

Review Article: Hypofractionation for Prostate Cancer

นพ. พิทยา ด้านกุลชัย

หน่วยรังสีและมะเร็งวิทยา ภาควิชาวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล

Abstract

This article will review the role of hypofractionation for prostate cancer. Recent analyses and reviews of tumor control in prostate cancer have suggested an alpha/beta ratio value on the order of 1 to 3 for prostate cancer, which is somewhat lower than the value typically ascribed to the adjacent organs at risk, such as bladder and rectum. It would offer an opportunity to improve the therapeutic ratio by using a hypofractionation approach. The result of the latest study that was phase III randomized control trial, concluded that the hypofractionated regimen was superior to the conventional fractionation in terms of freedom from biochemical failure rate. In addition, the incidence of late toxicity was equivalent between the two groups. However, the optimal fractionation schedule in the treatment remains controversial.

บทคัดย่อ

บทความนี้เป็นบทวิเคราะห์ถึงการรักษามะเร็งต่อมลูกหมากด้วยวิธี Hypofractionation Regimen มีหลายการศึกษาซึ่งแสดงว่าค่าโดยเฉลี่ยของ alpha/beta ratio ของมะเร็งต่อมลูกหมากนั้นต่ำโดยเฉลี่ยประมาณ 1-3 Gy ซึ่งต่ำกว่าค่าของ alpha/beta ratio ของอวัยวะปกติที่อยู่ใกล้เคียงต่อมลูกหมากซึ่งได้แก่กระเพาะปัสสาวะและลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย ดังนั้นการใช้วิธีการรักษาด้วย Hypofractionated Regimen น่าจะเป็นการเพิ่ม Therapeutic Ratio ได้ซึ่งก็สอดคล้องไปกับ Phase III Randomized Control Trial ฉบับล่าสุดซึ่งได้แสดงให้เห็นว่ากลุ่มที่ได้ Hypofractionated Regimen มีค่า Freedom From Biochemical Failure Rate ดีกว่ากลุ่มที่ได้ Conventional Regimen นอกจากนี้ Late Toxicity ของทั้ง GI and GU ก็ไม่ได้แตกต่างกันแต่อย่างใดก็ตาม Fractionation schedule ในการรักษามะเร็ง

ต่อมลูกหมากด้วยวิธี Hypofractionation นั้นยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนคงต้องรอการศึกษาต่อไปในอนาคต

ในปัจจุบันผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากที่เข้ามาทำการรักษามีจำนวนเพิ่มมากขึ้นจากสถิติจำนวนผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษาที่โรงพยาบาลศิริราชเมื่อปี พ.ศ. 2551⁽¹⁾ ซึ่งเก็บรวบรวมโดยสถานวิทยามะเร็งศิริราชพบว่ามีผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากที่เข้ามารับการรักษาที่โรงพยาบาลศิริราชเป็นอันดับ 2 ของมะเร็งในเพศชายทั้งหมด (อันดับ 1 คือมะเร็งตับ) คิดเป็น 14.44% ของจำนวนผู้ป่วยมะเร็งในเพศชายนอกจากนั้นหากพิจารณาจากสถิติย้อนหลังเป็นเวลา 6 ปีแล้วจะพบว่าจำนวนผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากค่อยๆ เพิ่มขึ้นจากปี 2546 มีจำนวนทั้งสิ้นประมาณ 4.59% ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดมาในปี 2551 มีจำนวนทั้งสิ้นประมาณ

6.83% ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้ามารับการรักษาในโรงพยาบาลศิริราช

Overview Treatment for Prostate cancer.

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากนั้นมีความคล้ายกันหลายวิธีได้แก่การผ่าตัด, การฉายรังสี, การให้ยาฮอร์โมน, และการให้ยาเคมีบำบัดโดยการรักษาทั้งสามวิธีนั้นได้มีการพัฒนาการรักษาไปค่อนข้างมากสำหรับการฉายรังสีนั้นเทคนิคของการฉายรังสีมีด้วยกันสองวิธีได้แก่การฉายรังสีจากภายนอกและการฝังแร่ไปที่บริเวณต่อมลูกหมากในที่นี้จะขอกล่าวถึงเฉพาะบทบาทของการรักษาด้วยการฉายรังสีจากภายนอกเท่านั้น จากมาตรฐานการรักษาระดับสากลล่าสุดจาก NCCN Guideline ปี 2010 ได้กำหนดว่าการรักษาด้วยการฉายรังสีจากภายนอกนั้นสามารถทำได้ในผู้ป่วยทุกระยะที่ยังไม่พบการกระจายของโรคออกนอกต่อมลูกหมาก (Localized Disease) ซึ่งเทคนิคในการฉายรังสีจากภายนอกแนะนำวิธี Three Dimensional Conformal Radiotherapy (3D-CRT) หรือ Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) ร่วมกับวิธี Imaged Guided Radiotherapy (IGRT) โดยปริมาณรังสีโดยรวมกำหนดว่าหากเป็นกลุ่มความเสี่ยงต่ำแนะนำปริมาณรังสีโดยรวมอยู่ในช่วง 75.6-79Gy/36-41F แต่หากเป็นกลุ่มที่ไม่ใช่ความเสี่ยงต่ำแนะนำปริมาณรังสีโดยรวมอยู่ในช่วง 78-80Gy/39-40F

Escalating of Total Radiation Dose for Prostate Cancer.

ได้มีการศึกษาในอดีตที่ผ่านมาพบว่าหากให้ปริมาณรังสีที่สูงขึ้นโอกาสที่ผู้ป่วยจะมี Freedom from Biochemical Failure (FFBF) จะสูงขึ้นตามปริมาณรังสีที่สูงขึ้นเช่นเดียวกันตัวอย่างเช่นการศึกษาของ Pollack A. และคณะ (2) ได้ทำการศึกษาเป็น Phase III Randomized trial ผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากในระยะ T1-3 เป็นจำนวน

305 รายโดยได้แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มที่ 1 ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีที่ปริมาณรวม 70Gy เป็นจำนวน 150 รายและกลุ่มที่ 2 ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีที่ปริมาณรวม 78Gy เป็นจำนวน 151 รายผลการศึกษพบว่าที่ 6 ปีมี Freedom from Biochemical Failure (FFBF) ของผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 อยู่ที่ 64%, ของผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 อยู่ที่ 70% โดยที่มีความแตกต่างกันของนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.03) หรือในการศึกษาของ Peeters STH. และคณะ (3) ได้ทำการศึกษาในลักษณะเดียวกันกับของ Pollack A. และคณะ (2) โดยมีลักษณะเป็น Phase III Randomized trial ผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากในระยะ T1b-4 แบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่ม คือกลุ่มที่ 1 ได้รับปริมาณรังสีรวมเป็น 68Gy ด้วย Conventional Technique กลุ่มที่ 2 ได้รับปริมาณรังสีรวมเป็น 78Gy ด้วย Three Dimensional Conformal Radiotherapy (3D-CRT) โดยที่ผลการศึกษพบว่าที่ 5 ปีมี FFBF ของผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 อยู่ที่ 54% ของกลุ่มที่ 2 อยู่ที่ 64% โดยที่มีความแตกต่างกันของนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.02) ดังนั้นจากการศึกษาทั้งสองที่กล่าวมาข้างต้นจะเห็นได้ว่ากลุ่มผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากที่ได้รับปริมาณรังสีที่สูงขึ้นจะมีโอกาสที่ผลการรักษาจะได้รับผลดีด้วยตามมาเช่นเดียวกัน โดยที่ผลข้างเคียงของรังสีของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันนอกจากสองการศึกษาดังกล่าวข้างต้นแล้วยังมีการศึกษาอื่นๆ ที่สนับสนุนการให้ปริมาณรังสีรวมในปริมาณที่สูงเช่นเดียวกันกับอีกหลายการศึกษา

Rationale of Hypofractionation for Prostate cancer.

จากความรู้พื้นฐานทางรังสีชีววิทยาแสดงว่ารังสีจะทำให้ Mammalian cells ตายตามหลักการของ Linear-quadratic Equation โดยที่อัตราการรอดชีวิตของเซลล์ขึ้นอยู่ทั้งกับ Overall radiation dose, the dose per fraction, และ the overall treatment time ในหลักการนี้ Dose

response ของเซลล์มะเร็งและเซลล์ของอวัยวะ ปกติต่อ Fractionated irradiation นั้นเป็นไปตาม α/β ratio ซึ่งเซลล์มะเร็งโดยส่วนใหญ่จะจัดอยู่ในกลุ่ม Early responding tissue ซึ่งมีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 10 แต่ในปี 1999 Brenner and Hall (4) ได้ทำการศึกษาจากข้อมูลผู้ป่วยสองชุดที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีจากภายนอกและการใช้ Permanent Brachytherapy เพื่อนำมาประเมินค่า α/β ratio โดยการใช้ standard linear-quadratic model มาวิเคราะห์และผลการศึกษาที่ได้พบว่า α/β ratio มีค่าเท่ากับ 1.5 Gy โดยที่ 95% Confidence Interval มีค่าเท่ากับ 0.8-2.2 อย่างไรก็ตามมีการศึกษาอื่นที่พยายามจะหาค่าของ α/β ratio เช่นเดียวกัน

ในการศึกษาของ Fowler และคณะ (5) ทำการศึกษาจากการศึกษาทั้งหมด 17 การศึกษาซึ่งตีพิมพ์ตั้งแต่ปี 1995-2000 โดยประเมินจากเรื่องของ Biochemical control จากการรักษาด้วยรังสีอย่างเดี่ยวคือการฉายรังสีจากภายนอก, I-125 implants, หรือ Pd-103 implants เพื่อประเมินค่า α/β ratio โดยใช้การวิเคราะห์ด้วยกันสามวิธีคือวิธีที่หนึ่งใช้ two-step graphical comparison of isoeffective, วิธีที่สองใช้ Direct analysis (Maximum likelihood estimation) เป็นการประเมินจำค่าเฉลี่ยของ α และ β โดยพิจารณาจาก 95% confidence interval และประเมินค่าของ half-time ของการ repair และวิธีสุดท้ายคือประเมินจาก two different sizes ของ high-dose boost doses เพื่อวิเคราะห์จากค่าความแตกต่างทางคลินิกในประเด็นของ Biochemical failure โดยสรุปผลการศึกษาพบว่าค่า α/β ratio ในวิธีที่ 1 ประมาณ 1.4-1.9 Gy ส่วนวิธีที่ 2 ประมาณ 1.49 Gy (95% CI 1.25-1.76) และ $T_{1/2} = 1.9$ h (95% CI = 1.42-1.86 h) ส่วนวิธีที่ 3 ประมาณ < 2 Gy การศึกษานี้ได้สรุปว่าในทุกวิธีแสดงว่าค่า α/β ratio ของต่อมลูกหมากมีค่าต่ำจริงและเป็นไปได้ว่าจะต่ำกว่าค่า α/β ratio ของ late complication คือ < 3 Gy

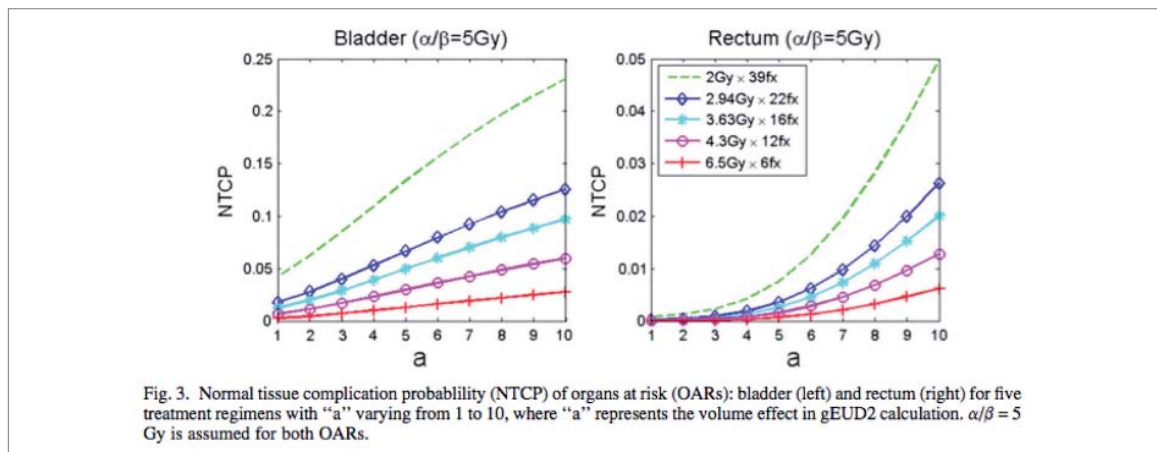
ในการศึกษาของ Williams SG และคณะ (6) ได้ศึกษาจากผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากจำนวนทั้งสิ้น 3,756 คนซึ่งได้รับการรักษาด้วยวิธีฉายรังสีจากภายนอกและ High dose rate brachytherapy พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีฉายรังสีจากภายนอกได้ค่า α/β ratio เท่ากับ 3.7 Gy โดยที่ 95% Confidence interval มีค่า 1.1-infinity สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยวิธี High dose rate brachytherapy ได้ค่า α/β ratio เท่ากับ 2.6 Gy โดยที่ 95% Confidence interval มีค่า 0.9 - 4.8 โดยผู้วิจัยได้สรุปว่าค่า α/β ratio ของมะเร็งต่อมลูกหมากน่าจะอยู่ในช่วง 2-5 Gy ซึ่งเป็นลักษณะของ Late responding tissue ดังนั้นการให้การรักษาด้วยรังสีในลักษณะแบบ Hypofractionation จึงน่าจะมีประโยชน์โดยที่การให้รังสีแบบ Hypofractionation นั้นคือการให้รังสีต่อวันมีปริมาณมากกว่า 2 Gy/Fraction (Conventional dose) เป็นการเพิ่ม Therapeutic ratio โดยที่จะต้องไม่ให้เกิดผลข้างเคียงต่ออวัยวะข้างเคียงมากจนเกินไป สำหรับอวัยวะข้างเคียงที่สำคัญในโรคนี้ที่ต้องระมัดระวังในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากก็คือกระเพาะปัสสาวะ (Urinary Bladder) และลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย (Rectum)

มีการศึกษาฉบับล่าสุดของ Liao K. และคณะ (7) ทำการศึกษาเรื่องของ Hypofractionated Regimens กับเรื่อง Radiobiologic models และ Biologic Parameters โดยทำการศึกษาใน 4 Regimens [64.7 Gy/22F (2.94 Gy/F), 58.1 Gy/16F (3.63 Gy/F), 51.6 Gy/12F (4.3 Gy/F), และ 39 Gy/6F (6.5 Gy/F)] และเปรียบเทียบกับ Conventional Regimen (2 Gy x 39F) พบว่าเมื่อพิจารณาจาก Normal tissue control probability (NTCP) ของ Rectum และ Bladder แล้วกลุ่มของ Hypofractionated Regimen สามารถลดเรื่องของ NTCP ได้ดีกว่ากลุ่ม Conventional Regimen ดังรูปที่ 1 โดยผู้เขียนได้ให้ข้อมูลเพิ่มเติมว่าการให้ 6.5 Gy/F สามารถลด NTCP ของ Rectum และ Bladder ได้ประมาณ 2.5% และ 5.8% ตามลำดับเมื่อเทียบกับ

2Gy/F และเมื่อพิจารณาเรื่องของ Tumor Control Probability (TCP) นั้นพบว่าจะขึ้นอยู่กับทั้ง α/β ratio, Surviving Fraction after a dose of 2Gy (SF2), และ Number of clonogenic cells ดังนั้นผู้เขียนจึงสรุป

ว่าหากในขนาดทากมีข้อมูลเกี่ยวกับ Molecular profile ก่อนการรักษามากขึ้นจะทำให้เราสามารถหาข้อสรุปได้ว่า dose per fractionation ใดที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยในแต่ละรายได้

รูปที่ 1 แสดงกราฟของ NTCP ของ Organ at risk (Bladder and Rectum) ในแต่ละ Regimens



Prospective randomized trials with Hypofractionation for Prostate cancer

ถึงขณะนี้มีการศึกษาที่รายงานผลแล้วเป็น Prospective Randomized trial ในเรื่องของ Hypofractionation สำหรับมะเร็งต่อมลูกหมากมีเพียง 3 รายงานเท่านั้น การศึกษาที่หนึ่งศึกษาในประเทศแคนาดา, การศึกษาที่สองศึกษาในประเทศออสเตรเลีย, และการศึกษาล่าสุดท้ายเพิ่งตีพิมพ์ในปี 2552 ที่ผ่านมามีการศึกษาในประเทศอิตาลี

ในการศึกษาของ Lukka และคณะ (8) เป็น Phase III Randomized control trial ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากทั้งสิ้น 936 ราย แบ่งการรักษาออกเป็นสองกลุ่มได้แก่ กลุ่มที่ 1 ได้รับการรักษาด้วยปริมาณรังสี 66Gy, 2Gy/F และกลุ่มที่ 2 ได้รับการรักษาด้วยปริมาณรังสี 52.5Gy, 2.625Gy/F งานวิจัยฉบับนี้ทำขึ้นในประเทศแคนาดาจากทั้งหมด 16 แห่งทั่วประเทศ ตั้งแต่ปี 1995-1998 โดยที่การรักษาใช้ CT ในการ Planning โดยที่มีเพียง phase เดียวคือการรักษาเฉพาะที่บริเวณต่อมลูกหมากโดยให้

ขอบเขตออกจากต่อมลูกหมากประมาณ 1.5 cm. ยกเว้นด้าน Posterior ใช้ 1cm. และใช้เป็น 4-field box technique กำหนดให้ปริมาณรังสีไม่เกิน 5% ของปริมาณรังสีที่กำหนดผลของการศึกษาพบว่า 5 years biochemical/clinical failure rate ในกลุ่มที่ใช้ hypofractionation (กลุ่มที่ 2) สูงกว่าในกลุ่มที่ใช้ conventional (กลุ่มที่ 1) โดยที่มีค่า Hazard ratio = 1.18, 95% Confidence interval = 0.99 - 1.41 และไม่มีความแตกต่างทางสถิติในเรื่องของ Overall survival นอกจากนี้ Acute Genito-urinary toxicity ในกลุ่มที่ 2 (hypofractionation) สูงกว่าในกลุ่มที่ 1 (conventional) สำหรับ grade ≥ 3 อยู่ที่ 9% ในกลุ่มที่ 2 และ 5% ในกลุ่มที่ 1 กล่าวสำหรับ Acute Gastrointestinal toxicity กลุ่มที่ 2 สูงกว่ากลุ่มที่ 1 เล็กน้อยเช่นเดียวกับ Acute Genito-urinary toxicity โดยสำหรับ grade ≥ 3 อยู่ที่ 4% ในกลุ่มที่ 2 และ 3% ในกลุ่มที่ 1 และหากกล่าวสำหรับ Late

complication แล้วพบว่าทั้งกลุ่มGenito-urinary และ Gastrointestinal toxicity นั้นผลไม่แตกต่างกันโดยสรุป การศึกษานี้ผู้วิจัยยังไม่สามารถสรุปได้ว่าทำไม Hypofractionation arm ถึงผลการรักษาออกมาแย่กว่ากลุ่ม Conventional arm อย่างไรก็ตามผู้วิจัยได้นำเสนอว่า ควรทำการศึกษาต่อไปสำหรับ biological doses ที่สูงกว่านี้

Yeoh และคณะ(9) เป็นงานวิจัยอีกหนึ่งฉบับที่ทำการศึกษาแบบ Randomized control trial ทำการศึกษาในประเทศแคนาดาแต่อย่างไรก็ตามยังเป็นการศึกษาที่จำนวนผู้ป่วยค่อนข้างน้อยโดยเป็นการศึกษาในผู้ป่วยทั้งสิ้น 217 รายผู้ป่วยอยู่ในระยะ T1-2 lesion โดยไม่ได้รับการด้วยฮอร์โมนและได้แบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่ได้รับ Conventional Regimen: 64Gy/32F (2Gy/F) เป็นจำนวน 109 รายและกลุ่มที่ได้รับHypofractionated Regimen: 55Gy/20F (2.75Gy/F) โดยผู้ป่วยที่มารับการรักษาในช่วงปี 1996 - 2003 ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาด้วย 4-field box technique โดยฉายบริเวณต่อมลูกหมากและขยายอีกประมาณ 1.5 cm. margin ในทุกด้านส่วนผู้ป่วยที่เหลือจะให้การรักษาแบบ 3D-CRT ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มHypofractionated regimen มี Acute

rectal toxicity สูงกว่ากลุ่ม Conventional regimen ส่วนของ Late urinary และ rectal toxicity นั้นไม่ต่างกัน ในทั้งสองกลุ่มนอกจากนั้นผลของ 5 years freedom from biochemical recurrence ของทั้งสองกลุ่มไม่ต่างกันคือประมาณ 56% ส่วนของ 5 years overall survival ประมาณ 85% ทั้งสองกลุ่มการศึกษา

เมื่อพิจารณาหลักการและเหตุผลของทั้งสองการศึกษาแล้วเราจะพบว่าทั้งสองการศึกษานั้นผู้ทำการวิจัยใช้หลักการในการรักษาจากประเด็นอื่นไม่ได้นำเรื่อง alpha/beta ratio ต่ำของมะเร็งต่อมลูกหมากมาพิจารณาในการศึกษาที่หนึ่งในประเทศแคนาดาจุดประสงค์คือเรื่องการลดระยะเวลาในการรักษาลงโดยพิจารณาจาก Primary endpoint ของการศึกษาคือ Freedom from biochemical failure rate ดังนั้นเราจะเห็นได้ว่าปริมาณรังสีเมื่อนำมาเปรียบเทียบกับทางรังสีชีววิทยาแล้วจะไม่ได้เท่ากันโดยที่เดียว (10) ดังตารางที่ 1 ส่วนการศึกษาที่สองนั้นเป็นการออกแบบจากการคำนวณ Sample size มาจากเรื่องของ toxicity ทำให้ได้จำนวนผู้ป่วยในการศึกษาจำนวนน้อย

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบค่า NTD_{2Gy} ของแต่ละ Hypofractionated Regimen

Author	Hypofractionated Regimen	NTD_{2Gy} if alpha/beta ratio is:		
		1.5	5	10
Lukka et al (8)	52.5Gy/20F, 2.625Gy/F	62.7	57.2	55.2
Yeoh et al (9)	55Gy/20F, 2.75Gy/F	67.7	60.9	58.4
Arcangeli et al (11)	62Gy/20F, 3.1Gy/F	82.6	71.7	67.7

การศึกษาของ Arcangeli และคณะ (11) เป็นการศึกษาแบบ Randomized trial ฉบับล่าสุดที่เพิ่งตีพิมพ์ในปี 2009 ทำการศึกษาในประเทศอิตาลีผู้ทำการวิจัยได้ใช้หลักการของ alpha/beta ratio ของมะเร็งต่อมลูกหมากประมาณ 1.5 Gy มาคำนวณทำการศึกษาในผู้ป่วยทั้งสิ้น 168 รายซึ่งเป็น High risk group (คือมี

Gleason score (GS) 8-10, หรือ pretreatment PSA level (iPSA) >20 ng/mL, หรือมีสองในสามของลักษณะดังนี้คือ iPSA 11-20 ng/mL, T ≥ 2c, GS = 7) แบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่มได้แก่กลุ่มที่ 1: Conventional regimen: 80Gy/40F (2Gy/F) เป็นจำนวน 85 รายและกลุ่มที่ 2: Hypofractionated regimen: 62Gy/20F (3.1Gy/F)

เป็นจำนวน 83 รายโดยผู้ป่วยจะได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนเป็นแบบNeoadjuvant, concurrent, และ adjuvant total androgen deprivation โดยรวมประมาณ 270 วันส่วน Radiation technique เป็นแบบ 3D-CRT โดยใช้เป็น Six coplanar field และกำหนดให้ Maximal dose heterogeneity อยู่ในช่วง 90-107% และกำหนดปริมาณรังสีต่ออวัยวะปกติดังนี้ที่ 87.5% และ 62.5% ของปริมาณรังสีทั้งหมด (Conventional regimen: 70Gy และ 50Gy, Hypofractionated regimen: 54.25Gy และ 38.75Gy) ปริมาตรของ Rectal

wall ต้องไม่เกิน 30% และ 50% ตามลำดับและสำหรับ ปริมาตรของ Bladder wall ต้องไม่เกิน 50% และ 70% ตามลำดับผลการศึกษาดังตารางที่ 2 ซึ่งสรุปของการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า Freedom from biochemical failure rate ในกลุ่มที่ 2 Hypofractionated Regimen ดีกว่า Conventional Regimen นอกจากนั้นได้มีการตีพิมพ์อีกการศึกษาหนึ่งจากทีมวิจัยเดียวกันคือการศึกษาของ Marzi S. และคณะ (12) แสดงข้อมูลเพิ่มเติมว่าค่าของ alpha/beta ratio ของ late rectal toxicity ใกล้เคียงกับ 3 Gy

ตารางที่ 2 ผลการศึกษาของ Randomized Control Trial of Hypofractionation versus Conventional fractionation ของ Arcangeli G, et al. (11)

Result	Conventional Regimen (80Gy/40F, 2Gy/F)	Hypofractionated Regimen (62Gy/20F, 3.1Gy/F)
Median follow up time	32 months	35 months
3-year actuarial freedom from biochemical failure (FFBF)	79%	87%
	<i>p value = 0.035</i>	
4-year actuarial survival rates	60%	82%
	<i>p value = 0.004</i>	
3-year incidence of late GI complication ≥Grade 2	14%	17%
3-year incidence of late GU complication ≥Grade 2	11%	16%

Prospective Nonrandomized Trials of Hypofractionation for Prostate Cancer

นอกจากการศึกษาที่เป็น Phase III Randomized Control Trial ทั้งสามฉบับแล้วยังมีการศึกษาที่เป็น Nonrandomized trial อีกหลายการศึกษาที่รายงานผลของการใช้ Hypofractionated Regimen ซึ่งผลการ

ศึกษาโดยรวมเป็นไปตามตารางที่ 3 จะเห็นได้ว่าผลของ Freedom from biochemical failure ในภาพรวมค่อนข้างดีและผลข้างเคียงไม่ได้มากนัก

ตารางที่ 3 แสดงผลการศึกษาของ Prospective Nonrandomized Trials of Hypofractionation for Prostate Cancer. (10)

Author	No. of Patients	Fractionation Schedule	NTD _{2Gy} if α/β is: 1.5/5/10	Median FU (Months)	FFBR	Late Toxicity $\geq$ RTOG Grade 2	
						Rectal	Bladder
Kupelian et al ¹²	770	70 Gy at 2.5 Gy/fr in 5.6 weeks	80 Gy/75 Gy/72.9 Gy	45	82%*	4.5%*	5.3%*
Tsuji et al ¹³	201	66 GyE at 3.3 GyE in 5 weeks	90.5 Gy/78.3 Gy/73.2 Gy	30	83.2%*	1%*	6%*
Soete et al ¹⁴	36	56 Gy at 3.6 Gy/fr in 4 weeks	80 Gy/68 Gy/63 Gy	NR	NR	NR	NR
Martin et al ¹⁵	92	60 Gy at 3 Gy/fr in 4 weeks	77 Gy/68.6 Gy/65 Gy	32	82%†	2%	2%
Ritter et al ¹⁶	110	64.7 Gy at 2.94 Gy/fr in 5 weeks	82 Gy/73.3 Gy/69.7 Gy	20	NR	9%	0%
Madsen et al ¹⁷	40	33.5 Gy at 6.7 Gy/fr in 1 week	78.5 Gy/56 Gy/46.6 Gy	41	70%‡	7.5%	20%

Abbreviations: NTD_{2Gy}, dose equivalent in 2 Gy fractions; FU, follow-up; NR, not reported.

*Five-year estimate.

†Two-and-a-half-year estimate.

‡Four-year estimate.

Ongoing Randomized Trials of Hypofractionation

ในช่วงระยะเวลาหลายปีที่ผ่านมา มีผู้ทำการวิจัยในเรื่องของ Hypofractionated Regimen อยู่ประมาณ 4 ฉบับที่ยังอยู่ในขั้นตอนการศึกษาและเก็บรวบรวมข้อมูลดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงการศึกษาที่เป็น Ongoing Randomized Trials of Hypofractionation (10)

Study	Eligible Patients	Randomization Arms	NTD _{2Gy} if α/β is: 1.5/5/10	Sample Size
Fox Chase*	Intermediate risk	76 Gy at 2 Gy v	76 Gy	300
	High risk	70.2 Gy at 2.7 Gy	84.3 Gy/77.2 Gy/74.3 Gy	
MRC	Low risk	70 Gy at 2 Gy v	70 Gy	2,100
	Intermediate-risk	57 Gy at 3 Gy v	73.3 Gy/65.1 Gy/61.8 Gy	
		60 Gy at 3 Gy	77.2 Gy/68.6 Gy/65 Gy	
NCIC	Intermediate risk	78 Gy at 2 Gy v	78 Gy	1,204
		60 Gy at 3 Gy	77.2 Gy/68.6 Gy/65 Gy	
RTOG 0415	Low risk	73.8 Gy at 1.8 Gy v	70.1 Gy	1,067
		70 Gy at 2.5 Gy	80 Gy/75 Gy/72.9 Gy	

Abbreviations: MRC, Medical Research Council; NCIC, National Cancer Institute of Canada; RTOG, Radiation Therapy Oncology Group.

*Study completed accrual May 2006.

โดยสรุปจะเห็นได้ว่าค่าโดยเฉลี่ยของ alpha/beta ratio ของมะเร็งต่อมลูกหมากนั้นต่ำโดยเฉลี่ยประมาณ 1-3 Gy ซึ่งต่ำกว่าค่าของ alpha/beta ratio ของ Normal tissue ซึ่งได้แก่ bladder and rectum แล้วการใช้วิธีการรักษาด้วย Hypofractionated Regimen น่าจะเป็นการเพิ่ม Therapeutic Ratio ได้ซึ่งก็สอดคล้องไปกับ Phase III Randomized Control Trial ฉบับล่าสุดซึ่งได้

แสดงให้เห็นว่ากลุ่มที่ได้ Hypofractionated Regimen มีค่า Freedom From Biochemical Failure Rate ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้ Conventional Regimen นอกจากนี้ Late Toxicity ของทั้ง GI and GU ก็ไม่ได้แตกต่างกัน แต่อย่างไรก็ตาม Fractionation schedule ในการรักษามะเร็งต่อมลูกหมากด้วยวิธี Hypofractionation นั้นยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนคงต้องรอการศึกษาต่อไปในอนาคต

Reference

1. Tumor registry. The Siriraj Cancer Center. 2008.
2. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J RadiatOncolBiol Phys* 2002;53(5):1097-105.
3. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J ClinOncol* 2006;24(13):1990-6.
4. Brenner DJ, Hall EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int J RadiatOncolBiol Phys* 1999;43(5):1095-101.
5. Fowler J, Chappell R, and Ritter M. Is alpha/beta for prostate tumors really low? *Int J RadiatOncol-Biol Phys* 2001;50(4):1021-1031.
6. Williams SG, Taylor JM, Liu N, et al. Use of individual fraction size data from 3756 patients to directly determine the alpha/beta ratio of prostate cancer. *Int J RadiatOncolBiol Phys* 2007; 68(1):24-33.
7. Liao Y, Joiner M, Huang Y, et al. Hypofractionation: What dose it mean for prostate cancer treatment? *Int J RadiatOncolBiol Phys* 2010;76(1):260-268
8. Lukka H, Hayter C, Warde P, et al. A randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. *J ClinOncol*2005;23:6132-6138.
9. Yeoh EE, Fraser RJ, McGowan RE, et al. Evidence for efficacy without increased toxicity of hypofractionated radiotherapy for prostate carcinoma: Early results of a phase III randomized trial. *Int J RadiatOncolBiol Phys* 2003;55:943-955.
10. Miles EF, Lee WR. Hypofractionation for Prostate Cancer: A Critical Review. *SeminRadiatOncol* 2008;18:41-47.
11. Arcangeli G, Saracino B, Gomellini S, et al. A Prospective Phase III Randomized Trial of Hypofractionation Versus Conventional Fractionation in Patients with High-risk prostate cancer. *Int J RadiatOncolBiol Phys*. 2010 Jan 2. [Epub ahead of print]
12. Marzi S, Saracino B, Petrongari MG, et al. Modeling of alpha/beta ratio for late rectal toxicity from a randomized phase II study: conventional versus hypofractionated scheme for localized prostate cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 2009;28:117.

