



วารสารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย



มะเร็งวิวัฒน์

ปีที่ 23 ฉบับที่ 1 มกราคม - มิถุนายน 2560

ISSN 0859-2616



ผู้ช่วยศาสตราจารย์

แพทย์หญิงสมใจ แดงประเสริฐ

Thai Association of Radiation Oncology

www.thastro.org

สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย



Thai Association of Radiation Oncology



สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

Thai Association of Radiation Oncology

รายชื่อคณะกรรมการบริหารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย วาระปี 2559-2561

คณะกรรมการบริหาร

ลำดับ	ชื่อ-นามสกุล	สถาบัน	ตำแหน่ง
1	ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง สมใจ แดงประเสริฐ	รามาริบัติ	นายกสมาคม
2	ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ชลเกียรติ ขอบประเสริฐ	จุฬาลงกรณ์	อุปนายก
3	ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง ชมพร สีตะธนี	รามาริบัติ	เลขาธิการ
4	พันโทหญิง ศิริทิพย์ ทรงวุฒิวิชัย	พระมงกุฎเกล้า	เหรัญญิก
5	ว่าที่ร้อยตรีนายแพทย์ ปิยะ ประทีปะเสน	ราชวิถี	นายทะเบียน
6	น.อ.แพทย์หญิงหม่อมหลวง อภิรดี กฤดากร	ภูมิพลอดุลยเดช	ปฎิคม
7	ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง นันทกานต์ อภิวิโรตมภ์	ศิริราช	ประธานฝ่ายวิชาการ
8	รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง มณฑนา ธนะไชย	รามาริบัติ	ผู้ช่วยฝ่ายวิชาการ
9	ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง จันจิรา เพชรสุขศิริ	ศิริราช	ผู้ช่วยฝ่ายวิชาการ
10	ศาสตราจารย์แพทย์หญิง อิมใจ ชิตาพนารักษ์	มหาวิทยาลัยศรีนครเชียงใหม่	ประธานฝ่ายวิจัย
11	ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง กันยรัตน์ กัตตัญญู	วชิรพยาบาล	ผู้ช่วยฝ่ายวิจัย
12	รองศาสตราจารย์นายแพทย์ ชวลิต เลิศบุษยานุกุล	จุฬาลงกรณ์	ประธานฝ่ายวารสาร
13	แพทย์หญิง กิตติวดี ศักดิ์ศรีชัย	จุฬาลงกรณ์	ประธานฝ่ายวิเทศสัมพันธ์
14	รองศาสตราจารย์นายแพทย์ เต็มศักดิ์ พึ่งรัมย์	สงขลานครินทร์	ประธานฝ่ายสารสนเทศ
15	รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง กาญจนา โชติเลอศักดิ์	จุฬาลงกรณ์	กรรมการกลาง
16	พันเอกนายแพทย์ ชนวิธน์ เทศะวิบูล	วัดมโนสถ	กรรมการกลาง
17	นายแพทย์ สมคิด เพ็ญพัฒนกุล	มะเร็งอุดรธานี	กรรมการกลาง
18	ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ศรีชัย ครุสนธิ์	ศรีนครินทร์	กรรมการกลาง
19	นายแพทย์ สมภพ แสงกิตติไพบูลย์	มะเร็งลพบุรี	กรรมการกลาง
20	นายแพทย์ พงศธร ศุภอรธกร	มะเร็งอุบลราชธานี	กรรมการกลาง
21	ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง ปฐมพร ศิระประภาศิริ	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	กรรมการกลาง
22	นายแพทย์ เอกภพ หมั่นนุช	มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์	กรรมการกลาง

คณะกรรมการฝ่ายวิชาการ

ลำดับ	ชื่อ-นามสกุล	สถาบัน	ตำแหน่ง
1	ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง นันทกานต์ อภิวิโรตมภ์	ศิริราช	ประธานฝ่ายวิชาการ
2	รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง มณฑนา ธนะไชย	รามาริบัติ	ผู้ช่วยฝ่ายวิชาการ
3	ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง จันจิรา เพชรสุขศิริ	ศิริราช	ผู้ช่วยฝ่ายวิชาการ
4	นายแพทย์ จักรพงษ์ จักกบาตร์	จุฬาลงกรณ์	ผู้ช่วยฝ่ายวิชาการ

คณะกรรมการฝ่ายวิจัย

ลำดับ	ชื่อ-นามสกุล	สถาบัน	ตำแหน่ง
1	ศาสตราจารย์แพทย์หญิง อิมใจ ชิตาพนารักษ์	มหาวิทยาลัยศรีนครเชียงใหม่	ประธานฝ่ายวิจัย
2	ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง กันยรัตน์ กัตตัญญู	วชิรพยาบาล	ผู้ช่วยฝ่ายวิจัย
3	นายแพทย์ อรรถพล พิณพัชรเลิศ	ธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ	ผู้ช่วยฝ่ายวิจัย

สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

Thai Association of Radiation Oncology



คณะกรรมการฝ่ายปฎิคม

ลำดับ	ชื่อ-นามสกุล	สถาบัน	ตำแหน่ง
1	น.อ.แพทย์หญิงหม่อมหลวง อภิรดี กฤดากร	ภูมิพลอดุลยเดช	ปฎิคม
2	นายแพทย์ จิรศักดิ์ สุขานุรักษ์	มะเร็งลพบุรี	ผู้ช่วยปฎิคม

คณะกรรมการฝ่ายวารสาร

ลำดับ	ชื่อ-นามสกุล	สถาบัน	ตำแหน่ง
1	รองศาสตราจารย์นายแพทย์ ขวดี เลิศบุญยกุล	จุฬาลงกรณ์	ประธานฝ่ายวารสาร
2	นายแพทย์ จักรพงษ์ จักกาบาตร์	จุฬาลงกรณ์	ผู้ช่วยฝ่ายวารสาร
3	แพทย์หญิง พิมพ์ขวัญ กำเนิดศุภผล	มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	ผู้ช่วยฝ่ายวารสาร

คณะกรรมการฝ่ายสารสนเทศ

ลำดับ	ชื่อ-นามสกุล	สถาบัน	ตำแหน่ง
1	รองศาสตราจารย์นายแพทย์ เต็มศักดิ์ พึ่งรัมย์	สงขลานครินทร์	ประธานฝ่ายสารสนเทศ
2	นายแพทย์ ภูมิพิศ ภัทรนุภาพร	รามธิบดี	ผู้ช่วยฝ่ายสารสนเทศ

ที่ปรึกษาสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทยปี 2559- 2561

รายชื่อที่ปรึกษา

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

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

รายชื่ออาจารย์อาวุโส สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

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

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

มะเร็งวิวัฒน์

วารสารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

ปีที่ 23 ฉบับที่ 1 : มกราคม - มิถุนายน 2560

Vol. 23 No. 1 January - June 2017

Content I

- 4 คณะกรรมการบริหารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทยปี 2559-2561
5 รายชื่อคณะกรรมการบริหารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทยวาระปี 2559-2561
5 ที่ปรึกษาสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทยปี 2559-2561
8 สารสนเทศสำหรับผู้เขียน
-
- 13 Planning Target Volume (PTV) Margin Determination from Marker-Based Setup and The ExacTrac 6D X-ray IGRT System in Prostate Cancer Patients
Siwadol Pleanarom, Lalida Tuntipumiamorn, Pittaya Dankulchai
- 19 การเปรียบเทียบเชิงรังสีคณิตของแผนรังสีรักษาร่วมพิกัดระหว่างเทคนิครังสีสามมิติ กับเทคนิครังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุนสำหรับเนื้องอกสมอง
Dosimetric Comparison of Stereotactic Radiotherapy Treatment Planning between Three Dimensional Conformal Radiation Therapy and Tomotherapy for Brain tumor
คาร์ตัน คำชมพู, ศ. พญ. อัมใจ ชิตาพนารักษ์, ผศ. ดร. สมศักดิ์ วรรณวิไลรัตน์
- 27 การกำหนดค่าความคลาดเคลื่อนของตำแหน่งการฉายรังสีในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากที่รักษาด้วย เทคนิคการปรับความเข้มของลำรังสี (VMAT) โดยใช้เครื่องถ่ายภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แบบโคน PLANING TARGET VOLUME MARGIN DETERMINATION IN VMAT PROSTATE REGION USING CBCT
กมลรัตน์ เสืองามเอี่ยม, ศิวลี สุริยาปี, ทวีป แสงแห่งธรรม
- 38 Post operative radiation and chemotherapy for R1 resected Solitary fibrous tumor at nasal cavity and paranasal sinus: A case report
Kanograt Tangsriwong
- 42 บทบาทของการฉายรังสีอนุภาคโปรตอน ในการรักษามะเร็งผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะเริ่มต้น Role of Proton Therapy in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer
แพทย์หญิงชนมณีภา นันทวิทยา
- 48 Role of stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma
นพ. เพทาย รอดละมูล, นิภา ชุมสุวรรณ
- 69 Dosimetric comparison between ^{60}Co and ^{192}Ir High Dose Rate intracavitary brachytherapy in uterine cervical carcinoma: treatment planning study
Rosarin Sintuprom, Puangpen Tangboonduangjit, Nuanpen Dumrongkitudom





วารสาร มะเร็งวิวัฒน์

เจ้าของ

สมาคมรังสีรักษามะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

วัตถุประสงค์

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

กำหนดออก

ปีละ 2 เล่ม ในเดือนมีนาคมและกันยายน

สำนักงานกองบรรณาธิการ

สาขาวิชารังสีรักษามะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โทรศัพท์ : 66-2-2564334 โทรสาร : 66-2-2564590

E-mail : thairedjournal@yahoo.co.th

Webpage : <http://www.Trastro.org>

ที่ปรึกษา

พิสมัย	อร่ามศรี	สายสงวน	อุณห์นันท์
ศิริศักดิ์	ภูริพัฒน์	สุรีย์	ฐิตะฐาน
ประภัศร	รัชตะปิติ	พิศิษฐ์	ศิริสุข
อนันต์	โทณสิน	พวงทอง	ไกรพิบูลย์
เอกชัย	วิเศษศิริ	วิชาญ	หล่อวิทยา
สุพัตรา	แสงรุจิ	พรศรี	คิดชอบ
ยงยุทธ	ครองนรินทร์	โรจน์รุ่ง	สุวรรณสุทธิ
วิมล	สุขกมยา		

บรรณาธิการ

รศ.นพ.ชวลิต เลิศบุษยานุกุล

รองบรรณาธิการ

รศ.พญ.พิมพ์ขวัญ กำเนิดศุภมุล

นพ.จักรพงษ์ จักรบาตร

กองบรรณาธิการ

ประมุข	พรหมรัตน์พงศ์	ประเสริฐ	เลิศสงวนสินชัย
ชนวินัย	เทศะวิบูล	ชลเกียรติ	ขอประเสริฐ
เต็มศักดิ์	พิงค์ศรี	กาญจนา	โชติเลอศักดิ์
อัมมใจ	ชิตาพนารักษ์	นันท์	สุนทรพงศ์
วัชรธ	มะลิกุล	อนุตม์	กัวยเจริญพานิชย์
ปิยะ	ประทีปเสนา	ไพรัช	เทพมงคล
ลักษณา	โพชนกุล	สายพิน	ตั้งศรีสวัสดิ์
นภดล	อัศวเมธา	ศรีชัย	คุรุสันต์
ศักดิ์พิชญ์	นวลศิริ	สมใจ	แดงประเสริฐ
สมคิด	เพ็ญพอนกุล	ธนาทิพย์	ตันติวัฒน์

ฝ่ายศิลปกรรม

วสันต์ โสธรธรรมศิริ

บรรณาธิการแถลง

ตั้งแต่วันที่ 13 ตุลาคม 2559 หลังจากที่สำนักพระราชวังออกประกาศว่า พระบาทสมเด็จพระปรมินทรมหาภูมิพลอดุลยเดช มหิตลาธิเบศรรามาธิบดี จักรีนฤพดินทร สยามินทราธิราช บรมนาถบพิตร สวรรคต ณ โรงพยาบาลศิริราช ด้วยพระอาการสงบ สิริพระชนมพรรษาปีที่ 89 ทรงครองราชสมบัติได้ 70 ปี

ในช่วงเวลาต่อเนื่องถึงปัจจุบัน ปวงชนชาวไทยได้ร่วมใจทำความดีถวาย เป็นพระราชกุศลแด่พระบาทสมเด็จพระปรมินทรมหาภูมิพลอดุลยเดช สืบสาน พระราชปณิธานของพระองค์ ด้วยต้องการให้พระองค์ท่านมีความสุข นับเป็น ปรากฏการณ์อันยิ่งใหญ่ของสังคมไทย ในโอกาสนี้ผมขอเชิญชวนบุคลากรทาง รังสีรักษาทุกคน ร่วมกันทำความดี เพื่อถวายเป็นพระราชกุศล และสานต่อ พระบรมราชปณิธาน ในการที่ร่วมกัน “รู้จัก สามัคคี” เดินหน้าประเทศ ไปสู่สิ่ง ที่ดีกว่า อย่างมั่นคง มั่งคั่ง และยั่งยืน และขอน้อมเกล้าน้อมกระหม่อมขอ พระราชทานถวายพระพรชัยมงคลแด่สมเด็จพระเจ้าอยู่หัวมหาวชิราลงกรณ บดินทรเทพยวรางกูร ในโอกาสเสด็จขึ้นทรงราชย์สืบราชสันตติวงศ์ ขอพระองค์ ทรงพระเจริญ

ด้วยเกล้าด้วยกระหม่อม

ข้าพระพุทธเจ้า คณะบรรณาธิการมะเร็งวิวัฒน์

ข้อความและข้อคิดเห็นต่างๆ เป็นของผู้เขียนบทความนั้นๆ ไม่ใช่ความเห็นของกองบรรณาธิการ และ ไม่ใช่ความเห็นของ สมาคมรังสีรักษามะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

สารสื่อบทคัดสรรสำหรับวิทยานิพนธ์

ขอเชิญแพทย์และบุคลากรสุขภาพส่งบทความเพื่อลงวารสารมะเร็งวิวัฒน์ มีรายละเอียดดังนี้

ให้ผู้ประพันธ์ส่งผลงานที่จะตีพิมพ์มายัง **Thairedjournal@yahoo.co.th**

โดยผลงานที่ส่งจะต้องไม่เคยตีพิมพ์มาก่อน ยกเว้นกรณีที่ได้ตีพิมพ์ในรูปแบบของบทคัดย่อ (abstract) หรือรายงานการศึกษาเบื้องต้น (preliminary report) และต้องไม่อยู่ระหว่างการพิจารณาเพื่อลงตีพิมพ์ในวารสารอื่น ไม่เป็นบทความที่ลอกเลียนบทความอื่น โดยที่มีคำและสำนวนตั้งแต่ต้นบทความไปจนจบบทความ เหมือนกับบทความที่ตีพิมพ์แล้วในวารสารฉบับอื่นหรือเหมือนกันทั้งบทความเกินร้อยละ 90 ขึ้นไป

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 บทคัดย่อวารสารที่น่าสนใจ หรือจดหมายถึงบรรณาธิการ (Letter to editor)

การพิจารณาเชิงจริยธรรม

ผู้ประพันธ์ต้องไม่เปิดเผยชื่อของผู้ป่วยในผลงานที่จะตีพิมพ์ สำหรับรายงานการศึกษาเชิงปฏิบัติการ (experimental report) ที่มีการใช้เนื้อเยื่อของมนุษย์ ให้ระบุว่าได้มีการปฏิบัติตามมาตรฐานทางจริยธรรมในปัจจุบัน และสำหรับรายงานการศึกษาเชิงปฏิบัติการที่มีการใช้เนื้อเยื่อของสัตว์ทดลอง ให้ระบุว่าได้ทำการศึกษาภายใต้หลักการที่ได้รับการอนุมัติโดยคณะกรรมการผู้รับผิดชอบในเรื่องการดูแลและการปฏิบัติต่อสัตว์ทดลอง โดยให้ระบุไว้ในส่วนของวัสดุและวิธีการ (materials and methods)

ผลประโยชน์ทับซ้อน (Conflicts of Interest)

ผู้ประพันธ์ ต้องเปิดเผย เป็นลายลักษณ์อักษร (ระบุในรายงาน) ถึงทุกปัจจัยรวมทั้งปัจจัยด้านการเงินที่อาจมีอิทธิพลต่อการ ศึกษา ผลการศึกษา หรือข้อสรุปจากรายงานการศึกษาวิจัย และจำเป็นต้องระบุหากได้รับการสนับสนุนทางการเงินจากแหล่งทุนภายนอก

เพื่อให้สอดคล้องกับคำประกาศของบรรณาธิการ ผู้ร่วมประพันธ์ทุกท่านต้องมีส่วนร่วมในผลงานการศึกษาวินิจฉัยและควรมีการระบุไว้อย่างชัดเจนในหนังสือปะหน้าประกอบการส่งเรื่องที่จะตีพิมพ์ รวมทั้งระบุไว้ในส่วนของกิตติกรรมประกาศ (acknowledgements) ในตอนท้ายของรายงานต้นฉบับ

การเตรียมต้นฉบับ

1. ต้นฉบับสามารถพิมพ์ได้ทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ หาก เลือกใช้ภาษาอังกฤษ กองบรรณาธิการคาดหวังว่าผู้ประพันธ์จะเตรียมต้นฉบับ โดยใช้ภาษาอังกฤษได้อย่างเหมาะสม และหากมีความจำเป็นผู้ประพันธ์ควรพิจารณาส่งผลงานให้แก่เจ้าของภาษาตรวจทาน ก่อนส่ง
2. ขอให้ผู้ประพันธ์ส่งต้นฉบับ เป็น electronic file ในรูปแบบ Microsoft word ในการพิมพ์ให้ใช้ตัวอักษร 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. การอ้างอิงเอกสารในบทความให้ใช้ระบบตัวเลขยกกระดานอยู่เหนือข้อความที่อ้างอิงในเรื่องและเอกสารที่อ้างถึงในบทความนั้น

บทคัดย่อ (Abstract)

บทความประเภทนิพนธ์ต้นฉบับและรายงานผู้ป่วยจะต้องมีบทคัดย่อเป็นทั้งภาษาอังกฤษและภาษาไทย ไม่ว่าต้นฉบับจะเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษก็ตาม โดยบทคัดย่อต้องมีจำนวนไม่เกิน 300 คำ ภายใต้งาน 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) สามารถ ระบุได้โดยใช้อักษรพิมพ์ใหญ่ในวงเล็บหลังชื่อสามัญ สำหรับชื่อและสถานที่ของบริษัทผู้ผลิตยา รวมทั้งวัสดุอุปกรณ์หรือเครื่องมือที่กล่าวถึงในต้นฉบับให้เป็นไปตามกฎหมาย ทางการค้า (trademark laws) และควรระบุไว้ในวงเล็บ

ข้อมูลเชิงปริมาณ (quantitative data) สามารถรายงานในหน่วยที่เลือกใช้แต่แรก ดังเช่นข้อมูลของ น้ำหนักตัว มวล หรือ อุณหภูมิ

ตาราง

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

รูปภาพ

ผู้ประพันธ์ต้องส่งรูปภาพในรูปแบบของ JPEG, TIFF, EPS หรือ PDF และ ให้แนบไว้ในส่วนท้ายของต้นฉบับ ซึ่งผู้ประพันธ์ควรส่งเฉพาะภาพขาวดำ เนื่องจากวารสารตีพิมพ์เฉพาะสีขาวดำเท่านั้น หากเป็นภาพสีควรแต่งรูปเป็นภาพขาวดำก่อน

ภาคผนวก (Appendices)

เอกสารหรือข้อมูลเสริมควรรวบรวมไว้ในภาคผนวก และจัดลำดับให้อยู่ก่อนหน้าเอกสารอ้างอิง

กิตติกรรมประกาศ (Acknowledgement)

การกล่าวคำประกาศเกียรติคุณถึงบุคคล แหล่งทุน ทุนอุดหนุนวิจัย และ ผลประโยชน์ทับซ้อน ควรรวบรวมไว้ในกิตติกรรมประกาศ และจัดลำดับให้อยู่ก่อนหน้าเอกสารอ้างอิง

เอกสารอ้างอิง (References)

เอกสาร อ้างอิงต่างๆให้รวบรวมไว้ในตอนท้ายสุด โดยให้เรียงตามลำดับที่ได้กล่าวถึงในต้นฉบับ ซึ่งสามารถอาศัยหลัก การเขียนเอกสารอ้างอิงแต่ละรูปแบบได้จากตัวอย่างดังต่อไปนี้

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, Navichareern 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. Bolonga: 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 ส่วนที่เหลือให้ใช้เป็น et al. โดยการใช้ อักษรย่อควรใช้ตาม Index Medicus ในกรณีของ articles in preparation or articles submitted for publication, unpublished observations, personal communications และอื่นๆ นั้นไม่ควรรวมอยู่ในส่วนของเอกสารอ้างอิง แต่หากมีการอ้างอิงถึงระบุไว้ในต้นฉบับเลย ดังเช่น (P. Futrakul, personal communication) อีกทั้งการได้รับอนุญาตเมื่อมีการอ้างอิงข้อมูลที่ไม่ได้รับการตีพิมพ์ถือเป็นความรับผิดชอบของผู้ประพันธ์

ต้นฉบับที่ได้รับการตรวจโดย reviewer แล้ว จะถูกส่งให้แก่ผู้ประพันธ์หลักเพื่อรับทราบและอาจทำการแก้ไขตามคำแนะนำ เมื่อผู้ประพันธ์หลักได้ทำการตรวจสอบและแก้ไขแล้วควรส่งกลับสำนักบรรณาธิการภายใน 30 วันทำการทาง e-mail

เนื้องมาจากปก

ชื่อ	แพทย์หญิงสมใจ แดงประเสริฐ
ตำแหน่งวิชาการ	ผู้ช่วยศาสตราจารย์
วัน เดือน ปีเกิด	22 พฤศจิกายน 2499
เริ่มรับราชการ	1 เมษายน 2524 -2554
2554 - ปัจจุบัน	เป็นพนักงานมหาวิทยาลัย ตำแหน่ง อาจารย์แพทย์ สังกัดคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

ประวัติการศึกษา

2515	สำเร็จการศึกษาระดับมัธยมปลายจาก โรงเรียนสตรีวิทยา รุ่น 69
2521	ปริญญาตรีสาขาวิทยาศาสตร์การแพทย์ (เกียรตินิยมอันดับ 2) คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
2523	แพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ 1) คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
2527	ประกาศนียบัตรหลักสูตรฟิสิกส์การแพทย์และชีวรังสี จากสมาคมรังสีวิทยาแห่งประเทศไทย
2527	ประกาศนียบัตรบัณฑิตทางวิทยาศาสตร์การแพทย์คลินิก บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล
2626-2529	ฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านสาขารังสีรักษาและเวชศาสตร์นิวเคลียร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
2529	วุฒิบัตรแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรมสาขารังสีรักษาและเวชศาสตร์ นิวเคลียร์ แพทยสภา ประเทศไทย
2531-2532	Clinical Observer in Radiation Oncology. (Danish Governments Scholarship) Radiotherapy Department, Aarhus Kommune Hospital. Aarhus, Denmark
2532-2533	Clinical Observer in Radiation Oncology (FRSQ Scholarship) Radiotherapy Department, Central Hospital of University of Sherbrooke, Quebec, Canada
2544	ฝึกอบรม IAEA-RCA Regional Training Course on Radiobiological and Physical Aspect of Brachytherapy in Uterine Cervical Cancer, Gunma University, Japan, กันยายน 2544
2547	ฝึกอบรม IAEA-RCA: Regional Training Course on Prevention of Accidental Exposure in Radiotherapy, Kuala Lumpur, Malaysia, 4-8 ตุลาคม 2547
2549	ฝึกอบรม IAEA-RCA : Regional Training Course on Current Standards and Future Directions in Radiation Oncology, Manila, Philippines, 15-19 มกราคม 2549.
2551	ฝึกอบรมการพัฒนาผู้บริหารระดับสูงมหาวิทยาลัย (นบม.) รุ่นที่ 19 วันที่ 19 มีนาคม – 10 เมษายน 2551

ประวัติการทำงาน

2526-ปัจจุบัน	อาจารย์ ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
2524-2526	แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป ปฏิบัติงานที่โรงพยาบาลจังหวัดอุทัยธานี กระทรวงสาธารณสุข
2523 -2524	แพทย์ฝึกหัดปฏิบัติงานที่โรงพยาบาลนครราชสีมา กระทรวงสาธารณสุข

ตำแหน่งบริหาร

- 2554-ปัจจุบัน หัวหน้าภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
2551-2554 รองคณบดีฝ่ายทรัพยากรบุคคล คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
2548-2551 ผู้ช่วยคณบดีฝ่ายทรัพยากรบุคคล คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
2545-2548 หัวหน้าสาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

ตำแหน่งหน้าที่อื่นๆ

ภายในคณะ/มหาวิทยาลัย

1. ประธานศูนย์มะเร็งรามาธิบดี (Ramathibodi Comprehensive Cancer Center) คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
2. ประธานคณะทำงานกลุ่มยาเคมีบำบัด คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
3. กรรมการโครงสร้างคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
4. กรรมการอำนวยการสถาบันการแพทย์จักรีนฤเบดินทร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
5. กรรมการงบประมาณของคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
6. กรรมการบริหารพื้นที่และสิ่งอำนวยความสะดวกของคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
7. กรรมการบริหารค่าตอบแทนคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
8. กรรมการความปลอดภัยทางรังสี มหาวิทยาลัยมหิดล

ภายนอกคณะ

1. ประธานคณะกรรมการและสอพบุฒิบัตร สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา 2556-2560
2. ประธานร่วมคณะกรรมการพัฒนาระบบบริการสุขภาพ (Service Plan) กระทรวงสาธารณสุข เขตสุขภาพ ที่ 13 กรุงเทพมหานคร
3. นายกสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย 2559-2561
4. President of SEAROG (South East Radiation Oncology Group) 2557-2559
5. FARO Council Member พ.ศ. 2558-2561 (Federation of Asian Organization for Radiation Oncology)

Planning Target Volume (PTV) Margin Determination from Marker-Based Setup and The ExacTrac 6D X-ray IGRT System in Prostate Cancer Patients

Siwadol Pleanarom¹, Lalida Tuntipumiamorn², Pittaya Dankulchai²

¹ Medical Physics School, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

² Division of Radiation Oncology, Department of Radiology, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

ABSTRACT

Background: In radiation therapy, setup uncertainty of patients affect the expected treatment outcome and the addition of PTV margin is able to improve treatment accuracy.

Objective: To evaluate setup variations and calculated optimal PTV margins for prostate VMAT setup using the ExacTrac image guided system with implanted fiducial marker registration and cone beam computed tomography.

Materials and methods: A total number of 923 x-ray pair images and 271 CBCT images from 28 prostate VMAT patients treated with TrueBeamSTx were observed. By daily online localization, the corrections determined from initial laser setup, from the ExacTrac image system, and from CBCT were accumulated. Positioning differences based on fiducial markers registration between Digitally Reconstructed Radiography (DRR) images with the ExacTrac system and internal anatomy matching from CBCT were measured in right-left (RL), supero-inferior (SI) and antero-posterior (AP) directions. The systematic (Σ) and random (σ) errors were calculated and determined PTV margin using van Herk margin formula ($2.5\Sigma + 0.7\sigma$).

Results: The setup uncertainty from laser alignment was 2.65 ± 2.66 mm, 2.96 ± 2.65 mm and 4.83 ± 4.89 mm in right-left (RL), supero-inferior (SI) and antero-posterior (AP) direction, respectively. With marker registration, these uncertainties were reduced to be 0.64 ± 0.77 , 0.81 ± 0.95 , and 0.90 ± 1.32 mm and the residual error, when rechecked with soft tissue matching from CBCT, was still be 0.65 ± 1.64 , 0.80 ± 1.99 and 0.90 ± 2.01 mm in RL, SI and AP directions, respectively. The PTV margins based on implanted markers and ExacTrac daily online correction were calculated to be 1.46, 1.86 and 2.11 mm. in RL, SI and AP directions, respectively.

Conclusion: Frequent CBCT imaging verification presented a limitation in patient dose. Using the ExacTrac x-ray system together with fiducial markers was found to be effective tool for daily setup verification. However, the optimal PTV margin was strongly suggested to assess from both the inter and intrafractional setup deviations.

Keywords: Fiducial marker, Prostate cancer, PTV margin, Systemic error, VMAT

INTRODUCTION

Radiation therapy (RT) aims to deliver a radiation dose to the tumor which is high enough to kill all tumor cells while limiting the radiation received by the normal tissue that surrounds the tumor. Prostate tumor is the most commonly diagnosed male cancer worldwide. Radiation therapy has been shown to allow for good local control and very few side effects with the use of higher radiation doses. With the development of more sophisticated treatment planning software and multileaf collimators, intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and volumetric modulated arc therapy (VMAT) emerged as an advanced form of shaped-field technique. Radiation dose conformity in radiation therapy requires steep dose gradients between planning target volume (PTV) and adjacent organs which indicates some risk for overdosing or underdosing structures in this border region. Thus evaluating the uncertainties related to patient setup is of great interest in defining the optimal Clinical Target Volume (CTV)-PTV margins. As we obtain steep dose gradients with IMRT or VMAT, more delicate image guidance devices is needed to prevent marginal misses and unintentional hot spots in critical organs. There are various image-guided radiation therapy (IGRT) options to correct daily setup uncertainties and the positional variation of the prostate. Patient setup error can be defined as the difference between the actual and the planned position of the patient with respect to the treatment beams during irradiation. To ensure the radiation beam was delivered to the treatment target accurately, it is very important that RT center should assess their setup accuracy.

The IGRT options include kilovoltage (kV) or megavoltage (MV) portal imaging⁽¹⁾, ultrasound⁽²⁾, in-room computed tomography⁽³⁾ (CT), various MV and kV cone-beam CT⁽⁴⁾ (CBCT) techniques, the ExacTrac system⁽⁵⁾ (BrainLAB, Feldkirchen, Germany), and most recently, electromagnetic transponders⁽⁶⁾. Currently, there is growing interest in the use of intra-prostate

fiducial markers to serve as a surrogate of prostate position. With two-dimensional and three-dimensional image systems, the fiducial-based image guidance has become an effective technique for patient positioning and repositioning. At the present, there was limitation about the investigation of setup error using the ExacTrac x-ray system for prostate VMAT treatment with fiducial markers implanted.

The aim of this study was to investigate of the optimal PTV margin for prostate planning by using the implanted fiducial markers and the ExacTrac stereoscopic kV-imaging system to determine the systematic and random setup uncertainties from prostate cancer patients treated with VMAT technique at the Division of Radiation Oncology, Department of Radiology, Faculty of Medicine Siriraj hospital, Mahidol University.

METHODS AND MATERIALS

Patient Selection

A total number of 28 prostate cancer patients treated with TrueBeam STx linear accelerator were retrospectively studied. Two weeks before the CT simulation, all patients were implanted with 3 fiducial markers in the prostate gland with the guidance of trans-rectal ultrasound. To obtain the 3D dataset for planning, imaging protocol for all patients were given bowel preparative regimen by laxative drugs a few days before CT simulation and day of scanning, all patients drank 600cc of water and recording of full bladder time to control volume of bladder during CT scanning. CT images of each patient from third lumbar spine (L3) down to mid of thigh in 3mm slice thickness was taken in the supine position with knee support immobilization device using Philips BigBore CT scanner (Philips Medical Systems, Cleveland, OH). All scanning images were exported to the Eclipse treatment planning system (Varian Medical System, Palo Alto, CA) for the organ contouring. The structure of prostate gland, seminal vesicles, pelvic lymph

node, bladder, rectum, bilateral femoral head and penile bulb in each patient were delineated by responsible physician.

The inverse VMAT planning consisted of 2-3 arcs with 10 MV, 600 MU/min dose rate was generated. Dose optimization and calculation were performed with the Eclipse treatment planning system version 10 with AAA dose calculation algorithm. All patients were treated with Varian TrueBeam STx linear accelerator. The machine is equipped with HD120 MLC that consists of total 60 leaf pairs, 32 leaf pairs of 2.5 mm at central leaves and 28 leaf pairs of 5 mm. at outer leaves. The IGRT is an integrated system between CBCT from On Board Imager (OBI) system and the ExacTrac stereoscopic x-ray system which composed of two infrared cameras for patient positioning, two pairs of KV x-ray sources and detectors for target localization. Both of systems were used for pre-treatment image verification of the patients. At our institution, imaging verification protocol in prostate cancer, started by using in-room laser for initial setup of patient positioning. Then, imaging a patient on treatment couch was undertaken with a radiographic KV x-ray imaging to correct the patient positioning for laser setting up. Positioning deviation was obtained by registration and fusion the implanted fiducial markers seen on the stereoscopic x-ray pair images with the Digital Reconstructed Radiography (DRR) reference images from the planning CT. The information of six-dimensional (6D) positioning deviation allowed the radiation therapists to readjust of patient positioning using 6D couch movement and a second pair of stereoscopic x-ray image was performed to recheck the positioning accuracy. Finally, before the irradiation beam on, the CBCT imaging from on board imager was used to verify the patient positioning again by based on soft tissue contrast.⁽⁵⁾ Our IGRT protocol for prostate cancer was daily pre-treatment stereoscopic x-ray pair images

for every fraction. CBCT imaging in the first three fractions and weekly was performed to recheck up the accuracy after the x-ray radiograph verification.

Calculation of PTV margins

To determine the PTV margin, treatment preparation (systematic) error and treatment execution (random) error have been evaluated using the x-ray pair images from patients. PTV margin in this study was determined according to the formula proposed by Van Herk et al.(7,8) This margin was provided with a concept that a minimum 95% of prescription dose must cover the CTV with 90% of the patient population and can be calculated from the equation, $2.5\Sigma + 0.7\sigma$. Where, Σ is the treatment preparation (systematic) error and σ is the treatment execution (random) error. The systematic error was calculated from the standard deviation of mean set up error for individual patient and the random error was defined by computing the root mean square of the standard deviation in each individual patient.

RESULTS

Interfractional prostate motion

Table 1. summarizes translational variation in mm. for prostate cancer patients. On 28 patients, the total number of acquired x-ray pairs was 923 images and 271 OBI CBCT images. The mean±standard deviation (SD) of interfractional movement assessed from laser alignment setting up was 2.65±2.66 mm in right-left (RL), 2.96±2.65 mm in supero-inferior (SI), and 4.83±4.89 mm in antero-posterior (AP). Based on a pair of planar stereoscopic x-ray images and the fiducial markers, the displacement was reduced to be 0.64±0.77 mm in RL, 0.81±0.95 mm in SI, and 0.90±1.32 mm in AP. Using the anatomical matching with CBCT, the residual setup error was found to be 0.65±1.64 mm in RL, 0.80±1.99 mm in SI and 0.90±2.01 mm in AP respectively. It was observed that the higher deviation was most likely in AP direction.

Table 1. Interfractional setup variations for prostate cancer patients in different setting-up technique.

Technique	Mean (mm)			SD (mm)		
	RL	SI	AP	RL	SI	AP
Laser setup	2.65	2.96	4.83	2.66	2.65	4.89
Marker	0.64	0.81	0.90	0.77	0.95	1.32
Soft tissue	0.65	0.80	0.90	1.64	1.99	2.01

Notes: RL = right-left, SI = supero-inferior and AP = antero-posterior

Determination of PTV margins

According to Van Herk's formula, PTV margin in different setting-up techniques was determined and presented in Table 2. With laser setting-up, the calculated margins in RL, SI and AP direction was 6.19, 8.08 and 13.79 mm, respectively. If based on the fiducial markers, the PTV margins was reduced to be 1.46, 1.86 and 2.11 mm in the RL, SI and AP directions, respectively. Lastly, setup uncertainty assessed from CBCT images provided the PTV margins to be 3.73, 3.22 and 4.70 mm in the RL, SI and AP directions, respectively. The higher setup deviation was detected in the AP direction. This data resulted in the larger margin in AP direction when compared to the other directions.

DISCUSSION

Setup uncertainty assessed from 3 methods in this study clearly showed that the laser alignment technique provided the highest setup deviation when compared to the others. This is from a fact that laser

setup was based on 3 points of intersection on patient's skin which cannot be related to the movable internal organ motion such as prostate gland. For fiducial marker matching, the detection of setup variations was reduced due to the marker seeds was able to track the prostate volume more precisely. About the problem of migration, it was proven by Poggi et al.⁽⁹⁾ that the overall migration of all seeds was less than 1 mm.

However, using the ExacTrac system with fiducial marker, the technique provided only 2D x-ray projections and the optimal seed position in prostate gland is highly needed in this technique. Thus, the volumetric soft tissue registration of anatomical organ which was provided from CBCT should be more effective to recheck the setup error which obtained from the marker matching technique only. The results from CBCT presented the similar mean or systematic setup error, while the standard deviation or random error showed a slightly higher in soft tissue matching when compared to marker technique.

Table 2. PTV margin for (assessed from interfraction setup error only) based on laser setup, markers and soft tissue registration.

Technique	PTV margin (mm)		
	RL	SI	AP
Laser setup	6.19	8.08	13.79
Marker	1.46	1.86	2.11
Soft tissue	3.73	3.22	4.70

Notes: PTV = planning target volume, RL = right-left, SI = supero-inferior and AP = antero-posterior

Comparison with other studies which also used the ExacTrac system to define setup uncertainty and margins in prostate cancer. There were studies from Alonso-Arrizabalaga et al.⁽¹⁰⁾, Kim et al.⁽¹¹⁾ and Chi et al.⁽¹²⁾ with their results and registration technique were presented and compared with our findings as shown in Table 3. It can be seen that our result was shown in the same direction when compared to the other studies. However, a higher setup deviation in the RL direction was observed, and this may be from our prostate cancer patients in this study including the low risk, intermediate risk and also a high risk that consist of pelvic lymph node, and this might be a cause of increase lateral deviation in this study.

About the PTV margin determined from the marker technique, our results were shown approximately at 2 mm. margin for all directions while margin from the study of Alonso-Arrizabalaga et al. presented in the range of 4.4-6.6 mm. as shown in Table 4. The difference in PTV margin should be the result of different image verification protocol. In our center, patients were performed with online daily imaging verification, while margin was calculated based on offline protocol using the ExacTrac x-ray images in first five fractions in the study of Alonso-Arrizabalaga et al.

Table 3. Interfractional setup uncertainty assessed from ExacTrac system and registration techniques in various studies.

Study	Registration method	Setup uncertainty (mm)		
		RL	SI	AP
Alonso-Arrizabalaga et al. ⁽¹⁰⁾	markers	0.00±1.20	-0.60±1.70	-0.20±2.00
Kim et al. ⁽¹¹⁾	bone	-0.20±0.30	0.60±2.00	-0.80±1.80
Chi et al. ⁽¹²⁾	markers	0.20±2.21	-1.09±2.21	0.93±2.70
Our results	markers	0.64±0.77	0.81±0.95	0.90±1.32

Notes: RL = right-left, SI = supero-inferior and AP = antero-posterior

Table 4. Comparison of interfractional PTV margin in prostate cancer using the ExacTrac system studies.

Study	PTV margin (mm)		
	RL	SI	AP
Alonso-Arrizabalaga et al. ⁽¹⁰⁾	4.40	5.90	6.60
Our results	1.46	1.86	2.11

Notes: PTV = planning target volume, RL = right-left, SI = supero-inferior and AP = antero-posterior

Limitation of this study was the calculated PTV margins were based on population systematic error and random error which analyzed from the interfractional data only. Typically, PTV margin should be computed from both of the inter and intrafractional

motion. There was a suggestion, even the setup error, mainly found in the interfraction treatment. However, the intrafraction deviation, especially for the prostate cancer⁽¹³⁾, should be investigated and will be applied in further study.

CONCLUSION

The ExacTrac x-ray system together with fiducial markers was found to be effective tool for setup verification. However, to determine the optimal PTV margin, the setup deviations should be assessed from both the inter and intrafractional data. In addition, with an appropriate imaging protocol, more detail of 3D anatomical data from CBCT was also an effective method to improve treatment accuracy.

REFERENCES

1. Balter JM, Lam KL, Sandler HM, Littles JF, Bree RL, Ten Haken RK. Automated localization of the prostate at the time of treatment using implanted radiopaque markers: technical feasibility. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:1281–86.
2. Langen KM, Pouliot J, Anezinos C, Aubin M, Gottschalk AR, Hsu IC, et al. Evaluation of ultrasound-based prostate localization for image-guided radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:635–44.
3. Wong JR, Gao Z, Uematsu M, Merrick S, Machernis NP, Chen T, et al. Interfractional prostate shifts: review of 1870 computed tomography (CT) scans obtained during image-guided radiotherapy using CT-on-rails for the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1396–401.
4. Nijkamp J, Pos FJ, Nuver TT, de Jong R, Remeijer P, Sonke JJ, et al. Adaptive radiotherapy for prostate cancer using kilovoltage cone-beam computed tomography: first clinical results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:75–82.
5. Yin FF, Wong J, Balter J, Benedict S, Bissonette JP, Craig T et al. The role of in room kV x-ray imaging for patient setup and target localization. AAPM Report No.104. College Park, MD: AAPM; 2009.
6. Willoughby TR, Kupelian PA, Pouliot J, Shinohara K, Aubin M, Roach M, et al. Target localization and real-time tracking using the Calypso 4D localization system in patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65:528–34.
7. van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque JV. The Probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1121–35.
8. van Herk M, Remeijer P, Lebesque JV. Inclusion of geometric uncertainties in treatment plan evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1407–22.
9. Poggi MM, Gant DA, Sewchand W, Warlick WB. Marker seed migration in prostate localization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1248–51.
10. Alonso-Arrizabalaga S, Brualla González L, Roselló Ferrando JV, Pastor Peidro J, López Torrecilla J, Planes Meseguer D, et al. Prostate planning treatment volume margin calculation based on the ExacTrac x-ray 6D image-guided system: margins for clinical various clinical implementations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:936–43.
11. Kim JY, Chang SK and Shin HS. Setup variations and tumor margins using the ExacTrac x-ray 6D in prostate radiotherapy. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, September 7-12, 2009, Munich, Germany. IFME proceedings, 2009;25:887–9.
12. Chi C, Tazi A, Fang DX, Ianuzzi C. Study of ExacTrac x-ray 6D IGRT setup uncertainty for marker-based prostate IMRT treatment. *J Appl Clin Med Phys* 2012;12:35–42.
13. Litzenberg DW, Balter JM, Hadley SW, Sandler HM, Willoughby TR, Kupelian PA, et al. Influence of intrafraction motion on margins for prostate radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:548–53.



การเปรียบเทียบเชิงรังสีคณิตของแผนรังสีรักษาร่วมพิภัก ระหว่างเทคนิครังสีสามมิติกับเทคนิครังสีตัดขวางแบบเกลียว หมุนสำหรับเนื้องอกสมอง

Dosimetric Comparison of Stereotactic Radiotherapy Treatment Planning between Three Dimensional Conformal Radiation Therapy and Tomotherapy for Brain tumor

ดาร์ตัน คำชมภู¹, ศ. พญ.อัมใจ ชิตาพานารักษ์¹, ผศ. ดร.สมศักดิ์ วรรณวิไลรัตน์¹,
Darat Khamchompoo, MSc.¹, Prof. Imjai Chitapanarux, M.D.¹, Asst. Prof. Somsak Wanwilairat, Ph.D.¹,

¹ หน่วยงานรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

¹ Division of Therapeutic Radiology and Oncology, Department of Radiology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Thailand.

ABSTRACT

Backgrounds: Stereotactic Radiotherapy (SRT) for brain tumor must have highly accuracy of radiation to get the maximum radiation dose to the lesions while organs at risk (OARs) receives the minimum radiation dose. The research found that the Helical Tomotherapy (HT) is used in SRT for brain tumor. The study was done retrospectively to plan and compare SRT with HT.

Objective: To plan SRT with HT for brain tumor and compare dosimetric parameters of planning target volume (PTV) and OARs with three-dimensional radiotherapy (3DCRT) using a linac with micro-multileaf collimator.

Materials and Methods: This is a retrospective study for SRT treatment planning comparison between HT and 3DCRT using a linac with micro-multileaf collimator. The CT images of 17 brain tumor cases who received SRT were used to generate HT planning. The comparison dosimetric parameters of PTV were conformity index (CI) and homogeneity index (HI). The OARs were brainstem, optic chiasm, optic nerves and eyes. The comparison dosimetrics parameters of OARs maximum dose (Dmax), minimum dose (Dmin) and mean dose (Dmean). The whole brain dose parameters were D50 and integral dose.

Result: The result showed the CI of PTV were 1.15, 1.51 and the HI of PTV were 6.51%, 9.64% for HT and 3-DCRT, respectively. There were no statistically significant differences. For OARs, Dmax, Dmin and Dmean of brain stem, optic nerves and eyes in HT plan were higher than 3-DCRT plan. There were statistically significant differences of Dmax, Dmean at the eyes and Dmin at the optic nerves. However, Dmax and Dmin of the optic chiasm of HT were less than 3-DCRT but there was no statistically significant difference. For the whole brain, D50 and integral dose of HT plan were 0.4 and 3.32 Gy, respectively.

Conclusion: The comparison of SRT treatment planning for Brain tumor, the HT plan showed better CI and HI of PTV than the 3-DCRT plan. The HT was an appropriate SRT technique for Brain tumor. Although the HT had low dose spread out to surrounding normal tissues, the normal tissue tolerance did not exceed.

Keywords: Stereotactic Radiotherapy/ Helical Tomotherapy/ Three-dimensional radiotherapy/ Dosimetric parameters

บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล: การฉายรังสีร่วมฟกัตผู้ป่วยเนื้องอกสมอง ต้องการความแม่นยำในการฉายรังสีสูงเพื่อให้รอยโรคได้รับปริมาณรังสีสูงสุดและให้เนื้อเยื่อปกติได้รับปริมาณรังสีน้อยที่สุด จากการค้นคว้าศึกษางานวิจัยเรื่องการฉายรังสีร่วมฟกัต พบว่ามีการใช้เทคนิครังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุนสำหรับการฉายรังสีร่วมฟกัตในผู้ป่วยเนื้องอกสมอง จึงทำวิจัยเชิงทดลองแบบย้อนหลังเพื่อวางแผนและประเมินรังสีรักษาพร้อมฟกัตด้วยเทคนิครังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุน

วัตถุประสงค์: เพื่อวางแผนรังสีรักษาร่วมฟกัตด้วยเทคนิครังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุนสำหรับการฉายรังสีเนื้องอกสมองแล้วเปรียบเทียบค่าตัวแปรเชิงรังสีคณิตของรอยโรคและอวัยวะปกติข้างเคียงกับแผนรังสีสามมิติที่ใช้อุปกรณ์จำกัดลำรังสีแบบซีขนาดเล็ก

วัสดุและวิธีการ: การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงทดลองแบบย้อนหลัง เพื่อวางแผนรังสีรักษาร่วมฟกัต ด้วยเทคนิครังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุนในผู้ป่วยจำนวน 17 ราย ที่ได้รับการฉายรังสีเนื้องอกสมองด้วยเทคนิครังสีรักษาร่วมฟกัตสามมิติที่ใช้อุปกรณ์จำกัดลำรังสีแบบซีขนาดเล็ก แล้วเปรียบเทียบค่าตัวแปรเชิงรังสีคณิตของรอยโรค ได้แก่ ค่าดัชนีความเข้ารูปร ค่าดัชนีความสม่าเสมอ ส่วนอวัยวะปกติข้างเคียงที่พิจารณาเปรียบเทียบ ได้แก่ ก้านสมอง ศูนย์รวมประสาทตา เส้นประสาทตา และตา ค่าตัวแปรเชิงรังสีคณิตของอวัยวะปกติข้างเคียง ได้แก่ ปริมาณรังสีสูงสุด ปริมาณรังสีต่ำสุด และปริมาณรังสีเฉลี่ย ส่วนเนื้อสมองทั้งหมด พิจารณาค่าปริมาณรังสีที่ปริมาตรเนื้อสมองอย่างน้อยร้อยละ 50 (D50) และค่า Integral dose

ผลการศึกษา: ผลการวิจัยพบว่าค่าดัชนีความเข้ารูปรของปริมาตรมีค่า 1.15 และ 1.51 ค่าดัชนีความสม่าเสมอ ของปริมาตรเป้าหมายมีค่า 6.51% และ 9.64% สำหรับเทคนิครังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุน และเทคนิครังสีสามมิติตามลำดับ ทั้งสองค่าไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับอวัยวะข้างเคียงพบว่าค่าปริมาณรังสีสูงสุด, ปริมาณรังสีต่ำสุด และปริมาณรังสีเฉลี่ย ของก้านสมอง เส้นประสาทตา และตา ในเทคนิครังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุนมีค่ามากกว่าเทคนิครังสีสามมิติ มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของค่าปริมาณรังสีสูงสุดและปริมาณรังสีเฉลี่ยที่ตาและค่าปริมาณรังสีต่ำสุดที่เส้นประสาทตา อย่างไรก็ตามพบว่าศูนย์รวมเส้นประสาทตาค่าปริมาณรังสีสูงสุดและปริมาณรังสีต่ำสุดของเทคนิครังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุนมีค่าน้อยกว่าเทคนิครังสีสามมิติแต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนค่า D50 และ Integral dose ของเนื้อสมองของเทคนิครังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุนมีค่า 0.4 เกรย์ และ 3.32 เกรย์ ตามลำดับ

ข้อสรุป: แผนรังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุนให้ค่าดัชนีความเข้ารูปร และความสม่าเสมอในปริมาตรเป้าหมายดีกว่าแผนรังสีสามมิติ กล่าวได้ว่าเป็นเทคนิคที่มีความเหมาะสมสำหรับการฉายรังสีร่วมฟกัตผู้ป่วยเนื้องอกในสมอง แต่การฉายรังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุนจะมีรังสีปริมาณต่ำกระจายออก ส่งผลต่อปริมาณรังสีที่เนื้อเยื่อปกติข้างเคียงได้รับ อย่างไรก็ตามจากการศึกษาพบว่าค่าปริมาณรังสีที่เนื้อเยื่อปกติข้างเคียงได้รับมีค่าไม่เกินเกณฑ์ที่กำหนด

คำสำคัญ : รังสีร่วมฟกัต/ รังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุน/ รังสีสามมิติ/ ตัวแปรเชิงรังสีคณิต

บทนำ (Introduction)

จากสถิติของสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทยปี พ.ศ.2558 พบผู้ป่วยเนื้องอกสมองประมาณร้อยละ 4.5 ของมะเร็งทั้งหมด พบผู้ป่วยใหม่ 7.19 ราย ต่อประชากรหนึ่งแสนคนต่อปีและมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น⁽¹⁾ วิธีการรักษาหลักของเนื้องอกสมอง คือ การผ่าตัด แต่ในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดรอยโรคออกได้หมด หรือผู้ป่วยที่ไม่สามารถ

ผ่าตัดได้ จะใช้การฉายรังสีเป็นหลักสำหรับผู้ป่วย โดยอาจมีการฉายรังสีเฉพาะตำแหน่งบริเวณที่เป็นรอยโรค หรือฉายรังสีครอบคลุมทั้งสมอง ขึ้นอยู่กับชนิด ความรุนแรงของโรค และสภาพร่างกายของผู้ป่วย รังสีรักษามีบทบาทในการรักษาเนื้องอกสมอง การฉายรังสีจะช่วยยืดอายุผู้ป่วยหรือยืดระยะเวลาในการเกิดอาการขึ้นมาใหม่ได้⁽²⁾

รังสีรักษาร่วมพิภัก หรือ รังสีร่วมพิภัก เป็นเทคนิคการฉายรังสีแบบหนึ่งที่ทำให้ปริมาณรังสีสูงในพื้นที่รังสีขนาดเล็ก นิยมนำมาใช้รักษาโรคเนื้องอกสมองที่ต้องการความแม่นยำในการฉายรังสีสูงเพื่อให้รอยโรคได้รับปริมาณรังสีสูงสุดและให้เนื้อเยื่อปกติได้รับปริมาณรังสีน้อยที่สุด⁽³⁾ โดยรังสีร่วมพิภักจะใช้ลำรังสีขนาดเล็กจากหลายทิศทางในแนวพิภักที่กำหนดพุ่งตรงสู่เป้าหมาย หรือรอยโรคที่กำหนด⁽⁴⁾ เทคนิคนี้รังสีร่วมพิภักจะแบ่งออกเป็น 2 ชนิด

- 1) Stereotactic Radiosurgery (SRS) รังสีศัลยกรรม เป็นการฉายรังสีร่วมพิภักเพียงครั้งเดียวด้วยปริมาณรังสีสูง
- 2) Stereotactic Radiotherapy (SRT) รังสีรักษาร่วมพิภัก เป็นการฉายรังสีร่วมพิภักที่แบ่งการฉายรังสีหลายๆครั้งด้วยปริมาณรังสีต่อครั้งนี้น้อยลงกว่ารังสีศัลยกรรม

ในระยะที่ผ่านมาหน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ให้การรักษาผู้ป่วยเนื้องอกสมองด้วยเทคนิคนี้รังสีรักษาร่วมพิภัก โดยใช้เครื่องฉายรังสีแบบเครื่องเร่งอนุภาคร่วมกับอุปกรณ์จำกัดลำรังสีแบบสี่ขนาดเล็กเรียกว่า ไมโครมัลติลีฟคอลลิมเตอร์ (Micro-multileaf collimator : mMLC) โดยใช้เทคนิคนี้รังสีสามมิติ (Three Dimensional Conformal Radiation Therapy : 3DCRT) ต่อมาอุปกรณ์จำกัดลำรังสีแบบสี่ขนาดเล็กที่ใช้ร่วมกับเครื่องฉายรังสีแบบเครื่องเร่งอนุภาคร่วมกับอุปกรณ์จำกัดลำรังสีแบบสี่ขนาดเล็กเรียกว่า ไมโครมัลติลีฟคอลลิมเตอร์ (Micro-multileaf collimator : mMLC) โดยใช้เทคนิคนี้รังสีสามมิติ (Three Dimensional Conformal Radiation Therapy : 3DCRT) ต่อมาอุปกรณ์จำกัดลำรังสีแบบสี่ขนาดเล็กที่ใช้ร่วมกับเครื่องฉายรังสีแบบเครื่องเร่งอนุภาคร่วมกับอุปกรณ์จำกัดลำรังสีแบบสี่ขนาดเล็ก

ในงานวิจัยนี้ เป็นการศึกษาย้อนหลัง(Retrospective study) โดยการวางแผนรังสีบำบัดแบบเกลียวหมุน สำหรับการฉายรังสีรักษาร่วมพิภักบนข้อมูลภาพรังสีตัดขวางของผู้ป่วยเนื้องอกสมองที่เคยได้รับการรักษาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ด้วยรังสีรักษาร่วมพิภักเทคนิคนี้รังสีสามมิติ และเปรียบเทียบค่าตัวแปรเชิงรังสีคณิตระหว่างแผนรังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุนกับแผนรังสีสามมิติที่ใช้เครื่องฉายรังสีแบบเครื่องเร่งอนุภาคร่วมกับอุปกรณ์จำกัดลำรังสีแบบสี่ขนาดเล็ก

วัสดุและวิธีการ (Materials and Methods)

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง เพื่อเปรียบเทียบแผนรังสีรักษาร่วมพิภักโดยใช้ค่าตัวแปรเชิงรังสีคณิต ระหว่างเทคนิคนี้รังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุนกับเทคนิคนี้รังสีสามมิติที่ใช้อุปกรณ์จำกัดลำรังสีแบบสี่ขนาดเล็ก สำหรับการฉายรังสีรักษาร่วมพิภัก (SRT) เนื้องอกในสมอง

1. กลุ่มตัวอย่างข้อมูล

ใช้ภาพรังสีตัดขวางของผู้ป่วยเนื้องอกในสมองที่ได้รับการรักษาด้วยเทคนิคนี้รังสีสามมิติที่ใช้อุปกรณ์จำกัดลำรังสีแบบสี่ขนาดเล็ก สำหรับการฉายรังสีรักษาร่วมพิภัก (SRT) ในช่วงปี พ.ศ.2551-2556 จำนวน 17 ราย ใช้เป็นข้อมูลนามาวางแผนฉายรังสีรักษาร่วมพิภัก เทคนิคนี้รังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุน

2. การวาดรอยโรคและอวัยวะปกติข้างเคียง

เนื่องจากเครื่องวางแผนรังสีรักษาร่วมพิภัก (Brain-SCANTM version 5.2) ที่ใช้วางแผนเทคนิคนี้รังสีสามมิติเดิมไม่สามารถส่งข้อมูลภาพวาดรอยโรคและอวัยวะปกติข้างเคียง (DICOM RT export) มายังเครื่องคอมพิวเตอร์วาดรอยโรคได้ จึงต้องทำการกำหนดตำแหน่งรอยโรคและอวัยวะปกติข้างเคียงใหม่สำหรับผู้ป่วยทุกรายบนเครื่องคอมพิวเตอร์วาดรอยโรคด้วยมือ (Manual) ให้เหมือนรอยโรคเดิมที่อยู่ในเครื่องคอมพิวเตอร์วางแผนรังสีรักษาร่วมพิภัก โดยรังสีแพทย์เป็นผู้ประเมินความถูกต้องของภาพตำแหน่งรอยโรคและอวัยวะปกติข้างเคียงที่วาดขึ้นใหม่ของผู้ป่วยทุกราย และได้นำข้อมูลปริมาตรของรอยโรคและอวัยวะปกติข้างเคียงจากเครื่องวางแผนรังสีรักษาร่วมพิภักกับเครื่องคอมพิวเตอร์วาดรอยโรคมาเปรียบเทียบปริมาตรทางสถิติ พบว่าปริมาตรรอยโรคและอวัยวะปกติข้างเคียงจากเครื่องคอมพิวเตอร์ทั้งสองไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

3. การวางแผนรังสีรักษาร่วมพิภัก

ใช้ข้อมูลภาพรังสีตัดขวางของผู้ป่วยเนื้องอกในสมองจำนวน 17 ราย จำนวนปริมาณรังสีต่อครั้ง(Dose/fx) จำนวนครั้งที่ฉายรังสี (No. of fraction) และปริมาณรังสี (Prescription dose) ที่แพทย์กำหนดให้ปริมาตรเป้าหมาย (PTV) แสดงในตารางที่ 1

การวางแผนรังสีรักษาร่วมพิภัก (SRT) ด้วยเทคนิคนี้รังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุน ใช้โปรแกรม HiArt planning station เวอร์ชัน 5.1.0.4 กำหนดเทคนิคการฉายรังสีปรับความเข้มเป็น

Tomohelical ความกว้างพื้นที่รังสี (Field width) เท่ากับ 1.05 เซนติเมตร ค่าพิทช์ (Pitch) เท่ากับ 0.287 และค่าโมดูเลชันแฟคเตอร์ (Modulation Factor) โดยในงานวิจัยนี้ใช้ค่าระหว่าง 2.0 - 2.5 และการคำนวณปริมาณรังสีใช้อัลกอริทึม Convolution superposition

4. การเปรียบเทียบแผนรังสีรักษาร่วมพิกัดระหว่างเทคนิค

การเปรียบเทียบแผนรังสีรักษาร่วมพิกัดระหว่างเทคนิครังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุนกับเทคนิคครั้งสี่สามมิติ จะแบ่งออกเป็น การเปรียบเทียบปริมาณการแผ่กระจาย และการเปรียบเทียบอวัยวะปกติข้างเคียงโดยใช้เครื่องมือเปรียบเทียบดังนี้

1) การเปรียบเทียบสำหรับปริมาตรเป้าหมาย (PTV) ใช้ตัวแปรเชิงรังสีคณิต

- 1.1) ค่าดัชนีความเข้ารูป (Conformity Index: CI) เป็นดัชนีบ่งชี้ความเข้ารูปของการกระจาย ปริมาณรังสีในอวัยวะเป้าหมายสอดคล้องกับลักษณะรูปร่างอวัยวะเป้าหมาย⁽⁵⁾ โดยคำนวณได้จากสมการ 1

$$CI = \frac{\text{Treated Vol.}}{\text{PTV}} \quad (1)$$

โดยที่ Treated Volume คือปริมาตรที่ครอบคลุมด้วยเส้นปริมาณรังสีที่แพทย์กำหนด (Prescription dose) PTV คือ ปริมาตรของอวัยวะเป้าหมาย

จากสมการ 1 แผนรังสีรักษาที่ดีควรมีค่าดัชนีความเข้ารูปเข้าใกล้ 1

- 1.2) ค่าดัชนีความสม่ำเสมอ (Homogeneity Index: HI) เป็นดัชนีที่บ่งชี้ถึงความสม่ำเสมอของการกระจายปริมาณรังสีในอวัยวะเป้าหมาย PTV หรือ CTV⁽⁶⁾ สามารถคำนวณได้จากสมการ 2

$$HI = \frac{D_2 - D_{98}}{D_p} \times 100\% \quad (2)$$

โดย D2 คือ ปริมาณรังสีที่ปริมาตรเป้าหมายอย่างน้อยร้อยละ 2 ได้รับ
D98 คือ ปริมาณรังสีที่ปริมาตรเป้าหมายอย่างน้อยร้อยละ 98 ได้รับ
Dp คือ ปริมาณรังสีที่ต้องการให้ปริมาตรเป้าหมายได้รับ

จากสมการ 2 แผนรังสีรักษาที่ดีควรมีค่าดัชนีความสม่ำเสมอหรือเข้าใกล้ 0

2) การเปรียบเทียบอวัยวะปกติข้างเคียงใช้ตัวแปรเชิงรังสีคณิต

- 2.1) ก้านสมอง: ปริมาณรังสีสูงสุด (Dmax) และ ปริมาณรังสีต่ำสุด (Dmin)
- 2.2) ศูนย์รวมเส้นประสาทตา: ปริมาณรังสีสูงสุด และ ปริมาณรังสีต่ำสุด
- 2.3) เส้นประสาทตา: ปริมาณรังสีสูงสุด และ ปริมาณรังสีต่ำสุด
- 2.4) ตา: ปริมาณรังสีสูงสุด และ ปริมาณรังสีเฉลี่ย (Dmean)

ตารางที่ 1 จำนวนปริมาณรังสีต่อครั้ง, จำนวนครั้งที่ฉายรังสี และปริมาณรังสีทั้งหมดของกลุ่มตัวอย่าง

ลำดับ	Dose/fx	No. of fx	Prescription dose (Gy)
1.	2	25	50
2.	3	14	42
3.	3	14	42
4.	3	14	42
5.	2	25	50
6.	2	27	54
7.	2	27	54
8.	6	6	36
9.	2	27	54
10.	2	27	54
11.	2	27	54
12.	6	6	36
13.	3	14	42
14.	6	6	36
15.	2	25	50
16.	6	6	36
17.	3	14	42

- 2.5) สมองทั้งหมด: ปริมาณรังสีที่ปริมาตรอย่างน้อยร้อยละ 50 ของสมองทั้งหมดได้รับ (D50) และ Integral dose (ID) ซึ่งเป็นค่าที่บ่งบอกถึงปริมาณรังสีที่ร่างกายได้รับ และมีโอกาสที่ทำให้เกิดผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยการฉายรังสี⁽⁷⁾ คำนวณค่าดังกล่าวจากสมการ $ID = V_j \rho_j D_{mean}$

V_j : Volume of whole brain

ρ_j : Constant density 1 g/cm³

D_{mean} : Mean organ dose

ผลการศึกษา (Results)

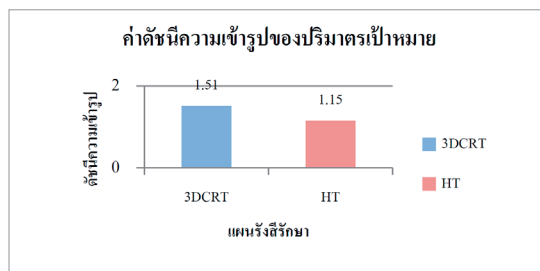
ผลการวิจัยพบว่าค่า CI ของ PTV มีค่า 1.15 และ 1.51 (ดังแสดงในภาพที่ 1) ค่า HI ของ PTV มีค่า 6.51% และ 9.64% (ดังแสดงในภาพที่ 2) สำหรับเทคนิครังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุน และเทคนิคครึ่งสี่สามมิติตามลำดับ ทั้งสองค่าไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับอวัยวะข้างเคียงการเปรียบเทียบแผนรังสีรักษาระหว่างแผนรังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุนและแผนรังสีสามมิติ (ดังแสดงในภาพที่ 3) ก้านสมองพิจารณา Dmax พบว่ามีค่า 32.55 เกรย์ และ 30.15 เกรย์ ตามลำดับ (p-value 0.0867) และ Dmin พบว่ามีค่า 0.57 เกรย์ และ 0.60 เกรย์ ตามลำดับ (p-value 0.8725), ศูนย์รวมประสาทตาพิจารณา Dmax พบว่ามีค่า 14.63 เกรย์ และ 16.95 เกรย์ ตามลำดับ (p-value 0.9978) และ Dmin พบว่ามีค่า 4.59 เกรย์ และ 4.87 เกรย์ ตามลำดับ (p-value 0.8102), เส้นประสาทตาพิจารณา Dmax สำหรับเส้นประสาทตาข้างขวามีค่า 8.81 เกรย์ และ 8.1 เกรย์ ตามลำดับ (p-value 0.3408) และ Dmin มีค่า 2.00 เกรย์ และ 0.86 เกรย์ ตามลำดับ (p-value 0.0148) และ Dmax สำหรับเส้นประสาทตาข้างซ้ายมีค่า 11.58 เกรย์ และ 10.16 เกรย์ ตามลำดับ (p-value 0.1021) และ Dmin มีค่า 2.52 เกรย์ และ 0.83 เกรย์ ตามลำดับ (p-value 0.0342), ตาพิจารณา Dmax สำหรับตาข้างขวามีค่า 5.28 เกรย์ และ 2.53 เกรย์ ตามลำดับ (p-value 0.0005) และ Dmean มีค่า 2.34 เกรย์ และ 1.10 เกรย์ ตามลำดับ (p-value 0.0044) และ Dmax สำหรับตาข้างซ้ายมีค่า 5.90 เกรย์ และ 2.86 เกรย์ ตามลำดับ (p-value 0.0013) และ Dmean มีค่า 2.68 เกรย์ และ 1.28 เกรย์ ตามลำดับ (p-value 0.0091), สมองทั้งหมดพิจารณาปริมาณรังสีที่ปริมาตรอย่างน้อยร้อยละ 50 ของสมองทั้งหมดได้รับ และปริมาณรังสี ID แต่เนื่องจากแผนรังสีรักษาต่างกันจึงเกิดเทคนิค

รังสีสามมิติค่า D50 และ ID ไม่สามารถหาค่าที่ถูกต้องได้ เนื่องจากการวางแผนรังสีรักษาต่างกันจึงเกิดสามมิติไม่ได้ว่าเนื้อสมองทั้งหมดไว้ ผลการทดลองจึงมีเพียงผลข้อมูลค่า D50 และ ID ของแผนรังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุน ดังนี้ D50 มีค่า 0.40 เกรย์ และ ID มีค่า 3.32 เกรย์

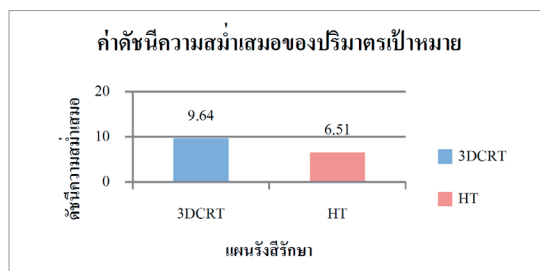
บทวิจารณ์ (Discussion)

1. ปริมาณรังสีที่ครอบคลุมปริมาตรเป้าหมาย

พบว่าแผนรังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุนมีค่า CI ที่ดีกว่าแผนรังสีรักษาสามมิติ แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Soisson ET. และคณะ⁽⁸⁾ และ Shim J.B. และคณะ⁽⁹⁾ เนื่องจากเทคนิคทั้งสองมีแนวโน้มรังสีหลายทิศทางรอบตัวผู้ป่วยจึงให้ดัชนีความเข้า

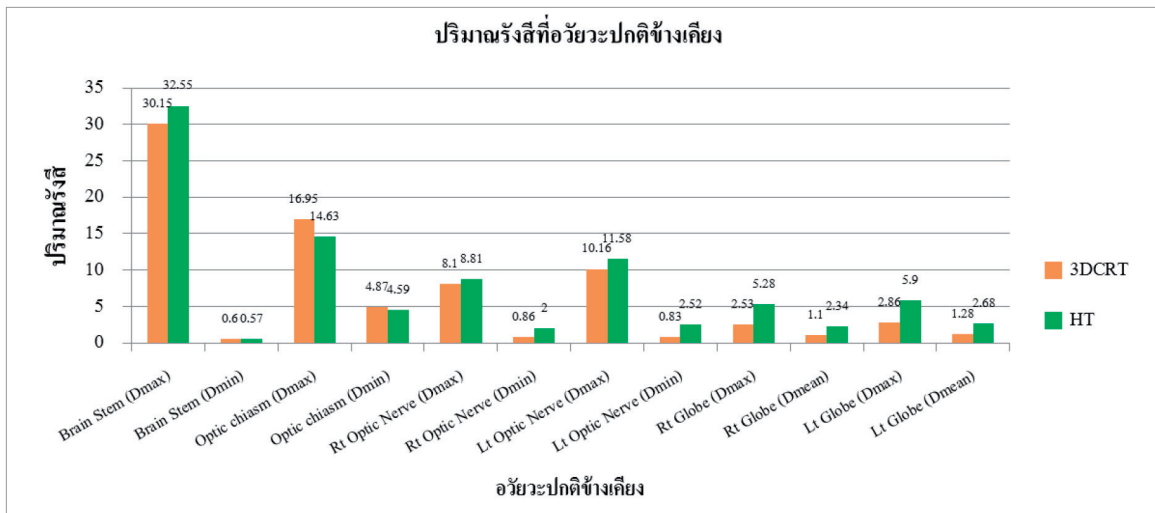


ภาพที่ 1 แผนภูมิแสดงค่าดัชนีความเข้ารูปของปริมาตรเป้าหมายระหว่างแผนรังสีสามมิติกับแผนรังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุน



ภาพที่ 2 แผนภูมิแสดงค่าดัชนีความสม่ำเสมอของปริมาตรเป้าหมายระหว่างแผนรังสีสามมิติกับแผนรังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุน

รูปที่ตี และค่า HI พบว่าแผนรังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุนมีค่าที่ดีกว่าแผนรังสีรักษาสามมิติ แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Nagai A. และคณะ⁽¹⁰⁾ ที่ทำการศึกษาการฉายรังสีร่วมรักษาด้วยเทคนิครังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุนแก่ผู้ป่วย พบว่าค่า HI ของปริมาณรังสีใน PTV มีค่าสูง เทคนิคดังกล่าวให้อัตราการควบคุมโรคดีขึ้น เนื่องจากเทคนิครังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุนใช้การปรับการกระจายความเข้มรังสีด้วย Inverse planning ในแนวล้ำ



ภาพที่ 3 แผนภูมิแสดงปริมาณรังสีสูงสุด, ปริมาณรังสีต่ำสุด และปริมาณรังสีเฉลี่ยของอวัยวะปกติข้างเคียงในแผนรังสีสามมิติและรังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุน

รังสีรอบตัวผู้ป่วยจึงทำให้มีความสม่ำเสมอของการกระจายปริมาณรังสีมากกว่าเทคนิครังสีสามมิติ

2. ปริมาณรังสีที่อวัยวะสำคัญข้างเคียง

ก้านสมอง

พิจารณา Dmax โดยกำหนดให้มีค่าไม่เกิน 54 เกรย์ พบว่าแผนรังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุนมีค่ามากกว่าแผนรังสีสามมิติ ซึ่งมีค่าไม่เกิน 54 เกรย์ แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เพราะก้านสมองเป็นอวัยวะสำคัญที่มีอยู่ใกล้ PTV และลักษณะการเข้าทิศทางการรังสีรอบตัวผู้ป่วยของเทคนิครังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุนจึงทำให้ปริมาณรังสีสูงสุดที่ก้านสมองมีค่ามากกว่า และพิจารณา Dmin พบว่าทั้งสองเทคนิคมีค่าใกล้เคียงกันและพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ศูนย์รวมประสาทตา

พิจารณา Dmax โดยกำหนดให้มีค่าไม่เกิน 54 เกรย์ พบว่าแผนรังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุนมีค่าน้อยกว่าแผนรังสีสามมิติ เนื่องจากเป็นเทคนิคที่ใช้ Inverse planning เพื่อให้มีการกระจายปริมาณรังสีที่อวัยวะปกติข้างเคียงน้อย ซึ่งมีค่าไม่เกิน 54 เกรย์ แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Cozzia L. และคณะ⁽¹¹⁾ เมื่อพิจารณา Dmin พบว่าแผนรังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุนมีค่าน้อยกว่าแผนรังสีสามมิติและไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เส้นประสาทตา

พิจารณา Dmax โดยกำหนดให้มีค่าไม่เกิน 54 เกรย์ พบว่าแผนรังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุนมีค่ามากกว่าแผนรังสีสามมิติ ซึ่งมีค่าไม่เกิน 54 เกรย์ แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อพิจารณา Dmin พบว่าแผนรังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุนมีค่ามากกว่าแผนรังสีสามมิติ และมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Shim J.B. และคณะ⁽⁹⁾ เนื่องจากทิศทางการรังสีของเทคนิครังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุนเข้าแบบหมุนรอบตัวผู้ป่วย ทำให้เกิดรังสีปริมาณต่ำกระจายบริเวณเส้นประสาทตา แต่อย่างไรก็ตามค่าดังกล่าวมีค่าไม่เกินเกณฑ์ที่กำหนด

ตา

พิจารณา Dmax โดยกำหนดให้มีค่าไม่เกิน 50 เกรย์ พบว่าแผนรังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุนมีค่ามากกว่าแผนรังสีสามมิติ และมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อพิจารณา

Dmean กำหนดไม่เกิน 35 เกรย์ พบว่าแผนรังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุนมีค่ามากกว่าแผนรังสีรักษาร่วมพิกัดสามมิติ และมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งผลการศึกษาทั้งสองค่าที่พิจารณาสอดคล้องกับงานวิจัยของ Cozzia L. และคณะ⁽¹¹⁾ เนื่องจากทิศทางลำรังสีของเทคนิครังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุนเข้าแบบหมุนรอบตัวผู้ป่วย ทำให้เกิดรังสีปริมาณต่ำกระจายบริเวณตาทั้งสองข้าง แต่เทคนิครังสีรักษาร่วมพิกัดสามมิติสามารถกำหนดทิศทางลำรังสี หรือกันลำรังสี (Block) ไม่ให้ผ่านตาทั้งสองข้าง ส่วนแผนรังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุนไม่ได้เลือกกันลำรังสีแบบ Complete block หรือ Directional block เพราะตาทั้งสองข้างไม่อยู่ใกล้ PTV จึงส่งผลให้ปริมาณรังสีที่ตาทั้งสองข้างได้รับในเทคนิครังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุนมีค่ามากกว่า แต่อย่างไรก็ตามทั้งสองค่าดังกล่าวมีค่าไม่เกินเกณฑ์ที่กำหนด

เนื้อสมองทั้งหมด

พิจารณาค่า D50 และ ID พบว่าค่า D50 มีค่า 0.40 ถือว่าปริมาณของเนื้อสมองทั้งหมดได้รับปริมาณรังสีมีค่าน้อยมาก ข้อมูลเดิมจากแผนรังสีรักษาร่วมพิกัดสามมิติค่า D50 และ ID ไม่สามารถหาค่าที่ถูกต้องได้ พิจารณางานวิจัยของ Fogliata A. และคณะ⁽¹²⁾ ที่ได้ศึกษาและเปรียบเทียบผลเชิงรังสีคณิตระหว่างเทคนิครังสีปรับความเข้มแขนหมุนรอบตัว, เทคนิครังสีปรับความเข้มแขนหมุนอยู่นิ่ง และเทคนิครังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุน สำหรับการฉายรังสีเนื้องอกสมอง พบว่าค่า ID จากการศึกษางานวิจัยนี้มีค่า ID น้อยกว่างานวิจัยของ Fogliata A. และคณะ

บทสรุป (Conclusion)

ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าแผนรังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุนมีความเข้ารูป และความสม่ำเสมอของปริมาณรังสีที่ปริมาตรเป้าหมายสูงกว่าแผนรังสีรักษาร่วมพิกัดสามมิติ แต่มีข้อจำกัดคือ การกระจายของปริมาณรังสีต่ำ จึงมีผลต่อปริมาณรังสีสูงสุดและปริมาณรังสีเฉลี่ยของตาทั้งสองข้าง และมีผลต่อปริมาณรังสีต่ำสุดของเส้นประสาทตาทั้งสองข้าง เมื่อนำค่าดังกล่าวมาเปรียบเทียบกับแผนรังสีรักษาร่วมพิกัดสามมิติ จึงทำให้แผนรังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุนมีค่ามากกว่าและมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามค่าดังกล่าวมีค่าไม่เกินเกณฑ์ที่กำหนด สรุปได้ว่าเทคนิครังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุนเป็นเทคนิคที่มีความเหมาะสมสำหรับการฉายรังสีรักษาร่วมพิกัด (SRT) เมื่อเทียบกับรังสีรักษาร่วมพิกัดสามมิติสำหรับผู้ป่วยเนื้องอกสมอง

กิตติกรรมประกาศ (Acknowledgements)

งานวิจัยนี้เสร็จสมบูรณ์ได้ด้วยความรู้และการสนับสนุนอย่างดียิ่งจาก ศาสตราจารย์ พญ.อัมใจ ชิตาพนารักษ์ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สมศักดิ์ วรรณวิไลรัตน์ รองศาสตราจารย์ นพ.เอกสิทธิ์ ธราวิชิตกุล และเจ้าหน้าที่ทุกท่านในหน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ที่ให้ความช่วยเหลือและการสนับสนุนในการดำเนินการวิจัยให้สำเร็จลุล่วงด้วยดี

ขอขอบพระคุณครอบครัวของผู้วิจัย คุณชาตรี ศรีชาติ ที่มีส่วนช่วยเหลือ เป็นกำลังใจและสนับสนุนให้การดำเนินการวิจัยสำเร็จและประสบสัมฤทธิ์ผลด้วยดี

เอกสารอ้างอิง (References)

1. สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย. สถิติจำนวนบุคลากร เครื่องมือและผู้ป่วยรังสีรักษาในประเทศไทย 2557-2558 [อินเทอร์เน็ต]. 2557 [เข้าถึงเมื่อ 20 มีนาคม 2559]. เข้าถึงได้จาก <http://www.thastro.org/index.php/2014-03-27-01-07-52>
2. อรรถพร บุญเกิด. โรคเนื้องอกสมอง (Brain tumor) [อินเทอร์เน็ต]. 2555 [เข้าถึงเมื่อ 1 เมษายน 2559]. เข้าถึงได้จาก <http://med.mahidol.ac.th/surgery/sites/default/files/public/pdf/PDFneuro/4.pdf>
3. Michael C. AAPM Report no.54 Stereotactic radiosurgery [Internet]. 1995 [cited 2016 March 15]. Available: https://www.aapm.org/pubs/reports/RPT_54.pdf
4. Elia AE, Shih HA, Loeffler JS. Stereotactic radiation treatment for benign meningiomas. Neurosurg Focus. 2007;23:E5.
5. Feuvret L, Noel G, Mazon JJ, Bey P. Conformity index. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 64:333-42.
6. Yoon M, Park SY, Shin D, Lee SB, Hong RP, Kim DY, et al. A new homogeneity index based on statistical analysis of the dose-volume histograms. Am Coll Med Phys 2007; 8:9-17.
7. Arienzo MD, Masciullo SG, Sanctis VD, Osti MF, Chiacchiararelli L, Enrici RM. Integral Dose and Radiation-Induced Secondary Malignancies: Comparison between Stereotactic Body Radiation Therapy and Three-Dimensional Conformal Radiotherapy. Int J Environ Res Public Health. 2012;9:4223-40
8. Soisson ET, Tome WA, Richards GM, Mehta MP. Comparison of linac based fractionated stereotactic radiotherapy and tomotherapy treatment plans for skull-base tumors. Radiother Oncol 2006; 78:313-21.
9. Shim JB, Lee S, Cho SJ, Lee SH, Kim J, Kim J, et al. Comparison of linac-based fractionated stereotactic radiotherapy and tomotherapy treatment plans for intra-cranial tumors. Chinese Physics C 2010; 34:1768-74.
10. Nagai A, Shibamoto Y, Yoshida M, Wakamatsu K, Kikuchi Y. Treatment of Single or Multiple Brain Metastases by Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy Using Helical Tomotherapy. Int J Mol Sci 2014; 15:6910-24.
11. Cozzi L, Clivio A, Bauman G, Cora S, Nicolini G, Pellegrini R. Comparison of advanced irradiation techniques with photons for benign intracranial tumours. Radiother Oncol 2006; 80:268-73.
12. Fogliata A, Clivio A, Nicolini G, Vanetti E, Cozzi L. Intensity modulation with photons for benign intracranial tumours: A planning comparison of volumetric single arc, helical arc and fixed gantry techniques. Radiother Oncol 2008; 89:254-62.



การกำหนดค่าความคลาดเคลื่อนของตำแหน่งการ ฉายรังสีในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากที่รักษาด้วยเทคนิคการ ปรับความเข้มของลำรังสี (VMAT) โดยใช้เครื่องถ่ายภาพ เอกซเรย์คอมพิวเตอร์แบบคอน

PLANNING TARGET VOLUME MARGIN DETERMINATION IN VMAT PROSTATE REGION USING CBCT

กมลรัตน์ เสืองามเอี่ยม, ศิวลี สุริยาปี, ทวีป แสงแห่งธรรม
Kamonrat Sueangamiam, Sivalee Suriyapee, M Eng., Taweap Sanghangthum, Ph.D.

สาขาวิชาเวชศาสตร์ ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Medical Imaging, Department of Radiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

ABSTRACT

Backgrounds: In advanced radiation therapy technique, the determination of adequate clinical target volume (CTV) to planning target volume (PTV) margin is mandatory to reduce dose and side effect to normal tissue meanwhile increasing the dose to the tumor.

Objective: The purpose of this study is to determine PTV margins for prostate region in volumetric modulated arc therapy (VMAT) based on inter and intra-fraction motion using cone beam computed tomography (CBCT) images.

Materials and Methods: First, the QA for couch and imaging system were performed. Then 15 prostate patients who treated with TrueBeam linear accelerator were acquired weekly CBCT image before and after treatment and the CBCT images were registered to CT-simulator images with bony anatomy and natural calcium matching. The position deviations from standard image in X, Y and Z directions were recorded. The CTV to PTV margins were calculated using Van Herk's equation according to random and systematic errors approach.

Results: The mechanical test of couch movement was very accurate within 0.2 mm error. The image quality of CBCT with pelvis protocol was good enough for IGRT due to passing all of the Varian criteria needed. The software for image registration was also in good agreement between known shifted values and calculated from the program with the maximum error of 0.6 mm. For clinical application, patient setup variations as inter-fraction motion have greater effect than patient movement during treatment as intra-fraction motion because of the patient fixation used and short time in VMAT treatment. The higher values in random error than systematic error were demonstrated because the high accuracy of machine itself with good IGRT system can reduce the systematic error; in contrast, the random error was unavoidable, especially from the effect of bladder-rectum filling. From 8 mm margin in our routine protocol at King Chulalongkorn

Memorial Hospital, the calculated PTV margins in the lateral (X), longitudinal (Y), vertical (Z) directions were reduced to 6.38, 5.24 and 6.33 mm, respectively. The Y direction is less effect from bladder and rectum filling and body change compared to other directions.

Conclusion: From our calculated margins, it is possible to reduce the dose to bladder and rectum and improve the target coverage of prostate cancer patients who is treated with VMAT technique.

Keywords: CONE-BEAM COMPUTED TOMOGRAPHY (CBCT), PTV MARGIN, SETUP UNCERTAINTY

บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล: การรักษามะเร็งต่อมลูกหมากด้วยการฉายรังสีได้มีการพัฒนาเพิ่มประสิทธิภาพ เนื่องจากการก้าวหน้าของเทคนิคการฉายรังสีที่มีการกำหนดขอบเขตการฉายรังสีที่เหมาะสม ทำให้สามารถลดปริมาณรังสีและผลข้างเคียงของอวัยวะที่อยู่บริเวณรอบๆ ก้อน ขณะเดียวกันเพิ่มปริมาณรังสีที่ก้อนมะเร็งได้มากขึ้น

วัตถุประสงค์: เพื่อกำหนดขอบเขตความคลาดเคลื่อนที่เหมาะสมของตำแหน่งการฉายรังสีในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากที่รักษาด้วยเทคนิคการปรับความเข้มแบบหมุนรอบตัวโดยทำการถ่ายภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แบบโคนก่อนการฉายรังสีและหลังฉายรังสี

วัสดุและวิธีการ: เริ่มจากการทำการประกันคุณภาพเตียงและระบบภาพ แล้วจึงทำการศึกษามะเร็งต่อมลูกหมากจำนวน 15 คน ที่ฉายรังสีด้วยเทคนิค VMAT ในห้อง TrueBeam และได้รับการถ่ายภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แบบโคนก่อนและหลังการฉายรังสี สัปดาห์ละครั้งโดยใช้กายวิภาคของกระดูกและตำแหน่งของก้อนแคลเซียมบริเวณอุ้งเชิงกรานเป็นตำแหน่งอ้างอิง เปรียบเทียบกับภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่ได้จากการจำลองการรักษา เพื่อหาความคลาดเคลื่อนของตำแหน่งการฉายรังสีในแนวแกน X, Y และ Z จากนั้นนำค่าที่ได้มาขอบเขตความคลาดเคลื่อนที่เหมาะสม จากสูตรของ Van Herk โดยคำนวณจากค่าความผิดพลาดที่เกิดแบบสุ่ม และแบบระบบ

ผลการศึกษา: พบว่าการเคลื่อนที่ของเตียงฉายรังสีมีความถูกต้องสูง มีค่าความคลาดเคลื่อนสูงสุดที่ 0.2 มิลลิเมตร ในส่วนของคุณภาพของภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แบบโคนพบว่าภาพที่ได้มีคุณภาพดี ผ่านตามเกณฑ์ที่กำหนด เมื่อทำการตรวจสอบระบบซอฟต์แวร์ที่ทำการเปรียบเทียบภาพพบว่าความคลาดเคลื่อนของเตียงที่ได้จากซอฟต์แวร์แตกต่างจากค่าจริงเล็กน้อย ค่าแตกต่างสูงสุดพบเพียง 0.6 มิลลิเมตร ในส่วนผลทางคลินิกความคลาดเคลื่อนที่เกิดจากการจัดทำผู้ป่วยมีผลกระทบมากกว่าการขยับตัวของผู้ป่วยระหว่างการฉายรังสี เนื่องจากมีการใช้อุปกรณ์ช่วยยึดตรึงผู้ป่วยและได้นำเทคนิคการฉายรังสีปรับความเข้มหมุนรอบตัวผู้ป่วยมาใช้ ทำให้ลดเวลาในการฉายรังสี และพบว่าความผิดพลาดแบบสุ่มมีค่ามากกว่าแบบระบบ เพราะเครื่องฉายรังสีเป็นเครื่องมือที่มีประสิทธิภาพ มีระบบภาพนำวิถีแบบ 3 มิติเข้ามาช่วยในการตรวจสอบตำแหน่งของก้อนก่อนการฉายรังสี ในทางตรงกันข้ามผลกระทบจากความผิดพลาดแบบสุ่มไม่สามารถหลีกเลี่ยงได้ โดยเฉพาะปริมาณของกระเพาะปัสสาวะและลำไส้ที่แตกต่างในแต่ละวัน เมื่อเปรียบเทียบกับค่าขอบเขตการฉายรังสีที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์กำหนดไว้ที่ 8 มิลลิเมตร พบว่าขอบเขตที่เหมาะสมในการฉายรังสีบริเวณต่อมลูกหมากที่ได้จากการคำนวณมีค่าลดลงเหลือ 6.38, 5.24 และ 6.33 มิลลิเมตร ในแกน X, Y และ Z ตามลำดับ จะเห็นว่าแกน Y มีความคลาดเคลื่อนต่ำที่สุด เนื่องจากผลของการเคลื่อนที่ของกระเพาะปัสสาวะและลำไส้รวมถึงผลของการเปลี่ยนของหน้าท้องที่มีผลน้อยที่สุด ทำให้สามารถลดปริมาณรังสีบริเวณกระเพาะปัสสาวะและลำไส้ได้

สรุป: จากการศึกษาวิจัยได้พบว่าขอบเขตการฉายรังสีที่ใช้อยู่ปัจจุบันนั้นเพียงพอ และเหมาะสมกับผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากที่รักษาด้วยเทคนิคการปรับความเข้มแบบหมุนรอบตัวผู้ป่วย

I. INTRODUCTION

The aim of curative radiotherapy is to deliver a high dose of radiation to the tumor tissue at the same time contributes the minimum dose to the normal tissues ^[1, 2], so it is important to keep in mind that margins needed to apply in three dimensions and even a small margin reduction can result in a significantly reduced irradiated volume. The optimization in radiotherapy planning and treatment are to keep the margin as small as possible. However, it is also impossible to direct radiation perfectly well to a target due to the patient movement and setup uncertainty. Therefore, it is essential for radiotherapy planning to define the suitable treatment target margin. The errors can be mathematically divided into systematic and random in the fractionated treatment. The most important errors are setup uncertainty, organ motion and patient movement leading to day-to-day and intra treatment variations. The optimum clinical target volume (CTV) to planning target volume (PTV) margin is commonly calculated using Van Herk's formula for 2.5 standard deviation (SD) of systematic errors plus 0.7 SD of random errors ($2.5\Sigma+0.7\sigma$).^[3,4] The PTV margins needed to deliver with 95% of the prescription dose in the CTV for 90% of the patient could be computed.

Nowadays, the conformal radiotherapy and image guided radiotherapy (IGRT)^[5] have increased the precision of radiation dose delivery and routinely used in the treatment of cancers. The conformal radiotherapy (CRT) provides dose distributions that accurately shaped to the PTV. The 3DCRT is the standard treatment technique that the treatment fields are opened using multileaf collimator (MLC) to conform the dose distribution to target shape. The intensity modulated radiotherapy (IMRT) and volumetric modulated arc therapy (VMAT) are introduced as the modern radiotherapy treatment techniques that provide very conform of high dose

according to tumor volume while it can spare more normal tissues simultaneously. VMAT^[6] technique is the most advanced treatment techniques that delivers the radiation during gantry rotate around the patient. The radiation doses can be modulated by moving the MLC, adjusting the dose rate, and changing the gantry speed. This technique can reduce the treatment time of dose delivery and also organ motion during treatment compared with previous modulated treatment technique, IMRT. Therefore, it is possible to reduce the CTV to PTV margin in order to decrease the radiation exposure of a large volume to normal tissues in VMAT.

The important factor of radiotherapy treatment is not only the high conform doses to target and the low dose to normal tissue, but the improving of reproducibility of patient positioning is vital as well. The immobilization devices with IGRT checking are needed for this issue. The on-board imager (OBI) is attached to the treatment machine for the beam verification purpose that is able to create the 2D or 3D images. The kV cone beam computed tomography (CBCT) is one of the good choices of IGRT modalities that can show the high quality 3D image and used to increase geometric precision of patient setup error. The imaging of patient anatomy on the treatment machine just prior to each daily dose fraction provides an accurate knowledge of the target location on a daily basis and helps with the daily patient set-up as the inter-fraction motion to check the setup position. For patient movement during treatment, it can be defined by intra-fraction motion that acquired from post-treatment CBCT compared with the pre-treatment CBCT.

Juan-Senabre X.J, et al ^[7] studied the uncertainties and CTV to PTV margins quantitative assessment using IGRT. A total of 100 prostate and 26 head and

neck cancer patients treated with 3D CRT and used Van Herk's formula to calculate margin. The result showed the CTV to PTV margins in the three dimensions (right-left, superior-inferior, anterior-posterior) were (5.3, 3.5, 3.2) mm for H&N and (7.3, 7.0, 9.0) mm for prostate cancer treatments. The PTV margin of prostate was more than head and neck region and PTV margin of prostate in AP direction was more expansion than the other direction because of the effects of bladder and rectum filling.

The purpose of this study is to determine adequate PTV margins in VMAT of prostate cancer patients based on inter-fraction and intra-fraction motion using CBCT technique.

II. MATERIALS AND METHODS

The patients were treated in Varian TrueBeamTM linear accelerator (Varian Medical system, Inc, Palo Alto, USA) with the On-Board Imager (OBI) version 2.0 and Eclipse treatment planning version 11.0.3 (Varian Medical System, Palo Alto, CF, and USA). First, the measurements were undertaken for QA of couch and imaging system so that the accuracy of couch position, the quality of images and accuracy of image registration were verified.

Quality assurance of couch and imaging system

A. The accuracy of couch position.

The accuracy of couch position indicator is an important part to verify. The source to surface distance was set at 100 cm. Then the couch was moved to various distances (-50,-20,-10,-5.0, 5.0,10, 20, 50 mm) in lateral, longitudinal and vertical directions according to the accurate measurement tape. The shifted couch positions were read on the in-room monitor and the results were recorded.

B. The quality control of CBCT images.

The center of CATPHAN 504 phantom was placed on the treatment couch at the imaging isocenter. The

pelvis CBCT protocols were selected for scanning of phantom. The CBCT images were analyzed according to Varian acceptance test protocol for density calibration, spatial linearity measurement, image uniformity, high and low contrast resolution.

C. The accuracy of image registration software.

This part was the verification of image registration software using the Alderson Rando phantom. The phantom was scanned at pelvis region by CT simulator scanner with 120 kVp, 2.5 mm thickness and automatic mAs. The image data was exported to the Eclipse treatment planning system (TPS). The setup fields were created in TPS and the plan was exported to treatment workstation. The Rando phantom was placed in treatment room using laser systems to achieve the same position as set in CT simulator room. After that, the known couch shift values of -20,-10, -5, 5, 10, and 20 mm for all axes were applied and the CBCT was performed. Then, the automatic software matching was employed and the displayed couch shifts values were recorded.

Clinical application for CTV to PTV margins in prostate cancer.

The 15 prostate cancers were employed in the setup error and patient movement during treatment for CTV to PTV margins determination. A total of 240 assessments using CBCT were performed for weekly CBCT before and after treatment. The ethics approval was obtained by Faculty of Medicine, Chulalongkorn University. The signed informed consent was acquired in order to allow the acquisition of multiple CBCT during the treatment.

• Patient preparation and planning

For prostate cancer treatment, the patients were setup in supine position on treatment couch with foot support and the skins were marked according to the laser projections for patient positioning. A non-flatulent diet was recommended to the patients

before CT scan and each treatment session to ensure an empty rectum through-out the course of treatment. The patient preparation was 500 ml of water drinking 20 minutes before CT scan and each treatment session to achieve a full bladder. The 2.5 mm slice thickness were acquired from GE CT simulator and exported to the TPS. The target and critical structures were delineated by experienced radiation oncologist. The CTV to PTV margins expansion was 5 mm towards posterior direction (to limit the volume of irradiated rectum) and 8 mm in all remainder directions. The dose prescriptions were 80 Gy in 40 fractions with the daily fraction dose of 2 Gy for VMAT prostate treatment. The VMAT plan of 10 MV photon with 2 full rotational arcs was optimized and calculated using RTOG prostate protocol for normal tissue constraints. The patients were treated in Varian TrueBeamTM linear accelerator equipped with 3D on-board computed tomography.

- **IGRT clinical protocol**

The daily pre-treatment setup was based on laser and skin marked established during simulation process. The patient setup error as the inter-fraction motion was performed using weekly CBCT before treatment with parameters of Pelvis CBCT mode of 125 kV and 1080 mAs. The 120 images from inter-fraction motion scenario were registered with the CT planning images to obtain the shifts in the lateral (X), longitudinal (Y) and vertical (Z) directions. The online correction was applied by shifting the couch when any translations less than 5 mm, while the reposition was done if the shifted was larger than 5 mm. Patients were treated after treatment couch repositioning. For post-treatment, the intra-fraction motion represented patient movement during treatment was checked again using the second CBCT after completion of radiation delivery compared with the pretreatment image. The 120 images were also registered with the planning CT scan images for acquiring the patient

movement verification. The translations of treatment couch shifted were recorded. The bony anatomy and natural mark calcification matching with automatic and manual-match methods by experienced technologist were used for images registration between weekly pelvic CBCT images and planning CT images. The error in bony anatomy and natural mark calcification registration for both registration methods were determined from the position of one clearly defined calcification in the prostate gland.

- **CTV to PTV margin calculation**

The first CBCT before irradiation was used to calculate the setup error (Inter-fraction motion), while the second CBCT after irradiation was used to analyze the patient movement (Intra-fraction motion). The CTV to PTV margins for all population of 240 images set were calculated using Van Herk's formula. The X, Y and Z shifts of individual patient for patient setup and patient movement errors were reported. Then, the mean and SD of the systematic and random error of individual and population were calculated. The systematic error of population was represented by the standard deviation of mean error for each patient in various subgroups, while the random error of population was defined by the mean error of standard deviation for individual patient. The total systematic and total random error can be calculated from the root mean square of patient setup error and patient movement as express in equation (1) and (2). The suggested CTV to PTV margins from each axis could be calculated by equation (3). This ensures a minimum dose of 95% of that prescribed in the CTV gets 90% of the patient.

$$\Sigma^2_{\text{tot}} = \Sigma^2_{\text{setup}} + \Sigma^2_{\text{Patient movement}} \quad (1)$$

$$\sigma^2_{\text{tot}} = \sigma^2_{\text{setup}} + \sigma^2_{\text{Patient movement}} \quad (2)$$

$$\text{PTVmargin} = 2.5\Sigma_{\text{tot}} + 0.7\sigma_{\text{tot}} \quad (3)$$

III. RESULTS

Quality assurance of couch and imaging system

A. The accuracy of couch position.

The results of mechanical check of the couch indicator are shown in table 1. The maximum differences between known couch shift and actual couch position were only 0.2, 0.2 and 0.1 mm deviation in lateral (at -5.0 mm shift), longitudinal (at 10.0 mm shift) and vertical (at -10.0 mm shift), respectively.

B. The quality control of CBCT images.

• Density calibration

The reading values of the HU of air, acrylic and LDPE are shown in table 2. The mean HU of air, acrylic and LDPE were -991.29, 121.59 and -89.82, respectively. The maximum HU differences compared with specification was 10.2 HU that less than 50 HU from specification. (Figure 1)

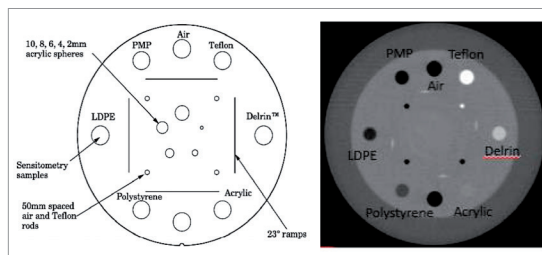


Figure 1 Density calibration (a) diagram, (b) image result

• Spatial linearity (Distance)

The checking accuracy of distances between the verification holes located (three Air and one Teflon) on Catphan phantom using the measuring tool are shown in table 3. Two vertical lines (position 2 and 4) had the error of -0.2 mm and two horizontal lines (position 1 and 3) showed the error of 0.1mm those were less than the specification limit of ± 0.5 mm. (Figure 2)

• Image uniformity

The results of checking image uniformity are shown in table 4. The difference in HU between center and position 1, 2, 3 and 4 were -10.8, -10.2, -6.3 and -9.16, respectively. All of the measurement results were within the limitation of ± 30 HU. (Figure 3)

• High contrast resolution

The gauge can be clearly differentiated each other at the fifth group, this represented to 5 line pair/cm resolution of 0.1 cm gap size as illustrated in table 5, while the high contrast resolutions criteria of 4 line pair/cm is 0.125 cm gap size. (Figure 4)

Table 1: Couch position shift value

known couch shift	Actual couch position (mm)		
	Lateral	Longitudinal	Vertical
-50.0	-50.0	-50.0	-50.0
-20.0	-20.0	-20.0	-20.0
-10.0	-10.0	-10.0	-9.9
-5.0	-5.2	-5.0	-5.0
5.0	5.0	4.9	5.0
10.0	9.9	9.8	10.0
20.0	20.0	19.9	20.0
50.0	50.0	49.9	50.0

Table 2: The HU data for density calibration test

Material	Specification	Actual	Difference	Pass/fail
Air	-1000 $\pm$ 50	991.29	8.8	Pass
Acrylic	120 $\pm$ 50	121.59	1.6	Pass
LDPE	-100 $\pm$ 50	-89.82	10.2	Pass

- **Low contrast resolution**

The results of 1% supra-slice contrast of low contrast resolutions are illustrated in table 6. The biggest hole of supra-slice at 1% target diameter that equivalent to 15.0 mm diameter was the lowest criteria to be seen on the image. The whole circle up to the hole number 6 which represents to 5.0 mm diameter could be observed. (Figure 5)

Table 3: The distance for spatial linearity measurements test

Position	Specification	Actual(mm)	Difference	Pass/fail
1	50 mm±0.5 mm	49.9	0.1	Pass
2		50.2	-0.2	Pass
3		49.9	0.1	Pass
4		50.2	-0.2	Pass

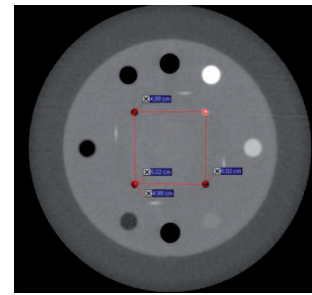


Figure 2 The spatial linearity test

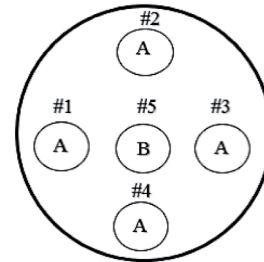


Figure 3 The image uniformity module

Table 4: Image uniformity test

Position	HU Value	HU Value Center (#5)	Calculated HU Difference	Specification	Pass/fail
Left(#1)	99.32	110.12	-10.8	±30HU	Pass
Top(#2)	99.92	110.12	-10.2		Pass
Right(#3)	103.82	110.12	-6.3		Pass
Bottom(#4)	100.96	110.12	-9.16		Pass

C. The accuracy of image registration software

The calculated couch shifts in lateral, longitudinal, and vertical from automatic matching software are illustrated in table 7. The maximum differences between known shift value and actual shifted were only 0.2, 0.6 and 0.6 mm error in lateral (at -20.0, -5.0 mm shift), longitudinal (at 10.0 mm shift) and vertical (at 10.0 mm shift) directions, respectively.

Table 5: The high contrast resolution

Specification	Actual	Pass/fail
>4 line pair/cm	5	Pass

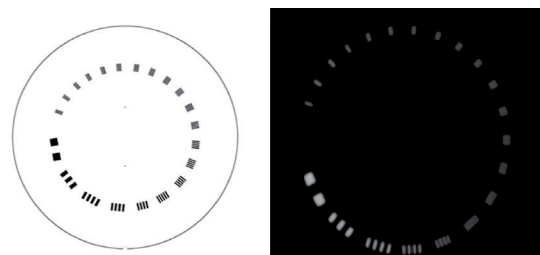


Figure 4 The high resolution module with 1 to 21 lp /cm (a) diagram, (b) image result

Clinical application for CTV to PTV margins in prostate cancer

The calculated systematic (Σ) and random (σ) errors of patient setup error and patient movement for population in lateral, longitudinal and vertical directions are illustrated in table 8. The deviation data were comparable for all axes.

The average of three directions result for population of systematic setup error, systematic movement, random setup and random movement were around 1.5, 0.5, 2.7, and 1.0 mm, respectively. The calculated PTV margins using Van Herk's formula in each direction are shown in table 9.

The result of the calculated PTV margins of VMAT prostate cases were 6.38, 5.24 and 6.33 mm for lateral, longitudinal and vertical directions, respectively.

IV. DISCUSSION

Quality assurance of couch and imaging system

A. The accuracy of couch position

For this test, the maximum differences between known couch shift and actual couch position were only 0.2 mm error in lateral and longitudinal axes as well as only 0.1 mm in vertical axis. The specification of the couch traveling should coincide with the digital display within ± 2 mm according to the AAPM TG 142 recommendation,^[8] therefore the very good

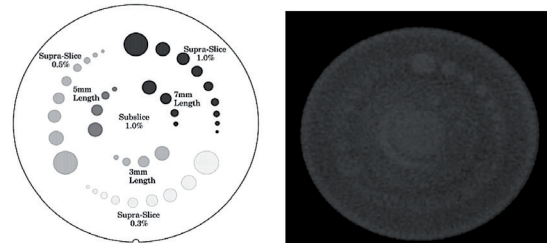


Figure 5 The low contrast module with supra- slice contrast target (a) diagram, (b) image result

Table 6: The low contrast resolution at supra-slice 1%target diameters test

Specification(mm)	Actual	Pass/Fail
Target Size: 15.0	5.0	Pass

Table 7: Shifts value in image registration for three axes

Known shifted value	Actual shifted (mm)		
	Lateral	Longitudinal	Vertical
-20.0	-20.2	-19.9	-20.1
-10.0	-10.1	-10.0	-10.0
-5.0	-5.2	-4.6	-5.1
5.0	5.0	5.4	5.0
10.0	9.9	9.4	9.4
20.0	19.9	19.7	19.6

Table 8: The calculated systematic and random of error and patient movement for patient population in three axes.

Parameters	Deviation (mm)		
	Lateral	Longitudinal	Vertical
Σ_{pop} Set-up	1.59	1.37	1.59
Σ_{pop} Movement	0.49	0.28	0.59
σ_{pop} Set-up	2.94	2.38	2.74
σ_{pop} Movement	1.23	0.68	1.15

Table 9: The calculated PTV margins of prostate cancer in each direction

Parameters	Lateral (mm)	Longitudinal (mm)	Vertical (mm)
Σ_{tot}	1.66	1.40	1.70
σ_{tot}	3.19	2.48	2.97
PTV margins	6.38	5.24	6.33

agreement results were actually obtained. It can be confirmed that this mechanical movement of treatment couch was very accurate.

B. The quality control of CBCT images

The CBCT images were analyzed according to Varian acceptance test protocol for density calibration, spatial linearity measurement, image uniformity, high and low contrast resolution. The high image quality of CBCT with pelvis protocol were obtained due to passing all of the Varian criteria ^[9] needed.

C. The accuracy of image registration software

The results of the calculated couch shifts in lateral, longitudinal, and vertical from automatic matching software showed the very good agreement in lateral direction with the maximum error of only 0.2 mm, while vertical and longitudinal gave the larger deviation with maximum of 0.6 mm. The more error in the latter directions might be the effect of slice thickness in the axial CT slice reconstructed to 3D volume image that was more influence on vertical and longitudinal than lateral direction. However, these deviations were acceptable because the maximum disagreement between known shifted and calculated auto matching values were ± 1 mm in all three directions. The results were within criteria as similar to the study from Djordjevic M. ^[10], who reported the accuracy of image registration software with the automatic 3D/3D match for translational shifts with an anthropomorphic phantom of 0.4 ± 0.6 ,

0.8 ± 0.6 , 0.6 ± 0.6 mm in vertical, longitudinal and lateral directions, respectively. The uncertainty in automatic image registration was ± 1 mm in all three directions, his results was adequate uncertainty for clinical use.

Clinical application for CTV to PTV margins in prostate cancer

From the data, the uncertainty due to inter-fraction motion was higher than intra-fraction motion, indicated that the setup error had more effect than the patient movement during treatment. The average of three directions result for population in systematic setup error, systematic movement, random setup and random movement were 1.5, 0.5, 2.7 and 1.0 mm, respectively. The overall systematic and random errors of this patient group together with the calculated PTV margins using Van Herk's formula in each direction are shown in table 9. The higher values in random error than systematic error were demonstrated because the high accuracy of machine itself with suitable immobilization system and the same group of radiotherapist performed the patient setup could reduce the systematic deviation. In contrast, the random error was unavoidable, especially from the effect of bladder-rectum filling. These results were the same trend as the studied from Tanyi J.A., et al. ^[4] who reported the set up for prostate cancer patients treated with IMRT. From this study, the intra-fraction motion was less impacted than inter-fraction motion and systematic error was also less impacted compared with random error.

The calculated PTV margins of VMAT prostate cases were 6.38, 5.24 and 6.33 mm for lateral (X), longitudinal (Y) and vertical (Z) directions, respectively. The Y direction was less effect from bladder-rectum filling. These margins were smaller than the study from Juan-Senabre.^[7] who reported the margins of 7.30, 7.00 and 9.00 mm in left-right (X), superior-inferior (Y) and anterior-posterior (Z) directions, respectively, for 3D CRT treatment technique. The difference from Juan-Senabre. were due to the different machine model, immobilization used, the smaller size of Thai patient and less treatment time in VMAT treatment technique.

V. CONCLUSIONS

The quality assurance of the image system has been carried out to verify the accuracy of the images before collecting the patient data. The information for the mechanical test of couch movement is very accurate within 0.2 mm error. The image quality of CBCT with pelvis protocol is good enough for IGRT in pelvis region with Varian pelvis protocol due to the passing of all Varian and AAPM criterions^[7] needed. The software for image registration is also in good agreement between known shifted values and calculated from the program with the maximum error of 0.6 mm.

For clinical application, the inter-fraction setup errors and intra-fraction patient movement can be interpreted from pre- and post-treatment using CBCT evaluation, the CBCT images are registered to CT simulator images as a reference images with bony

anatomy and natural calcification matching. The CTV to PTV margins are calculated using Van Herk's equation according to random and systematic errors approach. The results revealed the average of three directions for population of systematic setup error, systematic movement, random setup and random movement of 1.5, 0.5, 2.7 and 1.0 mm, respectively. From these results, patient setup variation between fractions had more effect than patient movement during treatment.

From 8 mm margins in the routine protocol at King Chulalongkorn Memorial Hospital, it can cover the calculated PTV margins in the lateral (X), longitudinal (Y), vertical (Z) directions of 6.38, 5.24 and 6.33 mm, respectively. The Y direction is less effect from bladder and rectum filling and body change compared to other directions. From our calculated margins, it is possible to reduce the dose to bladder and rectum and improve the target coverage of prostate cancer patients who is treated with VMAT technique.

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to greatly thank my advisor, Associate Professor Sivalee Suriyapee, M.Eng. for her support, instruction, care and remedial English language. I am also greatly thank my co-advisor, Mr. Taweap Sanghangthum, Ph.D. for a very great suggestion and all medical physicists in Division of Therapeutic Radiology and Oncology, Department of Radiology, King Chulalongkorn Memorial Hospital for a very kindness advice in this research.

REFERENCE

1. Kron T. Reduction of margins in external beam radiotherapy. *Med Phys*; 2008;33:41-2.
2. Britton KR, Takai Y, Mitsuya M, Nemoto K, Ogawa Y, Yamada S. Evaluation of Inter- and Intrafraction organ motion during Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) for localized prostate cancer measured by a newly developed on-board image-guided system. *Radiat Med* 2005;23:14-24.
3. van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque JV. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2000;47:1121-35.
4. Tanyi JA, He T, Summers PA, Mburu RG, Kato CM, Rhodes SM, et al. Assessment of planning target volume margins for intensity-modulated radiotherapy of the prostate gland: role of daily inter- and intrafraction motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:1579-85.
5. Image guided radiation therapy (IGRT). http://en.wikipedia.org/wiki/Image_guided_radiation_therapy.
6. Volumetric modulated radiotherapy. http://www.Hopkins_medicine.org/radiation_oncology/treatments/external_beam_radiation.html.
7. Juan-Senabre XJ, López-Tarjuelo J, Conde-Moreno A, Santos-Serra A, Sánchez-Iglesias AL, Quirós-Higueras JD, et al. Uncertainties and CTV to PTV margins quantitative assessment using cone-beam CT technique in clinical application for prostate, and head and neck irradiation tumours. *Clin Transl Oncol* 2011;13:819-25.
8. Klein EE, Hanley J, Bayouth J, Yin FF, Simon W, Dresser S, et al. Task Group 142 report: Quality assurance of medical accelerators. *Med Phys*. 2009;36:4197-212.
9. VARIAN medical system. TrueBeam/ TrueBeam STx Installation Product Acceptance;2013:110-115.
10. Djordjevic M. Evaluation of geometric accuracy and image quality of an On Board Imager (OBI) Master thesis of Stockholm University:47-50.



Post operative radiation and chemotherapy for R1 resected Solitary fibrous tumor at nasal cavity and paranasal sinus: A case report

Kanograt Tangsriwong, MD.

Department of Radiation Oncology, Rajavithi Hospital, Rangsit University, Bangkok, Thailand

บทคัดย่อ

เนื้องอกชนิด solitary fibrous tumor ในบริเวณศีรษะและลำคอพบได้ค่อนข้างยากโดยเฉพาะอย่างยิ่งในตำแหน่งโพรงจมูกและโพรงไซนัส การรักษาหลักสำหรับเนื้องอกชนิดนี้คือการผ่าตัด และเพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดีนั้น จำเป็นที่จะต้องได้การผ่าตัดที่เพียงพอ สำหรับการรักษเสริมด้วยการฉายรังสี ในกรณีที่ผ่าตัดออกไม่หมด ยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ รายงานผู้ป่วยเรื่องนี้เป็นการรายงานกรณีผู้ป่วยชายอายุ 49 ปี ที่มี solitary fibrous tumor ที่โพรงไซนัสด้านซ้าย โดยได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดและมีผลชิ้นเนื้อระบุว่าผ่าตัดออกไม่หมด ดังนั้นผู้ป่วยรายนี้จึงได้รับการฉายรังสีหลังผ่าตัด 6600 เซนติเกรย์ และเคมีบำบัดตามหลังด้วย Doxorubicin, Ifosfamide และ mesna จำนวน 6 รอบ หลังจากฉายรังสีครบ 3 ปี ผู้ป่วยยังคงปราศจากโรคกลับเป็นซ้ำ และโรคแพร่กระจาย

Abstract

Solitary fibrous tumor of head and neck region is quite rare especially in nasal cavity and paranasal sinus location. The main treatment modality for this tumor is surgery. To achieve good clinical outcomes, adequate resection is needed. The role of adjuvant radiation, in case of inadequate resection, is still debated. We present a case of a 49-year old male who had solitary fibrous tumor at left maxillary sinus. He underwent total maxillectomy and his pathological reports showed positive margin. He then received post-operative radiation at a dose of 6600 cGy and 6 cycles of chemotherapy consisted of doxorubicin, ifosfamide and mesna. Three year after complete radiation, he remained without evidence of local recurrence and distant metastasis.

Introduction

Solitary fibrous tumor is an uncommon spindle cell tumor which originates from mesenchymal cell. It was firstly described by Klempere and Rabin in 1931. The most common site of this tumor is pleura. However, it can occur in extrapleural regions such as

liver, abdomen, extremities, urogenital tract and head and neck. For head and neck, solitary fibrous tumor was reported less than 0.1 % of all upper respiratory tracts tumor. Moreover, it was rarely found in nasal cavity and paranasal sinuses^[1,2,3]

It usually presents with local compressive symptoms which is difficult to distinguish from other soft tissue tumor^[1]. The radiographic finding of this tumor are nonspecific. Therefore, the diagnosis may depend on histopathologic, cytologic and immunophenotypic features. Most cases show proliferation of spindle cell and ovoid cell in vascular and collagenizedstroma. All cases are positive for vimentin, CD-34, BCL -2 and CD-99[4,5].

For treatment, adequate surgery with negative margin leads to favorable outcome. In patient who cannot achieve clear margin, adjuvant radiation is still debated^[6]. So, we reported extremely rare case of solitary fibrous tumor and has a good result from multimodality treatment.

Case Report

A 49-year-old Thai male presented with mass at left cheek. She underwent computerized tomography of head and neck region. The study found large rim-enhanced mass (size 5.5 x 6.7 x 5 cm) in left maxillary sinus with expansion and bony destruction at lateral wall as well as left zygoma without lymphadenopathy. His computerized tomography of the chest was normal. After that, the patient underwent biopsy and the pathological report showed spindle cell lesion, suggestive of solitary fibrous tumor (positive for CD-34, BCL-2, CD-99, but negative for S-100 and desmin) moderate to marked pleomorphism hypercellular frequent mitosis 4/10. Therefore, he was treated with total maxillectomy and the pathological finding confirmed malignant solitary fibrous tumor 5 x 4.5 x 3.8 cm, no lymphovascular invasion, positive medial, lateral and superior maxillary sinus margin. After surgery, he received post operative three dimensional radiotherapy at dose of 6000 cGy to tumor bed and 6600 cGy to area of positive margin. He was then treated with 6 cycles of chemotherapy consisted of doxorubicin, ifosfamide and mesna. After complete

radiotherapy for 3 year, he remained without evidence of locoregional recurrence or distant metastasis. He had minimal trismus, dry eyes and dry nose.

Discussion

As we know, solitary fibrous tumor is a tumor which originated from mesenchymal cell and we can find it in any site that have serosa. The most common site of solitary fibrous tumor is pleura^[1,2]

The retrospective study of Bowe et al.^[1] examined about solitary fibrous tumor in head and neck and showed that all of solitary fibrous tumor at nasal cavity presents with nasal congestion. The other symptoms are epistaxis, rhinorrhea, headache and facial pain. Furthermore, the comparative study of Gold et al.^[7] revealed that patients with extrathoracic solitary fibrous tumor had less symptoms at presentation than patients with thoracic solitary fibrous tumor. To diagnosis solitary fibrous tumor, we can perform endoscope and Computerized Tomography scan (CT scan) or Magnetic Resonance Imaging (MRI scan). Ganly et al. found that 80% of CT scan findings of solitary fibrous tumor at head and neck had homogenous enhancement, which were different from CT scan findings of solitary fibrous tumor at non-head and neck area according to study of Wignall et al.^[1,8,9]. In addition, MRI scan of solitary fibrous tumor demonstrated isosignal intensity to muscle and brain in T1 and T2-weighted images.

For pathological diagnosis, there is difficulty due to its various characteristics like other soft tissue tumors. It is usually found proliferation of spindle cell, ovoid cell in vascular and collagenisedstroma. And mostly solitary fibrous tumors are positive vimentin, CD-34, BCL-2 and CD 99. 2,4,5,6

The main treatment modality to treat solitary fibrous tumor is surgery. And the most importance factor which impact to clinical outcomes is

resectability; the more adequate surgery, the better clinical outcomes. A retrospective study of Bowe et al.^[1] revealed that all patients underwent surgery and 10 of 13 patients had pathologically clear margins. Only one patient treated with post operative radiation. However, there was no local recurrence among these patients. 1 Gold et al. examined about correlation of clinicopathologic and solitary fibrous tumor. They found that factors affected local recurrence significantly in resectable solitary fibrous tumor are recurrence on presentation, extrathoracic location, macro/microscopic positive margin, more than 4/10 PF of mitoses, necrosis and presence of malignant components. They also recommended that adjuvant radiation should be considered in case of tumor size more than 5 cm or inadequate surgical margin.⁷ For this case, tumor size was 5 cm and surgical margins were positive medial, lateral and superior. In addition, there were nuclear pleomorphism, area of increased cellularity and mitotic index 4/10 HPF in this case , which were indicated malignant features and affect tumor recurrence. So we considered giving post- operative radiation to the tumor bed.

Furthermore, combined surgery and radiation can contribute excellent local control in solitary fibrous tumor. Bishop et al. investigated about survival outcomes and local control in solitary fibrous tumor patients who treated with surgery and radiation. There were solitary fibrous tumor at head and neck area about 32 % including in this study. Forty-five percent of patients were treated with post -operative radiation (median dose of 58 Gy) .

The study showed that 5-year local control, overall survival and distant metastasis free survival were 100%, 95% and 92%, respectively. They suggested to treat patients with 50 Gy of preoperative radiation or 60 Gy of post-operative radiation using conventional fractionation. In case of positive margin, they did not recommend dose escalation beyond 60 Gy^[10].

Regarding the role of chemotherapy, there is a retrospective study of Stacchiotti et al analyzed about response of anthracycline-based chemotherapy with or without ifosfamide in solitary fibrous tumor. The study reported that median progression free survival was 4 months, which median progression free survival of dedifferentiated subtypes was much more than malignant subtypes (5 months and 3.5 months respectively). They also implied that dedifferentiated solitary fibrous tumor has better response to chemotherapy in their series^[11]

Reference

1. Bowe SN, Wakely PE, Ozer E. Head and Neck Solitary Fibrous Tumors: Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Laryngoscope*. 2012; 122: 1748 – 55.
2. Papadakis I, Koudounarakis E, Haniotis V, Karatzanis A, Velegrakis G. Atypical solitary fibrous tumor of the nose and maxillary sinus. *Head Neck*. 2013; E 77-9.
3. Xue Y, Chai G, Xiao F, Wang N, Mu Y, Wang Y, et al. Post-operative radiotherapy for The treatment of Malignant Solitary Fibrous tumor of the Nasal and Paranasal area. *Jpn J ClinOncol*. 2014; 44: 926-31.

4. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sridranksy D. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours. Lyon: IARC Press; 2005.
5. Carlos R, Benevenuto de Andrade BA, Canedo NHS, Abrahao AC, Agostini M, Paes de Almeida, et al. Clinicopathologic and immunohistochemical features of five new cases of solitary fibrous tumor of the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016; 121: 390-5.
6. Zeither DM, Kanowitz SJ, Har-El G. Malignant Solitary Fibrous Tumor of the Nasal Cavity. *Skull base*. 2007; 17: 239-45 .
7. Gold JS, Antonescu CR, Hajdu C, Ferrone CR, Hussain M, Lewis JJ, et al. Clinicopathologic correlates of solitary fibrous tumor. *Cancer*. 2002; 94:1057-68.
8. Ganly I, Patel SG, Stambuk HE, Coleman M, Ghossien R, Carson D, et al. Solitary Fibrous tumor of the head and neck: a clinicopathologic and radiologic review. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006; 132: 517-25.
9. Wignall OJ, Moskovic EC, Thway K, Thomas JM. Solitary fibrous tumors of the soft tissues: review of the imaging and clinical features with histopathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 ;195:W55-62.
10. Bishop AJ, Zagars GK, Demicco EG, Wang WL, Feig BW, Guadagnolo BA, et al. Soft Tissue Solitary Fibrous Tumor : Combined Surgery and Radiation Therapy Results in Excellent Local Control. *Am J Clin Oncol*. 2015 Aug 11. [Epub ahead of print]
11. Stacchiotti S, Libertini M, Negri T, Palassini E, Gronchi A, Fatigoni S, et al. Response to chemotherapy of solitary fibrous tumor: A retrospective study. *Eur J Cancer*. 2013;49:2376-83.



บทบาทของการฉายรังสีอนุภาคโปรตอน ในการรักษามะเร็งปอดระยะเริ่มต้น

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

แพทย์หญิงชนมนิภา นันทวิทยา

สาขารังสีและมะเร็งวิทยา ฝ่ายรังสีวิทยา รพ.จุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

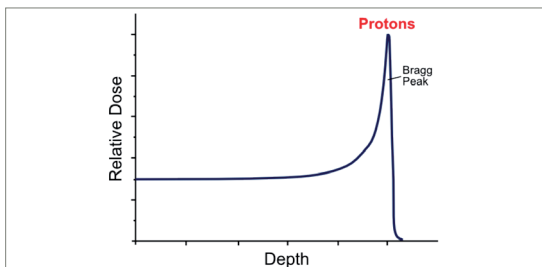
ในปัจจุบันนี้ การฉายรังสีสำหรับการรักษาโรคมะเร็งปอดได้มีการพัฒนามากขึ้นเรื่อยๆ โดยจากเดิม มักใช้ในเฉพาะการรักษาโรคมะเร็งปอดที่มีการลุกลามไปยังอวัยวะใกล้เคียงจนไม่สามารถผ่าตัดได้ และรักษาประคับประคอง บรรเทาอาการ ผู้ป่วยมะเร็งปอดที่มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ นอกจากนี้การฉายรังสีก็ยังเป็นวิธีการรักษามาตรฐานวิธีหนึ่งในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์ขนาดเล็ก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

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

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

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

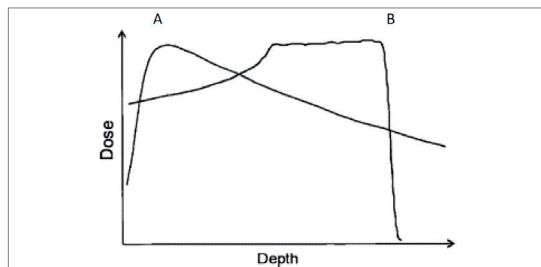
จากข้อจำกัดในการเพิ่มปริมาณรังสีให้ได้ค่า BED10 ที่เหมาะสม แต่ไม่ให้ค่า BED3 สูงเกินกำหนดที่ได้กล่าวไปข้างต้นนั้น ปัจจุบันมีการพัฒนาการศึกษาเทคโนโลยีใหม่ๆ ในการฉายรังสีผู้ป่วยมะเร็งปอด โดยเทคโนโลยีที่ได้รับความสนใจอย่างมากในปัจจุบันคือการฉายรังสีด้วยอนุภาคโปรตอน โดยมีการศึกษาและงานวิจัยต่าง ๆ มากขึ้น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



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

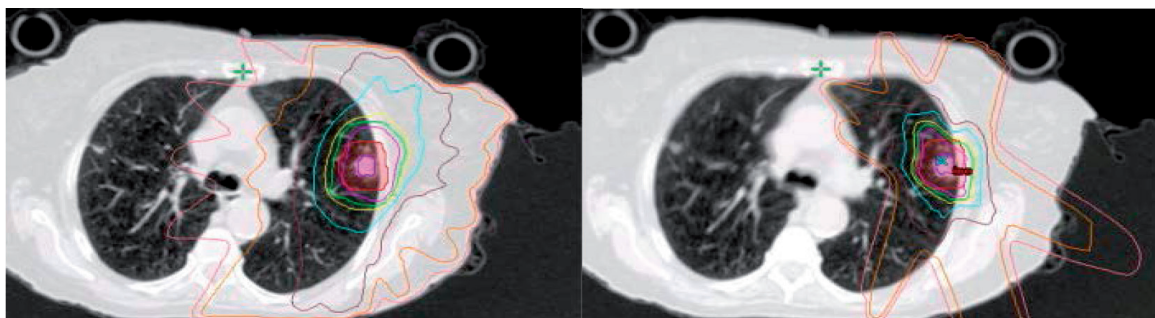
สำหรับการศึกษาเกี่ยวกับการฉายรังสีโปรตอนในมะเร็งปอดนั้น ยังต้องรอผลการศึกษาจากหลายงานวิจัย โดยเฉพาะการศึกษาระยะที่ 3 (phase III study) ซึ่งปัจจุบันนี้ มีเพียงการศึกษาระยะที่ 3 ของ RTOG 1308⁽¹¹⁾ ที่รายงานผลการรักษาเบื้องต้น (preliminary result) ในการเปรียบเทียบการฉายรังสีชนิดโฟตอน และรังสีโปรตอน ควบคู่กับการให้ยาเคมีบำบัด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

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



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

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



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

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

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

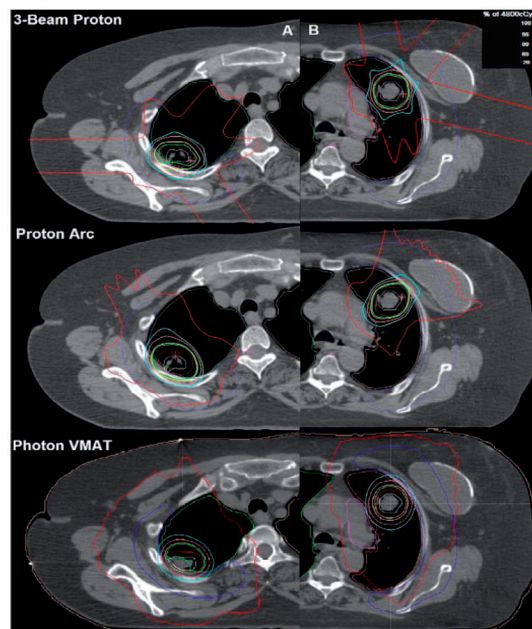
รอดชีวิต, อัตราการรอดชีวิตจากโรคมะเร็งปอด (cause-specific survival, CSS), อัตราการปลอดโรคเฉพาะตำแหน่ง (local progression-free) และ อัตราการปราศจากโรค (disease free rate) ที่ 2 ปี อยู่ที่ 74%, 86%, 95% และ 79% ตามลำดับ และไม่พบว่ามีผลข้างเคียงจากการฉายรังสี ที่มากกว่าหรือเท่ากับเกรด 3 การศึกษานี้สรุปว่า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

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

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

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

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



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

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

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

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

เอกสารอ้างอิง

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

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



Role of stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma

นพ.เพทาย รอดละมูล, นิภา ชุมสุวรรณ

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา

ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

บทคัดย่อ

โรคมะเร็งเซลล์ตับเป็นโรคที่พบได้บ่อยในประเทศไทย ผู้ป่วยส่วนมากมักมาพบแพทย์เมื่อมีอาการมากเกินกว่าที่จะรับการรักษารักษาแบบหวังผลหายขาดได้ ในอดีตทางเลือกที่ยังพอทำได้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้คือการทำให้ Transarterial chemoembolization หรือให้ targeted therapy แต่เนื่องจากในปัจจุบัน เทคนิคการฉายรังสีมีความก้าวหน้าขึ้นอย่างมาก จึงทำให้การฉายรังสีเข้ามามีบทบาทมากขึ้นเรื่อยๆ ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับ

บทนำ

โรคมะเร็งตับและทางเดินน้ำดีเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญในประเทศไทย จากข้อมูลของสถาบันมะเร็งแห่งชาติระหว่างปี พ.ศ. 2553 ถึง พ.ศ. 2555 โดยภาพรวมทั้งประเทศพบว่าโรคนี้นับเป็นมะเร็งที่พบมากที่สุดในเพศชาย (อุบัติการณ์ 33.9 คน ต่อประชากร 100,000 คน) และพบมากเป็นอันดับสามในเพศหญิง (อุบัติการณ์ 12.9 คน ต่อประชากร 100,000 คน)¹

โรคมะเร็งตับปฐมภูมิ คือ โรคมะเร็งที่เกิดจากความผิดปกติของตับเอง (ไม่ได้เกิดจากมะเร็งจากอวัยวะอื่นแพร่กระจายมายังตับ) สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ชนิด ตามลักษณะของจุลกายวิภาคที่แตกต่างกัน ชนิดแรกคือมะเร็งเซลล์ตับ [Hepatocellular carcinoma (HCC)] และชนิดที่สองคือมะเร็งท่อน้ำดี [Cholangiocarcinoma (CCC)] ผู้ป่วยในเกือบทุกภาคของประเทศไทยพบว่าเป็นชนิด HCC มากกว่า CCC ยกเว้นในภาคตะวันออกเฉียงเหนือที่พบว่ามีสัดส่วนของชนิด CCC มากกว่า¹ ซึ่งสาเหตุอาจเนื่องมาจาก CCC มีความสัมพันธ์

กับการติดเชื้อพยาธิ *Opisthorchis viverrini* ที่พบมากทางภาคตะวันออกเฉียงเหนือ² รวมทั้งการรับประทานอาหารแปรรูปที่มีไนโตรซามีนเป็นส่วนผสม ซึ่งมีข้อมูลในสัตว์ทดลองว่าเป็นปัจจัยที่กระตุ้นให้สัตว์ทดลองที่ติดเชื้อพยาธิ *Opisthorchis viverrini* อยู่แล้ว เกิดภาวะท่อน้ำดีอักเสบ (cholangitis) และพังผืดของท่อน้ำดี (cholangiofibrosis) ได้ง่ายขึ้นและทั้งสองภาวะนี้เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิด CCC³

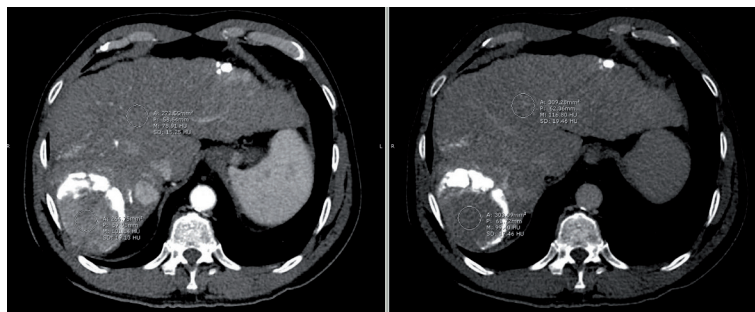
การวินิจฉัย

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เป็น HCC ในระยะเริ่มต้นมักไม่ค่อยมีอาการผิดปกติ อาจตรวจพบได้จากการทำ ultrasound หรือเจาะเลือดตรวจหา Alpha Feto Protein (AFP) เมื่อตัวโรคมีการลุกลามมากขึ้นอาจทำให้ผู้ป่วยบางรายมีอาการอ่อนเพลีย เบื่ออาหาร มีน้ำในช่องท้อง แน่นท้อง ปวดท้อง มีไข้ต่ำๆ ตัวเหลืองตาเหลือง หรือ คลำได้ก้อนในช่องท้อง โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วย HCC มักไม่พบการแพร่กระจายของโรคตั้งแต่วินิจฉัยอวัยวะที่สามารถพบการแพร่กระจายของโรคนี้ได้คือ ปอด กระดูก ต่อมหมวกไต ตับอ่อนและท่อน้ำเหลืองบริเวณคอ⁴

การวินิจฉัยยืนยันโรค HCC ในปัจจุบันสามารถทำได้ด้วยการเจาะตรวจชิ้นเนื้อ (fine needle biopsy) หรือการทำ imaging เช่น Computerized Tomography (CT) และ/หรือ Magnetic Resonance Imaging (MRI) การทำ biopsy มีข้อดีคือ ถ้าสามารถเจาะชิ้นเนื้อได้ตรงตำแหน่งจะมีความถูกต้องสูงมาก แต่มีข้อเสียคือมีโอกาสเกิด tumor seeding ประมาณ 0.5-6.1%⁵ ขึ้นใน track ที่ทำการเจาะเข็มเข้าไปนำชิ้นเนื้อออกมาตรวจ ซึ่งถ้าเป็นผู้ป่วย HCC ที่ยังหวังผลการรักษาหายขาดด้วยการทำ hepatic resection หรือ liver transplantation จะไม่แนะนำให้วินิจฉัย HCC ด้วยการทำ biopsy เพราะเมื่อผู้ป่วยมี tumor seeding ตามมาภายหลัง ผู้ป่วยจะจัดว่ามี metastasis และไม่ถือว่า cure อีกต่อไป ถ้าเป็นกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการทำ biopsy ก่อนส่งมาผ่าตัด เวลาทำการผ่าตัดจะแนะนำให้ทำ wide excision รอบๆ track ของ needle biopsy ออกไปด้วยเพื่อลดโอกาสเกิด tumor seeding ตามมาภายหลัง ส่วนการวินิจฉัยยืนยันโรคด้วย

imaging โรค HCC จะมีลักษณะการ uptake intravenous contrast media ที่จำเพาะคือ hypervascularity ใน arterial phase และ washed out ใน portal/delayed phase [ภาพที่ 1] นอกจากนี้ยังสามารถใช้การตรวจหาค่า AFP เพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรค HCC ได้ด้วยแต่ไม่แนะนำให้ใช้เป็นการตรวจเดี่ยวๆ เนื่องจากมีความไว (sensitivity) ต่ำ (22-30%, ใช้ค่า cut-off ที่ ≥ 200 ng/mL)^{6,7} ควรต้องทำ imaging ควบคู่ไปด้วยเสมอ โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วย HCC ส่วนมากมักจะมี underlying เป็น chronic liver disease ร่วมด้วย จึงอาจจะทำให้มีค่า AFP สูงในระดับหนึ่งอยู่แล้ว เมื่อมี HCC เกิดขึ้นค่า อาจจะมีการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อย เมื่อไม่ได้ตรวจ imaging ร่วมด้วยอาจทำให้พลาดโอกาสตรวจพบ HCC ได้⁸

แนวทาง (guidelines) การวินิจฉัย HCC โดยไม่ต้องทำ biopsy มีด้วยกันหลายสถาบัน เช่น European Association for the Study of the Liver-European Organisation for



ภาพที่ 1: ภาพ CT liver ด้านซ้ายแสดง hypervascularity ใน arterial phase โดยตัว HCC มีค่า CT numbers ประมาณ 101 Hounsfield unit (HU) ขณะที่เนื้อตับมีค่าประมาณ 79 HU ทางด้านขวาแสดง washed out ใน delayed phase โดยตัว HCC มีค่า CT numbers ประมาณ 99 HU ขณะที่เนื้อตับมีค่าประมาณ 117 HU

Research and Treatment of Cancer (EASL-EORTC)⁹, Korean Liver Cancer Study Group-National Cancer Center Korea (KLCSG-NCC Korea)¹⁰, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)¹¹ และ Asia-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL)¹² สำหรับผู้ป่วยที่สงสัย HCC หรือผู้ป่วยกลุ่ม high risk ที่จะมี HCC (chronic hepatitis B infection, chronic hepatitis C infection or liver cirrhosis from any cause) โดยภาพรวมแล้ว ใน guidelines ของทุกสถาบัน จะเริ่มต้นด้วยการทำ ultrasound ก่อนเสมอ เมื่อเจอรอยโรค

ที่มีขนาดใหญ่กว่า 1 เซนติเมตรจึงจะพิจารณาส่ง imaging modality อื่นเพื่อทำการวินิจฉัยต่อไป ยกเว้น guidelines ของ APASL ที่ไม่สนใจขนาดของรอยโรค เมื่อใดก็ตามที่พบรอยโรคจาก ultrasound จะทำการส่งตรวจ imaging modality อื่นต่อไปทันที ในทุกๆ guidelines ให้ความสำคัญอย่างมากกับลักษณะ enhancement ของ contrast media ที่จำเพาะกับโรคนี้ (hypervascularity in the arterial phase and washed out in the portal/delayed phase) ข้อแตกต่างของ KLCSG-NCC Korea guidelines จาก guidelines อื่นคือ เมื่อเจอรอยโรคจากการทำ ultrasound ที่มีขนาดเล็กกว่า

1 เซนติเมตร ใน guidelines อื่นจะการใช้การติดตามรอยโรคด้วย ultrasound หรือไม่ให้ผู้ป่วยไปทำ imaging อีกต่อ แต่ guidelines ของ KLCSC-NCC Korea จะการใช้การติดตามค่า AFP เพียงอย่างเดียว เมื่อใดก็ตามที่พบว่าค่า AFP สูงขึ้นติดต่อกัน 2 ครั้ง จึงจะส่งผู้ป่วยไปทำ imaging อย่างน้อย 2 modalities เช่น dynamic CT, MRI หรือ gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA) ดังนั้นแนวทางการวินิจฉัยหรือตรวจคัดกรองหา HCC แบบนี้อาจเหมาะสำหรับโรงพยาบาลหรือศูนย์มะเร็งในประเทศไทยที่ขาดแคลนหรือมี radiologist ไม่เพียงพอ อย่างไรก็ตามใน guidelines ของ KLCSC-NCC Korea ไม่ได้บอกระยะห่างระหว่างการเจาะเลือดแต่ละครั้งและค่าปกติของ AFP ปลอ่ยให้เป็นดุลยพินิจของแพทย์ผู้ทำการรักษาว่าเมื่อใดจึงจะ

ทำการส่ง imaging modality อื่นเพิ่มเติม แต่ใน KLCSC guidelines version ก่อนหน้านี้ (version 2009) และในบางรายงานนิยมใช้ค่า AFP ≥ 200 ng/mL เป็นค่า cut-off ให้ระวังว่าอาจจะมี HCC ในผู้ป่วยรายนั้นๆ^{7, 13}

การพยากรณ์และการแบ่งระยะของโรค

การประเมินความรุนแรงและการพยากรณ์โรค HCC นิยมใช้ Child-Pugh (CP) score¹⁴ ซึ่งประกอบไปด้วยตัวแปร 5 ตัว แล้วนำคะแนนมารวมกันเพื่อแบ่งผู้ป่วยออกเป็น class ต่างๆ โดยคะแนน 5-6 จัดเป็น class A, คะแนน 7-9 จัดเป็น class B และคะแนน 10-15 จัดเป็น class C รายละเอียดของ parameter ต่างๆ รวมทั้งการแบ่ง grade ของ hepatic encephalopathy¹⁵ แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ค่า parameter ต่างๆ ในการกำหนด Child-Pugh score

Parameters	Score		
	1	2	3
Prothrombin time* (seconds prolonged)	<4	4-6	>6
*ปัจจุบันนิยมใช้ค่า International Normalized Ratio (INR) แทน	<1.7	1.7-2.2	>2.2
Hepatic encephalopathy** (grade)	0	I-II	III-IV
Albumin (g/dL)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Total bilirubin (mg/dL)	<2	2-3	>3
Ascites	None	Mild	Severe

** Grading of Hepatic encephalopathy:

- Grade 0: Lack of detectable changes in personality or behavior. Asterixis absent.
- Grade I: Trivial lack of awareness. Shortened attention span. Impaired addition or subtraction. Hypersomnia, insomnia, or inversion of sleep pattern. Euphoria or depression. Asterixis can be detected.
- Grade II: Lethargy or apathy. Disorientation. Inappropriate behavior. Slurred speech. Obvious asterixis.
- Grade III: Gross disorientation. Bizarre behavior. Semistupor to stupor.
- Grade IV: Coma

นอกจากนี้ยังมีผู้เสนอให้ใช้ Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score ซึ่งในตอนแรกใช้สำหรับพยากรณ์โรคในผู้ป่วยที่เข้ารับการทำให้ Transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS)¹⁶ แต่ต่อมาพบว่าสามารถนำมาใช้พยากรณ์โรคสำหรับผู้ป่วย HCC ได้ด้วย นอกจากนี้ MELD score ยังถูกนำไปใช้ประโยชน์ในการจัดลำดับก่อน-หลัง สำหรับผู้ป่วยที่รอคิวปลูกถ่ายตับ (Orthotopic

Liver Transplantation) ค่า MELD score คำนวณได้จากสูตร MELD score = $0.957 \times \log_e(\text{creatinine; mg/dL}) + 0.378 \times \log_e(\text{total bilirubin; mg/dL}) + 1.120 \times \log_e(\text{INR}) + 0.643 \times (\text{cause of cirrhosis; 0 for cholestatic or alcoholic, 1 for viral hepatitis or other liver disease})$ และพบว่าค่า MELD score ยิ่งมากขึ้นจะสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้นหลังทำ liver transplantation¹⁷

การแบ่งระยะของโรคนี้นี้มีด้วยกันหลายระบบแต่ที่นิยมใช้และสามารถเชื่อมโยงกับแนวทางการรักษาได้คือ Barcelona Liver Clinic (BCLC) staging system ซึ่งได้เริ่มใช้มาตั้งแต่ปีค.ศ. 1999 และมีการปรับปรุงใหม่ในปีค.ศ. 2010¹⁸ รายละเอียดดังตารางที่ 2

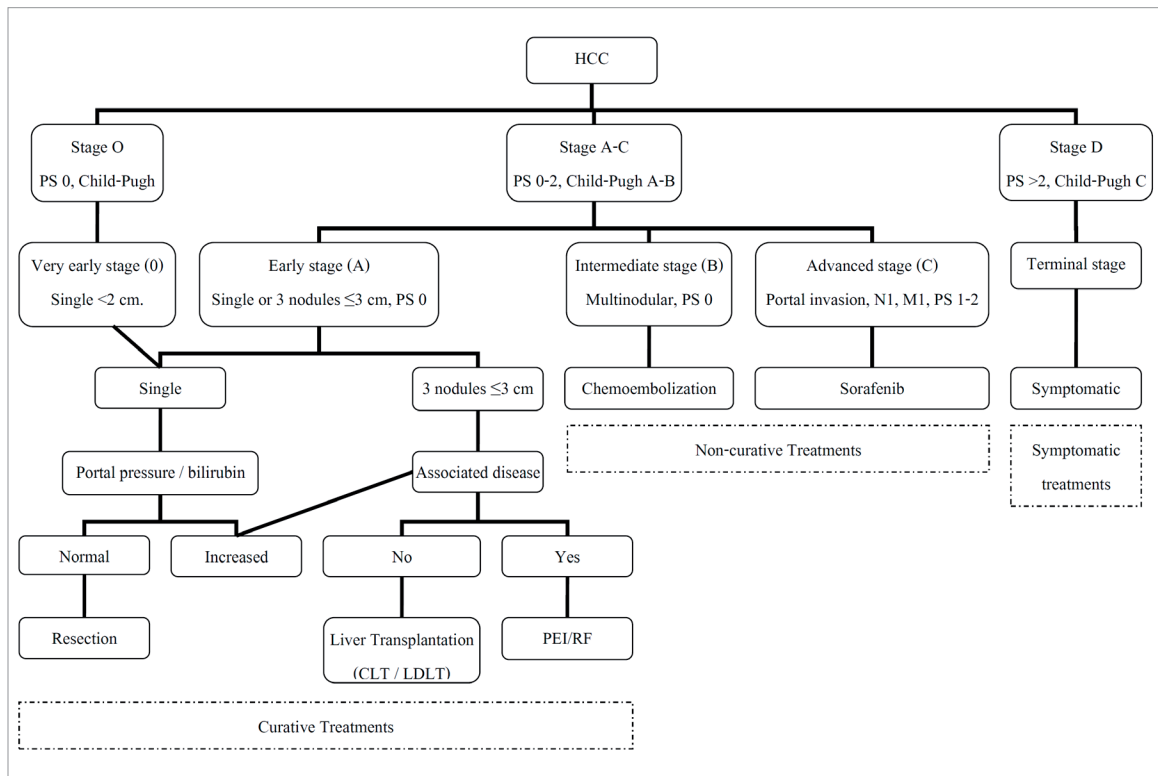
ตารางที่ 2 Barcelona Liver Clinic Stages

BCLC stage	ECOG performance status	Tumor status	Liver function status
0	0	Single ≤ 2 cm	No portal hypertension
A	0	Single ≤ 5 cm or 3 nodules < 3 cm	CP* A-B
B	0	Single > 5 cm or multifocal disease	CP A-B
C	1-2	Vascular invasion or metastases	CP A-B
D	3-4	Any	CP C

* CP: Child-Pugh score

การรักษา HCC

แนวทางการรักษา HCC ในปัจจุบันตาม BCLC staging and treatment strategy จะแบ่งการรักษาออกเป็น curative, non-curative และ symptomatic treatments ดังภาพที่ 2¹⁸



ภาพที่ 2: แนวทางการรักษา HCC แบ่งตาม BCLC staging

การรักษาสำหรับผู้ป่วยที่หวังผลหายขาด (curative treatments) สามารถทำได้ 3 วิธี

1. การผ่าตัด (Hepatic resection) เป็น treatment of choice และ gold standard สำหรับโรคนี้¹⁹ มี 5-year survival rates 50-70% โดยผู้ป่วยจะต้องได้รับการประเมินการทำงานของตับว่าหลังผ่าตัดแล้วจะเหลือเนื้อตับที่ยังสามารถทำงานได้อยู่เพียงพอ (functional reserve of the residual liver) อย่างไรก็ตามก็ผู้ป่วยกลุ่มที่เหมาะสมสำหรับการรักษาด้วยวิธีนี้คือผู้ป่วย HCC BCLC stage 0 และ stage A ที่เป็น single lesion และยังไม่มีความ portal hypertension เท่านั้น¹⁸

2. การปลูกถ่ายตับ [Orthotopic liver transplantation (OLT)] เป็นการรักษาวินัยหนึ่ง ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถรับการผ่าตัด hepatic resection ได้เนื่องจากหากตัดบริเวณที่เป็น HCC และเนื้อตับที่อยู่รอบๆ ก่อน HCC ออกไปแล้ว ตับที่เหลือจะไม่สามารถทำงานได้เพียงพอกับความต้องการของร่างกาย แต่ผู้ป่วยที่จะรักษาด้วยวิธีนี้ได้ จะต้องเป็นผู้ป่วยที่มี HCC เข้าหลักเกณฑ์ Milan criteria²⁰ ดังต่อไปนี้

- ก. solitary HCC <5 cm หรือ มี HCC ได้มากที่สุด 3 lesions และขนาดแต่ละ lesion ≤ 3 cm
- ข. HCC แต่ละ lesion ต้องไม่รุกรานเข้าไปในหลอดเลือด
- ค. ยังไม่พบว่ามี extrahepatic metastasis ซึ่งรวมทั้ง lymphnode และ distant metastasis

จากการที่มีหลักเกณฑ์ในการเลือกผู้ป่วยอย่างเข้มงวดนี้ จึงทำให้ผลการรักษาด้วยวิธี liver transplantation ออกมาดีมาก โดยจะมี 4-year overall survival และ disease free survival rates สำหรับผู้ป่วยที่ tumor เข้า criteria อยู่ที่ 85% และ 92% ตามลำดับ ส่วนผู้ป่วยที่ tumor ไม่เข้า criteria แต่ได้รับการทำ liver transplantation จะมี 4-year overall survival และ disease free survival rates อยู่ที่ 50% และ 59% ตามลำดับ²⁰ อย่างไรก็ตามเนื่องจากหลักเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยที่ค่อนข้างเข้มงวด ทำให้ผู้ป่วยบางรายที่มีเนื้องอกใหญ่กว่า Milan criteria เล็กน้อยเสียโอกาสในการทำ liver transplantation ไป ดังนั้นจึงได้มีการนำเสนอหลักเกณฑ์ที่ผ่อนปรนมากกว่า Milan criteria ออกมาโดย Francis Y. Yao, et.al.²¹ (UCSF criteria) โดยหลักเกณฑ์นี้ประกอบไปด้วย

- ก. solitary HCC ≤ 6.5 cm หรือ มี HCC ได้มากที่สุด 3 lesions และขนาดแต่ละ lesion ≤ 4.5 cm โดยที่ผลรวมของ tumor diameter ทั้งหมด ≤ 8 cm
- ข. ยังไม่พบว่ามี extrahepatic metastasis

ผู้ป่วยที่ tumor เข้าได้กับ UCSF criteria นี้ พบว่ามี 1-year และ 5-year survival rates หลังได้รับการทำ liver transplantation เท่ากับ 90% และ 75.2% ตามลำดับ ในขณะที่ผู้ป่วยซึ่ง tumor ไม่เข้า UCSF criteria มี 1-year survival rates เท่ากับ 50%²¹ ในเวลาต่อมา มีรายงานเบื้องต้นเปรียบเทียบผลการรักษาผู้ป่วย HCC ที่ได้รับการทำ liver transplantation โดยใช้ Milan และ UCSF criteria พบว่า overall survival rate ระหว่าง Milan และ UCSF criteria ไม่มีความแตกต่างกัน โดย Milan criteria มี 1, 2, 3 และ 4-year overall survival rates เท่ากับ 88%, 81%, 76%, and 72% และ UCSF criteria มี 1, 2, 3 และ 4-year overall survival rates เท่ากับ 91%, 80%, 68% and 51%²² อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับการทำ liver transplantation โดยใช้ UCSF criteria มีเพียง 3% ขณะที่ผู้ป่วยอีก 97% ใช้ Milan criteria ดังนั้นจึงยังต้องการการติดตามผลการศึกษาให้นานขึ้น เพื่อให้มั่นใจได้ว่าจะสามารถนำ UCSF criteria มาใช้แทน Milan criteria เพื่อเป็นการเปิดโอกาสให้ผู้ป่วยได้เข้าสู่กระบวนการรับการทำ liver transplantation ได้มากขึ้น

3. Ablative techniques เช่น Radio Frequency Ablation (RFA) หรือ Percutaneous Ethanol Injection (PEI) หลักการของวิธี RFA คือ การใช้พลังงานคลื่นวิทยุที่ถูกส่งออกไปจากขั้วไฟฟ้า (electrode) ชักนำให้เกิดไฟฟ้ากระแสสลับขึ้นภายในอวัยวะหรือเนื้อเยื่อที่อยู่โดยรอบปลายเข็ม RFA พลังงานเหล่านี้จะเปลี่ยนเป็นพลังงานความร้อนที่อุณหภูมิประมาณ 90-100 องศาเซลเซียส เพื่อทำลายก้อนมะเร็งโดยรอบปลายเข็มในรัศมีประมาณ 2-5 เซนติเมตร²³ สามารถนำมาใช้เป็นการรักษาเพื่อหวังผลหายขาด โดยมี 5-year survival rates ประมาณ 39-65%²⁴⁻²⁸ มีเกณฑ์สำหรับคัดเลือกผู้ป่วยแตกต่างกันไปตามแต่ละสถาบัน แต่ส่วนใหญ่ที่คล้ายกันคือ

- ก. ขนาดก้อน HCC ควร ≤ 5 เซนติเมตร
- ข. ก้อน HCC อยู่ห่างจากแคปซูลตับอย่างน้อย 1 เซนติเมตรและห่างจากเส้นเลือดใหญ่ เช่น hepatic vein หรือ portal vein อย่างน้อย 2 เซนติเมตร

และก้อน HCC ไม่อยู่ติดหรือ invade อวัยวะข้างเคียง เช่น ถุงน้ำดี ท่อน้ำดี ลำไส้ หัวใจ หลอดเลือด กระบังลม ฯลฯ

- ค. ยังไม่พบว่ามี extrahepatic metastasis
- ง. ผู้ป่วย CP-A หรือ B, ค่า INR <1.6 และเกร็ดเลือด >50,000 / μL ²³⁻²⁸

ส่วนหลักการของวิธี PEI คือ การฉีด sterile ethanol เข้มข้นเข้าไปที่ก้อน HCC โดยตรง เกณฑ์สำหรับคัดเลือกคล้ายกับการทำ RFA แต่มีข้อเสียคือต้องทำหลายครั้ง มี 2-year survival rates ประมาณ 61-88%²⁹

การรักษาสำหรับผู้ป่วยที่ไม่หวังผลหายขาด (non-curative treatments) สามารถทำได้ 3 วิธี

1. Chemoembolization มีด้วยกัน 2 รูปแบบ คือ Transarterial chemoembolization (TACE) และ Transarterial Oily Chemoembolization (TOCE) ใช้กรณี que ผู้ป่วยเป็น inoperable case ทั้งจากตัวโรค HCC เอง และ/หรือ ปัจจัยทางผู้ป่วยที่ทำให้ไม่สามารถรับการผ่าตัดได้ การรักษาวิธีนี้ใช้หลักการ cytotoxic จาก chemotherapy และ/หรือ ischemia จากการ embolization ทำให้ HCC ขาดเลือดไปเลี้ยงและตายในที่สุด โดยมี 1-year survival rates ประมาณ 57-82% และ 2-year survival rates ประมาณ 31-63%³⁰, ³¹ ต่อมาได้เริ่มมีการนำ yttrium-90 (90Y) ซึ่งเป็น radio isotope ที่ปล่อยรังสีเบต้าเพียงอย่างเดียว มาใช้แทน chemotherapy (เรียกว่า Transarterial radioembolization, TARE) มีการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย TARE มี overall survival rates ดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย TACE โดยมี hazard ratio เท่ากับ 0.74 (95% confidence interval เท่ากับ 0.61-0.90)³² อย่างไรก็ตามเมื่อดูในรายละเอียดแล้ว มีเพียงการศึกษาเดียวที่ overall survival ของกลุ่ม TARE ดีกว่ากลุ่ม TACE คือการศึกษาของ Lewandowsky et.al. โดยพบว่า median overall survival สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย TARE และ TACE เท่ากับ 35.7 และ 18.7 เดือน (p=0.18) ตามลำดับ³³ ส่วนการศึกษาของ Carr et.al. และ Kooby et.al. พบว่า median overall survival ของกลุ่ม TARE และ TACE ไม่มีความแตกต่างกัน^{34, 35}

นอกจากนี้การทำ embolization ยังสามารถใช้เป็น bridging therapy ระหว่างที่ผู้ป่วยรอคิวทำการปลูกถ่ายตับ เนื่องจากปัญหาจำนวน donor มีไม่เพียงพอ ทำให้ผู้ป่วยส่วน

ใหญ่ต้องอยู่ใน waiting list นาน ถ้าไม่ได้รับการรักษาด้วยวิธีใดวิธีหนึ่งไปก่อน เมื่อถึงเวลาได้ตับจาก donor ตัวโรคอาจมีการลุกลามมากขึ้นจนไม่สามารถรับการปลูกถ่ายตับได้หรืออาจใช้การทำ embolization เพื่อ downstage HCC ลงมาเพื่อให้ผู้ป่วยสามารถเข้าสู่ criteria ในการทำปลูกถ่ายตับต่อไป อย่างไรก็ตาม TACE ไม่เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่มี portal vein thrombosis หรือ inferior vena cava invasion

2. Targeted therapy ยาที่มีใช้ในปัจจุบันคือ Sorafenib ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์ได้ 2 ลักษณะ คือ ยับยั้งการเจริญเติบโตของ HCC โดยตรงและยับยั้งการสร้างเส้นเลือดที่ไปเลี้ยง HCC³⁶ จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วย advanced HCC (ผู้ป่วยที่ไม่สามารถหรือมี progressive disease หลังรับการรักษาด้วยวิธีผ่าตัดหรือ locoregional therapies) ที่ได้รับการรักษาด้วยยานี้มี median survival เท่ากับ 10.7 เดือน ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับ placebo มี median survival 7.9 เดือน (p<0.001)³⁷

3. Radiation therapy (RT) ในอดีต RT ไม่ค่อยมีบทบาทในการรักษาผู้ป่วย HCC เนื่องจากความกลัวในเรื่อง liver toxicity และการที่ไม่สามารถ identify ตำแหน่งหรือให้รังสีไปที่ HCC ได้อย่างแม่นยำ นอกจากนี้ในอดีตยังเชื่อกันว่า HCC เป็นมะเร็งที่ต่อต้านรังสี แต่จากข้อมูลการศึกษาในช่วงหลังพบว่า HCC เป็นมะเร็งที่ไวกับรังสี โดยมีค่า alpha/beta ratio = 15 ± 2 Gray (Gy)³⁸ ประกอบกับช่วง 10-20 ปีที่ผ่านมาได้มีการพัฒนาวิธีการฉายรังสีให้กับผู้ป่วยได้ถูกต้องและแม่นยำมากขึ้น สามารถให้ปริมาณรังสีได้เพิ่มขึ้นโดยไม่เพิ่มหรือที่น้อยกว่านั้นคือ สามารถลดผลข้างเคียงจากการฉายรังสีให้น้อยลงกว่าเดิม ดังนั้นจึงทำให้การฉายรังสีมีบทบาทเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ ในการรักษาผู้ป่วย HCC วิธีการฉายรังสีในผู้ป่วย HCC มีได้ทั้ง Three-dimensional Conformal Radiation Therapy (3D-CRT) และ Stereotactic Body Radiation therapy (SBRT) ซึ่งบางครั้งอาจเรียกว่า Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR) นิยามของ SBRT คือ “Management and delivery of image-guided high-dose radiation therapy with tumor-ablative intent within a course of treatment that does not exceed 5 fractions”³⁹ เริ่มมีงานวิจัยตีพิมพ์ครั้งแรกเกี่ยวกับผลการรักษาโดยวิธี SBRT ในผู้ป่วยมะเร็งตับปฐมภูมิและทุติยภูมิตั้งแต่ปี ค.ศ. 1995⁴⁰ หลังจากนั้นได้มีงานวิจัยตีพิมพ์ออกมาอย่างต่อเนื่องเกี่ยวกับ

การฉายรังสีเพื่อรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับปฐมภูมิ โดยมีหลักเกณฑ์คร่าวๆ ในการคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อรักษาด้วย SBRT ดังนี้

- ก. วินิจฉัย HCC โดย pathological confirmed หรือมี characteristic contrast media uptake จาก imaging
- ข. ไม่สามารถรักษาด้วย curative หรือ ablative treatment ได้
- ค. ตับโรคยังไม่มีภาวะกระจายออกไปนอกตับ
- ง. Uninvolved liver volume [volume ของ liver ลบด้วย volume ของ HCC(s)] >700 mL
- จ. ผู้ป่วยมี CTP-A หรือ CTP-B ที่ score ไม่เกิน 7 เนื่องจากมีข้อมูลว่า ผู้ป่วยที่ CTP score >7 มีโอกาสเกิด Radiation Induced Liver Disease (RILD) หลังทำ SBRT ได้สูง^{41, 42}
- ฉ. ไม่มี uncontrolled ascites

การรักษาด้วย SBRT นอกจากใช้เป็น definite treatment แล้วยังมีประโยชน์ในอีกหลายกรณี เช่น

- ก. เป็น bridging therapy ในระหว่างรอรับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ เพื่อไม่ให้ตัวโรคลุกลามมากขึ้นในระหว่างที่ผู้ป่วยรอคิวปลูกถ่ายตับอยู่ เพราะถ้าถึงเวลาที่ผู้ป่วยได้รับตับจาก donor แล้วพบว่าตัวโรคลุกลามมากขึ้นจนไม่เข้าเกณฑ์สำหรับการปลูกถ่ายตับตาม Milan หรือ UCSF criteria ผู้ป่วยก็จะถูกคัดออกไม่ได้รับการทำปลูกถ่าย ลักษณะคล้ายเป็นการซื้อเวลาในระหว่างที่รอการปลูกถ่ายตับ
- ข. มี tumor thrombus ปลายที่ Portal vein หรือ Inferior Vena Cava จนทำให้ไม่สามารถทำ TACE ได้ การให้ SBRT คาดหวังผลให้รังสีไปทำให้เนื้องอกเล็กลงและทำให้เส้นเลือดบริเวณที่เคยมีเนื้องอกอุดตันไว้เปิดออก เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถรับการทํา TACE ต่อได้⁴³
- ค. ใช้เป็น salvage therapy สำหรับผู้ป่วยที่ยังมีตัวโรคหลงเหลืออยู่หลังได้รับการทำ TACE⁴⁴

Treatment Technique, Planning and Verification

ถึงแม้ในระยะแรกจะมีการรักษา HCC ด้วยการฉายรังสีแบบ 3D-CRT ก็ตาม แต่ในปัจจุบันพบว่าผู้ป่วย HCC ส่วนมากได้รับการฉายรังสีด้วยเทคนิค SBRT เหตุผลเนื่องมาจากการมีอุปกรณ์สำหรับการ immobilize ที่ดีขึ้นรวมทั้งระบบ respiratory control และ image guidance ที่ดีขึ้นกว่าใน

อดีตด้วย⁴⁵ รวมทั้งการมี treatment time ที่สั้นกว่า 3D-CRT ก็เป็นการอำนวยความสะดวกให้ผู้ป่วย ในการไม่ต้องมาโรงพยาบาลหลายๆ ครั้งและที่สำคัญคือ มีการศึกษาในอดีตหลายการศึกษายืนยันว่า การให้รังสีปริมาณสูงต่อครั้งที่ต่ำ ถ้าให้ได้ อย่างถูกต้องและแม่นยำ ไม่พบว่าทำให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย

การจำลองการฉายรังสี

Positioning and immobilization ประเด็นที่มีความสำคัญอย่างยิ่งสำหรับการฉายรังสีด้วยเทคนิค SBRT คือ ความเที่ยงตรงทั้งการวางแผนการรักษาและการฉายรังสี ดังนั้น จึงแนะนำให้ตัวผู้ป่วยอยู่ในท่านอนที่สบายและมีความมั่นคง มีระบบการระบุตำแหน่งของผู้ป่วยที่คงที่และตรงกันทั้งในการวางแผนการรักษา การจำลองการฉายรังสีและการฉายรังสี^{46, 47} รวมถึงมีการใช้อุปกรณ์เพื่อช่วยยึดตรึงผู้ป่วย การใช้อุปกรณ์เพื่อช่วยในการยึดตรึงนั้นขึ้นอยู่กับตำแหน่งที่จะทำการรักษา สำหรับการฉายรังสีบริเวณช่องท้องจะใช้อุปกรณ์ที่ช่วยในการจัดทำ ได้แก่ vacuum immobilization หรือ patient positioning boards โดยอาจใช้อุปกรณ์ที่ช่วยในการยึดตรึงอื่นๆ เช่น head and neck support, knee support หรือ foot support ในบางครั้งอาจมีการใช้ arm positioning ร่วมด้วย นอกจากนี้ยังสามารถใช้อุปกรณ์พิเศษอื่นๆ เพื่อช่วยให้การยึดตรึงดียิ่งขึ้น เช่น evacuated drapes หรือ abdominal compression⁴⁷⁻⁴⁹

Image acquisition โดยทั่วไปการฉายรังสีด้วยเทคนิค SBRT จะมีเป้าหมาย (target) ที่มีขนาดเล็ก การทำ CT planning จึงควรใช้ slice thickness ประมาณ 1-3 มิลลิเมตร (ถ้าเป็นไปได้ควรจะน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 มิลลิเมตร) สำหรับการตั้งค่า kV ที่ใช้อาจลดลงจากปกติเล็กน้อยเช่น จาก 120 kV เป็นประมาณ 100 kV เพราะนอกจากจะช่วยเพิ่ม contrast แล้วยังช่วยลดปริมาณรังสีที่คนไข้ต้อง expose ลงได้ด้วย แต่ก็ไม่ควรลด kV ให้น้อยเกินไปเพราะจะเกิด noise เพิ่มขึ้น⁵⁰ ในแง่ phase การตัด CT มีการแนะนำให้ใช้ multi-phase IV contrast โดยที่ arterial หรือ delayed phase imaging แนะนำให้ใช้สำหรับการกำหนดขอบเขตก้อนมะเร็ง (GTV delineation) ส่วน venous phase ใช้สำหรับกำหนดขอบเขต Portal vein thrombosis delineation ในกรณีที่ผู้ป่วยมี Portal vein thrombosis จากตัว tumor ร่วมด้วย

Breathing motion assessment การฉายรังสีบริเวณช่องท้องควรมีการทำ breathing motion assessment ด้วย

ซึ่งมีหลายวิธี เช่นการใช้ slow CT, inhale and exhale breath-hold CT หรือ four-dimensional CT (4D CT) โดยแนะนำให้ใช้ 4D CT ในขั้นตอนการทำ CT planning สำหรับการฉายรังสีที่บริเวณช่องท้องโดยเฉพาะในส่วนตับ ซึ่งทำให้สามารถประเมินแนว (axis) และพิสัย (range) การเคลื่อนที่ของก้อนมะเร็งได้ นอกจากนี้ภาพ CT ที่ได้จาก respiratory cycle ใน phase ต่างๆ รวมถึงความแม่นยำในการกำหนด target นั้นยังช่วยทำให้ลดการขยายขอบเขต (margin) ลงได้ด้วย ในการใช้วิธี 4D CT จะใช้ระบบจับการเคลื่อนไหวจากการหายใจของผู้ป่วย ซึ่งมีหลายระบบขึ้นกับบริษัทผู้ผลิต ระบบหนึ่งที่นิยมใช้กันคือข้อมูลจะถูกบันทึกด้วยกล้องอินฟราเรด 4D CT จะทำให้เห็นการเคลื่อนที่ของก้อนมะเร็งและเนื้อเยื่อข้างเคียงไปตามช่วงการหายใจของผู้ป่วย โดยระหว่างการทำ CT planning จะต้องตั้งค่า pitch ให้เหมาะสมกับอัตราการหายใจของผู้ป่วย (breathing rate) ด้วย ตัวอย่างการตั้งค่า pitch⁵¹ ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงค่า Pitch สูงสุดสำหรับอัตราการหายใจของผู้ป่วย (Breathing rate) ที่ต่างกัน

Breathing rate (BPM)	Pitch*
20	0.100
15	0.080
14	0.075
13	0.060
12	0.055
11	0.050
10	0.040

* กรณีใช้ 0.5 sec rotation time

Treatment planning สามารถใช้ภาพจาก exhale breath hold CT เป็น baseline CT ได้ แต่ในกรณีที่ไม่สามารถทำ breath hold technique ได้ในผู้ป่วยรายนั้นๆ สามารถใช้ average phase CT จาก 4D CT นั้นเป็น baseline CT สำหรับการวางแผนการรักษาได้หรือถ้า breathing motion ของผู้ป่วยน้อยกว่า 5 มิลลิเมตรอาจจะใช้ CT scan ที่เป็น free breathing ได้ สำหรับเทคนิค exhale breath hold มักจะใกล้เคียงกับ average position มากกว่า inhale breath hold นอกจากนี้ exhale breath hold ยังมี reproducible มากกว่า inhale breath hold ด้วย ในการทำ breathing

motion assessment นั้นถ้าไม่ได้ใช้ breath hold technique ควรมีการวัด target/liver breathing motion โดยการใช้ 4D CT, fluoroscopy หรือ cine MR^{46, 52, 53}

เครื่องฉายรังสี (Treatment machine)

เครื่องฉายรังสีที่สามารถใช้ฉายรังสีด้วยเทคนิค SBRT มีหลายเครื่อง เช่น เครื่องฉายรังสีที่มีลำรังสีขนาดเล็กคือ Gamma Knife® ซึ่งลำรังสีจะพุ่งมายังก้อนมะเร็งจากหลายทิศทางที่ต่างกันในระยะเวลานั้นๆ นอกจากนี้ยังสามารถใช้เครื่องฉายรังสีชนิดเครื่องเร่งอนุภาคอิเล็กตรอน (linear accelerator, LINAC) ได้ ซึ่งมีหลายชนิดแตกต่างกันออกไป ได้แก่เครื่อง Tomotherapy®, X-Knife®, Clinac® และ Cyberknife®⁵⁴ โดยเครื่องฉายรังสีแต่ละชนิดก็จะมีข้อดีข้อเสียแตกต่างกันไป เช่น Cyberknife® จะให้ conformal dose มากที่สุดในขณะเดียวกันก็จะใช้ treatment duration ที่นานมาก

กรณีใช้เครื่องฉายรังสีชนิดเครื่องเร่งอนุภาคอิเล็กตรอนที่มี multi leaf collimator (MLC) จะใช้เอกซเรย์พลังงานตั้งแต่ 6MV (Megavolts) ขึ้นไป เพื่อให้สามารถใช้เทคนิคการปรับความเข้มลำรังสีได้ เช่น ระบบ Inverse planning (Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT หรือ Volumetric Arc Radiation Therapy, VMAT) หรืออาจใช้เทคนิค 3D-CRT โดยการใช้ multiple non-opposing beams รวมทั้ง non-coplanar beams จะช่วยให้ได้ dose fall-off ดียิ่งขึ้นและการใช้ modulated arc plans จะช่วยให้ได้ dose distributions ที่เหมาะสมมากยิ่งขึ้น อย่างไรก็ตามควรมีการใช้ Image-Guided Radiation Therapy (IGRT) ร่วมด้วย

เนื่องจากเทคนิคการฉาย SBRT มีการใช้ปริมาณรังสีที่สูงต่อการฉายหนึ่งครั้ง การใช้ image guidance จึงมีความสำคัญเพื่อให้สามารถประเมินและปรับแก้ intra-fraction errors ได้ทันที (real time) ระบบ image guidance ที่ใช้ควรจะสามารถสร้างภาพของ target และ OAR (Organ at risk) เป็นปริมาตรหรือ 3D ได้ทันที เพื่อให้สามารถปรับ on-line correction ได้^{47, 55, 56}

เครื่องฉายรังสีที่ใช้ในการฉายรังสีเทคนิค SBRT ควรมีการตรวจสอบคุณภาพ มีความถูกต้องและเที่ยงตรงตามเกณฑ์ เช่น laser localization ค่าที่อยู่ในเกณฑ์คือ 1 มิลลิเมตรหรือ collimator size indicator ค่าที่อยู่ในเกณฑ์คือ 1 มิลลิเมตรเป็นต้น⁵⁷ นอกจากนี้บางสถาบันอาจจะมีการใช้เทคนิคการปรับ

ความเข้มลำรังสี มีการใช้เตียงที่ปรับอิสระได้ทุกทิศทาง (6D couch correction) หรืออาจใช้ระบบจับการเคลื่อนไหวจากการหายใจของผู้ป่วย (patient respiration monitoring equipment) ส่วนใหญ่จะมีการใช้ MLC ที่มีขนาดความกว้าง (leaf width) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 5 มิลลิเมตร ซึ่งการใช้ MLC ที่มีขนาดเล็กทำให้สามารถปรับเปลี่ยนรูปร่างและปรับความเข้มของรังสีได้ละเอียดกว่า ทำให้ก้อนมะเร็งได้รับปริมาณรังสีที่ครอบคลุมและสม่ำเสมอมากขึ้นและการเลือกใช้ขนาดความกว้าง MLC จะมีผลมากในกรณีที่ใช้เทคนิคการฉายรังสีแบบ IMRT สำหรับผลของการเลือกใช้ขนาดความกว้าง MLC ในอวัยวะสำคัญข้างเคียงนั้น ปริมาณรังสีที่อวัยวะข้างเคียงได้รับจะขึ้นอยู่กับขนาดก้อนมะเร็ง ขนาดของอวัยวะและรูปร่างของอวัยวะด้วย^{58, 59} อย่างไรก็ตามในการฉายรังสีด้วยเทคนิค SBRT ในก้อนมะเร็งที่มีรูปร่างไม่ซับซ้อนและขอบค่อนข้างเรียบ การเลือกใช้ความกว้าง MLC ขนาด 10 มิลลิเมตร หรือ 5 มิลลิเมตร อาจไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ⁶⁰

การวางแผนการรักษาและการกำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็ง (Treatment planning and Target volume delineation) [RTOG 1112]

การวางแผนการรักษามักจะใช้ภาพจากหลายชุด ดังนั้น image registration และ fusion จึงจำเป็นในการเชื่อมต่อภาพหลายชุดเข้าด้วยกันในการวางแผนการรักษา โดยการกำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็งจะใช้ภาพจาก CT planning ซึ่งอาจใช้ภาพจาก MRI หรือ PET ร่วมด้วย โดยมีหลักเกณฑ์ในการกำหนด target คร่าวๆ ดังนี้

1. GTV (Gross Tumor Volume) การกำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็ง จะกำหนดทั้งส่วน parenchyma และ vascular HCC ที่เห็นได้จาก contrast enhanced CT และ/หรือ MRI โดยทั่วไปมักใช้ arterial หรือ delayed phase imaging เพื่อกำหนดขอบเขตก้อนมะเร็ง (GTV delineation) แต่ในบางกรณีสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะ portal vein thrombosis ร่วมด้วยอาจใช้ venous phase เพื่อกำหนดขอบเขตของ portal vein thrombosis (vascular HCC)

จะใช้สัญลักษณ์ GTVp1 โดย p คือ parenchyma โดยอาจจะมี GTVp2, GTVp3, GTVp4 ตามลำดับ สำหรับ GTVv นั้น v คือ vascular HCC thrombi ซึ่งมักจะเห็นได้ใน venous phase โดย vascular HCC thrombi อาจรวมกับ primary parenchyma เป็น GTVp หรือ GTVpv เลย

2. CTV (Clinical Target Volume) ในผู้ป่วยบางรายจะใช้ขนาด CTV เท่ากับ GTVp, GTVv หรือ GTVpv โดยไม่มีการขยายขอบเขตจาก GTV อย่างไรก็ตามก็อาจมีการขยายขอบเขต GTV เป็น CTV ได้ในบางรายโดย CTVp ขยายขอบเขตมาจาก GTVp ประมาณ 4-5 มิลลิเมตรและ CTVv ขยายขอบเขตมาจาก GTVv ประมาณ 2-3 มิลลิเมตรและอาจมีการขยายขอบเขตรวมส่วนของ non-tumor vascular thrombi (CTVv) หรือ ส่วน TACE zone (CTVt) ได้

3. PTV (Planning Target Volume) การกำหนดขอบเขตของ PTV นั้น จะขยายขอบเขตจาก CTV เพื่อชดเชยความคลาดเคลื่อนจากการจัดท่า (set-up margin) และการเคลื่อนที่ของอวัยวะภายใน (internal organ motion) โดยการขยายขอบเขต (margin) ของ PTV นั้นจะออกมาอย่างน้อย 4 มิลลิเมตรในทุกทิศทางรอบ CTV การขยายขอบเขตมากที่สุดที่ยอมรับได้คือ 20 มิลลิเมตร อย่างไรก็ตามการขยายขอบเขตควรจะน้อยกว่าหรือเท่ากับ 10 มิลลิเมตร ซึ่งการขยายขอบเขตของ PTV นั้นอาจจะออกมาจาก CTV ไม่เท่ากันในทุกทิศทางได้เช่นกัน ขึ้นอยู่กับ motion management ที่ใช้ในกรณีที่ breathing motion มากกว่า 5 มิลลิเมตรควรใช้ breathing motion assessment ด้วย 4D CT จึงจะทำการรักษาโดยใช้ PTV margin ที่น้อยกว่า 20 มิลลิเมตรได้^{53, 61}

ในส่วนของการวางแผนการรักษา ควรจะวางแผนการรักษาได้ทั้ง static beams, dynamic arcs, intensity modulated beams, VMAT หรือใช้หลายเทคนิคร่วมกัน เครื่องวางแผนการรักษาควรมี algorithm ได้แก่ superposition/convolution algorithm หรือ Monte Carlo dose algorithm ในกรณีที่ลำรังสีผ่านรอยต่อของเนื้อเยื่อที่มีความแตกต่างของ electron densities⁴⁷

ในเทคนิค SBRT มักจะใช้การกำหนด dose prescriptions ในเส้น isodose ที่ต่ำ เช่น 80% isodose หรือช่วง 60-70% isodose ขึ้นกับขนาดของก้อนมะเร็ง แต่ไม่แนะนำให้ใช้เส้น isodose ที่ต่ำกว่า 50% เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิด heterogeneous ที่มากเกินไปในก้อนมะเร็ง โดยจะมีการใช้ margins ที่น้อยหรือไม่มี margins เลย ซึ่งทำให้ hot spot ตกอยู่ภายในของปริมาตร target ที่ต้องการ^{62, 63}

จาก RTOG 1112 แนะนำให้ใช้ปริมาณรังสี (prescription dose) 27.5-50 Gy ในการฉายรังสี 5 ครั้ง [fraction (s), fx] โดยขึ้นกับ mean liver dose เป็นหลัก สำหรับปริมาณรังสี

ในกรณีมีก้อนมะเร็งหลายก้อน อาจจะแตกต่างออกไป แต่เป้าหมายคือให้ปริมาณรังสีสูงที่สุดกับ primary target โดยยึด normal tissue constraints ไว้ระยะห่างระหว่างการฉายรังสีแต่ละครั้งควร ห่างกันตั้งแต่ 24-72 ชั่วโมง ดังนั้นระยะเวลาที่ทำการรักษา (total treatment time) จึงอยู่ระหว่าง 5-15 วัน (ส่วนใหญ่มักจะใช้ 10 วัน) ช่วงระยะห่างของการฉายแต่ละครั้งมักใช้เวลา 48 ชั่วโมง

Prescription isodose ควรครอบคลุมปริมาตร 95% ของ PTV สำหรับปริมาณรังสีกรณีมีก้อนมะเร็งหลายก้อนอาจแตกต่างกันออกไป ปริมาณรังสีที่ยอมให้ได้นั้นก็ขึ้นกับ normal tissue constraints โดยเป้าหมายคือ prescription isodose ควรครอบคลุมปริมาตร 100% ของ CTV⁵³

การกำหนดปริมาณรังสี (Dose Prescription)

มีการศึกษาเกี่ยวกับการวางแผนการฉายรังสี เทคนิคการฉายรังสีและการให้ปริมาณรังสีในผู้ป่วย HCC จากงานวิจัยหลายกลุ่ม แต่ละกลุ่มก็มีความหลากหลาย เช่น บางงานวิจัยมี

การฉายรังสีด้วยเทคนิค SBRT อย่างเดียว บางกลุ่มให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย ในขณะที่ขนาดของก้อนมะเร็งก็มีความแตกต่างกัน โดยทั่วไปถ้าก้อนมะเร็งมีขนาดเล็กประมาณ 3 เซนติเมตร นิยมให้ปริมาณรังสี 36 Gy / 3 fractions หรือ 40 Gy / 5 fractions⁶³

จาก RTOG 1112 ได้แนะนำค่าปริมาณรังสีที่ใช้โดยขึ้นกับ mean liver dose และ effective liver volume (Veff, normal liver volume which irradiated to the prescription dose) ดังตารางที่ 4 โดยมีการศึกษาเกี่ยวกับการฉายรังสีเทคนิค SBRT ในผู้ป่วย HCC ที่แคนาดา⁶⁴ พบว่าถ้า Veff น้อยกว่า 25% การใช้ปริมาณรังสี 54 Gy / 6 fractions ก็ให้ผล local control ที่ดี สำหรับผู้ป่วยที่มี Veff ตั้งแต่ 25-80% การใช้ปริมาณรังสีตั้งแต่ 24-54 Gy / 6 fractions ก็ยังให้ผลการรักษาที่ค่อนข้างดี โดยมี median survival อยู่ที่ 11.7 เดือน นอกจากนี้ยังมีรายงานการศึกษาอื่นๆ เกี่ยวกับการให้ปริมาณรังสีในผู้ป่วย HCC และ Liver tumors อื่นที่มีการฉายรังสีด้วยเทคนิค SBRT ดังตารางที่ 5^{44, 65-69}

ตารางที่ 4 ค่าปริมาณรังสีที่แนะนำให้ใช้โดยขึ้นกับ Mean Liver Dose และ Effective Liver Volume (Veff) จาก RTOG 1112 สำหรับการฉายรังสี 5 fractions

Optional Constraint	Priority Constraint	Prescription Dose	
Liver Veff	Allowed Mean Liver Dose (MLD) (Gy)	Planned Prescription Dose ที่ตั้งไว้	ถ้า MLD เกิน ให้ลด prescription dose ลงเป็น dose ตามตัวเลขใน column ด้านล่างแล้ว evaluate ใหม่
<25%	13.0	50 Gy	45 Gy
25-29%	15.0	45 Gy	40 Gy
30-34%	15.0	40 Gy	35 Gy
35-44%	15.5	35 Gy	30 Gy
45-54%	16.0	30 Gy	27.5 Gy
55-64%	17.0	27.5 Gy	ไม่แนะนำให้ฉายรังสี

ตารางที่ 5 การให้ปริมาณรังสีในการฉายรังสีด้วยเทคนิค SBRT ⁶⁵⁻⁶⁹

Authors	Number of patients	Median tumor size or volume	Fractionation
Kwon et al.	42	15 mL	30-39 Gy / 3 fx
Seo et al.	38	41 mL	33-57 Gy / 3-4 fx
Kang et al.	47	2.9 cm	42-60 Gy / 3 fx
Huang et al.	36	4.4 cm	25-48 Gy / 4-5 fx
Bae et al.	35	131 mL	30-60 Gy / 3-5 fx
Bibault et al.	75	37 mm	24-45 Gy / 3 fx

การกำหนดขอบเขตและปริมาณรังสีของอวัยวะสำคัญข้างเคียง (Critical Structures Volumes and Maximal Doses)

การฉายรังสีด้วยเทคนิค SBRT ในผู้ป่วย HCC นั้นปริมาตรของ normal liver หรือ liver ที่อยู่นอก GTVs ทั้งหมด ควรจะมีปริมาตรมากกว่า 700 มิลลิลิตร สำหรับการกำหนดปริมาณรังสีของอวัยวะสำคัญข้างเคียงหรือ normal tissue constraints นั้น เนื่องจากการกำหนดปริมาณรังสีและจำนวนครั้งของการฉายรังสีที่แตกต่างกันไป ค่าของ normal tissue constraints จึงแตกต่างกันไป โดย RTOG 1112 ได้

แนะนำค่า normal tissue constraints ไว้สำหรับการฉายรังสี 5 ครั้ง ตามตารางที่ 6 นอกจากนี้ยังมีบางสถาบันได้มีการนำค่า normal tissue constraints จาก RTOG 1112 ไปศึกษาและปรับใช้จริงในทางปฏิบัติ⁷⁰ หรือบางสถาบันอาจใช้ค่า normal tissue constraints ที่แนะนำโดย AAPM⁴⁷ ซึ่งแนะนำค่า normal tissue constraints ไว้สำหรับการฉายรังสี 1, 3 หรือ 5 ครั้ง ตามตารางที่ 7

ตารางที่ 6 การกำหนดปริมาณรังสีของอวัยวะสำคัญข้างเคียงหรือ Normal tissue constraints จากการฉายรังสี 5 ครั้ง โดย RTOG 1112

Organ	Dose Constraint to 0.5 mL
Esophagus maximum	32 Gy
Stomach maximum	30 Gy
Duodenum maximum	30 Gy
Small bowel maximum	30 Gy
Large bowel maximum	32 Gy
Cord + 5 mm maximum	25 Gy
Skin (external)	<32 Gy

Kidneys: Bilateral mean dose <10 Gy or if there is one kidney mean dose >10 Gy, remaining (or only) kidney V10 Gy <10%

The following organ dose constraints are guidelines, not mandatory:

Organ	Dose Constraint	
	to 0.5 mL	to 5 mL
Stomach	N/A	<25 Gy
Duodenum	N/A	<25 Gy
Small bowel	N/A	<25 Gy
Great vessel maximum	<60 Gy	N/A
Skin external maximum	<32 Gy	N/A
Chest wall maximum	<50 Gy	N/A
Gallbladder maximum	<55 Gy	N/A
Common bile duct maximum	<50 Gy	N/A

Liver minus all GTVs: >700 mL and V10Gy <70%
Heart maximum (30 mL) <30 Gy

ตารางที่ 7 การกำหนดปริมาณรังสีของอวัยวะสำคัญข้างเคียงหรือ Normal tissue constraints จากการศึกษาวิจัยที่ 1, 3 หรือ 5 ครั้ง โดย AAPM TG 101

Organ	Max threshold	1 Fraction		3 Fractions		5 Fractions	
		Threshold dose (Gy)	Max point dose (Gy)	Threshold dose (Gy)	Max point dose (Gy)	Threshold dose (Gy)	Max point dose (Gy)
Stomach	< 10 cc	11.2	12.4	16.5 (5.5 Gy/fx)	22.2 (7.4 Gy/fx)	18 (3.6 Gy/fx)	32 (6.4 Gy/fx)
Duodenum	< 5 cc	11.2	12.4	16.5 (5.5 Gy/fx)	22.2 (7.4 Gy/fx)	18 (3.6 Gy/fx)	32 (6.4 Gy/fx)
	< 10 cc	9		11.4 (3.8 Gy/fx)		12.5 (2.5 Gy/fx)	
Jejunum/Ileum	< 5 cc	11.9	15.4	17.7 (5.9 Gy/fx)	25.2 (8.4 Gy/fx)	19.5 (3.9 Gy/fx)	35 (7 Gy/fx)
Colon	< 20 cc	14.3	18.4	24 (8 Gy/fx)	28.2 (9.4 Gy/fx)	25 (5 Gy/fx)	38 (7.6 Gy/fx)
Esophagus	< 5 cc	11.9	15.4	17.7 (5.9 Gy/fx)	25.2 (8.4 Gy/fx)	19.5 (3.9 Gy/fx)	35 (7 Gy/fx)
Spinal cord and medulla	< 0.35 cc	10	14	18 (6 Gy/fx)	21.9 (7.3 Gy/fx)	23 (4.6 Gy/fx)	30 (6 Gy/fx)
	< 1.2 cc	7		12.3 (4.1 Gy/fx)		14.5 (2.9 Gy/fx)	
Liver	700 cc	9.1		19.2 (4.8 Gy/fx)		21 (4.2 Gy/fx)	
Heart	< 15 cc	16	22	24 (8 Gy/fx)	30 (10 Gy/fx)	32 (6.4 Gy/fx)	38 (7.6 Gy/fx)
Renal hilum/vascular trunk	< 2/3 volume	10.6		18.6 (6.2 Gy/fx)		23 (4.6 Gy/fx)	
Renal cortex (Rt & Lt)	200 cc	8.4		16 (4 Gy/fx)		17.5 (3.5 Gy/fx)	
Skin	< 10 cc	23	26	30 (10 Gy/fx)	33 (11 Gy/fx)	36.5 (7.3 Gy/fx)	39.5 (7.9 Gy/fx)

การตรวจสอบก่อนการฉายรังสี (Treatment verification)

เนื่องจากในเทคนิค SBRT มีการใช้ปริมาณรังสีที่สูงต่อครั้ง การใช้ image guidance จึงมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง ระบบ image guidance มีหลายระบบซึ่งแตกต่างกันออกไป ทั้งเทคนิคที่ใช้และการติดตั้งกับห้องฉายรังสี ยกตัวอย่างเช่น ระบบการใช้ ultrasound, portal imaging, CT, MV/kV cone beam CT (CBCT), การใช้ markers และ kV radiographic เป็นต้น การใช้ image guidance สามารถตรวจสอบได้ทั้ง interfraction motion ซึ่งเป็นการเปลี่ยนแปลงตำแหน่งจากการจัดทำผู้ป่วยในแต่ละวันและ intrafraction motion ซึ่งเป็นการเปลี่ยนแปลงตำแหน่งจากการหายใจปกติและการเคลื่อนไหวของอวัยวะภายในของผู้ป่วย ซึ่งการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้นำไปสู่ความคลาดเคลื่อน (treatment positioning uncertainties) ถ้าการเปลี่ยนแปลงของตำแหน่งนี้มากกว่าการขยายขอบเขตที่ได้วางแผนไว้ ก้อนมะเร็งอาจไม่ได้รับปริมาณรังสีตามที่วางแผนไว้หรือเนื้อเยื่อปกติข้างเคียงอาจได้รับปริมาณรังสีเกิน normal tissue constraints⁷¹

Gantry-mounted system เป็นระบบ image guidance ที่ใช้ได้ค่อนข้างสะดวก เนื่องจากเป็นระบบที่ติดอยู่กับเครื่องฉายรังสีอยู่แล้ว ยกตัวอย่างเช่น On-Board Imager® (OBI) (Varian), X-ray Volume Imaging (Elekta) หรือ kVision (Siemens)

ในระบบ OBI ผู้ทำการรักษาสามารถประเมินและปรับแก้ตำแหน่งได้ทันทีที่เป็น on-line correction โดยการใช้ภาพถ่ายเอกซเรย์ด้านหน้าและด้านข้าง ซึ่งใช้โครงร่างกระดูก (bony anatomy) เป็นตัวเปรียบเทียบหรือการใช้ radio-opaque markers เป็นตัวตรวจสอบตำแหน่ง นอกจากนี้ยังอาจใช้ทั้งเนื้อเยื่อและโครงร่างกระดูกในการตรวจสอบตำแหน่งโดยการใช้ภาพถ่ายเอกซเรย์ที่เป็น CBCT โดยความคลาดเคลื่อนควรจะน้อยกว่า 1 เซนติเมตร ถ้ามากกว่านั้นอาจจะต้องจัดทำผู้ป่วยใหม่ ซึ่งในบางกรณีการใช้ภาพ CBCT อาจเปรียบเทียบกับภาพจาก CT planning ได้ยากเนื่องจากความแปรปรวนของการหายใจ ซึ่งอาจใช้ภาพจาก fluoroscopy ช่วยหลังจากดูภาพจาก CBCT แล้ว^{70, 72}

Radiation Induced Liver Disease

จัดเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญจากการรักษา HCC ด้วย SBRT ในอดีตเรียกว่า Radiation Hepatitis เป็น disease of exclusion กล่าวคือ จะวินิจฉัยภาวะนี้ เมื่อตัดโรคหรือภาวะอื่นที่เป็นไปได้ออกไปแล้ว ร่วมกับผู้ป่วยมีประวัติได้รับรังสีบริเวณตับมาก่อน ส่วนมากมักเกิดในช่วง 2 สัปดาห์ถึง 3 เดือน หลังฉายรังสีเสร็จสิ้น แบ่งออกได้เป็น 2 ประเภทคือ classical RILD และ non-classical RILD โดย classical RILD ผู้ป่วยจะมีอาการอ่อนเพลีย, ตับโตแต่ไม่มีตัวเหลืองตาเหลือง (anicteric hepatomegaly), ปวดท้องบริเวณ right upper quadrant, มี ascites และมีระดับ serum alkaline phosphatase (ALP) สูงขึ้น ในขณะที่ non-classical RILD ผู้ป่วยจะมีอาการตัวเหลืองตาเหลืองและมีระดับ serum transaminase [aspartate aminotransferase (AST) หรือ alanine aminotransferase (ALT)] สูงขึ้นอย่างน้อย 5 เท่าของ upper normal limit

สาเหตุของภาวะ RILD เกิดจาก veno-occlusive process ซึ่งมักเกิดขึ้นใน small branches ของ hepatic vein โดยเชื่อว่า เมื่อเส้นเลือดได้รับรังสี เซลล์หลอดเลือดผนังชั้นในจะเกิดการหลุดลอกและมีการสร้าง collagen fiber ออกมา เมื่อมีปัจจัยมากระตุ้นให้กระบวนการนี้ดำเนินต่อไปเรื่อยๆ หลอดเลือดจะเกิดภาวะอุดตันจาก collagen fiber ที่ถูกสร้างออกมาจนทำให้เลือดไหลผ่านไม่สะดวก มีเม็ดเลือดแดงและเกร็ดเลือดมาสะสมมากขึ้นส่งผลให้มี thrombus เกิดขึ้น ตามมาด้วยการที่ hepatocyte ขาดเลือดไปเลี้ยงจนเกิดการลดขนาดและจำนวนลงอย่างมาก ส่งผลให้เกิดอาการต่างๆ ของ RILD ตามมา อย่างไรก็ตามเมื่อเกิน 4 เดือนหลังจากผู้ป่วยได้รับรังสีแล้ว ตับจะมีการปรับตัวเพื่อเข้าสู่ภาวะปกติได้ด้วยตัวเอง โดยเชื่อว่าเป็นผลมาจากการสร้าง collateral vessel ให้เลือดไหลผ่านจุดที่มีการอุดตันไปได้⁷⁴

เมื่อผู้ป่วยเกิดภาวะ RILD แล้ว ไม่มีการรักษาที่จำเพาะเจาะจง การรักษาที่ให้เป็นการรักษาตามอาการเพื่อรอให้เซลล์ตับฟื้นตัวกลับมา เช่น กรณีที่ผู้ป่วยมี ascites อาจพิจารณาให้ diuretic drugs หรือทำ paracentesis หรือถ้าผู้ป่วยมีปัญหา coagulopathy จากการที่ตับสร้าง coagulation factor ได้ลดลง อาจพิจารณาให้ fresh frozen plasma เป็นครั้งคราว อาจพิจารณาให้ steroids เพื่อป้องกัน liver congestion ฯลฯ

ตารางแสดงผลการรักษา HCC ด้วยวิธี SBRT, tumor size, fractionation, และ acute complication rate^{65, 68, 73-83}

Author	No. of patients	Tumor size*	Previous Rx	Treatment schedule	Response Rate (Number/%)	Med. F/U (mo.)	DFS	OS	Acute complication Gr.≥3 (Number/%)
Choi et al. (2006)	20	14 pt. <5 cm 6 pt. 5-6.5 cm	16 pt. TACE alone PEI alone or RFA in combination	50 Gy / 5-10 fx med. dose 50 Gy	CR (4/20) PR (12/60) SD (4/20)	23	1 year 65% 2 years 32.5% med 19 mo.	1 year 70% 2 years 43.1% med 22 mo.	None
Mendez Romero et al. (2006)	8	5 pt. <5 cm 3 pt. 5-7.2 cm	None	25-37.5 Gy / 3-5 fx med. dose 33.8 Gy every second day	CR+PR (6/75) SD (1/12.5) PD (1/12.5)	N/A	N/A	1 year 75% 2 years 40% med 22 mo.	RILD (1/8) -> Gr.5 (CTP-B patient)
Choi et al. (2008)	31	31 pt. <5 cm (3.6-57.3 mL)	17 pt. TACE 6 pt. RFA 5 pt. none 3 pt. PEI	30-39 Gy / 3 fx med. dose 36 Gy 3 consecutive day	CR (7/21.9) PR (16/50) SD (9/28.1)	10.5	N/A	1 year 81.4% med 11.5 mo.	RILD (1/3.2)
Tse et al. (2008) Phase I HCC (31) + IHC (18)	31	vol 9-1,913 mL med. 173 mL	12 pt. none 5 pt. 5x 4 pt. RFA 3 pt. PEI 2 pt. TACE 2 pt. RFA+PEI 1 pt. Tx and PEI 1 pt. RFA+TACE 1 pt. CMT	24-54 Gy / 6 fx med. dose 36 Gy usually on alt. day	Both HCC+IHC CR 5% PR 44% SD 42% PD 9%	17.6	N/A	1 year 48% med 11.7 mo	RILD (8/25.8) Thrombocytopenia (1/3.2)
Kwon et al. (2010)	42	vol 3.04-81.82 mL med. 15.4 mL	16 pt. TACE 13 pt. TACE+PEI 8 pt. none 3 pt. TACE+RFA 2 pt. TACE+5x	30-39 Gy / 3 fx med. dose 36 Gy 3 consecutive day	CR (25/59.5) PR (11/26.2) SD (6/14.3)	28.7	1 year 72% 3 years 68%	1 year 92.9% 3 years 58.6%	None
Louis et al. (2010)	25	1.8-10 cm med. 4.5 cm	16 pt. none 3 pt. 5x 3 pt. TACE 2 pt. RFA 1 pt. targeted Rx	45 Gy / 3 fx deliver 10-12 days	14 pt. CR (8/57) PR (4/29) PD (1/7) N/A (1/7)	12.7	1 year ~75% med 15.8 mo. 2 years 52%	1 year 79% 2 years 52%	RILD (2/8)
Author	No. of patients	Tumor size*	Previous Rx	Treatment schedule	Response Rate (Number/%)	Med. F/U (mo.)	DFS	OS	Acute complication Gr.≥3 (Number/%)
Andolino et al. (2011)	60	1 pt. <1 cm 9 pt. 1-2 cm 17 pt. 2-3 cm 19 pt. 3-4 cm 14 pt. >4 cm vol 2-112 mL med. 29 mL	6 pt. TACE **23 pt. -> OLT	CTP-A 48 Gy / 3 fx CTP-B 40 Gy / 5 fx twice weekly	CR 30% PR 40% SD 25%	27	2 years 48% med. 20.4 mo.	2 years 67% med. 44.4 mo	Abn.LFT (3/5) Abn.Plt. (10/16.7) Abn.INR (2/3.3) Abn.Bil (8/13.3)
Chan et al. (2011)	16	11 pt. <5 cm 5 pt. 5-7 cm	N/A ** 1 pt. -> OLT	45 Gy / 10 fx 45-50 Gy / 18-20 fx (lesion near portal, GB) 50.4-54 Gy / 28-30 fx (lesion include bowel)	11 pt. (4 excluded) CR (2/18.2) PR (3/27.3) SD (5/45.5) PD (1/9)	24	N/A	1 year 62% 2 years ~49% (1/9) 3 years 28% med. 23 mo.	Death from RILD Abn.ALt. (1/9) Severe pain (1/9)
Dewas et al. (2012) (HCC+met+IHC)	42	vol 1.4-499 mL (HCC) med. 47.5 mL	23 pt. none 6 pt. TACE 6 pt. CMT 4 pt. 5x 2 pt. RFA 1 pt. RT	27-45 Gy / 2-3 fx twice weekly	CR+PR+SD (39/93) PD (3/7.1)	15	1 year 46% 2 years 24%	1 year 72% 2 years 42%	Duodenum (3/7.1) Hemato (1/2.4) Gastric (1/2.4) Pain (3/7.1) Icteric (1/2.4) Asthenia (3/7.1) Anemia (1/2.4)
Faccinto et al. (2012)	27	N/A	N/A ** 17 pt. -> OLT	24-36 Gy / 2, 4 fx	CR (8/30) PR (2/7) SD (15/56) PD (2/7)	22	N/A	** 17 Tx pt. 1 year 88% 2 years 82% 3 years 82% med. 32 mo. ** 10 non Tx pt. med. 14 mo.	N/A
Author	No. of patients	Tumor size*	Previous Rx	Treatment schedule	Response Rate (Number/%)	Med. F/U (mo.)	DFS	OS	Acute complication Gr.≥3 (Number/%)
Ibarra et al. (2012) (Multicenter)	21	vol 9.5-1,493.8 mL med. 334.2 mL	10 pt. CMT 5 pt. none 3 pt. TACE 2 pt. Resection 1 pt. RFA	44-50 Gy / 10 fx med. dose 47 Gy 21-45 Gy / 3 fx med. dose 30 Gy 18-26 Gy / 1 fx med. dose 22 Gy	CR 10.5% PR 15.8% SD 31.6% PD 42.1%	12.9	N/A	1 year 87% 2 years 55% 3 years 27% med. 34 mo.	Nausea, fatigue Gr.3 (2/4) Gr.4 (1/4)
Bae et al. (2013)	35	vol 21-2,189 mL med. 131 mL *** PTV***	N/A	30-60 Gy / 3-5 fx med. dose 45 Gy	CR (1/2.9) PR (10/28.6) SD (21/60) PD (3/8.5)	14	N/A	1 year 52% 2 years 30% 3 years 21% med. 14 mo.	Myelitis (1/2.9) Hep. Failure (1/2.9) CU (1/2.9) GU perforation (1/2.9) DU bleeding (1/2.9) -> Gr.5 CU perforation (1/2.9)
Bujold et al. (2013) (some pts from Tse study) (in 2008)	102	1.4-23.1 cm med. 7.2 cm vol. 1.3-1,913.4 mL med. 117 mL	35 pt. RFA 22 pt. TACE 16 pt. PEI 9 pt. 5x 9 pt. other	24-54 Gy / 6 fx med. dose 36 Gy ** 18 pt. received sorafenib at PD	CR (11/11) PR (44/43) SD (45/44) PD (2/2)	31.4	N/A	1 year 55% 2 years 34% med. 17 mo.	Fatigue (1/1) Abn.LFT (16/15.7) Hemato (12/11.8) GI (11/10.8) Pain (1/1)

* ระบุจำนวนเป็น maximum diameter หรือ tumor volume

คำย่อ: No. คือ number, pt. คือ patients, med. คือ median, mo. คือ month, CR คือ complete response, PR คือ partial response, SD คือ stable disease, PD คือ progressive disease,

N/A คือ not available, RILD คือ Radiation Induced Liver Disease, 5x คือ surgery, Tx คือ transplantation, CMT คือ chemotherapy, Rx คือ therapy, Abn. คือ abnormal,

LFT คือ liver function test, Alb คือ albumin, Plt. คือ platelets, Bil คือ bilirubin, GB คือ Gall bladder, ALT คือ Alanine Transaminase, Hep. คือ hepatic, CU คือ colonic ulcer,

GU คือ gastric ulcer, DU คือ duodenal ulcer, GI คือ gastrointestinal

ภาพที่ 3: ตารางแสดงผลการรักษา, tumor size, fractionation และ acute complication rate ของผู้ป่วย HCC ที่ได้รับการรักษาด้วยเทคนิค SBRT⁷²⁻⁸³

นอกจากนี้ยังมีการใช้ anticoagulant หรือ thrombolytic agents เพื่อช่วยป้องกันหรือลดภาวะ thrombosis ที่เกิดขึ้นได้ด้วย^{85, 86}

ทิศทางในอนาคตสำหรับรังสีรักษากับผู้ป่วย HCC

1. Charged particle therapy: มีการศึกษาเกี่ยวกับการให้ charged particle (protons และ carbon ions) แทนการใช้ Photon (conventional radiation therapy หรือ SBRT) โดยคาดหวังว่าคุณสมบัติ Bragg peak (a sharp deposition of dose at a specific depth in tissue) ของ charged particle จะช่วยลด complication ที่เกิดจากการฉายรังสีได้ดีกว่าการใช้ Photon และเมื่อสามารถลดโอกาสเกิด complication ให้น้อยลง ทำให้สามารถเพิ่มปริมาณรังสีไปที่ HCC ได้มากขึ้นและน่าจะส่งผลให้ผลการรักษาดีขึ้นไปด้วย โดยมีการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่า charged particle therapy สามารถลดโอกาสเกิด acute hepatic และ overall toxicity ได้ดีกว่า conventional radiation therapy อย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่มีความแตกต่างกับ SBRT ส่วนในระยะยาว charged particle therapy สามารถลดโอกาสเกิด late toxicity ได้ดีกว่าทั้ง conventional radiation therapy และ SBRT อย่างมีนัยสำคัญ ในแง่ผลการรักษาพบว่า charged particle therapy ให้ overall survival, progression free survival และ loco-regional control ดีกว่า conventional radiation therapy อย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่มีความแตกต่างกับ SBRT⁸⁷

2. การฉายรังสีร่วมกับการทำ TACE: อาจฉายรังสีก่อนหรือหลัง TACE ก็ได้ โดยหวังผลเพิ่ม local control ให้ดีขึ้นกว่าการรักษาเพียงวิธีใดวิธีหนึ่ง มีการศึกษาหลายๆ การศึกษาพบว่า combined treatment ให้ผลการรักษาดีกว่า single modality (TACE หรือ RT เพียงอย่างเดียว) โดยไม่เพิ่ม toxicity ไม่ว่า HCC จะมีขนาดใหญ่หรือเล็ก⁸⁸⁻⁹⁰ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่าการให้ combined treatment ให้ผลการรักษาดีกว่าการทำ TACE เพียงอย่าง

เดียวอย่างมีนัยสำคัญ แต่พบว่ามีความผิดปกติการณ ของ gastroduodenal ulcer, elevated ALT และ elevated total bilirubin สูงขึ้นกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการทำ TACE อย่างเดียว⁹¹

3. การฉายรังสีร่วมกับการให้ chemotherapy: วิธีนี้ต่างจาก TACE คือไม่มีการทำ embolization ร่วมด้วยโดย chemotherapy ที่ให้ทั้งแบบ intra-hepatic arterial หรือ systemic ตัวอย่างของ chemotherapy ที่ให้แบบ intra-hepatic arterial เช่น fluorouracil, fluorouracil plus cisplatin, floxuridine หรือ irinotecan⁹²⁻⁹⁴ ส่วน systemic chemotherapy เท่าที่มีรายงานถึงปัจจุบันมีการใช้ Capecitabine ร่วมกับการฉายรังสี⁹⁵ การศึกษาเหล่านี้ไม่พบว่าผู้ป่วยมีผลข้างเคียงจากการรักษามากนัก ดังนั้นอาจพิจารณาเป็นทางเลือกสำหรับการรักษาได้ แต่อย่างไรก็ดี เนื่องจากการศึกษาเหล่านี้ไม่ได้เปรียบเทียบกับการรักษาด้วย RT หรือ chemotherapy เพียงอย่างเดียว ดังนั้นในแง่ผลการรักษาอาจต้องอาศัยการตัดสินใจของผู้ทำการรักษาเองเทียบกับข้อมูลที่เคยมีการศึกษามาในอดีต

4. การฉายรังสีร่วมกับการให้ targeted therapy: ที่มีรายงานในปัจจุบัน คือ Sunitinib โดยให้ตั้งแต่ก่อนฉายรังสี 1 สัปดาห์ ระหว่างฉายรังสีและให้ต่อหลังฉายรังสีอย่างน้อย 2 สัปดาห์ พบว่าได้ผลการรักษาค่อนข้างดี โดยได้ 1-year survival rates ถึง 70% อย่างไรก็ตามพบ gastrointestinal toxicity ค่อนข้างสูง (grade I, II ประมาณ 70%) ส่วนมากเป็นอาการเบื่ออาหาร คลื่นไส้/อาเจียน และ liver enzyme สูงขึ้น⁹⁶ นอกจากนี้ ยังมี ongoing trial ที่ศึกษาการให้ Sorafenib เพียงอย่างเดียวเปรียบเทียบกับให้ SBRT แล้วตามด้วยการให้ Sorafenib โดยในตอนนี้สามารถรวบรวมผู้ป่วยได้แล้ว 99 รายจากที่วางแผนไว้ 368 ราย⁵³ (เริ่ม include ผู้ป่วยตั้งแต่ 11 มกราคม 2556) คาดว่าต้องใช้เวลามากพอสมควรกว่าจะได้ผลการศึกษามาจาก study นี้

เอกสารอ้างอิง

1. Weerawut Imsamran, Arkom Chaiwerawattana, Surapon Wiangnon, Donsuk Pongnikorn, Krittika Suwanrungruang, Suleeporn Sangrajang, Rangsiya Buasom. Cancer in Thailand. 2015;VIII(2010-2012).
2. รายงานประจำปี 2558 กรมควบคุมโรค. 2558:86.
3. Sriraj P, Boonmars T, Aukkanimart R, Songsri J, Sripan P, Ratanasuwan P, et al. A combination of liver fluke infection and traditional northeastern Thai foods associated with cholangiocarcinoma development. Parasitol Res. 2016; 115:3843-52.
4. Mirrormer M. Liu SHC, Andrew T. Huang. Cancer of Liver and Hepatobiliary Tract. In: Edward C. Halperin, David E. Wazer, Carlos A. Perez, Luther W. Brady, editors. Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology. 6th ed. Philadelphia: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS; 2013. p. 1215-31.
5. Pelloni A, Gertsch P. [Risks and consequences of tumor seeding after percutaneous fine needle biopsy four diagnosis of hepatocellular carcinoma]. Schweiz Med Wochenschr. 2000; 130:871-7.
6. Torzilli G, Minagawa M, Takayama T, Inoue K, Hui AM, Kubota K, et al. Accurate preoperative evaluation of liver mass lesions without fine-needle biopsy. Hepatology. 1999; 30:889-93.
7. Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, Wright EC, Hoefs JC, Di Bisceglie AM, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2010; 138:493-502.
8. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. J Hepatol. 2001; 34:570-5.
9. European Association for Study of L, European Organisation for R, Treatment of C. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. Eur J Cancer. 2012; 48:599-641.
10. Korean Liver Cancer Study G, National Cancer Center K. 2014 Korean Liver Cancer Study Group-National Cancer Center Korea practice guideline for the management of hepatocellular carcinoma. Korean J Radiol. 2015; 16:465-522.
11. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver D. Management of hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology. 2011; 53:1020-2.
12. Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, Chen PJ, Lin SM, Yoshida H, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. Hepatol Int. 2010; 4:439-74.
13. Korean Liver Cancer Study G, National Cancer Center K. [Practice guidelines for management of hepatocellular carcinoma 2009]. Korean J Hepatol. 2009; 15:391-423.
14. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg. 1973; 60:646-9.
15. Blei AT, Cordoba J, Practice Parameters Committee of the American College of G. Hepatic Encephalopathy. Am J Gastroenterol. 2001; 96:1968-76.
16. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Hepatology. 2000; 31:864-71.
17. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. Gastroenterology. 2003; 124:91-6.
18. Forner A, Reig ME, de Lope CR, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. Semin Liver Dis. 2010; 30:61-74.

19. Cheng E.Y., Zarrinpar A, Geller D.A., Goss J.A., Busuttil R.W. Liver. New York: McGraw-Hill Education/ Medical; 2014 [cited 2016 Dec 19]. Available from: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=980&Sectionid=59610873>.
20. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996; 334:693-9.
21. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*. 2001; 33:1394-403.
22. Patel SS, Arrington AK, McKenzie S, Mailey B, Ding M, Lee W, et al. Milan Criteria and UCSF Criteria: A Preliminary Comparative Study of Liver Transplantation Outcomes in the United States. *Int J Hepatol*. 2012; 2012:253517.
23. การรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับโดยการจี้ด้วยความถี่วิทยุ (Radio Frequency Ablation). 2009 [cited 2016 Sep 19]; Available from: <http://www.si.mahidol.ac.th/th/departement/radiology/diagRadiology/rfa.html>.
24. Yang W, Yan K, Goldberg SN, Ahmed M, Lee JC, Wu W, et al. Ten-year survival of hepatocellular carcinoma patients undergoing radiofrequency ablation as a first-line treatment. *World J Gastroenterol*. 2016; 22:2993-3005.
25. Sucandy I, Cheek S, Golas BJ, Tsung A, Geller DA, Marsh JW. Longterm survival outcomes of patients undergoing treatment with radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma and metastatic colorectal cancer liver tumors. *HPB (Oxford)*. 2016; 18:756-63.
26. Liu PH, Lee YH, Hsu CY, Huang YH, Chiou YY, Lin HC, et al. Survival advantage of radiofrequency ablation over transarterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma and good performance status within the Milan criteria. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21:3835-43.
27. Kim JW, Kim JH, Won HJ, Shin YM, Yoon HK, Sung KB, et al. Hepatocellular carcinomas 2-3 cm in diameter: transarterial chemoembolization plus radiofrequency ablation vs. radiofrequency ablation alone. *Eur J Radiol*. 2012; 81:e189-93.
28. Hsu CY, Huang YH, Chiou YY, Su CW, Lin HC, Lee RC, et al. Comparison of radiofrequency ablation and transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria: a propensity score analysis. *Liver Transpl*. 2011; 17:556-66.
29. Yang B, Zan RY, Wang SY, Li XL, Wei ML, Guo WH, et al. Radiofrequency ablation versus percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg Oncol*. 2015; 13:96.
30. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002; 35:1164-71.
31. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 359:1734-9.
32. Zhang Y, Li Y, Ji H, Zhao X, Lu H. Transarterial Y90 radioembolization versus chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Biosci Trends*. 2015; 9:289-98.
33. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, Senthilnathan S, Mulcahy MF, Ryu RK, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant*. 2009; 9:1920-8.

34. Carr BI, Kondragunta V, Buch SC, Branch RA. Therapeutic equivalence in survival for hepatic arterial chemoembolization and yttrium 90 microsphere treatments in unresectable hepatocellular carcinoma: a two-cohort study. *Cancer*. 2010; 116:1305-14.
35. Kooby DA, Egnatashvili V, Srinivasan S, Chamsuddin A, Delman KA, Kauh J, et al. Comparison of yttrium-90 radioembolization and transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2010; 21:224-30.
36. Adnane L, Trail PA, Taylor I, Wilhelm SM. Sorafenib (BAY 43-9006, Nexavar), a dual-action inhibitor that targets RAF/MEK/ERK pathway in tumor cells and tyrosine kinases VEGFR/PDGFR in tumor vasculature. *Methods Enzymol*. 2006; 407:597-612.
37. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008; 359:378-90.
38. Hennequin C, Quero L, Rivera S. [Radiosensitivity of hepatocellular carcinoma]. *Cancer Radiother*. 2011; 15:39-42.
39. Brian D. Kavanagh, Jeffrey D. Bradley, Robert D. Timmerman. Stereotactic Irradiation of Tumors Outside the Central Nervous System. In: Edward C. Halperin, David E. Wazer, Carlos A. Perez, Luther W. Brady, editors. *Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology*. 6th ed. Philadelphia: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS; 2013. p. 362-70.
40. Blomgren H, Lax I, Naslund I, Svanstrom R. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol*. 1995; 34:861-70.
41. Cardenes HR, Price TR, Perkins SM, Maluccio M, Kwo P, Breen TE, et al. Phase I feasibility trial of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma. *Clin Transl Oncol*. 2010; 12:218-25.
42. Culleton S, Jiang H, Haddad CR, Kim J, Brierley J, Brade A, et al. Outcomes following definitive stereotactic body radiotherapy for patients with Child-Pugh B or C hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol*. 2014; 111:412-7.
43. Kang J, Nie Q, Du R, Zhang L, Zhang J, Li Q, et al. Stereotactic body radiotherapy combined with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Mol Clin Oncol*. 2014; 2:43-50.
44. Kang JK, Kim MS, Cho CK, Yang KM, Yoo HJ, Kim JH, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable hepatocellular carcinoma as a local salvage treatment after incomplete transarterial chemoembolization. *Cancer*. 2012; 118:5424-31.
45. Tsai CL, Hsu FM, Cheng JC. How to Improve Therapeutic Ratio in Radiotherapy of HCC. *Liver Cancer*. 2016; 5:210-20.
46. Radiologists TRAAAnZCo. Guidelines for Safe Practice of Stereotactic Body (Ablative) Radiation Therapy. Sydney 2015 [cited 2016 Dec 19]; Available from: <http://www.ranzcr.edu.au/resources/professional-documents/guidelines>.
47. Benedict SH, Yenice KM, Followill D, Galvin JM, Hinson W, Kavanagh B, et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med Phys*. 2010; 37:4078-101.
48. Immobilization and Imaging for Stereotactic Body Radiation Therapy Motion Management. 2015 [cited 2016 Dec 19]; Available from: <http://therss.org/docs/5ceb073a-aa0f-45e7-a232-a241e13a2359.pdf>.
49. Solberg TD, Medin PM, Mullins J, Li S. Quality assurance of immobilization and target localization systems for frameless stereotactic cranial and extracranial hypofractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 71:S131-5.

50. Fletcher JG. Adjusting kV to Reduce Dose or Improve Image Quality - How to Do it Right. 2010 [cited 2016 Dec 19]; Available from: <https://www.aapm.org/meetings/2010CTS/documents/1130Fletcher-AutokV-04-29-2010.pdf>.
51. Respiratory Motion Management for CT. 2013 [cited 2016 Dec 19]; Available from: http://healthmanagement.org/uploads/Respiratory%20Motion%20Management%20for%20CT_white%20paper.pdf.
52. Keall PJ, Mageras GS, Balter JM, Emery RS, Forster KM, Jiang SB, et al. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Med Phys*. 2006; 33:3874-900.
53. Dawson LA. Randomized Phase III Study of Sorafenib versus Stereotactic Body Radiation Therapy followed by Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma. [updated February 23, 2016] [cited 2016 Dec 19]; Available from: <https://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=1112>.
54. Tipton KN, Sullivan N, Bruening W, Inamdar R, Lauenders J, Uhl S, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy [Internet]; 2011 [cited 2016 Dec 19]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55723/pdf/Bookshelf_NBK55723.pdf.
55. Stereotactic body radiotherapy (SBRT). [updated February 29, 2016] [cited 2016 Dec 19]; Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancers-in-general/treatment/radiotherapy/external/stereotactic-body-radiotherapy-sabr>.
56. National Radiotherapy Implementation Group Report Stereotactic Body Radiotherapy Guidelines for Commissioners, Providers and Clinicians in England 2011. 2011 [cited 2016 Dec 19]; Available from: http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/prod_consump/groups/cr_common/@nre/@new/@gen/documents/generalcontent/cr_074729.pdf.
57. Klein EE, Hanley J, Bayouth J, Yin FF, Simon W, Dresser S, et al. Task Group 142 report: quality assurance of medical accelerators. *Med Phys*. 2009; 36:4197-212.
58. Chae SM, Lee GW, Son SH. The effect of multileaf collimator leaf width on the radiosurgery planning for spine lesion treatment in terms of the modulated techniques and target complexity. *Radiat Oncol*. 2014; 9:72.
59. Wu QJ, Wang Z, Kirkpatrick JP, Chang Z, Meyer JJ, Lu M, et al. Impact of collimator leaf width and treatment technique on stereotactic radiosurgery and radiotherapy plans for intra- and extracranial lesions. *Radiat Oncol*. 2009; 4:3.
60. Ye J-S, Wu J, Chen F, Hill G, Spiegel J, Mehta V. Impact of Leaf Width on Treatment Plan Quality in Stereotactic Body Radiation Therapy of Lung Cancers. The SRS/SBRT Scientific Meeting 2014. 2014 [cited 2016 Dec 19]; p. 56. Available from: <http://therss.org/document/docdownload.aspx?docid=1538>
61. Protocol of Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma. [cited 2016 Dec 19]. Available from; https://www.chimei.org.tw/main/cmh_department/55700/RT_guideline/08%20HCC.pdf.
62. Ding C, Solberg TD, Hryckushko B, Xing L, Heinzerling J, Timmerman RD. Optimization of normalized prescription isodose selection for stereotactic body radiation therapy: conventional vs robotic linac. *Med Phys*. 2013; 40:051705.
63. Sanuki N, Takeda A, Kunieda E. Role of stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2014; 20:3100-11.
64. Dawson LA, Hashem S, Bujold A. Stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2012:261-4.
65. Kwon JH, Bae SH, Kim JY, Choi BO, Jang HS, Jang JW, et al. Long-term effect of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma ineligible for local ablation therapy or surgical resection. Stereotactic radiotherapy for liver cancer. *BMC Cancer*. 2010; 10:475.

66. Seo YS, Kim MS, Yoo SY, Cho CK, Choi CW, Kim JH, et al. Preliminary result of stereotactic body radiotherapy as a local salvage treatment for inoperable hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol.* 2010; 102:209-14.
67. Huang WY, Jen YM, Lee MS, Chang LP, Chen CM, Ko KH, et al. Stereotactic body radiation therapy in recurrent hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 84:355-61.
68. Bae SH, Kim MS, Cho CK, Kim KB, Lee DH, Han CJ, et al. Feasibility and efficacy of stereotactic ablative radiotherapy for Barcelona Clinic Liver Cancer-C stage hepatocellular carcinoma. *J Korean Med Sci.* 2013; 28:213-9.
69. Jean-Emmanuel Bibault SD, Claire Vautravers-Dewas, Antoine Hollebecque, Hajer Jarraya, Thomas Lacornerie, Eric Lartigau, Xavier Mirabel. Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Prognostic Factors of Local Control, Overall Survival, and Toxicity. *PLoS ONE.* 2013; 8:e77472.
70. Hong L. SBRT Treatment Planning: Practical Considerations. New York; [cited 2016 Dec 19]. Available from: <http://amos3.aapm.org/abstracts/pdf/68-19774-234349-85603.pdf>.
71. Bissonnette JP, Balter PA, Dong L, Langen KM, Lovelock DM, Miften M, et al. Quality assurance for image-guided radiation therapy utilizing CT-based technologies: a report of the AAPM TG-179. *Med Phys.* 2012; 39:1946-63.
72. The Role of In-Room kV X-Ray Imaging for Patient Setup and Target Localization, Report of AAPM Task Group 104. American Association of Physicists in Medicine; 2009 [cited 2016 Dec 19]; Available from: https://www.aapm.org/pubs/reports/RPT_104.pdf.
73. Choi BO, Jang HS, Kang KM, Lee SW, Kang YN, Chai GY, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with primary hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2006; 36:154-8.
74. Mendez Romero A, Wunderink W, Hussain SM, De Pooter JA, Heijmen BJ, Nowak PC, et al. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: A single institution phase i-ii study. *Acta Oncol.* 2006; 45:831-7.
75. Choi BO, Choi IB, Jang HS, Kang YN, Jang JS, Bae SH, et al. Stereotactic body radiation therapy with or without transarterial chemoembolization for patients with primary hepatocellular carcinoma: preliminary analysis. *BMC Cancer.* 2008; 8:351.
76. Tse RV, Hawkins M, Lockwood G, Kim JJ, Cummings B, Knox J, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2008; 26:657-64.
77. Louis C, Dewas S, Mirabel X, Lacornerie T, Adenis A, Bonodeau F, et al. Stereotactic radiotherapy of hepatocellular carcinoma: preliminary results. *Technol Cancer Res Treat.* 2010; 9:479-87.
78. Andolino DL, Johnson CS, Maluccio M, Kwo P, Tector AJ, Zook J, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81:e447-53.
79. Chan LC, Chiu SK, Chan SL. Stereotactic radiotherapy for hepatocellular carcinoma: report of a local single-centre experience. *Hong Kong Med J.* 2011; 17:112-8.
80. Dewas S, Mirabel X, Kramar A, Jarraya H, Lacornerie T, Dewas-Vautravers C, et al. [Stereotactic body radiation therapy for liver primary and metastases: the Lille experience]. *Cancer Radiother.* 2012; 16:58-69.
81. Facciuto ME, Singh MK, Rochon C, Sharma J, Gimenez C, Katta U, et al. Stereotactic body radiation therapy in hepatocellular carcinoma and cirrhosis: evaluation of radiological and pathological response. *J Surg Oncol.* 2012; 105:692-8.
82. Ibarra RA, Rojas D, Snyder L, Yao M, Fabien J, Milano M, et al. Multicenter results of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for non-resectable primary liver tumors. *Acta Oncol.* 2012; 51:575-83.

83. Bujold A, Massey CA, Kim JJ, Brierley J, Cho C, Wong RK, et al. Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2013; 31:1631-9.
84. Reed GB, Jr., Cox AJ, Jr. The human liver after radiation injury. A form of veno-occlusive disease. *Am J Pathol.* 1966; 48:597-611.
85. Lightdale CJ, Wasser J, Coleman M, Brower M, Tefft M, Pasmantier M. Anticoagulation and high dose liver radiation: a preliminary report. *Cancer.* 1979; 43:174-81.
86. Bearman SI, Lee JL, Baron AE, McDonald GB. Treatment of hepatic venocclusive disease with recombinant human tissue plasminogen activator and heparin in 42 marrow transplant patients. *Blood.* 1997; 89:1501-6.
87. Qi WX, Fu S, Zhang Q, Guo XM. Charged particle therapy versus photon therapy for patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2015; 114:289-95.
88. Honda Y, Kimura T, Aikata H, Kobayashi T, Fukuhara T, Masaki K, et al. Stereotactic body radiation therapy combined with transcatheter arterial chemoembolization for small hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013; 28:530-6.
89. Jacob R, Turley F, Redden DT, Saddekni S, Aal AK, Keene K, et al. Adjuvant stereotactic body radiotherapy following transarterial chemoembolization in patients with non-resectable hepatocellular carcinoma tumours of ≥ 3 cm. *HPB (Oxford).* 2015; 17:140-9.
90. Su TS, Lu HZ, Cheng T, Zhou Y, Huang Y, Gao YC, et al. Long-term survival analysis in combined transarterial embolization and stereotactic body radiation therapy versus stereotactic body radiation monotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma >5 cm. *BMC Cancer.* 2016; 16:834.
91. Huo YR, Eslick GD. Transcatheter Arterial Chemoembolization Plus Radiotherapy Compared With Chemoembolization Alone for Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2015; 1:756-65.
92. Ohtsubo K, Watanabe H, Tsuchiyama T, Mouri H, Yamaguchi Y, Motoo Y, et al. Advanced hepatocellular carcinoma treated effectively with irinotecan via hepatic arterial infusion followed by proton beam therapy. *J Infect Chemother.* 2009; 15:316-21.
93. Kim BK, Ahn SH, Seong JS, Park JY, Kim do Y, Kim JK, et al. Early alpha-fetoprotein response as a predictor for clinical outcome after localized concurrent chemoradiotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2011; 31:369-76.
94. Ben-Josef E, Normolle D, Ensminger WD, Walker S, Tatro D, Ten Haken RK, et al. Phase II trial of high-dose conformal radiation therapy with concurrent hepatic artery floxuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol.* 2005; 23:8739-47.
95. McIntosh A, Hagspiel KD, Al-Osaimi AM, Northup P, Caldwell S, Berg C, et al. Accelerated treatment using intensity-modulated radiation therapy plus concurrent capecitabine for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 2009; 115:5117-25.
96. Chi KH, Liao CS, Chang CC, Ko HL, Tsang YW, Yang KC, et al. Angiogenic blockade and radiotherapy in hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 78:188-93.



Dosimetric comparison between ^{60}Co and ^{192}Ir High Dose Rate intracavitary brachytherapy in uterine cervical carcinoma: treatment planning study

Rosarin Sintuprom¹, Puangpen Tangboonduangjit¹, Nuanpen Dumrongkitudom²

Organization:

¹ Master of Science Program in Medical Physics, Department of Diagnostic and Therapeutic Radiology, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, THAILAND

² Department of Radiological Technology, Faculty of Medical Technology, Mahidol University, Bangkok, THAILAND

Abstract

Background:

In Thailand ^{60}Co and ^{192}Ir high dose rate (HDR) Intracavitary brachytherapy usually uses in combination with external beam radiotherapy for cervical carcinoma treatment. This research aimed to make a comparison of dose volume parameters between ^{60}Co and ^{192}Ir HDR intracavitary brachytherapy treatment planning in uterine cervical carcinoma. Methods: A sample of 24 cases was drawn from Ramathibodi Hospital, using simple random sampling method. A sample was selected from 12 cases of tandem and ovoids technique and 12 cases of cylindrical technique. In order to re-plan by having the same dwell position and optimization, the computed tomography (CT) images and patient's parameters from treatment planning were exported from ^{192}Ir source Oncentra Brachy v 4.3 TPS at Ramathibodi Hospital to ^{60}Co source HDR plus 3.0 TPS at Bhumibol Adulyadej Hospital. The mean differences of dose volume parameters and point doses from both plans were compared by using paired t-test analysis. Results: For tandem and ovoid technique, maximum difference for all dose volume parameters is less than 1.5%. For cylindrical

technique, the maximum difference for all dose volume parameters of high-risk clinical target volume (HR-CTV) is 6.05%. , while the point dose differences at 0.5 and 1 cm from the tip of cylindrical applicator are statistically significant difference at 45.07% and 23.11%, respectively. Conclusion: Both ^{60}Co and ^{192}Ir source used for uterine cervical carcinoma treatment have no difference findings of dose volume parameters calculation in intracavitary brachytherapy treatment planning in tandem and ovoids. By contrast, cylindrical technique illustrates a statistically significance in mean difference especially for point doses from the applicator tip due to a different anisotropy function between two sources.

Introduction

Intracavitary brachytherapy usually uses in combination with external beam radiotherapy for cervical carcinoma treatment. ^{192}Ir radionuclide source is commonly used for HDR brachytherapy due to small size which become flexible for interstitial treatment. However, in the modern-day technology, ^{60}Co radionuclide source can be also created to be

the same geometrical dimensions as those of ^{192}Ir source. Moreover ^{60}Co source has longer half-life (5.27 years vs. 73.84 days), it brings down the cost due to less source changes if mechanical stability is maintained^[1]. From previous research^[1-3] the differences of radial dose functions and anisotropy functions between ^{60}Co source and ^{192}Ir source have been illustrated. For treatment planning system (TPS) that used TG-43U1 formalism, dose distribution in patient depends on the radial dose function and anisotropy functions for dose calculation of radioactive sources. Therefore the purpose of this study is to investigate the dosimetric comparison between ^{60}Co source and ^{192}Ir source in HDR intracavitary brachytherapy planning in uterine cervical carcinoma in terms of HR CTV, bladder and rectum volume and dose, and also dose at the tip of applicator, using 2 applicator techniques 1) tandem and ovoids and 2) cylindrical applicator.

Materials and methods

Radionuclide source data

^{60}Co and ^{192}Ir source data that use for dose calculation are different in radial dose function and anisotropy function due to difference in geometrical source sizes and energies. Model source of cobalt is new BEBIG ^{60}Co source (model Co0.A86) with capsule dimension of 1 mm diameter and 5 mm length, and source pellet dimension of 0.50 mm diameter and, 3.50 mm length^[4]. The mean energy and half life of ^{60}Co are 1.25 MeV and 5.27 years, respectively. The iridium source model is Micro Selectron mHDR-v2r with capsule dimension of 0.90 mm diameter and, 4.55 mm length and source pellet dimension of 0.6 mm diameter and, 3.50 mm length^[5]. The mean gamma energy and half-life of ^{192}Ir source is 0.375 MeV and 73.8 days, respectively.

Treatment planning system (TPS)

Treatment planning system (TPS) is a tool for calculating and demonstrating dose distribution in patients. TPS that used in this research belongs to 2 institutions. Oncentra Brachy v 4.3 for ^{192}Ir source calculation which is owned by Radiotherapy and Oncology Division, Ramathibodi Hospital. HDR plus 3.0 for ^{60}Co source calculation is installed at Bhumibol Adulyadej Hospital. Both TPS calculate radionuclide line source dose distribution using TG-43U1 formalism^[1,6,7], it is a multiplication of air kerma strength (S_k), dose rate constant (Λ), relative geometry factor " G " (" r, θ ")/" G " (" r_0, θ_0 "), radial dose function ($g(r)$), and 2D anisotropy function $F(r, \theta)$, as shown in equation (1).

$$\dot{D}(r, \theta) = S_k \Lambda \frac{G(r, \theta)}{G(r_0, \theta_0)} g(r) F(r, \theta) \quad (1)$$

C. Dosimetric volume parameters calculation

This study was retrospective approach. The patient data selected in the period of January 2015–May 2016 were anonymous and approved by IRB at Ramathibodi Hospital. The number of 12 cases were chose for ^{192}Ir patient treatment planning using tandem and ovoids applicator technique and the same number of cases for cylindrical technique treatment planning calculation. Regarding the tandem and ovoids applicator technique, the compared parameters were high risk CTV (which includes GTV, the whole cervix and extra-cervical tumor spread[8]) at volume of 100%, 150%, 200% and 400% dose and dose of high risk CTV of 90% and 100% volume. The dose parameters of bladder and rectum at volume of 0.1, 1, and 2 cc were also recorded. For the cylindrical applicator technique, point dose at distances of 0.5 and 1 cm from tip of the applicator were added to evaluate.

Once dose volume parameters calculated by ^{192}Ir planning were reported, CT images and structures files were imported from Oncentra ^{192}Ir Brachy v.3 TPS into HDR ^{60}Co plus 3.0 TPS. Patients were re-planned for ^{60}Co HDR source by using the same dwell position as those of ^{192}Ir . By making the same dose prescription, the dwell weight from ^{192}Ir planning were applied to the dwell time of ^{60}Co planning. The same parameters as those of ^{192}Ir source were recorded.

The percent dose and volume difference between ^{60}Co and ^{192}Ir planning were calculated. The pair t-test with p-value <0.05 was used to be termed “statistically significant” difference.

Results

From 12- patients sample group of tandem and ovoids technique in Table 1-2, the percent difference of the mean volume among HR-CTV at V100% to 400% between ^{192}Ir and ^{60}Co sources less than 1%. The result of percent difference of the mean dose among HR-CTV at D100% to 90% is less than 1% as well. The percent difference of mean dose of normal tissue at volume of 0.1 cc to 2 cc are less than 1% and 1.5% for bladder and rectum, respectively. There is no statistically significant difference for all parameter comparison of tandem and ovoid techniques between ^{192}Ir and ^{60}Co with p-value more than 0.05.

The result of dose volume parameter comparison between ^{192}Ir and ^{60}Co sources for cylindrical technique in 12 cases is depicted in Table 3-4. The maximum percent difference of the mean volume among HR-CTV at V100% to 400% is 4.97% and mean dose difference of HR-CTV at D100% to 90% are 6.05%. The maximum percent dose difference of bladder and rectum are found at 0.1 cc volume which are 12.74% and 7.56%, respectively. However there is still no statistically significant difference for all parameter comparison of cylindrical techniques between ^{192}Ir and ^{60}Co with p-value more than 0.05, except at bladder volume of 0.1 cc, the p-value is exactly equal to 0.05. In contrast, the comparison of %point dose from the tip of cylindrical applicator for 0.5 and 1 cm are 45.07% and 23.11%, respectively. The results illustrate that p-value is less than 0.05 which is statistically significant difference for point dose comparison in cylindrical technique.

As noted that no matter what dose, volume or point dose comparison of ^{60}Co source are higher than those of ^{192}Ir source.

Table 1. The volume parameters differences between ^{192}Ir and ^{60}Co brachytherapy planning from Tandem and ovoids technique.

Parameters	Ave. volume of ^{192}Ir (%)	Ave. volume of ^{60}Co (%)	%volume difference, ($^{60}\text{Co} - ^{192}\text{Ir}$)	Standard deviation	P-value
HR CTV V100%	92.64	92.74	0.09	1.99	0.866
HR CTV V150%	63.42	63.57	0.15	5.21	0.923
HR CTV V200%	40.34	40.84	0.50	3.60	0.640
HR CTV V400%	10.18	10.34	0.16	1.00	0.579

Table 2. The dose parameters difference between ^{192}Ir and ^{60}Co brachytherapy planning from Tandem and ovoids technique.

Parameters	Ave. dose of $^{192}\text{Ir}(\%)$	Ave. dose of $^{60}\text{Co}(\%)$	%dose difference, ($^{60}\text{Co} - ^{192}\text{Ir}$)	Standard deviation	P-value
HR CTV D100%	73.70	74.49	0.79	4.99	0.594
HR CTV D90%	111.05	110.99	0.06	5.67	0.974
Bladder D0.1cc	89.24	89.88	0.64	4.33	0.626
Bladder D1cc	76.18	76.52	0.34	4.86	0.811
Bladder D2cc	70.22	71.00	0.78	3.59	0.465
Rectum D0.1cc	93.54	94.74	1.20	5.87	0.495
Rectum D1cc	79.97	81.30	1.33	4.55	0.334
Rectum D2cc	73.95	74.68	0.73	4.22	0.565

Table 3. The volume parameters differences between ^{192}Ir and ^{60}Co brachytherapy planning from Cylindrical technique.

Parameters	Ave. volume of $^{192}\text{Ir}(\%)$	Ave. volume of $^{60}\text{Co}(\%)$	%volume difference, ($^{60}\text{Co} - ^{192}\text{Ir}$)	Standard deviation	P-value
HR CTV V100%	93.17	94.33	1.16	6.34	0.538
HR CTV V150%	60.12	65.09	4.97	11.26	0.154
HR CTV V200%	38.84	42.37	3.53	7.92	0.151
HR CTV V400%	12.33	12.21	-0.12	3.36	0.904

Table 4. The dose parameters and point differences between ^{192}Ir and ^{60}Co brachytherapy planning from Cylindrical technique.

Parameters	Ave. dose of $^{192}\text{Ir}(\%)$	Ave. dose of $^{60}\text{Co}(\%)$	%dose difference, ($^{60}\text{Co} - ^{192}\text{Ir}$)	Standard deviation	P-value
HR CTV D100%	72.97	73.59	0.62	10.10	0.836
HR CTV D90%	108.72	114.77	6.05	13.91	0.160
Bladder D0.1cc	94.54	107.28	12.74	20.07	0.050
Bladder D1cc	77.38	83.59	6.21	11.18	0.081
Bladder D2cc	70.33	74.77	4.44	9.67	0.140
Rectum D0.1cc	103.87	111.43	7.56	15.20	0.113
Rectum D1cc	85.83	91.05	5.22	12.84	0.187
Rectum D2cc	77.11	80.67	3.56	9.46	0.220
0.5 cm from tip of applicator	68.79	113.86	45.07	36.46	0.001
1 cm from tip of applicator	40.20	63.31	23.11	15.29	<0.001

Note: Vx% being defined as the volume exposed to a dose $\geq x\%$ of a volume of interest

Dx% being defined as the dose exposed to x% of a volume

Dxcc being as the dose exposed to volume of x cc

p<0.05 meaning as "statistically significant" difference

Discussion

The hypothesis of this study is that there are dosimetric and volumetric differences between 2 planning calculated by ^{192}Ir source data and ^{60}Co source data. From the results, it was found that the mean of %dose volume parameter differences between 2 treatment planning systems was not statistically significant different, except point dose at distance of 0.5 cm and 1 cm for cylindrical technique. The results of dose volume parameter comparison were inconsistent with the hypothesis. This is because the differences in the physical characteristics of ^{192}Ir source and ^{60}Co source are not so much to make a difference of mean of the dose volume parameters. The result is compliant with previous research. Palmer et al^[2] reported that there was no significant difference in D90% between ^{192}Ir source and ^{60}Co source. Our work used tandem and ovoids techniques, and cylindrical techniques that are different from Palmer et al's study which used an intrauterine tube (IU) and a two-channel ring. However among 3 techniques provided the same result in D90%. In point dose from the applicator tip along the source axis (point dose at distance of 0.5 cm and 1 cm for cylindrical technique), there is a statistically significant

difference because of the difference of anisotropy factor especially at the top of the ^{192}Ir source demonstrated in the report of Sromaier S et al^[9]. This result also illustrated by Palmer et al. again which reported that there was a reduction in anisotropy function along the source axis of 40% at 2 cm from the source for ^{192}Ir compared to ^{60}Co .

Conclusion

There is no dose and volume parameters differences between ^{192}Ir and ^{60}Co sources treatment planning in intracavitary brachytherapy using tandem and ovoid technique. However less self absorption within the line of ^{60}Co compared with that of ^{192}Ir source, there is a statistically significant difference of point dose at 0.5 cm. and 1 cm. from applicator tip in the cylindrical technique.

Acknowledgements

The authors are grateful to Department of Radiology, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital and Radiology Department of Bhumibol Adulyadej Hospital for their valuable technical support and encouragement.

References

1. Richter J, Baier K, Flentje M. Comparison of $^{60}\text{cobalt}$ and $^{192}\text{iridium}$ sources in high dose rate afterloading brachytherapy: *Strahlenther Onkol* .2008 ;184:187-92.
2. Palmer A, Hayman O, Muscat S. Treatment planning study of the 3D dosimetric differences between Co-^{60} and Ir-^{192} sources in high dose rate (HDR) brachytherapy for cervix cancer: *J Contemp brachyther*. 2012;4:52-9.
3. Park DW, Kim YS, Park SH, Choi EK, Ahn SD, Lee SW, et al. A comparison of dose distributions of HDR intracavitary brachytherapy using different sources and treatment planning systems: *Appl Radiat Isot*. 2009;67:1426-31.

4. Granero D, Perez-Calatayud J, Ballester F. Technical note: Dosimetric study of a new Co-⁶⁰ source used in brachytherapy: Med phys. 2007;34:3485-8.
5. López JF A, Donsire JT, Alcalde R G. Monte Carlo dosimetry of the most commonly used ¹⁹²Ir high dose rate brachytherapy sources: Rev Fis Med. 2011;12:159-68.
6. Khan FM. Khan's Lectures; Handbook of the Physics of Radiation Therapy. 2011.
7. Rivard MJ, Coursey BM, DeWerd LA, Hanson WF, Huq MS, Ibbott GS, et al. Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations: Med phys 2004;31:633-74.
8. Potter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, Barillot I, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. Radiother Oncol . 2006 ;78:67-77.
9. Strohmaier S, Zwierzchowski G. Comparison of ⁶⁰Co and ¹⁹²Ir sources in HDR brachytherapy. J Contemp Brachyther. 2011;3:199-208.



