

บทบาทของการฉายรังสีอนุภาคโปรตอน ในการรักษามะเร็งปอดระยะเริ่มต้น

Role of Proton Therapy in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer

แพทย์หญิงชนมณีนภา นันทวิทยา

สาขารังสีและมะเร็งวิทยา ฝ่ายรังสีวิทยา รพ.จุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

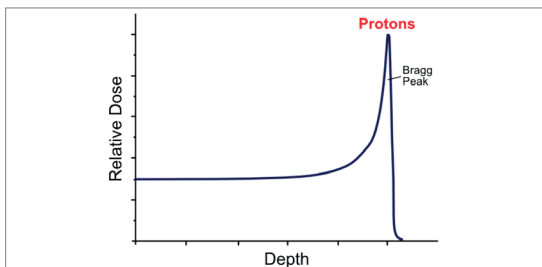
ในปัจจุบันนี้ การฉายรังสีสำหรับการรักษาโรคมะเร็งปอดได้มีการพัฒนามากขึ้นเรื่อยๆ โดยจากเดิม มักใช้ในเฉพาะการรักษาโรคมะเร็งปอดที่มีการลุกลามไปยังอวัยวะใกล้เคียงจนไม่สามารถผ่าตัดได้ และรักษาประคับประคอง บรรเทาอาการ ผู้ป่วยมะเร็งปอดที่มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ นอกจากนี้การฉายรังสีก็ยังเป็นวิธีการรักษามาตรฐานวิธีหนึ่งในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์ขนาดเล็ก (non-small cell lung cancer, NSCLC) ระยะเริ่มแรก (ระยะที่ 1-2) ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ ผู้ป่วยกลุ่มนี้เดิมรักษาด้วยปริมาณรังสีมาตรฐาน (1.8-2 Gy/Fx) อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาของ Martel และคณะ⁽¹⁾ พบว่าปริมาณรังสี 84 เกรย์สามารถควบคุมโรคเฉพาะตำแหน่ง (local control) ได้มากกว่าหรือเท่ากับ 50% ในการติดตามผู้ป่วยตั้งแต่ 30 เดือนขึ้นไป ปริมาณรังสีดังกล่าวอาจก่อให้เกิดผลข้างเคียงต่ออวัยวะข้างเคียงได้มาก ปัจจุบันจึงมีการพัฒนาใช้เทคนิคการฉายรังสีร่วมฟกัก (Stereotactic Body Radiotherapy, SBRT) เป็นการรักษาหลักในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะเริ่มต้นที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ การศึกษา Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0236⁽²⁾ พบว่า การฉายรังสีร่วมฟกัก สามารถให้อัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปี (3 year-overall survival, OS) 56% และ การควบคุมโรคเฉพาะตำแหน่งที่เวลา 3 ปี (3 year-local control, LC) 90.6% และจากงานประชุมประจำปี American Society for Radiation Oncology (ASTRO) ครั้งที่ 56⁽³⁾ ได้รายงานอัตราการกำเริบของมะเร็งในกลีบปอดเดิมที่ 5 ปีเท่ากับ 20% อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี 40% ซึ่งให้ผลการรักษาดีกว่าการฉายรังสีปริมาณมาตรฐานเดิมเมื่อเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านั้น ดังเช่นจากการศึกษาของ Dosoretz และ คณะ⁽⁴⁾ ซึ่งพบว่า อัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี อยู่ที่ 40% และที่ 5 ปี เพียง 10%

สำหรับปริมาณรังสีที่ใช้ในการฉายรังสีร่วมฟกักสำหรับมะเร็งปอด NSCLC ระยะเริ่มต้นนั้น มีผลต่อการควบคุมโรคเฉพาะตำแหน่งโดยตรง⁽⁵⁾ มีการศึกษาเกี่ยวกับ Biological Equivalent Dose (BED) ในประเทศญี่ปุ่น โดย Onishi และคณะ⁽⁶⁾ พบว่า BED มีผลต่อทั้งการควบคุมโรคเฉพาะตำแหน่ง (local control) และยังมีผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยอีกด้วย การกำเริบของโรคเฉพาะตำแหน่ง (local recurrence) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีร่วมฟกัก BED ตั้งแต่ 100 Gy ขึ้นไป อยู่ที่ 8.4% ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการปริมาณรังสี BED น้อยกว่า 100 Gy มีการกำเริบของโรคเฉพาะตำแหน่ง 42.9% ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ 5 ปี (5 years OS) ในกลุ่มที่ได้รับการปริมาณรังสี BED ตั้งแต่ 100 Gy ขึ้นไป และ BED น้อยกว่า 100 Gy ก็พบว่ามีค่าแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เช่นกัน อยู่ที่ 70.8% และ 30.2% ตามลำดับ และการศึกษา⁽⁷⁾ นี้ยังให้ข้อสรุปด้วยว่า ผลข้างเคียงจากการฉายรังสีจะเกิดขึ้นน้อยมาก หาก BED มีค่าน้อยกว่า 180 Gy การศึกษาการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) ของ Senthil และคณะ⁽⁷⁾ เกี่ยวกับปริมาณรังสี BED ที่เหมาะสมสำหรับก้อนในบริเวณกลางปอด (central tumor) พบว่า โอกาสที่จะเกิดผลข้างเคียงรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตจากการฉายรังสีเทคนิคนี้ จะน้อยกว่า 2.7% หาก biological equivalent normal tissue dose (BED3) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 210 ดังนั้นจะเห็นว่า การให้ปริมาณรังสีค่า BED10 สูงมากเท่าไร โอกาสที่จะควบคุมโรคก็จะมากขึ้นด้วย อย่างไรก็ตาม ข้อจำกัดที่เป็นตัวกำหนดปริมาณรังสีที่ให้คือ ผลข้างเคียงที่เกิดจากปริมาณรังสีส่งผลต่ออวัยวะข้างเคียง ซึ่งปัจจัยหลักในการเลือกปริมาณรังสีในแต่ละครั้ง และจำนวนครั้งในการฉายรังสีนั้น ขึ้น

กับขนาดและตำแหน่งของก้อน โดยจากการศึกษาต่างๆ^(2, 8) ปริมาณรังสีที่แนะนำสำหรับมะเร็งที่อยู่บริเวณขอบนอกของปอด (peripheral) คือ 18-22 Gy/ครั้ง จำนวน 3 ครั้ง และสำหรับมะเร็งบริเวณกลางปอด (central) การศึกษา RTOG 0813 พบว่า ปริมาณรังสีที่เหมาะสมคือ 10-12 Gy/ครั้ง จำนวน 5 ครั้ง⁽⁹⁾

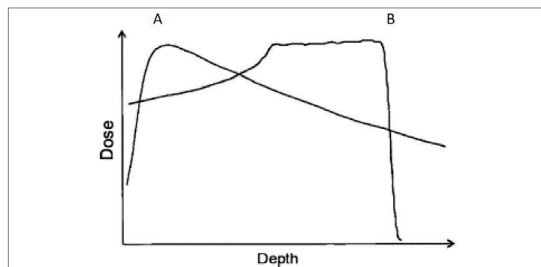
จากข้อจำกัดในการเพิ่มปริมาณรังสีให้ได้ค่า BED10 ที่เหมาะสม แต่ไม่ให้ค่า BED3 สูงเกินกำหนดที่ได้กล่าวไปข้างต้นนั้น ปัจจุบันมีการพัฒนาการศึกษาเทคโนโลยีใหม่ๆ ในการฉายรังสีผู้ป่วยมะเร็งปอด โดยเทคโนโลยีที่ได้รับความสนใจอย่างมากในปัจจุบันคือการฉายรังสีด้วยอนุภาคโปรตอน โดยมีการศึกษาและงานวิจัยต่าง ๆ มากขึ้น รวมถึงมีการนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยจริง รังสีโปรตอนมีคุณสมบัติสำคัญที่แตกต่างจากรังสีโฟตอนคือ bragg peak (ดังภาพที่ 1 และ 2) ซึ่งจะทำให้ปริมาณรังสีลดลงอย่างรวดเร็วเมื่อพ้นตำแหน่งที่ต้องการฉายรังสี⁽¹⁰⁾ ซึ่งตามทฤษฎีแล้วสามารถลดผลข้างเคียงจากการฉายรังสี และทำให้ผลการรักษาดีขึ้น รวมถึงอาจทำให้สามารถเพิ่มปริมาณรังสี BED10 ได้มากขึ้น สามารถเพิ่มช่วงปริมาณรังสีที่เหมาะสมต่อการรักษา (therapeutic ratio) เพื่อเพิ่มการควบคุมก้อนมะเร็ง และเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้นอกจากนี้ เนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะเริ่มต้นมีโอกาสรักษาหายขาดจากโรคมะเร็ง และมีชีวิตที่ยืนยาว ดังนั้นการฉายรังสีด้วยโปรตอน อาจสามารถลดผลข้างเคียงระยะยาว (late toxicity) และลดโอกาสเป็นมะเร็งชนิดที่สอง (second primary cancer) ได้ เมื่อเทียบกับการฉายรังสีชนิดโฟตอน



ภาพที่ 1: กราฟแสดงปริมาณรังสีตามความลึกของเนื้อเยื่อที่ได้รับรังสี คุณสมบัติ Bragg peak ของรังสีโปรตอน
อ้างอิงจาก <https://www.ptcri.ox.ac.uk/research/introduction.shtml>⁽¹²⁾

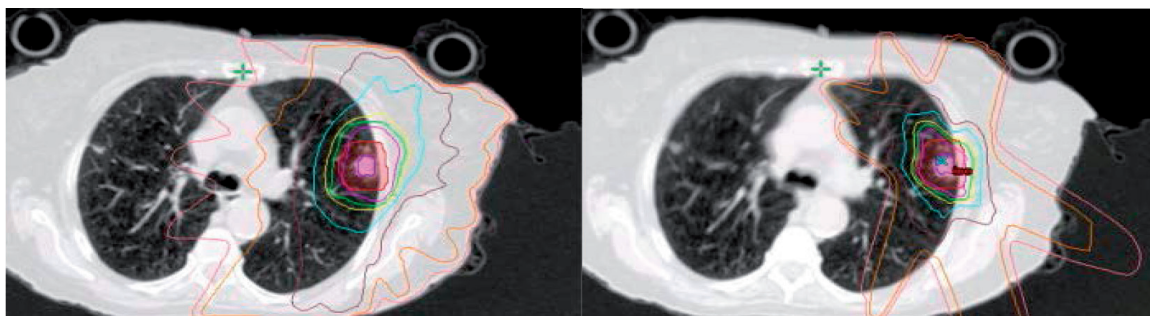
สำหรับการศึกษาเกี่ยวกับการฉายรังสีโปรตอนในมะเร็งปอดนั้น ยังต้องรอผลการศึกษาจากหลายงานวิจัย โดยเฉพาะการศึกษาระยะที่ 3 (phase III study) ซึ่งปัจจุบันนี้ มีเพียงการศึกษาระยะที่ 3 ของ RTOG 1308⁽¹¹⁾ ที่รายงานผลการรักษาเบื้องต้น (preliminary result) ในการเปรียบเทียบการฉายรังสีชนิดโฟตอน และรังสีโปรตอน ควบคู่กับการให้ยาเคมีบำบัด carboplatin และ paclitaxel (concurrent chemoradiation) ในผู้ป่วยมะเร็งปอด NSCLC ระยะที่ II ถึง ระยะที่ IIIB ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ ผลการศึกษาเบื้องต้นรายงานว่า การรักษาล้มเหลว (treatment failure) ที่ 12 เดือน ของโปรตอนอยู่ที่ 20.7% และของโฟตอน 15.6% ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีภาวะวิเคราะห้สาเหตุที่ทำให้การฉายรังสีชนิดโปรตอนไม่ได้ผลดีไปกว่าการฉายรังสีชนิดโฟตอนในการศึกษานี้ อาจเกิดจากตำแหน่งที่ต้องการฉายรังสี, ปริมาณรังสีในตำแหน่งที่ต้องการฉาย (target volume) และ ปริมาตรปอดที่ได้รับรังสี 30-80 Gy ในกลุ่มที่ได้รับการฉายด้วยโปรตอนมากกว่ากลุ่มโฟตอน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษานี้เป็นเพียงผลการรักษาเบื้องต้น ต้องรอผลการศึกษาระยะต่อไป สำหรับมะเร็งปอดระยะเริ่มต้นนั้น ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาระยะที่ 3 มีเพียงการศึกษาระยะที่ 1, 2 และการศึกษาเปรียบเทียบปริมาณรังสีจากการวางแผนการฉายรังสีเท่านั้น

สำหรับการศึกษาปริมาณรังสีในการวางแผนการฉายรังสี (dosimetric study) ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC ระยะเริ่มต้นที่ไม่สามารถผ่าตัดได้นั้น มีการเปรียบเทียบการฉายรังสีโปรตอนกับการฉายรังสีชนิดโฟตอนสามมิติ (3D-CRT) Macdonald และคณะ⁽¹³⁾ พบว่า ค่าเฉลี่ยปริมาณรังสีที่ปอด



ภาพที่ 2: กราฟแสดงปริมาณรังสีตามความลึกของเนื้อเยื่อที่ได้รับรังสี (depth dose curve) เทียบระหว่าง กราฟรังสีโฟตอน (A) และ กราฟรังสีโปรตอน (B) ที่ได้มีการขยายขอบเขตบริเวณรังสีสูงสุด (spread out bragg peak)
อ้างอิงจาก <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814004004499>⁽¹⁰⁾

ปกติได้รับ (mean lung dose) และ ปริมาณปอดที่ได้รับรังสี ตั้งแต่ 5 Gy ขึ้นไป (lung V5) จากแผนการฉายรังสีโปรตอน น้อยกว่ารังสีโฟตอนอย่างมีนัยสำคัญ ปริมาณรังสีที่เนื้อเยื่อปกติ ได้รับในแผนการฉายรังสีโปรตอนน้อยกว่ารังสีโฟตอน ยกเว้น บริเวณซีโครงและผิวหนัง ค่าเฉลี่ยปริมาณรังสีในตำแหน่งที่ต้องการฉายแสง (planning target volume, PTV) ใน แผนการฉายรังสีโปรตอนน้อยกว่ารังสีโฟตอน ในขณะที่ ปริมาณรังสีที่มากที่สุดภายใน 2 เซนติเมตร รอบตำแหน่งที่ ต้องการฉายรังสี (PTV) ในแผนการฉายรังสีโปรตอน มากกว่า รังสีโฟตอน Wang และคณะ⁽¹⁴⁾ พบว่า ในแผนการฉายรังสี โปรตอน อวัยวะข้างเคียงได้แก่ ปอดทั้งสองข้าง, ปอดด้านเดียว กับก้อนมะเร็ง, ปริมาณปอดที่ได้รับรังสีตั้งแต่ 5 Gy, 10 Gy, 20 Gy ขึ้นไป (V5, V10, V20), หัวใจ, หลอดอาหาร และ ไชสันหลัง ได้รับรังสีน้อยกว่าแผนการฉายรังสีด้วยโฟตอนอย่าง มีนัยสำคัญ Hoppe และคณะ⁽¹⁵⁾ รายงานผลการศึกษาที่ สอดคล้องกัน คือแผนการฉายรังสีโปรตอนนั้น ปริมาณปอดที่ ได้รับรังสีตั้งแต่ 5 Gy, 10 Gy, 20 Gy, 40 Gy ขึ้นไป (V5, V10, V20, V40), ค่าเฉลี่ยรังสีที่ปอดได้รับ, ปริมาณรังสีสูงสุดที่ หัวใจ, หลอดอาหาร และไชสันหลัง ได้รับ น้อยกว่าแผนการฉายรังสี ด้วยโฟตอนอย่างมีนัยสำคัญ (ดังภาพที่ 3)



ภาพที่ 3: เปรียบเทียบ isodose ของการฉายรังสีโฟตอน (ด้านซ้าย) และ รังสีโปรตอน (ด้านขวา)
อ้างอิงจาก <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301609005914>⁽¹⁵⁾

ตามลำดับ และหากแบ่งตามระยะผู้ป่วย ผู้ป่วยระยะที่ I และ ระยะที่ II สามารถควบคุมโรคเฉพาะตำแหน่งได้ 84% และ 49% ตามลำดับ รวมถึงไม่พบผลข้างเคียงร้ายแรงจากการฉาย รังสี อัตราการควบคุมโรคที่ได้จากการศึกษานี้ สูงกว่าการฉาย รังสีโฟตอนทั่วไป นอกจากนี้ยังวิจัยจากมหาวิทยาลัย Tsukuba⁽¹⁶⁾ ทำการศึกษาระยะที่ 1 ในกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็ง ปอดระยะที่ I ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ ด้วยการฉายรังสีโปรตอน ขนาด 50 และ 60 CGE ใน 10 ครั้ง โดยพบว่า อัตราการ

หลังจากผลงานวิจัยหลายงานวิจัยเกี่ยวกับแผนการฉาย รังสีให้ผลการศึกษาไปในทิศทางสอดคล้องกัน จึงมีการศึกษา ระยะที่ 1 และ 2 ในการฉายรังสีโปรตอนในผู้ป่วยมะเร็งปอด ระยะเริ่มต้น Bush และคณะ⁽¹⁶⁾ ศึกษาผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะ ที่ I ถึง IIIA ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ โดยกลุ่มแรก เป็นกลุ่มผู้ป่วย ที่ไม่มีความผิดปกติของการทำงานของปอดและหัวใจ ได้รับรังสีโฟ ตอน 45 Gy ร่วมกับรังสีโปรตอน 28.8 CGE (cobalt grey equivalents) รวม 73.8 Gy ภายในเวลา 5 สัปดาห์ และกลุ่ม ที่สองเป็นผู้ป่วยที่มีการทำงานของปอดและหัวใจผิดปกติ ได้ รับการฉายรังสีโปรตอนเพียงอย่างเดียว ปริมาณ 51.1 CGE ภายในระยะเวลา 2 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า อัตราการรอด ชีวิตโดยไม่พบโรค (disease free survival, DFS) ที่ 2 ปี ใน ผู้ป่วยทั้งหมด และผู้ป่วยระยะที่ 1 อยู่ที่ 63% และ 86% ตาม ลำดับ และไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีผลข้างเคียงรุนแรงจากการฉาย รังสี หลังจากนั้น Bush และ คณะ⁽¹⁷⁾ ทำการศึกษาระยะที่ 2 เกี่ยวกับการรักษาด้วยการฉายรังสีโปรตอนเพียงอย่างเดียว ปริมาณ 51 CGE และ 60 CGE ภายในระยะเวลา 2 สัปดาห์ พบว่า อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ (local control, LC) และ อัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคมะเร็งปอด (disease-specific survival, DSS) ที่ 3 ปี อยู่ที่ 74% และ 72%

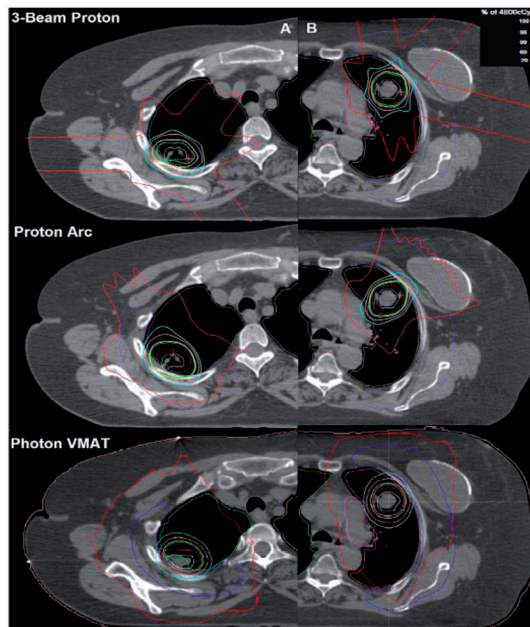
รอดชีวิต, อัตราการรอดชีวิตจากโรคมะเร็งปอด (cause-specific survival, CSS), อัตราการปลอดโรคเฉพาะตำแหน่ง (local progression-free) และ อัตราการปราศจากโรค (disease free rate) ที่ 2 ปี อยู่ที่ 74%, 86%, 95% และ 79% ตามลำดับ และไม่พบว่ามีผลข้างเคียงจากการฉายรังสี ที่มากกว่าหรือเท่ากับเกรด 3 การศึกษานี้สรุปว่า การฉายรังสี โปรตอนในผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะที่ I ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้นั้น สามารถทำได้ และมีผลการควบคุมโรคที่ดี รวมถึงผลข้างเคียง

จากการรักษาด้วย Nakayama และคณะ⁽¹⁹⁾ ในกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดระยะที่ I ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ ด้วยการฉายรังสีโปรตอน 66 GyE (Gray Equivalent) ใน 10 ครั้ง สำหรับรายที่ก้อนอยู่บริเวณ peripheral และ 76.2 GyE ใน 22 ครั้ง สำหรับก้อนบริเวณ central ก็ให้ผลสอดคล้องกัน พบว่าอัตราการรอดชีวิต (OS), อัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากการดำเนินของโรค (progression-free survival, PFS) และ อัตราการควบคุมโรคเฉพาะตำแหน่ง ที่เวลา 2 ปี อยู่ที่ 97.8%, 88.7% และ 97% ตามลำดับ และผู้ป่วยเพียง 3.6% มีผลข้างเคียงปอดอักเสบจากการฉายรังสีเกรด 3 การศึกษานี้ให้ข้อสรุปที่สอดคล้องกับทั้ง 3 การศึกษาข้างต้นว่า การฉายรังสีโปรตอนในผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ระยะที่ I นั้น สามารถให้ผลการรักษาที่มีประสิทธิภาพ รวมถึงผลข้างเคียงน้อยอีกด้วย

อย่างไรก็ตาม แม้การศึกษาข้างต้นให้ผลสอดคล้องไปในทางเดียวกันว่า การฉายรังสีอนุภาคโปรตอน สามารถให้ผลการรักษาที่ดี และสามารถลดผลข้างเคียงจากการฉายรังสี แต่การศึกษากการวางแผนการฉายรังสีก็ยังพบอีกด้วยว่า รังสีโปรตอนนั้น มีขอบเขตความไม่แน่นอนของปริมาณรังสี (range of uncertainty) มากกว่ารังสีโฟตอน ซึ่งนำไปสู่ตำแหน่งที่ได้รับรังสีปริมาณสูงมากกว่า แม้บริเวณที่ได้รับรังสีปริมาณต่ำจะน้อยกว่าก็ตาม Seco และคณะ⁽²⁰⁾ พบว่า บริเวณที่ได้รับรังสีมากกว่าหรือเท่ากับ 95% ของปริมาณรังสีที่กำหนดในการฉายรังสีโปรตอนอยู่ที่ 46.5 ลูกบาศก์เซนติเมตร มากกว่าการฉายรังสีโฟตอนซึ่งอยู่ที่ 33.5 ลูกบาศก์เซนติเมตร อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ปริมาณปอดที่ได้รับรังสีมากกว่าหรือเท่ากับ 5 Gy และรังสีสูงสุดที่หลอดอาหารได้รับในการฉายรังสีโปรตอนนั้นน้อยกว่าโฟตอนอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นอาจเป็นไปได้ว่าหากอวัยวะข้างเคียงที่ใกล้เคียงตำแหน่งที่ต้องการฉายเป็นอวัยวะที่ไม่สามารถทนรังสีปริมาณสูงจากก่อให้เกิดผลข้างเคียงที่อันตรายจากการฉายรังสีโปรตอนได้ อย่างไรก็ตามในปัจจุบันได้มีการพัฒนาเทคนิคการฉายรังสีโปรตอนจากเทคนิคกระจายรังสี (passive scattering) เป็นการฉายโปรตอนชนิดปรับความเข้ม (intensity modulated proton therapy, IMPT) และเชื่อว่าการฉายรังสีโปรตอนเทคนิคใหม่นี้จะสามารถลดปริมาณรังสีต่ออวัยวะข้างเคียงได้ Seco และ คณะ⁽²¹⁾ พบว่าการฉายรังสีโปรตอนเทคนิคปรับความเข้มชนิดหมุนรอบ (IMPT-arc) สามารถให้สัดส่วนการกระจายรังสี (conformal dose distribution) ที่ดี และลดปริมาณปอดที่ได้รับรังสีปริมาณน้อยที่สุด (ดังภาพที่ 4) การศึกษากการวางแผนฉายรังสีจากสถาบัน MD Anderson Cancer Center⁽²²⁾ ใน

ผู้ป่วยมะเร็งปอด ด้วยปริมาณรังสี 66 Gy ยังพบอีกว่า เทคนิคการฉายรังสีโปรตอนชนิดปรับความเข้มสามารถลดปริมาณรังสีบริเวณ ปอด, หัวใจ และ หลอดอาหาร ได้ดีกว่าทั้งการฉายรังสีโฟตอนชนิดปรับความเข้มรังสี (Intensity-Modulated Radiation Therapy, IMRT) รวมถึงดีกว่าการฉายรังสีโปรตอนชนิด passive-scattering อีกด้วย

นอกจากข้อดีและข้อเสียของรังสีโปรตอนที่ได้กล่าวไปข้างต้นนั้น การจะนำรังสีโปรตอนมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดนอกเหนืองานวิจัย ยังมีสิ่งที่ควรระมัดระวัง โดยจากการศึกษาทบทวนวรรณกรรมของ Berman และคณะ⁽²³⁾ ได้กล่าวเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงกายวิภาคของตำแหน่งที่ต้องการฉายรังสี ซึ่งมีโอกาสทำให้ปริมาณรังสีที่ก้อนมะเร็ง และอวัยวะข้างเคียงได้รับ มีความคลาดเคลื่อนไปจากปริมาณรังสีที่แสดงในการวางแผน ซึ่งการฉายรังสีในบริเวณปอด เป็นตำแหน่งที่อาจเกิดปัญหานี้ได้ เนื่องจากปอด เป็นตำแหน่งที่มีการเปลี่ยนแปลงกายวิภาคได้บ่อย อันอาจเกิดจากสาเหตุ ทางเดินหายใจบางส่วนอุดตันเพิ่มขึ้นในขณะรับการรักษา ทำให้เกิดภาวะกลีบ



ภาพที่ 4: เปรียบเทียบบริเวณที่ได้รับปริมาณรังสีสูง (100%, 95%, 80% และ 65% ตามเส้น isodose ที่แสดงในภาพ) ที่ล้อมรอบก้อนมะเร็ง (เส้นสีขาว) และตำแหน่งที่ต้องการฉายรังสี, PTV (เส้นสีแดง) ของการฉายรังสีชนิด รังสีโปรตอนสามมิติ 3 ลำรังสี, รังสีโปรตอนหมุนรอบ และ การฉายรังสี โฟตอนชนิดปรับความเข้มแบบหมุนรอบ (Volumetric Modulated Arc Therapy, VMAT)
อ้างอิงจาก <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301613004872> (21)

ปอดแพบบางส่วน รวมถึงการฉายรังสีอาจทำให้ก้อนที่อุดกันทางเดินหายใจมีขนาดเล็กลง จนสามารถเปิดช่องทางเดินหายใจ และมีการขยายตัวของกลีบปอดเพิ่มมากขึ้น นอกจากนี้ อาจมีการเปลี่ยนแปลงปริมาณน้ำในเยื่อหุ้มปอดและเยื่อหุ้มหัวใจได้อีกด้วย ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงแผนการฉายรังสีระหว่างการรักษามีความจำเป็น หากพบว่าบริเวณที่จะฉายรังสี มีการเปลี่ยนแปลงทางกายวิภาคอย่างมีนัยสำคัญ รวมถึงการเคลื่อนไหวของปอดจากการหายใจเข้าออก ก็สามารถทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงกายวิภาคของตำแหน่งที่ต้องการฉายรังสีได้เช่นเดียวกัน ทั้งการเปลี่ยนแปลงจากการเคลื่อนที่ระหว่างการฉายรังสีแต่ละครั้ง (interfraction) และระหว่างการฉายรังสีในครั้งเดียวกัน (intrafraction) ซึ่งเป็นปัจจัยที่สำคัญอย่างมากในการฉายรังสีมะเร็งปอด ดังนั้น วิธีการแก้ปัญหาเกี่ยวกับการเคลื่อนไหวของก้อนมะเร็ง จึงเป็นสิ่งที่สำคัญที่ควรนำมาใช้ในการฉายรังสีชนิดโปรตอน โดยเฉพาะการนำเทคนิคการเอกซเรย์คอมพิวเตอร์เพื่อจำลองการฉายรังสีสี่มิติ (4D-CT simulation) มาใช้ Wang และคณะ⁽²⁴⁾ ได้เปรียบเทียบการนำภาพโปรเจกชันของความเข้มสูงสุดในทุกช่วงการหายใจ (maximal intensity projection, MIP), โปรเจกชันของความ

เข้มเฉลี่ยในทุกช่วงการหายใจ (average intensity projection, AIP) และ ภาพหายใจออกสุด (end exhale, EE) จาก 4D-CT simulation มาใช้ในการวางแผนการฉายรังสีด้วยโปรตอน และพบว่า แผนการฉายรังสีที่ได้จาก MIP สามารถครอบคลุม GTV และ PTV ได้ดีกว่า รวมถึงลดความคลาดเคลื่อนของการครอบคลุม PTV ในแต่ละแผนการรักษาได้ดีที่สุด

โดยสรุป จากการศึกษาที่ได้กล่าวมาข้างต้น การฉายรังสีอนุภาคโปรตอนในมะเร็งปอดระยะเริ่มต้น อาจนำไปสู่ผลการรักษาที่ดีขึ้นได้ โดยเฉพาะในแง่การลดผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นกับอวัยวะโดยรอบ อย่างไรก็ตาม เนื่องจากคุณลักษณะของรังสีโปรตอนมีความไวต่อการเปลี่ยนแปลงเนื้อเยื่อของบริเวณที่ได้รับรังสี การควบคุมตำแหน่ง และการเคลื่อนไหว บริเวณที่ต้องการฉายรังสี ทั้งระหว่างการฉายรังสีแต่ละครั้ง และภายในการฉายรังสีแต่ละครั้ง จึงมีความสำคัญอย่างมาก รวมถึงการศึกษาเกี่ยวกับการฉายรังสีชนิดอนุภาคโปรตอนในมะเร็งปอดระยะเริ่มต้นยังจำเป็นต้องได้รับการศึกษาเพิ่มเติม โดยเฉพาะอย่างยิ่งการศึกษาระยะที่ 3 ในผู้ป่วย เพื่อให้ได้ข้อมูลสนับสนุนเพิ่มมากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Martel MK, Ten Haken RK, Hazuka MB, Kessler ML, Strawderman M, Turrisi AT, et al. Estimation of tumor control probability model parameters from 3-D dose distributions of non-small cell lung cancer patients. *Lung cancer*. 1999;24:31-7.
2. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *Jama*. 2010;303:1070-6.
3. Long-term results of RTOG 0236 confirm good primary tumor control and positive five-year survival rates for lung cancer patients who received stereotactic body radiation therapy (SBRT) [press release]. American Society for Radiation Oncology 2014.
4. Dosoretz DE, Katin MJ, Blitzer PH, Rubenstein JH, Salenius S, Rashid M, et al. Radiation therapy in the management of medically inoperable carcinoma of the lung: results and implications for future treatment strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;24:3-9.
5. Wulf J, Baier K, Mueller G, Flentje MP. Dose-response in stereotactic irradiation of lung tumors. *Radiother Oncol*. 2005;77:83-7.
6. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol*. 2007;2:594-100.
7. Senthil S, Haasbeek CJ, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for central lung tumours: a systematic review. *Radiother Oncol*. 2013;106:276-82.
8. Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, Papiez L, Williams M, Henderson MA, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75:677-82.

9. Bezjak A, Paulus R, Gaspar LE, Timmerman RD, Straube WL, Ryan WF, et al. Primary Study Endpoint Analysis for NRG Oncology/RTOG 0813 Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Centrally Located Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 94:5-6.
10. Brown A, Suit H. The centenary of the discovery of the Bragg peak. *Radiother Oncol.* 2004;73:265-8.
11. Bayesian randomized trial comparing intensity modulated radiation therapy versus passively scattered proton therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. [Internet]. ASCO. 2016 [cited 5th November 2016]. Available from: <http://meetinglibrary.asco.org/content/168506-176>.
12. Institute PTCR. Charged particle radiotherapy: Oxford University; [cited 2016 6 Dec]. Available from: <https://www.ptcri.ox.ac.uk/research/introduction.shtml>.
13. Macdonald OK, Kruse JJ, Miller JM, Garces YI, Brown PD, Miller RC, et al. Proton beam radiotherapy versus three-dimensional conformal stereotactic body radiotherapy in primary peripheral, early-stage non-small-cell lung carcinoma: a comparative dosimetric analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75:950-8.
14. Wang C, Nakayama H, Sugahara S, Sakae T, Tokuyue K. Comparisons of dose-volume histograms for proton-beam versus 3-D conformal x-ray therapy in patients with stage I non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol.* 2009;185:231-4.
15. Hoppe BS, Huh S, Flampouri S, Nichols RC, Oliver KR, Morris CG, et al. Double-scattered proton-based stereotactic body radiotherapy for stage I lung cancer: a dosimetric comparison with photon-based stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2010;97:425-30.
16. Bush DA, Slater JD, Bonnet R, Cheek GA, Dunbar RD, Moyers M, et al. Proton-beam radiotherapy for early-stage lung cancer. *Chest.* 1999;116:1313-9.
17. Bush DA, Slater JD, Shin BB, Cheek G, Miller DW, Slater JM. Hypofractionated proton beam radiotherapy for stage I lung cancer. *Chest.* 2004;126:1198-203.
18. Hata M, Tokuyue K, Kagei K, Sugahara S, Nakayama H, Fukumitsu N, et al. Hypofractionated high-dose proton beam therapy for stage I non-small-cell lung cancer: preliminary results of a phase I/II clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:786-93.
19. Nakayama H, Sugahara S, Tokita M, Satoh H, Tsuboi K, Ishikawa S, et al. Proton beam therapy for patients with medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer at the university of tsukuba. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78:467-71.
20. Seco J, Panahandeh HR, Westover K, Adams J, Willers H. Treatment of non-small cell lung cancer patients with proton beam-based stereotactic body radiotherapy: dosimetric comparison with photon plans highlights importance of range uncertainty. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83:354-61.
21. Seco J, Gu G, Marcelos T, Kooy H, Willers H. Proton arc reduces range uncertainty effects and improves conformality compared with photon volumetric modulated arc therapy in stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87:188-94.
22. Chang JY, Li H, Zhu XR, Liao Z, Zhao L, Liu A, et al. Clinical Implementation of Intensity Modulated Proton Therapy for Thoracic Malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;90:809-18.
23. Berman AT, James SS, Rengan R. Proton Beam Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer: Current Clinical Evidence and Future Directions. *Cancers.* 2015;7:1178-90.
24. Wang N, Patyal B, Ghebremedhin A, Bush D. Evaluation and comparison of New 4DCT based strategies for proton treatment planning for lung tumors. *Radiat Oncol.* 2013;8:73.

