



วารสารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

มะเร็งวิวัฒน์

ปีที่ 24 ฉบับที่ 2 กรกฎาคม-ธันวาคม 2561

ISSN 0859-2616



รศ.พญ.สุพัตรา แสงรุจา

Thai Association of Radiation Oncology

www.thastro.org

สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย



Thai Association of Radiation Oncology



สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

Thai Association of Radiation Oncology

รายชื่อคณะกรรมการบริหารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย วาระปี 2561-2563

คณะกรรมการบริหาร

ลำดับ	ชื่อ-นามสกุล	สถาบัน	ตำแหน่ง
1	ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง สมใจ แดงประเสริฐ	โรงพยาบาลรามาริบัติ	นายกสมาคม
2	ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ชลเกียรติ ขอบประเสริฐ	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	อุปนายก
3	ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง สมพร สีตะธนี	โรงพยาบาลรามาริบัติ	เลขาธิการ
4	พันเอกหญิง ศิริทิพย์ ทรงวุฒิวิชัย	โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า	เหรัญญิก
5	ว่าที่ร้อยตรีนายแพทย์ ปิยะ ประทีปะเสน	โรงพยาบาลราชวิถี	นายทะเบียน
6	น.อ.แพทย์หญิงหม่อมหลวง อภิรดี กฤดากร	โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช	ปฎิคม
7	รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง จันจิรา เพชรสุขศิริ	โรงพยาบาลศิริราช	ประธานฝ่ายวิชาการ
8	รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง มณฑนา ธนะไชย	โรงพยาบาลรามาริบัติ	ผู้ช่วยฝ่ายวิชาการ
9	ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง นันทกานต์ อภิวิโรดมภ์	โรงพยาบาลศิริราช	ผู้ช่วยฝ่ายวิชาการ
10	นายแพทย์ จักรพงษ์ จักกบาตร	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	ผู้ช่วยฝ่ายวิชาการ
11	ศาสตราจารย์แพทย์หญิง อิ่มใจ ชิตาพนารักษ์	โรงพยาบาล มหาราชนครเชียงใหม่	ประธานฝ่ายวิจัยและ ประธานฝ่ายวิเทศสัมพันธ์
12	รองศาสตราจารย์นายแพทย์ ขวลิต เลิศบุษยานุกุล	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	ประธานฝ่ายวารสาร
13	รองศาสตราจารย์นายแพทย์ เต็มศักดิ์ พึ่งรัศมี	โรงพยาบาลสงขลานครินทร์	ประธานฝ่ายสารสนเทศ
14	รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง กาญจนา โชติเลอศักดิ์	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	กรรมการกลาง
15	รองศาสตราจารย์นายแพทย์ ศรีชัย ครุสันธ์	โรงพยาบาลศรีนครินทร์	กรรมการกลาง
16	ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง ธนาทิพย์ ดันติวัตนะ	วชิรพยาบาล	กรรมการกลาง
17	ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง ปฐมพร ศิระประภาศิริ	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	กรรมการกลาง
18	นายแพทย์ จิรศักดิ์ สุขานุรณ์	โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี	กรรมการกลาง
19	แพทย์หญิงศศิกาญจน์ จำจด	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	กรรมการกลาง
20	แพทย์หญิงชลศนี คัลยาทอง	โรงพยาบาล มหาวิทยาลัยขอนแก่น	กรรมการกลาง
21	นายแพทย์ ขวลิต หลักดี	โรงพยาบาลพุทธชินราช	กรรมการกลาง
22	นายแพทย์ ธีรธร ตุงคะสมิต	โรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี	กรรมการกลาง

คณะกรรมการฝ่ายวิชาการ

ลำดับ	ชื่อ-นามสกุล	สถาบัน	ตำแหน่ง
1	รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง จันจิรา เพชรสุขศิริ	โรงพยาบาลศิริราช	ประธานฝ่ายวิชาการ
2	รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง มณฑนา ธนะไชย	โรงพยาบาลรามาริบัติ	ผู้ช่วยฝ่ายวิชาการ
3	ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง นันทกานต์ อภิวิโรดมภ์	โรงพยาบาลศิริราช	ผู้ช่วยฝ่ายวิชาการ
4	นายแพทย์ จักรพงษ์ จักกบาตร	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	ผู้ช่วยฝ่ายวิชาการ

คณะกรรมการฝ่ายวิจัย

ลำดับ	ชื่อ-นามสกุล	สถาบัน	ตำแหน่ง
1	ศาสตราจารย์แพทย์หญิง อิ่มใจ ชิตาพนารักษ์	โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่	ประธานฝ่ายวิจัย
2	ผศ.แพทย์หญิง กันยรัตน์ กตัญญู	วชิรพยาบาล	ผู้ช่วยฝ่ายวิจัย
3	นายแพทย์ อรรถพล พิณิจพัชรเลิศ	โรงพยาบาลธรรมศาสตร์ เฉลิมพระเกียรติ	ผู้ช่วยฝ่ายวิจัย

สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

Thai Association of Radiation Oncology



คณะกรรมการฝ่ายปฎิคม

ลำดับ	ชื่อ-นามสกุล	สถาบัน	ตำแหน่ง
1	น.อ.แพทย์หญิงหม่อมหลวง อภิรดี กฤดากร	โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช	ปฎิคม
2	นายแพทย์ เพชร อลิสาพันธ์	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	ผู้ช่วยปฎิคม

คณะกรรมการฝ่ายวารสาร

ลำดับ	ชื่อ-นามสกุล	สถาบัน	ตำแหน่ง
1	รองศาสตราจารย์นายแพทย์ ชวลิต เลิศบุษยานุกุล	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	ประธานฝ่ายวารสาร
2	แพทย์หญิง พิมพ์ขวัญ กำเนิดศุภผล	โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนครเชียงใหม่	ผู้ช่วยฝ่ายวารสาร
3	ดร. พวงเพ็ญ ตั้งบุญดวงจิตตร	โรงพยาบาลรามาริบัติ	ผู้ช่วยฝ่ายวารสาร
4	ดร. ทวีป แสงแห่งธรรม	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	ผู้ช่วยฝ่ายวารสาร

คณะกรรมการฝ่ายสารสนเทศ

ลำดับ	ชื่อ-นามสกุล	สถาบัน	ตำแหน่ง
1	รองศาสตราจารย์นายแพทย์ เต็มศักดิ์ พึ่งรัศมี	โรงพยาบาลสงขลานครินทร์	ประธานฝ่ายสารสนเทศ
2	แพทย์หญิง กิตติวดี ศักดิ์ศรีชัย	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	ผู้ช่วยฝ่ายสารสนเทศ

ที่ปรึกษาสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทยปี 2561-2563

รายชื่อที่ปรึกษา

ศาสตราจารย์เกียรติคุณนายแพทย์ ไพรัช เทพมงคล
ศาสตราจารย์เกียรติคุณแพทย์หญิง พวงทอง ไกรพิบูลย์
รองศาสตราจารย์นายแพทย์ วิชาญ หล่อวิทยา
ศาสตราจารย์แพทย์หญิง ลักษณะ โชนกุล
พลอากาศตรีนายแพทย์ เอกชัย วิเศษศิริ
ศาสตราจารย์แพทย์หญิง วิมล สุขธมยา
นายแพทย์ ยงยุทธ คงธนรัตน์

รองศาสตราจารย์พลตรีแพทย์หญิง พรศรี คิดชอบ
รองศาสตราจารย์พลตรีนายแพทย์ ประมุข พรหมรัตนพงษ์
ศาสตราจารย์นายแพทย์พิทยภูมิ ภัทรนุภาพร
นายแพทย์ ธนเดช สินธุเสก
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ นพดล อัครเมธา
รองศาสตราจารย์นายแพทย์ ประเสริฐ เลิศสงวนสินชัย

รายชื่ออาจารย์อาวุโส สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

ศาสตราจารย์เกียรติคุณแพทย์หญิง พิศมัย อร่ามศรี
ศาสตราจารย์เกียรติคุณแพทย์หญิง สายสงวน อุณห์นันท์
นายแพทย์ สิริศักดิ์ ภูริพัฒน์
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ภิญญ์ กำภู ณ อยุธยา
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง สุรีย์ สุตะฐาน
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง ประภัสสร รัชตะปิติ
นายแพทย์ พิศิษฐ์ ศิริสุข
รองศาสตราจารย์นายแพทย์ จงดี สุขธมยา

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ อนันต์ โทณสิน
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง สุพัตรา แสงรุจิ
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ไรจน์รุ่ง สุวรรณสุทธิ
นายแพทย์ สมชาย วัฒนากาภรณ์ชัย
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ประยุทธ์ ไรจน์พรประดิษฐ์
นายแพทย์ ณรงค์พล เทียนทอง
แพทย์หญิง สายพิน ตั้งศรีชัด

มะเร็งวิวัฒน์

วารสารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

ปีที่ 24 ฉบับที่ 2 : กรกฎาคม - ธันวาคม 2561

Vol. 24 No. 2 July - December 2018

Content I

- 4 คณะกรรมการบริหารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทยปี 2561-2563
 - 5 รายชื่อคณะกรรมการบริหารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทยวาระปี 2561-2563
 - 5 ที่ปรึกษาสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทยปี 2561-2563
 - 8 สารสนเทศสำหรับผู้เขียน
-
- 13 Dosimetric verification of volumetric modulated arc therapy-based total marrow irradiation using Eclipse treatment planning: An anthropomorphic phantom study
*Sawinee Sriklay, Pimolpun Changkaew, Siwaporn Sakulsingharoj
Supaporn Srisuwan, Puangpen Tangboonduangjit*
 - 21 การเปรียบเทียบค่าปริมาณรังสี reference air kerma rate ระหว่างการวัด และหนังสือรับรองจากผู้ผลิตสำหรับ สารกัมมันตรังสี Ir-192 ชนิดอัตราปริมาณรังสีสูง
The reference air kerma rate comparison between measurements and certificates for Ir-192 high dose rate
โชติกา จำปาเงิน, ชุติ วรรณวิจิตร, ศักดา กิ่งแก้ว
 - 29 การเปรียบเทียบความคลาดเคลื่อนจากการจัดทำผู้ป่วยฉายรังสีผู้ป่วยมะเร็งปอดโดยใช้อุปกรณ์ยึดตรึงสองชนิด
The patient setting up comparison between using two immobilization devices for lung cancer patient
นางสาววรรณภา เงินเถื่อน
 - 38 เนื้องอกสมองชนิด Diffuse Brain stem glioma (DIPG) ในผู้ป่วยเด็ก
พญ. ชนม์นิภา นันทวิทยยา
 - 48 การรักษามะเร็งศีรษะและลำคอด้วยโปรตอน
Proton therapy in head and neck cancers
อ.พญ. สาริน กิจพาณิชย์
 - 64 บทบาทของรังสีรักษาในเนื้องอกเต้านมชนิด DCIS (Ductal carcinoma in Situ)
พญ.กิตต์วดี ศักดิ์ศรีชัย อธิคุณากร
 - 74 Proton therapy in hepatocellular carcinoma
บทบาทของการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอนในโรคมะเร็งตับปฐมภูมิ
พญ. ดร. ณปภัช อมรวิเชษฐ์





วารสาร มะเร็งวิวัฒน์

เจ้าของ

สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

วัตถุประสงค์

1. เพื่อส่งเสริมการวิจัยทางการแพทย์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคมะเร็ง
2. เพื่อแลกเปลี่ยนข้อคิดเห็นทางวิชาการ ด้านการแพทย์, การสาธารณสุข และวิทยาศาสตร์สุขภาพ ของประเทศไทย โดยเฉพาะด้านโรคมะเร็ง
3. เพื่อเผยแพร่และประชาสัมพันธ์ความรู้ทางวิชาการแพทย์และวิทยาศาสตร์สุขภาพ เกี่ยวกับโรคมะเร็ง
4. เพื่อเป็นวารสารเผยแพร่กิจกรรมของสมาคม รังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

กำหนดออก

ปีละ 2 เล่ม ในเดือนมีนาคมและกันยายน

สำนักงานกองบรรณาธิการ

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
โทรศัพท์ : 66-2-2564334 โทรสาร : 66-2-2564590
E-mail : thairedjournal@yahoo.co.th
Webpage : WWW.THASTRO.ORG

ที่ปรึกษา

พิสมัย สิริศักดิ์	อร่ามศรี สุวีพัฒน์	สายลงวน สุริย์	อุณห์นันท์ ฐิตะฐาน
ประภัศร รัชตะปิติ	ทศพร วัฒนสิน	พิศมัย วัชรพงศ์	ศิริสุข ไกรพิบูลย์
อนันต์ โทณสิน	วิเศษศิริ วิชาญ	พรทิพย์ ห่อวาทยา	ศิริสุข ไกรพิบูลย์
เอกชัย สุพัตรา	แสงรุจิ พรศรี	พรทิพย์ ห่อวาทยา	ศิริสุข ไกรพิบูลย์
ยงยุทธ คงอนันต์	โรจน์รุ่ง สุวรรณสุทธิ	พรทิพย์ ห่อวาทยา	ศิริสุข ไกรพิบูลย์
วิมล สุขธมยา		พรทิพย์ ห่อวาทยา	ศิริสุข ไกรพิบูลย์

บรรณาธิการ

รศ.นพ.ชวลิต เลิศบุษยานุกุล

รองบรรณาธิการ

รศ.พญ.พิมพ์ขวัญ กำเนิดคุณผล
อ.ดร.พวงเพ็ญ ตั้งบุญดวงจิตร
อ.ดร.ทวีป แสงแห่งธรรม

กองบรรณาธิการ

ประมุข	พรมรัตน์พงศ์	ประเสริฐ เลิศลงวนสินชัย
ชนวิรัตน์	เทชะวิบูล	ชลเกียรติ ขอบประเสริฐ
เดิมาศักดิ์	พิงค์ศิริ	โชติเลอศักดิ์
อัมมใจ	ชิตานาถรักษ์	สุนทรพงศ์
วิชรธร	มะลิกุล	กัญญาวิญญานิช
ปิยะ	ประทีปเสนา	เทพมงคล
ลักษณะนา	โพชนกุล	ตั้งศรีสวัสดิ์
นภดล	อัศวเมธา	ศรีชัย
ศักดิ์พิชิต	นวลวิ	คุรุพันธ์
สมคิด	เพ็ญพอนกุล	สงวนใจ
		ธนาทิพย์
		ต้นดิวิณะ

ฝ่ายศิลปกรรม



61/186 อาคารจักรวรรดิ 1 ซอยแจ้งวัฒนะ 38 ถนนแจ้งวัฒนะ
ต.บางตลาด อ.ปากเกร็ด จ.นนทบุรี 11120
โทรศัพท์ : 087 011 7726 E-mail : iDesign.jk@gmail.com

บรรณาธิการแถลง

ไม่อาจปฏิเสธได้ว่า โรคมะเร็งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับ 1 ในประชากรไทย รายงานโดยระบบฐานข้อมูลด้านสังคมและคุณภาพชีวิต ผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยที่ทุกข์ทรมานจากอาการปวดจากโรคมะเร็ง ซึ่งแน่นอนว่าการรักษาด้วยรังสีรักษาเป็นวิธีการหนึ่งในการบำบัด และบรรเทาอาการปวดจากโรคมะเร็งนั้น วิธีการอื่นในการบรรเทาอาการมีหลายวิธีและประกอบไปด้วยสหสาขาวิชาชีพ ไม่ว่าจะเป็นวิสัญญีแพทย์ ศัลยแพทย์ อายุรแพทย์ รังสีแพทย์ เป็นต้น

ในการดูแลผู้ป่วยมะเร็งที่มีอาการปวด หรือเป็นมะเร็งระยะสุดท้ายที่ความทุกข์ทรมาน มีการใช้ยาบรรเทาปวดโดยเฉพาะอย่างยิ่งมอร์ฟินหรืออนุพันธ์ของมอร์ฟินซึ่งในประเทศไทยจัดเป็นยาเสพติดประเภท 2 ตามพระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ พ.ศ.2522 ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรม (แพทย์) มีสิทธิ์ครอบครองได้โดยไม่ต้องขออนุญาตที่กองควบคุมวัตถุเสพติด สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ขณะนี้มีความพยายามที่จะนำกัญชามาใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ กัญชาจัดเป็นยาเสพติดให้โทษประเภทที่ 5 ตามพระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ พ.ศ.2522 ซึ่งมีโทษทางอาญากับผู้เสพและผู้ครอบครองและไม่มีกัญชาให้นำมาใช้ในการแพทย์แต่อย่างใด กัญชาเป็นพืชพันธุ์ไม้ล้มลุกชนิดหนึ่งขึ้นได้เกือบทั่วโลก ต้นกัญชาสามารถนำมาใช้เป็นยาเสพติดได้เกือบทุกส่วน ในประเทศไทยมีการลักลอบปลูกกัญชากระจายอยู่ในหลายจังหวัดของภาคต่างๆ สารสำคัญที่สุดที่มีฤทธิ์ต่อสมองและทำให้ร่างกาย อารมณ์ และจิตใจเปลี่ยนแปลงไป คือ เตตราไฮโดรแคนนาบินอล (Tetrahydrocannabinol) หรือ THC ที่มีอยู่มากในส่วนของยอดช่อดอกกัญชา หากมีการปรับเปลี่ยนให้กัญชาเป็นยาเสพติดให้โทษประเภทที่ 2 ซึ่งสามารถนำมาใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ ย่อมทำให้เกิดงานวิจัยศึกษาประโยชน์ของกัญชาในการดูแลผู้ป่วยมะเร็งระยะสุดท้ายหรือดูแลภาวะแทรกซ้อนจากการให้ยาเคมีบำบัดเช่นภาวะคลื่นไส้อาเจียน เป็นต้น นอกจากนี้ยังทำให้เกิดมาตรฐานในการผลิตกัญชาที่ปลอดภัยต่อผู้ป่วยมากกว่าที่จะใช้แบบผิดกฎหมาย อยู่ใต้ดิน ตรวจสอบไม่ได้ แพทย์ผู้ดูแลรักษามะเร็งต้องติดตามการออกกฎหมายนี้อย่างใกล้ชิด ในขณะที่เดียวกันต้องหาองค์ความรู้ และหลักฐานทางการแพทย์เชิงประจักษ์ ตลอดจนข้อบ่งชี้ทางการแพทย์ เพื่อเตรียมความพร้อมหากมีการอนุมัติกฎหมายยาเสพติดที่เกี่ยวข้องกับกัญชาในอนาคต

คณะบรรณาธิการมะเร็งวิวัฒน์

ข้อความและข้อคิดเห็นต่างๆ เป็นของผู้เขียนบทความนั้นๆ ไม่ใช่ความเห็นของกองบรรณาธิการ และไม่ใช่ความเห็นของ สมาคมรังสีรักษา และมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

สารบัญสำหรับผู้เขียน

ขอเชิญส่งบทความเพื่อลงวารสารมะเร็งวิวัฒน์ มีรายละเอียดดังนี้ ให้ผู้ประพันธ์ส่งผลงานที่จะตีพิมพ์มายัง

Thairedjournal@yahoo.co.th เท่านั้น

เรื่องที่จะตีพิมพ์

1. บทบรรณาธิการ (Editorial) เป็นบทแสดงความคิดเห็นทางวิชาการหรือแนวทางการรักษา ศึกษา ค้นคว้าวิจัยทางวิชาการที่ยังใหม่
2. นิพนธ์ต้นฉบับ (Original articles) และรายงานผู้ป่วย (Case Report) ซึ่งเป็นผลงานการศึกษา หรือวิจัยของผู้เขียนเอง หรือรายงานผู้ป่วยที่น่าสนใจ
3. บทฟื้นฟูทางวิชาการ (Review articles) เป็นการรวบรวมสรุปหรือวิจารณ์ความก้าวหน้าทางวิชาการ ในเรื่องใดเรื่องหนึ่ง
4. ปกิณกะ (Miscellany) เป็น บทความทั่วไปเกี่ยวกับการแสดงความคิดเห็น ชักถามปัญหา หรือการรวบรวมบันทึกการอภิปราย บทความย่อวารสารที่น่าสนใจ หรือจดหมายถึงบรรณาธิการ (Letter to editor)

การพิจารณาเชิงจริยธรรม

ผู้ประพันธ์ต้องไม่เปิดเผยชื่อของผู้ป่วยในผลงานที่จะตีพิมพ์สำหรับรายงานการศึกษาเชิงปฏิบัติการ

(experimental report) ที่มีการใช้เนื้อเยื่อของมนุษย์ ให้ระบุว่าได้มีการปฏิบัติตามมาตรฐานทางจริยธรรมในปัจจุบัน และสำหรับรายงานการศึกษาเชิงปฏิบัติการที่มีการใช้เนื้อเยื่อของสัตว์ทดลองให้ระบุว่าได้ทำการศึกษากายใต้หลักการที่ได้รับการอนุมัติโดยคณะกรรมการผู้รับผิดชอบในเรื่องการดูแลและการปฏิบัติต่อสัตว์ทดลอง โดยให้ระบุไว้ในส่วนของวัสดุและวิธีการ (materials and methods)

ผลประโยชน์ทับซ้อน (Conflicts of Interest)

ผู้ประพันธ์ต้องเปิดเผยเป็นลายลักษณ์อักษร (ระบุในรายงาน)ถึงทุกปัจจัยรวมทั้งปัจจัยด้านการเงินที่อาจมีอิทธิพลต่อการศึกษาผลการศึกษาหรือข้อสรุปจากรายงานการศึกษาวิจัย และจำเป็นต้องระบุหากได้รับการสนับสนุนทางการเงินจากแหล่งทุนภายนอก

เพื่อให้สอดคล้องกับคำประกาศของบรรณาธิการ ผู้ร่วมประพันธ์ทุกท่านต้องมีส่วนร่วมในผลงานการศึกษาวิจัย และควรมีการระบุไว้อย่างชัดเจนในหนังสือปะหน้าประกอบการส่งเรื่องที่จะตีพิมพ์ รวมทั้งระบุไว้ในส่วนของกิตติกรรมประกาศ (acknowledgements) ในตอนท้ายของรายงานต้นฉบับ

การเตรียมต้นฉบับ

1. ต้นฉบับสามารถพิมพ์ได้ทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ หากเลือกใช้ภาษาอังกฤษ กองบรรณาธิการคาดหวังว่าผู้ประพันธ์จะเตรียมต้นฉบับ โดยใช้ภาษาอังกฤษได้อย่างเหมาะสม และหากมีความจำเป็นผู้ประพันธ์ควรพิจารณาส่งผลงานให้แก่เจ้าของภาษาตรวจทาน ก่อนส่ง
2. ขอให้ผู้ประพันธ์ส่งต้นฉบับ เป็น electronic file ในรูปแบบ Microsoft word เท่านั้นในการพิมพ์ให้ใช้ตัวอักษร Angsana New ขนาด 16 พอยต์ โดยหากเป็นนิพนธ์ต้นฉบับให้เรียงลำดับเนื้อหาดังนี้
 - a. บทนำ (Introduction)
 - b. วัสดุและวิธีการ (Materials and methods)
 - c. ผลการศึกษา (Results)

- d. บทวิจารณ์ (Discussion)
 - e. ข้อสรุป (Conclusion)
 - f. กิตติกรรมประกาศ (Acknowledgements)
 - g. ตาราง (Tables) เรียงตามลำดับ
 - h. รูปภาพ หรือแผนภูมิ (Figures)
3. การอ้างอิงเอกสารในบทความให้ใช้ระบบตัวเลขยกอันดับอยู่เหนือข้อความที่อ้างอิงในเรื่องและเอกสารที่อ้างถึงในบทความนั้น การทำ citation ให้ใส่ในรูปแบบ [citation] เป็นตัวยก เช่น มาตรฐานที่กำหนดตามระเบียบปฏิบัติการควบคุมคุณภาพสารกัมมันตรังสีจากองค์กรปรมาณูเพื่อสันติระหว่างประเทศที่แนะนำ[1,2] ว่า "ก่อนใช้ค่า..."

บทคัดย่อ (Abstract)

บทความประเภทนิพนธ์ต้นฉบับและรายงานผู้ป่วยจะต้องมีบทคัดย่อเป็นทั้งภาษาอังกฤษและภาษาไทย ไม่ว่าต้นฉบับจะเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษก็ตาม โดยบทคัดย่อต้องมีจำนวนไม่เกิน 300 คำ ภายใต้อักษร 5 หัวข้อดังต่อไปนี้

- 1. หลักการและเหตุผล Backgrounds
- 2. วัตถุประสงค์ objective(s)
- 3. วัสดุและวิธีการ materials and methods
- 4. ผลการศึกษา results
- 5. ข้อสรุป conclusion

คำสำคัญ (Key words)

เป็นภาษาอังกฤษเท่านั้น สามารถระบุคำสำคัญได้ไม่เกิน 5 คำ โดยให้เรียงตามลำดับอักษร

คำย่อ (Abbreviations)

การใช้คำย่อ ให้เขียนคำเต็มกำกับคำย่อไว้ในวงเล็บ เมื่อมีการใช้ ณ ตำแหน่งแรกสุด ทั้งในต้นฉบับ ตาราง และรูปภาพ ยกเว้นกรณีที่ใช้คำย่อสำหรับมาตราวัดที่เป็นสากล

สัญลักษณ์และหน่วยมาตราวัด

ควรใช้สัญลักษณ์และหน่วยมาตราวัดที่เป็นสากล โดยอ้างอิงตาม The American Medical Association Manual of Style (9th edition)

การระบุถึงยา ให้ใช้ชื่อสามัญ (generic หรือ chemical name) และไม่ต้องใช้คำย่อ สำหรับรหัสทางยาควรใช้เฉพาะกรณีที่ยังไม่มีชื่อสามัญ กรณีของสิทธิบัตรหรือลิขสิทธิ์ (copyright) รวมทั้งชื่อทางการค้า (trade name) สามารถระบุได้โดยใช้อักษรพิมพ์ใหญ่ในวงเล็บหลังชื่อสามัญ สำหรับชื่อและสถานที่ของบริษัทผู้ผลิตยา รวมทั้งวัสดุอุปกรณ์หรือเครื่องมือที่กล่าวถึงในต้นฉบับให้เป็นไปตามกฎหมาย ทางการค้า(trademark laws) และควรระบุไว้ในวงเล็บ

ข้อมูลเชิงปริมาณ (quantitative data) สามารถรายงานในหน่วยที่เลือกใช้แต่แรก ดังเช่นข้อมูลของ น้ำหนักตัวมวล หรือ อุณหภูมิ

ตาราง

ควรพิมพ์ตารางในรูปแบบของ Excel หรือ Word การเว้นระยะในแต่ละตารางควรใช้ double-spaced และแยกหน้า โดยให้กำหนดหมายเลขตารางตามลำดับที่กล่าวถึงในต้นฉบับ รวมทั้งระบุชื่อของแต่ละตารางสั้นๆ ซึ่งสามารถเขียนคำบรรยายกำกับไว้ในตอนล่างของตารางได้

รูปภาพ

ผู้ประพันธ์ต้องส่งรูปภาพโดยแนบไว้ในส่วนท้ายของต้นฉบับซึ่งผู้พิมพ์ควรส่งเฉพาะภาพขาวดำ เนื่องจากวารสารตีพิมพ์เฉพาะสีขาวดำเท่านั้น หากเป็นภาพสีควรแต่งรูปเป็นภาพขาวดำก่อน

ภาคผนวก (Appendices)

เอกสารหรือข้อมูลเสริมควรรวบรวมไว้ในภาคผนวก และจัดลำดับให้อยู่ก่อนหน้าเอกสารอ้างอิง

กิตติกรรมประกาศ (Acknowledgement)

การกล่าวคำประกาศเกียรติคุณถึงบุคคล แหล่งทุน ทุนอุดหนุนวิจัย และผลประโยชน์ทับซ้อน ควรรวบรวมไว้ในกิตติกรรมประกาศ และจัดลำดับให้อยู่ก่อนหน้าเอกสารอ้างอิง

เอกสารอ้างอิง (References)

เอกสาร อ้างอิงต่างๆให้รวบรวมไว้ในตอนท้ายสุด โดยให้เรียงตามลำดับที่ได้กล่าวถึงในต้นฉบับ ซึ่งสามารถอาศัยหลัก การเขียนเอกสารอ้างอิงแต่ละรูปแบบได้จากตัวอย่างดังต่อไปนี้

ท่านสามารถดาวน์โหลด endnote style ได้ที่ <https://www.thastro.org/มะเร็งวิวัฒน์/>

Entire book

Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. 9th ed. London: Backwell; 1993.

Book chapter

Hewlett EL. Microbial virulence factors. In: Mandell GL, Douglas RG, Benette JE, editors. Principles and practice of infectious diseases 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1990. p. 2-9.

Journal article

- Mutirangura A. Quantitative PCR analysis for methylation level of genome: clinical implications in cancer. Asian Biomed. 2007; 1:121-8.
- Futrakul N, Butthep P, Patumraj S, Siriviriyakul P, Futrakul P. Microvascular diseases and endothelial dysfunction in chronic kidney diseases: therapeutic implication. Clin Hemorheol Microcirc. 2006; 34:265-71.
- Udomsawaengsup S, Pattana-arun J, Tansatit T, Pungpapong SU, Navichareon P, Sirichindakul B, *et al.* Minimally invasive surgery training in soft cadaver (MIST-SC). J Med Assoc Thai. 2005; 88(Suppl 4):S189-94.

Proceedings articles

Bunnag SC. Microcirculation, endothelial cell injury and pathogenesis of non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). Proceedings of the third Asian Congress for Microcirculation; 1997 Oct 23-25; Bangkok, Thailand. Bologna: Monduzzi; 1998. p. 27-32.

Electronic journal articles

Bos R. Health impact assessment and health promotion. Bull World Health Organ [on line]. 2006

[cited 2007 Feb 12]; 84(11):914-5, Available from: <http://www.scielosp.org/pdf/bwho/v84n11/v84n11a19.pdf>

การเขียนเอกสารอ้างอิงในส่วนของผู้แต่งให้ระบุได้จำนวนสูงสุด 6 ชื่อแรก ส่วนที่เหลือให้ใช้ et al. โดยการใช้อักษรย่อควรใช้ตาม Index Medicus ในกรณีของ articles in preparation or articles submitted for publication, unpublished observations, personal communications และอื่นๆ นั้นไม่ควรรวมอยู่ในส่วนของเอกสารอ้างอิง แต่หากมีการอ้างถึงให้ระบุไว้ในต้นฉบับเลย ดังเช่น (P. Futrakul, personal communication) อีกทั้งการได้รับอนุญาตเมื่อมีการอ้างถึงข้อมูลที่ไม่ได้รับการตีพิมพ์ถือเป็นความรับผิดชอบของผู้ประพันธ์

เช็คลิสต์การส่งบทความถึงบรรณาธิการ

1. ส่งได้ที่ Thairedjournal@yahoo.co.th เท่านั้น หากส่งผ่านมาจากช่องทางอื่นท่านจะไม่ได้รับการพิจารณา
2. ทำจดหมายถึงบรรณาธิการ (letter to editor) ระบุ
 - a. หัวข้อเรื่องที่จะขอตีพิมพ์ ความสำคัญของบทความที่จะตีพิมพ์
 - b. ข้อความแสดงว่าบทความดังกล่าวไม่เคยตีพิมพ์มาก่อน และต้องไม่อยู่ระหว่างการพิจารณาเพื่อลงตีพิมพ์ในวารสารอื่น และไม่ได้ลอกเลียนผลงานวิชาการของบุคคลที่สาม
 - c. ข้อความแสดง conflict of interest
3. แนบไฟล์ในรูปแบบของ Microsoft word เท่านั้น (Font Angsana New ขนาด 16 พอยต์) เรียงตามลำดับ ดังคำแนะนำด้านบน
4. ตรวจสอบลำดับของ citation และ format ในการอ้างอิงทั้งหมด
กรุณาตรวจสอบตามขั้นตอนที่ 1-4 ให้เรียบร้อยแล้ว แล้วจึงส่งบทความมาที่บรรณาธิการ หากบรรณาธิการเห็นว่าครบถ้วนตามขั้นตอน 1-4 ท่านจะได้รับการตอบรับบทความภายใน 14 วัน หากไม่ได้รับการตอบกลับภายใน 14 วันแสดงว่าการส่งบทความของท่านไม่สมบูรณ์ครบถ้วนตามเช็คลิสต์ บทความจะไม่ได้รับการพิจารณาตีพิมพ์ในวารสารมะเร็งวิวัฒน์

ท่านสามารถ download เอกสารแนะนำได้ที่
<https://www.thastro.org/มะเร็งวิวัฒน์>
หรือ QR code



เนื้องมาจากปก

รศ.พญ.สุพัตรา แสงรุจา

ผู้เชี่ยวชาญด้านรังสีรักษา และเวชศาสตร์นิวเคลียร์

ประวัติการศึกษา

ปี พ.ศ. ที่จบ / คุณวุฒิ	สถานศึกษาและประเทศ
ปี 2543 – Certificate in Palliative Care	Daw House Hospital Adelaide. Australia
ปี 2542 – Certificate in Quality Assurance in Radiation Oncology	IAEA, Manila Philippines
ปี 2539 – Certificate in National Training Course on Emergency Planning And Preparedness	IAEA พลังงานปรมาณูเพื่อสันติภาพ กรุงเทพฯ
ปี 2538 – Certificate in Management of Radiological Accident	IAEA / Rio de Janeiro, Brazil
ปี 2537 – Certificate in Breast Cancer	Guy's Hospital, London UK
ปี 2536 – Certificate in Care of the Terminal Ill	St. Christopher Hospice, London UK.
ปี 2535 – Fellowship in Radiological Science	National Institute of Radiological Science Chiba, Japan
ปี 2532 - Certificate in Gynecological Cancer	Royal Marsden Hospital, London, UK.
ปี 2532 - Certificate in Breast Cancer	Guy's Hospital, London, UK.
ปี 2529 - Certificate in Medical Oncology	European School of Oncology
ปี 2527 - Certificate in Cancer Epidemiology	WHO/IARC/NCI, Bangkok, Thailand
ปี 2526 – Master of Science in Radiation Biology	University of London, UK
ปี 2522 – Certificate in Clinical Cancer Chemotherapy	UICC/ Tata Memorial Centre and The Indian Cancer Society, Bombay, India
ปี 2520 – วุฒิบัตรแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขาวิชารังสีรักษา และเวชศาสตร์นิวเคลียร์	แพทยสภา
ปี 2518 – ประกาศนียบัตรชั้นสูงทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ คลินิก สาขาวิชารังสีวิทยา	บัณฑิตวิทยาลัยมหาวิทยาลัยมหิดล
ปี 2514 – แพทยศาสตรบัณฑิต	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาลมหาวิทยาลัยมหิดล

ประวัติการทำงาน

- ปี 2520 เป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านรังสีรักษา และเวชศาสตร์นิวเคลียร์ โรงพยาบาลศิริราช
- ปี 2541 – 2543 ดำรงตำแหน่งหัวหน้าสาขาวิชารังสีรักษา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาลมหาวิทยาลัยมหิดล
- ปี 2547 – 2549 ดำรงตำแหน่งหัวหน้าสถานวิทยามะเร็งศิริราช

Dosimetric verification of volumetric modulated arc therapy-based total marrow irradiation using Eclipse treatment planning: An anthropomorphic phantom study

Sawinee Sriklay, Pimolpun Changkaew, Siwaporn Sakulsingharoj,
Supaporn Srisuwan, and Puangpen Tangboonduangjit*

*Master of Science Program in Medical Physics, Department of Diagnostic and Therapeutic Radiology,
Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, 10400, THAILAND*

Abstract

Introduction: The application of volumetric modulated arc therapy (VMAT) to treat total marrow irradiation (TMI) requires several arc fields, which is possible to present hot and cold spots between the arcs and the junctions between each planning target volume (PTV) subvolume. The objective of this study was to determine the dosimetric accuracy of volumetric modulated arc therapy-total marrow irradiation technique (VMAT-TMI).

Material and methods: The treatment planning of Eclipse AAA algorithm version 13.6 with dose grid size of 2.5 mm was performed for VMAT technique. The PTV consisted of whole bone marrow from head to mid femur. Plans with 10 arcs were optimized for 6 MV photon beams with the dose prescription of 12 Gy in 6 fractions. This VMAT plan was evaluated by dosimetric verification using thermoluminescent dosimeter (TLD) to measure the radiation dose in the target of the anthropomorphic phantom. Gafchromic EBT3 films were also used to verify the planar dose at the overlapping regions and within some organs. The gamma criteria of 3%/3mm and 5%/5mm were applied for planar dose evaluation. All measurements were repeated 3 times.

Results: The average %dose difference from TLD measurement in the H&N region was -1.39%, the chest region was 1.80%, the pelvis region was 2.75%, the H&N-chest junction was 2.95% and the chest-pelvis junction was -1.56%. The average %passing rate for gamma criteria of 3%/3 mm and 5%/5 mm from Gafchromics EBT3 films measurement in lungs were $89.1 \pm 5.3\%$ and $96.8 \pm 1.3\%$ and at the chest-pelvis junction were $84.2 \pm 2.7\%$ and $96.0 \pm 0.2\%$, respectively.

Conclusions: The results confirmed the accuracy of dosimetry for the gamma criteria of 5%/5mm. The VMAT-TMI plan could deliver radiation dose accurately and reliably with reasonable benchmark.

Keywords: Total marrow irradiation, Total body irradiation, Volumetric modulated arc therapy

บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล: การนำเทคนิคการฉายรังสีแบบปรับความเข้มหมุนรอบตัวมาใช้ในการฉายรังสีที่ไขกระดูกนั้น ต้องการหลายลำรังสีจึงอาจทำให้เกิดปริมาณรังสีส่วนเกิน (hot spot) และปริมาณรังสีส่วนที่ขาด (cold spot) ระหว่างบริเวณของลำรังสีและรอยต่อระหว่างแต่ละอวัยวะเป้าหมาย ในการศึกษาครั้งนี้จึงต้องการตรวจสอบความถูกต้องของปริมาณรังสีในการฉายรังสีที่ไขกระดูกโดยใช้เทคนิคการฉายรังสีแบบปรับความเข้มหมุนรอบตัว

วัสดุและวิธีการทดลอง: ในการวางแผนการรักษาและคำนวณปริมาณรังสีใช้ Eclipse AAA algorithm version 13.6 ด้วยขนาด dose grid ที่ 2.5 มม. อวัยวะเป้าหมายประกอบไปด้วยไขกระดูกทั้งหมดจากศีรษะถึงกึ่งกลางกระดูกต้นขา โดยใช้ลำรังสีทั้งหมด 10 arcs โฟตอนพลังงาน 6 เมกกะโวลต์ ปริมาณรังสีที่แพทย์กำหนดคือ 12 Gy ใน 6 ครั้ง และการตรวจสอบปริมาณรังสีจะใช้ thermoluminescent dosimeter (TLD) วัดปริมาณรังสีในหลายตำแหน่งของอวัยวะเป้าหมายในหุ่นจำลองเสมือนมนุษย์ และในการตรวจสอบความถูกต้องของปริมาณรังสีจะใช้ Gafchromic EBT3 film ในการวัดปริมาณรังสีในแนวระนาบบริเวณรอยต่อต่างๆ รวมถึงพื้นที่ในอวัยวะต่างๆ เกณฑ์ในการประเมินผลจะใช้ gamma criteria 3%/3mm และ 5%/5mm โดยจะทำการวัดปริมาณรังสีซ้ำทั้งหมด 3 ครั้ง

ผลการศึกษา: ค่าเฉลี่ยความแตกต่างของปริมาณรังสีจากการวัดปริมาณรังสีด้วย TLD ในบริเวณศีรษะและลำคอเท่ากับ -1.39%, บริเวณทรวงอกเท่ากับ 1.80%, บริเวณเชิงกรานเท่ากับ 2.75%, บริเวณรอยต่อระหว่างศีรษะและลำคอและทรวงอกเท่ากับ 2.95% และบริเวณรอยต่อระหว่างทรวงอกและเชิงกรานเท่ากับ -1.56% ในการวัดปริมาณรังสีด้วย Gafchromics EBT3 films ค่า gamma ที่ได้เมื่อใช้ criteria ที่ 3%/3mm และ 5%/5mm ในบริเวณทรวงอกเท่ากับ $89.1 \pm 5.3\%$ และ $96.8 \pm 1.3\%$ ตามลำดับ และในบริเวณรอยต่อระหว่างทรวงอกและเชิงกรานเท่ากับ $84.2 \pm 2.7\%$ และ $96.0 \pm 0.2\%$ ตามลำดับ

ข้อสรุป: ผลที่ได้จากการศึกษาแสดงถึงความถูกต้องของปริมาณรังสีสำหรับ gamma criteria 5%/5mm การฉายรังสีที่ไขกระดูกโดยใช้เทคนิคการฉายรังสีแบบปรับความเข้มหมุนรอบตัวแสดงถึงความถูกต้องของปริมาณรังสีซึ่งอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้

คำสำคัญ: การฉายรังสีที่ไขกระดูก, การฉายรังสีทั่วทั้งตัว, การฉายรังสีแบบปรับความเข้มหมุนรอบตัว

Introduction

Total body irradiation (TBI) is commonly used with chemotherapy for patient treatment with hematologic malignancy before stem cell transplantation. The purpose of TBI is to destroy malignant cell or cell with genetic disorders and suppress immune of the patient to prevent the rejection of the donor stem cell. The conventional TBI technique has been developed in order to achieve dose homogeneity within $\pm 10\%$ at the patient's mid-line⁽¹⁾. There are two commonly-used TBI techniques with delivered in parallel opposed fields⁽²⁾ i.e., anterior-posterior/posterior-anterior (AP/PA) fields and

right-left lateral (RL LAT) fields. Patient was positioned from 3 – 5 meters from gantry isocenter and treated whole body with sparing some normal tissues. The problem of TBI technique is the variation of body thickness facing difficulty to make uniform dose distribution and long treatment time. The most significant toxicity was lung toxicity causing the major limit dose to TBI technique. Patients treated with TBI technique increases risk for radiation toxicity. For example, lungs with large radiation dose can lead to interstitial pneumonitis which was a major cause of mortality⁽³⁾. Therefore, the method to get rid of lung toxicity is to use lungs shielding. Nevertheless, the

problem of using lungs shielding are decreasing the radiation dose to bone marrow and making dosimetric error because of inaccurate position of lung shielding. So the total marrow irradiation (TMI) has been developed to irradiate for only bone marrow. Due to innovation in radiotherapy technique, the therapeutic ratio can be improved by obtaining tighter target coverage and reducing radiation dose to normal tissue. Volumetric modulated arc therapy (VMAT) has been developed by using customized algorithm to deliver intensity modulated radiotherapy (IMRT) in dynamic arc rotations around the patient. For each arc, shape of beam aperture is defined by multileaf collimators (MLC) while intensities are modulated by varying gantry speed and dose rate that improved dose conformity to target, decreased radiation dose to normal tissue and the important one, reduced the treatment time. The treatment plan for VMAT-TMI is separated for three PTV subvolumes: head and neck (H&N), chest, and pelvis. However, the VMAT plan requires several arc fields, it shows hot and cold spots between the arcs and the junctions between each planning target volume (PTV) subvolume. Dosimetric verification was performed to verify the accuracy of radiation dose in VMAT-TMI plan.

Material and methods

Simulation

An anthropomorphic Rando phantom (Radiology Support Devices, Inc., CA, USA) was scanned using the GE optima 580 CT simulator (GE Healthcare, Chicago, IL, USA) with 512 × 512 pixels per slice. The CT images were scanned from vertex of the skull to mid-thigh of the phantom with slice thickness of 5 mm.

Treatment planning technique

The Eclipse treatment planning of Anisotropic Analytical Algorithm (AAA) algorithm version 13.6

(Varian Medical System Inc., Palo Alto, CA, USA) using dose calculation grid size of 2.5 mm was performed for RapidArc technique (Varian Medical System Inc., Palo Alto, CA, USA) with the prescribed dose of 12 Gy in 6 fractions. The clinical target volume (CTV) was consisted of whole bone marrow from skull to mid-thigh of femurs and then margin of 2 mm was added to generate PTV. The organs at risks (OARs) included lungs were contoured by a radiation oncologist. The PTV was divided into 3 subvolumes i.e., H&N, chest, and pelvis subvolumes as shown in Figure 1. The H&N and chest region were separated at C6 vertebral level and chest, while pelvis region was separated at L1 vertebral level. For the first arc, the range of the gantry started from 181 to 179 degree, 185 to 175 degree and 181 to 179 degree for H&N plan, chest plan, and pelvis plan, respectively. The second arc of each plan was overlapping at minimum of 2 cm to prevent hot and cold spot between arcs. The H&N plan, chest plan, and pelvis plan were used 3,

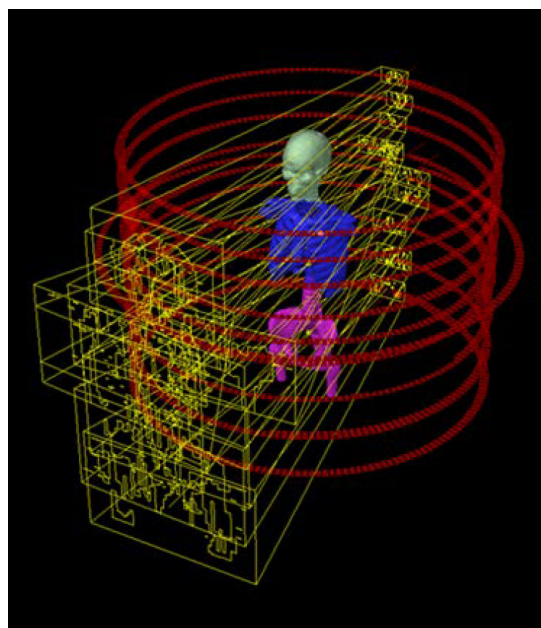


Figure 1 Three subvolumes (green region for head & neck, blue region for chest, and pink region for pelvis subvolumes) in VMAT-TMI planning with 10 arcs and multiple isocenters.

4, and 3 arc fields, respectively. The collimator was set to 90 degree except in chest subvolume that the planning collimator was set to 10 degree. The 6 MV photon beams was used in optimization with 10 arcs and multiple isocenters. The chest subvolume was selected as the first subvolume of planning, which was based plan for H&N and pelvis subvolumes to reduce the hot and cold spot between junctions. The dose constraint for evaluation of VMAT-TMI plan was that the volume of PTV received 12 Gy radiation dose was more than or equal to 90%. The maximum radiation dose of 130% was accepted and the OAR at the upper dose limit (mean dose) for lungs was less than 8-9 Gy.

Dosimetric verification

Point dose measurement

TLD calibration. The TLD-100 was used in this study. The TLDs were annealed at 400°C for 1 hour and 100°C for 2 hours. The TLDs reading were performed with Harshaw 5500 TLD reader (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, USA). The sensitivity of each TLD was estimated by radiation dose of 2 Gy with 1.25 MeV gamma ray of Co-60 machine at field size of 15 cm × 15 cm for source to surface distance (SSD) of 80 cm. The bolus of 0.5 cm was added on TLDs. The calibration factor of TLDs was calculated from the sensitivity exposure of TLD in order to convert charge reading form TLDs to radiation dose.

Dosimetric verification plan using TLDs. To verify accuracy of radiation dose, TLD-100 was used to measure the radiation dose in the anthropomorphic Rando phantom. TLDs were positioned in 52 difference locations and spread throughout the target (bone marrow) and lungs in anthropomorphic Rando phantom. The number of TLDs were 16, 18, and 8 in H&N, chest, and pelvis region, respectively. Furthermore, 10 TLDs were used for measurement

in the junctions of H&N-chest and chest-pelvis region to verify the accuracy of radiation dose and dose homogeneity.

Planar dose measurement

Film calibration. The calibration curve in dose range of 0, 0.2, 0.4, 0.8, 1.0, 1.2, 1.6, 1.8, 2, 2.2, 2.4, and 2.6 Gy for 6 MV photon beams were measured using Gafchromic EBT3 films LOT number 09071603 (Gafchromic, International Specially Products, Wayne, NJ, USA), at depth of 10 cm of solid water phantom. The reader of pixel value was performed using VIDAR'S DosimetryPRO Advantage (Red) (VIDAR, Herndon, VA, USA) with 71 resolutions and 16 bits depth. The known radiation dose of 1 Gy and 2 Gy were exposed at the same time to confirm the accuracy of the measurement using both ionization chamber and Gafchromic EBT3 films. Omnipro I'mRT software (Omnipro Systems Inc, San Francisco, CA, USA) was used to analyze the film results.

Dosimetric verification plan using films. Gafchromic EBT3 films were used to verify at the chest-pelvis junction and chest. The measurement was repeated 3 times. The planar dose results were evaluated using 2 gamma criteria, including 3 mm distance to agreement and 3% dose difference and 5 mm distance to agreement and 5% dose difference. The former criteria was selected in order to follow the protocol from Task Group number 119 and the latter one was used also to compare with the study from Mancosu *et al.*⁽⁴⁾

Results

The VMAT-TMI plan for measurement in anthropomorphic Rando phantom was the plan sum of H&N plan, chest plan, and pelvis plan. A total number of monitor units (MU) in H&N plan, chest plan, and pelvis plan were 973 MU, 1301 MU, and 1232 MU, respectively. The VMAT-TMI plan dose distribution is shown in Figure 2. The H&N axial,

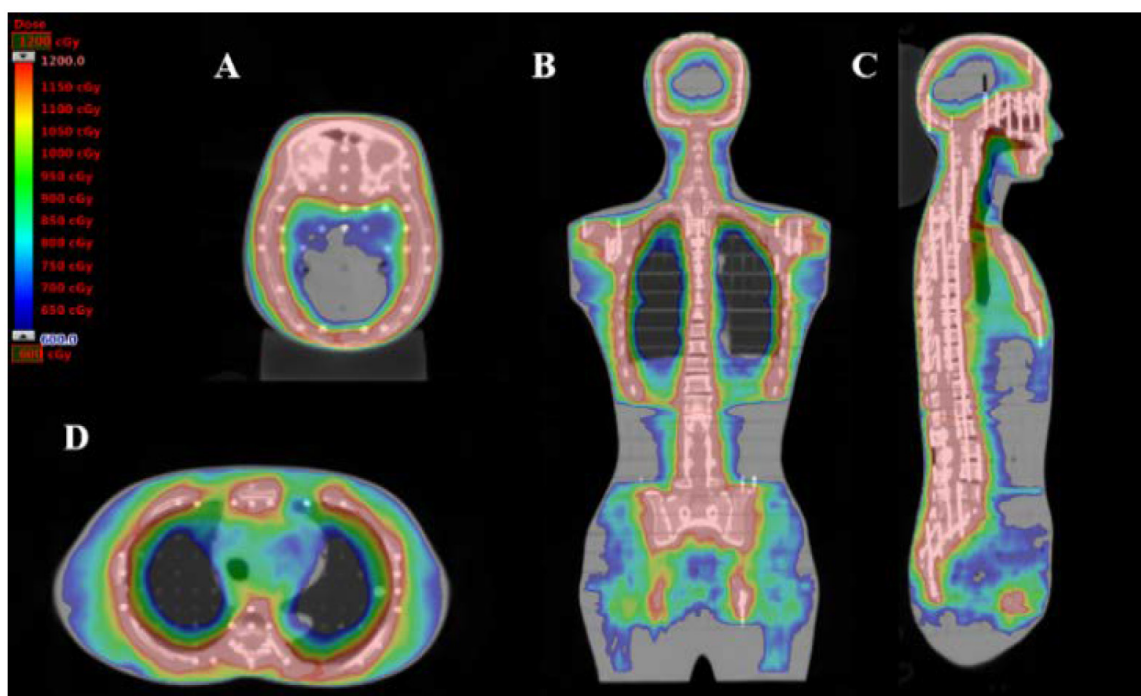


Figure 2 Isodose distribution of VMAT-TMI plan for an anthropomorphic Rando phantom in dose range of 6 Gy to 12 Gy in (A) H&N axial plane (B) coronal plane (C) sagittal plane and (D) lung axial plane.

coronal, sagittal, and lung axial planes are shown in Figure 2A, 2B, 2C and 2D, respectively. The figures demonstrate remarkably successful dose coverage to the target and sparing normal tissue. For the target volume, the mean dose (Dmean), 95% of PTV volume that received radiation dose (D95) and maximum dose (Dmax) were 11.32 Gy, 11.83, and 14.87 Gy, respectively. For the OAR (lungs), the mean dose was 7.06 Gy. The readings of TLDs confirmed the accuracy

of radiation dose. The good agreement was observed in TLDs measurement. Table 1 shows average %dose difference between dose calculation from treatment planning and radiation dose measurement from TLDs. The results of average %dose difference in all TLDs position were within 5%. The average %dose difference in the H&N region was -1.39% (range: -7.87% to 7.77%), the chest region was 1.80% (range: -4.33% to 8.41%), and the pelvis region was 2.75%

Table 1 The dose differences between dose calculation from treatment plan and dose measurement from TLDs.

Regions	Average dose difference (%)
H&N	-1.39 ± 0.68
Chest	1.80 ± 2.91
Pelvis	2.75 ± 1.52
H&N-chest junction	2.95 ± 4.68
Chest-pelvis junction	-1.56 ± 1.42

Dose difference (%) = (Calculated – Measured)/Measured × 100

(range: 0.28% to 6.01%). The dose measurement in each junction showed excellent agreement for %dose difference of 2.95% (range: 1.20% to 5.74%) and -1.56% (range: -3.77% to 0.74%) in H&N-chest and chest-pelvis junctions, respectively. The range of standard deviation relative to the average dose in each region of TLD measurement for H&N region was 0.27% to 1.32%, the chest region was 0.07% to 5.52%, the pelvis was 0.47% to 4.95%, the H&N-chest junction was 4.08% to 5.89% and the chest-pelvis junction was 0.74% to 1.99%.

The Gafchromic EBT3 film was used to verify planar dose distribution at the chest-pelvis junction and chest region. Figure 3A demonstrates example gamma results according to 3%/3mm criteria for lung plan evaluation and profiles along Y-axis for the treatment plan and delivered dose comparison is shown in Figure 3B. Table 2 reports the averaged

%passing rate for gamma criteria of 3%/3mm and 5%/5mm in chest region which were $89.1 \pm 5.3\%$, and $96.8 \pm 1.3\%$, respectively, while the corresponding rates for chest-pelvis junction were $84.2 \pm 2.7\%$ and $96.0 \pm 0.2\%$, respectively.

Discussion

TBI is an important treatment for hematologic malignancies in conjunction with intensive chemotherapy. The commonly-used technique was extended SSD with parallel opposed fields including: AP/PA field and bi-lateral field. These TBI techniques encounter difficulty to obtain dose distribution for the homogeneity of $\pm 10\%$ at mid-line because of the variation of patient's body thickness. The conventional TBI technique uses external shielding in normal tissue to decrease radiation dose. However, the limitation of using the conventional TBI technique is lung



Figure 3 Planar dose verification using Gafchromic film. (A) example of the gamma result using 3% /3mm criteria evaluation in lung region: in blue region showed area were less than 3%/3mm and in red color regions reported points which did not pass the criteria (the gamma evaluations were more than 3%/3mm) and (B) profiles in horizontal axis from figure 3A comparison between profile from the treatment planning (green color) and the delivered dose (red color).

Table 2 The passing rate of lungs and chest-pelvis junction when using Gafchromic EBT3 films for measurement compared with treatment planning system.

Regions	Gamma passing rate (%)	
	3%/3mm criteria	5%/5mm criteria
Lungs	$89.1 \pm 5.3\%$	$96.8 \pm 1.3\%$
Chest-pelvis junction	$84.2 \pm 2.7\%$	$96.0 \pm 0.2\%$

toxicity (interstitial pneumonitis) which related to the mean lung dose⁽¹⁾. Nowadays, IMRT technique can deliver precise radiation dose to target and improve dose homogeneity therefore it can increase high radiation dose to target while reduce the radiation dose to normal tissue. Previous study of intensity modulated TMI (IM-TMI) reported that when compared to TBI, IM-TMI was better target coverage and dose reduction to normal tissue by 29 – 65%^(5,6,7). The major limitation of IMRT was that the maximum field size of 32 cm × 40 cm which was not enough to treat shoulder and upper extremities with long treatment time of 45-50 minutes⁽⁵⁾. The VMAT planning has shown excellent target coverage and lungs sparing, therefore the VMAT-TMI planning was also successful as shown in Figure 2. This plan consisted of 3 subvolumes: H&N, chest, and pelvis subvolumes for optimization with 10 arcs and overlapping fields to prevent hot and cold spots. This technique could decrease mean lung dose for sparing lung and critical organs. The result in Figure 2 shows that the mean lung dose was 7.06 Gy. Della Volpe, *et al.* reported that the risk of interstitial pneumonitis was decreased from 19% to 4% when lungs received dose below 9.4 Gy⁽³⁾.

In this study, dosimetric verification between the dose calculation and dose measurement was investigated for VMAT-TMI planning technique. The TLDs were used for radiation dose measurement in target (bone marrow) and lungs. In some TLD position, the percentage dose difference was greater than 5% because it might be gradient of the dose profile which is sensitive to positional variation. Thus the variation of dose profile might affect the dose measurement by using TLDs. The largest percentage dose difference was 8.41% in the lung region as high standard deviation can be observed in this point also which was 5.52%.

Moreover, in our experiment, Gafchromic EBT3 films were also used for measurement in lung region and chest-pelvis junction. The planar dose distribution in lung region and junction were verified because lungs were inhomogeneity area and the junction was overlapping fields. These region and junction were needed to confirm the accuracy of dosimetric verification. The H&N-chest region was not measured by film in this experiment because this junction was located by stems of Rando phantom which is too narrow to insert the film. However, TLD could be used in this junction and it found that the maximum %dose difference from treatment planning calculation was 5.74%.

According to the gamma analysis using Gafchromic EBT3 film to compare with the treatment planning dose calculation, the gamma passing rate with criteria of 5%/5mm for both lung and chest-pelvis junction were more than 95%. The results showed that VMAT-TMI obtained good agreement in this planning technique for gamma criteria of 5%/5mm. However, when criteria of 3%/3mm is used, the % passing rate at lung region was 89.1% and at chest-pelvis junction was 84.3% instead. These results related to the study from Mancosu *et al.*⁽⁴⁾ reported that dosimetric verification using Gafchromic EBT3 film to verify dose distribution in phantom and patient, the gamma passing rate with criteria of 5%/5mm and 3%/3mm were greater than 95% and 64% respectively. As expected for lung region, the accuracy of Eclipse using AAA algorithm which is convolution-superposition based algorithm could cause the differences up to 8% at low density tissue especially lung/soft tissue interface when compared with Acuros XB (AXB) (principle based algorithm which is closed to Monte Carlo based) reported by Han *et al.*⁽⁸⁾ Moreover, dose at the chest-pelvis junction is the combination between dose from lung and pelvis regions which might cause hot and cold spots leading to high dose

gradient region, however, with the ability of dose smoothing technique as illustrated by Wilkie *et al.*⁽⁵⁾, the hot and cold spots could be compromised. Nevertheless, the accuracy of dose calculation in this junction is still in controversy. Film's result at this junction shows the lowest value of %passing rate for the criteria of 3%/3mm which is 84.3% but TLD measurement shows the % dose difference of about 4% which sound agreeable.

All in all, the accuracy of treatment planning to calculate dose of VMAT-TMI technique was obtained within 3% indicated by TLD measurement except at lung region which showed 8% difference although the %passing rate of more than 95% for gamma criteria of 5%/5mm was achieved as evidenced by Gafchromic EBT3 film measurement. However, in

order to fulfill more than 95% passing rate for gamma criteria of 3%/3mm, further work might not only be more careful selection of point dose measurement to avoid high dose gradient but also using the principle based algorithm for treatment planning dose calculation. Finally, to be more benefit to the patients with leukemia, TMI with VMAT could be verified and applied to the real clinical cases with care.

Conclusion

The results confirmed the accuracy of dosimetry for the gamma criteria of 5%/5mm. The VMAT-TMI plan could deliver radiation dose accurately and reliably with reasonable benchmark.

References

1. VanDyk J. The physical aspects of total and half body photon irradiation: a report of task group 29 radiation therapy committee: American Institute of Physics; 1986.
2. Khan FM. The Physics of Radiation Therapy, Lippincott, Williams & Wilkins. 2010.
3. Della VA, Ferreri AJ, Annaloro C, Mangili P, Rosso A, Calandrino R, *et al.* Lethal pulmonary complications significantly correlate with individually assessed mean lung dose in patients with hematologic malignancies treated with total body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52:483-8.
4. Mancosu P, Navarria P, Reggiori G, Cozzi L, Fogliata A, Gaudino A, *et al.* In-vivo dosimetry with Gafchromic films for multi-isocentric VMAT irradiation of total marrow lymph-nodes: a feasibility study. *Radiat Oncol.* 2015;10:86.
5. Wilkie JR, Tiryaki H, Smith BD, Roeske JC, Radosevich JA, Aydogan B. Feasibility study for linac-based intensity modulated total marrow irradiation. *Med Phys.* 2008;35:5609-18.
6. Aydogan B, Mundt AJ, Roeske JC. Linac-based intensity modulated total marrow irradiation(IM-TMI). *Technol Cancer Res Treat.* 2006;5:513-19.
7. Yeginer M, Roeske JC, Radosevich JA, Aydogan B. Linear accelerator-based intensity-modulated total marrow irradiation technique for treatment of hematologic malignancies: a dosimetric feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79:1256-65.
8. Han T, Followill D, Mikell J, Repchak R, Molineu A, Howell R, *et al.* Dosimetric impact of Acuros XB deterministic radiation transport algorithm for heterogeneous dose calculation in lung cancer. *Med Phys.* 2013;40:051710.



การเปรียบเทียบค่าปริมาณรังสี reference air kerma rate ระหว่างการวัด และหนังสือรับรองจากผู้ผลิตสำหรับ สารกัมมันตรังสี Ir-192 ชนิดอัตราปริมาณรังสีสูง

The reference air kerma rate comparison between measurements and certificates for Ir-192 high dose rate

โชติกา จำปาเงิน, ชูลี วรรณวิจิตร, ศักดา กิ่งแก้ว

Chotika Jumpangern, Chulee Vannavijit, Sakda Kingkeaw

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชาวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

Division of Radiation Oncology, Department of Radiology, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society

Abstract

Background: Brachytherapy patients should be obtained accurate dose in order to treat as intended.

Objective: To report retrospective comparison of measured reference air kerma rate (RAKR) for Ir-192 HDR(high dose rate) pellet source with the certificate issued by the manufacturer.

Materials and methods: The well-type ionization chamber was a measurement tool of 22 RAKR for Ir-192 pellet sources MicroSelectron V2 type. It was connected to the electrometer to read collected charge. The pellet dwell position that presented the maximum reading of collected charge value was searched. The collected charge reading at maximum reading dwell position was performed for 3 times for each 300 seconds dwell time. The averaged charge readings were corrected for source transit effect calibrated, air density and charge recombination. The reading was calculated to RAKR and compared with the manufacturer's one.

Results: The maximum charge reading position was found at 19th pellet dwell position. The RAKR differences between measurement and certification were ranged from -0.76% to +1.15% with the average value of $-0.02 \pm 0.56\%$. The measured RAKRs were less than the certificate done for 12 out of 22 pellets. The differences between measured and manufacturer's RAKRs were larger than 1% noticed for 2 out of 22 pellets.

Conclusion: Each replacement of the new source, the medical physicist must verify the manufacturer's RAKR. It is an important process as the quality control in brachytherapy treatment. This study shows that the differences between measured RAKR and the certificate are in the range from -0.76% to +1.15% which is not more than $\pm 3\%$ as required by universal standard.

Key Words: Ir-192 HDR, pellet source, reference air kerma rate

บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล: การรักษาด้วยรังสีระยะใกล้ผู้ป่วยควรได้รับปริมาณรังสีอย่างถูกต้องจึงจะทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาตามเป้าหมาย

วัตถุประสงค์: เพื่อรายงานผลย้อนหลังการเปรียบเทียบค่า reference air kerma rate (RAKR) จากการวัดเพื่อสอบเทียบสารกัมมันตรังสี Ir-192 และค่าจากหนังสือรับรองจากผู้ผลิต

วัสดุและวิธีการ: เครื่อง well-type ionization chamber สำหรับตรวจวัดปริมาณรังสีจากสารกัมมันตรังสี Ir-192 ชนิด MicroSelectron V2 จำนวน 22 เม็ดระหว่างปี 2552-2561 เชื่อมต่อกับมิเตอร์เพื่ออ่านค่าประจุไฟฟ้าทำการหาตำแหน่งของเม็ดสารกัมมันตรังสีที่ให้ค่าอ่านประจุไฟฟ้าได้มากที่สุด จากนั้นทำการวัดจำนวน 3 ครั้งที่ตำแหน่งนั้นใช้เวลาในการเก็บประจุ 300 วินาทีต่อครั้งและหาค่าเฉลี่ยค่านับวัดนำมาแก้ค่าเนื่องจากการเดินทางของเม็ดสารกัมมันตรังสี ความหนาแน่นอากาศ และประจุไฟฟ้ารวมตัว ทำการคำนวณปริมาณรังสีจากการวัดและเปรียบเทียบกับค่าจากหนังสือรับรอง RAKRจากผู้ผลิต

ผลการศึกษา: ตำแหน่งที่ให้ค่าประจุไฟฟ้าสูงสุดอยู่ที่ตำแหน่งที่ 19 พบความแตกต่างจากการเปรียบเทียบค่าจากการวัดกับค่าที่แสดงจากหนังสือรับรองมีค่าอยู่ในช่วง -0.76% ถึง +1.15% มีค่าเฉลี่ยความแตกต่างอยู่ที่ $-0.02 \pm 0.56\%$ โดยค่าจากการวัดมีค่าน้อยกว่าค่าจากหนังสือรับรอง 12 เม็ด จาก 22 เม็ดและมีค่าความแตกต่างมากกว่า 1% เป็นจำนวน 2 เม็ด จาก 22 เม็ด

สรุป: หลังการเปลี่ยนเม็ดสารกัมมันตรังสีในแต่ละครั้งนักฟิสิกส์การแพทย์ต้องมีการตรวจสอบค่า RAKR ที่มาจากหนังสือรับรองจากผู้ผลิตซึ่งเป็นกระบวนการสำคัญในการควบคุมคุณภาพของการรักษาด้วยรังสีระยะใกล้ จากการศึกษานี้ค่าจากการวัดเปรียบเทียบค่าจากหนังสือรับรองมีความแตกต่างกันอยู่ในช่วงตั้งแต่ -0.76% ถึง +1.15% ซึ่งไม่เกินข้อกำหนดตามมาตรฐานสากลที่ $\pm 3\%$

คำสำคัญ: Ir-192 HDR, pellet source, reference air kerma rate

บทนำ

การรักษาโรคด้วยรังสีแบ่งเป็นการฉายรังสีและการสอดใส่สารกัมมันตรังสีหรือการใส่แร่โดยให้สารกัมมันตรังสีอยู่ใกล้หรือในก้อนมะเร็งอาศัยคุณสมบัติการลดลงของปริมาณรังสีอย่างรวดเร็วที่ระยะห่างจากสารกัมมันตรังสีออกไปโดยการนำอุปกรณ์สอดใส่สารกัมมันตรังสีวางในบริเวณที่ต้องการรักษาวางแผนการรักษาตามปริมาณรังสีที่กำหนด ทำการใส่สารกัมมันตรังสีในอุปกรณ์สอดใส่สารกัมมันตรังสีด้วยระบบควบคุมระยะใกล้ตามตำแหน่งและเวลาที่ได้จากแผนการรักษา นำสารกัมมันตรังสีออกจากตัวผู้ป่วย แล้วจึงนำอุปกรณ์สอดใส่สารกัมมันตรังสีออกจากตัวผู้ป่วย จากความก้าวหน้าของเครื่องควบคุมการใส่แร่และอุปกรณ์สอดใส่สารกัมมันตรังสี ทำให้ผู้ป่วยได้รับปริมาณรังสีแม่นยำ แต่อย่างไรก็ดี ผลการรักษาที่ตรงตามวัตถุประสงค์จะสำเร็จได้หากปริมาณรังสีที่ให้แก่ผู้ป่วยมีความถูกต้องด้วย การควบคุมคุณภาพส่วนสำคัญที่สุดส่วนหนึ่ง

คือการวัดหรือสอบเทียบปริมาณรังสีของสารกัมมันตรังสี^[1] ซึ่งเป็นการตรวจสอบทั้งค่าปริมาณรังสีจากบริษัทผู้ผลิตที่แสดงโดยหนังสือรับรองและตรวจสอบว่าอยู่ในค่าที่ยอมรับตามมาตรฐานที่กำหนดตามระเบียบปฏิบัติการควบคุมคุณภาพสารกัมมันตรังสีจากองค์กรปรมาณูเพื่อสันติระหว่างประเทศที่แนะนำ^[1,2] ว่า "ก่อนใช้ค่า reference air kerma rate (RAKR) มาคำนวณปริมาณรังสีให้กับผู้ป่วยควรมีการตรวจสอบอย่างอิสระโดยนักฟิสิกส์การแพทย์" ค่า RAKR เป็นคุณสมบัติเฉพาะของสารกัมมันตรังสีที่ให้รังสีแกมมา 1 นิยามโดยICRU^[3-5] คือเป็นอัตราปริมาณรังสีอ้างอิงในอากาศของสารกัมมันตรังสีที่ระยะทาง 1 เมตร (mGy h⁻¹) โดยมีการแก้ค่าเนื่องจากการลดลงของปริมาณรังสีและรังสีกระเจิงในอากาศ องค์กร The Netherlands Commission on Radiation Dosimetry (NCS)^[6] ได้ระบุค่าความไม่แน่นอนของปริมาณรังสีเนื่องจาก

ลักษณะทางกายภาพของการผลิตเม็ดสารกัมมันตรังสีควรมีค่าน้อยกว่า 5% การตรวจวัดปริมาณรังสีจากสารกัมมันตรังสีก่อนนำมาใช้รักษาให้กับผู้ป่วยจึงมีความจำเป็น ซึ่งการตรวจสอบเป็นการตรวจสอบทั้งค่า RAKR ที่แสดงด้วยหนังสือรับรองจากบริษัทผู้ผลิตและเพื่อให้อยู่ในค่ามาตรฐานที่ยอมรับได้ $\pm 3\%$ ^[7-9] การศึกษานี้เป็นการรายงานผลย้อนหลังผลการเปรียบเทียบค่า RAKR จากการวัดกับค่าที่แสดงจากหนังสือรับรองโดยผู้ผลิตจำนวน 22 เม็ด

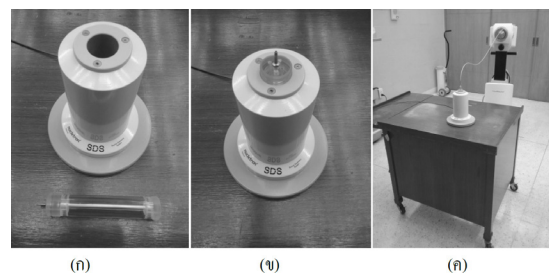
วัสดุและวิธีการ

การศึกษานี้เป็นการรายงานผลย้อนหลังตั้งแต่ปี 2552 จนกระทั่งถึงปี 2561 จากการใช้สารกัมมันตรังสีชนิดอัตราปริมาณรังสีสูง Ir-192 จำนวน 22 เม็ด ชนิด MicroSelectron V2 (Nucletron B.V., Veenendaal, The Netherlands) ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางแคปซูล 0.9 มม. ยาว 4.5 มม. ภายในแคปซูลบรรจุสารกัมมันตรังสีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 0.6 มม. ยาว 3.5 มม. มีค่าครึ่งชีวิต 73.8 วัน มีปริมาณรังสีเริ่มต้นเฉลี่ย 49.5 mGy h⁻¹ โดยแต่ละเม็ดมีหนังสือรับรองพร้อมค่าความไม่แน่นอน $\pm 5\%$ ด้วยความเชื่อมั่น 99.7% จากบริษัทผู้ผลิตซึ่งสอบเทียบเครื่อง well-type ionization chamber ในการตรวจวัดปริมาณรังสีจากสถานปฏิบัติการปฐมภูมิ Physikalisch-Technische Bundesanstalt, Braunschweig, Germany (PTB)

เครื่องมือที่ใช้ตรวจวัดปริมาณรังสีคือ well-type ionization chamber^[1,7,10] พร้อมทั้งอุปกรณ์ประกอบเพื่อการสอดใส่สารกัมมันตรังสีแสดงดังในภาพที่ 1 (ก) อุปกรณ์

สอดใส่สารกัมมันตรังสีอยู่ใน well-type ionization chamber แสดงดังในภาพที่ 1 (ข) คุณลักษณะของ well-type ionization chamber แสดงในตารางที่ 1 ข้อดีคือมีความไม่แน่นอนจากตำแหน่งของเม็ดสารกัมมันตรังสีน้อย การจัดเครื่องมือง่าย รวดเร็ว และออกแบบเฉพาะสำหรับการตรวจวัดปริมาณรังสีของเม็ดสารกัมมันตรังสี MicroSelectron HDR Ir-192 อย่างไรก็ตาม well-type ionization chamber ควรได้รับการสอบเทียบทุก 2 ปี^[1,7,11]

ทำการเตรียมวัดปริมาณรังสีและจัดเครื่องมือเพื่อวัดปริมาณรังสี RAKR ดังแสดงในภาพที่ 1 (ค) โดยนำเทอร์โมมิเตอร์และบาร์โอมิเตอร์ไว้ในห้องใส่แร่เพื่อแสดงถึงอุณหภูมิและความดันอากาศขณะวัดปริมาณรังสี ต่อสาย gynecological transfer tube เบอร์ 1 เข้ากับเครื่องควบคุมการใส่แร่และ



ภาพที่ 1 เครื่องวัดปริมาณรังสีชนิด well-type ionization chamber (ก) อุปกรณ์ประกอบเพื่อการสอดใส่สารกัมมันตรังสีและ well-type ionization chamber (ข) อุปกรณ์สอดใส่สารกัมมันตรังสีอยู่ใน well-type ionization chamber (ค) การจัดเครื่องมือเพื่อการวัดปริมาณรังสี RAKR

ตารางที่ 1 แสดงคุณลักษณะของ well-type ionization chamber

พารามิเตอร์	คุณลักษณะ
บริษัทผู้ผลิต	Nucletron B.V., Veenendaal, The Netherlands
รุ่น	Nucletron SDS (077.091)
ผลิตเมื่อ	2 พฤศจิกายน 2537
Active volume	200 ลบ.ซม.
ชนิด	มีรูเปิดสู่บรรยากาศ
ความต่างศักย์	300 โวลต์
น้ำหนัก	2.00 กก.
ความสูง	20.05 ซม.
เส้นผ่านศูนย์กลาง	17.80 ซม.

อุปกรณ์ประกอบเพื่อสอดใส่สารกัมมันตรังสีที่อยู่ใน well-type ionization chamber จัดเครื่องมือเพื่อการวัดปริมาณรังสีตามภาพที่ 1 โดยห่างจากผนังห้องทั้ง 4 ด้านอย่างน้อย 1.5ม. [5] และสูงจากพื้นอย่างน้อย 1ม. [5] well-type ionization chamberต่อกับมิเตอร์ (Dose 1, Scanditronix-Wellhofer, IBA, Schwarzenbruck, Germany) เพื่ออ่านค่าประจุไฟฟ้าใส่ค่าระยะทางจากเครื่องควบคุมการใส่แร่ถึงตำแหน่งเม็ดสารกัมมันตรังสีที่ 1 ในอุปกรณ์ประกอบเพื่อสอดใส่สารกัมมันตรังสีใน well-type ionization chamber ตามระยะทางที่วัดได้

การวัดปริมาณรังสีเริ่มจาก เปิดเครื่องวัดปริมาณรังสี วัดการรั่วไหลเนื่องจากเครื่องวัดปริมาณรังสี (leakage current) หาตำแหน่งสารกัมมันตรังสีที่อ่านค่าประจุไฟฟ้าได้มากที่สุดเพื่อทำให้ตำแหน่งสารกัมมันตรังสีมีความไม่แน่นอนน้อยที่สุดในการวัดปริมาณรังสีใน well-type ionization chamber^[1, 2] โดยอ่านค่าประจุไฟฟ้าที่ตำแหน่งสารกัมมันตรังสีตั้งแต่ 1 ถึง 46 ที่ความต่างศักย์ 300 โวลต์ซึ่งใช้ระยะทางระหว่างตำแหน่ง 2.5 มม. เลือกตำแหน่งที่อ่านค่าประจุไฟฟ้าได้มากที่สุดมาวัดปริมาณรังสีที่ความต่างศักย์ 300 โวลต์ และ 150 โวลต์ เพื่อแก้ผลของประจุไฟฟ้ารวมตัว (ion recombination) โดยอ่านค่าประจุเป็นเวลา 300 วินาทีวัดจำนวน 3 ครั้งหาค่าเฉลี่ยประจุไฟฟ้าของแต่ละความต่างศักย์ และแก้ค่าเนื่องจากการเดินทางของเม็ดสารกัมมันตรังสี

วิธีแก้ค่า เนื่องจากการเดินทางของเม็ดสารกัมมันตรังสี^[12] ตามสมการ 1 และ 2

$$\text{Timer error, } \tau = \frac{M_{Bt_A} - M_{At_B}}{nM_A - M_B} \quad (1)$$

$$M_u = \frac{M_A}{t_A + \tau} \quad (2)$$

M_A = ค่าประจุที่อ่านได้มีหน่วยเป็นคูลอมบ์ (C) ในช่วงเวลา t_A (300 วินาที)

M_B = ค่าประจุที่อ่านได้สะสม (C) จำนวน n ครั้งในช่วงเวลา t_B (150 วินาที)

n = จำนวนครั้ง (2) ของการได้รับรังสีในช่วงเวลา (t_B) ซึ่งสั้นกว่า t_A โดยที่ $2 < n < 5$

M_u = ค่าประจุไฟฟ้าเฉลี่ย (C) หลังแก้ค่าเนื่องจากการเดินทางของเม็ดสารกัมมันตรังสีที่อ่านได้จากความต่างศักย์ 300 โวลต์

การคำนวณปริมาณรังสี^[11] ที่วัดได้ ตามสมการ 3

$$K_R = N_{KR} (M_u k_{tp} k_{recom}) \quad (3)$$

K_R = reference air kerma rate (RAKR) ของสารกัมมันตรังสี (mGy h^{-1} ที่ระยะ 1 ม.)

N_{KR} = ค่าสอบเทียบจากกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ (well-type ionization chamber calibration factor) (Gy/C)

K_{tp} = ค่าแก้เนื่องจากความหนาแน่นอากาศเทียบกับค่าอ้างอิงหาได้จากสมการ 4

k_{recom} = ค่าแก้เนื่องจากประจุไฟฟ้ารวมตัว (ion recombination correction factor) หาได้จากสมการ 5

วิธีแก้ค่าความหนาแน่นอากาศ^[12] ตามสมการ 4

$$k_{tp} = \frac{(273.15 + T)}{(273.15 + T_0)} \cdot \frac{P_0}{P} \quad (4)$$

T = อุณหภูมิขณะวัดปริมาณรังสี ($^{\circ}\text{C}$)

T_0 = อุณหภูมิอ้างอิงเมื่อสอบเทียบเครื่อง (20°C)

P = ความดันอากาศขณะวัดปริมาณรังสี (kPa)

P_0 = ความดันอากาศอ้างอิง (101.325 kPa)

วิธีแก้ค่าประจุไฟฟ้ารวมตัวด้วยวิธี two-voltage method^[12] ตามสมการ 5

$$k_s = \frac{(V_1/V_2)^2 - 1}{(V_1/V_2)^2 - (M_1/M_2)} \quad (5)$$

k_s = ion recombination correction factor

V_1 = normal operating voltage (300 โวลต์)

V_2 = lower voltage (150 โวลต์)

M_1 = ค่าประจุ (C) ที่ V_1

M_2 = ค่าประจุที่ (C) V_2

การเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าปริมาณรังสี RAKR ระหว่างค่าที่วัดและค่าจากหนังสือรับรอง RAKR หลังจากแก้ค่าเนื่องจากการสลายตัว (source decay) ของสารกัมมันตรังสี ตามสมการ 6

$$\text{ความแตกต่าง (\%)} = \frac{\text{ค่าจากการวัด} - \text{ค่าจากหนังสือรับรอง}}{\text{ค่าจากหนังสือรับรอง}} \times 100 \quad (6)$$

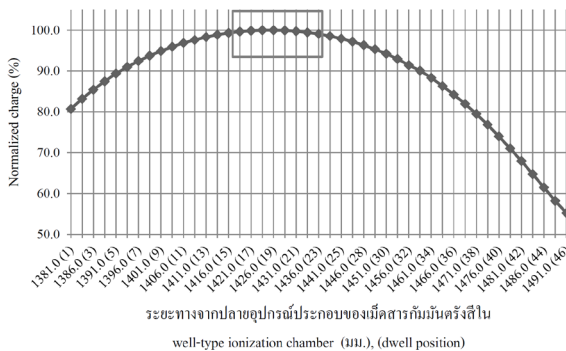
ผลการศึกษา

ผลการวัดค่าระยะทางจากเครื่องควบคุมการใส่แร่ถึงตำแหน่งเม็ดสารกัมมันตรังสีที่ 1 ในอุปกรณ์ประกอบเพื่อสอดใส่สารกัมมันตรังสีใน well-type ionization chamber คือ 1381 มม. โดยตำแหน่งของสารกัมมันตรังสีใน well-type ionization chamber ที่ให้ค่าประจุไฟฟ้าสูงสุดอยู่ในตำแหน่งที่ 18 และ 19 ดังแสดงในภาพที่ 2

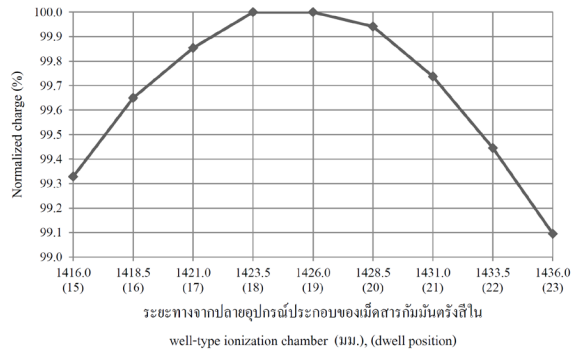
ความแตกต่างปริมาณรังสี RAKR ของสารกัมมันตรังสีระหว่างค่าจากการวัดและค่าจากหนังสือรับรองแสดงเป็นร้อยละของความแตกต่างดังแสดงในตารางที่ 2 และกราฟในภาพที่ 3

บทวิจารณ์

การตอบสนองต่อปริมาณรังสีของ well-type ionization chamber ที่มีการตอบสนองสูงสุดคืออ่านค่าประจุไฟฟ้าได้มากที่สุดคือตำแหน่งที่ 18 และ 19 ซึ่งตำแหน่งที่ 19 เป็นตำแหน่งที่อ่านค่าประจุไฟฟ้าได้มากที่สุดใน การทำการสอบเทียบเพื่อให้ได้รับค่าสอบเทียบจากกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ที่เป็นสถานปฏิบัติการทุติยภูมิในการตรวจวัดปริมาณรังสี ดังนั้นการศึกษานี้จึงเลือกตำแหน่งสารกัมมันตรังสีที่ 19 มาทำการวัดปริมาณรังสี

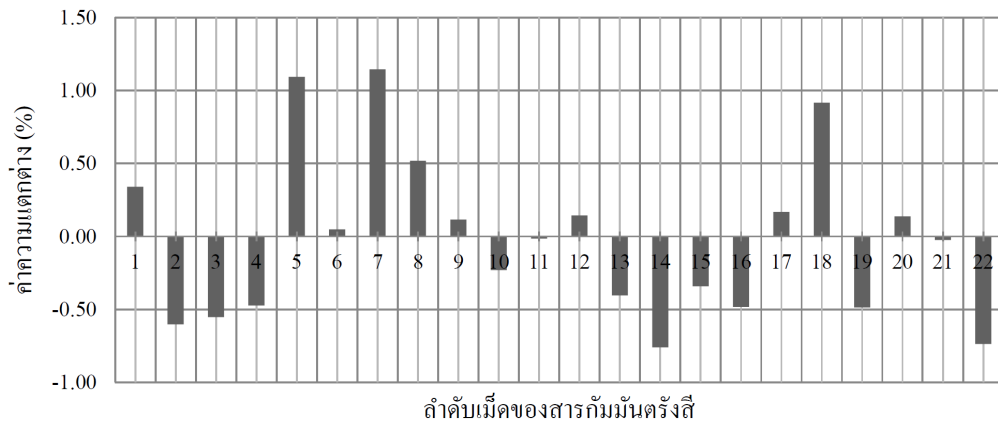


(ก)



(ข)

ภาพที่ 2 ความสามารถต่อการตอบสนองต่อปริมาณรังสีที่ตำแหน่งต่างๆของ well-type ionization chamber (ก) ที่ตำแหน่ง 1 ถึง 46 และ (ข) ที่ตำแหน่ง 15 ถึง 23 ที่มีการขยายจากภาพ (ก)



ภาพที่ 3 ความแตกต่างของค่า RAKR ระหว่างค่าจากการวัดและค่าจากหนังสือรับรองในสารกัมมันตรังสีแต่ละเม็ด

ตารางที่ 2 ความแตกต่างปริมาณรังสี RAKR ของสารกัมมันตรังสีระหว่างค่าจากการวัดและค่าจากหนังสือรับรอง

สารกัมมันตรังสีเม็ดที่	ค่าจากการวัด RAKR (mGy h ⁻¹)	ค่าจากหนังสือรับรอง RAKR (mGy h ⁻¹)	ความแตกต่าง (%)
1	41.18	41.04	0.34
2	39.59	39.83	-0.60
3	48.52	48.79	-0.55
4	39.96	40.15	-0.47
5	46.16	45.66	1.10
6	41.84	41.82	0.05
7	42.38	41.90	1.15
8	48.45	48.20	0.52
9	52.23	52.17	0.12
10	38.81	38.90	-0.23
11	46.49	46.50	-0.02
12	41.61	41.55	0.14
13	36.96	37.11	-0.40
14	43.08	43.41	-0.76
15	40.82	40.96	-0.34
16	41.15	41.35	-0.48
17	41.73	41.66	0.17
18	49.49	49.04	0.92
19	44.97	45.19	-0.49
20	43.84	43.78	0.14
21	40.38	40.39	-0.02
22	45.75	46.09	-0.74
ความแตกต่างเฉลี่ย (%)			-0.02 ± 0.56

ความแตกต่างจากการเปรียบเทียบค่าปริมาณรังสีจากการวัดกับค่าปริมาณรังสีที่แสดงจากหนังสือรับรองมีค่าตั้งแต่ -0.76% จนถึง +1.15% มีค่าเฉลี่ยความแตกต่างอยู่ที่ -0.02±0.56% โดยจำนวน 12 เม็ด ที่ค่าจากการวัดมีค่าน้อยกว่าค่าจากหนังสือรับรอง และจำนวน 10 เม็ดที่ค่าจากการวัดมีค่ามากกว่าหนังสือรับรอง และพบว่ามีจำนวน 2 เม็ดที่ค่าแตกต่างมากกว่า 1% ผลการศึกษาค้นคว้าครั้งนี้มีผลลัพธ์สอดคล้องกับหลายการศึกษาดังต่อไปนี้

การศึกษาของ Nagappan B และคณะ^[10] ได้รายงานผลย้อนหลังปี 2005-2014 จากการวัดปริมาณรังสีด้วย vented well-type ionization chamber type 33004 เชื่อมต่อกับ electrometer PTW UNIDOS E จากสารกัมมันตรังสี MicroSelectron V2 จำนวน 22 เม็ด เทียบกับค่าจากหนังสือรับรอง ได้ค่าความแตกต่างตั้งแต่ -1.71% จนถึง +1.15%

การศึกษาของ Abdullah R และคณะ^[13] ได้รายงานผลย้อนหลังปี 2009-2016 จากการวัดปริมาณรังสีด้วย HDR 1000 Plus well-type ionization chamber เชื่อมต่อกับ electrometer Max-4000 Standard Imaging จากสารกัมมันตรังสี MicroSelectron V2 จำนวน 13 เม็ด เทียบกับค่าจากหนังสือ รับรอง ได้ค่าความแตกต่างตั้งแต่ -1.77% จนถึง +1.69%

การศึกษาของ Austerlitz C และคณะ^[14] ได้รายงานผลย้อนหลัง 56 เดือนจากการวัดปริมาณรังสีด้วย well-type ionization chamber Type 077091 เชื่อมต่อกับ electrometer PTW จากสารกัมมันตรังสี MicroSelectron จำนวน 17 เม็ด เทียบกับค่าจากหนังสือรับรอง ได้ค่าความแตกต่างอยู่ภายใน 1.2%

อย่างไรก็ดี ค่าการรั่วไหลมีความสำคัญต่อผลการวัดปริมาณรังสี ดังนั้นค่าการรั่วไหลเนื่องจากเครื่องวัดปริมาณรังสี (leakage current) ควรวัดได้น้อยกว่า 50 ถึง 100 เท่า^[1] ของการวัดเมื่อมีสารกัมมันตรังสี ถ้ามีค่าการรั่วไหลมากกว่า 1% ของค่าที่วัดได้ให้คิดรวมไปด้วย^[1] การศึกษานี้เลือกวิธีคิดรวมไปด้วยถึงแม้ว่าค่าการรั่วไหลน้อยกว่า 1% โดยค่าการรั่วไหลเนื่องจากเครื่องวัดปริมาณรังสีวัดได้น้อยกว่า 3 mGy เนื่องจากมิเตอร์ที่อ่านค่าประจำได้มีการชดเชยค่าปริมาณรังสีพื้นหลังซึ่งรวมไปกับค่าการรั่วไหล

การเปลี่ยนเมตาสารกัมมันตรังสีในแต่ละครั้ง นักฟิสิกส์การแพทย์ต้องตรวจสอบค่า RAKR จากการวัดเทียบกับค่า RAKR จากหนังสือรับรองจากผู้ผลิตซึ่งเป็นหนึ่งในกระบวนการสำคัญในการควบคุมคุณภาพในการให้การรักษารังสีระยะใกล้กับผู้ป่วย^[1, 9]

อนึ่งการศึกษานี้เป็นการรายงานย้อนหลัง การวัดในแต่ละครั้งไม่ได้คิดค่าความไม่แน่นอนจากการวัด (uncertainty) ซึ่งควรคิดเพราะมีหลายปัจจัย เช่น จาก อุณหภูมิ ความดัน ตำแหน่งเมตาสารกัมมันตรังสี ค่าสอบเทียบจากกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ (well-type ionization chamber calibration factor) เป็นต้น

ข้อสรุป

จากการศึกษานี้สรุปได้ว่า RAKR ที่แสดงจากหนังสือรับรองมีความถูกต้อง ค่าที่ได้ใกล้เคียงกับการวัดด้วย well-type ionization chamber มีความแตกต่างเฉลี่ยอยู่ที่ $-0.02 \pm 0.56\%$ และความแตกต่างสูงสุดที่ $+1.15\%$ ไม่เกินข้อกำหนดตามมาตรฐานสากลที่ $\pm 3\%$

เอกสารอ้างอิง

1. International Atomic Energy Agency. IAEA-TECDOC-1274, calibration of photon and beta ray sources used in brachytherapy – guidelines on standardized procedures at secondary standards dosimetry laboratories (SSDLs) and hospitals. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2002.
2. International Atomic Energy Agency. IAEA-TECDOC-1079, calibration of brachytherapy sources – guidelines on standardized procedures for the calibration of brachytherapy sources at SSDLs and hospitals. Vienna: International Atomic Energy Agency; 1999.
3. International Commission on Radiation Units and Measurements. Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynaecology, ICRU report 38. Bethesda: ICRU Publications; 1985.
4. International Commission on Radiation Units and Measurements. Dose and volume specification for reporting interstitial therapy, ICRU report 58. Washington, DC: International Commission on Radiation Units and Measurements; 1997.

5. International Commission on Radiation Units and Measurements. Dosimetry of beta ray sources and low energy photon brachytherapy sources, ICRU report 65. Bethesda: International Commission on Radiation Units and Measurements; 2001.
6. Netherlands Commission on Radiation Dosimetry. Code of Practice for Quality Assurance of Brachytherapy with Ir-192 Afterloaders, NCS report 30; 2018.
7. 7 ACR–AAPM.ACR–AAPM Technical Standard for the performance of high-dose-rate brachytherapy physics: Revised 2015 (Resolution 50)*.
8. Kutcher GJ, Coia L, Gillin M, Hanson WF, Leibel S, Morton RJ, *et al.* Comprehensive QA for radiation oncology: Report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 40. Med Phys 1994;21:581–618.
9. Kutcher GJ, Coia L, Gillin M, Hanson WF, Leibel S, Morton RJ, *et al.* Comprehensive QA for Radiation Oncology: Report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 40, AAPM Report No.46, American Association of Physicists in Medicine. Med Phys 1994;21(4):581-618.
10. Nagappan B, Kumar Y, Patel NP, Dhull AK, Kaushal V. Brachytherapy source calibration, reviews, and consistency of 192Ir high dose rate afterloading sources supplied over the period of 10 years: A retrospective analysis. Rad Prot and Envi 2015;38:144-50.
11. Bidmead AM, Sander T, Locks SM, Lee CD, Aird EGA, Nutbrown RF, *et al.* The IPEM code of practice for determination of the reference air kerma rate for HDR 192Ir brachytherapy sources based on the NPL air kerma standard. Phys Med Biol 2010;55:3145–59.
12. International Atomic Energy Agency. IAEA-TRS-398, Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy: An International Code of Practice for Dosimetry based on Standards of Absorbed Dose to Water. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2000.
13. Abdullah R, Abdullah N H, Mohamed M, Idris NRN, Yusoff AL, Chen SC, *et al.* High dose rate 192Ir source calibration: A single institution experience. IOP Conf. Series: Journal of Physics: Conf. Series 851 (2017) 012019.
14. Austerlitz C, Wolfe M, Campos D, Sibata CH. Consistency of vendor-specified activity values for 192Ir brachytherapy sources. Med Dosi 2012;37:67-70.



การเปรียบเทียบความคลาดเคลื่อน จากการจัดท่าผู้ป่วยฉายรังสีผู้ป่วยมะเร็งปอด โดยใช้อุปกรณ์ยึดตรึงสองชนิด

The patient setting up comparison between using two immobilization devices for lung cancer patient

นางสาวรญา เงินเดือน

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

Abstract

Background

Lung cancer radiotherapy requires high accuracy of radiation dose to the target volume. Thus, setup reproducibility in the lung area is particularly important because there are surrounding critical organs such as heart and healthy lung tissue. Currently, there are 2 types of the immobilizations including; long mask (covered chest region) and wing board used to reduce patient setup error in our radiotherapy center. This study would like to evaluate the accuracy of the used of long mask and wing board for patient setup error.

Objectives

The objectives of this study were to compare the patient setup error between using extended long mask and wing board setting up and to monitor the patient pain level in different areas when long mask and wing board were used.

Materials and methods

The 30 cases of lung cancer patients treated with TrueBEAM linear accelerator using VMAT technique were collected. The patients were divided into 2 groups that used extended long mask group and wing board group. The weekly CBCT images were taken to evaluate the patient setup error. For the patient pain level in different areas of using immobilization, the 5 score level (from 1 to 5) in 4 areas including forehead, shoulder, neck, and back were selected to evaluate the results.

Results

The total of 180 CBCT images was analyzed. The average results of patient setup errors from long mask group and wing board group was -0.04 ± 0.37 , -0.06 ± 0.40 , -0.05 ± 0.33 cm. and 0.08 ± 0.48 , 0.14 ± 0.52 , 0.11 ± 0.45 cm. for vertical, longitudinal and lateral directions, respectively. The patient setup errors using long mask were significantly lesser than wing board for all directions supported by p-values, with the reduction in patient pain at shoulder region. However, the patient pain at forehead region increased when the mask was used.

Conclusion

The weekly CBCT can be performed to verify the patient position error. Using the extended long mask immobilization can reduce in patient setup error for all directions with lesser pain at shoulder level for lung cancer patient treatment.

Key words: Lung cancer, Cone beam computed tomography, Immobilization, Volumetric modulated arc therapy

บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล

การรักษาโรคมะเร็งปอดด้วยการฉายรังสีต้องการความถูกต้องในการให้ปริมาณรังสี ดังนั้นการจัดท่าผู้ป่วยให้อยู่นิ่งและอยู่ในท่าเดิมทุกวันตลอดจนจบการรักษาจึงเป็นสิ่งสำคัญ เพราะบริเวณปอดมีอวัยวะที่สำคัญล้อมรอบ เช่น หัวใจและปอดส่วนที่ปกติ จึงจำเป็นต้องมีอุปกรณ์ยึดตรึงเพื่อช่วยในการจัดท่า อุปกรณ์ที่ใช้ในการยึดตรึงผู้ป่วยมะเร็งปอดที่สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยมี 2 ชนิด ได้แก่ หน้ากากยาวและ wing board จึงเป็นที่มาของปัญหาในการเลือกใช้อุปกรณ์ยึดตรึงผู้ป่วยเพื่อที่จะให้ผู้ป่วยสามารถนอนนิ่ง ไม่ขยับตัวและสามารถฉายรังสีผู้ป่วยได้ตรงตำแหน่งที่แพทย์วางแผนการรักษาได้อย่างแม่นยำ

วัตถุประสงค์

เพื่อเปรียบเทียบค่าความคลาดเคลื่อนในการจัดท่าผู้ป่วยโรคมะเร็งบริเวณปอดระหว่างการใช้อุปกรณ์ยึดตรึงแบบหน้ากากยาวถึงปลายทรวงอก (long mask) และการใช้ wing board และเพื่อตรวจสอบความเจ็บปวดในตำแหน่งต่างๆ บนตัวผู้ป่วยจากการใช้ทั้งสองอุปกรณ์ในการจัดท่า

วัสดุและวิธีการ

ในการศึกษานี้เก็บข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งปอดทั้งหมด 30 ราย ด้วยเทคนิคการฉายรังสีแบบปรับความเข้มเชิงปริมาตรหมุนรอบตัวผู้ป่วย (VMAT) จากเครื่องเร่งอนุภาค TrueBEAM โดยแบ่งการเก็บข้อมูล 2 ชุด กลุ่มแรกใช้อุปกรณ์ยึดตรึงผู้ป่วยด้วยหน้ากากยาวถึงปลายทรวงอก และกลุ่มที่สองใช้ wing board ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มถูกตรวจสอบความคลาดเคลื่อนด้วยการใช้เอกซเรย์คอมพิวเตอร์แบบโคน (CBCT) อย่างน้อยสัปดาห์ละ 1 ครั้ง สำหรับการสอบถามความเจ็บปวดในแต่ละตำแหน่งของผู้ป่วย ให้ผู้ป่วยเป็นผู้ให้คะแนน ซึ่งจะกำหนดจุดบนร่างกายทั้งหมด 4 จุด คือ หน้าผาก หัวไหล่ทั้งสองข้าง ต้นคอด้านหลังและกลางหลัง โดยมีการให้คะแนนความเจ็บปวด แบ่งระดับจากน้อยสุดไปมากที่สุด ให้ระดับความปวดตั้งแต่ 1 ถึง 5

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ใช้อุปกรณ์ยึดตรึงผู้ป่วยแบบที่ใช้หน้ากากยาว ในแนวหน้า-หลัง ศีรษะ-ปลายเท้า ซ้าย-ขวา พบค่าความคลาดเคลื่อนอยู่ที่ -0.04 ± 0.37 , -0.06 ± 0.40 , -0.05 ± 0.33 ซม. ตามลำดับ ค่าความคลาดเคลื่อนเมื่อใช้อุปกรณ์ยึดตรึงผู้ป่วยแบบ wing board พบค่าความคลาดเคลื่อนที่ 0.08 ± 0.48 , 0.14 ± 0.52 , 0.11 ± 0.45 ซม. ตามลำดับ จะเห็นว่าการใช้หน้ากากสามารถลดความคลาดเคลื่อนในการจัดทำผู้ป่วยได้อย่างชัดเจนในทุกทิศทาง และสามารถลดความเจ็บปวดบริเวณหัวไหล่ของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามการใช้หน้ากากมีการเพิ่มความเจ็บปวดของผู้ป่วยบริเวณหน้าผากมากขึ้น

ข้อสรุป

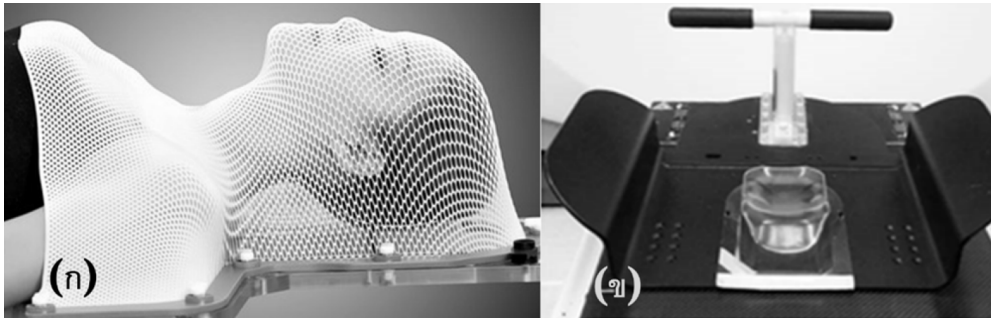
การรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดด้วยการฉายรังสี การใช้อุปกรณ์ยึดตรึงผู้ป่วยด้วยหน้ากากยาวถึงปลายทรวงอกสามารถช่วยลดค่าความคลาดเคลื่อนในการจัดทำผู้ป่วยได้ และสามารถลดความเจ็บปวดของผู้ป่วยบริเวณไหล่ทั้งสองข้างได้

คำสำคัญ: มะเร็งปอด เอกซเรย์คอมพิวเตอร์แบบโคน อุปกรณ์ยึดตรึงผู้ป่วย การฉายรังสีแบบปรับความเข้มเชิงปริมาตร หมุนรอบตัวผู้ป่วย

บทนำ

จากสถิติโรคมะเร็งในประเทศไทย มะเร็งที่พบบ่อยมากในเพศชาย 3 ลำดับแรก คือ มะเร็งตับและถุงน้ำดี มะเร็งปอด และมะเร็งลำไส้ใหญ่^[1] มะเร็งมีอุบัติการณ์แตกต่างกันตามเพศ เชื้อชาติ และอายุ มะเร็งปอดสามารถรักษาให้หายขาดได้หากตรวจพบในระยะต้น ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดนั้นสิ่งสำคัญในการรักษา คือการพิจารณาตำแหน่ง ขนาด และระยะของโรคมะเร็ง รวมทั้งสภาพร่างกายและจิตใจของผู้ป่วย การรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดมีวิธีการรักษา คือ การผ่าตัดเพื่อเอาก่อนมะเร็งที่ปอดและต่อมน้ำเหลืองที่ทรวงอกออกให้หมด การให้ยาเคมีบำบัด เป็นการใช้อายากาจัดและยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งที่มีอยู่ทั่วร่างกาย และการฉายรังสีพลังงานสูงไปยังตำแหน่งของเซลล์มะเร็งเพื่อทำลายกลุ่มก้อนเซลล์มะเร็ง การฉายรังสีใช้เวลาไม่นานและไม่ทำให้เจ็บปวด แต่อาจจะมีอาการข้างเคียง เช่น กลืนลำบาก อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร หรือระคายเคืองผิวหนังบริเวณที่ฉาย ดังนั้นการรักษาด้วยรังสีรักษาถือเป็นทางเลือกอีกทาง ที่จะช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในระยะยาว และคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ซึ่งในปัจจุบันเทคโนโลยีในการตรวจและรักษาได้มีการพัฒนาขึ้นเป็นอย่างมากโดยเฉพาะในด้านการใช้รังสีรักษา^[2]

ในการรักษาโรคมะเร็งปอดด้วยการฉายรังสี ผู้ป่วยรับการฉายรังสีประมาณ 3-35 ครั้ง ผู้ป่วยต้องนอนนิ่งๆ และอยู่ในท่าเดิมทุกๆ วันในระหว่างการฉายรังสีให้เหมือนกับวันแรกที่มีการจำลองการรักษาด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ การจะทำให้ตำแหน่งการฉายรังสีอยู่ในตำแหน่งเดิมทุกๆ วัน การจัดทำผู้ป่วยโดยใช้อุปกรณ์ยึดตรึง (Immobilization) จึงมีความจำเป็นอย่างมากสำหรับการฉายรังสี เพื่อให้มีประสิทธิภาพในการรักษาสูงสุด เนื่องจากในสาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มีอุปกรณ์ที่ใช้ในการจัดทำผู้ป่วยเป็นจำนวนมากและหลากหลาย^[3] จึงเป็นที่มาของปัญหาที่จะต้องเลือกใช้อุปกรณ์ชนิดที่เหมาะสมในการจัดทำและยึดตรึงผู้ป่วยให้อยู่นิ่งมากที่สุด โดยให้ผู้ป่วยอยู่ในท่าที่สบาย สามารถทำซ้ำทุกๆ วันได้ และมีค่าความคลาดเคลื่อนในการจัดทำผู้ป่วยน้อยที่สุด มีการใช้อุปกรณ์เพื่อยึดตรึงในการรังสีผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดแรก คือ หน้ากากยาว (Long mask) ดังภาพที่ 1 (ก) จะมีลักษณะเป็นแผ่นพลาสติกที่เป็นรูตาข่าย เวลาจะใช้งานต้องนำไปจุ่มน้ำร้อนประมาณ 60-70 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 3-5 นาที เพื่อให้หน้ากากอ่อนตัว หลังจากนั้นนำไปทาบกัผู้ป่วย บริเวณศีรษะและลำคอเพื่อให้อวัยวะที่จะฉายรังสีอยู่นิ่ง จากนั้นนำหน้ากามายึดที่ฐาน เพื่อให้หน้ากากคงที่



ภาพที่ 1 อุปกรณ์ยึดตรึงผู้ป่วย (ก) หน้ากากยาว และ (ข) wing Board

โดยบนหน้ากากนี้สามารถขีดขอบเขตการฉายรังสีไว้ที่หน้ากาก แทนการขีดบนตัวผู้ป่วย อุปกรณ์เพื่อยึดตรึงชนิดสองคือ wing board ดังที่แสดงในภาพที่ 1 (ข) เป็นอุปกรณ์ที่ใช้ในการจัดทำผู้ป่วยที่ฉายรังสีบริเวณทรวงอก มีที่จับด้านบนและที่รองรับบริเวณข้อศอกของผู้ป่วย เพื่อให้ผู้ป่วยนอนในท่าที่สบาย โดยการใช้อุปกรณ์ขึ้นอยู่กับแพทย์ ลักษณะของก้อนมะเร็ง ความเหมาะสมของพยาธิสภาพและลักษณะทางกายภาพของผู้ป่วย การฉายรังสีมะเร็งปอดส่วนใหญ่ใช้อุปกรณ์ยึดตรึงผู้ป่วยด้วย wing board เพื่อช่วยในการจัดทำ ผู้ป่วยจะต้องยกแขนขึ้นทั้งสองข้างจับที่จับด้านบน ซึ่งในท่าที่ผู้ป่วยนอนจะสามารถทำให้การเข้าของลำรังสีสำหรับการวางแผนการรักษา อย่างไรก็ตามการใช้อุปกรณ์ยึดตรึงผู้ป่วยด้วย wing board นี้ ได้รับการแจ้งจากผู้ป่วยว่ามีความเจ็บปวดบริเวณไหล่ทั้งสองข้างทางด้านหลัง ทำให้ไม่สามารถนอนนิ่งได้ตลอดการรักษา จึงอาจส่งผลต่อความคลาดเคลื่อนในตำแหน่งการรักษาได้ จึงมีการประยุกต์ใช้หน้ากากยาว ยึดให้คลุมมาถึงปลายทรวงอกสำหรับการจัดทำผู้ป่วยมะเร็งปอด ทำให้ผู้ป่วยนอนสบายมากขึ้นอาการปวดบริเวณหัวไหล่ลดลง ผู้ป่วยสามารถนอนนิ่งได้ตลอดการรักษา อย่างไรก็ตามการใช้หน้ากากยาวนี้มีข้อจำกัดสำหรับการเข้าของลำรังสีด้านข้างในการวางแผนการรักษาเนื่องจากหากเข้ารังสีทางด้านข้าง ลำรังสีอาจติดแขนผู้ป่วยได้

วัตถุประสงค์

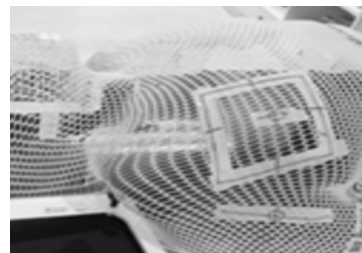
เพื่อเปรียบเทียบค่าความคลาดเคลื่อนของการจัดทำผู้ป่วยฉายรังสีการใช้อุปกรณ์ยึดจับแบบหน้ากากยาวและ wing board และเพื่อตรวจสอบความเจ็บปวดในตำแหน่งต่างๆ ของผู้ป่วยระหว่างการฉายรังสี เมื่อใช้อุปกรณ์ยึดตรึงแบบหน้ากากยาวและ wing board

วัสดุและวิธีการ

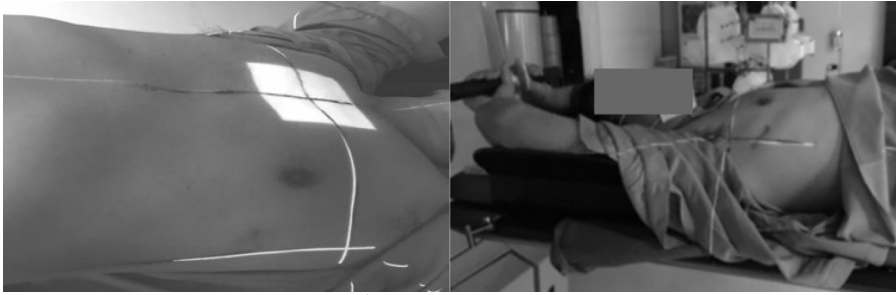
การเลือกผู้ป่วยเป็นกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปอด ช่วงอายุ 25 ถึง 90 ปี จำนวน 30 ราย ที่ได้รับการฉายรังสีด้วยเทคนิคการฉายรังสีแบบปรับความเข้มเชิงปริมาตรหมุนรอบตัวผู้ป่วย (VMAT) ด้วยพลังงาน 6 เมกะโวลต์ จากเครื่องเร่งอนุภาคยี่ห้อ Varian รุ่น TrueBEAM (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) ในระหว่างเดือน มกราคมถึงเดือนเมษายน พ.ศ. 2561 โดยใช้อุปกรณ์ยึดตรึง 2 แบบ ได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้หน้ากากยาวและกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ wing board โดยผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการตรวจสอบตำแหน่งการฉายรังสีด้วยการใช้เอกซเรย์คอมพิวเตอร์แบบโคน (CBCT) ในครั้งแรกและสัปดาห์ละ 1 ครั้งจนครบการรักษา รวมภาพที่ทำ CBCT ทั้งหมด 180 ภาพ แบ่งการศึกษาเป็น 2 เรื่อง ได้แก่

1. ความคลาดเคลื่อนของตำแหน่งการจัดทำผู้ป่วย

การจัดทำผู้ป่วยที่ใช้อุปกรณ์ยึดตรึงผู้ป่วยโดยหน้ากากยาว ให้ผู้ป่วยนอนหงายบนเตียงและเลือกหมอนให้เหมาะสมระดับคอของผู้ป่วย แขนทั้งสองข้างแนบข้างลำตัว จากนั้นนำหน้ากากที่จุ่มน้ำร้อนจนนุ่มนำมาขึ้นรูปกับศีรษะและลำคอ ยึดยาวจนถึงปลายทรวงอกของผู้ป่วย ร่อนหน้ากากแข็งตัว ในการจัดทำมีหมอนรองเข่าเพื่อให้ผู้ป่วยสบาย ดังแสดงในภาพที่ 2



ภาพที่ 2 ผู้ป่วยที่ใช้อุปกรณ์ยึดตรึงผู้ป่วยด้วยหน้ากากยาว



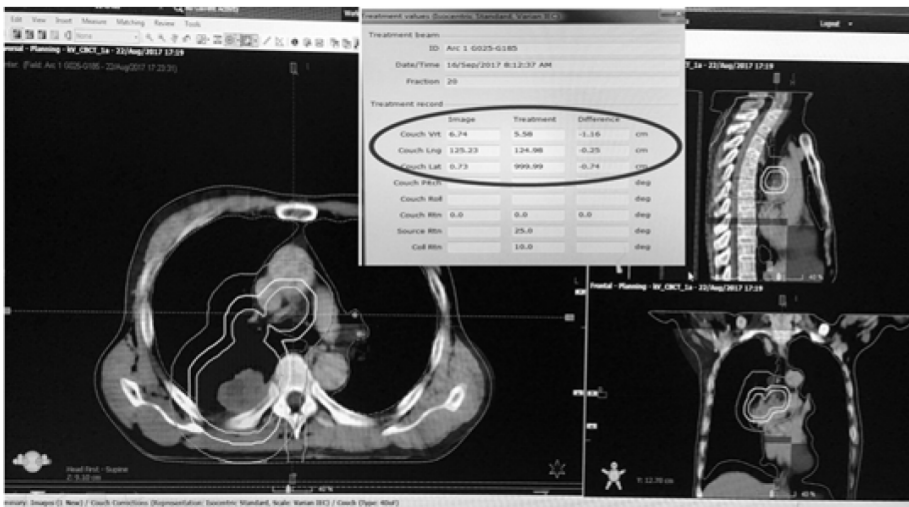
ภาพที่ 3 ผู้ป่วยที่ใช้อุปกรณ์ยึดตึงผู้ป่วยด้วย wing board

ขณะที่การจัดท่าที่ใช้อุปกรณ์ยึดตึงผู้ป่วยโดยใช้ wing board ให้ผู้ป่วยนอนหงายบนเตียงโดยที่ให้ผู้ป่วยยกแขนทั้งสองข้างขึ้น มือจับที่ตำแหน่งที่จับ และมีหมอนรองเข่าเพื่อช่วยให้ผู้ป่วยนอนได้สบายตลอดการฉายรังสี ดังที่แสดงในภาพที่ 3

ในการจัดทำผู้ป่วยเพื่อทำอุปกรณ์ยึดตึงทั้งสองชนิดนั้น ทำในวันที่ผู้ป่วยได้รับการจำลองการฉายรังสีจากเครื่องเอกซเรย์จำลองการรักษา (SOMATOM Definition AS 64-slice configuration, Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Germany) ในวันแรก จากนั้นภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT simulation) ที่ได้จะถูกส่งนำไปใช้วางแผนการรักษา เมื่อจบขั้นตอนการทำการวางแผน นักรังสีการแพทย์ จะทำการขีดเส้นขอบเขตการฉายรังสีบนหน้ากากยาวหรือบริเวณหน้าอกของผู้ป่วย เพื่อใช้ในการจัดทำและใช้เป็นจุดอ้างอิง (Reference)

ก่อนการเริ่มฉายรังสี ผู้ป่วยจะถูกจัดท่าให้อยู่ในท่าเดียวกับขั้นตอนการจำลองการรักษา โดยจัดทำผู้ป่วยจากเส้นที่ขีดไว้บนหน้ากากสำหรับผู้ป่วยที่ใช้หน้ากากยาวร่วมกับการใช้เลเซอร์ ขณะที่ผู้ป่วยที่ใช้อุปกรณ์ wing board จัดตามเส้นที่ขีดไว้บนตัวผู้ป่วยทั้ง 3 จุด (ด้านซ้าย ด้านขวาและด้านบน) ทำการถ่ายภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แบบโคนก่อนการฉายรังสีด้วยเครื่องเร่งอนุภาค เมื่อได้ภาพจากการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แบบโคน นำมาเปรียบเทียบกับภาพที่ได้จากห้องวางแผนการรักษา ดังแสดงในภาพที่ 4

ความคลาดเคลื่อนหรือความแตกต่างของตำแหน่งการฉายรังสีสามารถหาได้จากการเปรียบเทียบระยะทางความแตกต่างระหว่างภาพจากการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แบบโคนในห้องฉาย CBCT กับภาพที่ได้จากการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่ห้องวางแผนการรักษา ซึ่งใช้เป็นภาพอ้างอิง (Reference image) เป็นภาพที่ใช้สำหรับการวางแผนการรักษา โดย



ภาพที่ 4 การเปรียบเทียบภาพอ้างอิงและภาพ CBCT พร้อมแสดงค่าความคลาดเคลื่อนที่เกิดขึ้นจากการจัดทำ

ความคลาดเคลื่อนของตำแหน่งการฉายรังสีจะมี 3 ทิศทาง^[3] ได้แก่ ทิศทางความคลาดเคลื่อนจากแนวด้านหน้าไปด้านหลังของผู้ป่วย (Vertical) ทิศทางความคลาดเคลื่อนจากแนวศีรษะไปทางเท้าของผู้ป่วย (Longitudinal) และทิศทางความคลาดเคลื่อนจากแนวซ้ายไปขวาของผู้ป่วย (Lateral) การเปรียบเทียบภาพ CBCT ใช้วิธีการปรับความคลาดเคลื่อนอัตโนมัติจากโปรแกรม (Image registration software) จากนั้นนักรังสีการแพทย์ทำการปรับเพิ่มเติมโดยดูจากตำแหน่งของก้อนมะเร็ง โปรแกรมจะแสดงค่าความคลาดเคลื่อนใน 3 ทิศทาง จากนั้นบันทึกค่าความคลาดเคลื่อนของผู้ป่วยและเลื่อนเตียงฉายไปตำแหน่งที่ถูกต้องก่อนทำการฉายรังสี

สถิติที่ใช้ในครั้งนี้คือ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน และ Independent t-test โดยมีเกณฑ์การตัดสินความแตกต่างที่ค่า $p\text{-value} < 0.05$

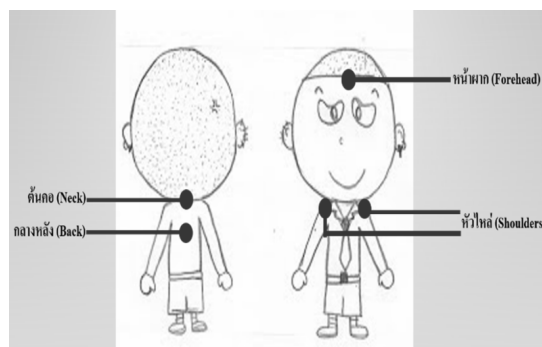
2. สอบถามความเจ็บปวดในแต่ละตำแหน่งของผู้ป่วย

ทำแบบสอบถามความเจ็บปวดของผู้ป่วย โดยให้ผู้ป่วยเป็นผู้ให้คะแนนความเจ็บปวดจากน้อยที่สุดไปมากที่สุดที่สุด เรียงจาก 1 ถึง 5 โดยระดับ 1 หมายถึง ไม่ปวด ระดับ 2 หมายถึง ปวดน้อย ระดับ 3 หมายถึง ปวดปานกลาง ระดับ 4 หมายถึง ปวดมาก และระดับ 5 หมายถึง ปวดมากที่สุด กำหนดตำแหน่งเพื่อสอบถามความเจ็บปวดบนร่างกายทั้งหมด 4 จุด ได้แก่ จุดที่ 1 คือ หน้าผาก (fore head) จุดที่ 2 คือ หัวไหล่ทั้งสองข้าง (shoulders) จุดที่ 3 คือ ต้นคอด้านหลัง (neck) และจุดที่ 4 คือ กลางหลัง (back) ดังภาพที่ 5

ผลการวิจัย

1. ความคลาดเคลื่อนของตำแหน่งการจัดท่าผู้ป่วย

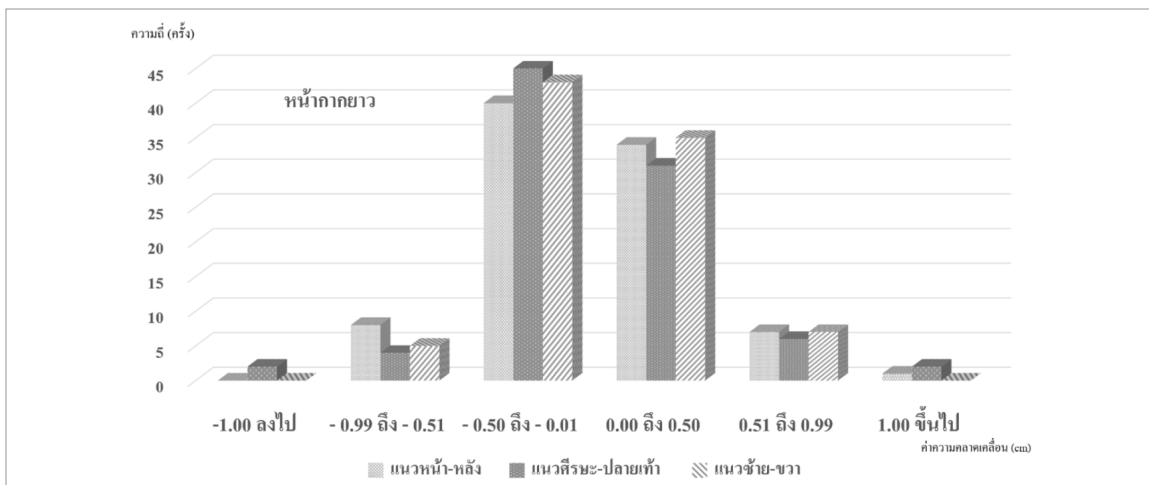
ตารางที่ 1 แสดงผลที่ได้จากการเปรียบเทียบค่าความคลาดเคลื่อนของการทำ CBCT ในผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ใช้อุปกรณ์ยึดตรึงผู้ป่วยแบบที่ใช้หน้ากากยาว (Long mask) ในแนวหน้า-หลัง ศีรษะ-ปลายเท้า และซ้าย-ขวา พบค่าความคลาดเคลื่อนเฉลี่ยอยู่ที่ -0.04 ± 0.37 , -0.06 ± 0.40 และ -0.05 ± 0.33 ซม. ตามลำดับ ค่าความคลาดเคลื่อนของการทำ CBCT ในผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ใช้อุปกรณ์ยึดตรึงผู้ป่วยแบบที่ใช้ wing board ในแนวหน้า-หลัง ศีรษะ-ปลายเท้า และซ้าย-ขวา พบค่าความคลาดเคลื่อนเฉลี่ยอยู่ที่ 0.08 ± 0.48 , 0.14 ± 0.52 และ 0.11 ± 0.45 ซม. ตามลำดับ



ภาพที่ 5 แสดงตำแหน่งที่ประเมินความเจ็บปวดของผู้ป่วย

ตารางที่ 1 การเปรียบเทียบความคลาดเคลื่อนของการจัดท่าผู้ป่วยจากการทำ CBCT ในผู้ป่วยมะเร็งปอด จากอุปกรณ์ยึดตรึงทั้งสองอุปกรณ์ในแนว หน้า-หลัง, แนวศีรษะ-ปลายเท้าและ แนวซ้าย-ขวา

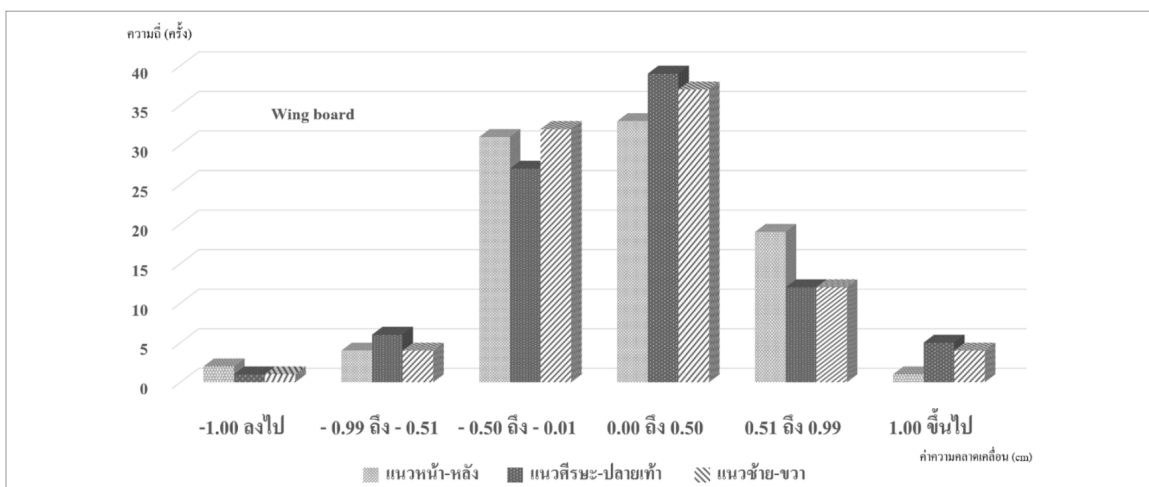
Parameters	หน้ากากยาว (ซม.)			Wing board (ซม.)		
	หน้า-หลัง	ศีรษะ-ปลายเท้า	ซ้าย-ขวา	หน้า-หลัง	ศีรษะ-ปลายเท้า	ซ้าย-ขวา
Max	1.03	1.15	0.73	1.15	1.41	1.45
Min	-0.99	-1.60	-0.89	-1.55	-1.80	-1.10
Mean	-0.04	-0.06	-0.05	0.08	0.14	0.11
SD	0.37	0.40	0.33	0.48	0.52	0.45



ภาพที่ 6 แสดงความถี่ของค่าความคลาดเคลื่อนในการจัดทำจากผู้ป่วยที่ใช้หน้ากากยาว (long mask)

ภาพที่ 6 แสดงความถี่ของค่าความคลาดเคลื่อนสำหรับผู้ป่วยที่ใช้หน้ากากยาว ในทิศทางแนวนอน-หลัง ศีรษะ-ปลายเท้า และแนวซ้าย-ขวา ตามลำดับ โดยแนวแกน Y แทนความถี่ของข้อมูล (ครั้ง) และแกน X แทนค่าความคลาดเคลื่อน (ซม.) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้อุปกรณ์ยึดตรึงผู้ป่วยด้วยหน้ากากยาวจำนวน 15 ราย พบว่ามีค่าความคลาดเคลื่อนอยู่ภายใน 2.00 ซม. ทุกแนว จากกราฟแสดงให้เห็นว่าในช่วงค่าความคลาดเคลื่อน -0.01 ถึง -0.50 ซม. ในทุกทิศทาง มีจำนวนความถี่สูงสุดคือ 40, 45 และ 43 ครั้ง ตามลำดับ สำหรับค่าความคลาดเคลื่อนมากที่สุด คือ ช่วง ± 1.00 ซม. พบที่แนวศีรษะ-ปลายเท้ามากที่สุด

ภาพที่ 7 แสดงความถี่ของค่าความคลาดเคลื่อนสำหรับผู้ป่วยที่ใช้ wing board ในทิศทางแนวนอน-หลัง แนวศีรษะ-ปลายเท้า และแนวซ้าย-ขวา ตามลำดับ โดยแนวแกน Y แทนความถี่ของข้อมูล (ครั้ง) และแกน X แทนค่าความคลาดเคลื่อน (ซม.) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้อุปกรณ์ยึดตรึงผู้ป่วยด้วย wing board จำนวน 15 ราย พบว่ามีค่าความคลาดเคลื่อนอยู่ภายใน 2.00 ซม. ในทุกแนว จากกราฟแสดงให้เห็นว่าในช่วงค่าความคลาดเคลื่อน 0.00 ถึง 0.50 ซม. ในทุกทิศทาง มีจำนวนความถี่สูงสุดคือ 33, 39 และ 37 ครั้ง ตามลำดับ



ภาพที่ 7 แสดงความถี่ของค่าความคลาดเคลื่อนในการจัดทำจากผู้ป่วยที่ใช้อุปกรณ์ wing board

ตารางที่ 2 ระดับความเจ็บปวดของผู้ป่วยที่ใช้อุปกรณ์หน้ากายาว

ระดับความปวด ตำแหน่ง	1 (ไม่ปวด)	2 (ปวดน้อย)	3 (ปวดปานกลาง)	4 (ปวดมาก)	5 (ปวดมากที่สุด)
หน้าผาก	1	2	3	4	5
หัวไหล่ทั้งสองข้าง	4	4	2	4	1
ต้นคอด้านหลัง	1	1	2	5	6
กลางหลัง	5	4	3	2	1

2. สอบถามความเจ็บปวดในแต่ละตำแหน่งของผู้ป่วย

ตารางที่ 2 แสดงระดับความเจ็บปวดของผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ใช้อุปกรณ์หน้ากายาว ทั้งหมด 15 ราย ในตำแหน่งต่างๆ ได้แก่ หน้าผาก หัวไหล่ทั้งสองข้าง ต้นคอด้านหลัง และกลางหลัง แบ่งความเจ็บปวดเป็นระดับ 1 ถึง 5 การศึกษาครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยมีระดับความเจ็บปวดในระดับที่ 5 (ปวดมากที่สุด) ที่ตำแหน่งต้นคอด้านหลัง (6 ราย) รองลงมาเป็นตำแหน่งหน้าผาก (5 ราย) ตำแหน่งหัวไหล่ทั้งสองข้างและกลางหลัง (1 ราย)

ตารางที่ 3 แสดงระดับความเจ็บปวดของผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ใช้อุปกรณ์ wing board ทั้งหมด 15 ราย ในตำแหน่งต่างๆ การศึกษาครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยมีระดับความเจ็บปวดในระดับที่ 5 (ปวดมากที่สุด) ที่ตำแหน่งหัวไหล่ทั้งสองข้าง (7 ราย) รองลงมาเป็นตำแหน่งต้นคอ (5 ราย) และกลางหลัง (1 ราย)

บทวิจารณ์

ผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ใช้อุปกรณ์ยึดตรึงผู้ป่วยแบบที่ใช้หน้ากายาว ในแนวหน้า-หลัง, ศีรษะ-ปลายเท้าและซ้าย-ขวา พบค่าความคลาดเคลื่อน คือ -0.04 ± 0.37 , -0.06 ± 0.40 และ -0.05 ± 0.33 ซม. ตามลำดับ ขณะที่ค่าความคลาดเคลื่อนเมื่อใช้อุปกรณ์ยึดตรึงผู้ป่วยแบบ wing board พบค่าความคลาด

เคลื่อนที่ 0.08 ± 0.48 , 0.14 ± 0.52 และ 0.11 ± 0.45 ซม. ตามลำดับ เมื่อทำการทดสอบสถิติด้วย independent t-test พบว่าการใช้อุปกรณ์ยึดตรึงผู้ป่วยทั้งสองชนิดมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (p -value = 0.040, 0.003, 0.006 ในแนวหน้า-หลัง, ศีรษะ-ปลายเท้า, ซ้าย-ขวา ตามลำดับ) การฉายรังสีมะเร็งปอดโดยใช้อุปกรณ์ยึดตรึงผู้ป่วยด้วยหน้ากายาวทำให้มีค่าความคลาดเคลื่อนเฉลี่ยและความแปรปรวนของข้อมูลน้อยกว่าการใช้อุปกรณ์ wing board อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เพราะหน้ากายาวที่ประยุกต์โดยการยึดลงมาให้คลุมถึงปลายทรวงอก สามารถช่วยยึดตรึงให้ผู้ป่วยขยับตัวได้ยากกว่า จึงเป็นการทำให้บริเวณที่ฉายรังสีอยู่นิ่งมากที่สุด รวมถึงทำให้ผู้ป่วยอยู่นิ่งตลอดเวลาการฉายรังสี โดยพบความคลาดเคลื่อนสูงสุดในแนวศีรษะ-ปลายเท้า อาจเนื่องจากการนอนตัวผู้ป่วยนอนไม่พอดีกับหมอนที่รองคอ ซึ่งค่าความคลาดเคลื่อนที่พบสอดคล้องกับงานวิจัยของคุณ Naiyanet N. และคณะ^[5] ที่แสดงค่าความคลาดเคลื่อนสูงสุดในแนวศีรษะ-ปลายเท้าที่ค่าในช่วง 0.35 ถึง 0.49 ซม. และงานวิจัยของคุณนรินทร์ขุทวิบูลย์และคณะ^[6] ที่พบค่าความคลาดเคลื่อนจากการจัดทำในแนวศีรษะและปลายเท้าสูงสุดอยู่ที่ 0.41 ± 0.37 ซม. โดยค่าเฉลี่ยความคลาดเคลื่อนในการศึกษาครั้งนี้ มีค่าน้อยกว่าการ

ตารางที่ 3 ระดับความเจ็บปวดของผู้ป่วยที่ใช้อุปกรณ์ wing board

ระดับความปวด ตำแหน่ง	1 (ไม่ปวด)	2 (ปวดน้อย)	3 (ปวดปานกลาง)	4 (ปวดมาก)	5 (ปวดมากที่สุด)
หน้าผาก	9	6	0	0	0
หัวไหล่ทั้งสองข้าง	1	2	2	3	7
ต้นคอด้านหลัง	1	1	4	4	5
กลางหลัง	5	4	2	3	1

ศึกษาของคุณีรณู ทวีบุญและคณะค่อนข้างมาก เนื่องจาก การศึกษาของคุณีรณู ทวีบุญและคณะคิดค่าความแตกต่าง แบบไม่คิดเครื่องหมาย ค่าเฉลี่ยที่ได้จึงแสดงค่าที่สูงกว่า

ผลการสำรวจแบบสอบถามความเจ็บปวดในตำแหน่งที่ กำหนดทั้งหมด 4 ตำแหน่งได้แก่ หน้าผาก หัวไหล่ทั้งสองข้าง ต้นคอด้านหลังและกลางหลัง พบว่าผู้ป่วยที่ใช้อุปกรณ์ wing board มีความเจ็บปวดมากและมากที่สุดอยู่ที่ตำแหน่งหัวไหล่ ทั้งสองข้างและต้นคอด้านหลัง เนื่องจากอุปกรณ์นี้ต้องให้ ผู้ป่วยยกแขนทั้งสองข้างและที่รองแขนนั้นมีความแข็ง ในขณะที่ ผู้ป่วยที่ใช้อุปกรณ์หน้ากายาวสามารถลดความเจ็บปวด บริเวณไหล่ทั้งสองข้างได้อย่างชัดเจน โดยมีความเจ็บปวดมาก และมากที่สุดอยู่ที่ตำแหน่งหน้าผากและต้นคอด้านหลัง เนื่องจากการกดของหน้ากอกและระดับความสูงของหมอน อย่างไรก็ดีตามในอนาคตผู้วิจัยจะทำการออกแบบหน้ากอกให้ บริเวณหน้าผากมีความหลวมมากขึ้น เพื่อลดความเจ็บปวด บริเวณหน้าผากและต้นคอด้านหลัง เนื่องจากเป็นบริเวณที่ไม่มี ผลต่อการยับยั้งตัวบริเวณในฉายรังสีผู้ป่วยมะเร็งปอดมากนัก

ข้อสรุป

จากการทำวิจัยในครั้งนี้สามารถสรุปได้ว่า การรักษา ผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดด้วยการฉายรังสี การใช้อุปกรณ์ยึดตรึง ผู้ป่วยด้วยการประยัคต์หน้ากายาวให้ยึดลงมาคลุมบริเวณ ทรวงอกสามารถช่วยลดค่าความคลาดเคลื่อนและลดความ แปรปรวนของข้อมูลในการจัดทำผู้ป่วยได้เล็กน้อยเมื่อเทียบกับ การใช้ wing board และสามารถลดความเจ็บปวดบริเวณหัว ไหล่ทั้งสองข้างได้อย่างชัดเจน ทำให้ผู้ป่วยสามารถนอนอยู่นิ่ง ได้ตลอดการรักษา ทำให้ตำแหน่งการรักษาผู้ป่วยถูกต้องเป็น ไปตามแผนการรักษาที่แพทย์กำหนด

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์วลี สุริยาปีและอ.นพ. ทศนพวงศ์ นารายา ที่ช่วยขัดเกลากการศึกษาในครั้งนี้ นักรังสี การแพทย์กลุ่มงานรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยทุกท่านที่ให้ความช่วยเหลือ และ อำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูล

เอกสารอ้างอิง

1. นพ.วีรวุฒิ อิมสำราญ, นพ.อาคม ชัยวิระวัฒน์, นพ.สมชาย ธนะสิทธิชัย, นพ.ปิยวัฒน์ เลาวหุตานนท์, ดร.ศุภิพร แสงกระจ่าง. โรคมะเร็ง. การแพทย์ไทย. 2554-2557;4-5.
2. มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย. ทำความรู้จักกับโรคมะเร็งกันเถอะ. พิมพ์ครั้งที่ 1 กทม. 2552;14-5.
3. Bentel GC, Marks LB, Krishnamurthy R. Impact of cradle immobilization on setup reproducibility during external beam radiation therapy for lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;38:527-31.
4. Sutee D, Ruj S, Apinya K. Set up verification and PTV margins determination of rapid arc therapy in prostate cancer using an on-board imager. Siriraj Med. J. 2015; 67(suppl 1):S1-5.
5. Naiyanet N, Oonsiri S, Lertbutsayanukul C, Suriyapee S. Measurements of patient's setup variation in intensity-modulated radiation therapy of head and neck cancer using electronic portal imaging device. Biomed Imaging Interv J. 2007;62.
6. นีรณู ทวีบุญ, คชา ดินทุกรานนท์, สุที เดชะวงศ์สุวรรณ. การศึกษาเปรียบเทียบความคลาดเคลื่อนของตำแหน่ง isocenter ระหว่างแนวเหนือและต่อ nipple สำหรับการฉายรังสีมะเร็งบริเวณทรวงอกและช่องท้องโดยการถ่ายภาพ kV Orthogonal หรือ CBCT images at Siriraj Hospital. วารสารมะเร็งวิวัฒน์ 2018; 24:25-34.



เนื้องอกสมองชนิด Diffuse Brain stem glioma (DIPG) ในผู้ป่วยเด็ก

พญ. ชนม์นิภา นันทวิทยา

สาขา รังสีรักษาและมะเร็งวิทยา,

ฝ่าย รังสีวิทยา, โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์, สภากาชาดไทย

บทนำ

เนื้องอกบริเวณก้านสมองเป็นคำรวมของกลุ่มเนื้องอกหลายๆชนิดที่มีตำแหน่งเกิดบริเวณก้านสมอง ซึ่งส่วนมากเป็นเนื้องอกชนิดไกลิโอมา (glioma) โดยสามารถแบ่งได้เป็นสองกลุ่ม คือกลุ่มเนื้องอกก้านสมองเฉพาะจุด (focal tumors) และเนื้องอกก้านสมองชนิดแทรกซึมโดยทั่ว (diffuse infiltrating tumors) ซึ่งในแบบหลังมักพบบริเวณก้านสมองส่วนพอน (Pons) จึงมักเรียกว่า Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG) โดย DIPG เป็นเนื้องอกที่มีการพยากรณ์โรคไม่ดี ไม่สามารถผ่าตัดเอาก้อนออกทั้งหมดได้ ดังนั้นการฉายรังสีจึงเป็นการรักษาหลักที่มีบทบาทสำคัญ เพื่อบรรเทาอาการจากโรค และเพิ่มมัยฐานระยะเวลาการรอดชีวิต (median survival) อย่างไรก็ตาม ค่ามัธยฐานระยะเวลาการรอดชีวิตของเนื้องอก DIPG นั้นอยู่ที่เพียงประมาณหนึ่งปี ปัจจุบันจึงมีการศึกษาทางชีววิทยาโมเลกุลและพยาธิวิทยาของเนื้องอกชนิดนี้มากขึ้น เพื่อพัฒนาการรักษาที่มีประสิทธิภาพมากขึ้นในอนาคต

อุบัติการณ์

เนื้องอกบริเวณก้านสมอง พบได้ประมาณ 10-15% ของเนื้องอกสมองในผู้ป่วยเด็ก โดยมีหลากหลายชนิด เช่น เนื้องอกก้านสมองเฉพาะจุด และ เนื้องอกชนิดแทรกซึมก้านสมองโดยทั่ว^[1, 2] โดยเนื้องอกไกลิโอมาชนิดแทรกซึมโดยทั่วก้านสมองส่วนพอน (Diffuse Intrinsic Pontine Glioma, DIPG) พบได้ประมาณ 70-80% ของเนื้องอกบริเวณก้านสมองในเด็ก^[3, 4] โดยพบมากในกลุ่มเด็กอายุ 5-10 ปี ค่ามัธยฐานของอายุที่พบโรคนี้อยู่ที่ประมาณ 7 ปี พบได้เท่า ๆ กันในเพศชายและเพศหญิง ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มีงานวิจัยที่สามารถยืนยันได้ว่าพันธุกรรมเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดโรคนี้นี้

อาการและอาการแสดง

ผู้ป่วยโรค DIPG มักมีอาการนำก่อนมาพบแพทย์ระยะเวลาไม่นานนัก โดยทั่วไปมักไม่เกิน 6 เดือน และค่ามัธยฐานระยะเวลาที่มีอาการนำก่อนมาพบแพทย์อยู่ที่ 1 เดือน^[5] กลุ่มอาการที่มักพบใน DIPG เรียกว่า “classic triad”^[6] ได้แก่

1. ความผิดปกติของเส้นประสาทสมอง (cranial nerve, CN) ไม่ว่าจะเป็นข้างเดียว หรือสองข้าง โดยเส้นประสาทสมองที่มักพบความผิดปกติได้บ่อย ได้แก่เส้นประสาทสมองคู่ที่หก และ เจ็ด (CN VI, CN VII)
2. อาการแสดงความผิดปกติของ fiber tracts ที่ผ่านจากสมองลงมายังไขสันหลัง (long tract sign) เช่น อาการ

แสดงการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นของเซลล์ประสาทโดยอัตโนมัติ (reflex) ผิดปกติ ได้แก่ อาการแสดง Barbinski เป็นต้น

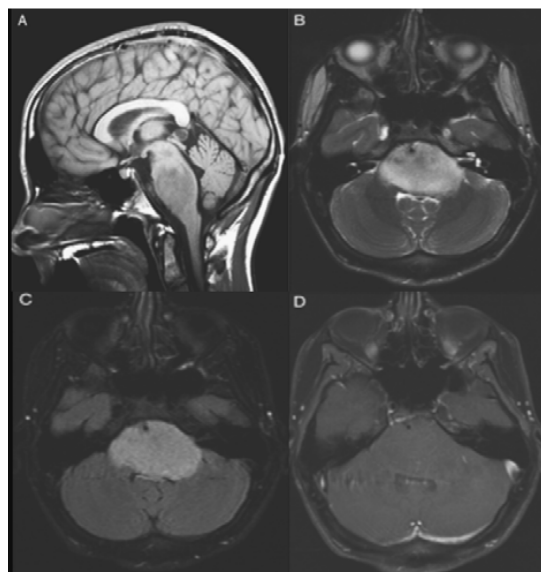
3. อาการและอาการแสดงจากความผิดปกติของสมองบริเวณ cerebellum เช่น เซ ซุนย์เสียการทรงตัว การพูดผิดปกติ

นอกเหนือจากอาการและอาการแสดงข้างต้นแล้ว ผู้ป่วยบางรายยังอาจพบอาการที่เกิดร่วมกับภาวะความดันในกะโหลกศีรษะเพิ่มมากขึ้นได้ แต่โดยทั่วไปพบได้น้อยกว่า 10%

การตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม

การตรวจภาพเอ็มอาร์ (magnetic resonance imaging, MRI) บริเวณสมอง เป็นการตรวจทางรังสีที่ดีที่สุดในการดูภาพความผิดปกติของโรค DIPG และผลการตรวจมีลักษณะจำเพาะต่อโรคนี้ ซึ่งสามารถใช้แยกโรค DIPG จากเนื้องอกบริเวณก้านสมองอื่น ๆ ได้^[7] โดยจะเห็นลักษณะความผิดปกติบริเวณก้านสมองส่วนพอน และมีการแทรกซึมทั่ว ๆ ทำให้ง้านสมองส่วนพอนมีขนาดโตขึ้น รวมถึงตัวก้อนอาจโอบล้อมเส้นเลือดแดง basilar โดยความผิดปกตินี้ จะเห็นสัญญาณความเข้มต่ำ (hypointense) ในภาพ T1 และเห็นสัญญาณความเข้มสูง (hyperintense) ในภาพ T2 (ภาพที่ 1) แม้ไม่มีการฉีดสารทึบรังสี gadolinium ก็ตาม โดยหลังการฉีดสารทึบรังสี gadolinium แล้ว ประมาณ 30-70% ของผู้ป่วยกลุ่มนี้จะพบว่าก้อนมีสัญญาณความเข้มมากขึ้น (enhancement) ในภาพ T1 ซึ่งอาจบ่งบอกว่า เป็นเนื้องอกชนิด high grade^[5] และในผู้ป่วยบางราย อาจมีความเข้มมากขึ้นภายหลังการฉีดสารทึบรังสีเพียงส่วนเล็ก ๆ ของตัวก้อน หรือเป็นวงแหวนล้อมรอบ ซึ่งอาจบ่งบอกถึงตัวก้อนมีภาวะเลือดออก หรือมีซิสต์ (cyst) ร่วมด้วย^[8, 9] โดยในกลุ่มผู้ป่วยที่อาการเข้าได้กับโรค DIPG และมีภาพเอ็มอาร์ตามที่กล่าวไปข้างต้นนั้น สามารถวินิจฉัยว่าเป็นโรค DIPG ได้โดยไม่จำเป็นต้องอาศัยการตัดชิ้นเนื้อออกตรวจ (biopsy) เพื่อยืนยัน^[10] แต่ในผู้ป่วยที่อาการและอาการแสดงมีความคล้ายคลึงกับโรค DIPG แต่ภาพเอ็มอาร์มีความแตกต่างจากที่กล่าวมาข้างต้น ควรพิจารณาถึงโรคอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น กลุ่มโรค primitive neuroectodermal tumor (PNET) และควรได้รับการตรวจผลชิ้นเนื้อเพื่อยืนยัน

นอกเหนือจากการตรวจภาพเอ็มอาร์บริเวณสมองแล้ว ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงบ่งบอกถึงการกระจายของโรคไปยังบริเวณไขสันหลัง (spinal metastasis) และ/หรือเยื่อหุ้มไขสันหลัง (leptomeningeal metastasis) ควรได้รับการตรวจภาพเอ็มอาร์บริเวณไขสันหลัง เพื่อดูว่ามีการกระจายไปยังบริเวณดังกล่าวหรือไม่ ร่วมกับการเจาะน้ำไขสันหลัง (lumbar puncture, LP) เพื่อตรวจว่าพบเซลล์มะเร็งในน้ำไขสันหลัง (cerebrospinal fluid, CSF) หรือไม่ ซึ่งภาวะนี้สามารถพบได้เพียงประมาณ 5% ของผู้ป่วย DIPG ดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องทำการตรวจในผู้ป่วยทุกราย โดยการเจาะน้ำไขสันหลังเพื่อตรวจน้ำไขสันหลังเป็นสิ่งที่ต้องระมัดระวังเนื่องจากประมาณ 10% ของผู้ป่วย DIPG พบว่ามีความดันในกะโหลกศีรษะสูง ร่วมด้วย ซึ่งการเจาะน้ำไขสันหลังในผู้ป่วยกลุ่มนี้ อาจทำให้เกิดการเคลื่อนของสมองลงมาบริเวณช่องเชื่อมระหว่างสมองและไขสันหลังได้ (brain herniation)



ภาพที่ 1: ภาพเอ็มอาร์ในผู้ป่วย DIPG; ภาพ A แสดงภาพ T1 โดยเห็นก้อนบริเวณพอนมีลักษณะ hyposignal intensity, ภาพ B แสดงภาพ T2, ภาพ C แสดงภาพ T2 FLAIR โดยทั้งภาพ B และ C จะเห็นก้อนมีลักษณะ hypersignal intensity และกดเบียด 4th ventricle, ภาพ D แสดงภาพ T1 หลังฉีด Gadolinium ซึ่งพบว่าก้อนไม่มีสัญญาณความเข้มมากขึ้น (enhancement)^[11]

การตรวจชิ้นเนื้อ และพยาธิวิทยา

เนื่องจากการวินิจฉัยหลักของโรค DIPG ในปัจจุบันสามารถทำได้ด้วยการตรวจภาพเอ็มอาร์ร่วมกับการชักประวัติและตรวจร่างกาย ดังนั้นการเจาะตรวจผลชิ้นเนื้อจึงไม่ใช่ข้อบ่งชี้สำหรับกรวินิจฉัย อย่างไรก็ตาม หากอาการ อาการแสดง การดำเนินโรค และภาพเอ็มอาร์ ไม่สอดคล้องกับที่ได้กล่าวมาข้างต้น^[12] เช่น ผู้ป่วยเริ่มอาการของโรคนานกว่า 3-6 เดือน, ตรวจไม่พบ classic triad หรือ ภาพเอ็มอาร์พบก้อนครอบคลุมน้อยกว่า 50-60% ของพอน, intensity ในภาพ T1 และ T2 ต่างกับที่ได้กล่าวมาข้างต้น หรือพบส่วนที่ยื่นออกไปด้านนอกของตัวก้อน การเจาะชิ้นเนื้อเพื่อตรวจวินิจฉัยอาจมีความจำเป็นในผู้ป่วยกลุ่มนี้^[13] เนื่องจากจะต้องวินิจฉัยแยกโรคกับเนื้องอกในสมองอื่น ๆ เช่น atypical teratoid rhabdoid tumor (ATRT), primitive neuroectodermal tumor (PNET) และโรคที่ไม่ใช่เนื้องอกอื่น ๆ ได้แก่ภาวะติดเชื้อ หรือ hemangioblastoma^[4]

การศึกษาพยาธิวิทยา พบว่าเนื้องอก DIPG ส่วนมากเป็นชนิด fibrillary astrocytoma ซึ่งมีความคล้ายคลึงกับ astrocytoma ชนิด high grade ในตำแหน่งอื่น ๆ^[6, 14] อย่างไรก็ตาม การจำแนกเกรดตาม WHO classification อย่างจำเพาะเจาะจงต่อ DIPG นั้นอาจทำได้ยาก เนื่องจากการศึกษาพบว่า DIPG สามารถพบได้ตั้งแต่ WHO เกรด 2 ถึง เกรด 4^[15-17] แต่ไม่พบ เกรด 1 ซึ่งแตกต่างกับก้อนเนื้อบริเวณก้านสมองเฉพาะจุดที่สามารถพบ WHO เกรด 1 ร่วมด้วยได้^[6] นอกจากนี้ยังพบว่ามีหลากหลายของเกรด WHO ของเนื้องอก DIPG ในผู้ป่วยรายเดียวกัน รวมถึงการตัดชิ้นเนื้อ มักทำบริเวณผิวโดยรอบของเนื้องอก ดังนั้นผลชิ้นเนื้อจึงอาจไม่สามารถอธิบายลักษณะพยาธิวิทยาของก้อนทั้งหมด โดยเฉพาะบริเวณใจกลางก้อนซึ่งเกรด WHO อาจแตกต่างกัน^[18] รวมถึงมีการศึกษาพบว่า เกรด WHO ของ โรคDIPG นั้น ไม่มีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคของผู้ป่วย หรือเปลี่ยนแปลงแนวทางการรักษาแต่อย่างใดในปัจจุบัน ดังนั้นการศึกษาในปัจจุบันที่มีการตรวจชิ้นเนื้อร่วมด้วย จึงมุ่งเน้นเกี่ยวกับความจำเพาะระดับโมเลกุลของโรค DIPG

จากการศึกษาการตรวจผลชิ้นเนื้อระดับโมเลกุลและยีนที่มีมากขึ้นในปัจจุบัน ทำให้มีความเข้าใจมากขึ้นเกี่ยวกับพยาธิวิทยาของโรค DIPG โดยพบว่า 78% ของ DIPG จะมีการกลายพันธุ์ของยีนที่ประกอบด้วยฮิสโตน (histones) โดย 60-70%

พบใน H3F3A (H3 histone, family 3A) โดยมีการแทรกโปรตีนไลซีน (lysine) ด้วยโปรตีนเมทไทโอนีน (methionine) ที่ตำแหน่ง 27 (K27M) คือ มีการกลายพันธุ์ K27M-H3 ซึ่งส่งผลตามมาทำให้ transcription ของเซลล์เพิ่มมากขึ้น โดยการกลายพันธุ์ K27M-H3 นี้ จะพบในเฉพาะเนื้องอก astrocytoma WHO เกรด II-IV^[6] และเชื่อว่าอาจมีความเกี่ยวข้องกับ TP53 และ/หรือ การกลายพันธุ์ของตัวรับ growth factor ซึ่งเกี่ยวข้องกับการพัฒนาของสมอง การบอกลักษณะของ DIPG จากการศึกษาเกี่ยวกับยาพุ่งเป้า (targeted therapy) ต่อไปในอนาคต

นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาทั้งจากภาพเอกซเรย์ และจากการชันสูตรศพ (autopsy) พบว่า ผู้ป่วย DIPG เกินครึ่งพบการกระจายของโรคไปตาม white matter tract ไปยัง สมองส่วน thalamus และ cerebellum ร่วมด้วย นอกจากนี้ ยังมีผู้ป่วยบางกลุ่มที่ตรวจพบการกระจายไปยังเยื่อหุ้มสมอง (leptomeningeal dissemination), บริเวณ subventricular, frontal horn ของ lateral ventricle ได้ ดังนั้นการฉายรังสีเฉพาะจุดเพียงอย่างเดียว อาจไม่เพียงพอในผู้ป่วยกลุ่มนี้

การรักษา

ในปัจจุบัน การรักษาหลักสำหรับโรค DIPG คือการฉายรังสี^[20] โดยการผ่าตัดยังไม่มียกเว้นในโรคนี้ เนื่องจากก้อนแทรกซึมกระจายอยู่ทั่วก้านสมอง ดังนั้นการผ่าตัดเอาก้อนเนื้อมากทั้งหมดจะทำให้เกิดความเสียหายถึงแก่ชีวิตกับผู้ป่วย จึงไม่สามารถทำได้

การรักษาเบื้องต้น

การรักษาเบื้องต้นนั้นมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อบรรเทาอาการผู้ป่วยได้แก่ การให้ยาสเตียรอยด์ (steroids) ไม่ว่าจะเป็นในรูปแบบฉีด หรือรูปแบบกิน โดยส่วนมากแล้ว การให้ยาสเตียรอยด์สามารถทำให้อาการของผู้ป่วยดีขึ้นได้ชั่วคราว สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูงร่วมด้วย อาจพิจารณาการผ่าตัดเพื่อทำ CSF shunt เพื่อบรรเทาอาการดังกล่าว

การฉายรังสี

การฉายรังสีเป็นการรักษาหลักในผู้ป่วย DIPG และถือว่าเป็นภาวะกึ่งเร่งด่วน (semi urgent) ซึ่งการฉายรังสีสามารถเพิ่มค่ามัธยฐานระยะเวลาการรอดชีวิตได้ประมาณ 3-6

เดือน^[4, 11] โดยผู้ป่วยควรได้รับการจำลองการฉายรังสีด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computed tomography simulation) และนำภาพที่ได้ไปรวม (co-registered) กับภาพเอ็มอาร์ (MRI) หรืออาจทำการจำลองการฉายรังสีทั้งเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ และภาพเอ็มอาร์ (magnetic resonance simulation) และนำภาพทั้งสองมารวมกัน สำหรับวางแผนการฉายรังสี (treatment planning) ต่อไป

บริเวณเป้าหมาย (target volume) สำหรับการฉายรังสีควรอ้างอิงจากภาพเอ็มอาร์ โดยภาพ T2-weighted MRI หรือ T2-FLAIR MRI จะเป็นภาพที่สามารถเห็นขอบเขตก้อนเป้าหมาย (gross tumor volume, GTV) สำหรับการฉายรังสีได้ดีที่สุดและเห็นภาพก้อนเป้าหมายใหญ่ที่สุด โดยเป้าหมายทางคลินิก (clinical target volume, CTV) ควรขยายจาก GTV โดยรอบประมาณ 1-2 เซนติเมตร เพื่อให้ครอบคลุมเซลล์เนื้องอกที่มีขนาดเล็กเกินที่จะแสดงให้เห็นได้ในภาพเอ็มอาร์ โดยหลังจากขยาย 1-2 เซนติเมตรแล้ว ควรลบเป้าหมายทางคลินิกส่วนที่เลยเข้าไปใน strong barrier ใกล้เคียง ได้แก่ กระดูกหรือเลย tentorium สำหรับเป้าหมายในการวางแผน (planning target volume, PTV) ควรขยายจากเป้าหมายทางคลินิกโดยรอบประมาณ 0.3-0.5 เซนติเมตร ขึ้นอยู่กับชนิดรังสีภาพนำวิถี (imaged guide radiotherapy, IGRT) ว่าสามารถบอกตำแหน่งในการฉายรังสีแต่ละครั้งได้ถูกต้องแม่นยำเพียงใด

เทคนิคในการฉายรังสีสำหรับ DIPG นั้นสามารถทำได้หลายวิธีตามความเหมาะสมของแต่ละสถาบัน ซึ่งในปัจจุบันการฉายรังสีชนิดปรับความเข้มปริมาณรังสี (intensity modulated radiotherapy, IMRT) หรือ การฉายรังสีสามมิติปรับความเข้มและหมุนรอบตัวผู้ป่วย (volumetric arc therapy, VMAT) (ภาพที่ 2) นั้น เป็นที่นิยมเพิ่มมากขึ้น อย่างไรก็ตาม การฉายรังสีสองมิติ (2D technique) และการฉายรังสีสามมิติทั่วไป (3D conformal technique) ก็เป็นการรักษาที่เหมาะสมหากสามารถลดระยะเวลาในการส่งตัวผู้ป่วย การจำลองการฉายรังสี การวางแผนการฉายรังสี และการเริ่มการฉายรังสี ของการฉายรังสีชนิด IMRT หรือ VMAT ได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยรายที่มีอาการและอาการแสดงของโรคมามากและควรได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วน สำหรับการฉายรังสีโปรตอนในผู้ป่วย DIPG นั้น ปัจจุบันยังไม่มีการวิจัยที่บ่งชี้ว่าสามารถเพิ่มอัตราการควบคุมโรค อัตราการรอดชีวิต หรือลดผลข้างเคียงในผู้ป่วยได้ เนื่องจากผู้ป่วย DIPG มีมีระยะเวลารอด

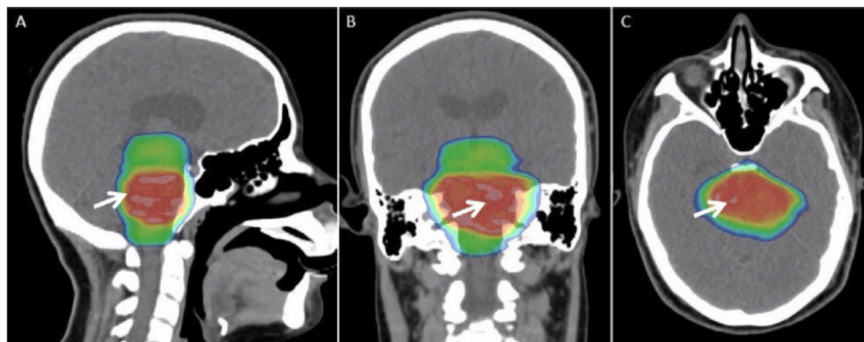
ชีวิต (median survival) สั้น ผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมีโอกาสน้อยมากที่จะได้รับผลกระทบจากผลข้างเคียงระยะยาวอันเกิดจากการฉายรังสีชนิดโฟตอน เช่น การประมวลผลความรู้ด้านระบบประสาท (neurocognitive function), ระดับสติปัญญา (Intelligent Quotient, IQ) และมะเร็งชนิดอื่น ๆ ที่อาจเกิดขึ้นจากการฉายรังสี (second primary tumor)

ปริมาณรังสีสำหรับโรค DIPG ที่เป็นมาตรฐานในปัจจุบันคือการฉายรังสีชนิดจำนวนครั้งมาตรฐาน (conventional fractionation) ปริมาณรังสี 54-55.8 Gy โดยให้ปริมาณรังสีจำนวน 1.8 Gy ต่อครั้ง และฉายรังสีทั้งหมด 30-31 ครั้ง ภายในระยะเวลาประมาณ 6 สัปดาห์ โดยปริมาณรังสีข้างต้นมักไม่ก่อให้เกิดผลข้างเคียงจากการฉายรังสีขั้นรุนแรง (grade 3-5 toxicity) ในผู้ป่วย อย่างไรก็ตาม ได้มีการศึกษาเกี่ยวกับปริมาณรังสีและจำนวนครั้งการฉายรังสีเพื่อเพิ่มอัตราการควบคุมโรค (local control) และมีระยะเวลารอดชีวิต โดยมีการศึกษาเกี่ยวกับการฉายรังสีชนิด hyperfractionated radiotherapy ในหลาย ๆ สถาบัน ดังเช่นการศึกษาระยะที่ I/II ในกลุ่มประเทศอเมริกาเหนือ^[26] โดยให้ปริมาณรังสีประมาณ 1-1.26 Gy ต่อครั้ง ฉายรังสีวันละสองครั้ง และปริมาณรังสีรวมอยู่ที่ตั้งแต่ 64.8 ถึง 78 Gy เพิ่มสูงกว่าปริมาณรังสีรวมที่ใช้เป็นมาตรฐานในปัจจุบัน อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาข้างต้น คำแนะนำระยะเวลารอดชีวิตของผู้ป่วยอยู่ที่ 10-11 เดือน ไม่มีความแตกต่างเมื่อเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีมาตรฐาน, กลุ่มที่ได้รับรังสีปริมาณ 70.2-72 Gy และกลุ่มที่ได้รับรังสีปริมาณ 75.6-78 Gy (p-value = 0.39) และยังเพิ่มผลข้างเคียงต่อผิวหนังมากขึ้นตามปริมาณรังสีที่เพิ่มขึ้น รวมถึงยังเพิ่มผลข้างเคียงอันเกิดจากการใช้ยาสเตียรอยด์เป็นระยะเวลานานขึ้น และพบว่ามีผลข้างเคียงเกี่ยวกับหลอดเลือดสมองร่วมด้วย โดยเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับปริมาณรังสี 75.6-78 Gy ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาระยะที่ III จาก Pediatric Oncology Group (POG 9239)^[27] ที่เปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีมาตรฐาน 54 Gy ปริมาณ 1.8 Gy ต่อครั้ง กับการฉายรังสีปริมาณ 70.2 Gy ปริมาณรังสี 1.17 Gy ต่อครั้ง ฉายรังสีวันละสองครั้ง ซึ่งผลการศึกษาพบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 1 และ 2 ปี ของกลุ่มที่ฉายรังสีมาตรฐานอยู่ที่ 30.9% และ 7.1% ตามลำดับ และอัตราการรอดชีวิตที่ 1 และ 2 ปี ของกลุ่มที่ฉายรังสีปริมาณ 70.2 Gy อยู่ที่ 27% และ 6.7% ตามลำดับ ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.65) นอกจากนี้ก็ยังมีการศึกษาเกี่ยวกับ

การฉายรังสีชนิด accelerated radiotherapy ในประเทศสหราชอาณาจักร โดยให้ปริมาณรังสี 48.6-50.4 Gy ปริมาณ 1.8 Gy ต่อครั้ง แต่ฉายรังสีวันละสองครั้ง โดยใช้ระยะเวลาในการฉายรังสีทั้งหมดเพียงประมาณ 3 สัปดาห์ ซึ่งสั้นกว่าระยะเวลาทั้งหมดในการฉายรังสีจำนวนครั้งมาตรฐาน โดยวัตถุประสงค์ของการศึกษานี้ หวังว่าจะสามารถลดการกลับมาของเนื้องอกได้ ซึ่งผลการศึกษาพบว่า ค่ามัธยฐานระยะเวลารอดชีวิต, อัตราการอยู่รอดที่ 1 ปี และ 2 ปี อยู่ที่ 8.5 เดือน และ 32% และ 11% ตามลำดับ ไม่มีความแตกต่างจากการฉายรังสีจำนวนครั้งมาตรฐาน อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยสามารถทนผลข้างเคียงจากการรักษาได้ดี และสามารถลดระยะเวลาการอยู่โรงพยาบาลเพื่อรับการรักษาของผู้ป่วยได้^[28]

จากการศึกษาในประเทศสหราชอาณาจักรที่ได้กล่าวไปข้างต้นนี้ จึงทำให้การรักษาที่สามารถลดระยะเวลาในการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล เช่น การฉายรังสีชนิด accelerated hypofractionated radiotherapy ได้รับความสนใจและให้ความสำคัญกันมากขึ้น เพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและครอบครัว โดยมีการศึกษาจากประเทศเนเธอร์แลนด์ เปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีชนิด hypofractionation กับ การฉายรังสีจำนวนครั้งมาตรฐาน โดยในกลุ่มการฉายรังสี hypofractionation ปริมาณรังสีที่ให้ ได้แก่ 39 Gy โดยให้ปริมาณ 3 Gy ต่อครั้ง หรือ ปริมาณรังสี 44.8 Gy ให้ปริมาณ 2.8 Gy ต่อครั้ง ภายในระยะเวลา 3-4 สัปดาห์ สำหรับกลุ่มการฉายรังสีจำนวนครั้งมาตรฐานนั้น ให้ปริมาณรังสี 54 Gy โดยให้ครั้งละ 1.8 Gy ซึ่งผลการศึกษาพบว่า อัตราการอยู่รอดที่ 6, 9, และ 12 เดือนของการฉายรังสี hypofractionation อยู่ที่ 74%, 44% และ 22% ตามลำดับ และค่ามัธยฐานระยะ

เวลารอดชีวิตของการฉายแบบ hypofractionation และการฉายรังสีจำนวนครั้งมาตรฐาน อยู่ที่ 9 และ 9.4 เดือน ตามลำดับ พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.84) รวมถึงค่ามัธยฐานระยะเวลากลับมาพัฒนาของโรค (median time to progression) ในกลุ่มที่ฉายแบบ hypofractionation และ การฉายจำนวนครั้งมาตรฐาน อยู่ที่ 5 และ 7.6 เดือน ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (p-value = 0.24)^[29] การศึกษาจากประเทศฝรั่งเศสที่พบว่า การฉายรังสี 45 Gy โดยให้ปริมาณรังสี 3 Gy ต่อครั้ง มีค่ามัธยฐานระยะเวลากลับมาพัฒนาของโรค และค่ามัธยฐานระยะเวลารอดชีวิต อยู่ที่ 5.7 เดือน และ 7.6 เดือน ซึ่งผลการรักษาเป็นที่ยอมรับได้ และไม่มีผลข้างเคียงชนิดรุนแรง ($\geq$ grade 3) จากการฉายรังสี^[30] นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาควบคุมการแบ่งกลุ่ม (randomized controlled study) ในประเทศอิตาลี ซึ่งเทียบการฉายรังสี hypofractionation ปริมาณรังสีรวม 39 Gy โดยให้ปริมาณรังสี 3 Gy ต่อครั้ง และ การฉายรังสีจำนวนครั้งมาตรฐาน 54 Gy ปริมาณรังสี 1.8 Gy ต่อครั้ง ซึ่งผลการศึกษาที่สอดคล้องกับสองการศึกษาที่ได้กล่าวไปด้านบน กล่าวคือ ค่ามัธยฐานระยะเวลารอดชีวิตในการฉาย hypofraction และ การฉายรังสีจำนวนครั้งมาตรฐาน อยู่ที่ 7.8 เดือน และ 9.5 เดือน ตามลำดับ อัตราการอยู่รอดที่หนึ่งปี อยู่ที่ $36.4 \pm 8.2\%$ และ $26.2 \pm 7.4\%$ ตามลำดับ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.59)^[31] ดังนั้น จากการศึกษาที่ได้กล่าวมาข้างต้น การฉายแบบ hypofractionation จึงอาจเป็นทางเลือกหนึ่ง ในการรักษา DIPG ซึ่งให้ผลการรักษาไม่แตกต่างกับการฉายรังสีจำนวนครั้งมาตรฐาน และยังสามารลดระยะเวลาการรักษาในโรงพยาบาลเพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิตแก่ผู้ป่วยและครอบครัวได้



ภาพที่ 2: แสดงการกระจายปริมาณรังสี (dose distribution) ในการฉายรังสีเทคนิคปรับความเข้มรังสี (IMRT) ในผู้ป่วย DIPG ในภาพมุม sagittal (A), ภาพ coronal (B), และภาพ axial (C)^[32]

โดยทั่วไป ภายหลังจากฉายรังสีครบแล้ว อาการของผู้ป่วยส่วนมากจะดีขึ้น โดยหากอาการผู้ป่วยดีขึ้น ทางทีมแพทย์สามารถลดปริมาณยาสเตียรอยด์ได้ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2-3 ของการฉายรังสี และส่วนมากสามารถหยุดยาสเตียรอยด์ได้ก่อนฉายรังสีครบ โดยผลข้างเคียงจากการฉายรังสี เช่น รอยแดงของผิวหนังบริเวณฉายรังสี มักจะดีขึ้นภายใน 1 สัปดาห์หลังฉายรังสีครบ ภาพเอ็มอาร์หลังการฉายรังสีครบประมาณ 1 เดือน มักจะแสดงให้เห็นถึงการตอบสนองต่อการรักษา โดยควรตรวจติดตามอาการและอาการแสดงของผู้ป่วย รวมถึงภาพเอ็มอาร์อย่างต่อเนื่องทุก ๆ 3-4 เดือน

ยา systemic treatment

ในปัจจุบัน การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดยังไม่มียาที่พบในผู้ป่วย DIPG [20] โดยมีหลาย ๆ การศึกษา ที่เปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว และการฉายรังสีควบคู่กับการให้ยาเคมีบำบัด และ/หรือ ยา systemic ชนิดอื่น ๆ เช่น lomustine (CCNU) และ vincristine [33], cisplatin [34] หรือ cisplatin ร่วมกับ cyclophosphamide [35], etoposide (VP-16) และ thiopeta [36], temozolamide [37], topotecan [38], thalidomide [39], carboplatin [40], methotrexate [41] เป็นต้น พบว่าการเพิ่มยาเหล่านี้ไม่ได้ช่วยเพิ่มอัตราการอยู่รอดหรืออัตราการควบคุมโรคแต่อย่างใด [4, 20] อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาเกี่ยวกับการให้ยา nimotuzumab ซึ่งเป็นแอนติบอดีต้าน epidermal growth factor receptor (EGFR) (anti-EGFR monoclonal antibody) ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดชนิด vinorelbine พร้อม ๆ กับการฉายรังสีจำนวนครั้งมาตรฐาน 54 Gy และให้ยา nimotuzumab และ vinorelbine ต่อเนื่องจนกว่าจะมีการกลับมาของโรค พบว่ามีการตอบสนองต่อการรักษาถึง 96% และสามารถยืดระยะเวลาการกลับมาของโรคได้นานถึง 8.5 เดือน รวมถึงผลข้างเคียงเป็นที่ยอมรับได้ ไม่พบผลข้างเคียงระยะสั้นในการศึกษานี้ [42] อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีจำนวนผู้ป่วยเข้าร่วมเพียง 25 คน ดังนั้นจึงจำเป็นต้องรอผลการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยจำนวนมากกว่านี้ และการศึกษาชนิดที่มีการแบ่งกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบ เพื่อยืนยันผลการศึกษา ดังนั้นการรักษามาตรฐานในปัจจุบัน จึงเป็นการฉายรังสีเพียงอย่างเดียวเป็นหลัก

จากการค้นพบการกลายพันธุ์ของยีนในโรค DIPG ที่ได้กล่าวไปข้างต้น ทำให้ปัจจุบันมีการศึกษาที่สนใจเกี่ยวกับยาพุ่งเป้ามากขึ้น เช่น ยาต้าน EGFR, PDGFRA, VEGF, mTOR,

Farnesyl transferase, Integrins และ Histone deacetylase เป็นต้น อย่างไรก็ตามปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาใดที่สามารถยืนยันได้ว่า การเพิ่มยาเหล่านี้จะสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้เมื่อเทียบกับการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาในระยะที่ 1 เกี่ยวกับการรักษาชนิดภูมิคุ้มกัน (immunotherapy) โดยมีการฉีดวัคซีนที่มีส่วนประกอบของแอนติเจนไกลโอม่า ได้แก่ EphA2, interleukin-13 receptor alpha2 (IL-13R α 2) และ survivin ในผู้ป่วยเด็กไกลโอม่าที่ได้รับการรักษามาตรฐาน ซึ่งในกลุ่มนี้มีผู้ป่วย DIPG ร่วมด้วย พบว่าผู้ป่วยสามารถทนผลข้างเคียงจากการรักษาได้ดี จึงอาจเป็นแนวทางในการศึกษาแบ่งกลุ่มระยะที่ 2, 3 ต่อไปในอนาคต [43]

การพยากรณ์โรค

ในกลุ่มเนื้องอกในสมอง และเนื้องอกก้านสมองทุกชนิด ในผู้ป่วยเด็ก พบว่าโรค DIPG มีการพยากรณ์โรคที่แย่ที่สุด [7, 44] โดยจากหลาย ๆ การศึกษาพบว่าค่ามัธยฐานระยะเวลาการรอดชีวิตอยู่ที่ประมาณ 8-14 เดือน และน้อยกว่า 10% ของผู้ป่วยที่สามารถมีชีวิตรอดได้นานเกิน 2 ปี ภายหลังจากวินิจฉัย [20, 45, 46] ผู้ป่วยประมาณ 80% พบว่ามีการตอบสนองต่อการฉายรังสีที่ดี และมีอาการดีขึ้นในช่วงการฉายรังสี และหลังการฉายรังสีครบ อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยส่วนมากจะมีการกลับมาของโรค โดยค่ามัธยฐานระยะเวลาการกลับมาพัฒนาของโรค อยู่ที่ประมาณ 5-6 เดือน [47] อย่างไรก็ตาม การพยากรณ์โรคในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 3 ปี พบว่าดีกว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 3 ปี เล็กน้อย รวมถึงผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคนานกว่า จะมีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่าผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคไม่นาน รวมถึงผู้ป่วยที่ภาพเอ็มอาร์ (MRI) พบ ring enhancement ในช่วงวินิจฉัย อาจพบว่าการพยากรณ์โรคที่แย่กว่า [48]

การรักษาเมื่อมีการกลับมาของโรค (recurrence)

อาการ อาการแสดง และภาพเอ็มอาร์ของผู้ป่วยที่มีการกลับมาของโรค (recurrence) จะมีลักษณะใกล้เคียงกับ อาการ อาการแสดง และภาพเอ็มอาร์เมื่อวินิจฉัยโรค DIPG ครั้งแรก แต่ในผู้ป่วยบางราย การตรวจภาพเอ็มอาร์อาจพบลักษณะการตายของเซลล์ภายในตัวก้อน (intraleSIONAL necrosis) หรือลักษณะ enhancement ที่เปลี่ยนแปลงไปได้ภายหลังการรักษา

เมื่อมีการกลับมาของโรคภายหลังการรักษา การให้ยา สเตียรอยด์จะสามารถช่วยลดอาการของผู้ป่วยได้ รวมถึงอาจ พิจารณาการฉายรังสีซ้ำในผู้ป่วยบางราย โดยเฉพาะกลุ่มที่มี ระยะเวลาดังแต่สิ้นสุดการรักษาจนมีการกลับมาของโรคนาน มากกว่า 6-9 เดือน โดยมีการศึกษา pilot (pilot study) พบว่า การฉายรังสี 20 Gy ปริมาณรังสีครั้งละ 2 Gy ในผู้ป่วย DIPG ที่มีการกลับมาของโรค สามารถทำให้อาการดีขึ้น^[47, 49] รวมถึง มีการศึกษาในประเทศอิตาลีเกี่ยวกับการฉายรังสีครั้งแรก 54 Gy ร่วมกับการให้ยา nimotuzumab และ vinorelbine และ มีการฉายรังสีซ้ำหลังจากมีการกลับมาของโรคเฉพาะตำแหน่ง (local relapse) ในผู้ป่วยบางราย โดยปริมาณรังสีที่ให้ซ้ำอยู่ที่ 19.8 Gy ครั้งละ 1.8 Gy พบว่าค่ามัธยฐานระยะเวลารอด ชีวิตหลังการฉายรังสีซ้ำอยู่ที่ 6 เดือน และค่ามัธยฐานระยะ

เวลารอดชีวิตรวมอยู่ที่ 16 เดือน ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีการ กลับมาของโรคแต่ไม่ได้รับการฉายรังสีซ้ำมีค่ามัธยฐานระยะ เวลารอดชีวิตรวมอยู่ที่ 12 เดือน ซึ่งมีความแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.03)^[42]

สำหรับการรักษาเมื่อมีการกลับมาของโรคด้วยยาเคมี บำบัด หรือยา systemic treatment อื่น ๆ นั้น ในปัจจุบัน พบว่าประมาณ 80% ของผู้ป่วย DIPG จะมีการกลายพันธุ์ของ histone ในยีนตามที่ได้กล่าวไปข้างต้น ดังนั้น ในปัจจุบันจึงมี การศึกษาเกี่ยวกับการรักษาที่มุ่งเน้นไปยังการกลายพันธุ์ เหล่านี้ โดยเฉพาะกลุ่มยาพุ่งเป้า ซึ่งยังต้องติดตามผลการรักษา ต่อไปในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Donaldson SS, Laningham F, Fisher PG. Advances toward an understanding of brainstem gliomas. J Clin Oncol 2006;24:1266-72.
2. Fisher PG, Breiter SN, Carson BS, Wharam MD, Williams JA, Weingart JD, et al. A clinicopathologic reappraisal of brain stem tumor classification. Identification of pilocystic astrocytoma and fibrillary astrocytoma as distinct entities. Cancer 2000;89:1569-76.
3. Warren KE. Diffuse intrinsic pontine glioma: poised for progress. Front Oncol 2012;2:205.
4. Vanan MI, Eisenstat DD. DIPG in Children - What Can We Learn from the Past? Front Oncol 2015;5:237.
5. Perez C, Brady L, Halperin E, Wazer D. Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology. 6th ed. Philadelphia, Pa: Wolters Kluwer; 2013.
6. Johung TB, Monje M. Diffuse Intrinsic Pontine Glioma: New Pathophysiological Insights and Emerging Therapeutic Targets. Curr Neuropharmacol 2017;15:88-97.
7. Barkovich AJ, Krischer J, Kun LE, Packer R, Zimmerman RA, Freeman CR, et al. Brain stem gliomas: a classification system based on magnetic resonance imaging. Pediatr Neurosurg 1990;16:73-83.
8. Poussaint TY, Kocak M, Vajapeyam S, Packer RI, Robertson RL, Geyer R, et al. MRI as a central component of clinical trials analysis in brainstem glioma: a report from the Pediatric Brain Tumor Consortium (PBTCT). Neuro Oncol 2011;13:417-27.
9. Jansen MH, Veldhuijzen van Zanten SE, Sanchez Aliaga E, Heymans MW, Warmuth-Metz M, Hargrave D, et al. Survival prediction model of children with diffuse intrinsic pontine glioma based on clinical and radiological criteria. Neuro Oncol 2015;17:160-6.
10. Albright AL, Packer RJ, Zimmerman R, Rorke LB, Boyett J, Hammond GD. Magnetic resonance scans should replace biopsies for the diagnosis of diffuse brain stem gliomas: a report from the Children's Cancer Group. Neurosurgery 1993;33:1026-9; discussion 9-30.

11. Haas-Kogan DA, Banerjee A, Poussaint TY, Kocak M, Prados MD, Geyer JR, et al. Phase II trial of tipifarnib and radiation in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine gliomas. *Neuro Oncol* 2011;13:298-306.
12. Janssens GO, Gandola L, Bolle S, Mandeville H, Ramos-Albiac M, van Beek K, et al. Survival benefit for patients with diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG) undergoing re-irradiation at first progression: A matched-cohort analysis on behalf of the SIOP-E-HGG/DIPG working group. *European Journal of Cancer* 2017;73:38-47.
13. Kieran MW. Time to rethink the unthinkable: upfront biopsy of children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG). *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:3-4.
14. Roujeau T, Machado G, Garnett MR, Miquel C, Puget S, Geoerger B, et al. Stereotactic biopsy of diffuse pontine lesions in children. *J Neurosurg* 2007;107:1-4.
15. Schumacher M, Schulte-Monting J, Stoeter P, Warmuth-Metz M, Solymosi L. Magnetic resonance imaging compared with biopsy in the diagnosis of brainstem diseases of childhood: a multicenter review. *J Neurosurg* 2007;106:111-9.
16. Grigsby PW, Garcia DM, Ghiselli R. Analysis of autopsy findings in patients treated with irradiation for thalamic and brain stem tumors. *Am J Clin Oncol* 1989;12:255-8.
17. Yoshimura J, Onda K, Tanaka R, Takahashi H. Clinicopathological study of diffuse type brainstem gliomas: analysis of 40 autopsy cases. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2003;43:375-82; discussion 82.
18. Warren KE, Killian K, Suuriniemi M, Wang Y, Quezado M, Meltzer PS. Genomic aberrations in pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas. *Neuro Oncol* 2012;14:326-32.
19. Laigle-Donadey F, Doz F, Delattre JY. Brainstem gliomas in children and adults. *Curr Opin Oncol* 2008;20:662-7.
20. Hargrave D, Bartels U, Bouffet E. Diffuse brainstem glioma in children: critical review of clinical trials. *Lancet Oncol* 2006;7:241-8.
21. Edwards MS, Wara WM, Urtasun RC, Prados M, Levin VA, Fulton D, et al. Hyperfractionated radiation therapy for brain-stem glioma: a phase I-II trial. *J Neurosurg* 1989;70:691-700.
22. Buczkowicz P, Bartels U, Bouffet E, Becher O, Hawkins C. Histopathological spectrum of paediatric diffuse intrinsic pontine glioma: diagnostic and therapeutic implications. *Acta Neuropathol* 2014;128:573-81.
23. Caretti V, Bugiani M, Freret M, Schellen P, Jansen M, van Vuurden D, et al. Subventricular spread of diffuse intrinsic pontine glioma. *Acta Neuropathol* 2014;128:605-7.
24. Mahajan A, Paulino A. *Radiation Oncology for Pediatric CNS Tumors*. Cham: Springer Nature; 2018.
25. Gunderson L, Tepper J, Bogart J. *Clinical radiation oncology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016.
26. Freeman CR. Hyperfractionated radiotherapy for diffuse intrinsic brain stem tumors in children. *Pediatr Neurosurg* 1996;24:103-10.
27. Mandell LR, Kadota R, Freeman C, Douglass EC, Fontanesi J, Cohen ME, et al. There is no role for hyperfractionated radiotherapy in the management of children with newly diagnosed diffuse intrinsic brainstem tumors: results of a Pediatric Oncology Group phase III trial comparing conventional vs. hyperfractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:959-64.

28. Lewis J, Lucraft H, Gholkar A. UKCCSG study of accelerated radiotherapy for pediatric brain stem gliomas. United Kingdom Childhood Cancer Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:925-9.
29. Janssens GO, Jansen MH, Lauwers SJ, Nowak PJ, Oldenburger FR, Bouffet E, et al. Hypofractionation vs conventional radiation therapy for newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma: a matched-cohort analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:315-20.
30. Negretti L, Bouchireb K, Levy-Piedbois C, Habrand JL, Dhermain F, Kalifa C, et al. Hypofractionated radiotherapy in the treatment of diffuse intrinsic pontine glioma in children: a single institution's experience. *J Neurooncol* 2011;104:773-7.
31. Zaghloul MS, Eldebawy E, Ahmed S, Mousa AG, Amin A, Refaat A, et al. Hypofractionated conformal radiotherapy for pediatric diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG): a randomized controlled trial. *Radiother Oncol* 2014;111:35-40.
32. Sison J, Tran H, Margol A, Tiwari N, Garcia KM, Cotter J, et al. Palliative Care Options for a Young Adult Patient with a Diffuse Intrinsic Pontine Glioma. *Cureus* 2017;9:e1580.
33. Jenkin RD, Boesel C, Ertel I, Evans A, Hittle R, Ortega J, et al. Brain-stem tumors in childhood: a prospective randomized trial of irradiation with and without adjuvant CCNU, VCR, and prednisone. A report of the Childrens Cancer Study Group. *J Neurosurg* 1987;66:227-33.
34. Freeman CR, Kepner J, Kun LE, Sanford RA, Kadota R, Mandell L, et al. A detrimental effect of a combined chemotherapy-radiotherapy approach in children with diffuse intrinsic brain stem gliomas? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:561-4.
35. Kretschmar CS, Tarbell NJ, Barnes PD, Krischer JP, Burger PC, Kun L. Pre-irradiation chemotherapy and hyperfractionated radiation therapy 66 Gy for children with brain stem tumors. A phase II study of the Pediatric Oncology Group, Protocol 8833. *Cancer* 1993;72:1404-13.
36. Dunkel IJ, Garvin JH, Jr., Goldman S, Ettinger LJ, Kaplan AM, Cairo M, et al. High dose chemotherapy with autologous bone marrow rescue for children with diffuse pontine brain stem tumors. Children's Cancer Group. *J Neurooncol* 1998;37:67-73.
37. Bailey S, Howman A, Wheatley K, Wherton D, Boota N, Pizer B, et al. Diffuse intrinsic pontine glioma treated with prolonged temozolomide and radiotherapy – Results of a United Kingdom phase II trial (CNS 2007 04). *European Journal of Cancer* 2013;49:3856-62.
38. Bernier-Chastagner V, Grill J, Doz F, Bracard S, Gentet JC, Marie-Cardine A, et al. Topotecan as a radiosensitizer in the treatment of children with malignant diffuse brainstem gliomas: results of a French Society of Paediatric Oncology Phase II Study. *Cancer* 2005;104:2792-7.
39. Turner CD, Chi S, Marcus KJ, MacDonald T, Packer RJ, Poussaint TY, et al. Phase II study of thalidomide and radiation in children with newly diagnosed brain stem gliomas and glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 2007;82:95-101.
40. Doz F, Neuenschwander S, Bouffet E, Gentet JC, Schneider P, Kalifa C, et al. Carboplatin before and during radiation therapy for the treatment of malignant brain stem tumours: a study by the Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique. *Eur J Cancer* 2002;38:815-9.

41. Frappaz D, Schell M, Thiesse P, Marec-Berard P, Mottolese C, Perol D, et al. Preradiation chemotherapy may improve survival in pediatric diffuse intrinsic brainstem gliomas: final results of BSG 98 prospective trial. *Neuro Oncol* 2008;10:599-607.
42. Massimino M, Biassoni V, Miceli R, Schiavello E, Warmuth-Metz M, Modena P, et al. Results of nimotuzumab and vinorelbine, radiation and re-irradiation for diffuse pontine glioma in childhood. *J Neurooncol* 2014;118:305-12.
43. Pollack IF, Jakacki RI, Butterfield LH, Hamilton RL, Panigrahy A, Potter DM, et al. Antigen-specific immune responses and clinical outcome after vaccination with glioma-associated antigen peptides and polyinosinic-polycytidylic acid stabilized by lysine and carboxymethylcellulose in children with newly diagnosed malignant brainstem and nonbrainstem gliomas. *J Clin Oncol* 2014;32:2050-8.
44. Grill J, Bhangoo R. Recent development in chemotherapy of paediatric brain tumours. *Curr Opin Oncol* 2007;19:612-5.
45. Jansen MH, van Vuurden DG, Vandertop WP, Kaspers GJ. Diffuse intrinsic pontine gliomas: a systematic update on clinical trials and biology. *Cancer Treat Rev* 2012;38:27-35.
46. Johnson KJ, Cullen J, Barnholtz-Sloan JS, Ostrom QT, Langer CE, Turner MC, et al. Childhood brain tumor epidemiology: a brain tumor epidemiology consortium review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:2716-36.
47. Wolff JE, Rytting ME, Vats TS, Zage PE, Ater JL, Woo S, et al. Treatment of recurrent diffuse intrinsic pontine glioma: the MD Anderson Cancer Center experience. *J Neurooncol* 2012;106:391-7.
48. Broniscer A, Laningham FH, Sanders RP, Kun LE, Ellison DW, Gajjar A. Young age may predict a better outcome for children with diffuse pontine glioma. *Cancer* 2008;113:566-72.
49. Fontanilla HP, Pinnix CC, Ketonen LM, Woo SY, Vats TS, Rytting ME, et al. Palliative reirradiation for progressive diffuse intrinsic pontine glioma. *Am J Clin Oncol* 2012;35:51-7.



การรักษามะเร็งศีรษะ และลำคอด้วยโปรตอน

Proton therapy in head and neck cancers

อ.พญ. สาริน กิจพานิชย์

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ฝ่ายรังสีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

บทนำ

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

มะเร็งบริเวณโพรงจมูกและไซนัส (Sinonasal tumors)

มะเร็งบริเวณโพรงจมูกและไซนัสมักพบบริเวณ maxillary sinus มากกว่าบริเวณโพรงจมูก และประกอบไปด้วยเซลล์ต้นกำเนิดหลายชนิด เช่น squamous cell carcinoma, minor salivary gland neoplasms โดยเฉพาะ adenoid cystic carcinoma, mucosal melanoma และ neuroendocrine carcinoma ผู้ป่วยระยะเริ่มต้นมักได้รับ

การรักษาด้วยการผ่าตัดตามด้วยการฉายรังสี ซึ่งอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ (local control) ที่ 5 ปีอยู่ที่ร้อยละ 40-60^[3, 4] แต่มีผู้ป่วยจำนวนมากเป็นระยะลุกลามเฉพาะที่ (locally advanced) และไม่สามารถทำการผ่าตัดได้ (unresectable) มะเร็งมักลุกลามไปติดต่ออวัยวะสำคัญ เช่น ตา เส้นประสาทตา (optic nerve) ก้านสมอง (brainstem) สมองส่วนหน้า (frontal lobe) และสมองส่วน temporal lobe ทำให้ไม่สามารถฉายรังสีปริมาณสูงถึง 70 เกรย์ (Gy) หรือมากกว่าไป

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

Squamous cell carcinoma

การศึกษามผลการฉายรังสีด้วยโปรตอนตามหลังการผ่าตัดทำโดยคณะผู้วิจัยจาก Massachusetts General Hospital^[15] ศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งโพรงจมูกและไซนัสระยะที่ 3-4 ชนิด squamous cell carcinoma จำนวน 54 คนที่ได้รับการรักษาด้วยโปรตอนโดยผู้ป่วยร้อยละ 63 มีระยะตัว

โรคตั้งต้น T4b, ร้อยละ 69 ของผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดก่อนการฉายรังสี แต่มีเพียงร้อยละ 33 ของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดที่แพทย์สามารถตัดก้อนออกหมด (gross total resection) ค่ามาตรฐานปริมาณรังสีคือ 72.8 เกรย์ RBE (relative biological effectiveness) ผู้ป่วยร้อยละ 74 ได้รับการฉายรังสีบริเวณต่อมน้ำเหลืองที่คอ และร้อยละ 44 ได้รับรังสีเคมีบำบัดร่วมกันภายหลังการตรวจติดตามเป็นเวลาเกือบ 7 ปี พบว่าอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่และอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีคิดเป็นร้อยละ 80 และ 47 ตามลำดับ ผู้ป่วยที่ยังสูบบุหรี่เป็นปัจจัยเสี่ยงของการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ไม่ดี ส่วนการผ่าตัดแบบตัดออกหมดและสถานะของผู้ป่วยระดับดี (Karnofsky performance status > 80) สัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตที่มากกว่า ผู้วิจัยไม่พบผลข้างเคียงระดับ 3-5 ของการมองเห็นและ/หรือระบบสมอง แม้การฉายรังสีจะมุ่งเน้นการให้ปริมาณรังสีครอบคลุมก่อนมะเร็งโดยไม่หลบเส้นประสาทตาก็ตาม

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

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

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

Mucosal melanoma

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

Adenoid cystic carcinoma

มะเร็งชนิด adenoid cystic carcinoma บริเวณศีรษะและลำคอคิดเป็นร้อยละ 10 ของมะเร็งศีรษะและลำคอทั้งหมด

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

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

Sinonasal undifferentiated carcinoma (SNUC) และ neuroendocrine neoplasm

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

การรักษาแบบผสมผสานโดยให้ยาเคมีบำบัดนำตามด้วยรังสีโปรตอนโดยไม่ต้องผ่าตัด ยังให้ผลการรักษาที่ดีใน

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

มะเร็งคอหอยหลังโพรงจมูก (Nasopharyngeal cancer)

มะเร็งคอหอยหลังโพรงจมูกมีผลการรักษาที่ดีด้วยการให้รังสีเคมีบำบัดควบคู่กัน โดยอัตราปลอดความก้าวหน้าของโรค

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

มะเร็งคอหอยหลังโพรงจมูกมีโอกาสเกิดในผู้ป่วยกลุ่มเด็กและวัยรุ่น ซึ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่น่าจะได้ประโยชน์จากการฉายรังสีโปรตอนโดยหวังลดผลข้างเคียงระยะยาว ในปัจจุบันยังไม่มี

การศึกษาเกี่ยวกับการฉายรังสีโปรตอนในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคมะเร็งคอหอยหลังโพรงจมูก มีเพียง 1 รายงานผู้ป่วย (case report) โดย Oshiro และคณะ ^[41] ซึ่งให้ยาเคมีบำบัดนำก่อนการฉายรังสีโปรตอน พบว่าไม่เกิดภาวะน้ำลายแห้งและไม่มีอาการกลับเป็นซ้ำของโรคภายหลังการติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 4 และ 6 ปีตามลำดับ

งานวิจัยเกี่ยวกับการฉายรังสีด้วยโปรตอนในโรคมะเร็งคอหอยหลังโพรงจมูกเกิดขึ้นค่อนข้างน้อย เทียบกับปริมาณงานวิจัยที่เกี่ยวกับโรคมะเร็งศีรษะและลำคออื่น ๆ ซึ่งอาจเกิดจากอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งคอหอยหลังโพรงจมูกในชาวตะวันตกค่อนข้างน้อยเทียบกับในชาวเอเชีย เพราะฉะนั้นการศึกษามากจากสถาบันและโรงพยาบาลต่าง ๆ ในทวีปเอเชียจึงมีความจำเป็น เพื่อศึกษาและพิสูจน์ประสิทธิภาพของการใช้โปรตอนในการรักษามะเร็งคอหอยหลังโพรงจมูกต่อไป

มะเร็งคอหอยส่วนปาก (Oropharyngeal cancer)

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

ภาวะกระดูกตาย (osteonecrosis, ORN)

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

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

การใส่สายให้อาหาร (feeding tube)

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

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

ภาวะน้ำลายแห้ง (xerostomia)

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

อัตราการรอดชีวิตและอัตราการควบคุมโรค

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

มะเร็งต่อมน้ำลายและมะเร็งผิวหนัง (Salivary gland and skin cancers)

มะเร็งต่อมน้ำลายและมะเร็งผิวหนังระยะลุกลามเฉพาะที่ เป็นมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอที่มีโอกาสได้รับการฉายรังสีบริเวณคอข้างเดียวหรือ unilateral neck irradiation ต่างจากมะเร็งศีรษะและลำคออื่น ๆ ที่ส่วนใหญ่ได้รับการฉายรังสีที่คอทั้ง 2 ข้าง มี 2 งานวิจัยทางรังสีคณิตศึกษาปริมาณรังสีที่อวัยวะข้างเคียงได้รับจากการฉายรังสีที่คอข้างเดียวด้วย

โปรตอนเปรียบเทียบกับโฟตอน^[50, 53] พบว่าค่าเฉลี่ยปริมาณรังสีของต่อมน้ำลายข้างกกหูฝั่งตรงข้าม (contralateral parotid gland) ต่อมน้ำลายใต้คางทั้งสองฝั่ง (ipsilateral and contralateral submandibular gland) รวมทั้งช่องปาก (oral cavity) ลดลงอย่างมีนัยยะสำคัญเมื่อวางแผนการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอน ค่าเฉลี่ยของอวัยวะอื่น ๆ และเทคนิคที่ใช้ดังสรุปในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 งานวิจัยในมะเร็งต่อมน้ำลายและมะเร็งผิวหนังบริเวณศีรษะและลำคอ

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

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

* ทุกผลการศึกษาดังแสดงในตารางแตกต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ p-value <0.05

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

Re-irradiation in head and neck cancers

การฉายรังสีในโรคมะเร็งศีรษะและลำคอระยะกำเริบเฉพาะที่ โดยเฉพาะการฉายรังสีซ้ำในผู้ป่วยที่เคยได้รับรังสีแล้ว มักทำให้เกิดผลข้างเคียงรุนแรงซึ่งทำให้เสียคุณภาพชีวิตและอาจเป็นอันตรายต่อชีวิตได้ เช่น ภาวะก้านสมองหรือเนื้อสมองตาย เนื้อเยื่อบริเวณคอหรือกระดูกตาย การบาดเจ็บต่อเส้นเลือดบริเวณคอนำไปสู่ภาวะเลือดออกปริมาณมากจากเส้นเลือดแดง หรือ carotid blowout ได้ เป็นต้น ซึ่งจากวิเคราะห์ข้อมูลแบบ systematic review ในผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีซ้ำด้วยโฟตอนจำนวน 1,554 คน ที่ได้รับปริมาณรังสีเมื่อมีการฉายรังสีซ้ำมากกว่า 40 เกรย์พบว่าอัตราการเกิด carotid blowout โดยรวมร้อยละ 2.6 แต่หากเกิดภาวะนี้แล้วจะมีอัตราการตายสูงถึงร้อยละ 76^[55] Dale และคณะรายงานอัตราการเกิด carotid blowout ภายหลังการฉายรังสีซ้ำด้วย

โปรตอนหรือคาร์บอนในผู้ป่วย 49 คน โดยผู้ป่วยร้อยละ 18 ได้รับการฉายรังสีซ้ำด้วยโปรตอน ค่ามัธยฐานปริมาณรังสีเท่ากับ 56 เกรย์ RBE พบว่าอัตราการเกิด carotid blowout อยู่ที่ร้อยละ 2.7 ที่ 1 ปี^[56] ผู้วิจัยได้เก็บข้อมูลปริมาณรังสีรวมที่เส้นเลือดแดง carotid artery ได้รับจากการฉายรังสีทุกครั้ง แต่ยังไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิด carotid blowout ซึ่งควรจะมีการศึกษาต่อไป

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

การคัดเลือกผู้ป่วยและการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิภาพ

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

ตารางที่ 2 งานวิจัยในมะเร็งศีรษะและลำคอที่ได้รับการฉายรังสีซ้ำด้วยโปรตอน

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

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

คลินิกมากมายที่สนับสนุนว่าโปรตอนลดปริมาณรังสีต่ออวัยวะข้างเคียง รวมถึงบางการศึกษาพบว่าลดผลข้างเคียงในผู้ป่วยจริง แม้จะยังไม่มีหลักฐานแน่ชัดว่าโปรตอนช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตหรือเพิ่มการควบคุมโรค แต่การใช้รังสีโฟตอนซึ่งมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงมากกว่าในกลุ่มตัวอย่างก็อาจจะเป็นการออกแบบงานวิจัยที่ไม่เหมาะสมนักตามหลักจริยธรรม และเนื่องจากการขาดแคลนหลักฐานเชิงประจักษ์จาก randomized หรือ prospective trial นี้เอง จึงมีความพยายามในการคัดเลือกผู้ป่วยที่จะได้ประโยชน์สูงสุดจากการฉายรังสีด้วยโปรตอนโดยใช้ model-based approach^[58-60] กล่าวคือทำการวางแผนการฉายรังสีด้วยโฟตอนและโปรตอนในผู้ป่วยรายเดียวกัน แล้วนำค่าที่ได้จากการวางแผนไปคำนวณด้วยสมการความน่าจะเป็นของการเกิดผลข้างเคียงจากรังสีหรือ NTCP โดยมีการกำหนดค่าความแตกต่างของการฉายรังสีทั้ง 2 แบบไว้ล่วงหน้า หากโปรตอนมีความน่าจะเป็นที่จะลดผลข้างเคียงได้มากกว่าค่าที่ตั้งไว้ก็ควรเลือกใช้โปรตอน

วิธีนี้เป็นการคัดเลือกผู้ป่วยที่จะได้ cost effectiveness จากการฉายรังสีด้วยโปรตอนซึ่งมีราคาสูงกว่าโฟตอน อย่างไรก็ตามข้อจำกัดของวิธีนี้คือสมการ NTCP สร้างขึ้นจากข้อมูลของการฉายรังสีด้วยโฟตอน และสมการยังไม่ครอบคลุมผลข้างเคียงครบทุกด้าน เช่น ไม่รวม patient reported toxicity

สรุป

การฉายรังสีด้วยโปรตอนในโรคมะเร็งศีรษะและลำคอสามารถลดปริมาณรังสีไปยังอวัยวะข้างเคียงที่สำคัญได้และสามารถลดผลข้างเคียงบางอย่างจากการฉายรังสีได้เมื่อเปรียบเทียบกับโฟตอน แต่ยังไม่มีการวิจัยที่แสดงถึงการเพิ่มอัตราการควบคุมโรคและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย เพราะฉะนั้นควรเลือกใช้การฉายรังสีโปรตอนในผู้ป่วยที่เหมาะสม และควรมีการศึกษาแบบไปข้างหน้าในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอต่อไป ซึ่งงานวิจัยแบบไปข้างหน้าที่กำลังดำเนินการอยู่ดังสรุปในตารางที่ 3

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

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

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

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

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

เอกสารอ้างอิง

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

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

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

versus radiotherapy alone in patients with stage III to IVB nasopharyngeal carcinoma from endemic regions of China. *Cancer* 2013;119:2230-8.

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

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

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



บทบาทของรังสีรักษาในเนื้องอกเต้านม ชนิด DCIS (Ductal carcinoma in Situ)

พญ.กิตติวดี ศักดิ์ศรีชัย อธิกคุณากร

สาขาวิชารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ฝ่ายรังสีวิทยา รพ.จุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

DCIS คือ เป็นภาวะที่เซลล์มีการเจริญเติบโตที่ผิดปกติแต่เซลล์มะเร็งอยู่ในท่อน้ำนมของเต้านม และไม่มีการ invasion คือไม่มี disrupt basement membrane หรือไม่ลุกลาม surrounding breast stroma โอกาสการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองน้อยมาก มักจะอยู่แต่ในเต้านม การแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองนั้นมักพบร่วมกับการพบ focus ของ invasive

ในสมัยก่อน ผู้ป่วยมักมาด้วย DCIS ที่ก้อนใหญ่ มี nipple discharge และมักมี invasive component แต่เนื่องจากปัจจุบัน ผู้ป่วยมาคัดกรองมะเร็งเต้านมมากขึ้น จึงมักพบก้อนเล็ก ส่งผลให้มี breast cancer free survival ที่ดีขึ้นมาก^[1]

การรักษาเฉพาะที่ (local treatment) คือการผ่าตัดซึ่งได้แก่ การผ่าตัดเต้านมทั้งเต้า หรือ การผ่าตัดแบบสงวนเต้านม (breast conserving surgery) ผู้ป่วยที่ผ่าตัดเต้านมทั้งเต้า มักทำในผู้ป่วยที่มีโรคค่อนข้างมากเช่นพบรอยโรคตั้งแต่ 2 quadrants ของเต้านมขึ้นไป ผู้ป่วยเหล่านี้ไม่จำเป็นต้องได้รับการฉายรังสีตามหลังการผ่าตัดยกเว้นในผู้ป่วยที่มี positive margin สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบสงวนเต้านมการฉายรังสีตามหลังถือเป็นมาตรฐานในการรักษา

ดัชนีบอกการพยากรณ์โรคและเครื่องมือต่างๆ (Prognostic index)

1. Van Nuys Prognostic Index (VPNI) เป็นวิธีการให้คะแนนเพื่อดูโอกาสของการกำเริบ โดย คะแนนคิดจาก grade, ขนาดก้อน, การมี comedo necrosis และ margin ตามตารางที่ 1 การศึกษาของ Silverstein ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบสงวนเต้านม พบว่าผู้ป่วยที่มีคะแนน 3-4 มี local recurrence free survival ที่สูงมากและไม่มีความแตกต่างระหว่างฉายรังสีหรือไม่ฉายรังสี ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีคะแนน 5-7 การฉายรังสีจะมี local recurrence free survival ที่สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับรังสีรักษาเสริม ส่วนผู้ป่วยที่มีคะแนน 8-9 นั้นมี recurrence rate มากกว่า 60% แม้จะฉายรังสี^[2]

แต่หลังจากนั้นการศึกษาของ Schouten^[3] พบว่า อายุ เป็นหนึ่งในปัจจัยของการกำเริบด้วย จึงได้มีการเพิ่มอายุเข้าไปเป็นอีกตัวแปร เรียกชื่อใหม่ว่า modified VPNI^[4] ดังตารางที่ 2 การศึกษานี้รายงานผลผู้ป่วยว่าได้ประโยชน์จากการฉายรังสีหรือไม่หลังการผ่าตัดแบบสงวนเต้านม โดยมีข้อแนะนำหลังการผ่าตัดว่าควรมีการรักษาเพิ่มเติมอย่างไร ดังตารางที่ 3 อย่างไรก็ตามมีการศึกษาออกมาเกี่ยวกับการใช้ VPNI ว่าการใช้ VPNI อย่างเดียวอาจไม่สามารถทำนายอัตราการกำเริบของ DCIS ได้เนื่องจากไม่สามารถใช้กับข้อมูลผู้ป่วยจากสถาบันอื่น^[5,6]

ตารางที่ 1 แสดง Van Nuys Prognostic Index

Predictor	score		
	1	2	3
size of tumor (mm.)	<= 15	16-40	>40
margin width (mm.)	>10	1-10	<1
Grade	non high grade, no comedo necrosis	non high grade with comedo necrosis	high grade with or with out comedo necrosis

ตารางที่ 2 แสดง modified VPNI

parameter	score 1	2	3
nuclear grade	non high nuclear grade without necrosis	non high nuclear grade with necrosis	high nuclear grade with or without necrosis
margin	>= 10 mm	1-9 mm	< 1 mm
size	<= 15 mm	16-40 mm	> 40 mm
age	>60	40-60	< 40

2. Memorial Sloan Kettering Cancer Center DCIS Nomogram ^[7]

Nomogram จาก Memorial Sloan Kettering Cancer เพื่อพยากรณ์โอกาสการกำเริบที่ 5 และ 10 ปี สามารถใช้เพื่อช่วยในการตัดสินใจในการรักษา ซึ่งปัจจัยเสี่ยงที่ใช้ใน nomogram ได้แก่ อายุ ประวัติการเป็นมะเร็งเต้านมในครอบครัว การพบเจอก่อนครั้งแรกจากการคลำได้หรือจากการตรวจแมมโมแกรม ได้รับการฉายรังสีหรือไม่ ได้รับยาต้านฮอร์โมนหรือไม่ nuclear grade, necrosis, margin, จำนวนครั้งที่ผ่าตัดและปีที่ได้รับการผ่าตัด จากภาพที่ 1 มีหลายการศึกษาที่พบว่า nomogram นี้สามารถใช้ได้จริงทั้งในผู้ป่วยคอเคเซียนและเอเชีย ^[8,9]

3. 12-gene DCIS score assay

Oncotype Dx Breast DCIS Score เป็นการใช้ multi-gene assay เป็นครั้งแรกในการประเมินความเสี่ยงของการกำเริบที่ 10 ปีทั้งการกำเริบที่เป็น DCIS หรือ invasive ซึ่งมีสองการศึกษาที่ได้นำผู้ป่วยมาใช้ ซึ่งสามารถจำแนกผู้ป่วยเป็นกลุ่มตามความเสี่ยงและการ expression ของ 12 genes ประกอบไปด้วย gene ที่เกี่ยวข้องกับมะเร็ง 7 gene และ gene อ้าอิง 5 gene ^[10,11] การศึกษาของ Alvarado ศึกษาการใช้

ตารางที่ 3 แสดงคำแนะนำหลังจากรวมคะแนนตาม Modified VPNI

score	recommend treatment
4-6	excision alone
7-9	excision with radiation
10-12	mastectomy

genomic testing กับการตัดสินใจการฉายรังสี พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงการแนะนำการฉายรังสีถึง 30% เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนและหลังทำ assay และพบว่า DCIS score เป็นปัจจัยสำคัญที่สุดในการตัดสินใจวางแผนการรักษา ^[12]

การผ่าตัดใน DCIS และ margin

การศึกษาย้อนหลังจากความร่วมมือของ the Society of Surgical Oncology, American Society for Radiation Oncology และ the American Society for Clinical Oncology ^[13] เพื่อตอบคำถามว่า ขนาด margin เท่าไรที่สามารถลดอัตราการกำเริบในเต้านมข้างที่ผ่าตัดแบบสงวนเต้านม การศึกษานี้ทำในรายงานกว่า 20 การศึกษา ผู้ป่วย



Breast Cancer Nomogram: Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) Recurrence

TEXT SIZE

In consultation with a physician, this tool can be used by patients who have had breast-conserving surgery to treat ductal carcinoma in situ (DCIS) to predict the likelihood that their breast cancer will return in the same breast that was originally treated. Patients can use this information to make decisions regarding various treatment options, such as radiation therapy and anti-estrogen therapy.

Enter Your Information

Clear

Calculate ►

Age at Diagnosis

Enter age at the time of diagnosis.

years old (25 to 90)

Family History?

Select YES if there are first- (e.g., mother or sister) or second-degree (e.g., paternal aunt or grandmother) relatives with breast cancer.

☐ YES

Presentation

Select Clinical if there was an abnormality on physical examination; select Radiologic if an abnormality was seen only on breast imaging studies (e.g., mammography).

Adjuvant Radiation Therapy?

Select YES if radiation therapy is given after breast-conserving surgery.

☐ YES

Your Results

[Learn more](#) about your results below.

Probability of Recurrence	5 Year
	10 Year

Print These Results

Make an Appointment

Call us to schedule an appointment or contact us online

[Contact Us ►](#)



ภาพที่ 1 แสดง Memorial Sloan Kettering Cancer Center DCIS Nomogram

(<http://nomograms.mskcc.org/breast/DuctalCarcinomaInSituRecurrencePage.aspx>)

7883 คน พบว่า positive margin มีความสัมพันธ์โดยตรงกับการกำเริบเฉพาะที่ และไม่สามารถลดอัตราการกำเริบได้จากการฉายรังสี สำหรับผู้ป่วยที่ผ่าตัดแล้วเป็น negative margin พบว่า negative margin มี ipsilateral breast tumor recurrence (IBRT) น้อยกว่า positive margin ประมาณครึ่งหนึ่ง (โดย positive margin คือ ink on DCIS) และผู้ป่วยที่มี margin 2 มม. มี IBRT ที่น้อยกว่าผู้ป่วยที่มี margin น้อยกว่านี้ ดังนั้นการศึกษานี้ จึงแนะนำให้ใช้ margin 2 มม. ว่าเพียงพอใน DCIS และในผู้ป่วยที่มี margin น้อยกว่า 2 มม. อาจต้องไปผ่าตัดเพิ่ม

NICE guideline ^[14] ของฝั่งยุโรปแนะนำว่าหากมี resected margin positive คือมี DCIS ที่ radial margin แนะนำให้ผ่าตัดเพิ่ม (re-excision หรือ mastectomy) แต่หาก DCIS ห่างจาก margin มากกว่า 0 มม. แต่อย่างน้อย 2 มม. ให้คุยกับผู้ป่วยเกี่ยว risk/benefit และอาจพิจารณาทางเลือกการฉายรังสีตามหลังการผ่าตัด

การฉายรังสีตามหลังการผ่าตัดแบบสงวนเต้านม

มีหลายการศึกษาที่เป็นการศึกษาแบบสุ่ม แสดงผลการศึกษาไปในแนวทางเดียวกันถึงผลประโยชน์ของการลดการ

กำเริบเฉพาะที่ด้วยการฉายรังสีตามหลังการผ่าตัดแบบสงวนเต้านม

การศึกษา NSABP B 17 ^[15] สุ่มผู้ป่วย 813 คนเป็น 2 กลุ่ม คือไม่ได้รับการฉายรังสีหลังผ่าตัด และได้รับการฉายรังสี 50 Gy 25 ครั้ง ผลการศึกษาที่ติดตามไป 15 ปี พบว่าการฉายรังสีลดการกำเริบเฉพาะที่จาก 35% เปรียบเทียบกับ 19.8% โดยลดการกำเริบเฉพาะที่ที่เกิดจาก invasive ลดลงจาก 19.6% เป็น 10.7% ($p < 0.001$) หรือลดเป็นสัดส่วน 52% ได้อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ และลดการกลับเป็นซ้ำจาก DCIS เป็นสัดส่วน 47% คือจาก 15.4% เหลือเพียง 9.0% ($p < 0.001$)

การศึกษาของ EORTC 10853 ^[16] ศึกษาในผู้ป่วย 1010 ราย แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือไม่ได้ฉายรังสี และฉายรังสี 50 Gy 25 ครั้ง ผลการศึกษาค้นคว้ากับการศึกษาของ NSABP B17 ว่าการฉายรังสีลดการกำเริบเฉพาะที่ได้โดย 4-yr local relapse free คือ 84% ในกลุ่มที่ผ่าตัดอย่างเดียวและ 91% ในกลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีด้วย ($p = 0.005$, HR 0.62) ซึ่งสัดส่วนการลดลงนั้นคล้ายกันทั้งใน invasive และ non invasive

การศึกษา SweDCIS ^[17] สุ่มผู้ป่วย 1046 คนเมื่อศึกษาไป 8 ปี พบว่าการฉายรังสีลดการกำเริบได้จาก 27% เหลือ

12% ในการศึกษานี้กลุ่มฉายรังสี มี 80% ฉายรังสี 50 Gy ใน 25 ครั้ง และ 13% ปริมาณรังสีคือ 48 Gy ใน 20 ครั้ง

Meta- analysis จาก Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group ^[18] เก็บข้อมูลจากการศึกษาแบบสุ่ม 4 การศึกษาที่ทำการศึกษาก่อนปี 1995 ซึ่งเปรียบเทียบผู้ป่วยสองกลุ่ม กลุ่มที่ไม่ได้ฉายรังสีและได้ฉายรังสีตามหลังการผ่าตัดแบบสงวนเต้านม ผู้ป่วยทั้งหมด 3729 คน พบว่าการฉายรังสีเสริมสามารถลดโอกาสการกำเริบของเต้านมข้างเดิมที่ 10 ปี (10-year risk of any ipsilateral breast events) 15.2% จาก 28.1% เหลือ 12.9% โดยที่ไม่ขึ้นกับอายุ การฉายรังสีด้านฮอริโมน margin, grade, comedonecrosis, ขนาดก้อน อย่างไรก็ตาม การฉายรังสีไม่มีผลในเรื่องอัตราการตายจากโรคมะเร็งเต้านม หรืออัตราการตายจากสาเหตุอื่นๆ

การฉายรังสีแบบ hypofractionated irradiation

เริ่มต้นจากการมี randomized controlled trial ในผู้ป่วยที่ผ่าตัดแบบสงวนเต้านมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ^[19-22] ซึ่งผลการศึกษาไม่มีความแตกต่างกันของอัตราการกำเริบเฉพาะที่และเรื่องความสวยงามหรือผลข้างเคียงจากการฉายรังสี จึงเริ่มมีการนำมาใช้ในผู้ป่วย DCIS โดยมีผลการศึกษาแบบย้อนหลังเป็นส่วนใหญ่ ได้แก่ การศึกษาจาก Ciervide ^[23] ศึกษาในผู้ป่วย DCIS 145 คน ติดตามไป 5 ปี ใช้การฉายรังสี 42-48 Gy ใน 15 ครั้ง พบว่าการกำเริบเฉพาะที่เท่ากับ 4%, การศึกษา Hathout ^[24] ศึกษาในผู้ป่วย 440 คน ใช้ปริมาณรังสีคือ 42.7 Gy ใน 16 ครั้งและตามด้วย boost 10 Gy ใน 4 ครั้ง พบอัตรา

การกำเริบเฉพาะที่ 3% โดย 30% ของผู้ป่วยที่มีการกำเริบนั้นเป็นแบบ invasive, การศึกษาของ Williamson ^[25] ศึกษาในผู้ป่วย 266 คน ติดตามไป 3.76 ปี การศึกษานี้มีผู้ป่วย 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่ม 50 Gy ใน 25 ครั้ง กลุ่ม 42.4 Gy ใน 16 ครั้ง และกลุ่ม 40 Gy ใน 16 ครั้งและตามด้วย boost 12.5 Gy ผลการศึกษาพบว่าอัตราการกำเริบไม่แตกต่างกันไม่ว่าจะเป็นการฉายรังสีแบบ conventional หรือ hypofraction คือ 7% vs 6%, การศึกษาของ Lalani ^[26] ศึกษาในผู้ป่วย 1609 คน ติดตามไป 9.2 ปี มีผู้ป่วย 2 กลุ่มคือ 50 Gy ใน 25 ครั้ง และ 42.4 Gy ใน 16 ครั้ง พบว่า local free survival rate ไม่แตกต่างกันคือ 86% เปรียบเทียบกับ 89% ข้อมูลสรุปการศึกษาแสดงในตารางที่ 4

การศึกษาแบบ randomized trial คือ RTOG 9804 ^[27] ซึ่งทำการศึกษาผู้ป่วย low risk DCIS คือ univocal < 2.5 ซม. เป็น low หรือ intermediate nuclear grade และมี margin มากกว่า 3 มม. ทำการสุ่มแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ ไม่ฉายรังสีภายหลังการผ่าตัดแบบสงวนเต้านม และฉายรังสีในกลุ่มฉายรังสีนั้นมีผู้ป่วย 2 กลุ่มคือ ใช้ปริมาณรังสี 50-50.4 Gy ใน 25-28 ครั้ง และ 42.5 Gy ใน 16 ครั้ง ผลการศึกษานี้พบว่า การฉายรังสีสามารถลดการกำเริบของโรคได้

American Society For Radiation Oncology (ASTRO) ได้ออกแนวทางเวชปฏิบัติ ปี 2018 กล่าวว่า การฉายรังสีในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบสงวนเต้านมสามารถใช้ hypofractionation ได้ทั้งผู้ป่วย DCIS และ invasive ^[28]

ตารางที่ 4 แสดงการศึกษาการใช้ Hypofractionation ใน DCIS ^[23-26]

ผู้วิจัย	จำนวนผู้ป่วย	ระยะเวลาติดตาม (ปี)	Fractionation (Gy/fractions)	IBTR(%)
Ciervide ^[23]	145	5	42/15 40.5/15 + SIB 7.5/15	4.1% (no invasive)
Hathout ^[24]	440	4.4	42.7/16 + SeQ 10/4	3% (30% invasive)
Williamson ^[25]	266	3.76	50/25 42.4/16 40/16 + 12.5 boost	6% 7%
Lalani ^[26]	1609	9.2	50/25 42.4/16	LFS 86% 89%

คำย่อ: IBTR : ipsilateral breast tumor recurrence

LFS : local recurrence-free survival

การฉายรังสีแบบ partial breast irradiation

หลักการและเหตุผลของการฉายรังสีแบบ partial breast เนื่องจากส่วนใหญ่การกำเริบเฉพาะที่ของโรคนั้น มักเกิดที่ตำแหน่งเดิม การฉายรังสีแบบ partial breast นอกจากจะลดจำนวนครั้งของการฉายรังสีแล้ว ยังลดผลข้างเคียงของรังสีไปยังอวัยวะข้างเคียงด้วย วิธีการนี้เริ่มใช้ใน invasive เช่นเดียวกัน จากผลการศึกษาในตารางที่ 5 ซึ่งประกอบไปด้วยหลายเทคนิค^[29-35] โดย ASTRO guideline ปี 2009^[36] ได้จัดให้ DCIS อยู่ในกลุ่ม cautionary แต่ได้เปลี่ยนเป็นกลุ่ม suitable ใน guideline ปี 2017 โดยจะต้องมีเกณฑ์ดังต่อไปนี้ทุกข้อได้แก่ เป็น DCIS ที่ screen-detected, low หรือ intermediate nuclear grade, ขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2.5 ซม. และ margin ตั้งแต่ 3 มม.ขึ้นไป^[37]

การศึกษา RAPID^[34] ศึกษาในผู้ป่วย 2135 คนอายุ 40 ปีขึ้นไป เป็น DCIS หรือ invasive ที่ขนาดไม่เกิน 3 ซม. และ negative margin แบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่มคือ กลุ่มฉายรังสี

whole breast โดยมีทั้ง conventional และ hypofraction regimen และอีกกลุ่มคือฉายรังสี partial breast แบบ external beam ใช้ปริมาณรังสี 38.5 Gy ใน 10 ครั้ง ผลการศึกษาพบว่าไม่มีผลข้างเคียง grade3 และพบว่าการฉายรังสีแบบ partial breast ให้ผล cosmesis ที่ 3 ปีแย่กว่าการฉายทั้งเต้าจากการประเมินของแพทย์ผู้รักษา พยาบาลและผู้ป่วย

อีกการศึกษาคือ NSABP B 39^[33] ศึกษาในผู้ป่วยที่เป็น DCIS และ invasive ก้อนไม่เกิน 3 ซม. แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มได้แก่ whole breast (50-50.4 Gy ใน 25-28 ครั้ง) และตามด้วย boost ถึง 60-66.6 Gy และอีกกลุ่มคือ partial breast โดยใช้รังสีรักษาหลายเทคนิคคือ multi-catheter brachytherapy หรือ balloon catheter 34 Gy (3.4Gy/F), external beam 38.5Gy (3.85 Gy/F) เมื่อติดตามผู้ป่วยไป 41 เดือนพบว่าไม่มีความแตกต่างในเรื่องผลข้างเคียงระหว่างกลุ่มที่ฉาย whole breast กับกลุ่ม partial breast

ตารางที่ 5 แสดงการศึกษาของ partial breast irradiation หลากหลายเทคนิค^[29-35]

การศึกษา	ชนิดของ APBI	จำนวนผู้ป่วย (คน)	ระยะเวลาติดตาม (ปี)	อัตราการกำเริบเฉพาะที่	ผลแทรกซ้อน/ความสวยงาม
William Beaumont ^[29]	interstitial	199	10	12yr LR 3.8% WBI vs 5% APBI	
GEC ESTRO ^[30]	interstitial	1184	6.5	5yr LR 0.9 WBI vs 1.4% APBI	reduced breast pain in APBI
RTOG 9517 ^[31]	interstitial	99	6	5yr LR 3-6%	66% excellent cosmesis, 13% grade 3 skin toxicity
Mammosite registry ^[32]	mammosite interstitial	1449	5	5yr LR 3.8%	91% excellent/good cosmesis
NSABP B 39 ^[33]	external beam	1367	3		3% grade 3 fibrosis
RAPID ^[34]	external beam	2135	3		increase adverse cosmesis in APBI
RTOG 0319 ^[35]	external beam	520	5	5yr IBTR 1.5%	reduced acute and chronic toxicity with APBI, improved cosmesis with APBI

APBI : accelerated partial breast irradiation

LR : local recurrence

IBTR : ipsilateral breast tumor recurrence

การฉายรังสีเพิ่มบริเวณ tumor bed (tumor bed boost)

มีหลายการศึกษาที่เป็น retrospective ที่ศึกษาประโยชน์ของการ boost ว่าได้ประโยชน์สำหรับการลดการกำเริบเฉพาะที่หรือไม่ จากตารางที่ 6 จะเห็นได้ว่ามีทั้งการศึกษาที่รายงานผลว่า boost ได้และไม่ได้ประโยชน์ เมื่อดูในรายละเอียดของแต่ละการศึกษาพบว่า ในการศึกษาที่ boost ได้ประโยชน์นั้น ลักษณะของผู้ป่วยอาจมีส่วนเกี่ยวข้อง เช่น การศึกษา Omlin^[38] ผู้ป่วยในการศึกษานี้มีอายุน้อยกว่า 45 ปี แบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่มคือ กลุ่มไม่ได้รังสีหลังการผ่าตัด กลุ่ม

ฉายรังสีไม่มี boost และกลุ่มฉายรังสีมี boost ผลการศึกษาสรุปได้ว่าการฉายรังสีช่วยลด local relapse ได้ โดยการ boost จะลด local relapse ได้มากขึ้น อีกการศึกษาของ Monteau^[40] ซึ่งศึกษาผู้ป่วย DCIS และมี margin closed หรือ positive เปรียบเทียบการฉายรังสีและ boost ซึ่งมีผู้ป่วย 71% เปรียบเทียบกับการผ่าตัดอีกครั้งซึ่งมีผู้ป่วย 29% ผลการศึกษาพบว่า 7-yr locoregional failure rate ทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันและให้ความเห็นว่าผู้ป่วยที่มี close/positive margin แนะนำให้ฉายรังสีและ boost เพื่อเพิ่ม local control

ตารางที่ 6 แสดงการศึกษาการให้ tumor bed boost ใน DCIS^[38-45]

ผู้วิจัย	จำนวนผู้ป่วย (คน)	ระยะเวลาติดตาม (ปี)	การฉายรังสีสามารถลด IBRT ได้หรือไม่
Omlin ^[38]	316	6	ใช่
Jiveiliouk ^[39]	107	4	ไม่ใช่
Monteau ^[40]	208	7.4	ใช่
Wai ^[41]	482	9.3	ไม่ใช่
Meattini ^[42]	389	7.7	ใช่
Rakovitch ^[43]	1895	10	ไม่ใช่
Kim ^[44]	728	6.7	ไม่ใช่
Cutuli ^[45]	819	7.5	ไม่ใช่

IBRT : ipsilateral breast tumor recurrence

การศึกษาย้อนหลังของ Moran^[46] รวบรวมผู้ป่วย 4131 คน ระหว่างปี 1980 - 2010 ศึกษาความสำคัญของ boost พบว่า boost ช่วยลด ipsilateral breast tumor recurrence (IBRT) ได้อย่างมีนัยยะสำคัญ (HR 0.73, 95% CI 0.57-0.94, p=0.01) และ ipsilateral breast tumor recurrence - free survival ได้อย่างมีนัยยะสำคัญ ใน multivariable analysis พบว่า boost ยังคงลด IBRT ได้อย่างมีนัยยะสำคัญ โดยไม่ขึ้นกับอายุและการได้ tamoxifen

Guideline ล่าสุดของ ASTRO 2018^[28] แนะนำให้ boost ใน DCIS ดังต่อไปนี้ คืออายุน้อยกว่า 50 ปี หรือ high grade หรือ มี close/positive margin โดย close margin คือน้อยกว่า 2 มม. และผู้ป่วยที่ไม่จำเป็นต้อง boost คือ DCIS ที่อายุมากกว่า 50 ปี และมีข้อบ่งชี้ที่ทุกข้อต่อไปนี้คือ screen detected, ขนาดก้อนไม่เกิน 2.5 ซม., low-intermediate

nuclear grade และผ่าตัดมี margin มากกว่า 3 มม. ผู้ป่วยที่ไม่ได้อยู่ในเงื่อนไขดังกล่าว ควรต้องมีการปรึกษากันระหว่างแพทย์ผู้รักษาและผู้ป่วย

ขณะนี้มีการศึกษาที่กำลังทำอยู่คือ การศึกษา BONBIS^[47] เป็นการศึกษาแบบสุ่มระหว่างกลุ่มที่ได้รับการฉายรังสี whole breast 50Gy กับอีกกลุ่มคือ whole breast และ boost 16 Gy โดยต้องการผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการ 1950 คน primary endpoint คือ local relapse free survival อีกการศึกษา คือ Trans Tasman Radiation Oncology Group (TROG) 0701^[48] เป็นการศึกษาที่สุ่มผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่ม whole breast 50Gy, กลุ่ม 50Gy + boost 16Gy, whole breast 42.5Gy และ whole breast 42.5Gy+boost 10 Gy primary endpoint คือ time to local recurrence

การตรวจวัดการฉายรังสี

การศึกษา ECOG 5194 ^[49] มีผู้ป่วยสองกลุ่ม กลุ่มแรกคือผู้ป่วย 541 คนที่เป็น low-intermediate grade ขนาดไม่เกิน 2.5 ซม. และกลุ่มที่สอง 104 คน high grade ขนาดไม่เกิน 1 ซม. เพื่อศึกษาโอกาสการกำเริบที่ข้างเดิม ที่ 12 ปี (12-yr risk of ipsilateral breast event) ของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบสงวนเต้านมและไม่ได้ฉายรังสีเสริม เมื่อติดตามไป 12 ปีพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มแรก มี 12-yr risk 14.4% และกลุ่มที่สอง 24.6% ผลการศึกษาสรุปว่าผู้ป่วย DCIS แม้ว่าจะมีลักษณะ favorable ก็ยังมีอัตราการกำเริบเพิ่มมากขึ้นตามระยะเวลาที่ติดตามไป ดังนั้นแพทย์และผู้ป่วยต้องมีการปรึกษาร่วมกันว่าสามารถยอมรับโอกาสการกำเริบได้มากน้อยแค่ไหนถ้าไม่ฉายรังสีตามหลังการผ่าตัด

Wong ^[50] ศึกษาผู้ป่วย 158 คน low - intermediate nuclear grade ขนาดไม่เกิน 2.5 ซม. margin มากกว่า 1 มม. ได้รับการผ่าตัดแบบสงวนเต้านมและไม่ได้รับการฉายรังสีติดตามไป 11 ปี พบว่ามี 13% มีการกลับเป็นซ้ำใน 8 ปี ในจำนวนนั้น 68% เป็นการกำเริบที่เป็น DCIS และ 32% เป็น invasive โดย 74% เกิดที่ quadrant เดิม อัตราการกำเริบเฉลี่ยต่อผู้ป่วยที่ 1.9%

การศึกษา RTOG 9804 ^[27] ผู้ป่วย 636 คนซึ่งเป็น DCIS ขนาดน้อยกว่า 2.5 ซม. พบได้จากการตรวจแมมโมแกรม หลัง

ผ่าตัดแบบสงวนเต้านมมี margin มากกว่า 3 มม. สุ่มผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่มคือกลุ่มฉายรังสีและไม่ได้ฉายรังสีตามหลัง ติดตามไป 7 ปี พบว่าการกำเริบเฉพาะที่คือ 0.9% ในกลุ่มผู้ป่วยฉายรังสีและ 6.7% ในกลุ่มที่ไม่ได้ฉายรังสี ผลข้างเคียงแบบ acute ระดับ 1,2 เกิดขึ้น 30% และ 70% ในกลุ่มที่ไม่ได้ฉายเปรียบเทียบกับการฉายรังสี และผลข้างเคียงระดับ 3,4 เกิดที่ 4% ในกลุ่มที่ไม่ได้ฉายกับ 4.2% ในกลุ่มที่ฉายรังสี ข้อสรุปของการศึกษานี้คือ ผู้ป่วย DCIS ที่เป็น good risk มีอัตราการกำเริบที่ต่ำในกลุ่มที่ไม่ได้ฉายรังสี อย่างไรก็ตามการฉายรังสีตามหลังนั้นก็ให้ประโยชน์ลดการกำเริบเฉพาะที่ได้อย่างมีนัยสำคัญจริง และควรมีการติดตามต่อไปนานขึ้นเพื่อดูอัตราการกำเริบเฉพาะที่

สรุป

การฉายรังสีตามหลังการผ่าตัดสงวนเต้านมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะ DCIS ยังเป็นสิ่งที่จำเป็นเพื่อช่วยเพิ่มอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ ปัจจุบันยังไม่แนะนำให้งดเว้นการฉายรังสีตามหลังแม้ว่าจะเป็นกลุ่ม favorable risk เช่น low-intermediate grade, ขนาดน้อยกว่า 2.5 ซม. และ margin มากกว่า 3 มม. แต่มีทางเลือกมากขึ้นโดยแพทย์รังสีรักษาสามารถฉายรังสีแบบ partial breast irradiation หรือการฉายรังสีทั้งเต้านมแบบ hypofractionation สำหรับการ boost tumor bed ยังจำเป็นต้องรอผลจากการศึกษา BONBIS และ TROG 0701

เอกสารอ้างอิง

1. Silverstein MJ. Current management of noninvasive (in situ) breast cancer. Adv Surg.2000;34:17.
2. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, Waisman JR, Lewinsky BS, Colburn WJ, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. Cancer.1996;77:2267-74.
3. Van der Velden AP, Peeters PH, Koot VC, Hennipman A, et al. Local recurrences after conservative treatment of ductal carcinoma-in-situ of the breast without radiotherapy: the effect of age. Ann Surg Oncol. 2006;13:990-8.
4. Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. Am J Surg. 2003;186:337-43.
5. MacAusland SG, Hepel JT, Chong FK, Galper SL, Gass JS, Ruthazer R, et al. An attempt to independently verify the utility of the Van Nuys Prognostic Index for ductal carcinoma in situ. Cancer. 2007;110:2648-53.
6. Boland GP, Chan KC, Knox WF, Roberts SA, Bundred NJ, et al. Value of the Van Nuys Prognostic Index in prediction of recurrence of ductal carcinoma in situ after breast - conserving surgery. Br J Surg. 2003 ;90:426-32.

7. Rudloff U, Jacks LM, Goldberg JI, Wynveen CA, Brogi E, Patil S, et al. Nomogram for predicting the risk of local recurrence after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol.* 2010;28:3762-9.
8. Sweldens C, Peeters S, van Limbergen E, Janssen H, Laenen A, Patil S, et al. Local relapse after breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ: a European single-center experience and external validation of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center DCIS nomogram. *Cancer J.* 2014;20:1-7.
9. Wang F, Li H, Tan PH, Chua ET, Yeo RM, Lim FL, et al. Validation of a nomogram in the prediction of local recurrence risks after conserving surgery for Asian women with ductal carcinoma in situ of the breast. *Clin Oncol.* 2014;26:684-91.
10. Solin LJ, Gray R, Baehner FL, Butler SM, Hughes LL, Yoshizawa C, et al. A multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105:701-10.
11. Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, Baehner FL, Saskin R, Butler SM, et al. A population-based validation study of the DCIS Score predicting recurrence risk in individuals treated by breast-conserving surgery alone. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;152:389-98.
12. Alvarado M, Carter DL, Guenther JM, Hagans J, Lei RY, Leonard CE, et al. The impact of genomic testing on the recommendation for radiation therapy in patients with ductal carcinoma in situ: A prospective clinical utility assessment of the 12-gene DCIS score™ result. *J Surg Oncol.* 2015;111:935-40.
13. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris JR, et al. Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology–American Society of Clinical Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma in situ. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:3801-10.
14. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management: NICE guideline [NG101]: July 2018
15. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:478-88.
16. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, Peterse JL, Delledonne V, Rouanet P, et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. *Lancet.* 2000;355:528-33.
17. Holmberg L, Garmo H, Granstrand B, Ringberg A, Arnesson LG, Sandelin K, et al. Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol.* 2008;26:1247-52.
18. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2010;2010:162-77.
19. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2010;362:513-20.
20. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bentzen SM, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet.* 2008 Mar 29;371:1098-107.
21. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2008;9:331-41.

22. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2006;7:467-71.
23. Ciervide R, Dhage S, Guth A, Shapiro RL, Axelrod DM, Roses DF, et al. Five year outcome of 145 patients with ductal carcinoma in situ (DCIS) after accelerated breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83:e159-64.
24. Hathout L, Hijal T, Théberge V, Fortin B, Vulpe H, Hogue JC, et al. Hypofractionated radiation therapy for breast ductal carcinoma in situ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87:1058-63.
25. Williamson D, Dinniwell R, Fung S, Pintilie M, Done SJ, Fyles AW, et al. Local control with conventional and hypofractionated adjuvant radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in-situ. *Radiother Oncol.* 2010;95:317-20.
26. Lalani N, Paszat L, Sutradhar R, Thiruchelvam D, Nofech-Mozes S, Hanna W, et al. Long-term outcomes of hypofractionation versus conventional radiation therapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;90:1017-24.
27. McCormick B, Winter K, Hudis C, Kuerer HM, Rakovitch E, Smith BL, et al. RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. *J Clin Oncol.* 2015;33:709-15.
28. Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R, Freedman G, Haffty B, Hahn C, et al. Radiation therapy for the whole breast: executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2018;8:145-52.
29. Antonucci JV, Wallace M, Goldstein NS, Kestin L, Chen P, Benitez P, et al. Differences in patterns of failure in patients treated with accelerated partial breast irradiation versus whole-breast irradiation: a matched-pair analysis with 10-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74:447-52.
30. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2016;387:229-38.
31. Arthur DW, Winter K, Kuske RR, Bolton J, Rabinovitch R, White J, et al. A Phase II trial of brachytherapy alone after lumpectomy for select breast cancer: tumor control and survival outcomes of RTOG 95-17. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72:467-73.
32. Shah C, Badiyan S, Wilkinson JB, Vicini F, Beitsch P, Keisch M, et al. Treatment efficacy with accelerated partial breast irradiation (APBI): final analysis of the American Society of Breast Surgeons MammoSite® breast brachytherapy registry trial. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:3279-85.
33. Julian TB, Costantino JP, Vicini FA, White JR, Winter KA, Arthur DW, et al. Early toxicity results with 3-D conformal external beam therapy (CEBT) from the NSABP B-39/RTOG 0413 accelerated partial breast irradiation (APBI) trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:S7.
34. Olivetto IA, Whelan TJ, Parpia S, Kim DH, Berrang T, Truong PT, et al. Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: a randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy. *J Clin Oncol.* 2013;31:4038-45.
35. Rabinovitch R, Moughan J, Vicini F, Pass H, Wong J, Chafe S, et al. Long-term update of NRG Oncology RTOG 0319: a phase 1 and 2 trial to evaluate 3-dimensional conformal radiation therapy confined to the region of the lumpectomy cavity for stage I and II breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;96:1054-9.

36. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, Haffty BG, Hahn CA, Hardenbergh PH, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74:987-1001.
37. Correa C, Harris EE, Leonardi MC, Smith BD, Taghian AG, Thompson AM, et al. Accelerated partial breast irradiation: executive summary for the update of an ASTRO evidence-based consensus statement. *Pract Radiat Oncol.* 2017;7:73-9.
38. Omlin A, Amichetti M, Azria D, Cole BF, Fournier P, Poortmans P, et al. Boost radiotherapy in young women with ductal carcinoma in situ: a multicentre, retrospective study of the Rare Cancer Network. *The Lancet Oncol.* 2006;7:652-6.
39. Jivelouk I, Corn B, Inbar M, Merimsky O, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast in Israeli women treated by breast-conserving surgery followed by radiation therapy. *Oncology.* 2009;76:30-5.
40. Monteau A, Sigal-Zafrani B, Kirova YM, Fouchotte V, Bollet MA, Vincent-Salomon A, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast with close or focally involved margins following breast-conserving surgery: treatment with reexcision or radiotherapy with increased dosage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75:1021-8.
41. Wai ES, Lesperance ML, Alexander CS, Truong PT, Culp M, Moccia P, et al. Effect of radiotherapy boost and hypofractionation on outcomes in ductal carcinoma in situ. *Cancer.* 2011;117:54-62.
42. Meattini I, Livi L, Franceschini D, Saieva C, Meacci F, Marrazzo L, et al. Role of radiotherapy boost in women with ductal carcinoma in situ: a single-center experience in a series of 389 patients. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39:613-8.
43. Rakovitch E, Narod SA, Nofech-Moses S, Hanna W, Thiruchelvam D, Saskin R, et al. Impact of boost radiation in the treatment of ductal carcinoma in situ: a population-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86:491-7.
44. Kim JH, Choi DH, Park W, Do Ahn S, Kim SS, Ha SW, et al. Influence of boost radiotherapy in patients with ductal carcinoma in situ breast cancer: a multicenter, retrospective study in Korea (KROG 11-04). *Breast Cancer Res Treat.* 2014;146:341-5.
45. Cutuli B, Wiezzane N, Palumbo I, Barbieri P, Guenzi M, Huscher A, et al. Breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: impact of boost and tamoxifen on local recurrences. *Cancer Radiother.* 2016;20:292-8.
46. Moran MS, Zhao Y, Ma S, Kirova Y, Fourquet A, Chen P, et al. Association of radiotherapy boost for ductal carcinoma in situ with local control after whole-breast radiotherapy. *JAMA Oncol.* 2017;3:1060-8.
47. <http://www.australiancancertrials.gov.au/search-clinical-trials/search-results/clinical-trials-details.aspx?TrialID=81971&ds=1>
48. <https://www.trog.com.au/TROG-0701-DCIS>
49. Solin LJ, Gray R, Hughes LL, Wood WC, Lowen MA, Badve SS, et al. Surgical excision without radiation for ductal carcinoma in situ of the breast: 12-year results from the ECOG-ACRIN E5194 study. *J Clin Oncol.* 2015;33:3938-44.
50. Wong JS, Chen YH, Gadd MA, Gelman R, Lester SC, Schnitt SJ, et al. Eight-year update of a prospective study of wide excision alone for small low-or intermediate-grade ductal carcinoma in situ (DCIS). *Breast Cancer Res Treat.* 2014;143:343-50.



Proton therapy in hepatocellular carcinoma

บทบาทของการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอน ในโรคมะเร็งตับปฐมภูมิ

พญ. ดร. ณปภัช อมรวิเชษฐ์

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา

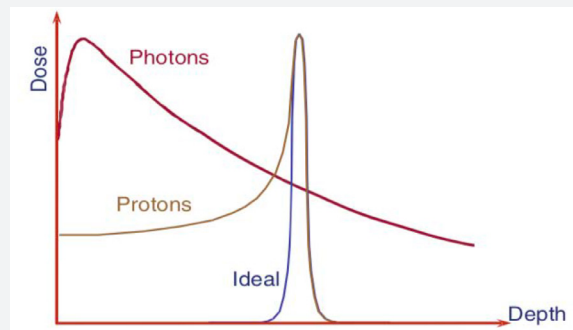
ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทนำ

ในอดีตการฉายรังสีไปยังรอยโรคในตับด้วยโฟตอน (photon) หรือ รังสีเอกซ์ (X-rays) นั้น ยังมีบทบาทน้อย เนื่องจากไม่สามารถให้ปริมาณรังสีที่สูงพอที่จะควบคุมโรค เพราะถูกจำกัดด้วยปริมาณรังสีที่เนื้อตับปกติข้างเคียงจะได้รับ ซึ่งทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิด radiation-induced liver disease (RILD) โดยเฉพาะในผู้ป่วยมะเร็งตับปฐมภูมิ ซึ่งมีการทำงานของตับที่ไม่ปกติ เนื่องจากโรคตับแข็งที่มักพบเป็นโรคพื้นฐานเดิม

เมื่อเทคนิคของการฉายรังสีด้วยโฟตอน (photon) มีการพัฒนามากขึ้น ทำให้สามารถให้รังสีปริมาณสูงไปยังรอยโรค ในขณะที่ลดปริมาณรังสีไปยังอวัยวะปกติข้างเคียง เทคนิคเหล่านี้ ได้แก่ intensity modulated radiotherapy (IMRT), volumetric modulated arc therapy (VMAT) หรือ stereotactic body radiotherapy (SBRT) เป็นต้น ทำให้การฉายรังสีด้วยโฟตอนไปยังตับนั้นมียาบทบาทมากขึ้นในการรักษามะเร็งตับปฐมภูมิและ มะเร็งแพร่กระจายไปยังตับ ^[1]

การฉายรังสีด้วยรังสีอนุภาคโปรตอน (particle beam therapy, PBT) นั้น มีข้อดีที่เหนือกว่า การฉายรังสีด้วยโฟตอนเนื่องจากคุณสมบัติจำเพาะทางฟิสิกส์ด้านการกระจายรังสี (dosimetry) ที่ให้ปริมาณรังสีที่ต่ำเมื่อเข้าสู่ตัวกลาง และปล่อยพลังงานสูงเมื่อถึงความลึกหนึ่ง (Bragg-peak) ดังภาพที่ 1 นอกจากนั้นรังสีอนุภาคยังมี penumbra ที่แคบกว่ารังสีโฟตอน เหล่านี้เป็นข้อสนับสนุนในการใช้รังสีอนุภาคในการรักษารอยโรคในตับ เนื่องจาก สามารถให้ปริมาณรังสีสูงมากพอที่จะควบคุมโรคเฉพาะที่และให้ปริมาณรังสีที่น้อยมาก ไปยังตับปกติใกล้เคียง ซึ่งจะทำให้สามารถควบคุมโรคในตับได้ ในขณะที่ลดความเสี่ยงต่อการเกิด RILD ^[2]



ภาพที่ 1 คุณสมบัติทางฟิสิกส์ด้านการกระจายรังสีของอนุภาคโปรตอนเมื่อเทียบกับโฟตอน Adapted from Rath AK. Particle Radiotherapy: An introduction. In: Rath AK, Sahoo N, editors. Particle radiotherapy: Springer India; 2016. p. 2.

การเลือกผู้ป่วยเพื่อรับการรักษาด้วยรังสีอนุภาค ใบเสนอ (Indication, patient selection)

การเลือกผู้ป่วยมะเร็งระดับที่จะรับการรักษาด้วยรังสีอนุภาคโปรตอนนั้น ใช้หลักการใกล้เคียงกับการเลือกผู้ป่วยเพื่อรับการรักษาด้วยรังสีโฟตอน แบ่งเป็นการพิจารณาปัจจัย 2 กลุ่มใหญ่ ๆ คือ ปัจจัยเกี่ยวกับตัวโรค (disease-specific factors) และปัจจัยที่จำกัดด้านการทำงานของตับปกติ (liver function-specific factors)

จากการศึกษาในระยะที่ 2 (phase II study) เกี่ยวกับผลการรักษาของรังสีอนุภาคโปรตอน เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมการศึกษา (Inclusion criteria) นั้น ประกอบด้วย

1. เป็นผู้ป่วยมะเร็งระดับปฐมภูมิ ชนิด hepatocellular carcinoma ที่วินิจฉัยจากชิ้นเนื้อ (histologic diagnosis) หรือจากภาพทางรังสีวินิจฉัย (imaging diagnosis)
2. ยังไม่มีการแพร่กระจายของโรคออกนอกตับ
3. Liver cirrhosis with Child-Turcotte-Pugh class A หรือ B
4. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0-2
5. จำนวน รอยโรค (lesion) น้อยกว่า 3 ก้อน
6. ไม่สามารถรักษาได้ด้วยการผ่าตัด (resection) หรือ ด้วยการปลูกถ่ายตับ (liver transplant)

และการพิจารณาเลือกการรักษานั้นยังต้องพิจารณาปัจจัยอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น ขนาดของก้อน ที่ตั้งของก้อน ใกล้กับ porta hepatis หรือ อวัยวะปกติในทางเดินอาหาร หรือการรักษาอื่นที่สามารถทำได้ เช่น thermoablation หรือ transarterial chemoembolization (TACE) ซึ่งอาจจะพิจารณา เป็นทางเลือกของการรักษา หรือเป็นการรักษา ร่วมกัน^[3]

ปัจจัยทางเทคนิคที่เกี่ยวข้องที่ต้องพิจารณาในการใช้ PBT ในการรักษามะเร็งตับปฐมภูมิ

PBT มีคุณสมบัติจำเพาะทางด้านฟิสิกส์ คุณสมบัติที่สำคัญที่ต้องพิจารณาในการใช้ PBT ที่อาจจะส่งผลให้เกิดความคลาดเคลื่อน (uncertainty) คือ ความไม่สม่ำเสมอของตัวกลาง (heterogeneity) ของความหนาแน่นของอิเล็กตรอน (electron density) ในร่างกาย ระหว่างทางที่อนุภาคโปรตอน

วิ่งผ่าน เช่น ลำไส้และเนื้อเยื่อ มีอิทธิพลต่อการกระจายรังสีของอนุภาคโปรตอนมากกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับอิทธิพลต่อการกระจายรังสีของโฟตอน การฉายรังสีที่ตับด้วยอนุภาคโปรตอนมีข้อควรระวัง คือ การเคลื่อนไหวของตับตามการหายใจ กายวิภาคของตับที่อยู่ใกล้รอยต่อระหว่างกระบังลมและปอด หรือ ใกล้กับลำไส้ เป็นต้น

การควบคุมความไม่แน่นอนอันเกิดจากการเคลื่อนไหวของตับนั้น สามารถทำได้หลายวิธี ได้แก่

- Respiratory gating
- Abdominal compression
- Breath hold

การตรวจสอบตำแหน่งก่อนฉายรังสีก็มีความสำคัญมากเช่นกัน เทคนิคที่ใช้ในใกล้เคียงกับ เทคนิคการฉายรังสีด้วยเทคนิคฉายรังสีร่วมพิกัด (stereotactic body radiotherapy, SBRT) ซึ่งต้องการความแม่นยำมากเช่นกัน^[4]

เนื่องจาก PBT นั้นคุณภาพของภาพ (imaging) ที่ใช้ในการคำนวณนั้น การได้ค่า electron density ที่ถูกต้องแม่นยำนั้นมีความสำคัญมาก อย่างไรก็ตามในบางกรณีอาจมีความคลาดเคลื่อนของภาพที่ใช้ในการคำนวณ (imaging uncertainty) และความคลาดเคลื่อนทางพิกัด (geometric uncertainty) ซึ่งในปัจจุบัน โปรแกรมวางแผนการฉายรังสีที่มี อัลกอริทึมจำเพาะที่เรียกว่า Robust optimization สามารถช่วยลดและเฉลี่ยผลที่เกิดจาก uncertainty เหล่านี้ได้^[5]

หลักฐานทางการแพทย์เกี่ยวกับผลการรักษาของการใช้ PBT ในการรักษามะเร็งตับปฐมภูมิ

รายงานทางการแพทย์เกี่ยวกับการใช้ PBT ในการรักษามะเร็งตับปฐมภูมิในช่วงแรก เกิดขึ้นที่ประเทศญี่ปุ่น ในปี ค.ศ. 1983-1990 Tsujii และคณะ^[6, 7] ได้รายงานผลการใช้ PBT ในผู้ป่วยมะเร็งตับปฐมภูมิที่ไม่สามารถผ่าตัดได้จำนวน 16 คน โดยให้ PBT ปริมาณ 66-96.8 gray equivalent (GyE) เฉลี่ย 86.7 Gy พบว่า อัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี (2-year survival rates) ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับ Child-Pugh (CP) A และ B เท่ากับ 68 % และใน CP C เท่ากับ 18 % จากการศึกษาครั้งนี้ผู้วิจัยจึงสรุปว่า การใช้ PBT เพื่อให้รังสีปริมาณสูงไปยังก้อนในตับที่เล็กกว่า 10 เซนติเมตรในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับ CP A และ B นั้น เป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพ ในการศึกษาต่อ ๆ มาโดย Chiba และคณะ^[8] ทำการศึกษาแบบ

retrospective จากผู้ป่วยมะเร็งระดับปฐมภูมิ ช่วงระหว่างปี ค.ศ. 1985-1998 จำนวน 162 คน พบว่า มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี (5-year survival rate) และ อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 5 ปี (5-year local control rate) เท่ากับ 23.5 % และ 87 % ตามลำดับ

การใช้ PBT ในการรักษามะเร็งปฐมภูมิของตับ เริ่มมีการใช้ และรายงานผลการศึกษามากขึ้น ส่วนใหญ่มาจากประเทศทางเอเชียตะวันออก และสหรัฐอเมริกา เนื่องจากมีความชุกของโรคสูงและมีประสบการณ์ในการใช้ PBT เป็นระยะเวลานาน ดังแสดงในตารางที่ 1^[9-15]

ตารางที่ 1 Selected studies in PBT in hepatocellular carcinoma

Study	Patients (n)	CP	Tumor size (cm)	RT regimen (GyE/fractions)	Local control	Progression-free survival	Overall survival
Mizumoto et al. (2008)	53	A: 87% B: 11% C: 2%	1-13 Median= 4.3	72.6/22 (80.5 Gy EQD2 ₁₀)	2-yr 94% 3-yr 86%	2-yr 38% 3-yr 25%	2-yr 57% 3-yr 45%
Fukumitsu et al. (2009)	51	A: 80% B: 20%	0.8-9.3 Median= 2.8	66.0/10 (91.3 Gy EQD2 ₁₀)	3-yr 95% 5-yr 88%	N/A	3-yr 49% 5-yr 39%
Nakayama et al. (2009)	318	A: 74% B: 20% C: 2%	N/A	66.0/10 (91.3 Gy EQD2 ₁₀) 72.6/22 (80.5 Gy EQD2 ₁₀) 77.0/35 (78.3 Gy EQD2 ₁₀)	N/A	N/A	3-yr 65% 5-yr 45%
Nakayama et al. (2011)	47	A: 75% B: 19% C: 6%	N/A	72.6/22 (80.5 Gy EQD2 ₁₀) 77.0/35 (78.3 Gy EQD2 ₁₀)	3-yr 88% 4-yr 88%	1-yr 66% 3-yr 40% 4-yr 17%	3-yr 50% 4-yr 34%
Bush et al. (2011)	76	A: 29% B: 47% C 24%	Mean 5.5	63.0/15 (74.6 Gy EQD2 ₁₀)	3-yr 70%	N/A	Median 36 mo
Kim et al. (2015)	27	A: 89% B: 11%	≤ 5: 81% >5: 19%	60.0/20 (65.0 Gy EQD2 ₁₀) 66.0/22 (71.5 Gy EQD2 ₁₀) 72.0/24 (78.0 Gy EQD2 ₁₀)	3-yr 80% 5-yr 64%	3-yr 17% 5-yr 0	3-yr 56% 5-yr 42%
Hong et al. (2016)	44	A: 73% B: 20% N/A: 7%	Median 5.0	Median 58.05/15 (67.1 Gy EQD2 ₁₀) Range, 15.1-67.5/15	2-yr 95%	1-yr 56% 2-yr 40%	1-yr 77% 2-yr 63%

การศึกษาจาก Tsukuba ประเทศญี่ปุ่น⁽⁹⁻¹²⁾ ใช้ dose-fractionation 3 แบบตามตำแหน่งของก้อนในตับ โดยพิจารณาระยะห่างจาก porta hepatis และ อวัยวะในทางเดินอาหาร

- 1) ก้อนที่อยู่ห่างจาก porta hepatis และอวัยวะในทางเดินอาหารมากกว่า 2 เซนติเมตร ให้ 66 GyE ใน 10 fractions
- 2) ก้อนที่อยู่ใกล้อวัยวะในทางเดินอาหารน้อยกว่า 2 เซนติเมตร ให้ 77 GyE ใน 35 fractions
- 3) ก้อนที่อยู่ใกล้ porta hepatis น้อยกว่า 2 เซนติเมตร ให้ 72.6 GyE ใน 22 fractions

ซึ่งด้วยปริมาณรังสีดังกล่าว อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 3 ปี (3-year local control rates) อยู่ระหว่าง 88-95% ซึ่งไม่แตกต่างกันในทั้ง 3 กลุ่ม และอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปี (3-year overall survival rates) อยู่ระหว่าง 45-65%

การศึกษาจาก Loma Linda ประเทศสหรัฐอเมริกา⁽¹³⁾ ในผู้ป่วย 76 คน ที่ให้ PBT ปริมาณรังสี 63.0 GyE ใน 15 fractions พบว่า อัตราการรอดชีวิตโดยปลอดการกำเริบที่ 3 ปี (3-year progression-free survival rates) ในกลุ่มที่เข้าได้ตาม Milan criteria for liver transplant^[16] เท่ากับ 60% และในกลุ่มนี้มีผู้ป่วย 18 คนที่ได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับ (Liver transplant) ซึ่งในกลุ่มนี้มี อัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปี (3-year survival rate) เท่ากับ 70% ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ปลูกถ่ายตับ อัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปี (3-year survival rate) เท่ากับ 10%

และการศึกษาจากสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ประเทศเกาหลี⁽¹⁴⁾ ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับการเพิ่มปริมาณรังสีและผลต่อการควบคุมโรค โดยให้ dose-fractionation 3 แบบ คือ 60 GyE ใน 20 fractions, 66 GyE ใน 22 fractions และ 70 GyE ใน 24 fractions พบว่าอัตราการยุบหมดของรอยโรค (complete response rates) เท่ากับ 62.5%, 57.1% และ 100% ตามปริมาณรังสีที่เพิ่มขึ้น อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 3 ปี

(3-year local control rates) เท่ากับ 79.9% และในกลุ่มที่ รอยโรคยุบหมดนั้นมีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ สูงกว่ากลุ่ม ที่รอยโรคยุบไม่หมด อย่างมีนัยยะสำคัญ (90% VS 40%, $P = 0.003$) ผู้วิจัยได้ข้อสรุปเพิ่มเติมจากการศึกษานี้ว่า ควรให้ ปริมาณรังสี 2 Gy equivalent dose (EQD2) มากกว่า 78 Gy จึงจะให้ผลการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ดีกว่า

การศึกษาทั้งหมดข้างต้น เป็นการศึกษาเฉพาะผลการ รักษาจาก PBT เท่านั้นโดยไม่ได้ทำการเปรียบเทียบกับ การรักษาอื่น ๆ มีการศึกษาหนึ่งจาก Loma Linda ประเทศ สหรัฐอเมริกา^[17] ซึ่งทำการศึกษาเปรียบเทียบแบบสุ่ม (randomized trial) ระหว่าง TACE กับ PBT รายงานผลการ ศึกษาเบื้องต้น พบว่า ผู้ป่วย 69 คนที่เข้าได้กับ Milan หรือ San Francisco criteria for liver transplant^[18] ผู้ป่วย 36 คนได้รับการรักษาด้วย TACE และ ผู้ป่วย 33 คนได้รับการ รักษาด้วย PBT 70.2 GyE ใน 15 fractions (EQD2₁₀ 85.9 Gy) จากการวิเคราะห์ผลการศึกษาเบื้องต้น (interim analysis) พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี (2-year overall survival rate) ในผู้ป่วยรวมทั้ง 2 กลุ่ม เท่ากับ 59% ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม มัธยฐานการรอดชีวิต (median survival) เท่ากับ 30 เดือน (95% confidence interval 20.7-39.3 months) และพบว่าไม่มีแนวโน้มที่ กลุ่ม PBT จะมีอัตราการ ควบคุมโรคเฉพาะที่ที่สูงกว่า (2-year local tumor control) 88% เทียบกับ 45% ($P=.06$) อัตราการรอดชีวิตโดยปลอดการ กำเริบที่ 2 ปีที่สูงกว่า (2-year progression-free survival) 48% เทียบกับ 31% ($P=.06$)

ปัจจัยพยากรณ์โรค (prognostic factors) ที่พบจากการ ศึกษาเหล่านี้ ได้แก่ CP score, Milan criteria, การรักษาต่อ ด้วยการปลูกถ่ายตับ และปริมาณรังสีที่ได้รับที่สูงกว่า 78 Gy EQD2₁₀ เป็นต้น

และจากหลักฐานทางการแพทย์เหล่านี้ ทำให้ในปี ค.ศ. 2017 American Society of Radiation Oncology (ASTRO) ได้ประกาศ Proton Beam Therapy Model Policy^[19] ซึ่ง กำหนดให้โรคมะเร็งตับปฐมภูมิ อยู่ในกลุ่มโรคกลุ่มที่ 1 ซึ่งมี ข้อมูลทางการแพทย์รองรับเพียงพอ ถึงความจำเป็น ขอบ่งใช้ และประสิทธิภาพของการรักษา

การใช้ PBT ในกลุ่มผู้ป่วยจำเพาะ

ถึงแม้ว่าการศึกษาที่กล่าวมาข้างต้น ได้แสดงให้เห็นถึง ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ PBT แต่ในผู้ป่วยบาง กลุ่มซึ่งไม่ได้รวมอยู่ในการศึกษาข้างต้น เช่น ผู้ป่วยที่มี portal

vein thrombosis ซึ่งมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี, กลุ่มผู้ป่วยที่ ก่อนมีขนาดใหญ่, ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีซ้ำ เป็นต้น

ในกลุ่มผู้ป่วยที่รอยโรคลุกลามเข้าไปในเส้นเลือดนั้น จัด เป็นกลุ่มที่มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี และ มีทางเลือกในการ รักษาจำกัด และมีมัธยฐานการรอดชีวิตอยู่ระหว่าง 2-3 เดือน^[20] การใช้ PBT ในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการรายงานผลจากศึกษาจาก Tsukuba ประเทศญี่ปุ่น^[21] ผู้ป่วย 12 คนที่มี tumor thrombus ในแขนงหลักของ portal vein ขนาดของก้อน ระหว่าง 4-11 เซนติเมตร ปริมาณรังสีที่ให้ 50-72 GyE ใน 10-22 fractions ไปยังก้อน และ tumor thrombus ผลการ ศึกษาพบว่า progression-free survival rates เท่ากับ 67% ที่ 2 ปี และ 24% ที่ 5 ปี ค่ามัธยฐานของ progression-free survival เท่ากับ 2.3 ปี การศึกษาต่อมาจากสถาบันเดิม^[22] ใน ผู้ป่วย 35 คนโดยให้ปริมาณรังสีสูงขึ้นเป็น 72.6 GyE ใน 22 fractions ไปยังไปยังก้อน และ tumor thrombus ในกลุ่ม การศึกษานี้ ขนาดก้อนอยู่ระหว่าง 2.5-13 เซนติเมตร อัตรา การรอดชีวิตที่ 2 และ 5 ปี เท่ากับ (overall survival rates at 2 and 5 years) เท่ากับ 48% and 21% ตามลำดับ และ มัธยฐานการรอดชีวิต เท่ากับ 22 เดือน ช่วงระหว่าง 2-88 เดือน อัตราการปลอดการกำเริบเฉพาะที่ ที่ 2 และ 5 ปี (local progression-free survival rates) เท่ากับ 46% และ 20% ตามลำดับ การศึกษาจากสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ประเทศ เกาหลี^[23, 24] ในกลุ่มผู้ป่วยที่มี portal vein thrombosis พบ ว่ามัธยฐานการรอดชีวิต (median overall survival) เท่ากับ 34.4 เดือน อัตราการปลอดการกำเริบเฉพาะที่ ที่ 2 ปีและ อัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี เท่ากับ 88% และ 51% ตามลำดับ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับปริมาณรังสีมากกว่า 80 Gy EQD2₁₀ จะมี การตอบสนองของ tumor thrombus ที่ดีกว่าและมีแนวโน้ม ที่จะมียอัตราการรอดชีวิตที่สูงกว่า

กลุ่มผู้ป่วยที่ก้อนมีขนาดใหญ่กว่า 10 เซนติเมตร มีการ พยากรณ์โรคที่ไม่ดี^[25] อัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปีเท่ากับ 23%และที่ 3 ปี น้อยกว่า 10% รายงานผลจากศึกษาจาก Tsukuba ประเทศญี่ปุ่น^[26] ผู้ป่วยจำนวน 22 คนที่มีขนาดก้อน ใหญ่กว่า 10 เซนติเมตร ตั้งแต่ 10-11 เซนติเมตร มัธยฐาน 11 เซนติเมตร ปริมาตร target volume ตั้งแต่ 335-1398 ลูกบาศก์เซนติเมตร (cm³) มัธยฐาน 567 cm³ มัธยฐานปริมาณ รังสี 72.6 GyE ใน 22 fractions ตั้งแต่ 47.3-89.1 GyE ใน 10-35 fractions อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ (local control rates) ที่ 2 ปี 87% และอัตราการรอดชีวิตที่ 1 และ 2 ปีเท่ากับ 64% และ 36% สูงกว่าการศึกษาที่รักษาด้วยวิธี อื่น

การฉายรังสีซ้ำที่รอยโรคที่ตื้นนั้น เป็นประเด็นที่ค่อนข้างท้าทายเนื่องจาก ความจำกัดด้านความทนทานต่อรังสีของตับ และ อวัยวะในระบบทางเดินอาหารใกล้เคียง ด้วยคุณสมบัติจำเพาะทางด้านการกระจายรังสีของ PBT ทำให้ การฉายรังสีซ้ำที่ตับโดยไม่เกิด ผลข้างเคียงรุนแรงนั้น มีความเป็นไปได้มากขึ้น รายงานผลจากศึกษาจาก Tsukuba ประเทศญี่ปุ่น^[27] มีผู้ป่วย 27 คน และ 68 รอยโรค ได้รับการฉายรังสีด้วย PBT มากกว่า 2 รอบ ค่ามัธยฐานของระยะเวลาระหว่างการฉายรังสีรอบที่ 1 และรอบที่ 2 เท่ากับ 24.5 เดือน (3.3-79.8 เดือน) ปริมาณรังสีที่ใช้ในการรังสีซ้ำ 66 GyE ใน 16 fractions อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีตั้งแต่การฉายรังสีครั้งแรก เท่ากับ 55.6% และมีระยะฐานการรอดชีวิต เท่ากับ 62.2 เดือน อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ ที่ 5 ปี เท่ากับ 87.8% การศึกษาต่อมาจากสถาบันเดิม^[28] พบว่า ค่ามัธยฐาน ของปริมาณรังสี ในการฉายครั้งที่ 1, 2, 3 และ 4 เท่ากับ 71.0, 70.0, 70.0, และ 69.3 GyE ตามลำดับ ไม่มีผลข้างเคียงที่รุนแรงหรือ RILD และมีระยะฐานการรอดชีวิต จากการฉายครั้งแรก เท่ากับ 61 เดือน อัตราการรอดชีวิตที่ 2 และ 5 ปี เท่ากับ 87.5% (95%CI: 80.2-94.8%) และ 49.4% (95%CI: 37.6-61.2%) ค่าเฉลี่ยของปริมาณรังสีไปยังตับ (mean liver dose) ระหว่าง 5.4 ถึง 66.5 GyE (เฉลี่ย: 24.23 GyE) สรุปได้ว่าการฉายรังสีซ้ำด้วย PBT นั้นมีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัย

Dose specification

การตอบสนองของก้อนนั้น มีความแปรผันตรงกับปริมาณรังสีที่ได้รับ จากการศึกษาที่กล่าวมาข้างต้น พบว่า เมื่อให้ปริมาณรังสีที่มากกว่า 78-80 Gy EQD2₁₀ จะให้ผลการควบคุมโรคได้ดีกว่าและ อาจจะเพิ่มอัตราการรอดชีวิตด้วย

ตัวอย่าง dose-fractionation จาก Tsukuba university ประเทศญี่ปุ่นซึ่งเป็นสถาบันที่มีประสบการณ์ยาวนานและมีการรายงานการศึกษามากที่สุด

- 1) ก้อนที่อยู่ห่างจาก porta hepatis และอวัยวะปกติในทางเดินอาหารมากกว่า 2 เซนติเมตร ให้ 66 GyE ใน 10 fractions (91.3 Gy EQD2₁₀)
- 2) ก้อนที่อยู่ใกล้อวัยวะปกติในทางเดินอาหารน้อยกว่า 2 เซนติเมตร ให้ 77 GyE ใน 35 fractions (80.5 Gy EQD2₁₀)
- 3) ก้อนที่อยู่ใกล้ porta hepatis น้อยกว่า 2 เซนติเมตร ให้ 72.6 GyE ใน 22 fractions (78.3 Gy EQD2₁₀)

ผลข้างเคียงจาก PBT (Acute and late toxicity)

ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นได้หลังจาก PBT แบ่งตามอวัยวะ คือ

- ตับ อาจจะเกิด RILD หรือ CP score ที่แย่งจาก การศึกษาข้างต้นพบว่า มีโอกาสเกิดมากกว่าในผู้ป่วยที่ค่าการทำงานของตับพื้นฐานไม่ดี ทั้งนี้ พบเพียง 4% ที่มี CP score เพิ่มขึ้นหลังจากได้ PBT
- ทางเดินอาหาร อัตราการเกิดผลข้างเคียง Grade 2 ขึ้นไป อยู่ระหว่าง 1-7% จากการศึกษาข้างต้น และ 8.5% เมื่อ ก้อนอยู่ใกล้กับอวัยวะปกติในทางเดินอาหาร
- ผนังช่องอก (chest wall) Yeung *et al*^[29] ศึกษาผู้ป่วย 39 คน พบว่าในการฉายรังสี 15 ครั้ง พบว่า chest wall pain grade 2 ขึ้นไป เมื่อค่า V47 >20 cm³, V50 >17 cm³, และ V58 >8 cm³ ของ chest wall มีความสัมพันธ์กับอัตราการเกิด chest wall pain ที่สูงขึ้น

Future direction

หลักฐานทางการแพทย์ดังกล่าวมาเป็นเทคนิค PBT ที่ยังไม่ซับซ้อนมากนัก ปัจจุบัน เทคนิคของ PBT นั้นมีการพัฒนาไปมาก เช่น pencil beam scanning, intensity modulated proton therapy, หรือ เทคนิคของ treatment planning system เช่น robust optimization, dose repainting เพื่อช่วยลด uncertainty หรือเทคนิคการฉายรังสีเคลื่อนไหวตาม การหายใจ เหล่านี้ อาจจะช่วยทำให้ผลการรักษาที่ดีขึ้น ซึ่ง คงจะต้องรอผลการศึกษาต่อไป

การใช้ PBT ร่วมกับการรักษาอื่น ๆ อาจจะช่วยในการควบคุมโรคและ เพิ่มอัตราการรอดชีวิต ซึ่งมีหลายการศึกษาที่กำลังดำเนินการศึกษาอยู่เช่นกัน

และสุดท้ายปัจจัยทางด้าน biology ไม่ว่าจะเป็น relative biological equivalent (RBE) ซึ่งอาจจะนำมาช่วย ในการ optimization หรือ gene-associated personalized medicine ที่เกี่ยวข้องกับ radiosensitivity อาจใช้เป็นปัจจัย ในการเลือกผู้ป่วยสำหรับการรักษา และผลของ PBT ต่อ immune system และความเป็นไปได้ของการใช้ PBT ร่วมกับ immunotherapy ก็ยังเป็นหัวข้อที่เป็นที่น่าสนใจและต้อง ยังรอผลการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Westerly DC, Goodman KA. External Beam Radiation Therapy 9 for Liver Tumors: Simulation, Treatment Planning, and Advanced Delivery Techniques. In: Meyer J, Schefter T, editors. Radiation Therapy for Liver tumors. 1 ed: Springer International Publishing; 2017. p. 91-106.
2. Rath AK. Particle Radiotherapy: An introduction. In: Rath AK, Sahoo N, editors. Particle radiotherapy: Springer India; 2016. p. 1-6.
3. Knecht M, Wroe A, Yang GY. Particle Radiation Therapy for Liver Tumors: Simulation and Treatment Planning. In: Meyer J, Schefter T, editors. Radiation Therapy for Liver tumors. 1 ed: Springer International Publishing; 2017. p. 107-19.
4. อมรวิเชษฐ์ ฌ. บทบาทของการฉายรังสีร่วมพิภักในการรักษามะเร็งแพร่กระจายไปตับ. In: เลิศนุษยานุกูล ช, editor. มะเร็งวิวัฒน์ 2561. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์ เอส.ออฟเซ็ทกราฟฟิคดีไซน์; 2018. p. 14-26.
5. Gabrel V, Murat C, Thiele A. Recent advances in robust optimization: An overview. European Journal of Operational Research 2014;235:471-83.
6. Tsujii H, Tsuji H, Inada T, Maruhashi A, Hayakawa Y, Takada Y, et al. Clinical results of fractionated proton therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;25:49-60.
7. Matsuzaki Y, Osuga T, Saito Y, Chuganji Y, Tanaka N, Shoda J, et al. A new, effective, and safe therapeutic option using proton irradiation for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 1994;106:1032-41.
8. 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.
9. Mizumoto M, Tokuyue K, Sugahara S, Nakayama H, Fukumitsu N, Ohara K, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to the porta hepatis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;71:462-7.
10. 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.
11. Nakayama H, Sugahara S, Tokita M, Fukuda K, Mizumoto M, Abei M, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: the University of Tsukuba experience. Cancer 2009;115:5499-506.
12. Nakayama H, Sugahara S, Fukuda K, Abei M, Shoda J, Sakurai H, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma located adjacent to the alimentary tract. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;80:992-5.
13. Bush DA, Kayali Z, Grove R, Slater JD. The safety and efficacy of high-dose proton beam radiotherapy for hepatocellular carcinoma: a phase 2 prospective trial. Cancer 2011;117:3053-9.
14. Hong TS, Wo JY, Yeap BY, Ben-Josef E, McDonnell EI, Blaszkowsky LS, et al. Multi-Institutional Phase II Study of High-Dose Hypofractionated Proton Beam Therapy in Patients With Localized, Unresectable Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. J Clin Oncol 2016;34:460-8.
15. Kim TH, Park JW, Kim YJ, Kim BH, Woo SM, Moon SH, et al. Phase I dose-escalation study of proton beam therapy for inoperable hepatocellular carcinoma. Cancer Res Treat 2015;47:34-45.
16. Silva MF, Sherman M. Criteria for liver transplantation for HCC: What should the limits be? Journal of Hepatology 2011;55:1137-47.

17. Bush DA, Smith JC, Slater JD, Volk ML, Reeves ME, Cheng J, et al. Randomized Clinical Trial Comparing Proton Beam Radiation Therapy with Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: Results of an Interim Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:477-82.
18. Byrne T, Vargas H. HCC: The San Francisco Criteria. *Contemporary Liver Transplantation: The Successful Liver Transplant Program* 2016:1-5.
19. Available from: https://www.astro.org/uploadedFiles/_MAIN_SITE/Daily_Practice/Reimbursement/Model_Policies/Content_Pieces/ASTROPBTModelPolicy.pdf.
20. Pawarode A, Voravud N, Sriuranpong V, Kullavanijaya P, Patt YZ. Natural history of untreated primary hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 157 patients. *Am J Clin Oncol* 1998;21:386-91.
21. Hata M, Tokuyue K, Sugahara S, Kagei K, Igaki H, Hashimoto T, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Cancer* 2005;104:794-801.
22. Sugahara S, Nakayama H, Fukuda K, Mizumoto M, Tokita M, Abei M, et al. Proton-beam therapy for hepatocellular carcinoma associated with portal vein tumor thrombosis. *Strahlenther Onkol* 2009;185:782-8.
23. Kim DY, Park JW, Kim TH, Kim BH, Moon SH, Kim SS, et al. Risk-adapted simultaneous integrated boost-proton beam therapy (SIB-PBT) for advanced hepatocellular carcinoma with tumour vascular thrombosis. *Radiother Oncol* 2017;122:122-9.
24. Lee SU, Park JW, Kim TH, Kim YJ, Woo SM, Koh YH, et al. Effectiveness and safety of proton beam therapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Strahlenther Onkol* 2014;190:806-14.
25. Mok KT, Wang BW, Lo GH, Liang HL, Liu SI, Chou NH, et al. Multimodality management of hepatocellular carcinoma larger than 10 cm. *J Am Coll Surg* 2003;197:730-8.
26. Sugahara S, Oshiro Y, Nakayama H, Fukuda K, Mizumoto M, Abei M, et al. Proton beam therapy for large hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:460-6.
27. Hashimoto T, Tokuyue K, Fukumitsu N, Igaki H, Hata M, Kagei K, et al. Repeated proton beam therapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:196-202.
28. Oshiro Y, Mizumoto M, Okumura T, Fukuda K, Fukumitsu N, Abei M, et al. Analysis of repeated proton beam therapy for patients with hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol* 2017;123:240-5.
29. Yeung R, Bowen SR, Chapman TR, MacLennan GT, Apisarnthanarax S. Chest wall toxicity after hypofractionated proton beam therapy for liver malignancies. *Pract Radiat Oncol* 2018;8:287-93.



