้าระยะที่ 2 [19] เพื่อวิเคราะห์อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 1 ปี ในผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีด้วยโปรตอนโดยใช้ปริมาณรังสีเท่ากับในการศึกษานำร่องข้างต้น จากการเก็บข้อมูลตั้งแต่ปี 2008-2012 ได้จำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้น 32 คน พบว่าอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 1 ปีคิดเป็นร้อยละ 75.8 และอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปีคิดเป็นร้อยละ 46 อย่างไรก็ตามสาเหตุหลักของการเสียชีวิตเกิดจากแพร่กระจายของโรคมะเร็งไปตำแหน่งอื่น ผลข้างเคียงระยะเฉียบพลันที่พบบ่อยที่สุดคือผิวหนังอักเสบระดับ 3 พบได้ร้อยละ 13 แต่ไม่พบผลข้างเคียงระยะยาวระดับ 3 ขึ้นไปในผู้ป่วยกลุ่มนี้ จากงานวิจัยชิ้นนี้แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของการใช้โปรตอนในการควบคุมโรคเฉพาะที่ในมะเร็ง mucosal melanoma บริเวณศีรษะและลำคอ

Adenoid cystic carcinoma

มะเร็งชนิด adenoid cystic carcinoma บริเวณศีรษะและลำคอคิดเป็นร้อยละ 10 ของมะเร็งศีรษะและลำคอทั้งหมด โดยมักเกิดที่ต่อมน้ำลายและบริเวณโพรงจมูกและไซนัส ซึ่งพบได้บ่อยที่ maxillary sinus, โพรงจมูก และ ethmoid sinus ตามลำดับ [20] การรักษาหลักคือการผ่าตัดตามด้วยการฉายรังสี แต่ด้วยตำแหน่งของก้อนที่มักอยู่ชิดฐานสมอง (skull base) ทำให้ผ่าตัดออกหมดได้ยากและมักมีการลุกลามเฉพาะที่บริเวณฐานสมอง ทำให้การฉายรังสีด้วยปริมาณสูงถึง 70 เกรย์หรือมากกว่าทำได้ยากหากใช้รังสีโฟตอน มีการศึกษาแบบย้อนหลังโดย Linton และคณะ [21] ศึกษาผู้ป่วยมะเร็งชนิด adenoid cystic carcinoma จำนวน 26 คน โดยมีถึง 20 จาก 26 คน (ร้อยละ 77) มีการลุกลามของโรคไปที่ฐานสมองและได้รับการผ่าตัดแบบเอาออกไม่หมด (R1-R2 resection) การฉายรังสีใช้โปรตอน 72 เกรย์ RBE พบว่าอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 2 ปีคิดเป็นร้อยละ 93 สอดคล้องกับผลการศึกษาแบบย้อนหลังจาก Pommier และคณะ [22] ซึ่งฉายรังสีโปรตอนปริมาณ 75.9 เกรย์ RBE ในผู้ป่วย adenoid cystic carcinoma จำนวน 23 คน ที่มีการลุกลามไปที่ฐานสมองโดยร้อยละ 80 ของผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดแบบเอาออกไม่หมดหรือได้รับการตัดชิ้นเนื้อไปตรวจเท่านั้น พบว่าอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่, อัตราการปลอดโรคและอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี คิดเป็นร้อยละ 93, 56 และ 77 ตามลำดับ ซึ่งเป็นอัตราการควบคุมโรคที่มากกว่าผลการศึกษาในอดีตในกลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีโฟตอนอย่างเดียว (ร้อยละ 22-39 ที่ 5 ปี) หรือแม้แต่กลุ่มที่ได้รับทั้งการผ่าตัดและการฉายรังสีร่วมกันก็ตาม (ร้อยละ 44-80 ที่ 5 ปี) นอกจากนี้ มีการศึกษาที่แสดงถึงประสิทธิภาพในการควบคุมโรคเฉพาะที่และไม่เพิ่มผลข้างเคียงระดับรุนแรงจากการฉายรังสีโปรตอนด้วยเทคนิค intensity modulated proton therapy หรือ IMPT ตามหลังการผ่าตัดอีกด้วย [23] กล่าวโดยสรุปคือ โปรตอนให้การควบคุมโรคเฉพาะที่ในมะเร็งชนิด adenoid cystic carcinoma ได้ดีแม้ในผู้ป่วยที่ผ่าตัดออกไม่หมด

Bhattasali และคณะ [24] ได้ศึกษาการให้ยาเคมีบำบัด cisplatin ควบคู่ระหว่างฉายรังสีโปรตอนในผู้ป่วยมะเร็งชนิด adenoid cystic carcinoma ที่ผ่าตัดไม่ได้จำนวน 9 คน พบว่าผู้ป่วย 4 คน ตอบสนองแบบยุบหมด (complete response) และอีก 4 คน ตอบสนองแบบคงที่ (stable disease) อย่างไรก็ตามรายงานฉบับนี้ไม่ระบุปริมาณรังสีและเคมีที่ใช้

Sinonasal undifferentiated carcinoma (SNUC) และ neuroendocrine neoplasm

โพรงจมูกเป็นบริเวณที่พบการกำเนิดมะเร็งชนิด SNUC ได้บ่อยกว่าบริเวณไซนัสต่าง ๆ ผู้ป่วยมักมาด้วยโรคลุกลามเฉพาะที่ไปที่ตาหรือเส้นประสาทตา มักมีระยะของโรค T4 และมีโอกาสแพร่กระจายสูง ร้อยละ 10-30 ของผู้ป่วยมีการกระจายของต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอตั้งแต่เริ่มได้รับการวินิจฉัยโรค [25] มีรายงานจาก Mayo clinic ในผู้ป่วย 40 คน ระหว่างปี 1990-2014 พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบผสมผสาน (multimodality approach) ประกอบด้วยการผ่าตัด การให้เคมีบำบัด และการฉายรังสี มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีอย่างใดอย่างหนึ่ง โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับรังสีมากกว่า 60 เกรย์ และ/หรือผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีแบบ IMRT [26] สอดคล้องกับผลการศึกษาโดย Al-Mamgani และคณะจาก Erasmus MC cancer center ซึ่งพบว่าการให้การรักษาแบบผสมผสานอย่างน้อย 2 วิธีช่วยเพิ่มการควบคุมโรค และการใช้ IMRT ช่วยลดผลข้างเคียงระยะยาวของเส้นประสาทตา [25] จากทั้ง 2 รายงานนี้อาจอนุมานได้ว่ารังสีโปรตอนก็น่าจะช่วยอำนวยให้การฉายรังสีบริเวณนี้ง่ายขึ้น ทั้งในแง่การเพิ่มปริมาณรังสีในก้อนมะเร็งและช่วยหลบอวัยวะสำคัญ ในปัจจุบันยังไม่การลำดับที่แน่ชัดว่าควรเริ่มต้นการรักษาด้วยวิธีใดก่อนหลังเพื่อประสิทธิผลที่ดีที่สุดในการรักษา ล่าสุดในปี 2017 มีบทคัดย่อของการศึกษาย้อนหลังจาก Massachusetts General Hospital [27] ในผู้ป่วยจำนวน 15 คน ที่มีเซลล์มะเร็งชนิด SNUC และได้รับการรักษาแบบผสมผสาน โดยได้รับยาเคมีบำบัดนำ ตามด้วยรังสีเคมีบำบัด (induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiation) ร้อยละ 47 หรือได้รับรังสีเคมีบำบัดอย่างเดียว (chemoradiation) ร้อยละ 53 การฉายรังสีใช้โปรตอนปริมาณ 70 เกรย์ RBE บริเวณก้อนมะเร็งและคอส่วนบน และใช้รังสีโฟตอนหากต้องฉายบริเวณลำคอส่วนล่าง พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดนำเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รังสีเคมีบำบัดอย่างเดียว มีอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปีร้อยละ 100 เทียบกับ 58 อัตราการปลอดการแพร่กระจายที่ 2 ปีร้อยละ 83 เทียบกับ 31 และอัตราการปลอดโรคที่ 2 ปีร้อยละ 100 เทียบกับ 58 ซึ่งทั้งหมดแตกต่างอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ รวมถึงให้การควบคุมโรคเฉพาะที่ที่มากกว่า

การรักษาแบบผสมผสานโดยให้ยาเคมีบำบัดนำตามด้วยรังสีโปรตอนโดยไม่ต้องผ่าตัด ยังให้ผลการรักษาที่ดีในผู้ป่วยมะเร็งชนิด neuroendocrine neoplasm ซึ่งประกอบด้วยเซลล์มะเร็งที่กำเนิดจาก neuroectoderm หรือ epithelium แบ่งเป็น 2 ชนิดคือ olfactory neuroblastoma (ONB) และ neuroendocrine carcinoma (NEC) ซึ่งพบได้ร้อยละ 2-3 และร้อยละ 5 ตามลำดับในมะเร็งบริเวณโพรงจมูกและไซนัส [28] จากการศึกษาแบบไปข้างหน้าโดย Fitzek และคณะ ให้การรักษาผู้ป่วยมะเร็งชนิด ONB หรือ NEC จำนวน 19 คน ระหว่างปี 1992-1998 ผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในระยะ Kadish C กล่าวคืออยู่ในระยะลุกลามเฉพาะที่ โดยให้ยาเคมีบำบัด cisplatin และ etoposide นำ 2 รอบแล้วประเมินการตอบสนอง หากตอบสนองดีจะได้รับการฉายรังสีผสมระหว่างโฟตอน 1.8 เกรย์ วันละ 1 ครั้งและฉายโปรตอนเสริม 1.5-1.6 เกรย์ RBE วันละ 1 ครั้ง โดยฉายในวันเดียวกับโฟตอนแต่ห่างกันอย่างน้อย 7 ชั่วโมง ผลรวมปริมาณรังสีที่ก้อนมะเร็งปฐมภูมิได้รับคือ 69.2 เกรย์ RBE ใน 40 ครั้ง การผ่าตัดตามด้วยการฉายรังสี (post-operative photon/proton) จะสงวนไว้สำหรับผู้ป่วยที่ตอบสนองไม่ดีต่อยาเคมีบำบัด โดยผู้ป่วยทั้งหมดจะได้รับยาเคมีบำบัด cisplatin และ etoposide เสริมต่ออีก 2 รอบ ผลการรักษาพบว่าผู้ป่วย 13 จาก 19 รายให้การตอบสนองทางรังสีวินิจฉัยต่อยาเคมีบำบัดนำ โดย 3 รายตอบสนองแบบยุบหมด (complete response) และ 10 รายตอบสนองแบบยุบบางส่วน (partial response) ไม่มีผลข้างเคียงระบบโลหิตระดับ 4-5 เกิดขึ้นระหว่างให้ยาเคมี นอกจากนี้ยังให้การควบคุมโรคเฉพาะที่และอัตราการรอดชีวิตที่ดี คิดเป็นร้อยละ 88 และ 74 ที่ 5 ปีตามลำดับ อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วย 2 รายมีภาวะเนื้อเยื่อบริเวณคอตาย (soft tissue necrosis) และ/หรือกระดูกตาย และ 1 ใน 2 รายนี้ได้รับการผ่าตัดรักษาภาวะน้ำในไขสันหลังรั่ว [29, 30] Nakamura และคณะ [31] รายงานผลการศึกษาแบบย้อนหลังในการฉายรังสีโปรตอนอย่างเดียว 65 เกรย์ RBE ใน 26 ครั้ง โดยไม่ทำการผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งชนิด ONB จำนวน 42 ราย ซึ่งให้ผลการรักษาที่ดีและผลข้างเคียงจากรังสีน้อย โดยเฉพาะผู้ป่วยระยะ Kadish A ได้อัตราการปลอดโรคและอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีคิดเป็นร้อยละ 100 และ 80 ตามลำดับ

มะเร็งคอหอยหลังโพรงจมูก (Nasopharyngeal cancer)

มะเร็งคอหอยหลังโพรงจมูกมีผลการรักษาที่ดีด้วยการให้รังสีเคมีบำบัดควบคู่กัน โดยอัตราปลอดความก้าวหน้าของโรค

(disease free survival) ที่ 5 ปีคิดเป็นร้อยละ 60-70 อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 5 ปีร้อยละ 70-80 และอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีร้อยละ 70-80 [32-35] เพราะฉะนั้นผู้ป่วยซึ่งมีอัตราการรอดชีวิตสูงจึงมีโอกาสที่จะประสบผลข้างเคียงระยะยาวจากการฉายรังสี เช่น ภาวะน้ำลายแห้ง (xerostomia) เนื้อสมองหรือก้านสมองตาย (brain or brainstem necrosis) การบาดเจ็บต่อเส้นประสาทตา การได้ยินบกพร่อง ภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ การเกิดพังผืดบริเวณคอ (neck fibrosis) เป็นต้น ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีว่าเทคนิคการฉายรังสีปรับความเข้ม (IMRT) เมื่อเปรียบเทียบกับการฉายรังสีแบบสองมิติสามารถลดปริมาณรังสีไปสู่อวัยวะข้างเคียงและนำไปสู่การลดผลข้างเคียงได้ มีการศึกษาเปรียบเทียบการวางแผนการฉายรังสีด้วยโปรตอนและโฟตอนในการรักษามะเร็งคอหอยหลังโพรงจมูก พบว่าโปรตอนสามารถลดปริมาณรังสีบริเวณหูชั้นใน ลิ้น กราม กล่องเสียง ช่องปาก เส้นประสาทตา ไขสันหลังได้อย่างมีนัยยะสำคัญ [36] รวมทั้งจากการศึกษาทางคลินิกสามารถลดอัตราการใส่สายให้อาหาร (gastrostomy tube) ได้อย่างมีนัยยะสำคัญเทียบกับการฉายรังสีด้วย IMRT [37] Chan และคณะ [38] ได้ทำการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งคอหอยหลังโพรงจมูกระยะ T4 พบว่าได้ผลการควบคุมโรคและอัตราการรอดชีวิตที่ดี คณะผู้วิจัยจึงได้เริ่มต้นการศึกษาแบบไปข้างหน้าระยะที่ 2 [39] เพื่อศึกษาการใช้รังสีโปรตอนควบคู่กับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยระยะที่ 3-4 จำนวน 23 คน ระหว่างปี 2006-2011 โดยใช้รังสีโปรตอน 70 เกรย์ RBE ใน 35 ครั้งควบคู่กับยาเคมีบำบัดระหว่างและตามหลังฉายรังสีตามงานวิจัยของ Al sarraf และคณะ เมื่อตรวจติดตามเป็นระยะเวลา 2 ปีพบว่าอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่และอัตราการรอดชีวิตคิดเป็นร้อยละ 100 แต่มีผู้ป่วย 2 คน มีการกำเริบของโรคบริเวณอวัยวะอื่น (recurrence at distant site) โดยมีผลข้างเคียงระยะเฉียบพลันและระยะยาวค่อนข้างน้อย และไม่เกิดภาวะน้ำลายแห้งระดับ 3 เลย ผู้ป่วยร้อยละ 48 ใส่สายให้อาหารระหว่างฉายรังสีแต่เกือบทั้งหมดสามารถนำสายออกได้ที่ 6 เดือนหลังการรักษา นอกจากนี้รายงานเพิ่มเติมจากผู้ป่วยกลุ่มเดียวกันพบว่าภาวะการกลืนผิดปกติที่วัดผลได้ (objective swallowing dysfunction) เกิดขึ้นน้อยกว่าที่รายงานจากงานวิจัยในอดีต [40]

มะเร็งคอหอยหลังโพรงจมูกมีโอกาสเกิดในผู้ป่วยกลุ่มเด็กและวัยรุ่น ซึ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่น่าจะได้ประโยชน์จากการฉายรังสีโปรตอนโดยหวังลดผลข้างเคียงระยะยาว ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับการฉายรังสีโปรตอนในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคมะเร็งคอหอยหลังโพรงจมูก มีเพียง 1 รายงานผู้ป่วย (case report) โดย Oshiro และคณะ [41] ซึ่งให้ยาเคมีบำบัดนำก่อนการฉายรังสีโปรตอน พบว่าไม่เกิดภาวะน้ำลายแห้งและไม่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคภายหลังการติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 4 และ 6 ปีตามลำดับ

งานวิจัยเกี่ยวกับการฉายรังสีด้วยโปรตอนในโรคมะเร็งคอหอยหลังโพรงจมูกเกิดขึ้นค่อนข้างน้อย เทียบกับปริมาณงานวิจัยที่เกี่ยวกับโรคมะเร็งศีรษะและลำคออื่น ๆ ซึ่งอาจเกิดจากอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งคอหอยหลังโพรงจมูกในชาวตะวันตกค่อนข้างน้อยเทียบกับในชาวเอเชีย เพราะฉะนั้นการศึกษาจากสถาบันและโรงพยาบาลต่าง ๆ ในทวีปเอเชียจึงมีความจำเป็น เพื่อศึกษาและพิสูจน์ประสิทธิภาพของการใช้โปรตอนในการรักษาโรคมะเร็งคอหอยหลังโพรงจมูกต่อไป

มะเร็งคอหอยส่วนปาก (Oropharyngeal cancer)

การรักษาด้วยรังสีในโรคมะเร็งคอหอยส่วนปาก มีบทบาทในโรคมะเร็งที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ โรคมะเร็งลุกลามเฉพาะที่และฉายรังสีตามหลังการผ่าตัดในโรคลุกลามเฉพาะที่ และ/หรือมีปัจจัยเสี่ยงการกลับเป็นซ้ำจากผลทางพยาธิวิทยาจากการผ่าตัด มีการศึกษาทางรังสีคณิต (dosimetric study) แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของการฉายรังสีโปรตอนแบบ IMPT ในการลดค่าเฉลี่ยปริมาณรังสีไปยังอวัยวะข้างเคียง เช่น ช่องปาก เพดานปาก กราม หลอดอาหาร รวมถึงศูนย์ควบคุมการอาเจียนในสมอง เมื่อเทียบกับแผนการรักษาในผู้ป่วย คนเดียวกันที่ใช้การฉายรังสีโฟตอนแบบ IMRT [42-44] โดยจะกล่าวถึงรายละเอียดของปริมาณรังสีต่ออวัยวะและผลข้างเคียงบางส่วน ดังนี้

ภาวะกระดูกตาย (osteonecrosis, ORN)

ปริมาตรของกระดูกกรามที่ได้รับรังสี 50 (V50) และ 60 เกรย์ (V60) เป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด ORN ในผู้ป่วยมะเร็งคอหอยส่วนปากที่ได้รับการฉายรังสีแบบ IMRT [45] โดยมีอัตราการเกิด ORN 7% ใน 3 ปี ซึ่งจากการศึกษาแบบย้อนกลับในผู้ป่วย 534 คน ที่ได้รับ IMRT และผู้ป่วย 50 คน ที่ได้รับ IMPT พบว่าการใช้อนุภาคโปรตอนสามารถลด V50 และ V60 ได้อย่างมีนัยยะสำคัญ (V50 = 34 vs 17%, V60 = 18 vs 7%) รวมทั้งลดค่าเฉลี่ยปริมาณรังสีของกระดูกกราม (Mean dose 41.2 vs 25.6 Gy, p<0.001) นอกจากนี้อัตรา

การเกิด ORN ที่ 3 ปีในผู้ป่วยที่ได้รับ IMPT คิดเป็น 2% เทียบกับ 7.7% ในผู้ป่วยที่ได้รับ IMRT [46]

การใส่สายให้อาหาร (feeding tube)

การใส่สายให้อาหาร อาจนับได้ว่าเป็นผลลัพธ์ทางอ้อม (surrogate outcome) ที่บ่งบอกถึงภาวะกลืนผิดปกติ (swallowing dysfunction) ระดับ 3 มีการศึกษาการทดลองวางแผนฉายรังสี (comparative treatment planning) ในผู้ป่วยมะเร็งคอหอยส่วนปาก โดยวิธี IMRT และ IMPT ด้วยจำนวนทิศทางลำรังสีต่าง ๆ กันหลายแบบ แต่ให้ปริมาณรังสีที่เป็นมาตรฐานคือ 70 และ 54 เกรย์ RBE ไปยังก้อนมะเร็งปฐมภูมิและบริเวณคอทั้ง 2 ข้างตามลำดับ เพื่อศึกษาค่าเฉลี่ยปริมาณรังสีต่ออวัยวะที่มีผลต่อการกลืน (swallowing organs at risk, SWOARs) และนำค่าที่ได้คำนวณในสมการความน่าจะเป็นของการเกิดผลข้างเคียงจากรังสี (normal tissue complication probability, NTCP) พบว่าการใช้ IMPT ลดค่าเฉลี่ยปริมาณรังสีของ SWOARs ได้ นอกจากนี้จากการคำนวณ NTCP ยังลดโอกาสเกิดภาวะกลืนผิดปกติระดับ 2-4 ที่ประเมินโดยแพทย์ลงร้อยละ 17.2 เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ IMRT [43]

ผลการศึกษาทางคลินิกแบบย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งคอหอยส่วนปากที่ได้รับการฉายรังสี IMPT เปรียบเทียบแบบจับคู่กับผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสี IMRT พบว่าอัตราการใส่สายให้อาหารใน IMPT คิดเป็นร้อยละ 19 เทียบกับ IMRT คิดเป็นร้อยละ 46 [47] นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาแบบไปข้างหน้าจาก MD Anderson Cancer Center แสดงให้เห็นถึงอัตราการใส่สายให้อาหารที่น้อยลงในผู้ป่วยโรคมะเร็งคอหอยส่วนปาก จำนวน 50 คน ที่ได้รับการฉายรังสีแบบ IMPT โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในระยะที่ 3-4 (98%) และส่วนใหญ่เป็นมะเร็งบริเวณต่อมทอนซิล (54%) ค่ามัธยฐานปริมาณรังสีที่ก้อนมะเร็งคือ 70 เกรย์ ส่วนบริเวณต่อมน้ำเหลืองที่คอได้รับรังสี 54 – 63 เกรย์ (RBE) ผู้ป่วยร้อยละ 80 ได้รับการฉายรังสีที่คอ 2 ข้าง และผู้ป่วย 1 คน ได้รับการฉายรังสีตามหลังการผ่าตัด ผลการวิจัยพบว่าผู้ป่วย 12 คน (ร้อยละ 24) ต้องได้รับการใส่สายให้อาหารในระหว่างการฉายรังสี [48] ซึ่งน้อยกว่าอัตราจากรายงานก่อน ๆ ของการฉายรังสีแบบ IMRT ซึ่งพบได้ร้อยละ 47 [49]

ภาวะน้ำลายแห้ง (xerostomia)

ภาวะน้ำลายแห้งเป็นหนึ่งในผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุดระหว่างและภายหลังการฉายรังสี และมีผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในระยะยาว ผลการศึกษาทางรังสีคณิตหลายรายงานแสดงให้เห็นว่าโปรตอนสามารถลดปริมาณรังสีไปสู่ต่อมน้ำลายข้างกกหูข้างเดียวกันในการฉายรังสีที่คอ 2 ข้าง [43] และลดปริมาณรังสีไปยังต่อมน้ำลายข้างกกหูฝั่งตรงข้ามและต่อมน้ำลายใต้คางในการฉายรังสีที่คอข้างเดียว [50] ซึ่งเป็นที่น่าคาดหวังว่าจะนำไปสู่การลดผลข้างเคียงที่วัดผลได้ในระดับคลินิก อย่างไรก็ตามรายงานการศึกษาโดย Sio และคณะ พบว่าภาวะน้ำลายแห้งที่ผู้ป่วยมะเร็งคอหอยส่วนปากประเมินด้วยตนเอง (patient reported toxicity) โดยใช้แบบสอบถาม MD Anderson Symptom Inventory for Head and Neck Cancer (MDASI-HN)ไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีด้วยโปรตอนและโฟตอน จากการเก็บข้อมูลไปข้างหน้าในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับ IMPT 35 คน และ IMRT 46 คน [51] แต่พบว่า IMPT สามารถลดปัญหาด้านการรับรส การกลืน และความอยากอาหาร มีผู้ตั้งข้อสังเกตว่ากลุ่มตัวอย่างที่ได้ IMPT ในการศึกษาโดย Sio และคณะมีระยะก้อนมะเร็งปฐมภูมิ (T stage) และระยะต่อมน้ำเหลือง (N Stage) ที่น้อยกว่ากลุ่ม IMRT แต่กลับมีจำนวนผู้ป่วยมากกว่าที่ได้เคมีบำบัดนำก่อนฉายรังสี ซึ่งเคมีบำบัดนำนี้กระทบกับผลคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโดยตรง จึงอาจมีผลกับการประเมินโดยใช้แบบสอบถามได้ [52]

อัตราการรอดชีวิตและอัตราการควบคุมโรค

แม้จะมีผลการศึกษามากมายว่าอนุภาคโปรตอนสามารถลดผลข้างเคียงจากการฉายรังสีได้ อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาแบบ randomized ที่แสดงให้เห็นว่าการฉายรังสีด้วยอนุภาคโปรตอนมีอัตราการรอดชีวิตและ/หรืออัตราการควบคุมโรคที่มากกว่าการฉายรังสีด้วยโฟตอน แต่การศึกษาแบบไปข้างหน้าของ MD Anderson Cancer Center [48] ในผู้ป่วยมะเร็งคอหอยส่วนปาก 50 คน ที่ฉายรังสีแบบ IMPT รายงานอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปีคิดเป็นร้อยละ 94.5% และอัตราการควบคุมโรคที่ 2 ปีคิดเป็นร้อยละ 88.6% ซึ่งเป็นอัตราที่เทียบเคียงได้กับผลการรักษาด้วย IMRT [49]

มะเร็งต่อมน้ำลายและมะเร็งผิวหนัง (Salivary gland and skin cancers)

มะเร็งต่อมน้ำลายและมะเร็งผิวหนังระยะลุกลามเฉพาะที่ เป็นมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอที่มีโอกาสได้รับการฉายรังสีบริเวณคอข้างเดียวหรือ unilateral neck irradiation ต่างจากมะเร็งศีรษะและลำคออื่น ๆ ที่ส่วนใหญ่ได้รับการฉายรังสีที่คอทั้ง 2 ข้าง มี 2 งานวิจัยทางรังสีคณิตศึกษาปริมาณรังสีที่อวัยวะข้างเคียงได้รับจากการฉายรังสีที่คอข้างเดียวด้วยโปรตอนเปรียบเทียบกับโฟตอน [50, 53] พบว่าค่าเฉลี่ยปริมาณรังสีของต่อมน้ำลายข้างกกหูฝั่งตรงข้าม (contralateral parotid gland) ต่อมน้ำลายใต้คางทั้งสองฝั่ง (ipsilateral and contralateral submandibular gland) รวมทั้งช่องปาก (oral cavity) ลดลงอย่างมีนัยยะสำคัญเมื่อวางแผนการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอน ค่าเฉลี่ยของอวัยวะอื่น ๆ และเทคนิคที่ใช้ดังสรุปในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 งานวิจัยในมะเร็งต่อมน้ำลายและมะเร็งผิวหนังบริเวณศีรษะและลำคอ

งานวิจัย	Swisher-McClure et al. [53]		Kandula et al. [50]		Romesser et al. [54]	
รูปแบบงานวิจัย	Retrospective, dosimetric		Retrospective, dosimetric		Retrospective, phase I	
จำนวนผู้ป่วย (คน)	8		5		41	
โรค	Parotid cancer		Skin, tonsil, buccal mucosa cancer		Salivary gland and squamous cell cancer of skin	
การรักษา	5 pt definite, 3 pt PORT		2 pt definite, 3 pt PORT		Definite or PORT; 11 pt CCRT (7 pt in IMRT, 4 pt in PBS)	
ปริมาณรังสี (เกรย์, Gy)	60 Gy RBE		Definite 66/60/54 Gy RBE in 30 Fx; PORT 60-66/57/54 Gy RBE in 30 Fx		70/60-66/45-54 Gy RBE	
เทคนิคการฉายรังสี	5-filed IMRT vs PBS; 3 pt received ipsilateral neck RT		7-field IMRT vs SSPB (2-3 beams); all pt received ipsilateral neck RT		4-to-6-field IMRT vs PBS (2-4 fields); 26 pt received ipsilateral neck RT	
ผลการศึกษา*	**IMRT**	**Proton**	**IMRT**	**Proton**	**IMRT**	**Proton**
Mean dose (Gy)						
Temporal lobe	9.6	2.9	-	-	-	-
Oral cavity	13.5	0.6	17.6	4.6	20.6	0.9
Contralat PG	4.6	0	5.3	0.5	1.7	0
Ipsilat SMG	38.9	16.6	-	-	-	-
Contralat SMG	5.3	0	6.4	0	4.1	0
Dmax (Gy)						
Brainstem	30.9	7.1	34.2	13.8	36.3	1.9
Spinal cord	-	-	36.9	20.4	29.7	0.6
Others	V50 mandible 12.8 vs 7.4 Gy		-	-	Grade 2-5 toxicities Dysgeusia 65.2 vs 5.6% Mucositis 52.2 vs 16.7% Nausea 56.5 vs 11.1% Dermatitis 73.9 vs 100%	

คำย่อ: *IMRT, Intensity modulated radiotherapy; PBS, pencil beam scanning; SSPB, spot scanning proton beam; RT, radiotherapy; CCRT, concurrent chemoradiation; PORT, post-operative radiotherapy; RBE, relative biological effectiveness; Fx, fraction(s); Contralat, contralateral; Ipsilat, ipsilateral; PG, parotid gland; SMG, submandibular gland; Pt, patients*

** ทุกผลการศึกษาดังแสดงในตารางแตกต่างอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ p-value <0.05*

การศึกษาแบบย้อนหลังจาก Memorial Sloan Kettering Cancer Center ศึกษาอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่และอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี รวมทั้งผลข้างเคียงระยะเฉียบพลันระหว่างฉายรังสีในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำลายจำนวน 41 คน ที่ฉายรังสีด้วยโปรตอน (18 คน) เปรียบเทียบกับการฉายรังสี IMRT (23 คน) ผู้ป่วย 37 คน ได้รับรังสีภายหลังการผ่าตัดและมีผู้ป่วย 26 คน ได้รับการฉายรังสีบริเวณคอข้างเดียวกัน โดยค่ามัธยฐานการตรวจติดตามเท่ากับ 8.7 เดือน พบว่าอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ (local control, LC) และอัตราการรอดชีวิต (overall survival, OS) ที่ 1 ปีของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน (LC 80 vs 95.5%, p-value 0.473; OS 83.3 vs 93.3%, p-value 0.083) การฉายรังสีด้วยโปรตอนเปรียบเทียบกับ IMRT มีอัตราการเกิดความผิดปกติของการรับรสระดับ 2 ขึ้นไปน้อยกว่า (5.6 vs 65.2%, p-value <0.001) และลดอัตราการเกิดเยื่อบุช่องปากอักเสบระดับ 2 ขึ้นไป (16.7 vs 52.2%, p-value 0.019) [54] จากผลการศึกษานี้นำไปสู่งานวิจัยแบบไปข้างหน้าระยะที่ 2 (phase II prospective study) ณ สถาบันเดียวกันเพื่อศึกษาเปรียบเทียบอัตราการเกิดเยื่อบุช่องปากอักเสบระดับ 2 ขึ้นไปในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำลาย มะเร็งผิวหนังชนิดสแควมัส (squamous cell) และเมลาโนมา (melanoma) ที่ฉายรังสีภายหลังการผ่าตัด (adjuvant radiation) โดยใช้โปรตอนเทียบกับ IMRT ปริมาณรังสี 60-66 เกรย์ โดยงานวิจัยนี้ยังอยู่ในระยะเก็บข้อมูล

Re-irradiation in head and neck cancers

การฉายรังสีในโรคมะเร็งศีรษะและลำคอระยะกำเริบเฉพาะที่ โดยเฉพาะการฉายรังสีซ้ำในผู้ป่วยที่เคยได้รับรังสีแล้วมักทำให้เกิดผลข้างเคียงรุนแรงซึ่งทำให้เสียคุณภาพชีวิตและอาจเป็นอันตรายต่อชีวิตได้ เช่น ภาวะก้านสมองหรือเนื้อสมองตาย เนื้อเยื่อบริเวณคอหรือกระดูกตาย การบาดเจ็บต่อเส้นเลือดบริเวณคอนำไปสู่ภาวะเลือดออกปริมาณมากจากเส้นเลือดแดง หรือ carotid blowout ได้ เป็นต้น ซึ่งจากวิเคราะห์ข้อมูลแบบ systematic review ในผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีซ้ำด้วยโฟตอนจำนวน 1,554 คน ที่ได้รับปริมาณรังสีเมื่อมีการฉายรังสีซ้ำมากกว่า 40 เกรย์พบว่ามีอัตราการเกิด carotid blowout โดยรวมร้อยละ 2.6 แต่หากเกิดภาวะนี้แล้วจะมีอัตราการตายสูงถึงร้อยละ 76 [55] Dale และคณะรายงานอัตราการเกิด carotid blowout ภายหลังการฉายรังสีซ้ำด้วยโปรตอนหรือคาร์บอนในผู้ป่วย 49 คน โดยผู้ป่วยร้อยละ 18 ได้รับการฉายรังสีซ้ำด้วยโปรตอน ค่ามัธยฐานปริมาณรังสีเท่ากับ 56 เกรย์ RBE พบว่าอัตราการเกิด carotid blowout อยู่ที่ร้อยละ 2.7 ที่ 1 ปี [56] ผู้วิจัยได้เก็บข้อมูลปริมาณรังสีรวมที่เส้นเลือดแดง carotid artery ได้รับจากการฉายรังสีทุกครั้ง แต่ยังไม่พบความสอดคล้องกับการเกิด carotid blowout ซึ่งควรจะมีการศึกษาต่อไป

งานวิจัยแบบ treatment comparative planning จากประเทศเยอรมันแสดงให้เห็นว่าการใช้โปรตอนสามารถลดปริมาณรังสีในอวัยวะข้างเคียงได้ โดย Eekers และคณะ [57] นำภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอระยะกำเริบเฉพาะที่จำนวน 25 คน มาทดลองวางแผนการฉายรังสีด้วยโฟตอนเทคนิค volumetric modulated arc therapy (VMAT), โปรตอน และคาร์บอน เพื่อเปรียบเทียบปริมาณรังสีที่ไปยังอวัยวะข้างเคียง พบว่าการใช้อนุภาคหนักสามารถลดปริมาณรังสีไปสู่ก้านสมอง ไขสันหลัง และช่องปากได้อย่างมีนัยยะสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ VMAT นอกจากนี้ยังสามารถลดปริมาณรังสีไปสู่ carotid artery ฝั่งตรงข้ามได้ถึงร้อยละ 85-100 อย่างไรก็ตามข้อมูลทางคลินิกยังมีความจำเป็นเพื่อพิสูจน์ว่าการลดลงของปริมาณรังสีนี้จะนำไปสู่การลดลงของผลข้างเคียงจากการฉายรังสีซ้ำหรือไม่ ตารางที่ 2 สรุปผลการศึกษาจาก 3 งานวิจัยแบบย้อนหลังและ 1 งานวิจัยแบบไปข้างหน้าในการฉายรังสีซ้ำบริเวณศีรษะและลำคอด้วยโปรตอน จะเห็นได้ว่ายังสามารถเกิดผลข้างเคียงรุนแรงระดับ 4-5 ได้ แต่มีผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยที่มีการควบคุมโรคที่ดีและมีการรอดชีวิตในระยะ 1-2 ปีหลังจากการฉายรังสีได้

การคัดเลือกผู้ป่วยและการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิภาพ

จากที่กล่าวมาทั้งหมดข้างต้น จะเห็นว่าหลักฐานหรืองานวิจัยทางคลินิกในโรคมะเร็งศีรษะและลำคอส่วนใหญ่เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังหรือมีจำนวนผู้ป่วยน้อย ซึ่งอาจไม่เพียงพอต่อการผลักดันการใช้โปรตอนให้เป็นการรักษามาตรฐานในมะเร็งศีรษะและลำคอทั่วไป การทำงานวิจัยทางคลินิกแบบสุ่มหรือ randomized controlled trial จึงมักจะให้ความกระจ่างและช่วยสนับสนุนผลการศึกษาแบบ retrospective หรือ dosimetric study ที่ผ่านมา อย่างไรก็ตามการทำงานวิจัยแบบ randomized controlled trial เปรียบเทียบระหว่างโปรตอนกับโฟตอนอาจเกิดขึ้นได้ยาก เนื่องจากมีหลักฐานทาง

ตารางที่ 2 งานวิจัยในมะเร็งศีรษะและลำคอที่ได้รับการฉายรังสีซ้ำด้วยโปรตอน

งานวิจัย	Romesser et al. [61]	McDonald et al. [62]	Phan et al.[63]	Hayashi et al. [64]
รูปแบบงานวิจัย	Retrospective	Retrospective	Retrospective	Prospective
ปีที่ทำงานวิจัย (ค.ศ.)	2011-2014	2004-2014	2011-2015	2009-2014
จำนวนผู้ป่วย (คน)	92	61	60	34
ระยะเวลาติดตามผล (เดือน)	12	15.2	13.6	25
ระยะเวลาหลังฉายรังสีครั้งแรก (median time to re-RT, เดือน)	34.4	23	47.1	N/A
โรค	85% OPC	32 pt SCCA	40 pt SCCA (15 pt OPC, 5 pt NPC)	80% SCCA 100% oral cavity
การรักษา	Salvage sx before RT 39%	Salvage sx before RT 47.5%, CRT 27.9%	Salvage sx before RT 58%, CRT 73%	No salvage sx, CRT with IA 100%
ปริมาณรังสี (เกรย์, Gy RBE)	60.6 Gy RBE	66-70.2 Gy RBE	66 Gy RBE	50
เทคนิคการฉายรังสี	PBT	Scanning PBT	PSPT 25% IMPT 75%	PBT
ผลการศึกษา	At 1 year	At 2 year	At 1 year	At 1, 2 year
LRC	75%	80.3%	68.4%	LC: 77%, 60%
DMFS	84%	61.7%	74.9%	-
OS	65.2%	32.7%	83.8%	62%, 42%
Grade 3-5 acute toxicities				
Mucositis	9.9%	2 pt	10%	32%
Dermatitis	-	3 pt	13%	29%
Dysphagia/feeding tube	9.1%	3 pt	10%	35%
Odynophagia	-	-	10%	-
Esophagitis	9.1%	-	-	-
Bone/soft tissue	-	-	-	-
Any grade 5	Bleeding 2 pt	CNS 1 pt	-	-
Grade 3-5 late toxicities				
Skin	8.7%	-	-	-
Bone/soft tissue	-	10 pt	2 pt	3%
CNS	-	3 pt	3%	-
Feeding tube	7.1%	-	10%	-
Any grade 5	-	CNS 1 pt, bone/soft tissue 1 pt	Bone 2 pt	-

คำย่อ: *RT, radiotherapy; PBT, proton beam therapy; IMPT, intensity modulated proton therapy; PSPT, passive scattering proton therapy; OPC, oropharyngeal cancer; NPC, nasopharyngeal cancer; RBE, relative biological effectiveness; LRC, locoregional control; LC, local control; DMFS, distant metastasis free survival; OS, overall survival; Sx, surgery; Pt, patient(s); Yr, year(s); SCCA, squamous cell carcinoma; CRT, concurrent chemoradiation; IA, intra-arterial chemotherapy; CNS, central nervous system*

คลินิกมากมายที่สนับสนุนว่าโปรตอนลดปริมาณรังสีต่ออวัยวะข้างเคียง รวมถึงบางการศึกษาพบว่าลดผลข้างเคียงในผู้ป่วยจริง แม้จะยังไม่มีหลักฐานแน่ชัดว่าโปรตอนช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตหรือเพิ่มการควบคุมโรค แต่การใช้รังสีโฟตอนซึ่งมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงมากกว่าในกลุ่มตัวอย่างก็อาจจะเป็นการออกแบบงานวิจัยที่ไม่เหมาะสมนักตามหลักจริยธรรม และเนื่องจากการขาดแคลนหลักฐานเชิงประจักษ์จาก randomized หรือ prospective trial นี้เอง จึงมีความพยายามในการคัดเลือกผู้ป่วยที่จะได้ประโยชน์สูงสุดจากการฉายรังสีด้วยโปรตอนโดยการใช้ model-based approach [58-60] กล่าวคือทำการวางแผนการฉายรังสีด้วยโฟตอนและโปรตอนในผู้ป่วยรายเดียวกัน แล้วนำค่าที่ได้จากการวางแผนไปคำนวณด้วยสมการความน่าจะเป็นของการเกิดผลข้างเคียงจากรังสีหรือ NTCP โดยมีการกำหนดค่าความแตกต่างของการฉายรังสีทั้ง 2 แบบไว้ล่วงหน้า หากโปรตอนมีความน่าจะเป็นที่จะลดผลข้างเคียงได้มากกว่าค่าที่ตั้งไว้ก็ควรเลือกใช้โปรตอน วิธีนี้เป็นการคัดเลือกผู้ป่วยที่จะได้ cost effectiveness จากการฉายรังสีด้วยโปรตอนซึ่งมีราคาสูงกว่าโฟตอน อย่างไรก็ตามข้อจำกัดของวิธีนี้คือสมการ NTCP สร้างขึ้นจากข้อมูลของการฉายรังสีด้วยโฟตอน และสมการยังไม่ครอบคลุมผลข้างเคียงครบทุกด้าน เช่น ไม่รวม patient reported toxicity

สรุป

การฉายรังสีด้วยโปรตอนในโรคมะเร็งศีรษะและลำคอสามารถลดปริมาณรังสีไปยังอวัยวะข้างเคียงที่สำคัญได้และสามารถลดผลข้างเคียงบางอย่างจากการฉายรังสีได้เมื่อเปรียบเทียบกับโฟตอน แต่ยังไม่มีงานวิจัยที่แสดงถึงการเพิ่มอัตราการควบคุมโรคและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย เพราะฉะนั้นควรเลือกใช้การฉายรังสีโปรตอนในผู้ป่วยที่เหมาะสม และควรมีการศึกษาแบบไปข้างหน้าในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอต่อไป ซึ่งงานวิจัยแบบไปข้างหน้าที่กำลังดำเนินอยู่ดังสรุปในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 งานวิจัยเกี่ยวกับโปรตอนในมะเร็งศีรษะและลำคอที่กำลังดำเนินอยู่ที่ลงทะเบียนใน www.clinicaltrials.gov ข้อมูล ณ วันที่ 19 กันยายน 2561

Study type	Intervention	Disease	Time frame	Center	Outcome(s) of interest
Prospective, observational	IMPT vs TORS	Low risk oropharyngeal SCCA	2016 – 2019, recruiting	MDACC	6-month objective functional outcome using digital wristband, PRO
Prospective, phase II single arm	Durvalumab plus Tremelimumab combined with PBT	Head and neck SCCA	2018-2020, recruiting	Samsung medical center	2-year response rate by RECIST 1.1
Prospective, observational	Proton therapy in head and neck malignancy	Head and neck malignancy	2012-2019, recruiting	MDACC	7-year overall survival
Prospective, phase II/III randomized	IMPT vs IMRT	Oropharyngeal SCCA	2013-2023, recruiting	MDACC, NCI, NIDCR, MGH	Late toxicity grade 3-5, 3-year PFS
Prospective, observational	Mucosal sparing PBT	Resected oropharyngeal cancer	2016-2020, recruiting	Mayo clinic	2-year LC

ตารางที่ 3 งานวิจัยเกี่ยวกับโปรตอนในมะเร็งศีรษะและลำคอที่กำลังดำเนินอยู่ที่ลงทะเบียนใน www.clinicaltrials.gov ข้อมูล ณ วันที่ 19 กันยายน 2561 (**ต่อ**)

Study type	Intervention	Disease	Time frame	Center	Outcome(s) of interest
Prospective, phase II single arm	Proton boost (Hadrontherapy) after IMRT	Locally advanced head and neck tumors	2012-2016, completed	CNAO National Cancer of Oncological Hadrontherapy, Italy	Local response, acute toxicity at 3 months
Prospective, phase II randomized	SBRT vs IMRT/ IMPT	Small inoperable head and neck tumors	2017-2022, recruiting	MDACC	Late toxicity grade 3-5 at 2 year
Prospective, phase II randomized	Proton vs photon	Unilateral head and neck cancer	2016-2021, recruiting	MSKCC, Mayo clinic	Acute toxicity grade 2-5
Prospective, observational	Proton/photon therapy	Cancers of nasal cavity and paranasal sinus	2006-2015, completed	University of Florida	Xerostomia grade 3-5
Prospective, phase II non-randomized	Proton vs IMRT	Locally advanced sinonasal cancers	2011-2018, active, not recruiting	MGH	2-year LC

คำย่อ: *IMPT, intensity modulated proton therapy; TORS, transoral robotic surgery; PBT, proton beam therapy; SCCA, squamous cell carcinoma; PRO, patient reported outcome; MDACC, MD Anderson Cancer Center; NCI, National Cancer Institute; NIDCR, National institute of dental and craniofacial research; MGH, Massachusetts General Hospital; MSKCC, Memorial Sloan Kettering Cancer Center; CNAO, Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica; PFS, progression free survival; LC, local control*

เอกสารอ้างอิง

1. Jakobi A, Stutzer K, Bandurska-Luque A, Lock S, Haase R, Wack LJ, et al. NTCP reduction for advanced head and neck cancer patients using proton therapy for complete or sequential boost treatment versus photon therapy. Acta Oncol 2015;54:1658-64.
2. Proton Beam Therapy (PBT) Model Policy. American Society for Radiation Oncology website. https://www.astro.org/uploadedFiles/_MAIN_SITE/Daily_Practice/Reimbursement/Model_Policies/Content_Pieces/ASTROPBTModelPolicy.pdf Approved June, 2017.
3. Blanco AI, Chao KS, Ozyigit G, Adli M, Thorstad WL, Simpson JR, et al. Carcinoma of paranasal sinuses: long-term outcomes with radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;59:51-8.
4. Wiegner EA, Daly ME, Murphy JD, Abelson J, Chapman CH, Chung M, et al. Intensity-modulated radiotherapy for tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses: clinical outcomes and patterns of failure. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;83:243-51.

5. Jang NY, Wu HG, Park CI, Heo DS, Kim DW, Lee SH, et al. Definitive radiotherapy with or without chemotherapy for T3-4N0 squamous cell carcinoma of the maxillary sinus and nasal cavity. Jpn J Clin Oncol 2010;40:542-8.
6. Hoppe BS, Nelson CJ, Gomez DR, Stegman LD, Wu AJ, Wolden SL, et al. Unresectable carcinoma of the paranasal sinuses: outcomes and toxicities. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;72:763-9.
7. Duthoy W, Boterberg T, Claus F, Ost P, Vakaet L, Bral S, et al. Postoperative intensity-modulated radiotherapy in sinonasal carcinoma: clinical results in 39 patients. Cancer 2005;104:71-82.
8. Patel SH, Wang Z, Wong WW, Murad MH, Buckey CR, Mohammed K, et al. Charged particle therapy versus photon therapy for paranasal sinus and nasal cavity malignant diseases: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Oncology 2014;15:1027-38.
9. Ramaekers BL, Pijls-Johannesma M, Joore MA, van den Ende P, Langendijk JA, Lambin P, et al. Systematic review and meta-analysis of radiotherapy in various head and neck cancers: comparing photons, carbon-ions and protons. Cancer Treat Rev 2011;37:185-201.
10. Malyapa RS, Mendenhall WM, Yeung D, McKenzie C, Li Z, Morris CG, et al. Outcomes of Nasal Cavity and Paranasal Sinus Cancers Treated With Proton Therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;84:S498.
11. Nakamura T, Azami Y, Ono T, Yamaguchi H, Hayashi Y, Suzuki M, et al. Preliminary results of proton beam therapy combined with weekly cisplatin intra-arterial infusion via a superficial temporal artery for treatment of maxillary sinus carcinoma. Jpn J Clin Oncol 2016;46:46-50.
12. Dagan R, Bryant C, Li Z, Yeung D, Justice J, Dzieglewiski P, et al. Outcomes of Sinonasal Cancer Treated With Proton Therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016;95:377-85.
13. Zenda S, Kohno R, Kawashima M, Arahira S, Nishio T, Tahara M, et al. Proton beam therapy for unresectable malignancies of the nasal cavity and paranasal sinuses. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;81:1473-8.
14. Nishimura H, Ogino T, Kawashima M, Ishikura S, Nihei K, Onozawa M, et al. Preliminary result of proton beam therapy for malignancies of the nasal cavity and paranasal sinus-with special reference to adverse effects on optic pathways. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60:S512-S3.
15. Russo AL, Adams JA, Weyman EA, Busse PM, Goldberg SI, Varvares M, et al. Long-Term Outcomes After Proton Beam Therapy for Sinonasal Squamous Cell Carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016;95:368-76.
16. Toyomasu Y, Demizu Y, Matsuo Y, Sulaiman NS, Mima M, Nagano F, et al. Outcomes of Patients With Sinonasal Squamous Cell Carcinoma Treated With Particle Therapy Using Protons or Carbon Ions. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2018;101:1096-103.
17. Schmidt MQ, David J, Yoshida EJ, Scher K, Mita A, Shiao SL, et al. Predictors of survival in head and neck mucosal melanoma. Oral Oncol 2017;73:36-42.
18. Zenda S, Kawashima M, Nishio T, Kohno R, Nihei K, Onozawa M, et al. Proton beam therapy as a nonsurgical approach to mucosal melanoma of the head and neck: a pilot study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;81:135-9.
19. Zenda S, Akimoto T, Mizumoto M, Hayashi R, Arahira S, Okumura T, et al. Phase II study of proton beam therapy as a nonsurgical approach for mucosal melanoma of the nasal cavity or para-nasal sinuses. Radiother Oncol 2016;118:267-71.

20. Michel G, Joubert M, Delemazure AS, Espitalier F, Durand N, Malard O. Adenoid cystic carcinoma of the paranasal sinuses: retrospective series and review of the literature. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis 2013;130:257-62.
21. Linton OR, Moore MG, Brigance JS, Summerlin DJ, McDonald MW. Proton therapy for head and neck adenoid cystic carcinoma: initial clinical outcomes. Head Neck 2015;37:117-24.
22. Pommier P, Liebsch NJ, Deschler DG, Lin DT, McIntyre JF, Barker FG, 2nd, et al. Proton beam radiation therapy for skull base adenoid cystic carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2006;132:1242-9.
23. Holliday E, Bhattasali O, Kies MS, Hanna E, Garden AS, Rosenthal DI, et al. Postoperative Intensity-Modulated Proton Therapy for Head and Neck Adenoid Cystic Carcinoma. Int J Part Ther 2016;2:533-43.
24. Bhattasali O, Holliday E, Kies MS, Hanna EY, Garden AS, Rosenthal DI, et al. Definitive proton radiation therapy and concurrent cisplatin for unresectable head and neck adenoid cystic carcinoma: A series of 9 cases and a critical review of the literature. Head Neck 2016;38 Suppl 1:E1472-80.
25. Al-Mamgani A, van Rooij P, Mehilal R, Tans L, Levendag PC. Combined-modality treatment improved outcome in sinonasal undifferentiated carcinoma: single-institutional experience of 21 patients and review of the literature. Eur Arch Otorhinolaryngol 2013;270:293-9.
26. Gamez ME, Lal D, Halyard MY, Wong WW, Vargas C, Curtis K, et al. Outcomes and Patterns of Failure for Sinonasal Undifferentiated Carcinoma (SNUC): The Mayo Clinic Experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016;94:954.
27. Lu YC, Adams JA, Clark JR, Liebsch N, Chan AW. Induction chemotherapy followed by concurrent chemotherapy and proton beam for sinonasal undifferentiated carcinoma. J Clin Oncol 2017;35:e17557-e.
28. Bell D. Sinonasal Neuroendocrine Neoplasms: Current Challenges and Advances in Diagnosis and Treatment, with a Focus on Olfactory Neuroblastoma. Head Neck Pathol 2018;12:22-30.
29. Bhattacharyya N, Thornton AF, Joseph MP, Goodman ML, Amrein PC. Successful treatment of esthesioneuroblastoma and neuroendocrine carcinoma with combined chemotherapy and proton radiation. Results in 9 cases. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997;123:34-40.
30. Fitzek MM, Thornton AF, Varvares M, Ancukiewicz M, McIntyre J, Adams J, et al. Neuroendocrine tumors of the sinonasal tract. Results of a prospective study incorporating chemotherapy, surgery, and combined proton-photon radiotherapy. Cancer 2002;94:2623-34.
31. Nakamura N, Zenda S, Tahara M, Okano S, Hayashi R, Hojo H, et al. Proton beam therapy for olfactory neuroblastoma. Radiother Oncol 2017;122:368-72.
32. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. J Clin Oncol 1998;16:1310-7.
33. Wee J, Tan EH, Tai BC, Wong HB, Leong SS, Tan T, et al. Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety. J Clin Oncol 2005;23:6730-8.
34. Chen Y, Sun Y, Liang S-B, Zong J-F, Li W-F, Chen M, et al. Progress report of a randomized trial comparing long-term survival and late toxicity of concurrent chemoradiotherapy with adjuvant chemotherapy

versus radiotherapy alone in patients with stage III to IVB nasopharyngeal carcinoma from endemic regions of China. Cancer 2013;119:2230-8.
35. Lee AW, Tung SY, Chua DT, Ngan RK, Chappell R, Tung R, et al. Randomized trial of radiotherapy plus concurrent-adjuvant chemotherapy vs radiotherapy alone for regionally advanced nasopharyngeal carcinoma. J Natl Cancer Inst 2010;102:1188-98.
36. Lewis GD, Holliday EB, Kocak-Uzel E, Hernandez M, Garden AS, Rosenthal DI, et al. Intensity-modulated proton therapy for nasopharyngeal carcinoma: Decreased radiation dose to normal structures and encouraging clinical outcomes. Head Neck 2016;38 Suppl 1:E1886-95.
37. Holliday EB, Garden AS, Rosenthal DI, Fuller CD, Morrison WH, Gunn GB, et al. Proton Therapy Reduces Treatment-Related Toxicities for Patients with Nasopharyngeal Cancer: A Case-Match Control Study of Intensity-Modulated Proton Therapy and Intensity-Modulated Photon Therapy. Int J Part Ther 2015;2:19-28.
38. Chan AW, Liebsch LJ, Deschler DG, Adams JA, Vrishali LV, McIntyre JF, et al. Proton radiotherapy for T4 nasopharyngeal carcinoma. J Clin Oncol 2004;22:5574.
39. Chan A, Adams JA, Weyman E, Parambi R, Goldsmith T, Holman A, et al. A Phase II Trial of Proton Radiation Therapy With Chemotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;84:S151-S2.
40. Goldsmith T, Holman AS, Parambi RJ, Weyman E, Busse PM, Viscosi E, et al. Swallowing Function After Proton Beam Therapy for Nasopharyngeal Cancer: A Prospective Study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;84:S62-S3.
41. Oshiro Y, Sugahara S, Fukushima T, Okumura T, Nakao T, Mizumoto M, et al. Pediatric nasopharyngeal carcinoma treated with proton beam therapy. Two case reports. Acta Oncologica 2011;50:470-3.
42. Holliday EB, Kocak-Uzel E, Feng L, Thaker NG, Blanchard P, Rosenthal DI, et al. Dosimetric advantages of intensity-modulated proton therapy for oropharyngeal cancer compared with intensity-modulated radiation: A case-matched control analysis. Med Dosim 2016;41:189-94.
43. van der Laan HP, van de Water TA, van Herpt HE, Christianen ME, Bijl HP, Korevaar EW, et al. The potential of intensity-modulated proton radiotherapy to reduce swallowing dysfunction in the treatment of head and neck cancer: A planning comparative study. Acta Oncol 2013;52:561-9.
44. Apinorasethkul O, Kirk M, Teo K, Swisher-McClure S, Lukens JN, Lin A. Pencil beam scanning proton therapy vs rotational arc radiation therapy: A treatment planning comparison for postoperative oropharyngeal cancer. Med Dosim 2017;42:7-11.
45. Caparrotti F, Huang SH, Lu L, Bratman SV, Ringash J, Bayley A, et al. Osteoradionecrosis of the mandible in patients with oropharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy. Cancer 2017;123:3691-700.
46. Zhang W, Zhang X, Yang P, Blanchard P, Garden AS, Gunn B, et al. Intensity-modulated proton therapy and osteoradionecrosis in oropharyngeal cancer. Radiother Oncol 2017;123:401-5.

47. Frank SJ, Rosenthal DI, Ang K, Sturgis EM, Chambers MS, Gunn GB, et al. Gastrostomy Tubes Decrease by Over 50% With Intensity Modulated Proton Therapy (IMPT) During the Treatment of Oropharyngeal Cancer Patients: A Case–Control Study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;87:S144.
48. Gunn GB, Blanchard P, Garden AS, Zhu XR, Fuller CD, Mohamed AS, et al. Clinical Outcomes and Patterns of Disease Recurrence After Intensity Modulated Proton Therapy for Oropharyngeal Squamous Carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016;95:360-7.
49. Garden AS, Dong L, Morrison WH, Stugis EM, Glisson BS, Frank SJ, et al. Patterns of disease recurrence following treatment of oropharyngeal cancer with intensity modulated radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;85:941-7.
50. Kandula S, Zhu X, Garden AS, Gillin M, Rosenthal DI, Ang KK, et al. Spot-scanning beam proton therapy vs intensity-modulated radiation therapy for ipsilateral head and neck malignancies: a treatment planning comparison. Med Dosim 2013;38:390-4.
51. Sio TT, Lin HK, Shi Q, Gunn GB, Cleeland CS, Lee JJ, et al. Intensity Modulated Proton Therapy Versus Intensity Modulated Photon Radiation Therapy for Oropharyngeal Cancer: First Comparative Results of Patient-Reported Outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016;95:1107-14.
52. Beitler JJ, Chera BS. Protons for Oropharyngeal Cancer Have Not Yet Justified Their Promise. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016;95:1115-6.
53. Swisher-McClure S, Teo B-KK, Kirk M, Chang C, Lin A. Comparison of Pencil Beam Scanning Proton- and Photon-Based Techniques for Carcinoma of the Parotid. Int J Part Ther 2016;2:525-32.
54. Romesser PB, Cahlon O, Scher E, Zhou Y, Berry SL, Rybkin A, et al. Proton beam radiation therapy results in significantly reduced toxicity compared with intensity-modulated radiation therapy for head and neck tumors that require ipsilateral radiation. Radiother Oncol 2016;118:286-92.
55. McDonald MW, Moore MG, Johnstone PA. Risk of carotid blowout after reirradiation of the head and neck: a systematic review. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:1083-9.
56. Dale JE, Molinelli S, Ciurlia E, Ciocca M, Bonora M, Vitolo V, et al. Risk of carotid blowout after reirradiation with particle therapy. Adv Radiat Oncol 2017;2:465-74.
57. Eekers DBP, Roelofs E, Jelen U, Kirk M, Granzier M, Ammazzalorso F, et al. Benefit of particle therapy in re-irradiation of head and neck patients. Results of a multicentric in silico ROCOCO trial. Radiother Oncol 2016;121:387-94.
58. Widder J, van der Schaaf A, Lambin P, Marijnen CA, Pignol JP, Rasch CR, et al. The Quest for Evidence for Proton Therapy: Model-Based Approach and Precision Medicine. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016;95:30-6.
59. Langendijk JA, Lambin P, De Ruysscher D, Widder J, Bos M, Verheij M. Selection of patients for radiotherapy with protons aiming at reduction of side effects: the model-based approach. Radiother Oncol 2013;107:267-73.
60. Langendijk JA, Boersma LJ, Rasch CRN, van Vulpen M, Reitsma JB, van der Schaaf A, et al. Clinical Trial Strategies to Compare Protons With Photons. Semin Radiat Oncol 2018;28:79-87.

61. Romesser PB, Cahlon O, Scher ED, Hug EB, Sine K, DeSelm C, et al. Proton Beam Reirradiation for Recurrent Head and Neck Cancer: Multi-institutional Report on Feasibility and Early Outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016;95:386-95.
62. McDonald MW, Zolali-Meybodi O, Lehnert SJ, Estabrook NC, Liu Y, Cohen-Gadol AA, et al. Reirradiation of Recurrent and Second Primary Head and Neck Cancer With Proton Therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016;96:808-19.
63. Phan J, Sio TT, Nguyen TP, Takiar V, Gunn GB, Garden AS, et al. Reirradiation of Head and Neck Cancers With Proton Therapy: Outcomes and Analyses. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016;96:30-41.
64. Hayashi Y, Nakamura T, Mitsudo K, Kimura K, Yamaguchi H, Ono T, et al. Re-irradiation using proton beam therapy combined with weekly intra-arterial chemotherapy for recurrent oral cancer. Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology 2017;13:E394-E401.