

# การฉายรังสีด้วยลำอนุภาค (Particle beams) II : การศึกษาวิจัยทางคลินิก

พญ. ศิริกัญญา จงสถิตย์ธรรม

รศ. นพ. ประเสริฐ เลิศสงวนสินชัย

แผนกรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลวัดในสกล

## เนื้องอกระบบประสาท

ในระบบประสาท รังสีรักษามีบทบาททั้งในแง่การรักษาเฉพาะเจาะจง (definitive treatment), การรักษาเสริมหลังผ่าตัด (adjuvant treatment) และการรักษาแบบประคับประคอง (palliative treatment) การฉายรังสีด้วย โฟตอนยังมีข้อจำกัดเพราะมีอวัยวะข้างเคียงที่สำคัญรอบๆ ทำให้ไม่สามารถให้ปริมาณรังสีสูงมากนัก โดยเฉพาะในเด็กมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงในระยะยาวได้มากเนื่องจากเนื้อเยื่อของเด็กไวต่อรังสีมากกว่าเนื้อเยื่อของผู้ใหญ่ โดยเฉพาะในเรื่องสติปัญญา (neurocognitive function) อีกทั้งเนื้องอกของสมองและระบบประสาทยังเป็นบริเวณผ่าตัดออกหมดได้ยาก และเนื้องอกหลายชนิดก็ต่อรังสีโฟตอน เช่น เนื้องอกชนิด chordoma, chondrosarcoma, olfactory neurogenic tumor, meningioma เป็นต้น ดังนั้นการฉายรังสีด้วยลำอนุภาคจึงอาจช่วยให้มีโอกาสควบคุมโรคได้มาก

ขึ้น และลดภาวะแทรกซ้อนลง มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างโฟตอนกับโปรตอน พบว่าโปรตอนช่วยลดปริมาณรังสีต่ออวัยวะข้างเคียง (critical structure) และลดปริมาณรังสีรวมได้ (integral dose)<sup>(1)</sup> ในเนื้องอกชนิด chordoma ได้มีการศึกษาพบว่าผลการรักษาด้วยลำอนุภาคโปรตอนมีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่สูงถึง 80%<sup>(2, 3, 4)</sup> ในเนื้องอกชนิด meningioma มีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่สูงถึง 91.7-100%<sup>(5)</sup> สำหรับลำอนุภาคคาร์บอนที่มีข้อได้เปรียบที่คุณสมบัติทางชีวรังสี (radiobiological advantage) มีการศึกษาพบว่าการรักษาด้วยลำอนุภาคคาร์บอน 60.8 GyE/16 fractions มีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ 5 ปีและ 10 ปีถึง 82% โดยปราศจากภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง (ตารางที่ 1, 2)

**ตารางที่ 1** แสดงปริมาณรังสี และผลการรักษา ของการฉายรังสีชนิดต่างๆ ในเนื้องอกชนิด Low-Intermediate Grade Chondrosarcoma บริเวณฐานกะโหลกศีรษะ

	ผู้วิจัยหลัก	pts.	Dose (GyE)	Dose/Fx (Gy)	BED / =2 (Gy)	Local control at years
X	Martin <sup>(6)</sup>	10	16; 33 <sup>a</sup>	16		80% at 5
<sup>1</sup> H	Rosenberg <sup>(7)</sup>	200	72	1.9	70	99% at 5
				[1.8-2]		
<sup>1</sup> H	Hug <sup>(8)</sup>	25	69	1.8	66	75% at 5
<sup>1</sup> H	Ares <sup>(9)</sup>	22	68	1.9	66	94% at 5
				[1.8-2]		
<sup>12</sup> C	Schulz-Ertner <sup>(10)</sup>	54	60	3	75	90% at 4

a Median dose ที่ margin และ maximum dose

X หมายถึง photon, <sup>1</sup>H หมายถึง proton, <sup>12</sup>C หมายถึง carbon

**ตารางที่ 2** แสดงปริมาณรังสี ผลการรักษา และอัตราภาวะแทรกซ้อน ของการฉายรังสีชนิดต่างๆ ในเนื้องอกชนิด Chordomas และ Low-Intermediate grade Chondrosarcoma ที่ฐานกะโหลกศีรษะและกระดูกต้นคอ

	ผู้วิจัยหลัก	pts.	Median Dose Gy (RBE)	Dose/Fx(Gy)	BED $\alpha/\beta$ =2 (Gy)	Local control		Late $\geq$ GIII injury
						5 years	10 years	
X	Debus (a) <sup>(11)</sup>	37	67	1.8	64	50%		3%
	Martin <sup>(12)</sup>	18	16 ที่ margin, max 33	1		53%		None
X+ <sup>1</sup> H	Hug <sup>(13)</sup> (Loma Linda)	33	72	1.8	68	59%		7%
	Terahara <sup>(14)</sup>	115	69	1.8	66	59%		NA
	Munzenrider and Liebsch <sup>(15)</sup> (MGH)	169	66-83			73%	54%	
	Noel <sup>(16)</sup>	100	67	1.9	65	54%	(4 years)	6%
	Igaki <sup>(17)</sup> (Tsukuba)	13	72			46%		
	Ares <sup>(18)</sup> (PSI)	42	73.5	1.9	72	62%		6%
<sup>12</sup> C	Schulz-Ertner <sup>(19)</sup>	84	60	3	75	63%		5%
		12	70	3.5	96	100%		
	Hasegawa <sup>(20)</sup>	10	52.8	3.3	70	60%		None
		19	60.8	3.8	88	91%		
	Mizoe <sup>(21)</sup> (NIRS)	39	48-60.8			82%	82%	None

X หมายถึง photon, X+<sup>1</sup>H หมายถึง photon และ proton, 1H หมายถึง proton, 12C หมายถึง carbon

### มะเร็งศีรษะและคอ

ศีรษะและคอเป็นบริเวณที่มีอวัยวะซับซ้อน โอกาสผ่าตัดออกได้หมดค่อนข้างน้อยและอาจทำให้มีผลกระทบต่อน้ำตาที่การทำงานของอวัยวะนั้นๆ รังสีรักษาจึงมีบทบาทมากในรอยโรคบริเวณนี้ รอยโรคมักล้อมรอบไปด้วยอวัยวะข้างเคียงที่มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนได้ง่ายและยังเป็นอวัยวะที่มีขนาดเล็ก (small volume of critical structure) เช่น ต่อมน้ำลาย, เยื่อช่องปาก และยังเป็นอวัยวะที่มีการเรียงตัวแบบอนุกรม (serial) ดังนั้นหากมีจุดใดจุดหนึ่งที่ได้รับรังสีปริมาณมากก็สามารถทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนได้ และเซลล์หลายชนิดค่อนข้างดีต่อรังสีโฟตอนหรือแม้กระทั่งลำอนุภาคโปรตอนก็ตาม เช่น mucosal malignant

melanoma, bone and soft tissue sarcoma ดังนั้นจึงมีการศึกษาที่ใช้การฉายรังสีด้วยอนุภาค (ตารางที่ 3, 4, 5, 6) โดยเฉพาะลำอนุภาคคาร์บอนมีทั้งแบบใช้ร่วมกับรังสีโฟตอนและแบบลำอนุภาคคาร์บอนอย่างเดียวการศึกษาของลำอนุภาคโปรตอนส่วนใหญ่จะเป็นการใช้ร่วมกับรังสีโฟตอน

### มะเร็งปอด

รังสีรักษามีบทบาทในทุกระยะของมะเร็งปอด ปัจจุบันมีการใช้การฉายรังสีโดยใช้ปริมาณรังสีต่อครั้งสูง และลดจำนวนครั้งของการฉายรังสีลง (Hypofractionated Stereotactic Body RT; SBRT)(36-39) จากการศึกษาของ RTOG 0236 ที่ทำการศึกษาในมะเร็งปอดชนิด NSCLC ระยะ T1-T2 N0 M0 ที่มีขนาดก้อนน้อยกว่า 5 เซนติเมตร ใช้

**ตารางที่ 3** แสดงปริมาณรังสี ผลการรักษา และอัตราการภาวะแทรกซ้อน ของการฉายรังสีชนิดต่างๆ ในมะเร็งศีรษะและลำคอ ชนิด Squamous cell carcinoma

	ผู้วิจัยหลัก	pts.	Dose (GyE)	Dose/Fx (Gy)	BED (Gy) $\alpha/\beta = 1$	Local control at years	Late $\geq$ GIII injury
<sup>1</sup> H+X	Slater <sup>(22)</sup>	29 (stage I-II;13)	76	1.7	74	88% at 5	3 Pts.
<sup>12</sup> C	Mizoe <sup>(23)</sup>	15	57.6 or 64	3.6 or 4.0	70 [65-75]	56% at 5	None

**ตารางที่ 4** แสดงปริมาณรังสี ผลการรักษา และอัตราการภาวะแทรกซ้อน ของการฉายรังสีชนิดต่างๆ ในมะเร็งศีรษะและลำคอ ชนิด Adenoid cystic carcinoma

	ผู้วิจัยหลัก	pts.	Dose (GyE)	Dose/Fx (Gy)	BED (Gy) $\alpha/\beta = 1$	Local control at years	Late $\geq$ GIII injury
<sup>1</sup> H+X	Pommier <sup>(24)</sup>	23	76	1.6	70	93% at 3	4 Pts.
<sup>12</sup> C + X	Schulz-Ertner <sup>(25, 26)</sup>	29	72	X 1.8Gy x30FxC 3.0Gy x6Fx	72	78% at 4	2 Pts.
X		34	66	1.8	65	25% at 4	2 Pts.
<sup>12</sup> C	Mizoe <sup>(23)</sup>	90	57.6-64	3.6 or 4.0	70 [65-75]	79% at 5	None

**ตารางที่ 5** แสดงปริมาณรังสี ผลการรักษา และอัตราการภาวะแทรกซ้อน ของการฉายรังสีชนิดต่างๆ ในมะเร็งศีรษะและลำคอ ชนิด Mucosal malignant melanoma

	ผู้วิจัยหลัก	pts.	Dose (GyE)	Dose/Fx (Gy)	Local control at years	Late $\geq$ GIII injury
C <sup>12</sup>	Yanagi <sup>(27)</sup>	72	52.8-64	3.3-4	84% at 5	None

รังสีโฟตอนปริมาณ 18 Gy x 3 fractions ในช่วง 1.5-2 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า การควบคุมโรคเฉพาะที่และอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปี เป็น 97.6% และ 55.8% ตามลำดับ<sup>(39)</sup> แม้ว่าอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ใกล้เคียงกับโปรตอน แต่มีอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนขั้นรุนแรงค่อนข้างมาก (10-27%) สำหรับลำอนุภาคคาร์บอนนั้น ที่ NIRS (National Institute of Radiological Sciences) มีการใช้ respiratory gating และ image guided RT เพื่อลดปริมาณรังสีที่โดนบริเวณเนื้อปอดปกติ โดยแบ่งการให้ปริมาณรังสีมากขึ้นตามตำแหน่งของก้อน ก้อนที่อยู่ตำแหน่งชายปอด (peripheral) ใช้การรักษาด้วยลำอนุภาคคาร์บอน 1, 4 หรือ 9 ครั้ง พบว่ามีอัตราการควบคุมโรคที่ 5 ปีของการรักษาแบบฉายรังสี 9 ครั้งและ 4 ครั้ง เป็น 95% และ 90% ตามลำดับ

และอัตราการรอดชีวิตแบบเฉพาะโรค (cause specific survival) ที่ 5 ปี ของการฉายรังสีแบบ 9 ครั้งและ 4 ครั้งเป็น 76% และ 62% ตามลำดับ<sup>(40, 41)</sup> สำหรับการรักษาด้วยลำอนุภาคคาร์บอน 1 ครั้งนั้น กำลังอยู่ระหว่างการศึกษาก่อนหรือโรครที่อยู่ในตำแหน่งส่วนกลางของปอด เลือกใช้จำนวนครั้งต่อการรักษามากขึ้น ที่ NIRS พบว่าการใช้ 57.6 GyE ใน 9 ครั้ง ในระยะเวลา 3 สัปดาห์ ได้ผลรักษาที่น่าพอใจ (ตารางที่ 7)

### มะเร็งตับ

มะเร็งตับเป็นมะเร็งที่มีการพยากรณ์โรคไม่ดี โดยมีเพียง 10-20% ที่สามารถจะผ่าตัดออกได้หมด และมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีประมาณ 15%<sup>(58)</sup> และผู้ป่วยมักมีภาวะ

**ตารางที่ 6** แสดงปริมาณรังสี ผลการรักษา และอัตราภาวะแทรกซ้อน ของการฉายรังสีชนิดต่างๆ ในมะเร็งศีรษะและลำคอ ชนิด Uveal melanoma

	ผู้วิจัยหลัก	pts.	Dose (GyE)	Dose/Fx (Gy)	Local control at years	Eye loss <sup>a</sup> due to eye injury (%)
X	Dieckmann <sup>(28)</sup>	133	60	12	98% at 2.9	13
		25	70	14		
<sup>1</sup> H	Gragoudas <sup>(29, 30)</sup>	2069	70	14	95% at 15	8
<sup>1</sup> H	Egger <sup>(31, 32)</sup>	2435	60	15	95% at 10	3 <sup>b</sup>
<sup>1</sup> H	Dendale <sup>(33)</sup>	1406	60	15	96% at 5	8
<sup>12</sup> C	Tsujii <sup>(34)</sup>	57	70 [60–85]	14	97% at 3	5

a การสูญเสียตาไม่ได้เป็นผลจากรังสีโดยตรงแต่เป็นผลจากการผ่าตัดเอาตาออกจากผลข้างเคียงอื่นๆ เช่น ความดันลูกตาสูง

b อัตราการสูญเสียตาน้อยกว่าผลการศึกษาก่อนหน้าที่ทำในปี 1994–1999<sup>(35)</sup>

ดับแข็งร่วมด้วยถึง 85% นอกจากนี้ เนื้อเยื่อตบก็ทนต่อรังสี (tolerance) ได้ไม่มาก สำหรับการรักษาด้วยรังสีโดยใช้ลำอนุภาคพบว่า ผลจากการรักษาไม่ต่างกันมากนักระหว่างโปรตอนกับคาร์บอน (ตารางที่ 8) เพียงแต่การรักษาด้วยลำอนุภาคโปรตอนจำนวนครั้งของการรักษามักเป็นแบบ conventional fraction ส่วนการรักษาด้วยลำอนุภาคคาร์บอนจำนวนครั้งของการรักษาเป็นแบบ hypofractionated regimen

### มะเร็งต่อมลูกหมาก

มะเร็งต่อมลูกหมาก เป็นเซลล์มะเร็งที่ไม่ไวต่อรังสีเท่าใดนัก มี  $\alpha/\beta$  ต่ำจึงมีการตั้งสมมติฐานว่าการใช้ลำอนุภาคคาร์บอนที่ใช้ปริมาณรังสีต่อครั้งสูง น่าจะได้ผลดีเนื่องจากคุณสมบัติของลำอนุภาคคาร์บอนที่มี LET สูงมีการศึกษาที่ใช้ลำอนุภาค (ตารางที่ 9) พบว่าผลข้างเคียงต่อลำไส้ใหญ่ น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับการฉายรังสีด้วยโฟตอนทั้งแบบ 3DCRT, IMRT และโปรตอน<sup>(68-71)</sup> และรายงานการรักษาของ NIRS พบว่าผลการรักษาลำอนุภาคคาร์บอนทั้งในแง่ bNED และ อัตราการรอดชีวิตดีกว่าการรักษาด้วยรังสี

โฟตอน ในทุกกลุ่ม<sup>(72, 70, 71)</sup> โดยเฉพาะกลุ่มความเสี่ยงสูง (high risk group) โดยในกลุ่มความเสี่ยงสูง อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี จากการรักษาด้วยรังสีโฟตอนร่วมกับฮอร์โมน จาก RTOG meta-analysis เป็น 63%<sup>(73)</sup> ส่วนอัตราการรอด

ชีวิตที่ 5 ปี จากการรักษาด้วยลำอนุภาคคาร์บอนร่วมกับฮอร์โมนที่ NIRS เป็น 87%<sup>(70, 71)</sup>

### มะเร็งกระดูกชนิด osteosarcoma

มะเร็งกระดูกชนิด osteosarcoma ซึ่งพบเป็น 1 ใน 3 ของมะเร็งกระดูก การรักษาคือการผ่าตัด ในปัจจุบันแม้ว่าการฉายรังสีไม่ได้เพิ่มอัตราการรอดชีวิต แต่ก็มีความพบในก้อนมะเร็งที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้หมด เช่น บริเวณกระดูกสันหลัง, กระดูกเชิงกรานที่ NIRS ได้มีการศึกษาการรักษาด้วยมะเร็งกระดูกชนิด osteosarcoma ที่บริเวณลำตัว (trunk) ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ โดยใช้ลำอนุภาคคาร์บอนพบว่า มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี 32%<sup>(90, 91)</sup> (ตารางที่ 10)

### มะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่

#### (Locally recurrence rectal cancer)

อัตราการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งลำไส้ใหญ่อยู่ที่ประมาณ 5-20% การรักษาด้วยการผ่าตัดเป็นทางเลือกหนึ่ง แต่เป็นการผ่าตัดใหญ่ที่ต้องตัดเนื้อเยื่อบริเวณอุ้งเชิงกรานออก (pelvic exenteration) การศึกษาพบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดประมาณ 35%<sup>(92, 93)</sup> และการรักษาส่วนใหญ่ในปัจจุบันที่ใช้รังสีโฟตอนอัตราการรอดชีวิตไม่ดีขึ้น คือ 0-16% ที่ 5 ปี<sup>(94, 95)</sup> ในปัจจุบันบทบาทของการฉายรังสีจึงเป็นการลดอาการจากก้อนมากกว่า ดังนั้นจึงมีการศึกษาใหม่ๆ ที่ใช้การรักษาด้วยลำอนุภาค

**ตารางที่ 7** แสดงปริมาณรังสี ผลการรักษา และอัตราภาวะแทรกซ้อน ของการฉายรังสีชนิดต่างๆ ในมะเร็งปอดระยะแรก (Stage I NSCLC)

	ผู้วิจัยหลัก	Dose/Fx (Gy)	Pts. (IA:IB)	Overall survival	Local control	Late ≥ GIII injury
SRT	Ng <sup>(42)</sup>	54Gy/3Fx	20		95% (2 years)	None
	Hoyer <sup>(43)</sup>	45Gy/3Fx	40		85% (2 years)	38% had moderate/severe deterioration of lung function
	Koto <sup>(44)</sup>	45Gy/3Fx	31 (19:12)		T1:78%,T2: 40% (3 years)	6.40%
	Baumann <sup>(45)</sup> (Sweden, 2009)	45–66Gy /3Fx	57 (40:17)	60% (3 years)	92% (3 years)	28%
	Fakiris <sup>(46)</sup> (Indiana, 2009)	T1: 60 Gy/3Fx T2: 66 Gy/3Fx	70 (34:36)	42.7% (3 years)	88.1% (3 years), T1:100%, T2: 77%	10%
	Ricardi <sup>(47)</sup> (Torino, 2009)	45 Gy/3Fx	62 (43:19)	57.1% (3 years)	87.8% (3 years)	
	Timmerman <sup>(48)</sup> (RTOG, 2010)	54 Gy/3Fx /1.5–2 weeks	55 (44:11, <5 cm)	55.8% (3 years)	97.6% (3 years)	10-27%
<sup>1</sup> H	Hata <sup>(49)</sup>	66GyE/10Fx	21 (11:10)	T1:100%, T2: 90% (2 years)	None	
	Bush <sup>(50)</sup> (LLUMC, 2004)	51 GyE/10Fx /2 weeks (n =22), 60 GyE/10Fx /2 weeks (n =46)	68 (29:39)	44% (3 years)	74% (3 years), T1:87%, T2: 49%	None
	Iwata <sup>(51)</sup> (Hyogo,2010)	80.0 GyE/20Fx (n =20) 60.0 GyE/10Fx (n =37)	57 (27:30)	73% (3 years)	81% (3 years)	1.80%
	Nihei <sup>(52)</sup> (NCCE,2006)	70–94 GyE /20Fx	37 (17:20)	84% (2years)	80% (2 years)	8.10%
	Nakayama <sup>(53)</sup> (Tsukuba, 2010)	Peripheral: 66.0 GyE/10Fx, Central: 72.6 GyE/22Fx	55 (30:28)	97.8% (2years)	97.0% (2 years)	3.60%
<sup>12</sup> C	Miyamoto <sup>(54)</sup> (NIRS, 2003)	59.4–95.4 GyE/18 Fx /6 weeks (n =47), 68.4-79.2 GyE/9 Fx/3 weeks (n =34)	81 (40:41)	42% (5years), T1: 64%, T2: 22%	79% (5 years)	3.70%

**ตารางที่ 7** แสดงปริมาณรังสี ผลการรักษา และอัตราการภาวะแทรกซ้อน ของการฉายรังสีชนิดต่างๆ ในมะเร็งปอดระยะแรก (Stage I NSCLC) (ต่อ)

ผู้วิจัยหลัก	Dose/Fx (Gy)	Pts. (IA:IB)	Overall survival	Local control	Late $\geq$ GIII injury
Miyamoto <sup>(55)</sup> (NIRS,2007)	72 GyE /9 Fx/3 weeks	50 (29:21)	50% (5 years), T1:55%, T2: 43%	95% (5 years)	2.00%
Miyamoto <sup>(56)</sup> (NIRS, 2007)	T1: 52.8 GyE/4Fx/1 week, T2: 60.0 GyE/4Fx /1week	79 (42:37)	45% (5 years), T1:62%, T2: 25%	90% (5 years), T1:98%, T2: 80%	
Yamamoto <sup>(57)</sup> (NIRS, 2011)	Single fraction- ation (36–48 GyE /1 day)	139 (83:56)	76.9% (3years)	85% (3 years), T1:87.6%, T2: 79.7%	None

**ตารางที่ 8** แสดงปริมาณรังสี และผลการรักษาของการฉายรังสีชนิดต่างๆ ในมะเร็งตับ (Hepatocellular carcinoma)

ผู้วิจัยหลัก	Pts.	Tumor diameter (range) (mm.)	Dose/Fx (Gy)	BED $\alpha/\beta=10$	BED $\alpha/\beta=15$	Local Control		Overall Survival	
						3 years	5years	3years	5years
X Mornex <sup>(59)</sup>	23	<50 or 2 nodules $\leq$ 30	66Gy/33Fx	66	66	76% (2.4years)			
<sup>1</sup> H Bush <sup>(60)</sup> , LLUMC	34	57 (T1-T4)	63 GyE /15Fx	75	71	75.0% (2 years)		55.0% (2years)	
Kawashira <sup>(61)</sup> , NCCHE	40	45 (25-82)	76 GyE /20Fx	87	84	96.0% (2 years)		66.00%	
Chiba <sup>(62)</sup> , Tsukuba	162	38 (15-145)	5–72GyE /10–24Fx	87	83	90.00%	86.90%	45.00%	23.50%
Fukumitsu <sup>(63)</sup> , Tsukuba	51	28 (8–93)	66 GyE /10Fx	91	84	94.50%	87.80%	49.20%	38.70%
<sup>12</sup> C Kato <sup>(64,65)</sup> , NIRS	69	40 (12-120)	52.8 GyE /4Fx			94.00%	81.00%	50.00%	33.00%
Imada <sup>(66)</sup> , NIRS	64		Portahepatis group 52.8 GyE/4Fx			87.80%		22.20%	
			Non-porta-hepatis group 52.8 GyE/4Fx			95.70%		34.80%	
Imada <sup>(67)</sup> , NIRS	40	38 (14-95)	High-dose group 42.8- 45.0 GyE/2Fx			95.00%		72.00%	
	77	45 (15-140)	Low-dose group 32.0- 40.8 GyE/2Fx			74.00%		54.00%	

โปรตอนและคาร์บอนมากขึ้น ด้วยคุณสมบัติทางฟิสิกส์ของลำอนุภาคจึงสามารถให้ปริมาณรังสีได้มากขึ้น ทำให้ได้ผลการรักษาที่ดีขึ้น และภาวะแทรกซ้อนน้อยลง เมื่อเทียบกับการรักษาด้วยวิธีอื่นๆ (ผ่าตัด, การใช้รังสีโฟตอน) การใช้ลำอนุภาคคาร์บอนได้ผลการรักษาที่ดีที่สุด (ตารางที่ 11)

### มะเร็งปากมดลูก

NIRS ได้ศึกษาโดยใช้ลำอนุภาคคาร์บอน ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกชนิด adenocarcinoma 31 ราย ระยะ IIIB-IVA พบว่า การควบคุมโรคเฉพาะที่เป็น 53.3% และมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี เท่ากับ 50.0% ซึ่งดีกว่าเมื่อเทียบกับการใช้รังสีโฟตอนซึ่งมีการควบคุมโรคเฉพาะที่เป็นและอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี 33-46% และ 25-29% ตามลำดับ<sup>(72)</sup>

### มะเร็งตับอ่อน

มะเร็งตับอ่อนมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีนัก แม้ว่าจะเป็นระยะที่สามารถผ่าตัดได้ก็ตามมักจะมีการกลับเป็นซ้ำ และมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี น้อยกว่า 20%<sup>(99)</sup> ในระยะที่ไม่

สามารถผ่าตัดได้ มีอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี ประมาณ 10% ที่ NIRS ได้มีการศึกษาในผู้ป่วย 21 ราย โดยให้การรักษาด้วยลำอนุภาคคาร์บอน 30.0-36.8 GyE/8 ครั้ง/สัปดาห์ 4 ครั้ง/สัปดาห์ ตามด้วยการผ่าตัด พบว่าอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่เป็นและอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี เท่ากับ 100% และ 53% ตามลำดับ และการศึกษาในผู้ป่วย 60 รายที่เป็นมะเร็งตับอ่อนระยะที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ โดยใช้ลำอนุภาคคาร์บอนร่วมกับยาเคมี (43.2-52.8 GyE/12 ครั้ง/3 สัปดาห์) gemcitabine สัปดาห์ละครั้ง 3 รอบ (400-1000 mg/m<sup>2</sup>) พบว่าในกลุ่มที่ได้ปริมาณรังสี  $\geq 45.6$  GyE/12 ครั้ง มีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่เป็นและอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี เท่ากับ 47% และ 66% ตามลำดับ โดยมีภาวะแทรกซ้อนอยู่ในเกณฑ์ที่รับได้<sup>(100)</sup>

### มะเร็งที่ตา

NIRS ได้ทำการศึกษาโดยใช้ลำอนุภาคคาร์บอน ในเนื้อเยื่อชนิด uveal melanoma พบว่ามีอัตราการรอดชีวิต, อัตราการปลอดโรคและอัตราการควบคุมโรคที่ 3 ปี เป็น 88.2,

ตารางที่ 9 แสดงปริมาณรังสี ผลการรักษา และภาวะแทรกซ้อนของการฉายรังสีชนิดต่างๆ บริเวณต่อมลูกหมาก (Prostate)

	ผู้วิจัยหลัก	Dose/Fx (Gy)	pts.	Late $\geq$ G2 injury		
				Rectal	Urinary	
X	IMRT	Christie H. <sup>(74)</sup>	60 Gy/20Fx	60	9.50%	4.00%
	IMRT	Princess Margaret H. <sup>(75)</sup>	60 Gy/20Fx	92	6.30%	10.00%
	IMRT	Cleveland CF. <sup>(76)</sup>	70 Gy/28Fx	770	4.40%	5.20%
	SRT	Stanford U. <sup>(77)</sup>	36.25 Gy/5Fx	41	15.00%	29.00%
3DCRT	RTOG 9406 <sup>(78)</sup>	68.4-79.2 Gy/38-41Fx	275	7-16%	18-29%	
						78.0 Gy/39Fx
<sup>1</sup> H	Loma Linda U. <sup>(79)</sup>	75.0 GyE/39Fx	901	3.50%	5.40%	
<sup>1</sup> H±X	Slater <sup>(80)</sup>	74Gy/37Fx	1255	1%		
X+ <sup>1</sup> H	Zietman <sup>(81)</sup>	70.2Gy/39Fx	197	1%	2%	
		79.2Gy/44Fx	196	1%	1%	
<sup>12</sup> C	NIRS <sup>(70, 71)</sup>	63.0 GyE/20Fx	216	2.30%	6.10%	
		57.6 GyE/16Fx	539	0.60%	1.90%	

bNED : biological No Evidence of Disease

**ตารางที่ 10** แสดงผลการรักษาของการฉายรังสีชนิดต่างๆ ของมะเร็งชนิด osteosarcoma ของลำตัว

Osteosarcoma of the trunk

	ผู้วิจัยหลัก	pts.	Site	5-year overall survival (%)		
				All case	Resectable	Unresectable
Surgery	MGH <sup>(82, 83)</sup>	26	Spine	31		
Surgery + proton/ photon		55	Various	67		
Surgery	Mayo Clinic <sup>(84)</sup>	43	Pelvis	38	38	
Surgery	Rizzoli <sup>(85)</sup>	60	Pelvis	15	30	0
Surgery	COSS <sup>(86,87)</sup>	67	Pelvis	27	34	0
		22	Pelvis	30	40	0
Surgery	NCBT <sup>(88)</sup>	40	Pelvis	21	26	
Surgery	MSKCC <sup>(89)</sup>	40	Pelvis	34	41	10
Carbon ions	NIRS <sup>(90, 91)</sup>	78	Trunk	32		32

**ตารางที่ 11** แสดงผลการรักษาของการฉายรังสีชนิดต่างๆ เทียบกับการผ่าตัดของมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (Locally recurrence rectal cancer)

	ผู้วิจัยหลัก	pts.	Overall survival (%)		Local control
			2 years	5 years	
Surgery	Wanebo <sup>(92)</sup>	53	62	31	
Surgery	Saito <sup>(96)</sup>	43	78	39	
Surgery	Moriya <sup>(93)</sup>	48	76	36	
Photon	O'Connel <sup>(94)</sup>	17	45	0	24 (2 years)
50 Gy					
Photon	Wong <sup>(97)</sup>	22	27	16	9 (5 years)
40–50 Gy					
Photon	Lybeert <sup>(95)</sup>	76	61 (1years)	3	28 (3 years)
60–66 Gy					
Carbon	NIRS <sup>(98)</sup>	111	86	42	95 (5 years)
73.6 Gy					

ตารางที่ 12 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยอนุภาคชนิดต่างๆ

Patient Statistics (for facilities in operation end of 2012):

WHERE		PARTICLE	FIRST PATIENT	PATIENT TOTAL	DATE OF TOTAL	
Canada	Vancouver (TRIUMF)	p	1995	170	Dec-12	ocular tumors only
Czech Rep.	Prag (PTCCZ)	p	2012	1	Dec-12	
China	Wanjie (WPTC)	p	2004	1078	Dec-12	
China	Lanzhou	C ion	2006	194	Dec-12	
England	Clatterbridge	p	1989	2297	Dec-12	ocular tumors only
France	Nice (CAL)	p	1991	4692	Dec-12	ocular tumors only
France	Orsay (CPO)	p	1991	5949	Dec-12	4748 ocular tumors
Germany	Berlin (HMI)	p	1998	2084	Dec-12	ocular tumors only
Germany	Munich (RPTC)	p	2009	1377	Dec-12	
Germany	HIT, Heidelberg	C ion	2010	980	Dec-12	
Germany	HIT, Heidelberg	p	2010	252	Dec-12	
Italy	Catania (INFN-LNS)	p	2002	293	Nov-12	ocular tumors only
Italy	Pavia (CNAO)	p	2011	42	Dec-12	
Italy	Pavia (CNAO)	C ion	2012	3	Dec-12	
Japan	Chiba (HIMAC)	C ion	1994	7331	Jan-13	72 with scanning
Japan	Kashiwa (NCC)	p	1998	1226	Mar-13	
Japan	Hyogo (HIBMC)	p	2001	3198	Dec-11	
Japan	Hyogo (HIBMC)	C ion	2002	1271	Dec-11	
Japan	Tsukuba (PMRC, 2)	p	2001	2516	Dec-12	
Japan	Shizuoka	p	2003	1365	Dec-12	
Japan	Koriyama-City	p	2008	1812	Dec-12	
Japan	Gunma	C ion	2010	537	Dec-12	
Japan	Ibusuki (MMRI)	p	2011	490	Dec-12	
Korea	Ilsan, Seoul	p	2007	1041	Dec-12	
Poland	Krakow	p	2011	15	Dec-12	ocular tumors only
Russia	Moscow (ITEP)	p	1969	4300	Dec-12	estimated
Russia	St. Petersburg	p	1975	1386	Dec-12	
Russia	Dubna (JINR, 2)	p	1999	922	Dec-12	
South Africa	iThemba LABS	p	1993	521	Dec-11	
Sweden	Uppsala (2)	p	1989	1267	Dec-12	
Switzerland	Villigen-PSI, incl OPTIS2	p	1996	1409	Dec-12	498 ocular tumors
USA, CA.	UCSF - CNL	p	1994	1515	Dec-12	ocular tumors only
USA, CA.	Loma Linda (LLUMC)	p	1990	16884	Dec-12	
USA, IN.	Bloomington (IU Health PTC)	p	2004	1688	Dec-12	
USA, MA.	Boston (NPTC)	p	2001	6550	Oct-12	
USA, TX.	Houston (MD Anderson)	p	2006	3909	Dec-12	
USA, FL.	Jacksonville (UFPTI)	p	2006	4272	Dec-12	
USA, OK.	Oklahoma City (ProCure PTC)	p	2009	1045	Dec-12	
USA, PA.	Philadelphia (UPenn)	p	2010	1100	Dec-12	
USA, NY.	New Jersey ProCure PTC)	p	2012	137	Dec-12	
USA, IL.	CDH Warrenville	p	2010	840	Dec-12	
USA, VA.	Hampton (HUPTI)	p	2010	489	Dec-12	

88448 Total

thereof 10316 C-ions  
78132 protons

Total for all facilities (in operation and out of operation):

2054 He  
1100 pions  
10756 C-ions  
433 other ions  
93895 protons  
**108238 Grand Total**

ที่มา : Martin Jermann, Particle Therapy Cooperative Group (PTCOG) มี.ค. 2556

84.8 และ 94.7% ตามลำดับ และมีอัตราการผ่าตัดตาออก (enucleation 5% ที่ 3 ปี) ซึ่งต่ำกว่าการรักษาด้วยลำอนุภาคโปรตอน<sup>(101, 72)</sup> สำหรับมะเร็งชนิด malignant epithelial tumors ซึ่งกำเนิดมาจากเซลล์ต่อมน้ำตา ที่ NIRS ได้ทำการรักษาโดยใช้ลำอนุภาคคาร์บอนในผู้ป่วย 12 ราย โดยใช้ปริมาณรังสี 48 GyE และ 52.8 GyE พบว่ามีอัตราการควบคุมโรคที่น่าพอใจ<sup>(72)</sup>

### ศูนย์ฉายรังสีด้วยลำอนุภาค

ในปี 1994 National Institute of Radiological Sciences (NIRS) ที่ Chiba ได้ก่อตั้ง Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba (HIMAC) ขึ้น ซึ่งมี 2 Synchrotrons ผลิตลำรังสีอนุภาคจาก <sup>4</sup>He และ <sup>54</sup>Xe พลังงานสูงสุดถึง 800 MeV/μ<sup>(102)</sup> ในปี 2001 Hyogo Ion Beam Medical Centre (HIBMC) ได้ถูกสร้างขึ้นโดยมีทั้งโปรตอนและคาร์บอน ในปี 2010 ได้มีการตั้ง Gunma University Heavy Ion Medical Center (GHMC) ขึ้น ซึ่งนับเป็นศูนย์คาร์บอนแห่งที่ 3 ในญี่ปุ่น

สำหรับทางในยุโรป ในปี 2009 ได้มีการสร้าง Heidelberg Ion Beam Therapy Centre (HIT) ขึ้น ซึ่งเป็นศูนย์ที่มีทั้งโปรตอนและคาร์บอน ต่อมาในปี 2010 ได้มีการสร้าง Particle Therapy Center (PTZ) ที่ Marburg และ North European Radiooncological Center Kiel (NroCK) ที่ Kiel เป็นศูนย์ที่ 2 และ 3 (ตามลำดับ) ที่มีทั้งโปรตอนและคาร์บอนในเยอรมัน ในอิตาลีได้มีการสร้าง The Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO) ขึ้นที่ Pavia ปี 2010 ซึ่งมีทั้งโปรตอนและคาร์บอน สำหรับศูนย์คาร์บอนทั้งหมดในปัจจุบัน กำลังสร้าง รวมถึงที่วางแผนจะสร้าง ดังนี้ ประเทศญี่ปุ่น Chiba (HIMAC, commissioned in 1992), Hyogo (HIBMC, 2001) และ Gunma (GHMC, 2010), Tosu city in Saga Prefecture (SAGA Heavy Ion Medical Accelerator in Tosu (H IMAT)) และ Yokohama city in Kanagawa Prefecture (Kanagawa Cancer Center) ที่เยอรมัน Heidelberg (HIT, 2009), Marburg (PTZ, 2010), Kiel (NroCK, 2012), Aachen และ Berlin ที่อิตาลี Pavia (CNAO, 2010) และ Catania ที่ฝรั่งเศส Lyon

ตารางที่ 13 แสดงราคาต่อการรักษาของลำอนุภาคคาร์บอน โปรตอน โฟตอน ในมะเร็งชนิดต่างๆ<sup>(105)</sup>

		จำนวนครั้งของการฉายแสง	ราคาต่อการรักษา (หน่วยยูโร)
มะเร็งต่อมลูกหมาก	C-ion	20 (16–26)	12,530 (10,030– 16,290)
	Proton	39 (34–44)	16,090 (14,030–18,160)
	IMRT	39 (20–41)	18,160 (9310–19,090)
	3DCRT	36 (20–40)	8380 (4660–10,240)
มะเร็งปอด	C-ion	4 (1–18)	10,030 (2510–45,120)
	Proton	10 (10–20)	12,380 (12,380–24,760)
	SBRT	4 (1–10)	3720 (930–9310)
	3DRT	35 (20–44)	8150 (4660–10,240)
มะเร็งศีรษะและลำคอ	C-ion	16 (16–24)	30,080 (30,080–45,120)
	Proton	32 (26–40)	39,610 (32,180–49,510)
	IMRT	33 (25–35)	11,520 (8730–12,220)
เนื้องอกที่ฐานกะโหลกศีรษะ (Skull-base chordoma )	C-ion	20 (16–38)	25,070 (20,060–47,630)
	Proton	37 (25–42)	30,530 (20,630–34,660)
	FSRT	30 (28–38)	13,970 (13,040– 17,690)

(Centre Etoile, 2015), Caen (Asclepios<sup>(103)</sup>) ที่ออสเตรเลีย Wiener Neustadt (MedAustron, 2015) ที่จีน in Shanghai (Shanghai Proton & Heavy Ion Hospital, 2015) และ Lanzhou (Institute of Modern Physics) ที่เกาหลี Busan (DIRAMS, 2016) ที่อเมริกาในมีแนจะมีแผนจะสร้างใน Minnesota and California(104) (ตารางที่ 12 ) ต้นทุนของเงินทุน (Capital cost) สำหรับศูนย์ที่ใช้ทั้งลำอนุภาคโปรตอนและคาร์บอนมีค่าเท่ากับ 138.6 ล้านดอลลาร์, ศูนย์ที่ใช้ลำอนุภาคโปรตอนเท่ากับ 94.9 ล้านดอลลาร์, ศูนย์ที่ใช้รังสีโฟตอนเท่ากับ 23.4 ล้านดอลลาร์ ต้นทุนรวมต่อปี (Total cost per year) สำหรับศูนย์ที่ใช้ทั้งลำอนุภาคโปรตอนและคาร์บอนมีค่าเท่ากับ 36.7 ล้านดอลลาร์, ศูนย์ที่ใช้ลำอนุภาคโปรตอนเท่ากับ 24.9 ล้านดอลลาร์, ศูนย์ที่ใช้รังสีโฟตอนเท่ากับ 9.6 ล้านดอลลาร์(105) การฉายรังสีด้วยลำอนุภาคคาร์บอนใช้จำนวนครั้งต่อสัปดาห์น้อยกว่าและจำนวนครั้งรวมทั้งคอร์ส น้อยกว่าการฉายรังสีด้วยลำอนุภาคโปรตอนหรือรังสีโฟตอน ราคาต่อการรักษาของลำอนุภาคคาร์บอน โปรตอน โฟตอน ในมะเร็งชนิดต่างๆ ดังแสดงในตารางที่ 13

## สรุป

การฉายรังสีด้วยลำอนุภาค (Particle beams) ทั้งโปรตอนและคาร์บอน เป็นความหวังว่าจะมีผลของการรักษาที่ดีขึ้น ด้วยคุณสมบัติทางฟิสิกส์และชีวรังสีที่แตกต่างจากรังสีโฟตอนทำให้สามารถให้ปริมาณรังสีที่สูงขึ้นในบริเวณที่ต้องการและลดปริมาณรังสีต่ออวัยวะใกล้เคียงได้ ทำให้ได้ผลการควบคุมโรคเฉพาะที่ดีกว่ารังสีโฟตอนโดยเฉพาะเนื้องอกชนิดที่ดื้อต่อรังสี (Radioresistant type of tumor) จากการศึกษาวิจัยที่มีในปัจจุบันจะเห็นได้ว่าผลของการควบคุมโรคเฉพาะที่ของการฉายรังสีด้วยลำอนุภาคค่อนข้างดี เช่น chordoma ที่ฐานกะโหลกศีรษะ, malignant melanoma ที่บริเวณศีรษะและลำคอ, มะเร็งตับชนิด Hepatocellular carcinoma อย่างไรก็ตาม ต้องรอผลการศึกษาวิจัยต่อไปในอนาคต นอกจากนี้ เรื่องต้นทุนของการฉายรังสีด้วยลำอนุภาคในการรักษาผู้ป่วยนั้นสูงมากส่งผลให้การรักษาดังกล่าวยังไม่แพร่หลายนักในปัจจุบัน ซึ่งในอนาคตหากมีความเป็นไปได้ที่ต้นทุนการก่อสร้างและการดำเนินการต่ำลงก็อาจทำให้มีการเข้าถึงเทคโนโลยีการฉายรังสีด้วยลำอนุภาคได้มากขึ้น และทำให้มีการศึกษาวิจัยพัฒนาการฉายรังสีด้วยลำอนุภาคให้ได้ประสิทธิภาพและผลการรักษาที่ดียิ่งขึ้น

## เอกสารอ้างอิง

1. Hata M, Tokuyue K, Kagei K, Sugahara S, Nakayama H, Fukumitsu N, et al. Hypofractionated high-dose proton beam therapy for stage I non-small-cell lung cancer: preliminary results of a phase I/II clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:786–93.
2. Gudjonsson O, Blomquist E, Nyberg G, Pellettieri L, Montelius A, Grusell E, et al. Stereotactic irradiation of skull base meningiomas with high energy protons. *Acta Neurochir* 1999;141:933–40.
3. Austin-Seymour M, Munzenrider J, Goitein M, Verhey L, Urie M, Gentry R, et al. Fractionated proton radiation therapy of chordoma and low-grade chondrosarcoma of the base of the skull. *J Neurosurg* 1989;70:13–7.
4. Habrand JL, Schneider R, Alapetite C, Feuvret L, Petras S, Datchary J, et al. Proton therapy in pediatric skull base and cervical canal low-grade bone malignancies. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:672–5.
5. Weber DC, Lomax AJ, Rutz HP, Stadelmann O, Egger E, Timmermann B, et al. Spot-scanning proton radiation therapy for recurrent, residual or untreated intracranial meningiomas. *Radiother Oncol* 2004;71:251–8.

6. Martin JJ, Niranjan A, Kondziolka D, Flickinger JC, Lozanne KA, Lunsford LD. Radiosurgery for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *J Neurosurg* 2007;107:758–64.
7. Rosenberg AE, Nielsen GP, Keel SB, Renard LG, Fitzek MM, Munzenrider JE, et al. Chondrosarcoma of the base of the skull: a clinicopathological study of 200 cases with emphasis on its distinction from chordoma. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1370–8.
8. Hug EB, Loredon LN, Slater JD, De Vries A, Grove RI, Schaefer RA, et al. Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *J Neurosurg* 1999;91:432–9.
9. Ares C, Hug EB, Lomax AJ, Bolsi A, Timmermann B, Rutz HP, et al. Effectiveness and safety of spot scanning proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: first long-term report. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2009;75:1111–8.
10. Schulz-Ertner D, Nikoghosyan A, Holger H, Dideringer B, E. Combs S, Jäkel O, et al. Carbon ion radiotherapy of skull base chondrosarcomas. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2007;67:171–7.
11. Debus J, Schulz-Ertner D, Schad L, Essig M, Rhein B, Thillmann CO, et al. Stereotactic fractionated radiotherapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2000;47:591–6.
12. Martin JJ, Niranjan A, Kondziolka D, Flickinger JC, Lozanne KA, Lunsford LD. Radiosurgery for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *J Neurosurg* 2007;107:758–64.
13. Hug EB, Loredon LN, Slater JD, DeVries A, Grove RI, Schaefer RA. Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *J Neurosurg* 1999;91:432–9.
14. Terahara A, Niemierko A, Goitein M, Finkelstein D, Hug E, Liebsch N. Analysis of the relationship between tumor dose inhomogeneity and local control in patients with analysis of the relationship between tumor dose inhomogeneity and local control in patients with skull base chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:351–8.
15. Munzenrider JE, Liebsch NJ. Proton therapy for tumors of the skull Base. *Strahlenther Onkol* 1999;175:57–63.
16. Noël G, Habrand JL, Jauffret E, de Crevoisier R, Dederke S, Mammar H, et al. Radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base and the cervical spine. Prognostic factors and patterns of failure. *Strahlen Ther Onkol* 2003;179:241–8.
17. Igaki H, Tokuyama K, Okumura T, Sugahara S, Kagei K, Hata M. Clinical results of proton beam therapy for skull base chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1120–6.
18. Ares C, Hug EB, Lomax AJ, Bolsi A, Timmermann B, Rutz HP, et al. Effectiveness and safety of spot scanning proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: first long-term report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1111–8.

19. Schulz-Ertner D, Karger C P, Feuerhake A, Nikoghosyan A, Combs S E, Jäkel O, et al. Effectiveness of carbon ion radiotherapy in the treatment of skull-base chordomas. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2007;68:449–57.
20. Hasegawa A, Mizoe J, Takagi R. Carbon ion radiotherapy for skull base and paracervical tumors. In: *Proceedings of NIRS MD Anderson symposium on clinical issues for particle therapy*; 2008. p. 84–9.
21. Mizoe J, Hasegawa A, Takagi R, Bessho H, Onda T, Tsujii H. Carbon ion radiotherapy for skull base chordoma. *Skull Base* 2009;19:219–24.
22. Slater J, Yonemoto L, Mantik D, Bush D, Preston W, Grove R, et al. Proton radiation for treatment of cancer of the oropharynx: early experience at Loma Linda University Medical Center using a concomitant boost technique. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2005;62:494–500.
23. Mizoe J, Hasegawa A, Takagi R. Carbon ion radiotherapy for head and neck tumors. In: *Proceedings of NIRS MD Anderson symposium on clinical issues for particle therapy*; 2008:9–15.
24. Pommier P, Liebsch NJ, Deschler DG, Lin DT, McIntyre JF, Barker FG, et al. Proton beam radiation therapy for skull base adenoid cystic carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:1242–9.
25. Schulz-Ertner D, Nikoghosyan A, Didinger B, Münter M, Jäkel O, Karger CP, et al. Therapy strategies for locally advanced adenoid cystic carcinomas using modern radiation therapy techniques. *Cancer* 2005;104:338–44.
26. Schulz-Ertner D, Nikoghosyan A, Jäkel O, Haberer T, Kraft G, Scholz M, et al. Feasibility and toxicity of combined photon and carbon ion radiotherapy for locally advanced adenoid cystic carcinomas. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2003;56: 391-8.
27. Yanagi T, Mizoe J, Hasegawa A, Takagi R, Bessho H, Onda T, et al. Mucosal malignant melanoma of the head and neck treated by carbon ion radiotherapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2009;74:15–20.
28. Dieckmann K, Georg D, Bogner J, Zehetmayer M, Petersch B, Chorvat M, et al. Optimizing Linac-based stereotactic radiotherapy of uveal melanomas: 7 years' clinical experience. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2006:S47–52.
29. Gragoudas E, Wenjun LI, Goitein M, Lane AM, Munzenrider JE., Egan KM. Evidence-based estimates of outcome in patients irradiated for intraocular melanoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1665–71.
30. Gragoudas E. Proton beam irradiation of uveal melanomas: the first 30 years. The Weisenfeld lecture. *IVOS* 2006;47:4666–73.
31. Egger E, Schalenbourg A, Zografos L, Bercher L, Boehringer T., Chamot L, et al. Maximizing local tumor control and survival after proton beam radiotherapy of uveal melanoma. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2001;51:138–47.
32. Egger E, Zografos L, Schalenbourg A, Beati D, Böhringer T, Chamot L, et al. Eye retention after proton beam radiotherapy for uveal melanoma. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2003;55:867–80.

33. Dendale R, Lumbroso-Le Rouic I, Noel G, Feuvret L, Levy C, Delacroix S, et al. Proton beam radiotherapy for uveal melanoma: results of Curie Institute-Orsay Proton Therapy Center. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2006;65:780–7.
34. Tsuji H, Ishikawa H, Yanagi T, Working Group for Ophthalmologic Tumors. Carbon-ion radiotherapy for locally advanced or unfavorably located choroidal melanoma: a phase I/II dose-escalation study. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2007;67:857–62.
35. Toya R, Murakami R, Yasunaga T, Baba Y, Nishimura R, Morishita S, et al. Radiation therapy for lymph node metastases from hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2009;56:476–80.
36. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Gagliardi G, Lax I, Wennberg B, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:3290–6.
37. Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, Papiez L, Williams M, Henderson MA, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:677–82.
38. Ricardi U, Filippi AR, Guameri A, Giglioli FR, Ciammella P, Franco P, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: results of a prospective trial. *Lung Cancer* 2009;68:72–7.
39. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 2010; 303:1070–6.
40. Miyamoto T, Baba M, Yamamoto N, Koto M, Sugawara T, Yashiro T, et al. Curative treatment of stage I non-small cell lung cancer with carbon ion beams using a hypofractionated regimen. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67:750–8.
41. Miyamoto T, Baba M, Sugane T, Nakajima M, Yashiro T, Kagei K, et al. Carbon ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using a regimen of four fractions during one week. *J Thorac Oncol* 2007;2:916–26.
42. Ng AW, Tung SY, Wong VY. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for medically inoperable stage I non-small cell lung cancer—report on clinical outcome and dose to critical organs. *Radiother Oncol* 2008;87:24–8.
43. Hoyer M, Roed H, Hansen AT, Ohlhuis L, Petersen J, Nellemann H, et al. Prospective study on stereotactic radiotherapy of limited-stage non-small-cell lung cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2006;66:S128–35.
44. Koto M, Takai Y, Ogawa Y, Matsushita H, Kateda K, Takahashi C, et al. A phase II study on stereotactic body radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2008;85:429–34.

45. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Wennberg B, Gagliardi G, Lax I, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:3290–6.
46. Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, Papiez L, Williams M, Henderson MA, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:677–82.
47. Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, Giglioli FR, Ciammella P, Franco P, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: results of a prospective trial. *Lung Cancer* 2009;68:72–7.
48. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 2010;303: 1070–6.
49. Hata M, Tokuyue K, Kagel K, Sugahara S, Nakayama H, Fukumitsu N, et al. Hypofractionated high-dose proton beam therapy for stage I non-small-cell lung cancer: preliminary results of a phase I/II clinical study. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2007;68:786–93.
50. Bush DA, Slater JD, Shin BB, Cheek G, Miller DW, Slater JM..Hypofractionated proton beam radiotherapy for stage I lung cancer. *Chest* 2004;126:1198–203.
51. Iwata H, Murakami M, Demizu Y, Miyawaki D, Terashima K, Niwa Y, et al. High-dose proton therapy and carbon-ion therapy for stage I nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2010;116:2476–85.
52. Nihei K, Ogino T, Ishikura S, Nishimura H. High-dose proton beam therapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:107–11.
53. Nakayama H, Sugahara S, Tokita M, Satoh H, Tsuboi K, Ishikawa S, et al. Proton beam therapy for patients with medically inoperable stage I non-small cell lung cancer at the university of Tsukuba. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:467–71.
54. Miyamoto T, Yamamoto N, Nishimura H, Koto M, Tsujii H, Mizoe JE, et al. Carbon ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2003;66:127–40.
55. Miyamoto T, Baba M, Yamamoto N, Koto M, Sugawara T, Yashiro T, et al. Curative treatment of stage I non-small cell lung cancer with carbon ion beams using a hypofractionated regimen. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:750–8.
56. Miyamoto T, Baba M, Sugane T, Nakajima M, Yashiro T, Kagei K, et al. Carbon ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using a regimen of four fractions during one week. *J Thorac Oncol* 2007;2:916–26.
57. Yamamoto N, Baba M, Nakajima M, Yoshikawa K, Matsufuji N, Minohara S, et al. Carbon ion radiotherapy in a hypofraction regimen for Stage I non-small cell lung cancer. *Proceedings of NIRS-ETOILE 2<sup>nd</sup> Joint Symposium on Carbon Ion Radiotherapy 2011, Centre ETOILE, Lyon, NIRS-M-243; 27–37.*

58. The Japan Society of Hepatology. A white paper for the liver cancer. Tokyo: Japan Society of Hepatology; 1999.
59. Mornex F, Girard N, Beziat C, Kubas A, Khodri M, Trepo C, et al. Feasibility and efficacy of high-dose three-dimensional-conformal radiotherapy in cirrhotic patients with small-size hepatocellular carcinoma non-eligible for curative therapies—mature results of the French Phase II RTF-1 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1152–8.
60. Bush DA, Hillebrand DJ, Slater JM, Slater JD. High-dose proton beam radiotherapy of hepatocellular carcinoma: preliminary results of a phase II trial. *Gastroenterology* 2004;127(5Suppl1): S189–93.
61. Kawashima M, Furuse J, Nishio T, Konishi M, Ishii H, Kinoshita T, et al. Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;20:1839–46.
62. Chiba T, Tokuyue K, Matsuzaki Y, Sugahara S, Chuganji Y, Kagei K, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: a retrospective review of 162 patients. *Clin Cancer Res* 2005;11:3799–805.
63. Fukumitsu N, Sugahara S, Nakayama H, Fukuda K, Mizumoto M, Abei M, et al. A prospective study of hypofractionated proton beam therapy for patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:831–6.
64. Kato H, Tsujii H, Miyamoto T, MizoeJE, Kamada T, Tsuji H, et al. Results of the first prospective study of carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:1468–76.
65. Kato H, Yamada S, Yasuda S, Yamaguchi K, Ohno I, Ohto M, et al. Four-fraction carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *J ClinOncol* 2004; ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) 22(14S):4090.
66. Imada H, Kato H, Yasuda S, Yamada S, Yanagi T, Kishimoto R, et al. Comparison of efficacy and toxicity of short-course carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma depending on their proximity to the portahepatis. *Radiother Oncol* 2010;96:231–5.
67. Imada H, Yasuda S, Shinoto M. Carbon ion radiotherapy for liver cancer. *Proceedings of NIRS-ETOILE 2<sup>nd</sup> Joint Symposium on Carbon Ion Radiotherapy 2011, Centre ETOILE, Lyon, NIRS-M-243; 46–53.*
68. Tsuji H, Yanagi T, Ishikawa H, Kamada T, Mizoe JE, Kanai T, et al. Hypofractionated radiotherapy with carbon ion beams for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1153–60.
69. Ishikawa H, Tsuji H, Kamada T, Yanagi T, Mizoe JE, Kanai T, et al. Carbon ion radiation therapy for prostate cancer: results of a prospective phase II study. *Radiother Oncol* 2006;81:57–64.
70. Tsuji H, Mizoguchi N, Toyama S, et al. Carbon ion radiotherapy for prostate cancer. *Proceedings of NIRS-ETOILE 2nd Joint Symposium on Carbon Ion Radiotherapy 2011, Centre ETOILE, Lyon, NIRS-M-243; 66–72.*

71. Ishikawa H, Tsuji H, Kamada T, Akakura K, Suzuki H, Shimazaki J, et al. Carbon ion radiotherapy for prostate cancer. *Int J Urology* 2012;19:296–305.
72. Kurata, T., Nakagawa, K. A Review of Update Clinical Results of Carbon Ion Radiotherapy. Clinical results of carbon ion Radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42:8:663–9.
73. Roach M III, Lu J, Pilepich MV, Asbell SO, Mohiuddin M, Terry R, et al. Predicting long-term survival, and the need for hormonal therapy: a meta-analysis of RTOG prostate cancer trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:617–27.
74. Coote JH, Wylie JP, Cowan RA, Logue JP, Swindell R, Livsey JE. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy for carcinoma of the prostate: analysis of toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1121–7.
75. Martin JM, Rosewall T, Bayley A, Bristow R, Chung P, Crook J, et al. Phase II trial of hypofractionated image-guided intensity-modulated radiotherapy for localized prostate adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1084–9.
76. Kupelian PA, Willoughby TR, Reddy CA, Klein EA, Mahadevan A. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70Gy at 2.5Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland Clinic Experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1424–30.
77. King CR, Brooks JD, Gill H, Pawlicki T, Cotrutz C, Presti JC Jr. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: interim results of a prospective phase II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1043–8.
78. Michalski JM, Bae K, Roach M, Markoe AM, Sandler HM, Ryu J, et al. Long-term toxicity following 3D conformal radiation therapy for prostate cancer from the RTOG9406 phase I/II dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:14–22.
79. Schulte RW, Slater JD, Rossi CJ Jr, Slater JM. Value and perspectives of proton radiation therapy for limited stage prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 2000;176:3–8.
80. Slater JD, Rossi CJ Jr, Yonemoto LT, Bush DA, Jabola BR, Levy RP, et al. Proton therapy for prostate cancer: the initial Loma Linda University experience. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2004;59:348–52.
81. Zietmann AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi Jr. CJ, Miller DW, Adams JA. Comparison of conventional dose vs high dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *JAMA* 2005;294:1233–9.
82. Schoenfeld AJ, Hornicek FJ, Pedlow FX, Kobayashi W, Garcia RT, DeLaney TF, et al. Osteosarcoma of the spine: experience in 26 patients treated at the Massachusetts General Hospital. *Spine J* 2010;10:708–14.
83. Ciernik IF, Niemierko A, Harmon DC, Kobayashi W, Chen YL, Yock TI, et al. Proton-based radiotherapy for unresectable or incompletely resected osteosarcoma. *Cancer* 2011;117:4522–30.

84. Fuchs B, Hoekzema N, Larson DR, Inwards CY, Sim FH. Osteosarcoma of the pelvis: outcome on radiotherapy for pancreatic cancer. Proceedings of NIRS-ETOILE 2nd Joint Symposium on Carbon Ion Radiotherapy 2011, Centre ETOILE, Lyon, NIRS-M-243; 60–5.
85. Fuss M, Loreda LN, Blacharski PA, Grove RI, Slater JD. Proton radiation therapy for medium and large choroidal melanoma: preservation of the eye and its functionality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:1053–9.
86. Hirao, Y, et al., (1992). "Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba – A Design Summary and Update – Division of Accelerator Research," Report NIRS-M-89, HIMAC-001 (National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan).
87. Jongen, Y, "Design of a K=1600 SC cyclotron for Carbon therapy," ECPM, Nice (2006).
88. William T. Chu. Heavy ion radiotherapy: Yesterday, today and tomorrow. In *International Symposium on Heavy-Ion Radiotherapy and Advanced Technology*, 2011.
89. Severens JL, Joore MA, Lambin P. How costly is particle therapy? Cost analysis of external beam radiotherapy with carbon-ions, protons and photons. *Radiother Oncol.* 2010;95:45-53.

