

การฉายรังสีแบบปรับความเข้ม ในมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ (IMRT of Head and Neck Cancer)

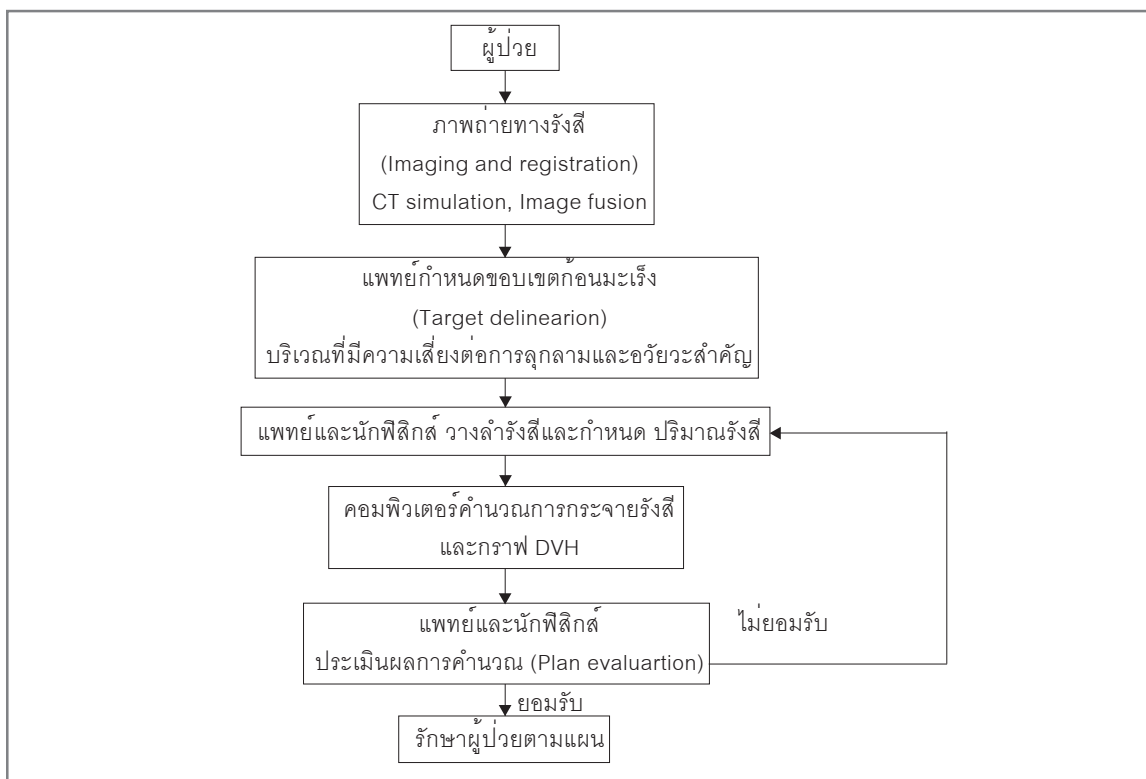
ชวลิต เลิศบุษยานุกุล

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ความก้าวหน้าทางคอมพิวเตอร์และภาพถ่ายทางการแพทย์ไม่ว่าจะเป็นเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) หรือภาพถ่ายทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ (nuclear imaging) ในระยะ 2 ทศวรรษที่ผ่านมามีส่วนช่วยให้แพทย์สามารถวินิจฉัยก้อนมะเร็งและการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองได้แม่นยำขึ้น เทคโนโลยีเกี่ยวกับรังสีรักษา ซึ่งสามารถเชื่อมโยงภาพถ่ายทางรังสีไปยังเครื่องวางแผนการฉายรังสี (treatment planning machine) และเครื่องเร่งอนุภาค (linear accelerator) ตลอดจนการใช้ วัตถุกำบังรังสี (multileaf collimator, MLC) เพื่อควบคุมพื้นที่และรูปร่างของลำรังสี (field aperture) มีส่วนช่วยให้เกิดการพัฒนาเทคนิคในการฉายรังสีบริเวณศีรษะและลำคอขึ้นมากจากการฉายรังสีแบบ 2 มิติ (conventional radiation treatment, 2D RT) พัฒนาการฉายรังสีแบบ

3 มิติ (3 dimensional conformal radiation treatment, 3D CRT) และการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม (intensity modulated radiation treatment, IMRT) ⁽¹⁾ โดยแพทย์รังสีรักษาอาศัยภาพถ่ายทางรังสีในการกำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็ง และต่อมน้ำเหลืองที่มีความเสี่ยงต่อการลุกลาม และกำหนดความเข้มและทิศทางของลำรังสี (beam configuration) คำนวณการกระจายของปริมาณรังสี (dose distribution calculation) และประเมินแผนการฉายรังสี (treatment plan evaluation) โดยอาศัยกราฟ dose-volume-histogram (DVH) เพื่อช่วยบอกความครอบคลุมของรังสีต่อก้อนมะเร็ง และอวัยวะปกติข้างเคียง หากประเมินแล้วได้แผนการรักษาที่เหมาะสม ก็จะเริ่มฉายรังสีให้กับผู้ป่วยจริง ดังกระบวนการตามรูปที่ 1



รูปที่ 1 กระบวนการวางแผนการรักษาด้วยการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม

เนื่องจากกายวิภาคของอวัยวะบริเวณศีรษะและลำคอ มีความซับซ้อน ก้อนมะเร็งบริเวณนี้ เช่น มะเร็งหลังโพรงจมูก มะเร็งไซนัส มะเร็งหลังกล่องเสียงมักจะอยู่ใกล้กับอวัยวะสำคัญ ได้แก่ ประสาทไขสันหลัง เส้นประสาทตา ต่อมน้ำลาย ซึ่งในการฉายรังสีแบบดั้งเดิม (conventional radiation therapy) และแบบ 3 มิติ ไม่สามารถเล็งอวัยวะดังกล่าว ทำให้อาจเกิดภาวะแทรกซ้อนระยะยาว เช่น น้ำลายแห้ง (chronic xerostomia) หรือไม่สามารถให้ปริมาณรังสีสูงเพียงพอที่จะทำลายเซลล์มะเร็ง ทำให้เกิดการกำเริบเฉพาะที่ (local recurrent) และนำไปสู่การเสียชีวิตได้ การฉายรังสีแบบปรับความเข้มมีข้อได้เปรียบกว่าการฉายรังสีแบบ 3 มิติ กล่าวคือ การกระจายปริมาณรังสีครอบคลุม และกระชับกับก้อนมะเร็ง (dose conformity) ดีขึ้น

ทำให้สามารถป้องกันอวัยวะปกติข้างเคียงได้ นอกจากนี้ยังสามารถกำหนดความเข้มในจุดต่าง ๆ ของก้อนมะเร็งให้ได้รับปริมาณรังสีต่าง ๆ กัน ซึ่งเรียกว่า dose painting หรือ simultaneous integrated boost (SIB) เพื่อให้ปริมาณรังสีต่อก้อนมะเร็งได้สูงขึ้น (dose escalation) และทำลายก้อนมะเร็งได้ดีขึ้น อย่างไรก็ตามขั้นตอนในการฉายรังสีแบบปรับความเข้มมีความยุ่งยากและใช้ทรัพยากรมาก จึงควรเลือกใช้ในมะเร็งที่อยู่ใกล้อวัยวะสำคัญ เช่น มะเร็งหลังโพรงจมูกซึ่งอยู่ใกล้ประสาทไขสันหลัง และประสาทตา มะเร็ง paranasal sinus มะเร็งบริเวณหลังช่องปาก (oropharyngeal cancer) หรือมะเร็งศีรษะ และลำคอบริเวณอื่น ซึ่งต้องฉายรังสีบริเวณต่อมน้ำเหลืองทั้งหมด (whole neck radiation) และอาจมีปริมาณรังสีตกกระทบต่อม

น้ำลาย มะเร็งดังกล่าวนี้จะได้ประโยชน์จากการฉายรังสีแบบปรับความเข้มมะเร็งบริเวณอื่นเช่นมะเร็งกล่องเสียงระยะต้น ซึ่งการฉายรังสีแบบเดิมสามารถควบคุมโรคได้ดีอยู่แล้ว และไม่ได้ฉายรังสีถูกอวัยวะสำคัญหรือการฉายรังสีต่อต่อมน้ำเหลืองเพียงข้างเดียวในกรณีมะเร็งต่อมน้ำลาย parotid หรือมะเร็งกระพุ้งแก้มไม่มีความจำเป็นต้องใช้การฉายรังสีแบบปรับความเข้ม

ภาพถ่ายทางรังสี (Imaging)

ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์บริเวณศีรษะและลำคอ มีบทบาทสำคัญในการวางแผนการฉายรังสี ปัจจุบันเครื่องจำลองการฉายรังสีด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT simulator) เข้ามามีบทบาทแทนที่เครื่องจำลองการฉายรังสีแบบเดิม (conventional simulator) เนื่องจากให้ข้อมูลทางกายวิภาคแบบ 3 มิติ การฉีดสารทึบรังสีให้ผู้ป่วยช่วยให้แพทย์สามารถบ่งบอกขอบเขตของก้อนมะเร็งและต่อมน้ำเหลืองได้ดีขึ้น แต่เอกซเรย์คอมพิวเตอร์มีข้อจำกัดในการให้รายละเอียดในผู้ป่วยที่มีวัสดุทันตกรรม (dental amalgam) หรือโลหะ (metal instrument) บริเวณช่องปาก เพราะทำให้เกิด steak artifact และบดบังกายวิภาคบริเวณช่องปาก ในกรณีดังกล่าว MRI ช่วยบอกข้อมูลทดแทนบริเวณดังกล่าวได้ เนื่องจากไม่เกิด steak artifact นอกจากนี้ MRI มีจุดเด่นคือ สามารถบ่งบอกกายวิภาคในหลายระนาบ (multiplanar) ได้ดีกว่าภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ปัจจุบันเริ่มมีการพัฒนาเครื่องจำลองการฉายรังสีด้วย MRI (MRI simulator) แต่ยังมีราคาแพง และอยู่ในขั้นตอนการวิจัย

ภาพ MRI ชนิด T1-weighted สามารถให้รายละเอียดของต่อมน้ำเหลือง ซึ่งอยู่ในชั้นไขมันได้ดี และหากใช้ภาพ coronal plane T1 weighted จะสามารถบอกรายละเอียดบริเวณ false cord,

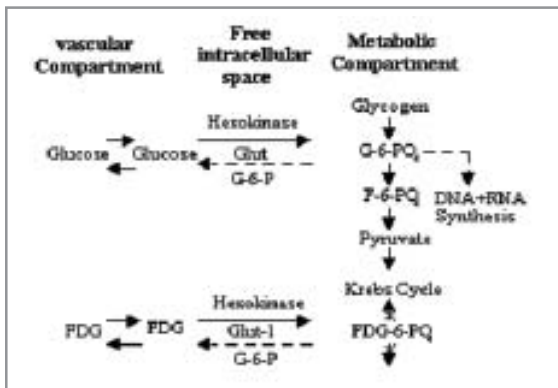
true cord, laryngeal ventricle และ floor of mouth ได้⁽²⁾ ในขณะที่ sagittal plane ให้รายละเอียดบริเวณ pre-epiglottic space, paraglottic และ nasopharynx ภาพตัดขวาง MRI ยังให้รายละเอียดบริเวณ masticator, parapharyngeal, retropharyngeal, parotid space และบริเวณ skull base⁽³⁾

ภาพ MRI ชนิด T2 weighted สามารถแยกก้อนมะเร็งที่ฝังตัวในกล้ามเนื้อได้ดี วิเคราะห์แยกถุงน้ำ (cyst) และช่วยแยกแหว่ง post-treatment fibrosis และก้อนมะเร็งกำเริบ⁽⁴⁾

Positron Emission Tomography (PET) เป็นภาพถ่ายทางรังสีซึ่งแสดงถึง metabolism ของ cell โดยสารเภสัชรังสีที่ใช้คือ F18-fluorodeoxyglucose (FDG) สารเภสัชรังสีจะถูกดูดซึมเข้าสู่เซลล์ เช่นเดียวกับ glucose และถูก phosphorylate เป็น FDG-6-phosphate ซึ่งไม่ถูก glucolysis ในเซลล์มะเร็ง ทำให้สามารถจับภาพของบริเวณที่มีการ uptake ของ FDG มากผิดปกติได้ (รูปที่ 2) แต่เนื่องจากภาพ PET scan ให้ความละเอียดด้านกายวิภาคไม่ดี (low spatial resolution) จึงได้มีการพัฒนาเครื่องมือเรียกว่า PET/CT (รูปที่ 3) คือผู้ป่วยนอนอยู่บนเตียงตรวจเดียวกันผ่านเครื่อง PET และ CT scan ซึ่งอยู่ติดกันทำให้สามารถรวมภาพ PET และ CT scan (image registration) จึงช่วยบอกกายวิภาคของอวัยวะปกติและก้อนมะเร็งได้ดีขึ้น มีการศึกษาหลายรายงานแสดงให้เห็นว่า PET ให้ sensitivity และ specificity สูงกว่า CT และ MRI ดังแสดงในตารางที่ 1

PET ยังช่วยในการติดตามการรักษา เพื่อทำนายการกำเริบเฉพาะที่ โดยแนะนำให้ทำ PET scan ประมาณ 2-4 เดือนหลังฉายรังสีครบ เพราะหากทำ PET ก่อนหน้า 2 เดือนพบว่ามีอัตรา false negative สูงถึง 14-28%^(8,9) หรืออาจเกิด false positive จากผลของการอักเสบจากการฉายรังสี

รูปที่ 2 แสดงกลไกการดูดซึมกลูโคสและ FDG



รูปที่ 3 เครื่อง PET/CT



ตารางที่ 1 เปรียบเทียบ sensitivity และ specificity ของ PET และ CT หรือ MRI

ผู้วิจัย	จำนวนผู้ป่วย (คน)	Sensitivity (%)			Sensitivity (%)		
		PET	CT	MRI	PET	CT	MRI
Adam และคณะ ⁽⁵⁾	60	90	82	80	94	85	79
Kau และคณะ ⁽⁶⁾	70	87	65	88	94	47	41
Nowak และคณะ ⁽⁷⁾	71	80	80		92	84	

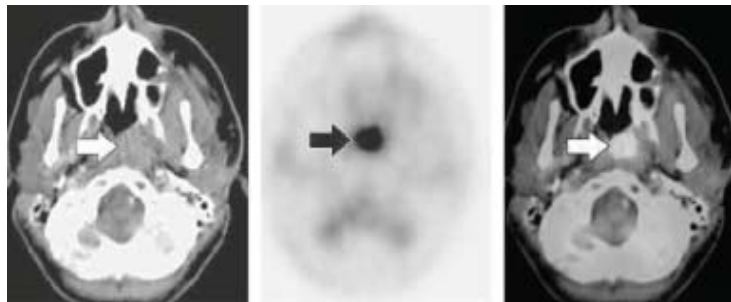
การจำลองการฉายรังสี (Simulation)

มะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอเป็นบริเวณที่สามารถฉายรังสีแบบปรับความเข้มได้ดีเนื่องจาก setup error และ organ motion มีน้อยมาก โดยผู้ป่วยจะได้รับการ immobilization ด้วย thermoplastic mask ครอบคลุมตั้งแต่ศีรษะถึงหัวไหล่ และใช้

head rest ที่เหมาะสม ผู้ป่วยนอนราบแขน 2 ข้างแนบลำตัว ตามรูปที่ 4 และหากต้องการภาพ MRI และ PET ควรใช้ immobilizing device และเตียงชนิดแบนราบ (flat couch) และให้ผู้ป่วยอยู่ในท่าเดียวกับ CT simulator ซึ่งช่วยให้การผสมภาพระหว่าง CT และ MRI หรือ PET ทำได้ดีขึ้น (รูปที่ 5)



รูปที่ 4 เครื่องมือยึดผู้ป่วย
(immobilizing device)



รูปที่ 5 ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ และ PET ในผู้ป่วยรายเดียวกัน
เมื่อผสมภาพทำให้เห็นตำแหน่งของก้อนมะเร็งชัดเจนขึ้น

ข้อจำกัดของการใช้ PET ในการกำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็งและต่อมน้ำเหลือง (target delineation) คือ หากปรับ window width และ level ต่างกัน จะทำให้ขนาดของก้อนมะเร็ง (gross tumor volume, GTV) ต่างกัน ซึ่งปัจจุบันยังไม่มี commercial software ในเครื่องวางแผนการฉายรังสี (treatment planning system) ซึ่งสามารถ import ค่า standardized uptake values (SUV) จากเครื่อง PET/CT ได้ ดังนั้นแพทย์รังสีรักษาจึงควรปรึกษาแพทย์เวชศาสตร์นิวเคลียร์เพื่อช่วยกำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็งและต่อมน้ำเหลือง และต้องระวัง physiologic uptake บริเวณต่อมน้ำลาย กลองเสียง ลิ้น และ กล้ามเนื้อ scalene และ sternocleidomastoid เพราะทำให้การแปลผล FDG uptake คลาดเคลื่อน (false positive) ในทางปฏิบัติสามารถป้องกันการ uptake บริเวณดังกล่าวได้ โดยให้ผู้ป่วยนั่งนิ่ง ๆ หลังจากฉีดสารเภสัชรังสี FDG งดการออกเสียงและให้ยา diazepam เพื่อเป็น muscle relaxant⁽¹⁰⁾

การกำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็งในมะเร็งศีรษะและลำคอ (Target Volume Definition)

ICRU รายงานที่ 50⁽¹¹⁾ แบ่ง target volume เป็น 3 ขอบเขต ได้แก่

1. Gross tumor volume (GTV) ได้แก่ ก้อนมะเร็งซึ่งสามารถเห็นหรือตรวจได้จากการตรวจร่างกายและถ่ายภาพทางรังสีซึ่งอาจแบ่งได้เป็น GTV-primary (GTV-P) คือ ก้อนมะเร็งปฐมภูมิ และ GTV-lymph node (GTV-N) ได้แก่ ต่อมน้ำเหลืองที่ตรวจได้ว่าการลุกลาม ทั้งนี้ขึ้นกับเกณฑ์ในการวินิจฉัยทางรังสี

2. Clinical target volume (CTV) ได้แก่ การเพิ่มขอบเขตของ GTV-primary เพื่อครอบคลุม microscopic tumor spread ซึ่งไม่สามารถมองเห็นหรือตรวจได้ด้วยภาพถ่ายทางรังสีเรียกว่า CTV- primary

(CTV-P) นอกจากนี้ยังหมายถึงต่อมน้ำเหลืองที่มีความเสี่ยงต่อการลุกลามของมะเร็ง (subclinical spread) เรียกว่า CTV-lymph node (CTV-N)

ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดก้อนมะเร็ง การกำหนด CTV-P สามารถกำหนดได้จากขอบเขตของ GTV ก่อนได้รับการผ่าตัด รวมถึงบริเวณ tumor bed และบางครั้งรวมถึงแผลผ่าตัดด้วย (surgical scar)

3. Planning target volume (PTV) ได้แก่ การเพิ่มขอบเขตของ CTV และ/หรือ GTV เพื่อครอบคลุมความเปลี่ยนแปลงของขนาด รูปร่าง และตำแหน่ง ซึ่งเกิดจากการเคลื่อนไหวของอวัยวะ เช่น ก้อนมะเร็งที่เคลื่อนตามหายใจ หรือตามปริมาตรของอวัยวะข้างเคียง ก้อนมะเร็งถูกเบียด โดยกระเพาะลำไส้ กระเพาะปัสสาวะ ซึ่ง ICRU รายงานที่ 62⁽¹²⁾ เรียกการเพิ่มขอบเขตของ CTV เพื่อชดเชยการเคลื่อนไหวของ CTV นี้ว่า internal margin(IM) นอกจากนี้ PTV ยังครอบคลุมความไม่แน่นอนของการจัดท่าผู้ป่วยในระหว่างวัน (setup error) และความไม่แน่นอนจากเครื่องฉายรังสี (mechanical stability of machine) เรียกว่า setup margin (SM)

ICRU รายงานที่ 62 กำหนดให้ internal target volume (ITV) เท่ากับ CTV+IM ในขณะที่ PTV เท่ากับ CTV+IM+SM โดยปกติ GTV และ CTV มักจะเคลื่อนที่อยู่ในขอบเขตของ PTV และการเปิดขอบเขตของลำรังสี (beam aperture) ต้องคำนึงถึงพลังงานของรังสีและความกว้างของ penumbra ของลำรังสีนั้น ๆ เพื่อให้การกระจายปริมาณรังสีครอบคลุม PTV จริง ๆ และ ICRU เรียกขอบเขตซึ่งแพทย์รังสีรักษาสั่งการรักษา (isodose surface prescription) เช่น สั่งการรักษาที่ 95% isodose line ซึ่งครอบคลุม PTV ว่า treated volume ในขณะที่เรียกขอบเขตซึ่งปริมาณรังสีครอบคลุมอวัยวะสำคัญว่า irradiated volume

อวัยวะที่มีความเสี่ยงจากการฉายรังสี เรียกว่า organ at risk (OAR) ในมะเร็งศีรษะ และลำคอ ได้แก่ กระจกตา หลัง เลนส์ตา ก้าน สมอง ต่อมน้ำลาย parotid เป็นต้น และหากอวัยวะ สำคัญมีการเคลื่อนไหว เช่น ตับ ไต (ซึ่งไม่อยู่ในขอบ เขตของมะเร็งศีรษะและลำคอ) ICRU รายงานที่ 62 กำหนดให้เพิ่มขอบเขตอันเกิดจากการเคลื่อนไหว ของอวัยวะสำคัญนั้น ๆ ด้วยเรียกว่า planning organ-at-risk volume (PRV)

ในการรังสีรักษาด้วยรังสี ICRU กำหนด ให้มี ICRU reference point ซึ่งมีความสัมพันธ์กับ PTV และเป็นจุดที่สามารถวัดได้อย่างแม่นยำและ ไม่อยู่ในบริเวณที่มีการเปลี่ยนแปลงปริมาณรังสีอย่าง รวดเร็ว (steep dose gradient) จุดอ้างอิง (reference point) มักจะอยู่ใน PTV และเป็นจุดตัดของ ลำรังสี (beam isocenter) อย่างไรก็ตามในการฉาย รังสีแบบปรับความเข้ม แพทย์มักจะรังสีรักษา ตาม isodose line ซึ่งครอบคลุมปริมาตรของ PTV เช่น 100% ของ PTV ควรได้รับปริมาณรังสีอย่าง น้อย 95% ของ prescribed dose เป็นต้น บางครั้ง ICRU reference point อาจไม่ได้รับปริมาณรังสี เท่ากับ prescribed dose ซึ่งสร้างความสับสนให้ กับแพทย์ได้จึงอาจอนุมานให้ใช้ intended dose

แทนที่จะเป็น dose ที่ ICRU reference point อย่างไรก็ตามการทำให้ plan verification การกำหนด reference point ตามเกณฑ์ของ ICRU ช่วยให้ สามารถวัด point dose เปรียบเทียบระหว่าง treatment planning dose distribution และ phantom dose distribution ได้

ICRU รายงานที่ 50 แนะนำให้ PTV ได้รับ ปริมาณรังสีระหว่าง -5% ถึง +7% ของ prescribed dose ซึ่งบางครั้งในการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม ไม่สามารถทำได้ แพทย์รังสีรักษาจะต้องเป็นผู้ พิจารณาความสม่ำเสมอของการกระจายปริมาณรังสี ในผู้ป่วยแต่ละราย โดยพยายามให้บริเวณที่เป็น hot spot อยู่ภายใน PTV และเลี่ยง hot spot บริเวณ PRV

การกำหนดขอบเขต CTV-primary (CTV-P) ใน มะเร็งศีรษะและลำคอ

Eisbruch⁽¹³⁾ แนะนำการกำหนดขอบเขต ของ CTV-P ในมะเร็งศีรษะและลำคอดังตารางที่ 2 และแนะนำให้ประเมินตำแหน่งของก้อนมะเร็ง, ขนาด, ระยะของโรค, differentiation และลักษณะ ของก้อนมะเร็ง (exophytic, ulcerative, infiltrative) ร่วมด้วย

ตารางที่ 2 ข้อแนะนำในการกำหนดขอบเขตของ CTV-primary ในบริเวณต่างๆ

ตำแหน่งของก้อนมะเร็ง	ขอบเขต
Floor of mouth	<ul style="list-style-type: none"> - genioglossus and geniohyoid muscle bilaterally - sublingual and submandibular salivary glands ipsilaterally (bilaterally if midline tumor) - adjoining alveolar ridge, mandible - muscles at the root of tongue
Oral tongue	<ul style="list-style-type: none"> - intrinsic and extrinsic muscle of tongue - base of tongue - floor of mouth - glossotonsillar sulcus - anterior tonsillar pillar
Buccal mucosa	<ul style="list-style-type: none"> - Cranially : buccal-gingival sulcus, infratemporal fossa - Caudally : buccal-gingival sulcus, submandibular salivary gland - Anteriorly : behind lip commissure - Posteriorly : retromolar trigone
Tonsil	<ul style="list-style-type: none"> - adjacent buccal mucosa, palate, base of tongue - Advanced case : mandible, ipsilateral pterygoid muscle, parapharyngeal space, adjacent nasopharynx - if posterior tonsillar pillars are involved : extends inferiorly to include pharyngoepiglottic fold
Base of tongue	<ul style="list-style-type: none"> - entire base of tongue, valleculae, oral tongue (at least 2 cm from GTV) - if vallecular is involved : extend to include suprahyoid epiglottic larynx
Pharyngeal walls	<ul style="list-style-type: none"> - Cranially : nasopharynx - Caudally : hypopharynx - include parapharyngeal space
Soft palate	<ul style="list-style-type: none"> - entire soft palate, superior aspect of tonsillar pillars and fossa, pterygopalatine fossa - advanced lesion : adjacent nasopharynx and pterygoid muscle - if pterygopalatine fossa involved : extend to base of skull - if pathology shows adenoid cystic carcinoma, high-grade acinic

	cell carcinoma: extends through course of maxillary nerve to cranial nerve V ganglion in cavernous sinus
Advanced laryngeal ca	<ul style="list-style-type: none"> - entire larynx - pyriform sinus - valleculae - paraglottic and preepiglottic space - entire thyroid cartilage - if tracheostomy : tracheostoma
Hypopharynx	<ul style="list-style-type: none"> - cranially : nasopharynx - caudally : 2 cm below cricoid cartilage - pyriform & lateral pharyngeal wall cancer : posterior pharyngeal wall, hemilarynx - pyriform sinus extends laterally : ipsilateral thyroid lobe
Paranasal sinus	<ul style="list-style-type: none"> - maxillary sinus : palate, alveolar ridge, nasal cavity, nasopharynx, medial orbit, pterygopalatine fossa, infratemporal fossa - superior lesions : extends to sphenoid sinus, foramen rotundum - upper nasal cavity, ethmoid sinus : extends to cribriform plate and a rim of frontal lobe - intracranial extension : anterior cranial fossa
Nasopharynx	<ul style="list-style-type: none"> - base of skull - pterygoid plate - parapharyngeal space (locates lateral to pharynx, medial to pterygoid muscles and deep lobe of parotid gland) - pterygoid muscle - sphenoid sinus, cavernous sinus - foramen ovale, carotid canal, foramen spinosum - caudally : parapharyngeal space at mid tonsil level, retropharyngeal space to level of hyoid bone - posteriorly : clivus is included - anteriorly : posterior third of maxillary sinus, posterior ethmoid sinus, posterior third of nasal cavity - if base of skull involvement : include hypophysis, optic nerve and chiasm (limit dose to 45-55 Gy at < 2 Gy/fraction)

การกำหนดขอบเขต CTV-lymph node (CTV-N) ในมะเร็งศีรษะและลำคอ

การกำหนดขอบเขตของ CTV-N ขึ้นอยู่กับตำแหน่งของก้อนมะเร็งปฐมภูมิ (primary tumor) โดยอุบัติการณ์ของการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองมีรูปแบบที่สามารถคาดการณ์สถิติของการลุกลามไปตามต่อมน้ำเหลืองกลุ่มต่าง ๆ ตาม Robbins classification^(14,15) ซึ่งแสดงไว้ในตารางที่ 3 ซึ่งเป็น

การแบ่งกลุ่มของต่อมน้ำเหลืองตามกายวิภาค อย่างไรก็ตามรังสีแพทย์ได้นำรูปแบบมาใช้ในการอ่านตำแหน่งของต่อมน้ำเหลืองจากภาพถ่าย CT และ MRI ดังแสดงในตารางที่ 4^(16,17,18,19,20,21) รูปที่ 6 และ 7 แสดงภาพของต่อมน้ำเหลืองระดับต่าง ๆ หากต้องการภาพที่ชัดเจนสามารถค้นได้จาก www.rtog.org/hnatlas/main.htm และงานวิจัยของ Martinez-Monge⁽²²⁾ และ Poon⁽²³⁾

ตารางที่ 3 การจำแนกกลุ่มของต่อมน้ำเหลืองบริเวณลำคอตตาม Robbins classification

Level	Terminology
Ia	Submental group
Ib	Submandibular group
II	Upper internal jugular group
III	Middle internal jugular group
IV	Lower internal jugular group
V	Spinal accessory group
VI	Anterior compartment group
VII	Upper mediastinal group

ตารางที่ 4 แสดงการกำหนดขอบเขตของต่อมน้ำเหลืองบริเวณลำคอดด้วยภาพถ่ายทางรังสี

Level	Cranial	Caudal	Anterior	Posterior	Medial	Lateral
Ia	Cranial edge of submandibular gland, geniohyoid muscle	Body of hyoid bone	Innerside mandible platysma, skin	Floor of mouth muscle/hyoid body	Not present	Inner side of mandible, medial edge of anterior belly of digastric muscle
Ib	Mylohyoid muscle, cranial edge of submandibular gland, caudal edge	Body of hyoid bone	Innerside of mandible, platysma, skin	Posterior edge of submandibular gland	Lateral edge of anterior belly of digastric muscle	Innerside of mandible

Level	Cranial	Caudal	Anterior	Posterior	Medial	Lateral
Ila	of medial pterygoid muscle Caudal edge of lateral process of C1	Caudal edge of the body of hyoid bone	Posterior edge of submandibular gland, anterior edge of internal carotid artery	Posterior border of internal jugular vein	Medial edge of internal carotid artery, paraspinal muscle	Medial edge of SCM
IIB	Same as Ila	Same as Ila	Posterior border of internal jugular vein	Posterior border of SCM	Same as Ila	Same as Ila
III	Caudal of level II, Caudal edge of hyoid bone	Caudal edge of cricoid cartilage	Anterior boundary of laryngeal lumen, postero-lateral edge of the sternohyoid muscle, anterior edge of SCM*	Posterior edge of SCM, center of vertebral canal	Larynx or pharyngeal wall, medial edge of carotid artery and internal jugular vein	Medial edge of SCM
IV	Caudal edge of cricoid cartilage	2 cm cranial to sternoclavicular joint (N0) or sternoclavicular joint (N+)	Anteromedial edge of SCM, platysma, clavicle	Anterior edge of paraspinal muscle, transverse process of vertebra, ribs	Lateral edge of thyroid gland, esophagus, medial edge of carotid artery or jugular vein	Most lateral part of SCM

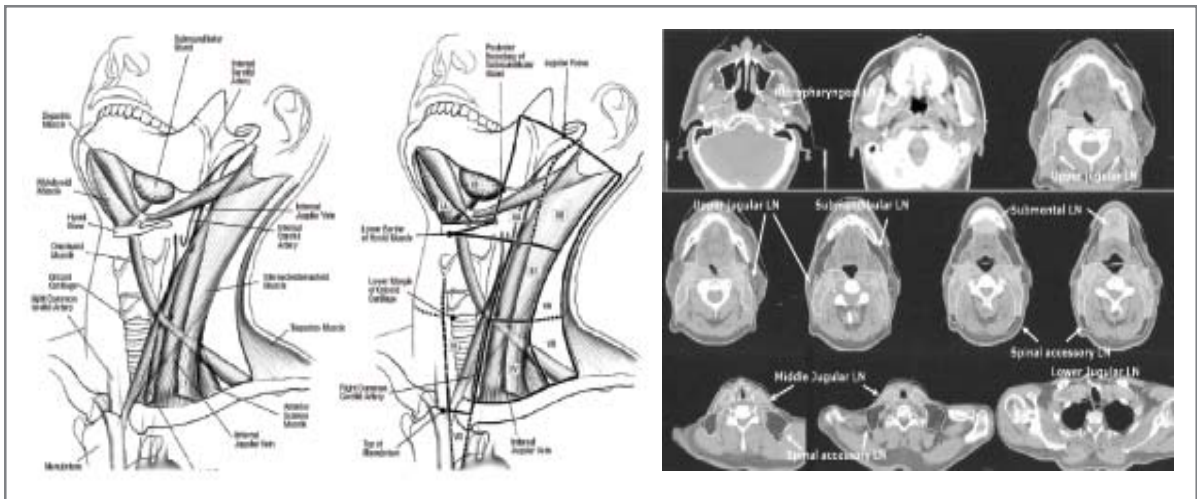
Level	Cranial	Caudal	Anterior	Posterior	Medial	Lateral
V	Cranial of C1 body	Caudal border of level II	Posterior edge of SCM, posterior border of level II, III, IV	Anterior edge of trapezius muscle, lung, rib, anterior 1 cm in front of the tip of spinal process	Paraspinal muscle	Skin, medial edge of trapezius muscle, clavicle
VI	Caudal edge of thyroid cartilage	Caudal border of level IV	Skin, platysma	Vertebra, separation between trachea and esophagus**	Not present	Carotid sheath, thyroid gland
Retropharyngeal LN (RP Node)	Base of skull	Cranial edge of hyoid body	Fascia under pharyngeal mucosa	Prevertebral muscle	Midline	Medial edge of carotid artery and internal jugular vein
Retrostyloid space	Base of skull	Cranial edge of level II	Retrostyloid muscles	Vertebral body/base of skull	Lateral edge of RP node	Deep lobe of parotid
Subclavicular fossa	Caudal edge of level IV/Vb	Sternoclavicular joint	SCM, skin, clavicle	Anterior edge of posterior scalenus muscle	Thyroid gland, trachea	Lateral edge of medial scalenus muscle

Note * SCM - Sternocleidomastoid muscle

** for pretracheal nodes, trachea and anterior edge of cricoid cartilage

รูปที่ 6 แสดงภาพของต่อมน้ำเหลืองระดับต่างๆ

รูปที่ 7 แสดงภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์กลุ่มของต่อมน้ำเหลืองบริเวณลำคอ



ในการวินิจฉัยว่าต่อมน้ำเหลืองมีการลุกลามของมะเร็งโดยภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ อาศัยเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้⁽²⁴⁾ 1) ขนาดของต่อมน้ำเหลือง (short axis) มากกว่า 1 ซม. (ยกเว้น jugulodigastric lymph node ให้ใช้เกณฑ์ขนาดมากกว่า 1.5 ซม.) 2) รูปร่างต่อมน้ำเหลืองมีลักษณะกลมแทนที่จะมีลักษณะรี 3) ต่อมน้ำเหลืองมี central necrosis ซึ่งเห็นได้ชัดขึ้นเมื่อฉีด contrast media 4) ต่อมน้ำเหลืองขนาดน้อยกว่า 1 ซม. แต่อยู่รวมกันเป็นกลุ่ม ในกรณีที่ต่อมน้ำเหลืองมีลักษณะกำกวมอาจใช้ PET ช่วยในการตัดสินใจ^(5,6,7) ต่อมน้ำเหลืองที่เข้าเกณฑ์ดังกล่าว สามารถกำหนดได้ว่าเป็น gross tumor volume-lymph node (GTV-N)

กรณีที่ภาพเอกซเรย์ไม่พบการลุกลามของต่อมน้ำเหลือง (NO) แพทย์รังสีรักษาอาศัยข้อมูลทางสถิติเพื่อบอกระดับความเสี่ยงของ subclinical หรือ micrometastasis ของต่อมน้ำเหลือง โดย

พิจารณาจากตำแหน่งของมะเร็งปฐมภูมิขนาดและระยะของก้อนมะเร็งตลอดจน tumor grade โดยแนะนำให้ฉายรังสีป้องกันการกำเริบ (elective nodal irradiation) เมื่อมีความเสี่ยงของการลุกลามมากกว่า 5-10%^(13,20) การศึกษาในผู้ป่วย 1,081 รายจาก Memorial Sloan-Kettering Cancer Center ผู้ป่วยที่มี clinical positive node จะได้รับการผ่าตัด therapeutic radical neck dissection แต่ในกรณีที่ clinical negative node จะได้รับการผ่าตัดแบบ prophylactic radical neck dissection (prophylactic RND) หรือ subsequent therapeutic neck dissection เมื่อเกิดการกำเริบแม้ว่าข้อมูลจากการศึกษาเหล่านี้จะไม่ใช้ข้อมูลจากการศึกษาแบบ randomized control trial และอาจมีความลำเอียงในการเลือกผู้ป่วย (selection bias) และไม่ได้แยกตามขนาดของก้อนมะเร็ง แต่เป็นข้อมูลที่ได้รับการรวบรวมมากที่สุด ดังแสดงในตารางที่ 5 และตารางที่ 6

ตารางที่ 5 แสดงอุบัติการณ์ (%) ของการลุกลามมาที่ต่อมน้ำเหลือง กลุ่มต่าง ๆ แบ่งตามมะเร็งต้นเหตุ ในผู้ป่วยที่เป็น clinically negative node และได้รับการผ่าตัด prophylactic radical neck dissection (RND)

ตำแหน่ง	จำนวน RND (ครั้ง)	ต่อมน้ำเหลืองที่ลุกลาม (%)				
		I	II	III	IV	V
Oral cavity ⁽²⁵⁾						
Oral tongue	58	14	19	16	3	0
Floor of mouth	57	16	12	7	2	0
Gum	52	27	21	6	4	2
Retromolar trigone	16	19	12	6	6	0
Cheek	9	44	11	0	0	0
Oropharynx ⁽²⁶⁾						
Base of tongue/ vallecular	21	0	19	14	9	5
Tonsillar fossa	27	4	30	22	7	0
Hypopharynx ⁽²⁶⁾						
Pyriform sinus	13	0	15	8	0	0
Pharyngeal wall	11	0	9	18	0	0
Larynx ⁽²⁷⁾						
Supraglottic	65	6	18	18	9	2
Glottic	14	0	21	29	7	7

ตารางที่ 6 แสดงอุบัติการณ์ (%) ของการลุกลามมาที่ต่อมน้ำเหลืองกลุ่มต่างๆ แบ่งตามมะเร็งต้นเหตุ ในผู้ป่วยที่เป็น clinically positive node หรือ clinically negative node ที่มีการกำเริบ และได้รับการผ่าตัด therapeutic radical neck dissection

ตำแหน่ง	จำนวน RND (ครั้ง)	ต่อมน้ำเหลืองที่ลุกลาม (%)				
		I	II	III	IV	V
Oral cavity ⁽²⁵⁾						
Tongue	129	32	50	40	20	0
Floor of mouth	115	53	34	32	12	7
Gum	52	54	46	19	17	4
Retromolar trigone	10	50	60	40	20	0
Cheek	17	82	41	65	65	0
Oropharynx ⁽²⁶⁾						
Base of tongue/ vallecular	58	10	72	41	21	9
Tonsillar fossa	107	17	70	42	31	9
Hypopharynx ⁽²⁶⁾						
Pyriform sinus	79	6	72	72	47	8
Pharyngeal wall	25	20	84	72	40	20
Larynx ⁽²⁷⁾						
Supraglottic	138	6	62	55	32	5
Glottic	45	9	42	71	24	2

โดยปกติในผู้ป่วยที่เป็น clinically negative node ในมะเร็งช่องปาก (oral cavity) มักจะลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง level ที่ 1-3 ในขณะที่มะเร็ง บริเวณ oropharynx, hypopharynx และกล่องเสียงมักลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง level 2-4 ผู้ป่วยที่เป็น clinically palpable node มีการลุกลามมากกว่าผู้ป่วยที่เป็น clinically negative node โดยพบว่าผู้ป่วยมะเร็งช่องปากมีการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง level ที่ 1-4 มะเร็ง oropharynx และ hypopharynx มีการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง level 1-5 สิ่งที่น่าสนใจคืออุบัติการณ์การลุกลามต่อมน้ำเหลือง level 5 อาจสูงถึง 40% ในรายที่มีการลุกลามของต่อมน้ำเหลือง level 1-4 เช่นเดียวกับการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง level 1 ในมะเร็ง oropharynx และ hypopharynx มีอุบัติการณ์สูงขึ้นจาก 0-2% ใน clinical negative เป็น 10-15% ใน clinical positive node

สำหรับการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง level 6 มักพบในผู้ป่วยมะเร็งบริเวณ subglottic

larynx, upper esophagus, pyriform sinus, thyroid gland และ cervical trachea โดยอุบัติการณ์การลุกลามไปยัง paratracheal node สูงถึง 50% ในมะเร็ง subglottic(28)

การลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองด้านตรงข้ามมักพบในมะเร็งบริเวณกลางลำตัว (midline tumor) ได้แก่ มะเร็งหลังโพรงจมูก, ลิ้น, floor of mouth, base of tongue, posterior pharyngeal wall, soft palate, hypopharynx, supraglottic larynx, valleculae เป็นต้น ในขณะที่มะเร็งที่อยู่ด้านข้าง เช่น มะเร็งกระพุ้งแก้ม, retromolar trigone มีอุบัติการณ์การลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองด้านตรงข้ามน้อย นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าผู้ป่วยมะเร็งบริเวณ pharynx และ larynx จะมีอุบัติการณ์การลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองด้านตรงข้ามมากขึ้น เมื่อมีการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองด้านเดียวกัน^(29,30) ดังตารางที่ 7

ตารางที่ 7 แสดงการกระจายของการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองด้านเดียวกันและด้านตรงข้ามในผู้ป่วยที่เป็น clinical positive node

ตำแหน่ง	จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด(คน)	ผู้ป่วยที่ N+ (%)	การลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองระดับต่างๆ (% ของผู้ป่วยที่ node positive)*						
			I	II	III	IV	V	อื่นๆ	
Oral cavity	787	36	42/3.5	79/8	18/3	5/1	1/0	1.4/0.3	
Oropharynx	1,479	64	13/2	81/24	23/5	9/2.5	13/3	2/1	
Hypopharynx	847	70	2/0	80/13	51/4	20/3	24/2	3/1	
Supraglottic larynx	428	55	2/0	71/21	48/10	18/7	15/4	2/0	
Nasopharynx	440	80	9/5	71/56	36/32	22/15	32/26	15/10	

Note : * ค่าตัวเลขด้านหน้าคือข้างเดียวกัน และตัวเลขด้านหลังคือข้างตรงข้าม

ต่อมน้ำเหลือง retropharyngeal มักจะไม่ได้รับการผ่าตัดใน standard neck dissection และมีข้อมูลการวิจัยไม่มาก Hasegawa และคณะ⁽³¹⁾ รายงานอุบัติการณ์การลุกลามของมะเร็งบริเวณ oropharynx และ hypopharynx ระยะ 3 และ 4 ไปยังต่อมน้ำเหลือง retropharyngeal เท่ากับ 36% และ 62% ตามลำดับ ในขณะที่ Okumura⁽³²⁾ พบการลุกลามเพียง 14% และพบว่าภาพ CT และ MRI ก่อนผ่าตัด สามารถทำนายการลุกลามได้ดีโดยมี

sensitivity ระหว่าง 83% และ specificity 100% หากพิจารณาอุบัติการณ์ของการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง retropharyngeal โดยอาศัย CT และ MRI พบว่าอุบัติการณ์ การลุกลามสูงขึ้นในรายที่มีการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองกลุ่มอื่น (clinically positive node) และในผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกและมะเร็ง pharyngeal wall แม้ว่าจะเป็น clinically negative node ดังแสดงในตารางที่ 8

ตารางที่ 8 แสดงอุบัติการณ์ (%) การลุกลามมาที่ต่อมน้ำเหลือง retropharyngeal ในผู้ป่วย clinical negative และ clinical positive node โดยอาศัยภาพ CT และ MRI

ผู้วิจัย	ตำแหน่ง มะเร็งต้นเหตุ	จำนวนผู้ป่วย (คน)	Retropharyngeal node metastasis	
			Clinically N- (%)	Clinically N+ (%)
Mc Laughlin ⁽³³⁾	Pharyngeal wall	93	16	21
	Soft palate	53	5	19
	Tonsilla fossa	176	4	12
	BOT	121	0	6
	Hypopharynx	136	0	9
	Supraglottic larynx	196	0	4
	Nasopharynx	19	40	86
Chua ⁽³⁴⁾	Nasopharynx	364	16	37

จากข้อมูลทางสถิติข้างต้น Einsbruch⁽¹³⁾ ได้ให้คำแนะนำคร่าว ๆ เกี่ยวกับการฉายรังสีในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ ดังนี้

1. ในผู้ป่วยมะเร็งที่ไม่ได้อยู่กึ่งกลางลำตัว (lateralized cancer) ซึ่งปกติจะฉายรังสีเพียงข้างเดียวหากมีการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองตั้งแต่ระยะ N2 (ตาม AJCC staging) ขึ้นไปให้ฉายรังสีข้างตรงข้ามด้วย

2. ต่อมน้ำเหลือง level 2 สามารถแบ่งได้เป็น 1) subdigastic node ซึ่งต่ำกว่าตำแหน่งที่ posterior belly ของ digastric muscle พาดผ่าน jugular vein และ 2) junctional node (upper level IIB) ซึ่งอยู่เหนือ subdigastic node โดยพบว่า subdigastic node เป็นต่อมน้ำเหลืองที่มีอุบัติการณ์ การลุกลามจากมะเร็งข้างตรงข้ามได้บ่อยที่สุด จึงแนะนำว่าหากต้องการการฉายรังสี

ไปยังต่อมน้ำเหลือง ข้างตรงข้ามกับก้อนมะเร็ง (ตามคำแนะนำข้อ 1, contralateral N0) ให้ฉายรังสีครอบคลุม subdiastrophic node เป็นตำแหน่งที่สูงที่สุด (most cranial) โดยไม่จำเป็นต้องฉายรังสีครอบคลุม junctional node (ยกเว้น มะเร็งหลังโพรงจมูก) แต่ต้องฉายรังสีข้างเดียวกับที่มีการลุกลามต่อมน้ำเหลือง (ipsilateral node metastases) ให้ครอบคลุมถึง base of skull^(21,35) (retrostyloid space)

3. หากมีการลุกลามของมะเร็งที่ต่อมน้ำเหลือง level 2 หรือ 3 ให้ฉายรังสีครอบคลุม level 1B และ 4 ข้างเดียวกันด้วย

4. หากมีการลุกลามของมะเร็งที่ต่อมน้ำเหลือง level 2-4 ให้ฉายรังสีครอบคลุม level 5 ข้างเดียวกันด้วย

5. ในผู้ป่วยมะเร็งบริเวณ oropharynx และ

hypopharynx ที่มีการลุกลามที่ต่อมน้ำเหลือง level 2-4 ให้ฉายรังสีครอบคลุม retropharyngeal node ทั้ง 2 ข้าง (กรณีที่เป็น lateralized oropharyngeal tumor ที่มีการลุกลามของต่อมน้ำเหลืองน้อยกว่า 3 ซม. อาจฉายรังสีครอบคลุม retropharyngeal node ข้างเดียวกันเท่านั้น)

6. หากมีการลุกลามของต่อมน้ำเหลือง level 4 ($\geq N_2$) ให้ฉายรังสีครอบคลุมต่อมน้ำเหลือง level 6⁽²¹⁾ และ subclavicular fossa ด้วย

7. หากตรวจพบว่ามี extracapsular extension ควรเพิ่มขอบเขตของ CTV-lymph node ให้ครอบคลุมกล้ามเนื้อที่ถูกลุกลามด้วย

คำแนะนำข้างต้นสามารถสรุปการกำหนดขอบเขตของ CTV ในมะเร็งศีรษะและลำคอได้ในตารางที่ 9

ตารางที่ 9 สรุปข้อแนะนำในการกำหนด CTV-HR, CTV-IR และ CTV-LR ในมะเร็งศีรษะและลำคอ

ตำแหน่ง	ระยะ	CTV-HR (High risk)	CTV-IR (Intermediate)	CTV-LR (Low risk)
Nasopharynx	Any T N0	GTV-P	Optional*	IN+CN (II-IV, RPN)**
Paranasal sinus	Any T N+	GTV-P + GTV-N	IN (adjacent)***	IN+CN (IB ^(T1) , II-V, RPN)
	T1, T2 N0	GTV-P	-	-
	T3, T4 N0	GTV-P	-	see note ^(T2)
	Any T N+	GTV-P + GTV-N	IN (adjacent)	see note ^(T2)
Oral cavity				
(buccal , retromolar trigone)	T1, T2 N0	GTV-P	-	IN (I-III)
	T3, T4 N0	GTV-P	Optional	IN+CN (I-IV) ^(T3)
	Any T N+	GTV-P + GTV-N	IN (adjacent)	IN+CN (I-V) ^(T4)
oral tongue	T1, T2 N0 ⁽⁵⁾	GTV-P	-	IN (I-IV)
	T3, T4 N0	GTV-P	Optional	IN+CN (I-IV)
	Any T N+	GTV-P + GTV-N	IN (adjacent)	IN+CN (I-V)
floor of mouth	T1, T2 N0 ⁽⁶⁾	GTV-P	-	IN+CN (I-III)
	T3, T4 N0	GTV-P	Optional	IN+CN (I-IV)
	Any T N+	GTV-P + GTV-N	IN (adjacent)	IN+CN (I-V)

ตำแหน่ง	ระยะ	CTV-HR (High risk)	CTV-IR (Intermediate)	CTV-LR (Low risk)
Oropharynx				
Tonsil	T1, T2 N0 ⁽⁷⁾	GTV-P	-	IN+CN (IB-IV)
	T3, T4 N0	GTV-P	Optional	IN+CN (IB-IV, RPN) ^(T8)
	Any T N+	GTV-P + GTV-N	IN (adjacent LN)	IN+CN (IB-V, RPN)
Base of Tongue	Any T N0	GTV-P	Optional	IN+CN (IB ^(T9) , II-IV, RPN ^(T8))
	Any T N+	GTV-P + GTV-N	IN (adjacent)	IN+CN (IB-V, RPN)
Soft palate	T1, T2 N0	GTV-P	-	IN+CN (II-IV)
	T3, T4 N0	GTV-P	Optional	IN+CN (II-IV, RPN)
	Any T N+	GTV-P + GTV-N	IN (adjacent)	IN+CN (IB-V ^(T10) , RPN)
Hypopharynx				
Pyriform sinus	Ant T N0	GTV-P	Optional	IN+CN (II-IV, VI ^(T11) , RPN)
and pharyngeal	Ant T N+	GTV-P + GTV-N	IN (adjacent)	IN+CN (II-VI, RPN)
wall	Ant T N0	GTV-P	Optional	IN+CN (II-VI, RPN)
Post cricoid	Ant T N+	GTV-P + GTV-N	IN (adjacent)	IN+CN (II-VI, RPN)
Larynx				
Glottic	T1, T2 N0	GTV-P	-	-
	T3, T4 N0	GTV-P	Optional	IN+CN (II-IV, VI ^(T12))
	Any T N+	GTV-P + GTV-N	IN (adjacent)	IN+CN (II-V, VI ^(T12))
Supraglottic	Any T N0	GTV-P	Optional	IN+CN (II-IV)
	Any T N+	GTV-P + GTV-N	IN (adjacent)	IN+CN (II-V)
Subglottic	Any T N0	GTV-P	Optional	IN+CN (II-IV, VI)
	Any T N+	GTV-P + GTV-N	IN (adjacent)	IN+CN (II-VI)

Note *Optional: การเพิ่ม margin รอบ CTV-HR หรือ adjacent first echelon uninvolved node
 **IN- ipsilateral node, CN-contralateral node
 ***IN (adjacent): adjacent first echelon ipsilateral uninvolved node.
 T1. ฉายรังสี level IB ข้างเดียวกับ involved level II node.
 T2. ในมะเร็ง paranasal sinus ที่มีการลุกลามบริเวณ palate, oral cavity, oropharynx, nasopharynx หรือ nasal cavity การกำหนด CTV-low risk ให้ถือเอาต่อมน้ำเหลืองเช่นเดียวกับอวัยวะที่ถูกลุกลาม
 T3. ฉายรังสี contralateral side ถ้า tumor ข้าม mid line
 T4. ถ้าต่อมน้ำเหลือง level I-III ข้างเดียวกันเท่านั้นที่มีการลุกลามของมะเร็ง อาจไม่ต้องฉายรังสีคลุม level V
 T5. Well lateralized T1, T2 และไม่ involve anterior 1/3 of tongue
 T6. Well lateralized T1, T2
 T7. No base of tongue / Soft palate involvement
 T8. ฉายรังสีคลุม RPN ถ้ามี posterior pharyngeal wall involvement
 T9. ฉายรังสีคลุม level IB ถ้า tumor involve oral tongue หรือ T4 lesion
 T10. ฉายรังสีคลุม level IB ถ้ามีการลุกลามที่ต่อมน้ำเหลือง level II หรือ III ข้างเดียวกัน
 T11. ฉายรังสีคลุม level VI ถ้ามี esophageal extension, tumor involve pyriform sinus opex.
 T12. ฉายรังสีคลุม level VI ถ้ามี transglottic หรือ subglottic extension.

การสั่งปริมาณรังสี (Dose and dose volume constraint prescription)

ในการสั่งการรักษาด้วยรังสี (radiation dose prescription) สามารถแบ่งปริมาณรังสีตามความเสี่ยงของการกำเริบของก้อนมะเร็ง โดยทั่วไปสามารถแบ่งได้ 3 ระดับ กล่าวคือ

1. PTV-high risk (PTV-HR) ได้แก่ GTV-P และ GTV-N ได้รับ radical dose (66-70 Gy)

2. PTV-intermediate risk (PTV-IR) ได้แก่ CTV-P และ CTV-N ซึ่งรวมบริเวณที่เป็น PTV-high risk อยู่ด้วยสำหรับ CTV-N ในที่นี้ได้แก่ adjacent first echelon uninvolved node ข้างเดียว กับ clinically positive node หรือบริเวณที่เป็น tumor bed ในรายที่ได้รับการผ่าตัดมาแล้ว และจะให้รังสีเป็นการรักษาเสริมให้ได้รับ intermediate dose (60-63 Gy)

3. PTV-low risk (PTV-LR) ได้แก่ elective nodal irradiation ให้ถึอเอาต่อมน้ำเหลืองกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการลุกลามของมะเร็งมากกว่า 5%^(13,20) ให้ได้รับ microscopic dose (50-54 Gy)

ในการสั่งการรักษามักจะสั่งการรักษา ตาม PTV ซึ่งได้แก่ CTV และขอบเขตเพิ่มเติมจาก set up error และ internal organ motion โดยขอบเขตเพิ่มเติมให้พิจารณาจากตำแหน่งของ CTV เช่น ลิ้น และกล่องเสียงมีการเคลื่อนที่เมื่อผู้ป่วยกลืนน้ำลาย เป็นต้น สำหรับ set up error นั้น ขึ้นอยู่กับความพิถีพิถันของเจ้าหน้าที่รังสีรักษา และอุปกรณ์ immobilization ซึ่งมีคลาดเคลื่อนประมาณ 5 มม.⁽³⁶⁾

ในการสั่งปริมาณรังสีต่อ PTV ในการฉายรังสีแบบเดิมนั้น มักจะสั่งปริมาณรังสีแบบ sequential กล่าวคือ ให้ปริมาณรังสีขนาด 50-54 Gy บริเวณที่เป็น GTV และ elective node จากนั้นค่อยลดขอบเขตการฉายรังสีให้เล็กลง (shrinking field technique) เพื่อ boost บริเวณที่เป็น gross tumor

จนถึง radical dose ซึ่งใช้เวลาทั้งหมดประมาณ 7 สัปดาห์ ต่อมามีความพยายามที่จะเพิ่มอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ ด้วยวิธี altered fractionation เช่น hyperfractionation และ accelerated fractionation with concomitant boost ดังรายงานของ RTOG 9003⁽³⁷⁾ ซึ่งพบว่าเทคนิคดังกล่าวช่วยเพิ่มอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ได้จริง แต่ภาวะแทรกซ้อนจากการฉายรังสี (acute radiation complication) เพิ่มขึ้น

เนื่องจากข้อจำกัดของการฉายรังสีแบบดั้งเดิม หรือแม้แต่การฉายรังสี 3 มิติซึ่งไม่สามารถให้การกระจายปริมาณรังสีที่ conform กับ PTV ทำให้มีการพัฒนาการฉายรังสี 3 มิติแบบปรับความเข้ม (IMRT) เพื่อเพิ่มconformality ทำให้สามารถส่งปริมาณรังสีต่อ PTV ได้สูงขึ้นและลดปริมาณรังสีต่ออวัยวะปกติ โดยมีเทคนิคการนำ IMRT มาใช้หลายวิธีดังจะกล่าวโดยสังเขปดังนี้

ก. Conventional with IMRT Boost

การฉายรังสี 3 มิติต่อปริมาตรที่ครอบคลุม PTV-LR และ/หรือ PTV-IR ตามด้วย IMRT Boost ต่อ PTV-HR วิธีนี้ไม่สามารถที่จะทำให้การกระจายปริมาณรังสี conform กับ PTV-HR ได้ เนื่องจากปริมาณรังสีส่วนใหญ่ได้รับการฉายรังสี 3 มิติ ทำให้ไม่สามารถลดปริมาณรังสีต่ออวัยวะปกติได้อย่างมีประสิทธิภาพ

ข. Sequential IMRT (Two-phase IMRT)

ได้แก่ การนำ IMRT มาใช้ในการฉายรังสีตั้งแต่เริ่มต้น โดยแบ่งเป็น 2 ระยะ กล่าวคือ ระยะแรก ฉายรังสี 50 Gy ต่อ PTV-LR และระยะที่สอง ฉายรังสีอีก 20 Gy boost บริเวณที่เป็น gross tumor volume (PTV-HR) ซึ่งนักฟิสิกส์จะต้องวางแผนการรักษา 2 แผน และต้องใช้เวลาในการวัดปริมาณรังสีก่อนการรักษา (dose verification) 2 ครั้ง บางกรณีแพทย์รังสีรักษากำหนดให้มี 3 PTV คือ PTV-

high risk ได้รับรังสี 70 Gy, PTV-intermediate risk ได้รับปริมาณรังสี 60 Gy และ PTV-low risk ได้รับปริมาณรังสี 50 Gy ทำให้นักฟิสิกส์ต้องใช้เวลาในการวางแผนการรักษานานขึ้น วิธีนี้เป็นวิธีที่ผู้ป่วยจะได้รับประโยชน์จากการฉายรังสีแบบปรับความเข้มได้ดีกว่าวิธีแรก

ค. Simultaneous Integrated Boost IMRT (SIB)

ใช้ IMRT ตลอดระยะเวลาการฉายรังสี แต่อาศัยข้อได้เปรียบของ IMRT ในการกำหนดความเข้มของลำรังสี แบ่งฉายบริเวณต่างๆ ของ PTV-HR, PTV-IR, PTV-LR ให้ได้รับปริมาณรังสีต่างๆ กัน ในแผนการรักษาเดียวกันเรียกว่า การระบายปริมาณรังสี (dose painting technique) ข้อดีของวิธีนี้คือ นักฟิสิกส์ ใช้เวลาในการวางแผนการรักษาและการวัดปริมาณรังสีก่อนการรักษาเพียงครั้งเดียว และอาศัยความแตกต่างของ radiobiology ในการกำหนดปริมาณรังสีรวม (total dose) และปริมาณรังสีที่ฉายในแต่ละวัน (dose/fraction) ต่อ PTV หนึ่งๆ เช่นให้ PTV-HR ได้ปริมาณรังสี 66 Gy ใน 30 ครั้งพร้อมกับให้ PTV-LR ได้รับปริมาณรังสี 54 Gy ใน 30 ครั้ง เป็นต้น

ง. Hybrid Sequential and SIB IMRT

วิธีนี้แบ่งการรักษาเป็น 2 ระยะ โดยระยะ

แรกใช้ IMRT โดยให้ปริมาณรังสีต่อวันในขนาดปกติ (1.8 Gy/ครั้ง) ในขณะที่ระยะที่ 2 ใช้เทคนิค SIB โดยเชื่อว่าหากใช้ SIB ตั้งแต่แรกในผู้ป่วยที่มี PTV-HR ขนาดใหญ่ๆ จะทำให้เกิด acute radiation complication จนอาจต้องมีการหยุดพักการฉายรังสีชั่วคราว จึงนำ SIB มาใช้ในระยะที่สอง เพื่อลดระยะเวลาการฉายรังสีและลด acute radiation complication

ในการฉายรังสีแบบปรับความเข้มในการรักษามะเร็งศีรษะและลำคอที่นิยมใช้กันคือ simultaneous integrated boost และ sequential IMRT ในที่นี้จะขอกล่าวเพิ่มเติมเกี่ยวกับเทคนิค SIB เมื่อเปรียบเทียบกับ conventional, conventional with IMRT boost และ two-phase IMRT ซึ่งรายงานโดย Mohan และคณะ⁽³⁸⁾ พบว่า SIB ให้การกระจายปริมาณรังสี conformal มากกว่าอีก 3 เทคนิคที่เหลือ และอาจช่วยลดระยะเวลาการฉายรังสี (total treatment time) จากเดิม 35 ครั้ง เหลือ 30 หรือ 25 ครั้ง โดยอาศัย Linear-quadratic formula ดังแสดงในตารางที่ 10 ซึ่งให้ biological effective dose เท่ากันในแต่ละ PTV เทคนิค SIB ใน 30 ครั้ง ได้นำไปทดสอบใน RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) protocol-0022 ซึ่งเป็นการนำ IMRT ไปใช้ในการรักษามะเร็ง oropharynx⁽³⁹⁾

ตารางที่ 10 แสดงปริมาณรังสีรักษาที่ให้กับ PTV แบ่งตามเทคนิค sequential และ SIB

	PTV-HR	PTV-IR	PTV-LR
Sequential IMRT	70 Gy/35 Fx	60 Gy/30 Fx	50 Gy/25 Fx
SIB (35 Fx)	70 Gy/35 Fx	64 Gy/35 Fx	58.1 Gy/35 Fx
SIB (30 Fx)	66 Gy/30 Fx	60 Gy/30 Fx	54 Gy/30 Fx
SIB (25 Fx)	61.7 Gy/25 Fx	55.9 Gy/25 Gx	50 Gy/25 Fx

Wu และคณะ⁽⁴⁰⁾ ได้พัฒนาเทคนิค SIB โดยเพิ่ม tumor dose (dose escalation study) เพื่อหวังผลเพิ่ม local control โดยยังคงจำนวนครั้งของการฉายรังสีที่ 30 ครั้ง แต่เพิ่มปริมาณรังสีต่อ PTV-HR เป็น 68.1, 70.8 และ 73.8 Gy ซึ่งให้ค่า biological effective dose เทียบเท่ากับการฉายรังสี 2 Gy ต่อครั้ง คือ 74, 79 และ 85 Gy ตามลำดับ ทั้งนี้ยังคงค่าปริมาณรังสีต่อ PTV-IR และ PTV-LR เท่ากับ 60 Gy และ 54 Gy ใน 30 ครั้งตามลำดับ โดยใช้ลำรังสี 6 MV จำนวน 9 ทิศทางรอบผู้ป่วย (equi-spaced gantry angle) พบว่าการใช้ IMRT ได้ dose homogeneity ต่อ GTV อยู่ระหว่าง 6.7-8.8% และสามารถลดปริมาณรังสีต่อต่อมน้ำลาย parotid ได้ค่อนข้างดี แต่พบว่าที่ปริมาณรังสี 73.8 Gy มีผลข้างเคียงจากการฉายรังสีมาก ทำให้ต้องลดปริมาณรังสีเหลือ 71.1 Gy ถึง 72.3 Gy ในขณะนั้นยังไม่มีรายงานผลด้านอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ในการศึกษาครั้งนี้

Butler และคณะ⁽⁴¹⁾ รายงานผลการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ 20 ราย ซึ่งใช้เทคนิค simultaneous modulated accelerated radiation therapy (SMART) โดยใช้ลำรังสี 10 MV ด้วยเครื่องฉายรังสี Nomos Peacock system ซึ่งใช้ MIMiC โดยหลักการแล้วก็คือการใช้ dose painting เช่นเดียวกับ SIB ซึ่งกล่าวไปแล้วข้างต้น โดยส่งปริมาณรังสีต่อ PTV-HR 2.4 Gy ต่อครั้ง (60 Gy) ในขณะที่ปริมาณรังสีต่อ PTV-LR เท่ากับ 2 Gy ต่อครั้ง จำนวน 25 ครั้ง (50 Gy) ใน 5 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วย 16 ราย สามารถรับปริมาณรังสีได้ครบภายใน 40 วัน ผู้ป่วย 19 ราย ก่อนมะเร็งยุบหมด (complete

response) ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 2 รายที่มะเร็งกำเริบที่ 10 และ 15 เดือน เมื่อพิจารณาผลข้างเคียงจากการฉายรังสีระยะเฉียบพลันพบ confluent mucositis 80% เกิด pharyngitis และ esophagitis grade 3 ทั้งสิ้น 50% และต้องได้รับ IV fluids และ/หรือ tube feeding จำนวน 10 ราย ปริมาณรังสีเฉลี่ยต่อ PTV-HR และ PTV-LR เท่ากับ 64.3 และ 54.65 Gy ตามลำดับ อวัยวะปกติเช่น parotid gland ได้รับปริมาณรังสีเฉลี่ย 20.3-23.2 Gy ใน ขณะที่ Spinal cord และ Brain stem ได้รับปริมาณรังสีเฉลี่ย 17.1 และ 11.9 Gy ตามลำดับ

Fogliata และคณะ⁽⁴²⁾ ทำการศึกษาเปรียบเทียบปริมาณรังสี (dosimetric study) ในแผนการรักษาผู้ป่วย 5 ราย โดยใช้ลำรังสี 6 MV จำนวน 5 ทิศทางด้วยเครื่องฉายรังสี Varian Clinac 2100 และ MLC 80 leaves โดยส่งปริมาณรังสีต่อ PTV-HR และ PTV-LR เท่ากับ 80 Gy และ 50 Gy ด้วย two-phase sequential IMRT เปรียบเทียบกับ SIB และ hybrid sequential-SIB IMRT ดังแสดงในตารางที่ 11 จากการศึกษาพบว่าปริมาณรังสีเฉลี่ยของทั้ง 3 เทคนิค เมื่อคำนวณ BED แล้วมีค่าใกล้เคียงกันคือ 78.7-80.8 Gy (ที่ 2 Gy/ครั้ง) แต่พบว่า dose homogeneity ใน sequential IMRT ดีที่สุดในขณะที่ SIB แย่ที่สุด ปริมาณรังสีสูงสุดต่อ spinal cord เท่ากับ 45.4, 41.3 และ 41.1 Gy ใน sequential IMRT, SIB และ hybrid sequential-SIB IMRT ตามลำดับ แต่เมื่อคำนวณ BED เทียบเท่ากับ 2 Gy/Fraction พบว่าปริมาณรังสีจาก 3 เทคนิคใกล้เคียงกันอย่างไรก็ตามยังไม่มีรายงานข้อมูลการฉายรังสีในผู้ป่วยจริงว่าจะมีผลข้างเคียงต่างกันหรือไม่

ตารางที่ 11 แสดงปริมาณรังสีต่อ PTV-HR และ PTV-LR ด้วย IMRT เทคนิคต่าง ๆ

	Phase I		Phase II	
	Total dose	Dose/Fx	Total dose	Dose/Fx
Two-phase sequential SIB	PTV-LR 50 Gy	2	Boost PTV-HR อีก 30 Gy	2
SIB	PTV-LR 54 Gy	1.8		
	PTV-HR 72 Gy	2.4		
Hybrid Sequential-SIB	PTV-LR 36 Gy	1.8	PTV-LR อีก 18 Gy	1.8
			PTV-HR อีก 35.5 Gy	3.55

โดยสรุป การจะเลือกใช้เทคนิค IMRT ด้วย sequential, SIB หรือ hybrid sequential IMRT นั้น เมื่อพิจารณาจาก dosimetric study พบว่าไม่มีความแตกต่างกัน ดังนั้นการนำไปใช้ในผู้ป่วยจริง จึงขึ้นกับข้อมูลการวิจัยทางคลินิก เพื่อเปรียบเทียบ 3 เทคนิคดังกล่าว ซึ่งปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาแบบ randomized control trial อย่างไรก็ตามพึงสังเกตว่า SIB เทคนิคมีความสะดวกแต่ต้องแลกมาด้วย acute complication ซึ่งสูงกว่า จึงแนะนำว่าหากต้องการเลือกใช้ SIB IMRT ซึ่งใช้ dose/fraction สูงกว่า sequential IMRT ควรเลือกใช้ผู้ป่วยที่ PTV-HR มีขนาดไม่ใหญ่มาก เมื่อเปรียบเทียบกับ PTV-LR เช่น กรณี node negative หรือต่อมน้ำเหลืองลูกกลมระยะ N1 เป็นต้น เพื่อไม่ให้ acute complication โดยเฉพาะอย่างยิ่งต่อ mucosa, pharynx และ esophagus สูง จนทำให้ต้องมีการพักการฉายรังสี

การฉายรังสีหลังผ่าตัด (Postoperative radiation therapy)

การฉายรังสีหลังผ่าตัดมีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งศีรษะและลำคอ ระยะลูกกลมเฉพาะที่ (locally advanced stage) ซึ่งการรักษาคือ การผ่าตัดตามด้วยการฉายรังสี ยกเว้นกรณีที่ก่อนมะเร็ง

ใหญ่มาก จนผ่าตัดไม่ได้หรือบริเวณที่ผ่าตัดแล้วจะทำให้เกิดการสูญเสียการทำงานหรือไม่สวยงามจึงจะทำการฉายรังสีอย่างเดียว หรือการใช้รังสีเคมีบำบัด

โดยทั่วไปการฉายรังสีหลังผ่าตัดมักจะใช้ในกรณีดังต่อไปนี้

1. ผ่าตัดก่อนมะเร็งออกไม่หมด (close or positive margin)
2. มีการลุกลามไปยังเส้นประสาท (perineural spread) ในกรณีที่ลุกลามไปยังเส้นประสาทที่มีชื่อ เช่น trigeminal nerve แนะนำให้เพิ่มขอบเขตการฉายรังสีไล่ไปตามทางเดินของเส้นประสาทนั้นๆ ถึงฐานกะโหลกศีรษะแต่หากเป็นเส้นประสาทเส้นเล็กที่ไม่มีชื่อให้เพิ่มขอบเขต จากบริเวณที่เส้นประสาทถูกลุกลามไป 2-3 ซม.
3. มีการลุกลามหลอดน้ำเหลือง (lymphovascular invasion)
4. มีการลุกลามกระดูกหรือเนื้อเยื่อที่อยู่ลึก
5. มีการลุกลามไปต่อมน้ำเหลืองหลายต่อม
6. มีการลุกลามออกนอกต่อมน้ำเหลือง (extracapsular invasion)

สำหรับข้อบ่งชี้ในการฉายรังสีบริเวณ tracheostoma คือ

1. subglottic extension
2. emergency tracheostomy
3. close or positive tracheal margin
4. surgical scar crosses the stoma
5. tumor invades soft tissue of neck

การฉายรังสีหลังผ่าตัดมักจะต้องกำหนด PTV ให้ครอบคลุมบริเวณที่เป็นก้อนมะเร็ง (tumor bed) บริเวณที่ได้รับการผ่าตัด (surgical bed) และแผลผ่าตัด (surgical scar) โดยไม่จำเป็นต้องครอบคลุมบริเวณ donor site ของ skin graft หรือ skin flap

การกำหนด PTV ได้จากการกำหนด CTV และขอบเขต โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยหลังผ่าตัดมักไม่มี GTV เหลืออยู่ยกเว้นกรณีมี residual gross tumor ดังนั้น PTV-LR จึงได้แก่ CTV-LR (ตามตารางที่ 9) และขอบเขต, PTV-IR ได้จากขอบเขตของ GTV-P และ GTV-N ก่อนผ่าตัดรวมถึง surgical bed และขอบเขต, PTV-HR ได้แก่ GTV-residual และขอบเขต

ปริมาณรังสีที่ให้ต่อ PTV บริเวณที่ได้รับการผ่าตัด มักจะสูงกว่าบริเวณที่ไม่ได้รับการผ่าตัด โดยหากเป็น PTV-LR ซึ่งได้แก่ 1) ต่อม้ำเหลืองที่มีความเสี่ยงต่อการลุกลามและไม่ได้รับการผ่าตัด (ดูตารางที่ 9) ให้ได้รับรังสี 50 Gy 2) PTV-IR ได้แก่ บริเวณ surgical bed ซึ่งได้แก่ tumor bed ที่ได้รับการผ่าตัด ออกได้หมดตลอดจน tracheostoma และบริเวณต่อม้ำเหลืองที่ได้รับการผ่าตัดไปแล้ว (โดยให้กำหนด ขอบเขตตามภาพฉายรังสีก่อนผ่าตัด) แต่มีข้อบ่งชี้ เช่น multiple node หรือ extracapsular nodal extension ให้ได้รับปริมาณรังสี

56-60 Gy 3) สำหรับ PTV-HR ได้แก่ บริเวณที่เป็น positive surgical margin ไม่ว่าจะ เป็น primary tumor หรือต่อม้ำเหลืองให้ได้รับปริมาณรังสี 66-70 Gy

ควรเริ่มการฉายรังสีหลังผ่าตัดทันทีที่แผลผ่าตัดหาย กล่าวคือระยะเวลาประมาณ 3-4 สัปดาห์หลังผ่าตัด ดังนั้นแพทย์รังสีรักษาควรประสานงานกับศัลยแพทย์และทันตแพทย์ เพื่อให้การเริ่มฉายรังสีเร็วที่สุด โดยแนะนำให้ฉายรังสีครบภายใน 11 สัปดาห์หลังผ่าตัด จะทำให้มีอัตราการควบคุมโรคและอัตราการรอดชีวิตสูงกว่าฉายรังสีครบหลัง 11-13 สัปดาห์ หากแผลผ่าตัดหายช้า (มากกว่า 5-6 สัปดาห์) เมื่อเริ่มการฉายรังสีอาจใช้เทคนิค accelerated radiation therapy เพื่อให้ฉายรังสีครบใน 11 สัปดาห์⁽⁴³⁾ โดยในการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม อาจใช้เทคนิค simultaneous integrated boost (SIB) ดังที่ได้กล่าวมาแล้ว

การฉายรังสีก่อนผ่าตัด (Pre-operative radiotherapy)

การฉายรังสีก่อนผ่าตัดไม่ได้รับความนิยมจากศัลยแพทย์ เนื่องจากทำให้จำแนกขอบเขตของก้อนมะเร็งได้ไม่ชัด อย่างไรก็ตามการฉายรังสีก่อนผ่าตัดมีข้อบ่งชี้ในกรณีที่ก้อนมะเร็งอยู่ในระยะกำลังจะสามารถผ่าตัดออกได้หมดหรือไม่ (marginally respectable) หรือก้อนมะเร็งโตเร็ว บางกรณีที่มีก้อนมะเร็งลุกลามไปต่อม้ำเหลือง level IV การให้ preoperative dose (50 Gy) ต่อบริเวณต่อม้ำเหลือง ดังกล่าวตามด้วยการผ่าตัด (planned neck dissection) ช่วยให้ปริมาณรังสีต่อ brachial plexus ไม่สูง เมื่อเปรียบเทียบกับผ่าตัดก่อนแล้วตามด้วยการฉายรังสี

โดยทั่วไป แพทย์รังสีรักษาตั้งปริมาณรังสี 50 Gy ใน 25 ครั้ง ต่อ PTV-LR, PTV-IR และ PTV-HR เท่านั้น แล้วรอ 4-6 สัปดาห์ คัดลอกแพทย์ผ่าตัดเอา gross tumor (PTV-HR และ/หรือ PTV-IR) ออกในบางกรณีเช่นก้อนมะเร็งและต่อมน้ำเหลืองขนาดใหญ่ อาจใช้การฉายรังสีหรือรังสีเคมีบำบัดเป็นการรักษาหลักตามด้วยการผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งที่เหลือออกหลังจากฉายรังสีแล้ว 6 สัปดาห์ (salvage surgery)

การกำหนด dose-volume constraint (DVC)

การกำหนดปริมาณรังสีและปริมาณรังสีต่อปริมาตรหนึ่ง ๆ ของก้อนมะเร็ง และอวัยวะปกติเป็นขั้นตอนสำคัญในการสั่งให้เครื่องคอมพิวเตอร์คำนวณความเข้มของลำรังสี (dose fluence) โดยสามารถแบ่งชนิดของปริมาตรที่สนใจได้ดังนี้

1. ก้อนมะเร็ง แบ่งเป็น PTV-HR, PTV-IR และ PTV-LR การกำหนดปริมาณรังสีต่อ PTV มักจะกำหนดปริมาณรังสีต่ำสุดและสูงสุด (Dmax และ Dmin) ที่แต่ละ PTV จะได้รับโดยแนะนำให้กำหนดปริมาณรังสีต่ำสุดที่ prescribed dose และปริมาณรังสีสูงสุดประมาณ 105-111% ของ prescribed dose ทั้งนี้เนื่องจากการกระจายปริมาณรังสีในขั้นตอน optimization นี้ ยังไม่ใช้การกระจายปริมาณรังสีจริง จึงต้องตั้ง dose constraint ให้มี dose homogeneity ให้แคบไว้ก่อน (10-15% dose homogeneity) เพื่อให้การคำนวณปริมาณรังสีหลังจากขั้นตอน leaf sequencing แล้วอาจมี tumor dose homogeneity แยก

2. อวัยวะสำคัญ (organ at risk)

อวัยวะสำคัญ แบ่งออกตามการทำงานเป็น 2 ชนิด คือ

2.1 Serial organ คือ อวัยวะที่เมื่อมีการสูญเสียการทำงานส่วนใดส่วนหนึ่งจะทำให้อวัยวะทั้งหมดสูญเสียการทำงาน เช่น spinal cord, optic nerve, optic chiasm เป็นต้น ปริมาณรังสีสูงสุด (maximal dose) เป็นจุดสำคัญที่พึงระวังไม่ให้ตกกระทบในอวัยวะดังกล่าว เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดภาวะแทรกซ้อนระยะยาวต่อผู้ป่วย ตัวอย่างเช่น ปริมาณสูงสุดต่อเส้นประสาทไขสันหลังไม่ควรเกิน 45 Gy ในขณะที่ optic nerve และ optic chiasm ไม่ควรเกิน 54 Gy เป็นต้น

2.2 Parallel organ คืออวัยวะที่เมื่อมีการสูญเสียการทำงานส่วนใดส่วนหนึ่งอวัยวะนั้นยังสามารถทำงานต่อไปได้ แต่อาจมีประสิทธิภาพลดลง เช่น ต่อม้ำลาย, cochlear, T-M joint เป็นต้น ปริมาณรังสีต่อปริมาตรหนึ่ง ๆ ของอวัยวะนั้น เป็นสิ่งที่ทำนายการสูญเสียการทำงานของอวัยวะนั้น ตัวอย่างเช่น ต่อม้ำลาย parotid อย่างน้อย 50% ควรได้รับปริมาณรังสีไม่เกิน 26 Gy ($V_{26} \text{ Gy} \leq 50\%$)

การกำหนด dose-volume constraint ของอวัยวะปกติขึ้นอยู่กับชนิดของอวัยวะนั้น ๆ ว่าเป็นแบบ serial หรือ parallel organ โดยพิจารณาว่าอวัยวะนั้น ๆ อยู่ใกล้ PTV มากน้อยเท่าใด และจะมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนที่มีนัยสำคัญต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย อย่างไรก็ตามการกำหนด dose-volume constraint จะต้องไม่ทำให้การกระจายปริมาณรังสีต่อ PTV แยก ซึ่งอาจมีผลให้เกิดการกำเริบของมะเร็งได้

ในระยะเริ่มต้นแพทย์รังสีรักษาและนักฟิสิกส์การแพทย์จะต้องเรียนรู้ร่วมกันในการกำหนด dose-volume constraint และผลของการกำหนด dose-volume constraint ต่อการกระจายปริมาณรังสีหลังจากเรียนรู้ระยะหนึ่ง จะช่วยให้สามารถกำหนดรูปแบบของ dose-volume constraint ต่อมะเร็งแต่ละชนิด และแต่ละระยะได้ในที่นี้จะขอ

ยกตัวอย่าง dose-volume constraint สำหรับการรักษามะเร็งหลังโพรงจมูก โดยเทคนิค sequential IMRT ด้วย ปริมาณรังสี 2 Gy/ครั้ง ทั้งหมด 35 ครั้ง หรือใช้เทคนิค SIB ใน 33 ครั้งตาม protocol RTOG 0225⁽⁴⁴⁾ และ 30 ครั้งตาม protocol RTOG 0022⁽³⁹⁾ (ตารางที่ 12 และตารางที่ 13)

ตารางที่ 12 แสดง dose volume constraint ของ PTV-HR, PTV-IR และ PTV-LR ด้วย IMRT เทคนิคต่างๆ

	Sequential IMRT	RTOG 0225 (SIB) ⁽⁴⁴⁾	RTOG 0022 (SIB) ⁽³⁹⁾
PTV-HR	70/35 Fx	70/33 Fx	66/30 Fx
PTV-IR	60/30 Fx	59.4/33 Fx	60/30 Fx
PTV-LR	50/25 Fx	50.4/28 Fx	54/30 Fx

ตารางที่ 13 แสดง dose volume constraint ของอวัยวะปกติในการฉายรังสีแบบปรับความเข้มในมะเร็งศีรษะและลำคอ

Critical Structure	Maximum	Dose-Volume limit	Maximum volume above limit
Spinal cord	45 Gy	45 Gy	1 cc
Brain stem	54 Gy	64 Gy	1%
Optic nerve + chiasm	54 Gy	35 Gy	50%
Eye		35 Gy	50%
Parotid gland		26 Gy	50%
Lens	6 Gy		
Inner ear	60 Gy	50 Gy	50%
Mandible	70 Gy		
Larynx		45 Gy	50%
TM-joint	70 Gy	75 Gy	1 cc
Temporal lobe	60 Gy	65 Gy	1%
Tongue	65 Gy	55 Gy	50%

ในการกำหนด dose volume constraint ในเครื่องวางแผนการรักษา (Treatment Planning System, TPS) นักฟิสิกส์การแพทย์อาจต้องกำหนด constraint ให้ดีกว่า (strict) สิ่งที่ต้องการ เช่น กำหนด maximum dose ของ spinal cord เท่ากับ 40-42 Gy เนื่องจากขั้นตอนการ optimization ในแต่ละ TPS มีความเที่ยงตรงไม่เท่ากัน บางครั้งหลังจากการคำนวณการเคลื่อนตัวของ MLC (leaf sequencing calculation) อาจไม่ได้ maximum dose อย่างที่ต้องการทำให้ต้องเสียเวลา optimization อีกครั้งหนึ่ง นอกจากนี้การให้ความสำคัญ (weighting) ต่อ PTV หรืออวัยวะปกติใน TPS ต่างบริษัทกัน อาจให้ผลในการคำนวณการกระจายรังสีไม่เท่ากัน นักฟิสิกส์การแพทย์และแพทย์รังสีรักษาจะต้องค่อย ๆ เรียนรู้และปรับเทคนิคในการกำหนด dose-volume constraint เพื่อให้ได้แผนการรักษาที่เหมาะสมในมะเร็งชนิดนั้น ๆ

การประเมินแผนการฉายรังสี (Plan evaluation)

หลังจากขั้นตอนการกำหนด dose-volume constraint แล้วเครื่อง TPS จะทำการ optimization เพื่อให้ได้ dose-volume histogram ที่ผลลัพธ์ใกล้เคียงกับ dose-volume constraint ที่ผู้วางแผนการรักษากำหนด และเมื่อทำการคำนวณการเคลื่อนที่ของ MLC ในเทคนิค dynamic IMRT หรือการกำหนดรูเปิดของ MLC ในเทคนิค segmental IMRT แล้วจะได้การกระจายปริมาณรังสีที่แท้จริง (actual dose distribution) ที่จะนำไปใช้ในการฉายรังสี แพทย์รังสีรักษามีหน้าที่ประเมินแผนการฉายรังสี โดยชั่งน้ำหนักระหว่างความครอบคลุมของ isodose line ต่อ PTV และ dose-volume histogram ของ PTV และอวัยวะปกติ โดยมีหลักการดังนี้

1. การประเมินความครอบคลุมต่อ PTV

ให้พิจารณา isodose line ที่ครอบคลุม PTV ในภาพตัดขวางทุกภาพ (every axial slide) ว่า ครอบคลุม PTV ทุกระดับและประเมิน dose volume histogram โดยให้ prescribed isodose line ครอบคลุมอย่างน้อย 95% ของปริมาตรทั้งหมดของ PTV ($V100\% \geq 95\%$ ของปริมาตร PTV) และให้ hot spot ไม่ควรเกิน 110% ของ prescribed isodose ($V110\% = 0\%$) อย่างไรก็ตามใน protocol ของ RTOG H0022 (oropharynx) และ 0225 (nasopharynx) अनुโลมให้มี hot spot ได้มากถึง 20% ของปริมาตร PTV ($V110\% \leq 20\%$) และให้มี cold spot (93% ของ prescribed isodose) ไม่เกิน 1% ของปริมาตร PTV ($V93\% \geq 99\%$ ของปริมาตร PTV)

2. การประเมินอวัยวะปกติ

Spinal cord และ brain stem เป็นอวัยวะสำคัญที่ใกล้เคียงมะเร็ง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในมะเร็งหลังโพรงจมูกอีกทั้งยังเป็น serial organ จึงใช้ปริมาณรังสีสูงสุดที่อวัยวะนั้น ๆ เป็นตัวประเมิน โดยแพทย์รังสีรักษาต้องดูการกระจายปริมาณรังสีทุกภาพ เพื่อให้ปริมาณรังสีสูงสุดต่อ spinal cord และ brain stem ไม่เกิน 45 และ 54 Gy ตามลำดับ

สำหรับปริมาณรังสีต่อต่อมน้ำลาย parotid ซึ่งเป็นต่อมน้ำลายที่ผลิตน้ำลายมากถึง 60-65% ของปริมาณน้ำลายทั้งหมด⁽⁴⁵⁾ อาศัยข้อมูลจากงานวิจัยของ Eisbruch⁽⁴⁶⁾ และ Blanco⁽⁴⁷⁾ ซึ่งแนะนำว่าควรจำกัดปริมาณรังสีเฉลี่ยต่อต่อมน้ำลาย parotid ไม่ให้เกิน 26 Gy เพื่อไม่ให้งานการทำงานของต่อมน้ำลาย parotid นั้นสูญเสียไปอย่างถาวร (การทำงานลดลงน้อยกว่า 25% ของการทำงานก่อนการฉายรังสี) Chao⁽⁴⁸⁾ รายงานว่าการทำงานของต่อมน้ำลายจะ

สูญเสียไปเมื่อได้รับปริมาณรังสีเฉลี่ยมากกว่า 32 Gy ในขณะที่ Kwong⁽⁴⁹⁾ รายงานว่าถึงแม้ต่อมน้ำลาย parotid จะได้รับปริมาณรังสีเฉลี่ยถึง 38.8 Gy ยังพบว่าการฟื้นตัวของการทำงานของต่อมน้ำลายได้ถึง 85.7% ที่ 2 ปี

RTOG 0225⁽⁴⁴⁾ กำหนดให้ต่อมน้ำลาย parotid อย่างน้อย 1 ข้าง ได้รับปริมาณรังสีเฉลี่ยน้อยกว่า หรือเท่ากับ 26 Gy หรืออย่างมากที่สุด 50% ของปริมาตรต่อมน้ำลาย parotid ได้รับปริมาณรังสีมากกว่า 30 Gy ($V30\text{ Gy} \leq 50\%$)

เนื่องจากต่อมน้ำลาย parotid อยู่ใกล้กับต่อมน้ำเหลือง level 2 ดังนั้นผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกที่มีการลุกลามของต่อมน้ำเหลือง มักจะได้รับปริมาณรังสีเฉลี่ยบริเวณต่อมน้ำลาย parotid ประมาณ 35 Gy ในขณะที่ข้างที่ไม่มีการลุกลามของต่อมน้ำเหลืองจะสามารถลดปริมาณรังสีเฉลี่ยต่อต่อมน้ำลาย parotid ได้น้อยกว่าหรือเท่ากับ 26 Gy ซึ่งเพียงพอในการป้องกันภาวะน้ำลายแห้งเรื้อรัง (chronic xerostomia)⁽⁵⁰⁾ ข้อควรระวังในการกำหนดขอบเขตของต่อมน้ำลาย parotid คือให้กำหนดขอบเขตเฉพาะ superficial lobe เท่านั้น เนื่องจาก deep lobe อยู่ชิดกับต่อมน้ำเหลือง level 2 ซึ่งอาจทำให้การกระจายปริมาณรังสีบริเวณดังกล่าวได้รับปริมาณรังสีน้อยเกินไป

การฉายรังสีอาจก่อให้เกิด sensorineural hearing loss ได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัด cisplatin พร้อมกับการฉายรังสี Choi⁽⁵¹⁾ รายงานอุบัติการณ์ในการเกิดหูตึงจะเพิ่มมากขึ้นเมื่อ cochlear ได้รับปริมาณรังสีมากกว่า 70 Gy โดยภาวะหูตึงจากการฉายรังสีมักจะเกิดในย่านคลื่นเสียงความถี่สูง ($> 2\text{ kHz}$)^(52,53,54,55) และเกิดหลังจากฉายรังสีแล้ว 0.5-1 ปี โดยมีอุบัติการณ์

มากขึ้นในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ serous otitis media หลังการฉายรังสี ผู้ป่วยอายุมากหรือเป็นผู้ชาย^(54,56) ถึงแม้ว่าจะมีรายงาน ถึงภาวะหูตึงจากการฉายรังสี แต่ยังไม่สามารถบอกได้ถึง dose-volume constraint ของ cochlear และอัตราการเกิดภาวะหูตึง Chong⁽⁵⁰⁾ และ Bhandare⁽⁵⁷⁾ แนะนำให้จำกัดปริมาณรังสีต่อ cochlea ให้น้อยกว่า 60 Gy ในมะเร็งหลังโพรงจมูกก่อนมะเร็งอยู่ใกล้ cochlea มาก และผู้ป่วยอาจได้รับยาเคมี cisplatin ร่วมด้วยทำให้การได้ยินแย่ลง⁽⁵⁸⁾ Chen⁽⁵⁹⁾ แนะนำว่าควรลดปริมาณรังสีต่อ cochlea ให้ได้น้อยกว่า 48 Gy แพทย์รังสีรักษาต้องเป็นผู้พิจารณาถึงสมดุลระหว่างปริมาณรังสีต่อก่อนมะเร็งและ cochlear เพื่อไม่ให้เกิดมะเร็งกำเริบในภายหลัง

ข้อมูลทางคลินิกของการฉายรังสีแบบปรับความเข้มในมะเร็งศีรษะและลำคอ

มะเร็งหลังโพรงจมูกเป็นตำแหน่ง ซึ่งได้รับความสนใจมากที่สุดในการรักษาด้วยการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม โดยเริ่มจากการศึกษาการกระจายปริมาณรังสี (dosimetric study) รายงานโดย Cheng และคณะ⁽⁶⁰⁾ เปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีแบบ conventional 3D และการฉายรังสีแบบปรับความเข้มด้วยเทคนิค serial tomotherapy (MIMIC) และ segmental IMRT ในผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูก 12 รายพบว่า serial tomotherapy ให้การกระจายปริมาณรังสีครอบคลุม PTV เทียบเท่ากับ conventional 3D ในขณะที่ segmental IMRT สามารถลดปริมาณรังสีต่อต่อมน้ำลาย parotid ได้ดีกว่า serial tomotherapy และ conventional 3D นอกจากนี้ IMRT ยังสามารถลดปริมาณรังสีต่อ pituitary gland, mandible, spinal cord และ brain stem

Hurt และคณะ⁽⁶¹⁾ ศึกษาเปรียบเทียบการกระจายปริมาณรังสีระหว่าง IMRT, 2D-RT และ 3D-CRT ในผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูก 23 ราย พบว่า IMRT ให้การกระจายปริมาณรังสีต่อ PTV ได้ดีที่สุด และสามารถลดปริมาณรังสีต่อ spinal cord, temporal lobe และ mandible

Xia และคณะ⁽⁶²⁾ ศึกษาการกระจายปริมาณรังสีเพื่อสร้างต้นแบบ (template) ของ dose constraint ในมะเร็งหลังโพรงจมูก โดยใช้ corvus treatment planning system ด้วยเทคนิค SIB โดยใช้ static MLC

การศึกษานี้ประกอบด้วยผู้ป่วยระยะต้น (T1-2) 9 ราย และระยะลุกลามเฉพาะที่ (T3-4) 16 ราย โดยมีเป้าหมายให้ $\geq 95\%$ ของ PTV ได้รับปริมาณรังสี 59.4 Gy (1.8 Gy / ครั้ง) พบว่า ค่าเฉลี่ยปริมาณรังสีสูงสุดต่อ spinal cord เท่ากับ 37.2 ± 3.9 Gy และ 41.2 ± 4.1 Gy ในผู้ป่วยระยะต้น และระยะลุกลามเฉพาะที่ตามลำดับ ในขณะที่ค่าเฉลี่ยปริมาณรังสีสูงสุดต่อ brain stem เท่ากับ 51.1 ± 1.5 Gy และ 59 ± 6.8 Gy รายละเอียดต่ออวัยวะปกติอื่น ๆ แสดงในตารางที่ 14

ตารางที่ 14 แสดงค่าเฉลี่ยปริมาณรังสีในอวัยวะปกติ แยกตามระยะของผู้ป่วย T1-2 และ T3-4

อวัยวะปกติ	ค่าสถิติ	T1-T2 (Gy)	T3-T4 (Gy)
Spinal cord	Maximum Dose	37.5 ± 3.9	41.2 ± 4.1
Brain stem	to 1 ml V (D1cc)	30.1 ± 2.3	33.4 ± 4.5
Optic nerve	Maximum Dose	51.1 ± 1.5	59.0 ± 6.8
Chiasm	to 5% V (D5%)	48.8 ± 3.3	47.6 ± 6.5
Eye	Maximum Dose	23.6 ± 7.3	38.8 ± 13.3
Parotid	to 5% V (D5%)	18.9 ± 8.9	33.1 ± 11.5
Inner/middle Ear	Maximum Dose	30.0 ± 6.1	46.5 ± 4.3
TM joint	to 5% V (D5%)	24.0 ± 6.0	39.3 ± 1.6
	Maximum Dose	23.9 ± 5.6	35.8 ± 13.5
	to 5% V (D5%)	14.6 ± 2.9	22.9 ± 10.3
	Mean Dose	30.9 ± 1.3	30.9 ± 2.8
		25.2 ± 1.8	27.3 ± 2.7
	Mean Dose	33.7 ± 11.8	41.0 ± 6.2
		33.8 ± 13.1	40.7 ± 6
	Mean Dose	29.4 ± 5.2	39.0 ± 7.3
		28.4 ± 5.0	37.3 ± 7.7

ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบถึง อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ (local control rate) และอัตราการรอดชีวิต (survival rate) ระหว่าง IMRT และ 3D-CRT แต่มีรายงานผลการรักษา (single arm study) มะเร็งหลังโพรงจมูก หลาย รายงาน (ดังแสดงในตารางที่ 15) ได้แก่ รายงานของ Lee และคณะ⁽⁶³⁾ รายงานผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็ง หลังโพรงจมูก 67 ราย ด้วย IMRT ในจำนวนนี้ 50 ราย ได้รับยาเคมีบำบัดรวมกับการฉายรังสี (ตาม protocol Intergroup 0099⁽⁶⁴⁾) ในขณะที่มีผู้ป่วย 26 ราย ได้รับ high-dose-rate intracavitary brachytherapy boost 5-7 Gy จำนวน 2 ครั้ง โดย GTV ได้รับ ปริมาณรังสีเฉลี่ย 74.5 Gy ในขณะที่ CTV ได้รับ 68.7 Gy เมื่อติดตามผู้ป่วยได้ 31 เดือน พบว่ามี อัตราการรอดชีวิตที่ 4 ปี เท่ากับ 88% อัตราการ ควบคุมโรคเฉพาะที่เท่ากับ 97% และอัตราการปลอด การกระจายของโรค (distant metastases free rate) เท่ากับ 66% โดยมีอัตรา การเกิด xerostomia grade 1 เท่ากับร้อยละ 32% และไม่พบ xerostomia ในผู้ป่วย 66%

ตารางที่ 15 แสดงผลการรักษามะเร็งหลังโพรงจมูกด้วยการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม

ผู้วิจัย	Lee ⁽⁶³⁾	Kwong ⁽⁴⁹⁾	Kam ⁽⁶⁵⁾
สถาบัน	University of California at San Francisco	Queen Mary Hospital, HongKong	Prince of Wales Hospital, HongKong
จำนวนผู้ป่วย (คน)	67	33	63
Median follow up (เดือน)	31	24	29
ระยะของโรค (%)			
ระยะที่ 1	12	82	14
ระยะที่ 2	18	18	29
ระยะที่ 3	33	0	35
ระยะที่ 4	37	0	22
จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด (คน)	50	0	19
ชนิดของ IMRT	MCTB SMLC MIMiC	MIMiC SMLC	dMLC
Boost technique			
Brachytherapy (คน)	26	0	20
Conformal RT (คน)	0	0	15

ผู้วิจัย	Lee ⁽⁶³⁾	Kwong ⁽⁴⁹⁾	Kam ⁽⁶⁵⁾
Dose volume analysis			
Mean dose to PTV (Gy)	68.7	70.1	67
Mean dose to GTV (Gy)	74.5	71.3	69
PTV : V < 95% prescribed dose	3%	NS	1.1%
GTV : V < 95% prescribed dose	3%	NS	0.1%
Survival analysis			
Overall survival	4 ปี : 88%	3 ปี : 100%	3 ปี : 90%
Local progression free	4 ปี : 97%	3 ปี : 100%	3 ปี : 92%
Local -regional progression free	4 ปี : 98%	3 ปี : 92.3%	3 ปี : 98%
Distant metastasis-free	4 ปี : 66%	3 ปี : 100%	3 ปี : 79%
Recurrence			
at primary (คน)	1	0	4
at neck node (คน)	1	1	1
Distant metas (คน)	17	0	13
Xerostomia (ที่ 2 ปี)			
Grade 0	66%	71.4%*	} 23%
Grade 1	32%	-	
Grade 2-3	2%	-	

Note * ประเมินที่ 1 ปี โดยการวัด Stimulated whole salivary flow $\geq 25\%$ ของอัตราากอนฉายรังสี
MCTB : Manually cut partial transmission blokes, SMLC : Segmental Multileaf Collimator, dMLC : dynamic Multileaf Collimator, MIMiC : Sequential tomotherapy

Kwong และคณะ⁽⁴⁹⁾ รายงานผลการรักษา มะเร็งหลังโพรงจมูก ระยะ T1, N0-N1, M0 ในผู้ป่วย 33 ราย ด้วย IMRT เมื่อติดตามผลการรักษา 2 ปี พบว่าอัตราการรอดชีวิต, อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ และอัตราการปลอดการกระจายของโรค เท่ากับ 100% อย่างไรก็ตามพบว่าอัตราการควบคุมโรคบริเวณต่อมน้ำเหลืองเท่ากับ 92.3% ที่ 3 ปี

Kam และคณะ⁽⁶⁵⁾ รายงานผลการรักษา มะเร็งหลังโพรงจมูกด้วย IMRT ในผู้ป่วย 63 ราย

โดยผู้ป่วยระยะ T1-2a ทุกรายได้รับ intracavitary brachytherapy boost ในขณะที่ผู้ป่วย T2b-4 ได้รับ conformal boost เมื่อติดตามผลการรักษา 29 เดือน พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปี เท่ากับ 90% อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่เท่ากับ 92% อัตราการควบคุมโรคที่ต่อมน้ำเหลืองเท่ากับ 98% และ อัตราการปลอดการกระจายของโรคเท่ากับ 79% โดยพบอัตราการเกิด xerostomia grade 2-3 เท่ากับ 23% ที่ 2 ปี

Pow และคณะ⁽⁶⁶⁾ ศึกษาการลดภาวะ น้ำลายแห้ง (xerostomia) ด้วยการฉายรังสีแบบ ปรับความเข้ม และเป็นการศึกษาเปรียบเทียบการ ศึกษาเดียวระหว่างการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม และการฉายรังสีแบบดั้งเดิมในผู้ป่วยมะเร็งหลัง โพรงจมูกระยะต้น 51 ราย พบว่าที่ 1 ปี หลังฉาย รังสีเสริมมีผู้ป่วยที่ก่อน มะเร็งยุบหมด 88% และพบ ว่าการฉายรังสีแบบปรับความเข้มทำให้น้ำลาย กลับมาอย่างน้อย 25% ในผู้ป่วย 50.0% เปรียบเทียบ กับ 9.5% ในผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีแบบดั้งเดิม มะเร็งศีรษะและลำคอบริเวณอื่นๆ ซึ่งได้รับการ รักษาด้วย IMRT ยังมีรายงานไม่มาก และ ส่วนใหญ่เป็นการรายงานรวมกันโดยไม่แยกตำแหน่ง ของมะเร็งปฐมภูมิ (ตารางที่ 16) ดังรายงานของ

Chao และคณะ⁽⁶⁷⁾ ที่รายงานผลการรักษาผู้ป่วย มะเร็งศีรษะและลำคอ จำนวน 126 ราย โดยผู้ป่วย 52 ราย ได้รับ definitive IMRT ในจำนวนนี้ 35 ราย ได้รับยาเคมีบำบัดพร้อมกับการฉายรังสีผู้ป่วยอีก 74 ราย ได้รับ post operative IMRT ผู้ป่วยที่ได้รับ definitive IMRT ได้ปริมาณรังสีเฉลี่ยต่อ PTV-HR และ PTV-LR เท่ากับ 72.64 Gy และ 64.34 Gy ตาม ลำดับ ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับ postoperative IMRT เท่ากับ 68.53 และ 60.95 Gy เมื่อติดตามผลการ รักษาได้ 26 เดือนพบว่าอัตราการควบคุมโรคเฉพาะ ที่ (locoregional control) ที่ 2 ปี เท่ากับ 79% ในผู้ป่วยที่ได้รับ definitive IMRT และเท่ากับ 90% ในผู้ป่วยที่ได้รับ post operative IMRT

ตารางที่ 16 แสดงผลการรักษามะเร็งศีรษะและลำคอด้วย IMRT

	Chao ⁽⁶⁷⁾	Lee ⁽⁶⁸⁾	Feng ⁽⁶⁹⁾	Zhen ⁽⁷⁰⁾
จำนวนผู้ป่วย (ราย)	52/74*	107/43	72/86	77/81
Chemotherapy (ราย)	35/0	92/15	NS	56/32
ตำแหน่ง (ราย)				
- Nasopharynx	12	86	-	NS
- Oropharynx	63	22	94	NS
- Larynx/Hypopharynx	15	3	25	NS
- Paranasal sinus/Nasal cavity	9	24	-	NS
- Oral cavity	15	3	36	NS
- อื่น ๆ	12	12	3	NS
ระยะของโรค (%)				
I	3	7	1	} 15%
II	7	11	6	
III	23	31	22	} 85%
IV	67	51	68	
Recurrent	0	0	3	

	Chao ⁽⁶⁷⁾	Lee ⁽⁶⁸⁾	Feng ⁽⁶⁹⁾	Zhen ⁽⁷⁰⁾
ปริมาณรังสีเฉลี่ย (Gy)				
PTV-HR	72.64/68.53	74/71	NS	NS
PTV-LR	64.34/60.95	69/66	NS	NS
Survival rate (%)				
2Yr local free from progression	79/90	97/83	85%	88% (3 Yr)
การกำเริบ (ราย)	10/7	4/7	23	18
Inside PTV-HR	9	4/NS**	19	17
Marginal to PTV-HR	1	0/NS	NS	-
Outside PTV-HR	1	0/NS	NS	1
Marginal to PTV-LR	1	0/NS	NS	-
Outside IMRT field	5	0/NS	NS	-
Distant Metastasis	NS	NS	NS	19

Note * ตัวเลขด้านหน้าแสดงถึง definitive IMRT / ตัวเลขด้านหลังแสดงถึง postoperative IMRT

** NS - Not specified

Lee และคณะ⁽⁶⁸⁾ รายงานผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ จำนวน 150 ราย โดยผู้ป่วย 107 ราย ได้รับ definitive IMRT (92/107 ราย ได้รับ concurrent platinum chemotherapy) ผู้ป่วยอีก 43 ราย ได้รับ post operative IMRT (15/43 ราย ได้รับ concurrent platinum chemotherapy) เมื่อติดตามผลการรักษาได้ 25 เดือน พบอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 2 ปี เท่ากับ 97% ในผู้ป่วยที่ได้รับ definitive IMRT และเท่ากับ 83% ในผู้ป่วยที่ได้รับ post operative IMRT

Feng และคณะ⁽⁶⁹⁾ รายงานผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ 158 ราย โดยผู้ป่วย 72 ราย ได้รับ definitive IMRT ในขณะที่ผู้ป่วย 86 ราย ได้รับ post operative IMRT เมื่อติดตามผลการรักษาได้ 36.4 เดือน พบว่ามีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ (locoregional recurrence free) ที่ 2 ปี โดยรวมเท่ากับ 85% ผู้ป่วยมีการกำเริบเฉพาะที่ 23 ราย

ในจำนวนนี้ 19 รายกำเริบในบริเวณที่เคยได้รับการฉายรังสี ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งในตำแหน่ง oropharynx มีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่สูงกว่าในตำแหน่งอื่น และในผู้ป่วยที่ได้รับ post operative IMRT หากมี positive margin หรือ positive lymph node จะมีอัตราการกำเริบสูงอย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่ได้แยกระยะของโรคในแต่ละตำแหน่ง จึงยังไม่อาจสรุปได้ว่าตำแหน่งของโรค มีผลต่ออัตราการกำเริบของโรค

Zheng และคณะ⁽⁷⁰⁾ รายงานผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ 158 ราย โดยผู้ป่วย 77 ราย ได้รับ definitive IMRT ในขณะที่ผู้ป่วย 81 ราย ได้รับ post operative IMRT เมื่อติดตามผลการรักษาได้ 17 เดือน พบว่ามีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ (ที่ 3 ปี) เท่ากับ 88% อัตราการปลอดการกระจายของโรคที่ 3 ปี เท่ากับ 82% อัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปี เท่ากับ 80%

ชวลิตและคณะ⁽⁷¹⁾ ทำการศึกษาในผู้ป่วย มะเร็งศีรษะและลำคอ 18 ราย ซึ่งได้รับการรักษา ด้วยการฉายรังสีแบบปรับความเข้มที่โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรง จมูก 14 การรักษาประกอบด้วย การฉายรังสีแบบ ปรับความเข้มต่อกัน 2 แผน (sequential IMRT) โดยแผนแรกให้ปริมาณรังสี 50 Gy ใน 25 ครั้งต่อ PTV-LR ต่อด้วยแผนที่สองให้ปริมาณรังสี 20 Gy ใน 10 ครั้งต่อ PTV-HR ผู้ป่วย 13 รายที่เป็นมะเร็งศีรษะ และลำคอระยะลุกลามเฉพาะที่ได้รับยาเคมีบำบัด รวมด้วย โดยมีผู้ป่วย 3 รายได้รับ cisplatin และ ผู้ป่วย 10 รายได้รับยา carboplatin ทุก 3 สัปดาห์ ในระหว่างการฉายรังสี เมื่อติดตามผลการรักษาที่ 3 เดือนพบว่าก้อนมะเร็งยุบหมดร้อยละ 71.4 และก้อนมะเร็งยุบครึ่งหนึ่ง ร้อยละ 28.6 และเมื่อติดตามผลการรักษานานขึ้นเป็น 5.6 เดือนพบว่า มีอัตราการยุบหมดเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 89 ผู้ป่วยเพียง 3 รายเท่านั้น ที่จำเป็นต้องพักการฉายรังสีชั่วคราว (ระหว่าง 3-7 วัน) โดยทั้ง 3 รายได้รับยาเคมีบำบัด ควบคู่กับการฉายรังสี

การรักษาการกำเริบเฉพาะที่ด้วยการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม

(IMRT for recurrent head and neck cancer)

การกำเริบเฉพาะที่ (local recurrent) ยังคงเป็นปัญหาสำคัญในการรักษามะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักได้รับรังสีรักษามาแล้ว ในการรักษามะเร็งครั้งแรก ทำให้การฉายรังสีซ้ำบริเวณเดิมมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนระยะยาว โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากฉายรังสีซ้ำด้วยเทคนิค ดังเดิม (conventional radiation therapy) แพทย์รังสีรักษาจึงเล็งไปใช้วิธีอื่น เช่น การใช้การฝังแร่ (implantation) ซึ่งให้อัตราการควบคุมโรค

เฉพาะที่ที่ 5 ปี เท่ากับ 62.7% และอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี เท่ากับ 56% โดยมีภาวะแทรกซ้อน เช่น ปวดศีรษะ 28.3% เกิด palatal fistula 18.9% และ mucosal radiation necrosis 16%⁽⁷²⁾

รายงานอื่นๆ ที่ใช้การฝังแร่ระยะใกล้ให้ผลสอดคล้องกันโดยมีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ 48-91% อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี เท่ากับ 14-21% และภาวะแทรกซ้อนระหว่าง 23-48%^(73,74)

การใช้ stereotactic radiosurgery มีข้อจำกัดหากก้อนมะเร็งที่เป็นซ้ำมีขนาดมากกว่า 4 ซม. และอาจก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่ออวัยวะข้างเคียงเนื่องจากใช้ปริมาณรังสีต่อครั้งสูง (high dose/fraction)^(75,76,77,78) Ahn และคณะ⁽⁷⁹⁾ ใช้ fractionated stereotactic radiotherapy (SRT) รักษาผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกกำเริบโดยใช้ปริมาณรังสีระหว่าง 45-65 Gy (2.5-3 Gy/fraction) ได้อัตราการควบคุมโรค และอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี เท่ากับ 92% และ 60% ตามลำดับ

เนื่องจากความก้าวหน้าทางรังสีรักษา จึงมีการนำการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม เพื่อรักษามะเร็งกำเริบบริเวณศีรษะและลำคอ โดยหวังผลเพิ่มปริมาณรังสีบริเวณก้อนมะเร็งให้มากกว่า 60 Gy เชื่อว่าน่าจะให้อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่สูงขึ้น^(80,81) Lu และคณะ⁽⁸²⁾ รักษาผู้ป่วยมะเร็งกำเริบบริเวณหลังโพรงจมูก (locoregional recurrence carcinoma in the nasopharynx) หลังจากเคยได้รับรังสีรักษาแล้ว 71 Gy จำนวน 49 ราย ด้วย sequential tomotherapy IMRT (NOMOS Peacock System) ให้ปริมาณรังสีเฉลี่ยต่อ GTV, GTV+ margin 0.5-1 cm และ GTV+margin 1.5-2.5 cm เท่ากับ 71.4 Gy, 68.2 Gy และ 63.1 Gy ตามลำดับ ระยะเวลากการติดตามผู้ป่วย 9 เดือน พบว่ามีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ 100% พบภาวะแทรกซ้อน

(acute toxicity) grade 2 และ 3 บริเวณผิวหนัง 1 ราย บริเวณ mucosa 23 ราย สิ่งที่น่าสนใจในรายงานนี้คือปริมาณรังสีที่อวัยวะปกติได้รับคือ ก้านสมองได้รับปริมาณรังสีเฉลี่ย 28.5 Gy เส้นประสาทไขสันหลังได้รับ 20.2 Gy optic chiasm ได้รับ 19 Gy ต่อมน้ำลาย parotid 18-21 Gy แต่ยังไม่ได้รายงานภาวะแทรกซ้อนระยะยาว ซึ่งจำเป็นที่จะต้องติดตามรายงานระยะยาวต่อไป

Chen และคณะ⁽⁸³⁾ รายงานผลการรักษา มะเร็งก้านไขสันหลังบริเวณศีรษะและลำคอ 12 ราย ซึ่งเคยได้รับรังสีรักษาปริมาณ 36-70 Gy มาก่อนด้วย sequential tomotherapy IMRT (NOMOS Peacock System) ผู้ป่วย 4 ราย ได้รับ IMRT อย่างเดียว ผู้ป่วย 5 ราย ได้รับ IMRT ร่วมกับยาเคมีบำบัดและผู้ป่วย 3 ราย ได้รับการผ่าตัดตามด้วย IMRT ปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ระหว่าง 30 ถึง 70 Gy (ผู้ป่วย 10 ราย ได้รับปริมาณรังสีมากกว่า 50 Gy) พบว่าก่อนมะเร็ง ยับหมด 4 ราย ก่อนมะเร็งยับบางส่วน 2 ราย และก่อนมะเร็งคงที่ 2 ราย พบภาวะแทรกซ้อน (acute toxicity) grade 2 บริเวณผิวหนัง 1 ราย บริเวณ pharynx 1 ราย และบริเวณ mucosa 5 ราย

แม้ว่ารายงานการใช้การฉายรังสีแบบปรับความเข้มยังมีไม่มากนัก แต่แสดงให้เห็นถึงศักยภาพในการควบคุมการกำเริบเฉพาะที่ลดภาวะแทรกซ้อนระยะสั้น ซึ่งแพทย์รังสีรักษาจำเป็นต้องรอผลการศึกษาถึงภาวะแทรกซ้อนระยะยาวในอนาคต

สรุป

การฉายรังสีแบบปรับความเข้มมีบทบาทสำคัญในการรักษามะเร็งศีรษะและลำคอ เนื่องจากก่อนมะเร็งอยู่ใกล้กับอวัยวะปกติ ซึ่งเมื่อถูกรังสีอาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนระยะยาว และบั่นทอนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย นอกจากนี้มะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอเป็นบริเวณอุดมคติในการฉายรังสีแบบปรับความเข้มเพราะมักไม่มีการยับยั้งตามการหายใจและสามารถ immobilize บริเวณศีรษะได้ง่ายทำให้มีผู้ใช้การฉายรังสีแบบปรับความเข้มและรายงานผลการรักษาด้วยเทคนิคดังกล่าวมากมาย แม้ว่าปัจจุบันจะมีข้อมูลการวิจัยแบบ randomized control trial เปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีแบบดั้งเดิมและการฉายรังสีแบบปรับความเข้มค่อนข้างน้อย แต่อย่างน้อยรายงานผลการศึกษาอื่นหลังสามารถยืนยันถึงประสิทธิภาพในการควบคุมโรคเฉพาะที่ (local control) ซึ่งไม่ยิ่งหย่อนไปกว่าการรักษาแบบเดิม นอกจากนี้ยังช่วยลดภาวะแทรกซ้อนต่อต่อมน้ำลายทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น

สิ่งที่สำคัญสำหรับแพทย์รังสีรักษาคือความเข้าใจถึงกายวิภาคและข้อจำกัดของภาพถ่ายทางรังสีในการกำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็ง ประกอบกับการพิจารณาถึงข้อดีข้อเสียและข้อจำกัดของการฉายรังสีแบบปรับความเข้มการใช้ Fractionation ที่เหมาะสมและการใช้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี

References

1. Lertbutsayanukul C, Rojpornpradit P. Intensity Modulated Radiation Therapy. Journal of Thai Society of Therapeutic Radiology and Oncology 2005;11:13-29
2. Hudgins PA, Gussack GS. MR imaging in the management of extracranial malignant tumors of the head and neck. AJR Am J Roentgenol. 1992;159:161-9.
3. Som PM. The present controversy over the imaging method of choice for evaluating the soft tissues of the neck. AJNR Am J Neuroradiol. 1997;18:1869-72.
4. Glazer HS, Niemeyer JH, Balfe DM, Hayden RE, Emami B, Devineni VR, et al. Neck neoplasms: MR imaging. Part II. Posttreatment evaluation. Radiology. 1986;160:349-54.
5. Adams S, Baum RP, Stuckensen T, Bitter K, H?r G. Prospective comparison of 18F-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. Eur J Nucl Med. 1998;25:1255-60.
6. Kau RJ, Alexiou C, Laubenbacher C, Werner M, Schwaiger M, Arnold W. Lymph node detection of head and neck squamous cell carcinomas by positron emission tomography with fluorodeoxyglucose F 18 in a routine clinical setting. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1999;125:1322-8.
7. Nowak B, Di Martino E, J?nicke S, Cremerius U, Adam G, Zimny M, et al. Diagnostic evaluation of malignant head and neck cancer by F-18-FDG PET compared to CT/MRI. Nuklearmedizin. 1999;38:312-8.
8. Greven KM, Williams DW 3rd, McGuirt WF Sr, Harkness BA, D'Agostino RB Jr, Keyes JW Jr, et al. Serial positron emission tomography scans following radiation therapy of patients with head and neck cancer. Head Neck. 2001;23:942-6.
9. Lowe VJ, Boyd JH, Dunphy FR, Kim H, Dunleavy T, Collins BT, et al. Surveillance for recurrent head and neck cancer using positron emission tomography. J Clin Oncol. 2000;18:651-8.
10. Barrington SF, Maisey MN. Skeletal muscle uptake of fluorine-18-FDG: effect of oral diazepam. J Nucl Med. 1996;37:1127-9.
11. ICRU Report 50 : Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurement, 1993: 1-72
12. ICRU Report 62: Prescribing, recarding and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU Report 50). Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurement, 1999: 1-52

13. Eisbruch A, Foote RL, O'Sullivan B, Beitler JJ, Vikram B. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: emphasis on the selection and delineation of the targets. *Semin Radiat Oncol*. 2002;12:238-49.
14. Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, Levine PA, Sessions RB, Pruet CW. Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991;117:601-5.
15. Robbins KT. Integrating radiological criteria into the classification of cervical lymph node disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999 ;125:385-7
16. Som PM, Curtin HD, Mancuso AA. An imaging-based classification for the cervical nodes designed as an adjunct to recent clinically based nodal classifications. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999; 125:388-96.
17. Chao KS, Wippold FJ, Ozyigit G, Tran BN, Dempsey JF. Determination and delineation of nodal target volumes for head-and-neck cancer based on patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;53:1174-84.
18. Nowak PJ, Wijers OB, Lagerwaard FJ, Levendag PC. A three-dimensional CT-based target definition for elective irradiation of the neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;45:33-9.
19. Wijers OB, Levendag PC, Tan T, van Dieren EB, van S?nssen de Koste J, van der Est H, et al. A simplified CT-based definition of the lymph node levels in the node negative neck. *Radiother Oncol*. 1999;52:35-42.
20. Gr?goire V, Coche E, Cosnard G, Hamoir M, Reychler H. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. *Radiother Oncol*. 2000;56:135-50.
21. Gr?goire V, Eisbruch A, Hamoir M, Levendag P. Proposal for the delineation of the nodal CTV in the node-positive and the post-operative neck. *Radiother Oncol*. 2006;79:15-20.
22. Martinez-Monge R, Fernandes PS, Gupta N, Gahbauer R. Cross-sectional nodal atlas: a tool for the definition of clinical target volumes in three-dimensional radiation therapy planning. *Radiology*. 1999;211:815-28.

23. Poon I, Fischbein N, Lee N, Akazawa P, Xia P, Quivey J, et al. A population-based atlas and clinical target volume for the head-and-neck lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59:1301-11.
24. van den Brekel MW, Stel HV, Castelijns JA, Nauta JJ, van der Waal I, Valk J, et al. Cervical lymph node metastasis: assessment of radiologic criteria. *Radiology.* 1990 ;177:379-84.
25. Shah JP, Candela FC, Poddar AK. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. *Cancer.* 1990;66:109-13.
26. Candela FC, Kothari K, Shah JP. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the oropharynx and hypopharynx. *Head Neck.* 1990 ;12:197-203.
27. Candela FC, Shah J, Jaques DP, Shah JP. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the larynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990;116:432-5.
28. Harrison DF. The pathology and management of subglottic cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1971;80:6-12.
29. Marks JE, Devineni VR, Harvey J, Sessions DG. The risk of contralateral lymphatic metastases for cancers of the larynx and pharynx. *Am J Otolaryngol.* 1992;13:34-9.
30. Koo BS, Lim YC, Lee JS, Kim YH, Kim SH, Choi EC. Management of contralateral N0 neck in pyriform sinus carcinoma. *Laryngoscope.* 2006 ;116:1268-72.
31. Hasegawa Y, Matsuura H. Retropharyngeal node dissection in cancer of the oropharynx and hypopharynx. *Head Neck.* 1994;16:173-80.
32. Okumura K, Fujimoto Y, Hasegawa Y, Matsuura H, Nakayama B, Komura T, et al. Retropharyngeal node metastasis in cancer of the oropharynx and hypopharynx: analysis of retropharyngeal node dissection regarding preoperative radiographic diagnosis. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho.* 1998;101:573-7.
33. McLaughlin MP, Mendenhall WM, Mancuso AA, Parsons JT, McCarty PJ, Cassisi NJ, et al. Retropharyngeal adenopathy as a predictor of outcome in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 1995;17:190-8.
34. Chua DT, Sham JS, Kwong DL, Au GK, Choy DT. Retropharyngeal lymphadenopathy in patients with nasopharyngeal carcinoma: a computed tomography-based study. *Cancer.* 1997;79:869-77.
35. Eisbruch A, Marsh LH, Dawson LA, Bradford CR, Teknos TN, Chepeha DB, et al.

- Recurrences near base of skull after IMRT for head-and-neck cancer: implication s for target delineation in high neck and for parotid gland sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 28-42.
36. Naiyanet N, Oonsiri S, Lertbutsayanukul C, Suriyapee S. Measurements of patient's setup variation in intensitymodulated radiation therapy of head and neck cancer using electronic portal imaging device. *Biomed Imaging Interv J* 2007; 3(1):e30
 37. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL, et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48:7-16.
 38. Mohan R, Wu Q, Manning M, Schmidt-Ullrich R. Radiobiological considerations in the design of fractionation strategies for intensity-modulated radiation therapy of head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46:619-30.
 39. Eisbruch A, Chao KS, Garden A. Phase I/II study of conformal and intensity modulated irradiation for oropharyngeal cancer, RTOG H-0022 [Web Page]. 2001; Available at <http://rtog.org/members/protocols/h0022/h0022.pdf>.
 40. Wu Q, Mohan R, Morris M, Lauve A, Schmidt-Ullrich R. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy for locally advanced head-and neck squamous cell carcinomas. I: dosimetric results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 573-585
 41. Butler EB, The BS, Grant WH, Uhl BM, Kuppersmith RB, Chiu JK, et al. SMART (Simutaneous modulated accelerated radiation therapy) Boost: a new accelerated fractionation schedule for the treatment of head and neck cancer with intensity modulated radiology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45:21-32.
 42. Fogliata A, Bolsi A, Cozzi L, Bernier J. Comparative dosimetric evaluation of the simultaneous integrated boost with photon intensity modulation in head and neck cancer patients. *Radiother Oncol.* 2003 ;69:267-75.
 43. Ang KK, Garden AS. Modes of therapy. In *Radiotherapy for head and neck cancers: indication and techniques* edited by Ang KK, Garden AS. Lippincott Williams & Wilkins 2nd ed 2002: 12-14
 44. Lee N, Garden A, Kramer A, Xia P. A Phase II study of intensity modulated radiation

therapy (IMRT) +/- chemotherapy for nasopharyngeal Cancer. [Web Page]. Available at <http://www.rtog.org/members/protocols/0225/0225.pdf>

45. Cooper JS, Fu K, Marks J, Silverman S. Late effects of radiation therapy in the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31:1141-64.
46. Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM, Marsh LH, Ship JA. Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45:577-87.
47. Blanco AI, Chao KS, El Naqa I, Franklin GE, Zakarian K, Vicic M, et al. Dose-volume modeling of salivary function in patients with head-and-neck cancer receiving radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62:1055-69.
48. Chao KS, Deasy JO, Markman J, Haynie J, Perez CA, Purdy JA, et al. A prospective study of salivary function sparing in patients with head-and-neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: initial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49:907-16.
49. Kwong DL, Pow EH, Sham JS, McMillan AS, Leung LH, Leung WK, et al. Intensity-modulated radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: a prospective study on disease control and preservation of salivary function. *Cancer.* 2004;101:1584-93.
50. Chong LM, Hunt MA. IMRT for head and neck cancer In: Members of the staff of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, editors. *A practical guide to intensity-modulated radiation therapy.* Wisconsin: Medical Physica Publishing; 2003: 191-218
51. Choi S, Wolden S, Pfister D, Budnick AS, Leregrun S, Jackson A, et al. Ototoxicity following combined modality therapy for nasopharyngeal carcinoma. *Proceedings of the 42nd annual ASTRO meeting, Boston, MA; 2000 Oct 22-26. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 261
52. Anteunis LJ, Wanders SL, Hendriks JJ, Langendijk JA, Manni JJ, de Jong JM. A prospective longitudinal study on radiation-induced hearing loss. *Am J Surg.* 1994;168:408-11.
53. Grau C, M?ller K, Overgaard M, Overgaard J, Elbr?nd O. Sensori-neural hearing loss in patients treated with irradiation for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21:723-8.

54. Kwong DL, Wei WI, Sham JS, Ho WK, Yuen PW, Chua DT, et al. Sensorineural hearing loss in patients treated for nasopharyngeal carcinoma: a prospective study of the effect of radiation and cisplatin treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996 1;36:281-9.
55. Raaijmakers E, Engelen AM. Is sensorineural hearing loss a possible side effect of nasopharyngeal and parotid irradiation? A systematic review of the literature. *Radiother Oncol.* 2002;65:1-7.
56. Ho WK, Wei WI, Kwong DL, Sham JS, Tai PT, Yuen AP, et al. Long-term sensorineural hearing deficit following radiotherapy in patients suffering from nasopharyngeal carcinoma: A prospective study. *Head Neck.* 1999;21:547-53.
57. Bhandare N, Antonelli PJ, Morris CG, Malayapa RS, Mendenhall WM. Ototoxicity after radiotherapy for head and neck tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67:469-79.
58. Low WK, Toh ST, Wee J, Fook-Chong SM, Wang DY. Sensorineural hearing loss after radiotherapy and chemoradiotherapy: a single, blinded, randomized study. *J Clin Oncol.* 2006;24:1904-9.
59. Chen WC, Jackson A, Budnick AS, Pfister DG, Kraus DH, Hunt MA, et al. Sensorineural hearing loss in combined modality treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer.* 2006;106:820-9.
60. Cheng JC, Chao KS, Low D. Comparison of intensity modulated radiation therapy (IMRT) treatment techniques for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer.* 2001;96:126-31.
61. Hunt MA, Zelefsky MJ, Wolden S, Chui CS, LoSasso T, Rosenzweig K, et al. Treatment planning and delivery of intensity-modulated radiation therapy for primary nasopharynx cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49:623-32.
62. Xia P, Lee N, Liu YM, Poon I, Weinberg V, Shin E, et al. A study of planning dose constraints for treatment of nasopharyngeal carcinoma using a commercial inverse treatment planning system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59:886-96.
63. Lee N, Xia P, Quivey JM, Sultanem K, Poon I, Akazawa C, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53:12-22.
64. 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.
65. Kam MK, Teo PM, Chau RM, Cheung KY, Choi PH, Kwan WH, et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy: the Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60:1440-50.
 66. Pow EH, Kwong DL, McMillan AS, Wong MC, Sham JS, Leung LH, et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66:981-91.
 67. Chao KS, Ozyigit G, Tran BN, Cengiz M, Dempsey JF, Low DA. Patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55:312-21.
 68. Lee N, Xia P, Fischbein NJ, Akazawa P, Akazawa C, Quivey JM. Intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck cancer: the UCSF experience focusing on target volume delineation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57:49-60.
 69. Feng M, Jabbari S, Lin A, Bradford CR, Chepeha DB, Teknos TN, et al. Predictive factors of local-regional recurrences following parotid sparing intensity modulated or 3D conformal radiotherapy for head and neck cancer. *Radiother Oncol.* 2005;77:32-8.
 70. Zhen W, Lydiatt W, Lydiatt D, Richards D, Ayyangar D, Enke A. preliminary analysis of patterns of failure in patients treated with intensity modulated radiotherapy (IMRT) for head and neck cancer: The University of Nebraska Medical Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60:S318-S319
 71. Lertbutsayanukul C, Khorprasert C, Shotelersuk K, Jumpangern C, Sanghangthum T, Oonsiri S, Israngkul Na Ayuthaya I, Suriyapee S, Wadwongtham W, Supanakorn S, Kerekanjanarong V, Rojpornpradit P. Intensity-Modulated Radiation Therapy in Head-and-Neck Cancer, First Report in Thailand. *J Med Assoc Thai* 2006; 89:2068-76
 72. Kwong DL, Wei WI, Cheng AC, Choy DT, Lo AT, Wu PM, et al. Long term results of radioactive gold grain implantation for the treatment of persistent and recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2001;91:1105-13.
 73. Langlois D, Hoffstetter S, Malissard L, Pernot M, Taghian A. Salvage irradiation of oropharynx and mobile tongue about 192 iridium brachytherapy in Centre Alexis

- Vautrin. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998;14:849-53.
74. Fontanesi J, Hetzler D, Ross J. Effect of dose rate on local control and complications in the reirradiation of head and neck tumors with interstitial iridium-192. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1989 ;17:365-9.
75. Chua DT, Sham JS, Hung KN, Leung LH, Cheng PW, Kwong PW. Salvage treatment for persistent and recurrent T1-2 nasopharyngeal carcinoma by stereotactic radiosurgery. Head Neck. 2001;23:791-8.
76. Cmelak AJ, Cox RS, Adler JR, Fee WE Jr, Goffinet DR. Radiosurgery for skull base malignancies and nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;37:997-1003.
77. Orecchia R, Redda MG, Ragona R, Nassisi D, Jereczek-Fossa B, Zurrida S, et al. Results of hypofractionated stereotactic re-irradiation on 13 locally recurrent nasopharyngeal carcinomas. Radiother Oncol. 1999;53:23-8.
78. Buatti JM, Friedman WA, Bova FJ, Mendenhall WM. Linac radiosurgery for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: rationale and technique. Head Neck. 1995;17:14-9.
79. Ahn YC, Lee KC, Kim DY, Huh SJ, Yeo IH, Lim DH, et al. Fractionated stereotactic radiation therapy for extracranial head and neck tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;48:501-5.
80. Wang CC Re-irradiation of recurrent nasopharyngeal carcinoma--treatment techniques and results. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1987;13:953-6.
81. Lee AW, Foo W, Law SC, Poon YF, Sze WM, O SK, et al. Reirradiation for recurrent nasopharyngeal carcinoma: factors affecting the therapeutic ratio and ways for improvement. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;38:43-52.
82. Lu TX, Mai WY, Teh BS, Zhao C, Han F, Huang Y, et al. Initial experience using intensity-modulated radiotherapy for recurrent nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;58:682-7.
83. Chen YJ, Kuo JV, Ramsinghani NS, Al-Ghazi MS. Intensity-modulated radiotherapy for previously irradiated, recurrent head-and-neck cancer. Med Dosim. 2002;27:171-6.

