



♦ วารสารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

♦ Vol. 15 No.2 July - December 2009

♦ ISSN 0859-2616



วารสารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

มะเร็งวิวัฒน์

ปีที่ 15 ฉบับที่ 2 กรกฎาคม-ธันวาคม 2552

ISSN 0859-2616

สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย



Thai Society of Therapeutic Radiology and Oncology



สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย Thai Society of Therapeutic Radiology and Oncology

คณะกรรมการบริหารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา
แห่งประเทศไทย ปี 2551-2553

รายชื่อคณะกรรมการ

รองศาสตราจารย์พินเอก(พิเศษ)นายแพทย์ประมุข	พรหมรัตน์พงศ์	นายกสมาคม
รองศาสตราจารย์นายแพทย์ ประเสริฐ	เลิศสงวนสินชัย	อุปนายก
พินเอกนายแพทย์ ชนวิธน์	เทศะวิบูล	เลขาธิการ
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ชลเกียรติ	ขอประเสริฐ	รองเลขาธิการ
รองศาสตราจารย์นายแพทย์ เต็มศักดิ์	พึงรัศมี	ประธานฝ่ายวิชาการ
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง กาญจนา	โชติเลิศศักดิ์	รองประธานฝ่ายวิชาการ 1
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง อิมใจ	ชิตาพนารักษ์	รองประธานฝ่ายวิชาการ 2
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง นันทน์	สุนทรพงศ์	ประธานฝ่ายวิจัย
นาวาอากาศโทนายแพทย์ วัชรวิธ	มะลิกุล	ปฏิคม
นายแพทย์ ธนุตม์	ก้วยเจริญพานิชก์	ผู้ช่วยปฏิคม
ว่าที่ร้อยตรีนายแพทย์ ปิยะ	ประทีปะเสน	เหรัญญิก
ศาสตราจารย์นายแพทย์ ไพรัช	เทพมงคล	คณะกรรมการกลาง
ศาสตราจารย์แพทย์หญิง ลักษณะนา	โพชนกุล	คณะกรรมการกลาง
ศาสตราจารย์แพทย์หญิง วิมล	สุขถมยา	คณะกรรมการกลาง
แพทย์หญิง สายพิน	ตั้งครุฑ	คณะกรรมการกลาง
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ นพดล	อัสวเมธา	คณะกรรมการกลาง
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ศรีชัย	ครุสนธิ์	คณะกรรมการกลาง
นายแพทย์ ศักดิ์พิศิษฐ์	นวลศิริ	คณะกรรมการกลาง
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง สมใจ	แดงประเสริฐ	คณะกรรมการกลาง
นายแพทย์ สมคิด	เพ็ญพัธน์กุล	คณะกรรมการกลาง
แพทย์หญิง ธนาทิพย์	ตันติวัฒน์	คณะกรรมการกลาง
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ขวลิศ	เลิศบุษยานุกุล	คณะกรรมการกลาง
นายแพทย์ ธนเดช	สินธุเสก	คณะกรรมการกลาง

ที่ปรึกษาสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา
แห่งประเทศไทย ปี 2551-2553

รายชื่อที่ปรึกษา

- | | |
|---|---------------|
| 1. ศาสตราจารย์กิตติคุณแพทย์หญิง พิศมัย | อร่ามศรี |
| 2. ศาสตราจารย์คลินิกเกียรติคุณแพทย์หญิง สายสงวน | อุณหนันท์ |
| 3. นายแพทย์ สิริศักดิ์ | ภูมิพัฒน์ |
| 4. ศาสตราจารย์นายแพทย์ กวี | ทั้งสุนทร |
| 5. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ภิญญ | กำภู ณ อยุธยา |
| 6. รองศาสตราจารย์นายแพทย์ วิสุทธิ์ | วุฒิพฤษ์ |
| 7. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง สุรีย์ | จิตะฐาน |
| 8. ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง ประภัสสร | รัชตะปิติ |
| 9. นายแพทย์ พิเศษฐ์ | ศิริสุข |
| 10. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ อนันต์ | โทณสิน |
| 11. ศาสตราจารย์เกียรติคุณแพทย์หญิง พวงทอง | ไกรพินุลย์ |
| 12. พลอากาศตรีนายแพทย์ เอกชัย | วิเศษศิริ |
| 13. รองศาสตราจารย์นายแพทย์ วิชาญ | หล่อวิทยา |
| 14. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง สุพัตรา | แสงรุจิ |
| 15. รองศาสตราจารย์พลตรีหญิงแพทย์หญิง พรศรี | คิดชอบ |
| 16. นายแพทย์ ยงยุทธ | คงธนารัตน์ |
| 17. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ วิจารณ์รุ่ง | สุวรรณสุทธิ |

สารสบนเทคสำหรับพู่ชียน

■ เรื่องที่จะตีพิมพ์

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

➤ เงื่อนไข

1. ต้นฉบับที่ส่งให้พิจารณาจะต้องไม่เคยตีพิมพ์ หรืออยู่ในระหว่างการตีพิมพ์ในวารสารเล่มอื่น
2. บทความและนิพนธ์ต้นฉบับ รวมทั้งการแสดงความคิดเห็นทั้งหมดเป็นผู้เขียนเองทั้งสิ้น
3. คณะบรรณาธิการไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป

➤ การเตรียมต้นฉบับ

1. ต้นฉบับควรพิมพ์หน้าเดียว อาจเป็นภาษาไทยหรืออังกฤษก็ได้ และขอให้ส่งแผ่น Diskette หรือแผ่น CD-R แบบมาตรฐาน โดยใช้โปรแกรม Microsoft Word ในการพิมพ์ ขนาดตัวหนังสือ 15 พอยต์
2. บทความประเภทนิพนธ์ต้นฉบับและรายงานผู้ป่วย จะต้องมีย่อทั้งภาษาไทยและอังกฤษ
3. บทความประเภทนิพนธ์ต้นฉบับและรายงานผู้ป่วย บทฟื้นฟูวิชาการ จะต้องมีย่อภาษาอังกฤษสำหรับ ข้อมูลที่อ้างถึงในบทความนั้น
4. การอ้างอิงเอกสารในบทความ ให้ใช้ระบบตัวเลขยกอันดับอยู่เหนือข้อความที่อ้างถึงในเนื้อเรื่องและ เอกสารที่อ้างถึงในบทความนั้น

➤ วารสาร

วารสารภาษาอังกฤษ รายชื่อผู้แต่ง ให้เริ่มจากนามสกุลเต็ม ชื่อย่อ ในกรณีที่มากกว่า 6 คนให้ใช้ชื่อ 3 คนแรก ตามด้วย et al. ซึ่งบทความ ชื่อวารสาร ให้ใช้คำย่อตาม Index Medicus ปี; ปีที่: หน้า

วารสารภาษาไทย รายชื่อผู้แต่ง ให้ใช้ชื่อ นามสกุลเต็ม และชื่อวารสารเต็ม

➤ หนังสือ

ชื่อผู้แต่ง ชื่อเรื่อง พิมพ์ครั้งที่ สถานที่พิมพ์ สำนักพิมพ์ ปี หน้า

การอ้างเฉพาะบทความใดบทความหนึ่งในหนังสือ ให้เริ่มชื่อผู้แต่ง ชื่อเรื่อง In : ชื่อบรรณาธิการ ชื่อหนังสือ สถานที่พิมพ์ สำนักพิมพ์ ปี หน้า

5. ตารางหรือรูปประกอบบทความควรชัดเจนและมีขนาดใหญ่พอสมควร รูปประกอบอาจบันทึกแยกไว้ใน File รูปประกอบ (ในสกุล TIFF/JPEG/EPS/PDF) หรือติดบนกระดาษแยกต่างหาก พร้อมกับคำบรรยายไว้ข้างใต้ ส่วนในเนื้อเรื่องให้เว้นที่ว่างและเขียนแจ้งกำหนดบริเวณที่ควรใส่ตารางหรือรูปที่ต้องการ

มะเร็งวัฒนะ

วารสารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

ปีที่ 15 ฉบับที่ 2 : กรกฎาคม - ธันวาคม 2552

Vol. 15 No. 2 July - December 2009

Content I

- 14 **Definitive Radiotherapy in Young Patients Newly Diagnosed with Nasopharyngeal Carcinoma**
Pimkhuan Kamnerdsupaphon, MD.,
Vicharn Lorvidhaya, MD.,
Imjai Chitapanarux, MD.,
Ekkasit Tharavichitkul, MD.,
Vimol Sukthomya, MD.
- 19 **A randomized Trial Comparing Between Two Fractionation Schedules in the Treatment of Metastatic Bone pain**
Vimol Sukthomya, M.D.,
Kanyarat Katanyoo, M.D.
Imjai Chitapanarux, M.D.,
Pimkhuan Kamnerdsupaphon, M.D.,
Vicharn Lorvidhaya, M.D.
- 33 **Biologically Equivalent Dose in Construction of Tumor Control Probability Curve for Hepatocellular Carcinoma Treated by Radiotherapy**
Vipa Boonkitticharoen



มะเร็งวัฒนะ

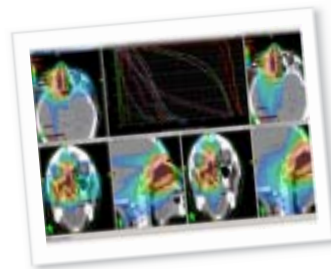
วารสารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

ปีที่ 15 ฉบับที่ 2 : กรกฎาคม - ธันวาคม 2552

Vol. 15 No. 2 July - December 2009

Content II

- 45 บทบาทของรังสีรักษาและเคมีบำบัดในมะเร็งมดลูก
ทศน์พงศ์ รามยา
- 61 Robotic Radiosurgery : From frame-based
to frame-less image guidance
แพทย์หญิงพุดปีพรรณ พิวทวีพงศ์
- 71 The preliminary result of hepatocellular carcinoma treated
with CyberKnife : A case report
แพทย์หญิงพุดปีพรรณ พิวทวีพงศ์
- 75 งานประชุมวิชาการกลางปี 52
"Challenges and Advances in Modern Radiotherapy"





วารสาร มะเร็งวิวัฒน์

เจ้าของ

สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

วัตถุประสงค์

1. เพื่อส่งเสริมการวิจัยทางการแพทย์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคมะเร็ง
2. เพื่อแลกเปลี่ยนข้อคิดเห็นทางวิชาการ ด้านการแพทย์ การสาธารณสุขและวิทยาศาสตร์สุขภาพ ของประเทศไทย โดยเฉพาะด้านโรคมะเร็ง
3. เพื่อเผยแพร่และประชาสัมพันธ์ความรู้ทางวิชาการ แพทย์และวิทยาศาสตร์สุขภาพ เกี่ยวกับโรคมะเร็ง
4. เพื่อเป็นวารสารเผยแพร่กิจกรรมของสมาคม รังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

กำหนดออก

ปีละ 2 เล่ม ในเดือนมีนาคมและกันยายน

สำนักงานกองบรรณาธิการ

หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

โทรศัพท์ 66-53-945456

โทรสาร 66-53-945491

E-mail : vsukthom@yahoo.com,

vsukthom@med.cmu.ac.th

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

ที่ปรึกษา

พิสมัย	อร่ามศรี	สายสงวน	อุดมพันธ์
สิริศักดิ์	ภูริพัฒน์	กวี	ทั้งสุบุตร
ปิยนุ	กัญญา อัยยา	วิสุทธิ	วุฒิพงศ์
สุริย	ฐิตะฐาน	ประวิทย์	รัชตะปิติ
พิศิษฐ์	ศิริสุข	อนันต์	โพนสิน
พวงทอง	ไกรทิบูลย์	เอกชัย	วิเศษศิริ
วิชาญ	หลอวิทยา	สุพิศรา	แสงรุจิ
พระศรี	คิดชอบ	ยงยุทธ	คงธนรัตน์
โจนรุ่ง	สุวรรณสุทธี		

บรรณาธิการ

วิมล สุขมมยา

กองบรรณาธิการ

ประมุข	พรหมรัตน์พงศ์	ประเสริฐ	เลิศลงวนสินชัย
ชนวิรัตน์	เทศะวิบูล	ชลเกียรติ	ช่อประเสริฐ
เต็มศักดิ์	พิงค์ศรี	กาญจนา	ไรติเลอศักดิ์
อิมใจ	จิตาพนารักษ์	นันท์	สุนทรพงศ์
วัชรวิ	มะลิกุล	อนุตม์	กวยเจริญพานิช
ปิยะ	ประทีปประเสน	ไพรัช	เทพมงคล
ลักษณะนา	ไพชนูกุล	สายพิน	ตั้งศรีชัย
นภดล	อัสวเมธา	ศรีชัย	ครุสินธุ์
ศักดิ์พิศิษฐ์	นวลศิริ	สมใจ	แดงประเสริฐ
สมคิด	เพ็ญพินกุล	ธนาทิพย์	ตันติวัฒน์
ชวลิต	เลิศบุษยานุกุล		

ฝ่ายการตลาด

จุฑามาศ	สุนทรนันท์	กัลยาณี	อนนธรรม
หทัยทิพย์	กชทอง	อริสรา	ชูเที่ยง
ศิริกร	กานนิตน์		

ฝ่ายศิลปกรรม

ประทีป	เครือสุนทร	วสันต์	อนนธรรม
จิรวัฒน์	เล็กชม		

เพลง/แยกสี : SK กวาทิพย์

พิมพ์ที่ : โรงพิมพ์ดอกเบญ

ดำเนินการจัดทำโดย

บริษัท แนวทางเศรษฐกิจ 2004 จำกัด

เลขที่ 7 อาคารนพ-นรงค์ ชั้น 7 ลาดพร้าว ซ.23

แขวงจันทระเกษม เขตจตุจักร กรุงเทพฯ 10900

โทร: 0-2938-3207-9, 938-3345-7,

0-2938-3296 แฟกซ์: 0-2938-3297

E-mail : economicline@yahoo.com

economicline@hotmail.com

บรรณาธิการแถลง



มะเร็งวิวัฒน์ฉบับนี้ กำหนดออกในเดือนสิงหาคม อันเป็นเดือนมหามงคล เจริญพระชนม์พรรษา สมเด็จพระนางเจ้าสิริกิติ์ พระบรมราชินีนาถ ในวันที่ 12 สิงหาคม ของทุกปี ซึ่งเป็น **"วันแม่แห่งชาติ"** ของปวงชนชาวไทย ทางสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทยได้ อัญเชิญพระบรมฉายาลักษณ์ของพระองค์ท่านมาเป็นภาพปกของวารสาร เพื่อเป็นสิริมงคลแก่วารสารและชาวรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา

ในนามของสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย ขออ้อมเกล้าน้อมกระหม่อมกราบถวายพระพรชัยมงคลให้สมเด็จพระบรมราชินีนาถฯ ทรงพระเกษมสำราญ พระชนมายุยืนนาน เป็นมิ่งขวัญของปวงชนชาวไทยชั่วกาลนานเทอญ

ด้วยเกล้าด้วยกระหม่อมขอเดชะ
ข้าพระพุทธเจ้า คณะบรรณาธิการ



บรรณาธิการ

ข้อความและข้อคิดเห็นต่างๆ เป็นของผู้เขียนบทความนั้นๆ ไม่ใช้ความเห็นของกองบรรณาธิการ และไม่ใช้ความเห็นของสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

Definitive Radiotherapy

in Young Patients Newly Diagnosed with Nasopharyngeal Carcinoma

Pimkhuan Kamnerdsupaphon, MD., Vicharn Lorvidhaya, MD.,
Imjai Chitapanarux, MD., Ekkasit Tharavichitkul, MD.,
Vimol Sukthomya, MD.

Division of Therapeutic Radiology and Oncology, Faculty of Medicine,
Chiangmai University, THAILAND

STUDY OBJECTIVES:

This is a retrospective, single institutional, review of the management and results of locally advanced nasopharyngeal cancer in childhood and adolescents in Chiangmai Thailand.

INTRODUCTION:

Among squamous cell carcinomas of the head and neck, nasopharyngeal carcinoma is probably the most radiosensitive and chemosensitive tumor. Although local-regional control of early-stage disease with radiotherapy alone is excellent, local control of stage T4 disease and survival of patients who have advanced disease treated by radiotherapy alone remains unsatisfactory.(1,2) Chemotherapy has been combined with radiotherapy in an attempt to increase local-regional control, decrease distant metastasis, and improve survival of patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. There have been many studies of combined radiotherapy and chemotherapy. (3-11)

Based on the demonstrated established efficacy of induction chemotherapy, concurrent radiochemotherapy and adjuvant chemotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma, we have developed a retrospective study of definitive radiotherapy in combination with chemotherapy focusing on young patients newly diagnosed with locally advanced nasopharyngeal cancer.

PATIENTS AND METHODS:

From January 2000 to December 2005, there were 16 nasopharyngeal cancer patients receiving the treatment at the Division of Therapeutic Radiology and Oncology, Faculty of Medicine, Chiangmai University. Five patients were excluded from this analysis due

to presenting with distant metastasis or diagnosed with non-Hodgkin's lymphoma. A total of 11 locally advanced nasopharyngeal cancer patients entering onto this study.

The median age was 18 years, ranged from 10 to 19 years. The majority (90.9%) were male with the ratio of male to female = 10:1. There were stage 3 in 2 patients, stage 4A in 5 patients and stage 4B in 4 patients, according to 1997 AJCC staging system. Treatment approaches include 7 concurrent radiochemotherapy + adjuvant chemotherapy and 4 neoadjuvant chemotherapy + concurrent radiochemotherapy. The Median radiation

dose at primary site was 7,000 cGy (6600-7000 cGy) and the median radiation dose at regional lymph node was 7,000 cGy (5,000-7,000 cGy). The chemotherapy regimens were cisplatin + 5-fluorouracil in 8 patients and carboplatin + 5-fluorouracil in 3 patients. Ten patients achieved complete response and one patient got partial response. The median follow-up time was 51 months (6-86 months). Six of 11 patients (54.5%) have been followed more than 50 months. There was only one patient (9.09%) developed distant bony metastasis of pelvis at 8 months after treatment completion.

Table 1 : AJCC 1997 classification of nasopharyngeal cancer patients under 20 years of age.

	T3	T4	Total
N0	0	1	1(9.05%)
N1	0	1	1(9.05%)
N2	2	3	5(45.5%)
N3	2	2	4(36.4%)
Total	4 (36.4%)	7(63.6%)	11

AJCC, American Joint Committee on Cancer

The TNM classification (AJCC, American Joint Committee on Cancer 1997) was employed to define the extent of the disease and the staging distribution of the patients was shown in Table 1.

Seven of the 11 patients (63.6%) were treated with concurrent chemoradiation followed by adjuvant chemotherapy. The other 4 patients were treated with neoadjuvant

chemotherapy followed by locoregional radiochemotherapy.

The guidelines for definitive radiotherapy were as the followings:

Radiotherapy Schedule

1. External beam irradiation

Primary site + locoregional lymph nodes will be treated with external beam radiation using

- Linear accelerator 6MV, 10MV
- Cobalt

To keep total dose of locoregional area = 50 Gy
By giving daily dose 200 cGy/fraction, 5 fractions/week, once a day

2. Boost technique

2.1 3-dimensional conformal irradiation

2.2 High dose rate brachytherapy

2.3 Intensity modulated radiotherapy To keep total dose of radiation 70-72 Gy at the tumor bed Total treatment time of irradiation = 7-9 weeks

Chemotherapy

Seven of the 11 patients were treated with concurrent chemoradiotherapy with cisplatin 100 mg/m² every 3 weeks according to radiation therapy duration then followed by 3 cycles of adjuvant chemotherapy consisting of cisplatin 80 mg/m² on day 1 plus continuous infusion of fluorouracil 1,000 mg/m² on day 1 through 4 every 4 weeks.

The other 4 patients were treated with 3 cycles of neoadjuvant chemotherapy consisting of cisplatin 80 mg/m² on day 1 plus continuous infusion of fluorouracil 1,000 mg/m² on day 1 through 4 every 4 weeks then followed by concurrent chemoradiotherapy with cisplatin 100 mg/m² every 3 weeks according to radiation therapy duration.

Cisplatin for patients who have creatinine clearance less than 50% will be replaced by carboplatin AUC5. There were 3 patients who received carboplatin chemotherapy.

Response of the treatment was assessed after 8 weeks of treatment completion by head and neck examination. The CT scan and biopsy were performed when the persistent or relapse of tumors were suspected.

Follow-up was every 3 months for the first 2 years, every 6 months for the next 2 years, and then every year. The median follow-up was 51 months (6-86 months). Six of 11 patients (54.5%) have been followed more than 50 months.

RESULTS:

Response of the treatment

After treatment completion, 10 patients (90.9%) achieved complete locoregional remission, and another one patient (9.1%) had partial response.

Treatment toxicity

The acute toxicity of concurrent chemoradiotherapy was dominated by mucositis, grade 1-2 in 90.9% of cases (10/11), and dermatitis, grade 1-3 in 63.6% of cases (7/11). Grade 3 mucositis was observed in 1 patient (9.1%) without treatment interruption. Chemotherapy toxicity was marked by neutropenia, grade 3-4 (36.4%), and fatigue, grade 3 (18.2%). Late complications of the treatment were also recorded. There were grade 3 xerostomia in 36.4% of cases (4/11), grade 2 skin fibrosis in 45.5% of cases (5/11).

Long-term outcome

Within a median follow-up of 51 months (range 6-86 months), none of the 11 patients had a locoregional recurrence. Among the 10 patients in CR group, 1 (10%) eventually had distant metastases, with a median delay of 11 months from initial diagnosis of the primary and of 9 months from the end of the treatment.

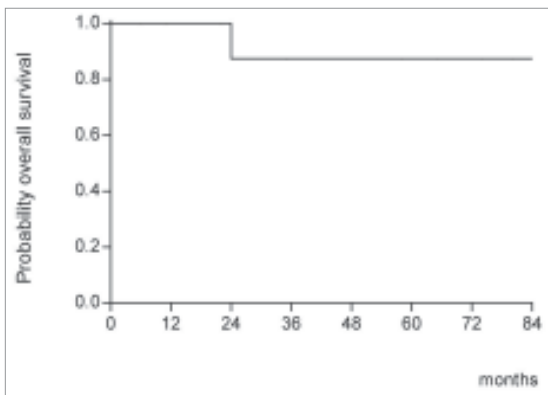


Figure 1 : Overall survival curve

There was one patient died after distant metastasis at 11 months after bony metastasis was detected which referred to 24 months after treatment initiation (Figure 1).

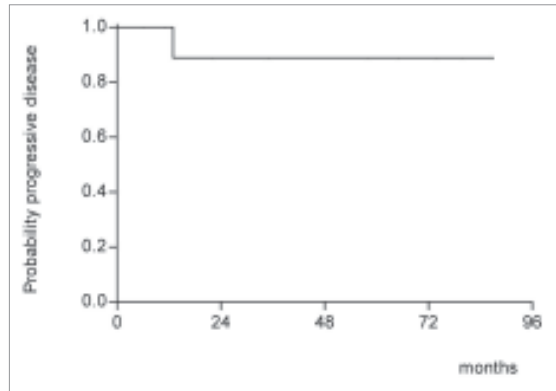


Figure 2: Progression free survival curve

There was only one patient (9.09%) developed distant bony metastasis of pelvis at 8 months after treatment completion (Figure 2).

There were no locoregional failures in this study. Our excellent local control can be explained by the high dose of radiotherapy administered. The 4-year locoregional relapse-free survival was 90.91% in the present series of young patients

CONCLUSION:

The therapeutic results for the locally advanced nasopharyngeal cancer in young patients in this study demonstrated the better outcomes to those observed in adults, especially the local control. However, the distant metastasis despite the complete response leads to the need to develop new therapeutic strategies.

REFERENCES :

1. Geara FB, Sanguineti G, Tucker SL, et al: Carcinoma of the nasopharynx treated by radiotherapy alone: Determinants of distant metastasis and survival. *Radiother Oncol* 43: 53-61, 1997.
2. Rossi A, Molinari R, Boracchi P, et al: Adjuvant chemotherapy with vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin after radiotherapy in local-regional nasopharyngeal cancer: Results of a 4-year multicenter randomized study. *J Clin Oncol* 6 : 1401-1410, 1988.

3. Harrison LB, Pfister DG, Bosl GJ: Chemotherapy as part of the initial treatment for nasopharyngeal cancer. *Oncology (Huntingt)* 5: 67-70; discussion 70-71, 74, 79 passim, 1991.
4. Turner SL, Tiver KW: Synchronous radiotherapy and chemotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27: 371-377, 1993.
5. Chan AT, Teo PM, Leung TW, et al: A prospective randomized study of chemotherapy adjunctive to definite radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33: 569-577, 1995.
6. Teo PM, Leung TW, Chan AT, et al: A retrospective study of the use of cisplatin-5-fluorouracil neoadjuvant chemotherapy in cervical-node-positive nasopharyngeal carcinoma(NPC). *Eur J Cancer B Oral Oncol* 31B: 373-379, 1995.
7. International Nasopharynx Cancer Study Group: Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in stage IV (\geq N2, M0) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: A positive effect on progression-free survival. VUMCA I trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35: 463-469, 1996.
8. Garden AS, Lippman SM, Morrison WH, et al: Does induction chemotherapy have a role in the management of nasopharyngeal carcinoma? Results of treatment in the era of computerized tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36: 1005-1012, 1996.
9. Lin JC, Chen KY, Jan JS, et al: Partially hyperfractionated accelerated radiotherapy and concurrent chemotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36: 1127-1136, 1996.
10. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Shanker G, et al: Chemo-radiotherapy vs. Radiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer: Phase III randomized Intergroup study (0099) (SWOG 8892, RTOG 8817, ECOG 2388). *J Clin Oncol* 16: 1310-1317, 1998.
11. Ho JH: Stage classification of nasopharyngeal carcinoma: A review. *IARC Sci Publ* 20: 99-113, 1978



A randomized Trial
Comparing Between Two Fractionation Schedules
in the Treatment of **Metastatic Bone pain**

Vimol Sukthomya,M.D., Kanyarat Katanyoo,M.D.
Imjai Chitapanarux,M.D., Pimkhuan Kamnerdsupaphon,M.D.,
Vicharn Lorvidhaya,M.D.

Division of Therapeutic Radiology and Oncology,
Faculty of Medicine, Chiangmai University, Chiangmai, Thailand

Abstract

A randomized trial comparing between two fractionation schedules in the treatment of metastatic bone pain

Purpose : To compare the efficacy and side effects of two different dose fractionation schedules, which are equal in biologically effective dose (BED) in the management of painful bone metastases.

Materials and Methods : In a prospective trial, 95 patients with a total 124 sites were randomized to receive either 30 Gy given in ten fractions, daily (BED 32 Gy10) or 17 Gy given in two fractions, every other day (BED 30 Gy10). The primary tumor was in 28%, 23%,16%, 11% and 22 % of patients with breast, lung ,prostate, colorectal, and other cancer, respectively. Outcome measures were pain relief, as measured by the visual

analogue scale (VAS), patients' assessment of treatment and analgesic consumption, especially in the first month.

Results : A total of 114 treatment sites were evaluable for response. The two groups did not differ with respect to age, sex, primary tumor, metastasis location, performance status, degree of pain and analgesic consumption. The treatment was completed as planned in 96 % of patients. The degree of pain relief did not differ between the two treatment groups. In the first month, the overall response rates were 94% in two treatment group. Nevertheless, in arm 2 achieved significantly faster relieve on the pain symptom than arm 1 ($p=0.007$). There was neither any significant difference in the duration of pain relief nor the need of reirradiation. There was no toxicity in the two groups.

Conclusions : This preliminary randomized study showed that 30 Gy given in ten fractions, daily ,was as effective as 17 Gy given in two fractions, every other day, in the relieving pain from bone metastases.

Introduction

Bone metastases often present as the first evidence of disseminated disease in cancer patients, and even though the long-term prognosis is poor, a proportion of the patients may survive for several months or even year and will require active treatment for their symptoms^[1,2,3,4] Local radiotherapy is a very effective palliative treatment a painful bone metastases and bone metastases represent one of the most common condition requiring radiotherapy today. Treatment of bone metastases is mainly palliative, and the aims of treatment are to relieve pain, prevent development of pathological fractures, improve mobility and function; and, if, possible, to prolong survival⁽⁵⁾.

Although the value of palliative irradiation for bone pain has been recognized for over half a century⁽⁶⁾, the optimal dose and fractionation schedules remain controversial. Several non-randomized and randomized studies indicated that one fraction or a few fractions could be as effective both in the incidence of pain relief and in the duration of response as the normally used multiple

fractionated schedules^(7,8,9,10). In 1999, Collaborating members of the bone pain trial working party reported results of a randomized clinical trial which tested the benefits of 8 Gy single fraction against a course of multifraction radiotherapy in 765 patients with metastatic bone pain. The results revealed no statistically significant differences in the time to first improvement in pain, time to complete pain relief or in time to first increase in pain at any time up to 12 months from randomization, nor in the class of analgesic used. However, retreatment was twice as common after 8 Gy than after multifraction radiotherapy⁽¹¹⁾. And Elisabeth Steenland et al. Tested the effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases, they indicated the equality of a single fraction as compared to a 6 fraction treatment in patient with painful bone metastases provided that 4 times more retreatments are accepted in the single dose group⁽¹²⁾. Between 1974-1980, the RTOG conducted a large national study to determine the effectiveness of five different dose fractionation schedules that all treatment dose schedules were equality effective [40.5 Gy in 15 fraction, 30 Gy in 10 fraction, 25 Gy in 4 fraction, 20 Gy in 4 fraction and 15 Gy in 3 fraction]⁽¹⁵⁾. Blitzer⁽¹⁶⁾ performed a reanalysis of the RTOG study. They reported that there was no correlation of the time-dose factor (TDF)⁽¹⁷⁾ with outcome. It was concluded that

the more protracted schedules resulted in improved pain relief.

The concept of TDF has long been replaced by the linear quadratic model using this model, and assuming an α/β of 10 for tumor, Gunderson et al.⁽¹⁸⁾ calculated the biologically effective dose (BED) for the various schedules tested by the RTOG. The results suggest that schedule with higher BED resulted in better pain relief and reduced the need for re-treatment.

Based on completed data from the literature. In the present study, palliative treatment with 10 daily 3 Gy fractions compared with more protracted schedules, 17 Gy given in two fractions in every other day, to be administered in patients with painful bone metastases. Because of this two difference dose fractionation schedules have nearly equality of biologically effective dose (BED), 32 Gy₁₀ in 10 daily 3 Gy fraction and 30 Gy₁₀ in short course schedule. We assessed pain and mobility status by visual analogue scale (VAS), 11 point scales from 0 (no pain at all) to 10 (worst imaginable pain) especially in the first month.

Objectives

: To compare the efficacy and side-effects of two different dose fractionation schedules which is equal in biological effect dose (BED) but the overall treatment time difference is more than >50 %.

: To compare the rate of retreatment of these treatments.

Methods and Materials

Trial Design

This is a randomized, open-label, two-arm study of palliative radiationtherapy for the treatment of metastatic bone pain which had a histologically as cytologically proven malignant disease. Patients will be randomized to receive one of the two different dose fractionation schedules.

Arm 1: 30 Gy given in ten fractions, daily, BED 32 Gy₁₀, overall treatment time 12-14 days

Arm 2: 17 Gy given in two fractions, every other day, BED 30 Gy₁₀, , overall treatment time 3-4 days

Selection of Patients

Inclusion Criteria

- Histologically or cytologically diagnosis of malignant disease
- Radiologically confirmed bone metastases
- Had the initial pain from bone metastases at least 2 scores of visual analogs scales (See Appendix 1).
- ECOG performance status 0-3 (See Appendix A)
- Life expectancy ≥ 4 weeks.
- Require to recorded pain severity and analgesic requirements on self-assessment questionnaires before and after radiotherapy.

Exclusion Criteria

- Impending of pathologic fracture or if there had been prior surgical fixation.
- Cord compression, vertebral collapse above the level of L2.
- Previous radiotherapy or surgery to the index site.

Withdrawal Criteria

A patient will be withdrawn from the study if any of the following events occur:

- Interruption of therapy resulting decreased the BED more than 5%.
- Intolerable adverse effects that are judged by the investigator to be either physically or psychologically detrimental to the patients.
- Patient decision to discontinue treatment.

Criteria for response progression and relapse

- Complete response
: Lowered their pain score to 0 or 1
- Combined complete response
: Complete response (7.1) plus analgesic requirement score to 0 (See Appendix 2).
Partial response
- : Decrease in the initial pain score ≥ 2 points but no lower than of pain score to 0-1, and decrease or no change of analgesic consumption

- No response
: No change of pain score from the initial pain score to any time of follow-up
- Progression or relapse
: Increase pain score or analgesic consumption.

Conduct of Study

Pretreatment evaluations

- Complete history, physical examination and imaging.
- Primary tumor site
- ECOG performance status
- The sites of pain, if patients with two sites of pain requiring separate treatment were entered.
- Pain evaluation over the previous 24 hours period scored on 11 point of visual analogue scale and a record of analgesics requirement score
- Systemic therapies requirement before or after the period of study (e.g. : chemotherapy or hormonal therapy) were recorded

Radiotherapy

Machines with beam energy equal to cobalt 60 in arm 1 and 6 MV in arm 2 will be used. Bone metastases in the thoracic or lumbar spine, sacrum or ribs were treated with a single field, while other sites, including the cervical spine, were treated with parallel

opposing fields. The prescribed dose was the maximum absorbed dose in single fields and the central dose for opposed fields. The treated field encompassed, if possible, a 2 cm. margin on each side of the metastasis and for spine metastases one unaffected vertebral body on each side. At treatment planning critical organs were generally not considered to be a problem. If the patient's radiation treatment is interrupted and this effect decreased the BED more than 5%, the patient is to be removed from protocol treatment.

Criteria for discontinuing treatment

The following events may be considered sufficient reason for discontinuing treatment with the study medication:

- Serious adverse events due to study.
- Personal preference by the patient

Follow-up after completion of therapy

Planned assessments were at 2 weeks after completion of therapy in first month and monthly thereafter. On each occasion the pain score for each treated site, and the analgesic score was noted. Patients were also given a simple daily chart to record prospectively

at to weekly intervals, their subjective perception of pain [using the VAS] and their analgesic usage. Charts were collected at each follow-up visit and a new chart was given for as long as benefit persisted and the patient wished to continue. ECOG performance status were also recorded at each follow-up as on the initial assessment.

On the first two follow-up visits, patients were questioned about acute vomiting or radiation-induced enteritis and assessment of treatment by themselves.

Response definitions

Patients were considered assessable for response if they had filled at the first month evaluation form after treatment. Survival was recorded from the date of randomization. The period of response was recorded from the first day of treatment to the date of the first observation of symptom progression [increase pain score] or an increase an analgesic requirement score.

Safety Reporting Section

Adverse events are illness, sign or symptoms that appear or worsen during the course of study. Adverse events occurring in association with this study, whether believed by the

investigator to be related or unrelated to the radiotherapy should be recorded on the case report form. When the investigator is confident of the diagnosis, he should group together as a single illness all related sign or symptoms.

Serious adverse events

A serious adverse event is one that meets any of the following criteria a fatal or life-threatening

Statistical analysis

Randomization:

Eligible patients will be randomized to two arms with approximately equal number of patients.

Analysis:

Statistical analysis will be calculated using χ^2 non-parametric test. Survival curves will be calculated using the life table method and compared using the log range test.

Time and events schedule

	Pre-study	post-treatment follow-up
Check Eligible	*	
History	*	*
Physical examination	*	*
ECOG performance status	*	*
Pain score [VAS score]	*	*
Analgesic score	*	*
Imaging		
Plain radiography or bone scan	*	

Follow-up at 2 weeks for first month then every month until patients are dead.

Ethical Consideration

Patient Consent

Written or oral informed consent must be obtained before entry in to the trail and recorded on the each report form.

Results

Patients characteristics

At January 2005, 95 patients with a total 124 solitary or multiple bone metastases were received palliative radiation therapy. Subsequently, four patients in the arm 1 were incompleated treatment and had been lost to follow-up before the first month after the treatment in two and four sites of patients in the arm 1

and 2 ,respectively. Thus, 114 sites were analyzed in this study. The median follow-up was 130 days in arm 1 and 167 days in arm 2. Patients characteristics are given in Table 1. There were no difference between the two treatment arms in any of these characteristics. The initial pain score and the use of analgesic drugs were also similar in the two arms (Table 2).

The starts or change in systemic therapy, either involving endocrine therapy, chemotherapy or bisphosphonate within the study period

were recorded in 19 sites of treatment in arm 1 and 24 sites of treatment in arm 2 (Table 1).

Table 1. Patient characteristics

Characteristics	30 Gy	17 Gy
Number of treated sites (n)	57	57
Male/Female	25/32	27/30
Mean age (years)	50	48
Initial performance status (%)		
1	24	19
2	42	43
3	34	38
Site of primary tumor (%)		
Breast	28	29
Lung	23	23
Prostate	14	18
Colorectal	11	11
Other	24	19
Site treated (%)		
Upper limb/ribs or sternum	28	20
Cervical/thoracic/lumbar spine	42	40
Pelvis/hips/lower limb	30	40
Systemic treatment (%)		
None	68	62
Chemotherapy	12	12
Endocrine	10	14
Bisphosphonate	10	12

Table 2 Symptom characteristics prior to treatment.

Characteristics	30 Gy	17 Gy
Median initial VAS (range)	7 (4-10)	
Initial analgesic drug (%)		6 (3-10)
1	5	
2	50	
3	45	7
		57
		36

Survival

The overall survival in the two arms is shown in Figure 1. The median duration of survival was 210 days in arm 1 and 302 days in arm 2. There was no statistically significant difference between the two arms ($p = 0.07$).

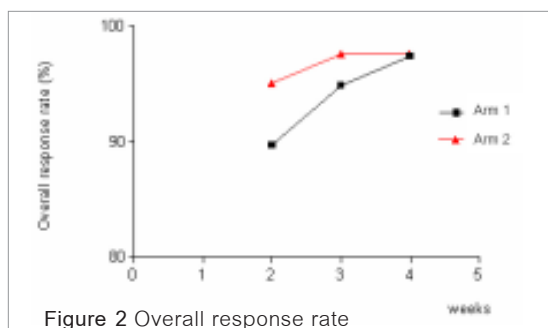
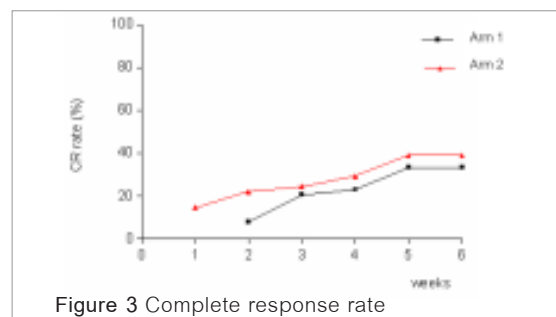
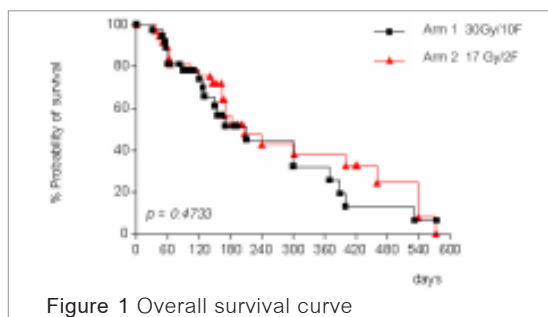
Pain relief after treatment

The frequency of pain relief was defined by reduction in pain on VAS ≥ 2 points. Overall, 94 % of evaluable patients experienced pain relief at the first month of follow-up : 54/

57 (94 %) in arm 1 and arm 2 (Figure 2). About thirty-six percent experienced a complete response : 20/57 (35%) in arm 1, 21/57 (36%) in arm 2, $p=0.76$ (Figure 3). In combined complete response (complete response plus no analgesic consumption), there was 19% in arm 1 and arm 2 had this experience. There was no difference between the two arms in the effect of treatment when measured by assessing the patients (Table 3).

Table 3 Assessment quality of life by patients

	Answer	Arm 1	Arm 2
Do you feel better from this treatment?	YES	80%	82%
Do you think this treatment is good?	YES	85%	87%
Do you have any problem for this follow up program?	NO	70%	75%



Onset and duration of pain relief

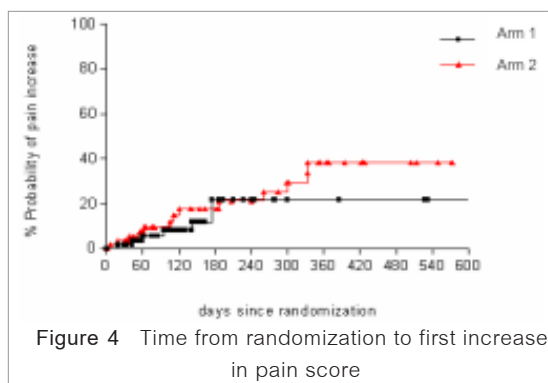
At the post-treatment intervals studied and as measured by the VAS, the data indicate that earliest onset of at least partial pain relief of treatment sites in arm 2 significantly faster than those in arm 1 ($p=0.007$), as shown in table 4. No difference was found between the

two treatment arms regarding the duration of response in responders (Table 4), the mean

values were 141 days in arm 1 and 197 days in arm 2 ($p=0.07$), as shown in figure 4.

Table 4 Time to first occurrence of pain relief and duration of response

	N	Mean(days)	P
Time to the first occurrence of any pain relief			
Group			
I	57	8.96	0.007
II	57	5.70	
Duration of response in responders			
Group			
I	57	141.87	0.07
II	57	197.38	



Fifteen percent of arm 1 and 18 % in of arm 2 had progression of pain but only 12% and 10% had their bone metastases reirradiation in arm 1 and arm 2, respectively. The median time of pain progression was 61 days in arm1 and 65 days in arm 2. No difference was observed in two treatment arms ($p=0.42$).

Compliance

Post-treatment assessments of pain and analgesic consumption in this study were collected at 2 weeks for first month then

every month until patients dead. Sites of painful bone metastases were considered assessable for response in 57/63 sites in arm 1 and 57/61 sites in arm 2. The reason for not completing the assessment was incompleted treatment in four patients in arm 1 but none of patient in arm 2 was incompleted treatment. Loss to follow-up before the first month evaluation form after treatment was 2/63 and 4/61 in arm 1 and arm 2, respectively.

Overall, in 63 patients died at the time of this analysis and further pain evaluation not possible due to poor health and other reasons in 9 patients.

Toxicity

Based on chart information there was no acute adverse effect in two arms. During the follow-up period extended to death there was no late adverse effects noted including pathological fracture.

Discussion

The major goal of palliative radiotherapy of bone metastases is to achieve maximum relief of pain with the minimum morbidity in a time as short as possible. A worthwhile pain relief is usually obtained in 70-80% of patients with localized bone metastases by using a variety of dose fractionation schemes and a wide range of total radiation dose^(19,20). In the present study, 94% of treatment sites obtained at least partial response which was pain relief of at least ≥ 2 scores of VAS, as compared with their pretreatment levels. There was higher response rates than in other studies. The possible influence could be the criteria of response, which were difficult for a well-defined standard criteria. The higher response rate should not be directly compared between frequencies as measured by different evaluation criteria or methods (14). Nevertheless, when we compared between the evaluation of pain response by VAS, which was followed in this study criteria (physician based) and the general feeling of well-being on the patients global quality of life (patient based), the first month of follow-up correlated well between the two methods. Another reason for interpreting the presented results with caution is the possible influence from simultaneous systemic treatment. However, only a minor proportion of the patients experienced the starts or changes in systemic treatment during the

follow-up period and there was no difference between the two arms.

Many of the published studies used high-dose single fraction radiotherapy compared with a higher total dose of protracted radiotherapy^(8,9,11,12,16,21,22,23), and there was no suggestion of any significant difference in outcome between the trial groups except in two randomized trials. The studies from Ashton and Aarhus, had a 2-fold higher rate of retreatment in the high-dose single fraction radiotherapy compared to the multifraction arm^(8,11). This result correlated with the analysis of Gunderson et al.⁽¹⁸⁾, who suggested that schedules with a higher biologically effective dose (BED) resulted in better pain relief and reduced the need for retreatment. If the three regimens from two studies of Ashton and Aarhus is calculated to the BED, R.G.Dale⁽²⁴⁾ suggested the following;

$$\begin{aligned} \text{BED}_{\text{tumor}} &= \text{Nd} [1 + d/(\alpha/\beta)] - \text{KT} \\ \text{N} &= \text{number of fraction} \\ \text{d} &= \text{dose per fraction (Gy)} \\ \alpha/\beta &= 10 \text{ (acute tissue response)} \\ \text{KT} &= \text{tumor regeneration during treatment} \\ \text{K} &= 0.6 \text{ Gy} \cdot \text{day}^{-1} \\ \text{T} &= (\text{N}-1) \text{ t} \\ \text{t} &= \text{total time interval during fraction} \end{aligned}$$

The BED values of;

8 Gy * 1 Fx of Ashton and Aarhus is
calculated = 14 Gy_{10}

4 Gy * 5 Fx of Ashton and Aarhus is
calculated = 25 Gy_{10}

3 Gy * 10Fx of Ashton is calculated
= 32 Gy_{10}

The results showed that the single fraction had lower BED value than the multifraction schedules. Because of this reason, the single fraction had a higher chance of retreatment than the multifraction schedules which had higher BED values.

In this study, the two different schedules were calculated to small differences in BED between 32 Gy_{10} in 30 Gy given in fractions of ten, daily in arm 1, and 30 Gy_{10} in 17 Gy given in fractions of two, every other day in arm 2. It is not surprising that no difference in the outcomes included no response, partial response, complete response, progression and retreatment rates. However, when considering the earliest onset of at least partial pain relief, treatment sites were treated with a total dose of 17 Gy, which achieved a significantly faster onset than those with a total dose of 30 Gy ($p=0.007$).

A varying degree of compliance had been observed in previous studies when various times and types of assessments of patients response had been used. With our study, we

assessed the difference of pain response between the two arms, especially in the first month, when had the maximum response occurred after the completion of the irradiation course⁽²⁵⁾. In that time, the sites of treatment, which were completed in the follow-up in arm 1 were 90.4% and 93.4% in arm 2. When we continued the follow-up of patients for observation compliance and other outcomes, investigation of these were difficult to analyze because some patients did not survive or could not often visit the tertiary center regularly for follow-up assessment. In this study, we used phone or mail as a follow-up to collect data on pain relief and adverse effects in patients who could not visit our center. In the subset of analysis regarding the compliance during treatment in arm 1 which took 12-14 days to complete, four patients could not complete the treatment due to the problem of uneconomical and painful journeys to the hospital. This event did not occur in arm 2, which took 2-4 days for completion.

In the literature, the reporting of adverse effects has generally been poor⁽²⁶⁾, but there are no obvious differences between the fraction schedules studied, at least in the incidence of nausea, vomiting, diarrhea and pathological fracture. In this study there was no acute adverse effect. In approximately 20 % of patients surviving for more than 1 year, no evidence of late morbidity after a short course

of high dose per fraction has been reported, which is similar to previous studies of single fraction irradiation^(2,27). The caution of analysis in this result is due to some patients who die before the late adverse effects developed.

In conclusion, this preliminary study showed all outcomes of response in term of pain relief, progression of pain and toxicity of irradiation, there were no statistically significant difference between the two treatment schedules which is nearly equal in BED. Nevertheless, in arm2 (17 Gy given in two fractions, every other

day) achieved significantly faster relieve of the pain symptom than arm 1 (30 Gy given in ten fractions, daily). These results are associated with the clinical practice consensus which favour shorter fractionation regimens or single fraction, because of rapid pain relief, reducing the number of exhausting and painful journeys to the hospital and yielding economic advantages such as saving machine and staff time^(8,11,12,28). However, we required more patients and longer follow-up times to confirm these results.

References

1. Nelsen OS. Palliative treatment of bone metastases. Data. Oncol 35 (Suppl. 5) : 58-60, 1996.
2. Nielsen OS, Munro AJ, and Tannock, J.F. Bone metastases pathophysiology and management policy 5 clin. Oncol. 9 : 509-524, 1991.
3. Rubens RD, and Coleman RE. Bone metastases. In: Clinical Oncology, PP.643-665. Editors: M.D. Abeloff JO, Armitage AS, Lichter and J.E. Niederhuber, Churchill Livingstone, New York, 1995.
4. Ratanatharathorn V, Power W, Moss WT, Perez CA. Bone metastases : review.
5. Nielsen OS. Palliative treatment of bone metastases. Radiotherapy and Oncology 52; 95-96, 1999.
6. Burch HA. Osseous metastases from graded cancers of the breast with particular reference to Roentgen treatment Am, J. Roentgenol. Radia Ther. 52;1-23, 1999.
7. Gaze MN, Kolly CC, Kerr GR, et. al. Pain relief and quality of life following radiotherapy for bone metastases: A randomized trial of two fractionation schedules, Radiother Oncol 45; 109-116, 1997.
8. Nielsen OS, Bentzen SM, Sandberz E, Gadeberg CC, Timothy AR. Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases, Radiother Oncol. 47;233-240, 1998.

9. Price P, Hoskin PS, Easton D, Austin D, Palmer SG, Yarnold JR. Prospective randomized trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases, *Radiother. Oncol.* 6;247-255, 1986.
10. Uppelscheten JM, Wanders SL, DC Jong JMA. Single-dose radiotherapy (6 Gy) : Palliation in painful bone metastases. *Radiother Oncol* 36; 198-202, 1995.
11. Collaborating members of the Bone Pain Trial working party : Mrs. Anita Ashton et al. 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain : randomized comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up: *Radiother Oncol* 52; 111-121, 1999.
12. A global analysis of the Dutch Bone metastasis study: Elisabeth steenland et al. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: *Radiother. Oncol.* 52;101-109, 1999.
13. Marl N, Gaze et al. Pain relief and quality of life following radiotherapy for bone metastasis: a randomized trial of two fractionation schedules: *Radiother Oncol* 109-116, 1992.
14. Ole. Steen Nielsen et al. Randomized trial of single dose versus fractionated palliatives radiotherapy of bone metastases: *Radiother. Oncol.* 47;233-240, 1998.
15. Tons D, Cillick L, Hendrickson FR: The palliation of symptomatic osseous metastases. The result of the RTOG. *Cancer* 50; 893, 1982.
16. Blitzer PH. Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic osseous metastatic. *Cancer* 55;1468-1472, 1985.
17. Orton CG, Ellis F: A simplification in the use of the NSD concept in practical radiotherapy. *Br J Radiol* 46:524-537, 1973.
18. Leonard L, Gunderson, Joel E, Tepper et al. *Clinical Radiation Oncology* 1st ed., 299-311, 2000.
19. Garmatis CJ, Chu FCH. The effectiveness of radiation therapy in the treatment of bone metastases from breast cancer. *Radiology* 26:235-237;1978.
20. Horwich A. The role of radiotherapy in locally advanced and metastatic breast cancer. In: Coombes RC, Powles TJ, Ford HT, Gazet JC, editors. *Breast cancer management*. London: Academic; 227-266;1983.
21. Allen, K. L.; Johnson, T. W., Hibbs, G. G. Effective bone palliation as related to various treatment regimens. *Cancer* 37:984;1976.

22. Cole, D. J. A randomized trial of a single treatment versus conventional fractionation in the palliative radiotherapy of painful bone metastases. Clin. Oncol. 1:59-62;1989.
23. Hendrickson, F. R.; Shebata, W. M.; Nussbaum, H.; Rao, A. B. Radiation therapy for osseous metastasis. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1:275-278;1976.
24. R. G. Dale Time-dependent tumor repopulation factors in lineal-quadratic equations-implication for treatment strategies: Radiotherapy and Oncology, 15:371-382;1989.
25. Giorgio A, et al. Radiation therapy in the management of symptomatic bone metastases: The effect of total dose and histology on pain relief and response duration, Int. J. Radia. Biol. Phys. Vol. 42 No. 5 ;1119-1126;1998.
26. MeQuay, H. J, Carroll D, and Moore R.A. Radiotherapy for painful bone metastases: a systematic review. Clin. Oncol. 9:150-154;1997.
27. Maranzono E, Latini P, Perrucci E, et al. Short-course radiotherapy (8 Gy x 2) in metastatic spinal cord compression: and effective and feasible treatment. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 38:1037-1044;1997.
28. Qasim MM. Single dose palliative irradiation for bony metastasis. Strahlentherapie 153:531-532;1977.





Biologically Equivalent Dose in Construction of Tumor Control Probability Curve for Hepatocellular Carcinoma Treated by Radiotherapy

Dr. Vipa Boonkitticharoen

Department of Radiology, Faculty of Medicine,
Ramathibodi Hospital Mahidol University, Bangkok, Thailand

Abstract

Background: The incorporation of biologically effective dose (BED) or equivalent total dose in 2 Gy fraction (EQD₂) in tumor control probability (TCP) equation allows the fitting of clinical data to yield a mathematical function useful for predicting outcome of dose-fractionation.

Purpose: To establish a logistic function describing the dependence of TCP on BED or EQD₂ for hepatocellular carcinoma (HCC) treated by radiation and to evaluate the validity BED- and EQD₂-derived functions in predicting effects of dose-fractionations particularly those relevant to stereotactic body radiotherapy (SBRT).

Methods and Materials: Eight clinical papers published during 2000 and 2008 were selected for fitting. Dose and dose per fraction were converted to BED and EQD₂ with an α/β of 10 Gy for HCC. These biologically equivalent doses and their associated survival rate at 2 years were fitted to a logit-transformed equation. The difference between slopes of logit-regression lines was analyzed by t-test. The parameters of fit were used for defining the logistic functions which were used to calculate TCPs for dose-fractionation schemes typically used in SBRT.

Results: Two significant logit-transformed regression lines were established ($P = 0.0119$) and enabled the construction of two TCP curves described by following logistic functions:

$$TCP_{BED} = \frac{\exp [4.9392 - 0.0596 \text{ BED}]}{1 + \exp [4.9392 - 0.0596 \text{ BED}]}$$

$$TCP_{EQD2} = \frac{\exp [4.9403 - 0.0716 \text{ EQD}_2]}{1 + \exp [4.9403 - 0.0716 \text{ EQD}_2]}$$

The r^2 for the curve fitting was 0.83. The established functions were used to calculate TCP for series of fractionation schemes relevant to SBRT and this allowed paper-based study of dose escalation and pre-clinical evaluation of the chosen scheme for treatment of HCC with SBRT. Neither slopes of two curves nor TCPs calculated by BED and EQD₂ were statistically different ($P > 0.5$). Validity of TCP prediction was supported by published data on treatment of HCC with SBRT.

Conclusion: BED- or EQD₂-derived logistic function is equally reliable in predicting effects of dose-fractionations for HCC particularly those typically used in SBRT.

Introduction

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a prominent problem of the Eastern world.¹ Liver resection and transplantation are optimal therapies for HCC. However, more than 80% of patients with HCC are unsuitable for surgery due to tumor multifocality, impaired liver function and /or involvement of vascular or biliary structures². Historically, radiation therapy (RT) played a minor role in management of unresectable HCC because of the low tolerance of whole liver irradiation. Technologic advancements including three - dimensional (3-D) planning techniques to deliver high doses that tightly conform to the tumor target; image-guided RT to localize tumor at the time of treatment; tumor immobilization and /or tracking to account for respiratory related organ motion, make possible the delivery of far higher doses to HCC than what was achievable previously with a low risk of hepatic toxicity². Focally high-dose RT alone or in combination with transarterial chemoembolization (TACE) has been used ever since to treat HCC.

Regarding to RT alone, many investigators had shown that three dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) which employed conventional dose fraction of 1.8-2 Gy permitted tumor dose escalation to induce significantly higher response rate 3-6 than what could be expected from traditional whole-liver external beam radiotherapy (EBRT)⁷. Recently, stereotactic

body radiotherapy (SBRT), a novel RT modality with the implementation of high-end technology to achieve the extremely high accuracy in tumor dose delivery without damaging surrounding normal tissues, is characterized by the use of a few ablative-dose fractions, i.e. 3-5 fractions of at least 10 Gy per fraction, over shorter period of total treatment time⁸. The local control of lung cancer treated with SBRT has been higher than previous RT modalities⁹. Limited data are documented for treatment of primary liver cancer with SBRT¹⁰⁻¹². Most initial efforts focused on the management of liver metastases⁹ with histology other than HCC.

As HCC is one of the most common malignancies in Asian countries, the interest in employing SBRT in management of primary liver cancer is high. Delivery the ablative-dose fractionation by SBRT means a more biologically potent schedule, i.e. higher BED, is prescribed and hence higher tumor control rate can be expected. At the same physical dose of 48 Gy delivered in 6 Gy per fraction by SBRT and 2 Gy per fraction by 3D-CRT, SBRT induced a 2-year survival rate of 39%¹⁰ in contrast to the 19.9% by 3D-CRT³. Despite this improvement in tumor control, optimal SBRT dose-fractionation for HCC remains to be established. Most previous studies^{10,11} used 6 Gy per fraction which is lower than the fraction size of 10Gy or more suggested on the basis of lung cancer treatment⁸.

Tumor control probability (TCP) based on the linear-quadratic (LQ) model and Poisson statistics can be presented as a function of biologically equivalent dose, i.e. BED (biologically effective dose)¹³ or EQD₂ (equivalent total dose in 2 Gy fraction)¹⁴. This allows the fitting of clinical data to obtain a dose-response relationship which is well simulated by a logistic function depicted by an S-shaped curve. The dose-response function will serve as an effective tool for calculation of dose-

fractionation at a chosen TCP or vice versa and has been used for pre-clinical assessment of the effectiveness of SBRT schedules in treatment of lung cancer¹⁴. The aims of this study were 1. to compare the logistic functions predicting the TCP of HCC established by fitting BED and EQD₂ data, 2. to evaluate the validity of BED- and EQD₂-derived functions in prediction of TCP for fractionation schedule employing large dose fractions typically used in SBRT.

Methods and Materials

Clinical data

A systemic literature search was conducted using the MEDLINE data base and secondary references from review articles on radiotherapy of HCC. This study included English-language articles that reported a 2-year survival rate for primary HCC either treated by conventional EBRT or 3D-CRT or SBRT. The exclusion criteria were hepatic metastases, primary HCC treated by combined radiation and TACE. A total of 8 articles were eligible for this study (Table 1).

Radiobiologically equivalent doses and tumor control probability

Linear-quadratic (LQ) model and biologically effective dose (BED) BED, a concept commonly used to compare different fractionation regimes and to design new treatment schedule, can be described by the following equations¹⁴:

$$\text{BED} = -\frac{\ln S}{\alpha} = D(1 + d/\alpha/\beta) \quad (1)$$

$$\ln S = -\alpha \text{BED} \quad (2)$$

$$S = e^{-\alpha \text{BED}} \quad (3)$$

Equivalent total dose in 2 Gy fraction (EQD₂)

The concept of EQD₂ or NTD (normalized total dose as termed by Fowler¹⁴) allows a straightforward comparison of different fractionation schedules, from which the total doses and doses per fraction are converted to EQD₂ (equation 5). By this approach, the schedule associated with greater EQD₂ will be more effective than the one with smaller EQD₂.

$$\text{EQD}_2(1 + 2/\alpha/\beta) = D(1 + d/\alpha/\beta) = \text{BED} \quad (4)$$

$$\text{EQD}_2 = \frac{D(d + \alpha/\beta)}{(1 + 2\alpha/\beta)} \quad (5)$$

$$\text{EQD}_2 = \frac{\text{BED}}{(2 + \alpha/\beta)} \quad (6)$$

Different dose fractionation schedules as shown in Table 1 were converted to BED and EQD2 using equations 1 and 5 or 6. The α/β for HCC for is 10 Gy¹⁴.

Tumor control probability (TCP) Analytically, TCP incorporates the LQ function for cell survival (S) to describe tumor cure when all clonogenic cells (M) have been eradicated.

$$TCP = \exp[MS] \quad (7)$$

Substitute equations 3 to equation 7 obtained

$$TCP_{BED} = \exp[M \cdot \exp(-\alpha BED)] \quad (8)$$

Substitute equation 6 to equation 8 yielded

$$TCP_{EQD2} = \exp\{-M \cdot \exp[-\alpha(1 + 2\alpha/\beta) EQD2]\} \quad (9)$$

TCP described by the logistic function It has been widely accepted that TCP can be simulated by the logistic function.

$$TCP_{BED} = \frac{\exp[a + b BED]}{1 + \exp[a + b BED]} \quad (10)$$

or

$$TCP_{EQD2} = \frac{\exp[a' + b' EQD2]}{1 + \exp[a' + b' EQD2]} \quad (11)$$

By logit transformation, equations 10 and 11 could be linearized as follows :

$$\ln \left[\frac{TCP_{BED}}{1 - TCP_{BED}} \right] = a + b BED \quad (12)$$

and

$$\ln \left[\frac{TCP_{EQD2}}{1 - TCP_{EQD2}} \right] = a' + b' EQD2 \quad (13)$$

TCP curve fitting Since the size of dose per fraction is the factor governing the fractionation effect, a schedule is considered different on the basis of fraction size. For a certain dose per fraction, different total doses (because of different fraction numbers) were averaged arithmetically while the associated TCPs were weighted and summed up as follow¹⁴.

$$TCP_{weighted}(\%) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N n_i TCP_i \quad (14)$$

where n_i was the number of patients treated in series i and N was the total number of patients treated with the same dose per fraction. The biologically equivalent dose, BED or EQD₂, and its associated TCP were fitted to equations 12 and 13, respectively. The parameters of fit were used for the construction of TCP curve.

Statistical analysis

The logit fit of TCP versus BED or EQD₂ were performed by the least squares method. The strength of the straight-line fit was assessed by the coefficient of determination or r^2 . Two-tailed t-test was used for analyzing the significance of the logit-regression line and also used for testing the difference between two slopes. Statistically significant difference was decided when $P \leq 0.05$.

Table 1 Results of radiotherapy in treatment of hepatocellular carcinoma.

Investigator	Treatment modality	Mean tumor diameter (cm)	Number treated	Dose per fraction (Gy)	Mean total dose (Gy)	Survival rate at 2 years(%)
Cheng, et al ⁷	EBRT	10.3	17	1.8 - 2	46.9	13
Park, et al ³	3D-CRT	8.9	158	1.8	48.2	19.9
Liu, et al ⁴	3D-CRT	7.68	44	1.8	50.4	40.3
Kim, et al ⁵	3D-CRT	11.5	27	2 - 3	47.68	20.7
Liang, et al ⁶	3D-CRT	9.57	80	4.88	53.6	42
Taguchi, et al ¹⁰	SBRT	3.6	15	6	48	39
Tse, et al ¹¹	SBRT	6.91	31	6	36	12.25
Romero, et al ¹²	SBRT	3.5	3	5	25	40
			1	10	30	
			4	12.5	37.5	

Results

Clinical data used for fitting TCP curves were obtained from 8 papers^{3-6,7,10-12} describing the treatment of primary HCC with EBRT⁷, 3D-CRT³⁻⁶ and SBRT¹⁰⁻¹² (Table 1). All of these reports provide 2-year survival rates. Some reported outcomes of RT and RT + TACE⁷, only result of RT was extracted for the analysis. Data from RT + TACE were excluded on the ground that TACE might affect radiation response. Our preliminary analysis of combined RT and TACE data failed to demonstrate the significant dependence of TCP on BED or EQD₂. Another report presented outcomes of treatment for primary HCC and liver metastases¹², data pertaining to metastases were excluded. The average tumor size in patients treated by

conventional fractionation scheme (1.8 - 2 Gy per fraction) was 9.59 cm and the size for those treated by hypofractionation was 4.67 cm. In curve fitting, dose homogeneity was assumed over the tumor target as 95.53% (363 out of 380) of total cases were treated by 3D-CRT and SBRT. Dose and dose per fraction in Table 1 were converted to BED and EQD₂ with an α/β of 10 Gy for HCC¹⁴. Although an α/β of 15 Gy was determined for HCC by Tai et al¹³, this estimate was derived from patients treated by RT as well as combined RT and TACE. This might not truly reflect the radiation response of HCC. Our preliminary analysis of RT + TACE data revealed no significant dose-response relationship.

Table 2 Logit parameters for Figure 1 fitted with data in Table 1.

Parameter of fit	TCP _{BED}	P - value	TCP _{EQD2}	P - value
Slope (95% CI)	0.0596 (0.0218 - 0.0974)	0.0119	0.0716 (0.0262 - 0.117)	0.0119
Intercept (95% CI)	- 4.9392 (- 7.4112, - 2.4672)	0.0052	- 4.9403 (-7.4143, - 2.4662)	0.0052
R - squared	0.8275	-	0.8273	-

No statistically significant difference between slopes of TCP_{BED} and TCP_{EQD2} regression lines ($P > 0.5$).

BED or EQD₂ with its associate 2-year survival rate (or termed as TCP in this analysis) were fitted to equations 12 and 13. The parameters of fit are shown in Table 2. Significant regression lines were observed for both curve fittings ($P = 0.0119$). A relatively high r^2 of 0.83 was observed either for BED- or EQD₂-derived TCP. Slope of EQD₂ fit was higher than that of BED, i.e. 0.0716 and 0.0596, respectively. However, no statistically significant difference could be confirmed ($P > 0.5$). Two logistic curves describing the dependence of 2-year survival rate on BED or EQD₂ were constructed using parameters of fit as shown in Table 2. Two S-shaped TCP curves are shown in Figure 1. The S-shaped curves symbolized the logistic function and that indicated the correctness of using this mathematical function in fitting HCC data.

Based on these mathematical functions, the 2-year survival rate of HCC was calculated to help understanding the effect of dose escalation on TCP. Dose-escalation had been

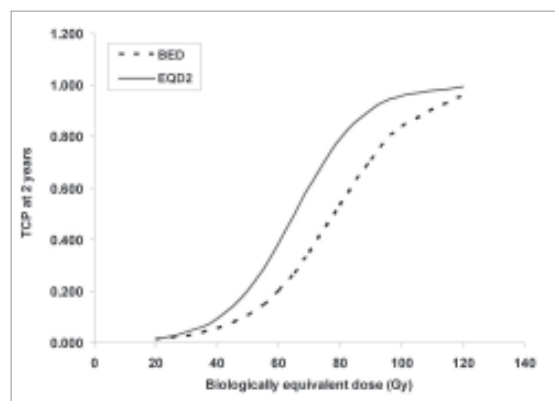


Figure 1 Survival rate at 2 years as a function of biologically equivalent dose. The curves are constructed using the parameters of fit as shown in Table 2.

performed by increasing fraction number until reaching a saturation response of $\geq 90\%$ (Figure 1). From the calculated data, a dose of 8 Gy per fraction was impractical for SBRT since it required 9 fractions to achieve a 2-year survival rate of 94.23% (data are not shown) while 10 Gy per fraction would required only 6 fractions. Increasing size of dose per fraction would make the radiation dose more biologically potent as fewer fractions were required to reach saturation response, for instance 4 fractions for 15 Gy per fraction and 2 fractions for 20 Gy per fraction. It was clear from this

prediction that a single dose was ineffective in tumor control since a single dose of 23 Gy could only induce a 2-year survival rate of 39.85%. No calculation for dose fraction greater than 23 Gy was attempted since this

would violate the validity of LQ model (Table 3). Nevertheless at a single dose of 26 Gy prescribed by some investigators¹⁵, an overestimated survival rate of 65.85% was obtained. This was far below the saturation level.

Table 3 EQD₂, BED and two-year survival rate (%) calculated for typical fractionation schemes used in SBRT.

Dose per fraction (Gy)		Number of fraction						
		1	2	3	4	5	6	7
8	EQD ₂ (Gy)	12	24	36	48	60	72	84
	TCP _{EQD2} (%)	1.66	3.84	8.61	18.19	34.43	55.35	74.54
	BED (Gy)	14.4	28.8	43.2	57.6	72	86.4	100.8
	TCP _{BED} (%)	1.66	3.83	8.59	18.15	34.34	55.24	74.43
10	EQD ₂ (Gy)	16.67	33.33	50	66.67	83.33	100	116.67
	TCP _{EQD2} (%)	2.31	7.22	20.42	45.84	73.62	90.20	96.81
	BED (Gy)	20	40	60	80	100	120	140
	TCP _{BED} (%)	2.30	7.21	20.37	45.73	73.51	90.14	96.79
12	EQD ₂ (Gy)	22	44	66	88	110	-	-
	TCP _{EQD2} (%)	3.34	14.31	44.65	79.58	94.96	-	-
	BED (Gy)	26.4	52.8	79.2	105.6	132	-	-
	TCP _{BED} (%)	3.34	14.28	44.55	79.49	94.92	-	-
15	EQD ₂ (Gy)	31.25	62.5	93.75	125	-	-	-
	TCP _{EQD2} (%)	6.28	38.57	85.47	98.22	-	-	-
	BED (Gy)	37.5	75	112.5	150	-	-	-
	TCP _{BED} (%)	6.27	38.48	85.39	98.20	-	-	-
18	EQD ₂ (Gy)	42	84	126	-	-	-	-
	TCP _{EQD2} (%)	12.64	74.54	98.34	-	-	-	-
	BED (Gy)	50.4	100.8	151.2	-	-	-	-
	TCP _{BED} (%)	12.62	74.43	98.32	-	-	-	-
20	EQD ₂ (Gy)	50	100	150	-	-	-	-
	TCP _{EQD2} (%)	20.42	90.2	99.7	-	-	-	-
	BED (Gy)	60	120	180	-	-	-	-
	TCP _{BED} (%)	20.37	90.14	99.69	-	-	-	-
23	EQD ₂ (Gy)	63.25	126.5	-	-	-	-	-
	TCP _{EQD2} (%)	39.85	98.4	-	-	-	-	-
	BED (Gy)	75.9	151.8	-	-	-	-	-
	TCP _{BED} (%)	39.76	98.33	-	-	-	-	-

The validity of TCP prediction was evaluated by comparing our calculations with the treatment outcomes of a few relevant studies¹⁵⁻¹⁸ (Table 4). Good agreement between model prediction and clinical observation suggested the validity of the logistic functions established by this study.

Table 4 Comparison the two-year survival rate from published reports with the rate calculated by the EQD2-derived TCP.

Investigator	No. of lesions treated	Treatment	Survival rate at 2 years (%)	
			Previous study	This study prediction
Herfath, et al 2001, ¹⁵ 2004 ¹⁶	60	14 Gy x 1 to 26 Gy x 1	Not available but many tumors recurred 2-3 years later.	5.04 % to 65.58 %
Wada, et al 2004 ¹⁷	42	15 Gy x 3	88.6 %	85.47 %
Wulf, et al 2006 ¹⁸	56	7 Gy x 4 (n = 1) 10 Gy x 3 (n = 27) 12-12.5 x 3 (n = 19) 26x1 (n = 9)	32 %	35.73 %

Discussion

With the highly precise and efficient nature of SBRT in delivery a few fractions of biologically potent doses to tumor target without exceeding the tolerance of normal liver makes possible to treat HCC for cure, an aim which was previously considered difficult to achieve. The first report for SBRT in treatment of HCC was published in 1995¹⁹. No standard protocol for ablative-dose fractionation has been proposed to date. The dose per fraction in previous studies varied from 5 to 26 Gy in 1 to 6 fractions¹⁹. Most SBRT data included in this study, i.e. 85.19% of a total of 54 cases, were from 6 Gy x 6 and 6 Gy x 8 schedules. Compilation of clinical data is a slow process because of long follow-up time. Fowler et al¹⁴ constructed a

TCP curve defined by the logistic function for non-small-cell lung cancer using data from dose escalation study conducted at the University of Michigan²⁰. This allowed the pre-clinical evaluation of typical SBRT schedules¹⁴.

In this study, we were able to establish a significant logistic function to describe the dependence of TCP (2-year survival rate) on BED or EQD₂ using data from 8 publications. No correction for tumor repopulation during treatment was performed since HCC has a long potential doubling time of 128 days¹³. Eighty-three percent of the data could be explained by the fitted logit regression line (i.e. $r^2 = 0.83$). This might be criticized on the

inclusion of 14.21% of 380 subjects with smaller tumors ($d < 7.5$ cm) in the analysis, while majority of cases (85.79%, 326/380) had tumors of greater than 7.5 cm in diameter. In fact, it was the inclusion of data from smaller tumors that made possible the establishment of the dose-response relationship. Nevertheless, an r^2 of 0.83 justified a reasonable fit. Concerning the shape of the TCP curve, the curve defined by EQD₂ displayed a better S-shape, hence better discriminating capability between dose-proportional response and treatment saturation region. The curve reached a plateau at survival rate of 90%. With the flatter TCP curve for BED, its discrimination power was lower. The curve failed to reach asymptote and that this made the identification of saturation response almost impossible. TCP defined by BED as $\exp[-M \cdot \exp(-\alpha \text{BED})]$, in fact is equal to $\exp\{M \cdot \exp[-\alpha (1 + 2/10) \text{EQD}_2]\}$. This implies that slope of TCP_{BED} curve is 1.2 folds less than slope of TCP_{EQD2} curve. By calculation, a 1.2 fold difference in slopes was obtained to support this notion. Besides the visual difference in shapes of two curves, no significant difference could be demonstrated for the two logistic functions either by comparing slopes of the two logit-regression lines or TCPs calculated by these two equations. EQD₂ was preferred over BED since it was easier to interpret.

The established logistic functions were validated against published data which were

available only for a few numbers. A publication by Wada et al¹⁷ on the treatment of pulmonary and hepatic tumors with 3D-CRT using 15 Gy x 3 fractions, they observed an overall survival-rate at 2-year of 83.6%. By our prediction, the TCP was 85.47%. Wulf et al¹⁸ treated 5 patients with primary HCC and 34 patients with 51 hepatic metastases with several fractionation schemes, i.e. 7 Gy x 4 ($n = 1$), 10 Gy x 3 ($n = 27$), 12 - 2.5 Gy x 3 ($n = 19$) and 26 Gy x 1 ($n = 9$). An overall 2-year survival-rate was 32% for all patients. The corresponding survival rates by our calculation were 10.91%, 20.42%, 44.65% and 65.57%, respectively. These figures when weighted by the number of lesions treated, we obtained an average of 35.73% which was in good agreement with the clinical observation despite the TCP associated with the 26 Gy fraction might be overestimated. Theoretically, LQ model can over-predict the effect at high dose because of curve bending, a graphical behavior which is not supported by any experimental data⁸. To what extent the LQ model can correctly predict the survival function is a subject of recent interest particularly by those who use ablative-dose fractionation like SBRT. Brenner²¹ has defended the validity of the LQ model up to 10 Gy per fraction and suggests that the model is still reasonable for the use up to 18 Gy per fraction. This limit is even raised up to 23 Gy by Fowler based on his study of epithelial tissue of the skin¹⁴. On

this basis, we performed a paper-based study of the effect of dose-escalation by calculating the TCP upon increasing fraction number starting from a dose of 8 Gy per fraction up to 23 Gy per fraction.

In conclusion, two significant logistic functions describing the dependence of TCP or 2-year survival rate on EQD₂ or BED have been established for HCC. The two functions

are equivalent and are used for the construction of TCP curves. Validity of the model prediction for TCP is verified by outcomes of some relevant clinical trials. These mathematical functions serve as an effective tool for paper-based studying the effect of dose-escalation and for pre-clinical evaluation of the SBRT regimes chosen for HCC.

References

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005; 55: 74-108.
2. Dawson LA, Guha C. Hepatocellular carcinoma : Radiation therapy. Cancer J 2008; 14 : 111-1160.
3. Park HC, Seong J, Han KH, et al. Dose-response relationship in local radiotherapy for hepatocellular carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 54 : 150-155.
4. Liu M, Li S, Chu T, et al. Three-dimensional conformal radiation therapy for unrespectable hepatocellular carcinoma patients who had failed with or were unsuited for transcatheter arterial chemoembolization. Jpn J Clin Oncol 2004; 34 : 532-539.
5. Kim DY, Park W, Lim DH, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy for portal vein thrombosis of hepatocellular carcinoma. Cancer 2005; 103 : 2419-2426.
6. Liang S, Zhu X, Lu H, et al. Hypofractionated three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma. Cancer 2005; 103 : 2181-2188.
7. Cheng JC, Chuang VP, Cheng SH, et al. Local radiotherapy with or without transcatheter arterial chemoembolization for patients with unrespectable hepatocellular carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47 : 435-442.

8. Timmerman R, Bastasch M, Saha D, et al. Optimizing dose and fractionation for stereotactic body radiation therapy. In : IMRT, IGRT, SBRT-Advances in the Treatment Planning and Delivery of Radiotherapy. Front Radiat Ther Oncol. Basel; Karger. 2007, V40 : 352-365.
9. Timmerman RD, Kavanagh BD, Cho LC, Papiez L, Xing L. Stereotactic body radiation therapy in multiple organ sites. J Clin Oncol 2007; 25: 947-952.
10. Taguchi H, Sakuhara Y, Hige S, et al. Intercepting radiotherapy using a real-time tumor-tracking radiotherapy system for highly selected patients with hepatocellular carcinoma unresectable with other modalities. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 69 : 376-380.
11. Tse RV, Hawkins M, Lockwood G, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. J Clin Oncol 2008; 26 : 657-644.
12. Romero AM, Wunderink W, Hussain SM, et al. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors : A single institution phase i-ii study. Acta Oncologica 2006; 45 : 831-837.
13. Tai A, Erickson B, Khater KA, et al. Estimate of radiobiologic parameters from clinical data for biologically based treatment planning for liver irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 70 : 900-907.
14. Fowler JF, Tome WA, Fenwick JD, Mehta MP. A challenge to traditional radiation oncology. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 60: 1241-1256.
15. Herfarth KK, Debus J, Lohr F, et al. Stereotactic single-dose radiation therapy of liver tumors : Results of a phase I / II trial. J Clin Oncol 2001; 19 : 164-170.
16. Herfarth KK, Debus J, Wannenmacher M. Stereotactic radiation therapy of liver metastases. Update of the initial phase - I / II trial. Front Radiat Ther Oncol 2004; 38 : 100-105.
17. Wada H, Takai Y, Nemoto K, Yamada S. Univariate analysis of factors correlated with tumor control probability of three-dimensional conformal hypofractionated high-dose radiotherapy for small pulmonary or hepatic tumor. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 58 : 1114-1120.

18. Wulf J, Guckenberger M, Haedinger U, et al. Stereotactic radiotherapy of primory liver cancer and hepatic metastases. *Acta Oncologica* 2006; 45 : 838-847.
19. Dawson LA. The evolving role of radiation therapy in hepatocellular carcinoma. *Cancer/Radiotherapie* 2008; 12 : 96-101.
20. Martel MK, Ten Haken RK, Hazuka RK, 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 : 31-37.
21. Brenner DJ. The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining isoeffective doses at large doses per fraction. *Semin Radiat Oncol* 2008; 18 : 234-239.



บทบาทของรังสีรักษาและเคมีบำบัดใน มะเร็งมดลูก

● ศศันพงศ์ รวยยาว

สาขาวิชาสูติศาสตร์และมะเร็ງวิทยา ภาควิชาสูติศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

มะเร็งมดลูกเป็นมะเร็งอวัยวะสืบพันธุ์สตรีที่พบบ่อยเป็นอันดับที่สองในประเทศไทย รองจากมะเร็งปากมดลูก ส่วนในประเทศไทยสหรัฐอเมริกาพบมากเป็นอันดับหนึ่ง ซึ่งส่วนใหญ่แล้วจะพบระยะแรกๆ (ระยะ I 67%, ระยะ II 11%)¹

การรักษาหลักคือการผ่าตัด Transabdominal hysterectomy + Bilateral salpingo-oophorectomy + Peritoneal cytology (TAH + BSO; Surgical staging) ถ้าตรวจพบมะเร็งลุกลามไปยังปากมดลูก จะมีโอกาสที่มีการลุกลามเนื้อเยื่อข้างปากมดลูก, Lymphovascular invasion, และกระจายไปต่อมน้ำเหลืองเพิ่มขึ้น ดังนั้นควรพิจารณาทำการผ่าตัดเช่นเดียวกับมะเร็งปากมดลูก (Wertheim-Meigs procedure) หรืออาจพิจารณาฉายรังสี 75-80 Gy ที่ Point A เพื่อลดขนาดรอยโรคก่อนการผ่าตัด

การเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณ Pelvis และ Para-aortic นั้นยังเป็นที่ถกเถียงกันว่ามีความจำเป็นหรือไม่ มีงานวิจัยเก็บข้อมูลย้อนหลังพบว่าการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองได้มากกว่า 11 ต่อมน้ำ จะเพิ่มอัตราการรอดชีวิต² เช่นเดียวกับผลการวิเคราะห์ข้อมูลจากฐานข้อมูล ประชากรของสถาบันมะเร็งแห่งชาติของสหรัฐอเมริกา พบว่าการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองจะเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วย ยกเว้นผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงค่อนข้างต่ำ (IA G1-3, IB G1-2) แต่อย่างไรก็ตาม ได้แนะนำให้ทำการเลาะต่อมน้ำเหลืองด้วย เพื่อการวินิจฉัยระยะของโรคได้ถูกต้องแม่นยำ รวมถึงบ่งบอกบริเวณที่

จะให้การรักษาด้วยรังสีต่อไป³ ซึ่งปัจจุบันการรักษาเสริมด้วยรังสีมักไม่ได้คลุมบริเวณ Para-aortic ถ้าไม่ได้ตรวจพบโรคที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณดังกล่าว และจากผลงานวิจัยของ Mariani⁴ พบโรคกระจายไปต่อมน้ำเหลือง 22% (ในจำนวนนี้พบบริเวณ Pelvis 84% และ Para-aortic 67%)

การเลาะต่อมน้ำเหลืองทำให้เกิดผลข้างเคียงคือขาบวมจากน้ำเหลืองคั่ง ซึ่ง Memorial Sloan-Kettering Cancer Center แสดงให้เห็นว่าความเสี่ยงเพิ่มมากขึ้น เมื่อเลาะต่อมน้ำเหลืองมากกว่า 10 ต่อมน้ำ⁵ งานวิจัยแบบสุ่มจากอิตาลี เปรียบเทียบการเลาะกับไม่เลาะต่อมน้ำเหลืองในผู้ป่วยระยะที่ 1 พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่การเลาะต่อมน้ำเหลือง ทำให้เกิดผลข้างเคียง ระยะเฉียบพลันและเรื้อรังเพิ่มขึ้น และพบจำนวนผู้ป่วยเปลี่ยนระยะเป็นแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง (ระยะ IIIC) เพิ่มขึ้น⁶ ผลงานวิจัยคล้ายคลึงกับงานวิจัยแบบสุ่มจากอังกฤษ (ASTEC surgical trial)⁷ ซึ่งทั้งสองงานวิจัยนี้ไม่ได้เลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณ Para-aortic ภายหลังจากรักษาด้วยการผ่าตัดเสร็จสิ้น จะพบว่าผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่จะพบโรคกลับเป็น

ซ้ำที่บริเวณ Vagina, Pelvic, Para-aortic, รวมถึง Distant metastasis ดังนั้นการรักษาต่อเนื่องจากการผ่าตัดด้วยรังสีหรือเคมีบำบัด จึงน่าจะมีบทบาทในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงของการกลับเป็นซ้ำ

ปัจจัยเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำ

1. ลักษณะของโรคในมดลูก

- Depth of myometrial invasion
- Histologic grade
- Lymphovascular space invasion (LVSI)
- Involvement of the cervix or lower uterine segment
- Aggressive histologic subtypes

(Uterine papillary serous carcinoma, Clear cell

carcinoma; UPSC/CC)

2. การแพร่กระจายของโรคนอกมดลูก

- Peritoneal cytology
- Serosal or peritoneal surfaces
- Adnexal structures (Fallopian tubes, ovaries)
- Omentum
- Vagina
- Pelvis and Para-aortic lymph nodes

การแบ่งกลุ่มของโรคตามความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำ

จาก FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer¹ แสดงถึงอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ดังตาราง

Stage	5-yr Overall survival	G1	G2	G3
IA	91%	93%	91%	80%
IB	91%	92%	93%	82%
IC	85%	91%	86%	77%
IIA	83%	90%	84%	68%
IIB	75%	81%	77%	65%
IIIA	66%	83%	71%	45%
IIIB	50%	75%	65%	31%
IIIC	57%	67%	61%	51%
IVA	26%	-	32%	21%
IIVB	20%	48%	24%	12%

Stage IA : Endometrium
 IB : $< \frac{1}{2}$ Myometrium
 IC : $\geq \frac{1}{2}$ Myometrium
 IIA : Endocervical gland
 IIB : Cervical stroma

IIIA : Positive cytology
 Uterine serosa, Adnexae
 IIIB : Vagina
 IIIC : Pelvic/Para-aortic LN
 IVA : Bladder/Bowel mucosa
 IVB : Distance metastasis, Inguinal LN

อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีค่อนข้างสูงใน
ระยะ I ซึ่งจัดเป็นกลุ่มความเสี่ยงต่ำถึงปานกลาง
ส่วนระยะ ICG3¹⁶, UPSC/CC¹⁷, IIB-IVA จัดเป็น
กลุ่มความเสี่ยงสูง

ระยะ IIA²⁰ และ IIIA (Positive peritoneal
cytology)²¹ มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี สูงถึง 80-90%
จึงพิจารณาการรักษาเสริมตามปัจจัยเสี่ยงต่างๆ
เช่นเดียวกับระยะที่ 1

Muscular invasion	Pelvic LN ⁸	Paraortic LN ⁸	Recurrence rate ⁹
None	1%	1%	1%
Superficial	5%	3%	8%
Middle	6%	1%	14%
Deep	25%	17%	15%

การรักษาเสริมในกลุ่มความเสี่ยงปานกลาง

1. Postoperative external beam radiation
กรณีที่มีมะเร็งลุกลามเข้าชั้นกล้ามเนื้อ (ระยะ IB-IC)
มีความเสี่ยงปานกลางที่โรคจะแพร่กระจายไป
ต่อมน้ำเหลืองและโอกาสโรคกลับเป็นซ้ำมากขึ้น
โดยที่ส่วนใหญ่แล้วมะเร็งจะกลับเป็นซ้ำในบริเวณ

การรักษาเสริมในกลุ่มความเสี่ยงต่ำ

จาก GOG 33^{8,9} ซึ่งทำการผ่าตัดร่วมกับการ
เลาะต่อมน้ำเหลือง พบว่ากลุ่มที่ไม่มีการลุกลาม
ชั้นกล้ามเนื้อ (ระยะ IA) มีอัตราการแพร่กระจาย
ไปต่อมน้ำเหลืองและอัตราการกลับเป็นโรคต่ำ
ดังตาราง จึงอาจไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาเสริม
และมักไม่ได้อยู่ในงานวิจัยต่างๆ

ช่องคลอดส่วนบน เพราะไม่ได้ผ่าตัดช่องคลอด
และเนื้อเยื่อรอบๆ ปากมดลูกออกไปด้วยการรักษา
เสริมที่อาจจะมีประโยชน์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้คือการ
ฉายรังสีและ/หรือใส่แร่ ซึ่งมีงานวิจัยแบบสุ่ม 5
งานวิจัยที่สำคัญ¹⁰⁻¹⁴ ดังตาราง

	Norway ¹⁰	PORTEC ^{11,18}	GOG 99 ¹²	ASTEC/EN.5 ¹³	PORTEC II ¹⁴
Year	1968-1974	1990-1997	1987-1995	1996-2005	2002-2006
Patients	540	714	392	905	427
Risk	Int, High	Int	Int, High	Int, High	int
Stage	IB-IC	IB-IC	IB-IC, Occult II	IC, G3, IIA UPSC, CC	IC + age≥60, G3 + age≥60, IIA
Exclusion	-	IBG1, ICG3	UPSC, CC	-	ICG3, IIAG3 + C UPSC, CC
Surgery	TAH c BSO	TAH c BSO	TAH c BSO Pelvic+PA	TAH c BSO ± Pelvic (29.4%)	TAH c BSO
Arm 1	LDR 60 Gy + EBRT 40 Gy	EBRT 46 Gy	EBRT 50.4 Gy	EBRT 40-46 Gy ± Brachy (52%)	HDR 7Gy x III หรือ LDR 30 Gy
Arm 2	LDR 60 Gy	No RT	No RT	No RT ± Brachy (54%)	EBRT 46 Gy
Median F/U	3-10 yr	97 mo	69 mo	58 mo	34 mo
Report time	9-yr	10-yr	4-yr	5-yr	3-yr
OS	87%, 90%(NS)	66%, 73%(NS)	92%, 86%(NS)	83.5%,	90.4%, 90.8%(NS)
EC-death	-	11%, 9%(NS)	7.9%, 8.4%(NS)	83.9%(NS)	-

	Norway ¹⁰	PORTEC ^{11,18}	GOG 99 ¹²	ASTEC/EN.5 ¹³	PORTEC II ¹⁴
DMR	9.9%, 5.4%	8%, 7%(NS)	5.3%, 6.4%(NS)	10%, 9.3% (NS)	6.4%, 6%(NS)
LRR	1.9%, 6.9%	5%, 14%	1.6%, 8.9% Vg 1.1%, 6.4% Pelvic 0.5%, 2.5%	7.5%, 6.8%(NS) 3.2%, 6.1%	Vg 0.9%, 2%(NS) Pelvic 3.6%, 0.7%
Subgroup	ICG3 LRR 4.5%, 19.6% OS 81.2%, 72.5%	IC, G3, age ≥ 60 If ≥ 2/3 LRR 4.6%, 23.1%	IC, G2-3, LVSI ≥1/3 (age≥70) ≥2/3 (age 50-70) all 3/3 (age < 50) LRR 13%, 27%	-	-
Late side effect <i>Severe GI (gr 3-4)</i>		GI, GU 3%, 1%	GI, GU, Skin 7.9%, 1%	GI, GU 8%, 3%	VBT : Better QOL
EBRT technique	-	AP/PA, 3-4 field 2-25 MV (10MV)	AP/PA, 4 field ≥ 4 MV	-	4 field

จากงานวิจัยดังกล่าว พบว่าอัตราการรอดชีวิตไม่ต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับฮอร์โมน เพราะในระยะที่ I มีอัตราการรอดชีวิตที่ยาวนาน ซึ่งจำเป็นต้องติดตามผลการรักษายาวนานกว่านี้ และผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัยนั้นส่วนใหญ่เป็นระยะ IB และ/หรือ G1-2 ซึ่งบางงานวิจัย^{3,15} ก็จัดระยะ IBG1-2 เป็นกลุ่มความเสี่ยงต่ำ

งานวิจัยของ Norway¹⁰ ติดตามผล 9 ปี และตีพิมพ์ในปี 1980 ศึกษาในผู้ป่วยระยะ IB-IC (กลุ่มเสี่ยงปานกลางและสูง) พบว่าการใส่แรงแฉะและฉายรังสีภายหลังการผ่าตัดโดยที่ไม่ได้เลาะต่อมน้ำเหลือง จะลดอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (1.9% เทียบกับ 6.9%) โดยเทียบกับการใส่แรงแฉะเพียงอย่างเดียว แต่เมื่อวิเคราะห์แยกเป็นกลุ่มย่อยๆ แล้ว พบว่าการใส่แรงแฉะและฉายรังสีจะมีประโยชน์ในการลดอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (4.5% เทียบกับ 19.6%) และยังเพิ่มอัตราการรอดชีวิต (81.2% เทียบกับ 72.5%) ในระยะ ICG3 (กลุ่มเสี่ยงสูง) เท่านั้น

งานวิจัย PORTEC¹¹ ติดตามผลต่อเนื่อง 10 ปีและตีพิมพ์ใหม่ในปี 2005 ศึกษาในผู้ป่วยระยะ IB-IC โดยไม่รวม IBG1 และ ICG3 (กลุ่ม

เสี่ยงปานกลาง) พบว่าการฉายรังสีภายหลังการผ่าตัดโดยที่ไม่ได้เลาะต่อมน้ำเหลือง จะลดอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (5% เทียบกับ 14%) แต่เพิ่มผลข้างเคียงระยะยาวต่อระบบทางเดินอาหารและระบบทางเดินปัสสาวะ โดยพบผลข้างเคียงขั้นรุนแรงต่อระบบทางเดินอาหาร 3% เทียบกับ 1%¹⁸ เมื่อวิเคราะห์แยกเป็นกลุ่มย่อยๆ แล้ว พบว่าปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ คือ IC, G3, อายุ 60 ปีขึ้นไป ซึ่งถ้ามีปัจจัยดังกล่าว 2 ข้อขึ้นไป จะมีความเสี่ยงสูงขึ้น และการฉายรังสีจะมีประโยชน์สูงขึ้นในการลดอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (4.6% เทียบกับ 23.1%) งานวิจัยนี้ยังพบการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ Vagina มากถึง 73% ซึ่งสามารถรักษาได้และมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีสูงถึง 70% ในกลุ่มที่ไม่ได้รับรังสีมาก่อน (เทียบกับ 38% ในกลุ่มที่ได้รับรังสีมาก่อน) Petignat¹⁹ รายงานผลการรักษาโรคที่กลับเป็นซ้ำบริเวณ Vagina ด้วยการฉายรังสีและใส่แรงแฉะ พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีสูงถึง 96% แต่อย่างไรก็ตาม ในกรณีที่จะให้การรักษาด้วยการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว ก็ควรจะต้องตรวจติดตามเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด เพื่อที่จะวินิจฉัยโรคได้ในระยะแรกๆ ดังเช่นในงานวิจัย

เพราะในการปฏิบัติงานจริงๆ แล้วจะพบว่าโรคที่กลับเป็นซ้ำมักจะรุนแรงเกินกว่าที่จะรักษาได้ด้วยการฉายรังสีและใส่แร่

งานวิจัย GOG 99¹² ติดตามผล 4 ปีและตีพิมพ์ในปี 2004 ศึกษาในผู้ป่วยระยะ IB-IC-occult II, โดยไม่รวม UPSC/CC (กลุ่มเสี่ยงปานกลางและสูง) พบว่าการฉายรังสีภายหลังการผ่าตัดรวมกับการเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณ Pelvic และ Para-aortic จะลดอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (Vagina 1.1% เทียบกับ 6.4%, Pelvic 0.5% เทียบกับ 2.5%) แต่เพิ่มผลข้างเคียงระยะยาวต่อระบบทางเดินอาหาร, ระบบทางเดินปัสสาวะ, และผิวหนัง โดยพบผลข้างเคียงขั้นรุนแรงต่อระบบทางเดินอาหาร 7.9% เทียบกับ 1% เมื่อวิเคราะห์แยกเป็นกลุ่มย่อยๆ แล้ว พบว่าปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่คือ อายุ, IC, G2-3, LVSI ถ้าอายุ 70 ปีขึ้นไปและมีปัจจัยดังกล่าว 1 ข้อขึ้นไป ถ้าอายุ 50-70 ปี และมีปัจจัยดังกล่าว 2 ข้อขึ้นไป ถ้าอายุน้อยกว่า 50 ปีและมีปัจจัยดังกล่าวทั้ง 3 ข้อ จะมีความเสี่ยงสูงขึ้น และการฉายรังสีจะมีประโยชน์สูงขึ้นในการลดอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (13% เทียบกับ 27%)

งานวิจัย Cochrane meta-analysis¹⁵ ประกอบไปด้วย 5 งานวิจัยแบบสุ่ม (งานวิจัยของ Norway, PORTEC, GOG 99, งานวิจัยของอาร์เจนตินา, งานวิจัยฉายรังสีก่อนผ่าตัดจากอเมริกา) และตีพิมพ์ในปี 2007 พบว่าการฉายรังสีในกลุ่มความเสี่ยงต่ำทำให้อัตราการรอดชีวิตลดลง (OR 0.71) ไม่ได้เพิ่มอัตราการรอดชีวิตในกลุ่มความเสี่ยงปานกลาง (OR 0.97) แต่เพิ่มอัตราการรอดชีวิตในกลุ่มความเสี่ยงสูง (OR 1.76) โดยการฉายรังสีผู้ป่วย 10 คน จะได้ประโยชน์เพิ่มอัตราการรอดชีวิต 1 คน

งานวิจัย ASTEC/EN.5¹³ ติดตามผล 5 ปีและตีพิมพ์ในปี 2009 ศึกษาในผู้ป่วยกลุ่ม IC, IIA, G3, UPSC/CC (กลุ่มเสี่ยงปานกลางและสูง) พบว่าการฉายรังสีภายหลังการผ่าตัดโดยที่อาจจะเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณ Pelvis (29.4%) แต่ไม่ได้เลาะ Para-aortic จะลดอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (3.2% เทียบกับ 6.1%) แต่เพิ่มผลข้างเคียงระยะยาวต่อระบบทางเดินอาหารและระบบทางเดินปัสสาวะ โดยพบผลข้างเคียงขั้นรุนแรงต่อระบบทางเดินอาหาร 8% เทียบกับ 3% งานวิจัยนี้อนุญาตให้ใส่แร่ได้ (52% ในกลุ่มที่ได้รับการฉายรังสี และ 54% ในกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉายรังสี) อัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ในกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉายรังสีค่อนข้างต่ำ (6.1%) อาจเนื่องจากผลของการใส่แร่ เช่นเดียวกับผลงานวิจัยของ Norway¹⁰ (6.9%)

แม้ว่าการฉายรังสีเสริมหลังการผ่าตัดในกลุ่มความเสี่ยงปานกลางจะมีประโยชน์ในแง่การควบคุมโรคเฉพาะที่แต่ไม่มีประโยชน์ชัดเจนนักในด้านอัตราการรอดชีวิตและมีผลข้างเคียงขั้นรุนแรงต่อระบบทางเดินอาหารที่สูงขึ้น (ส่วนใหญ่จะเป็นการอุดตันของลำไส้ จำเป็นต้องรักษาด้วยการผ่าตัดต่อลำไส้) จึงควรพิจารณาฉายรังสีในรายที่มีโอกาสโรคกลับเป็นซ้ำมากกว่า 15% ซึ่งพิจารณาตามปัจจัยเสี่ยงต่างๆ เช่น อายุ, IC, G3, LVSI

2. Postoperative vaginal brachytherapy

การกลับเป็นซ้ำมักเกิดเฉพาะที่ Vagina ซึ่งการรักษาในกรณีที่โรคกลับเป็นซ้ำก็มีอัตราการรอดชีวิตที่สูง ซึ่งอาจจะพิจารณาใส่แร่แทนการฉายรังสี จากข้อมูลดังกล่าวได้นำไปสู่งานวิจัย PORTEC II¹⁴ ติดตามผล 3 ปีและตีพิมพ์บทความใน ASCO 2008 ศึกษาในผู้ป่วยระยะ IB-IC ที่อายุ ≥ 60 ปี และระยะ IIA, โดยไม่รวม ICG3/IIAG3 ที่มี

Deep muscular invasion และ UPSC/CC (กลุ่มเสี่ยงปานกลาง) พบว่าการใส่แร่เปรียบเทียบกับ การฉายรังสีภายหลังการผ่าตัดโดยที่ไม่ได้เลาะต่อมน้ำเหลือง จะมีอัตราการกลับเป็นซ้ำบริเวณ Vagina ใกล้เคียงกัน แม้ว่าจะมีอัตราการกลับเป็นซ้ำบริเวณ Pelvic (3.6% เทียบกับ 0.7%) แต่คุณภาพชีวิตผู้ป่วยก็ดีกว่า

การรักษาเสริมในกลุ่มความเสี่ยงสูง

ระยะ ICG3¹⁶ และ UPSC/CC¹⁷ มีอัตราการรอดชีวิตค่อนข้างต่ำและมักรวมอยู่ในงานวิจัยต่างๆ ร่วมกับระยะ IIB-IV ซึ่งเป็นกลุ่มเสี่ยงสูงที่โรคจะกลับเป็นซ้ำทั้งในบริเวณ Pelvis, Para-aortic, Distant metastasis และการรักษาด้วยการผ่าตัดอย่างเดียวอาจไม่เพียงพอที่จะคุมโรคได้ ควรพิจารณา การรักษาเสริมด้วยรังสีรักษาและ/หรือเคมีบำบัด

ระยะ IIB มีการลุกลามบริเวณปากมดลูก การรักษาที่ต่างจากระยะอื่นคือควรจะทำตัดเซนต์เดียวกับมะเร็งปากมดลูกและควรต้องใส่แร่รวมกับการฉายรังสี

ระยะที่ III-IV จัดเป็นโรคระยะลุกลาม (Advanced disease) การรักษาด้วยการผ่าตัดอย่างเดียวอาจไม่เพียงพอที่จะคุมโรคได้ มีการพยายามผ่าตัดรอยโรคออก ให้ได้มากที่สุดและรักษาเสริมด้วยรังสีรักษาและ/หรือเคมีบำบัด ในรายที่เหลือรอยโรคขนาดใหญ่กว่า 2 เซนติเมตร หรือรายที่โรคกลับเป็นซ้ำ การรักษาเสริมด้วยรังสีรักษาอาจจะมีประโยชน์มากนัก ควรพิจารณา รักษาด้วยเคมีบำบัด

ระยะ IIIA ประกอบด้วยลักษณะโรคที่หลากหลาย ถ้าพบโรคใน Peritoneal cytology จะมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีสูงถึง 91%²¹ (ซึ่งใกล้เคียงกับระยะที่ I ดังนั้นพิจารณาการรักษาเสริมเช่นเดียวกับระยะ I) ถ้าพบโรคที่ Uterine serosa

จะมีอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคที่ 5 ปี สูงกว่าพบโรคกระจายหลายๆ จุด ในช่องท้อง (42% เทียบกับ 20%)²²

ระยะ IIIB พบน้อย การรักษาขึ้นกับขนาดของการลุกลามของคลออด

ระยะ IIIC พบอัตราการรอดชีวิตสูงขึ้นถ้าได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดร่วมกับการเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณ Pelvis + Para-aortic และฉายรังสีเสริมบริเวณ Pelvis ± Para-aortic ถ้าตรวจพบรอยโรค

ระยะ IV รักษาด้วยการผ่าตัดรอยโรคออกให้ได้มากที่สุดและรักษาเสริมด้วยเคมีบำบัดและ/หรือ รังสีรักษา

ระยะโรคกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (Loco regional recurrence) ถ้าผ่าตัดได้ควรจะทำรักษาด้วยการผ่าตัดรอยโรคออกให้ได้มากที่สุดและรักษาเสริมด้วยเคมีบำบัด และ/หรือรังสีรักษา (ถ้าไม่เคยได้รับรังสีมาก่อน)

1. Postoperative sequential radiation and Adjuvant chemotherapy

แม้ว่าการรักษาด้วยรังสีเสริมภายหลังจากการผ่าตัดจะช่วยควบคุมโรคเฉพาะที่ได้แต่ก็ไม่ได้ทำให้เพิ่มอัตราการรอดชีวิต เนื่องจากอัตราการกลับเป็นโรคแพร่กระจายมีสูง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มความเสี่ยงสูงและผลข้างเคียงขั้นรุนแรง (ระดับ 3-4) ตอระบบทางเดินอาหารก็มาก จึงเกิดความคิดที่จะให้เคมีบำบัดแทนการรักษาด้วยรังสี ดังเช่น **งานวิจัยแบบสุ่มของ Italy²³** ที่พิมพ์ในปี 2006 ศึกษาในผู้ป่วยระยะ ICG3-III (กลุ่มเสี่ยงสูง) พบว่าการให้ยาเคมีบำบัด Cisplatin + Doxorubicin + Cyclophosphamide เสริมภายหลังการผ่าตัดร่วมกับเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณ Pelvic มีอัตราการรอดชีวิตที่ 7 ปีไม่ต่างจากการ

ฉายรังสีเสริมบริเวณ Pelvis (62% ในทั้งสองกลุ่ม) ในกลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดพบผลข้างเคียงขั้นรุนแรง (ระดับ 3-4) ต่อระบบโลหิต 41% แต่สามารถรักษาได้และไม่มีการเสียชีวิตจากการรักษาส่วนในกลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีพบผลข้างเคียงขั้นรุนแรง (ระดับ 3-4) ต่อระบบทางเดินอาหาร 16% (2% ต้องรักษาด้วยการผ่าตัดต่อลำไส้) นอกจากนี้พบว่าอัตราโรคกลับเป็นซ้ำเฉพาะ ที่ในกลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีต่ำกว่า (11% เทียบกับ 7%) และอัตราโรคกลับเป็นซ้ำแพร่ กระจายในกลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดต่ำกว่า (16% เทียบกับ 21%)

ผลด้านอัตราการรอดชีวิตและผลข้างเคียงจากการรักษาคล้ายคลึงกับในงานวิจัยแบบสุ่ม JCOG 2033²⁴ ตีพิมพ์ในปี 2008 ซึ่งในงาน

วิจัยนี้มีกลุ่มเสี่ยงปานกลางรวมอยู่ด้วย 55% เมื่อวิเคราะห์แยกเป็นกลุ่มย่อยๆ แล้ว พบว่าการให้ยาเคมีบำบัดเสริมในระยะ ICG3, IC age ≥ 70 , II-III A (กลุ่มเสี่ยงสูง) จะมีอัตราการรอดชีวิตที่สูงกว่าการรักษาเสริมด้วยรังสี (89.3% เทียบกับ 73.6%)

จากงานวิจัยดังกล่าวสรุปได้ว่า เคมีบำบัดมีบทบาทในการลดอัตราการกลับเป็นโรคแพร่กระจายและเพิ่มอัตราการรอดชีวิตกลุ่มเสี่ยงสูง ส่วนการฉายรังสีบริเวณ Pelvis มีบทบาทในการควบคุมโรคเฉพาะที่ จึงควรจะให้การรักษาเสริมทั้งสองอย่าง ซึ่งการให้แบบ Sequential น่าจะดีกว่า Concurrent ในแง่ผลข้างเคียงที่น้อยกว่าและสามารถให้เคมีบำบัดและฉายรังสีได้เต็มที่

	Italy ²³	JCOG 2033 ²⁴	GOG 34 ²⁵	Finland ²⁶	EORTC 55991 ²⁷
Year	1990-1997	1994-2000	1977-1986	1992-1996	1996-2006
Patients	340	385	181	156	372
Risk	High	Int (55%), High	High	Int (40%), High	High
Stage	ICG3, IIG3 + C, III	IC-III with deep muscular invasion	IC-III	IA-IBG3, IC-III A	I-III + $\geq 2/3$ of C, G3, non-diploidy
Surgery	TAH c BSO Pelvis	TAH c BSO Pelvis \pm PA(29%)	TAH c BSO Pelvis + PA	TAH c BSO Pelvis \pm PA(3%)	TAH c BSO Pelvic
Arm 1	Cis 50,	Cis 50,	RT +	RT + Cis 50,	RT +
(mg/m ²)	Doxo 45, Cyclo 600	Doxo 40, Cyclo 333	Doxo 60	Epi 60, Cyclo 500	Various chemo
Arm 2	RT	RT	RT	RT	RT
Chemo cycles	5	≥ 3	Dox ≤ 500 mg/	3	4
Compliance	-	97.3%, 98.9% (NS)	m2	Chemo 76%	Chemo 75%
Report time	7 yr	5 yr	-	5 yr	5 yr
OS	62%, 62% (NS)	86.7%, 85.3% (NS)	5 yr	82.1%, 84.7% (NS)	PFS 82%, 75%
LRR	11%, 7%	7.3%, 6.7% (NS)	$\sim 60\%$ (NS)	2.4%, 4.2% (NS)	0.5%, 3.1%
DMR	16%, 21% Chemo : better	16.1%, 13.5% Chemo : worse	(NS) -	20.2%, 13.8% Chemo : worse	10.2%, 15.8% Chemo : better
Subgroup	-	ICG3, IC age ≥ 70 II-III A OS 89.3%, 73.6%	-	-	-
Late side effect					
Hemato (gr 3-4)	Chemo : 41%	Chemo : 4.7%	-	9.5%, 2.7%	-
GI (gr 3-4)	RT : GI 16%	RT : GI 1.6%	Total 6.9% (NS)	-	-
EBRT technique	Pelvis 45-50Gy	Pelvis 45-50Gy PA 5.7%, VBT 3.1%	Pelvis 50Gy \pm PA 45Gy	Pelvis 56Gy 28Gy-3wk-28Gy	Pelvis 44Gy \pm VBT

งานวิจัยแบบสุ่ม GOG 34²⁵ ตีพิมพ์ในปี 1990 ศึกษาในผู้ป่วยระยะ IC-III (กลุ่มเสี่ยงสูง) พบว่าการให้ยาเคมีบำบัด Doxorubicin เสริมภายหลังการผ่าตัดร่วมกับเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณ Pelvis+Para-aortic และฉายรังสีบริเวณ Pelvis+ Para-aortic ไม่ได้เพิ่มอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี และผลข้างเคียงจากการรักษาก็ไม่แตกต่างกัน อาจเนื่องมาจากได้รับยาเคมีบำบัดตัวเดียวจำนวนผู้ป่วยในงานวิจัยค่อนข้างน้อยและผู้ป่วยหลายขาดการตรวจติดตามผล เช่นเดียวกับงานวิจัยแบบสุ่มของ Finland²⁶ ตีพิมพ์ในปี 2008 พบว่าอัตราการรอดชีวิตไม่ต่างกันในกลุ่มที่ได้รับหรือไม่ได้รับเคมีบำบัดเสริม อาจเพราะงานวิจัยนี้ได้รวมกลุ่มเสี่ยงปานกลางด้วยจำนวน 40% แม้ว่า จะใช้เคมีบำบัด 3 ตัว คือ Cisplatin + Epirubicin + Cyclophosphamide กลับพบว่าอัตราโรคกลับเป็นซ้ำแพร่กระจายในกลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดสูงกว่า (20.2% เทียบกับ 13.8%) และพบผลข้างเคียงขั้นรุนแรง (ระดับ 3-4) ต่อระบบโลหิตสูงกว่า (9.5% เทียบกับ 2.7%)

ผลงานวิจัยดังกล่าวต่างจากผลงานวิจัยแบบสุ่ม EORTC 55991²⁷ ตีพิมพ์ที่หอดูดาวใน ASCO 2007 ศึกษาในผู้ป่วยระยะ I-III ที่มีปัจจัยเสี่ยง $\geq 2/3$ จาก Deep muscular invasion, G3, DNA non-diploidy (กลุ่มเสี่ยงสูง) พบว่าการให้ยาเคมีบำบัดเสริมภายหลัง การผ่าตัดร่วมกับเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณ Pelvis และฉายรังสีบริเวณ Pelvis \pm ใส่แร่ สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรครุนแรงขึ้นที่ 5 ปี (82% เทียบกับ 75%) ลดอัตรากลับเป็นโรคเฉพาะที่ (0.5% เทียบกับ 3.1%) และลดอัตรากลับเป็นโรคแพร่กระจาย (10.2% เทียบกับ 15.8%) โดยยาเคมีบำบัดที่ใช้ในงานวิจัยนี้ก็มีหลากหลาย เช่น Cisplatin+Doxorubicin/ Epirubicin, Carboplatin + Epirubicin + Paclitaxel,

Carboplatin + Paclitaxel

จากงานวิจัยดังกล่าวสรุปได้ว่า การให้รังสีรักษาและเคมีบำบัดเสริมมีบทบาทในการลดอัตราการ กลับเป็นโรคและเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในกลุ่มเสี่ยงสูง

2. Postoperative concurrent chemoradiation

นอกจากการให้ยาเคมีบำบัดเสริมแบบ Sequential แล้วยังมีวิธีการให้ยาเคมีบำบัดแบบ Concurrent chemoradiation ดังในงานวิจัยระยะที่ 2 RTOG 97-0828 ติดตามผล 4 ปีและตีพิมพ์ในปี 2006 ศึกษาในผู้ป่วยระยะ ICG2-3 และ II-III (กลุ่มเสี่ยงสูง) โดยให้การรักษาเสริมภายหลังการผ่าตัด ด้วยการฉายรังสีบริเวณ Pelvis ร่วมกับ Concurrent Cisplatin 2 ครั้ง แล้ว Adjuvant Cisplatin + Paclitaxel 4 ครั้ง พบว่ามากกว่า 90% ของผู้ป่วยสามารถรับการรักษาก่อนเสร็จสิ้นอัตราการรอดชีวิตที่ 4 ปี 85% อัตราการกลับเป็นโรคเฉพาะที่ 5% อัตราการกลับเป็นโรคแพร่กระจาย 19% เกิดผลข้างเคียงขั้นรุนแรง (ระดับ 3-4) ต่อระบบทางเดินอาหาร 11.4% ระบบโลหิต 4.5%

ผู้ป่วยสามารถทนการรักษาแบบ Concurrent chemoradiation โดยมีผลข้างเคียงในระดับที่ยอมรับได้ อัตราการรอดชีวิตและการควบคุมโรคได้ค่อนข้างสูง จึงได้มีงานวิจัยแบบสุ่ม PORTEC 3²⁹ เริ่มในปี 2006 ศึกษาในผู้ป่วยระยะ ICG2-3 และ IB-III ที่มีปัจจัยเสี่ยง (กลุ่มเสี่ยงสูง) วัตถุประสงค์ของการศึกษา คืออัตราการรอดชีวิตและอัตราการควบคุมโรคที่ 5 ปี รวมถึงผลข้างเคียงขั้นรุนแรงจากการรักษา อัตราการกลับเป็นโรคเฉพาะที่อัตราการกลับเป็นโรคแพร่กระจายและคุณภาพชีวิตผู้ป่วย ศึกษาการฉายรังสีเสริมบริเวณ Pelvis ภายหลังการผ่าตัด เทียบกับการฉายรังสีเสริมบริเวณ Pelvis ร่วมกับ Concurrent Cisplatin 2 ครั้ง แล้ว

Adjuvant Cisplatin + Paclitaxel 4 ครั้ง Concurrent chemoradiation ภายหลังการผ่าตัด

การรักษาแบบ Concurrent chemoradiation ขณะนี้อยู่ในช่วงวิจัยและเก็บข้อมูล ซึ่งคาดว่าจะเสร็จสิ้นในปี 2012

3. Postoperative whole abdominal radiation (WAI)

จากงานวิจัยในอดีตพบว่าการฉายรังสีเสริมบริเวณ Pelvis ในระยะ III-IV พบว่ามีอัตราการกลับเป็นซ้ำบริเวณช่องท้องค่อนข้างสูง ดังนั้นการฉายรังสีด้วยวิธี WAI จึงน่าจะมีประโยชน์ในการควบคุมโรคเฉพาะที่ งานวิจัย GOG 94³⁰ ตีพิมพ์ในปี 2005 ศึกษาในผู้ป่วยระยะในระยะ III-IV ที่เหลือรอยโรคขนาดเล็กกว่า 2 เซนติเมตร พบว่าการฉายรังสีด้วยวิธี WAI ภายหลังการผ่าตัดรวมกับการเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณ Pelvis และ Para-aortic เกิดผลข้างเคียงขั้นรุนแรง (ระดับ 3-4) ต่อระบบทางเดินอาหาร 15% ระบบโลหิต 12.6% ตับ 2.2% ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถทนได้และอาการค่อยๆ ดีขึ้น เหลือผลข้างเคียงขั้นรุนแรงชนิดเรื้อรังต่อระบบทางเดินอาหารเพียง 4% ขอบเขตการฉายรังสีคือ 1 เซนติเมตรเหนือกระบังลมลงมาจนถึงใต้ Obturator foramen ได้รับรังสี 30Gy/15F หลังจากนั้นฉายรังสีเพิ่มบริเวณ Pelvis อีก 19.8Gy/11F และจะพิจารณาฉายรังสีเพิ่ม 15Gy/10F ที่บริเวณ Para-aortic ถ้าตรวจพบรอยโรค โดยกำบังรังสีบริเวณไตจากด้านหลังตลอดการฉายรังสี นอกจากนั้นยัง พบว่ามีอัตราการกลับเป็นโรคสูงถึง 40% ในบริเวณที่ได้รับการฉายรังสี อัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคที่ 3 ปีเพียง 29% โดยเหลือ 0% ในกลุ่มที่ไม่สามารถผ่าตัดรอยโรคออกได้หมด

อัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคสูงและอัตราการรอดชีวิตต่ำบ่งชี้ว่าภายหลังการผ่าตัดโดย

พยายามตัดรอยโรคออกให้ได้หมดรวมกับการรักษาเสริมด้วยการฉายรังสีอาจไม่เพียงพออาจพิจารณาฉายรังสีด้วยวิธี WAI ร่วมกับการให้เคมีบำบัดไปพร้อมๆ กัน ดังงานวิจัย GOG 9001³¹ ติดตามผล 2 ปี และตีพิมพ์ในปี 1996 ศึกษาในผู้ป่วยระยะในระยะ III-IV ที่เหลือรอยโรคขนาดเล็กกว่า 2 เซนติเมตร เป็นงานวิจัยระยะที่ 1 ในผู้ป่วย 8 คน ให้การรักษาด้วย Concurrent Cisplatin weekly ตลอดการฉายรังสี พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถทนต่อการรักษาได้และเกิดผลข้างเคียงขั้นรุนแรง (ระดับ 3-4) ต่อระบบทางเดินอาหาร 2 คน การกลับเป็นซ้ำของโรคบริเวณ Pelvis 1 คน, ตับ 1 คน, และสมอง 1 คน

อาจพิจารณาฉายรังสีด้วยวิธี WAI ภายหลังการให้เคมีบำบัดดังงานวิจัยของ Fowler³² ติดตามผล 5 ปี และตีพิมพ์ในปี 2009 ศึกษาในผู้ป่วยระยะในระยะ III-IV ที่เหลือรอยโรคขนาดเล็กกว่า 2 เซนติเมตร เป็นงานวิจัยระยะที่ 1 ในผู้ป่วย 29 คน ให้การรักษาด้วยยา Cisplatin + Doxorubicin 3 ครั้ง แล้วตามด้วยการฉายรังสีด้วยวิธี WAI พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี 60.1% ผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถทนต่อการรักษาได้และเกิดผลข้างเคียงขั้นรุนแรง (ระดับ 3-4) 14% มีผู้ป่วยเสียชีวิตจากการรักษา 1 คน

การฉายรังสีเสริมด้วยวิธี WAI ยังพบว่ามีอัตราการกลับเป็นโรคสูงในบริเวณที่ได้รับการฉายรังสีและพบผลข้างเคียงขั้นรุนแรงค่อนข้างมาก รวมทั้งไม่ได้มีงานวิจัยแบบสุ่ม ศึกษาผลดีผลเสียเทียบกับการฉายรังสีบริเวณ Pelvic

4. Adjuvant chemotherapy

เนื่องจากอัตราการรอดชีวิตต่ำและผลข้างเคียง ภายหลังจากการฉายรังสีด้วยวิธี WAI จึงได้มีงานวิจัยแบบสุ่ม GOG 122³³ ติดตามผล 5 ปี และตีพิมพ์ในปี 2006 ศึกษาในผู้ป่วยระยะในระยะ III-IV

ที่เหล็กรอยโรคขนาดเล็กกว่า 2 เซนติเมตร เปรียบเทียบการรักษาเสริมภายหลังการผ่าตัดด้วยการให้เคมีบำบัด Cisplatin 50 mg/m² + Doxorubicin 60 mg/m² เป็นระยะเวลา 7 สัปดาห์ และตามด้วย Cisplatin อีก 1 สัปดาห์ (63% สามารถรับการรักษาจนเสร็จสิ้น) เทียบกับฉายรังสีด้วยวิธี WAI (84% สามารถรับการรักษาจนเสร็จสิ้น) พบว่าอัตราการรอดชีวิตในกลุ่มเคมีบำบัดสูงกว่า (55% เทียบกับ 42%) แต่ผลข้างเคียงขั้นรุนแรง (ระดับ 3-4) ต่อระบบโลหิต ระบบทางเดินอาหาร หัวใจ ระบบประสาท ก็สูงกว่าเช่นกัน (เสียชีวิตจากการรักษา 4% เทียบกับ 2%) ในกลุ่มเคมีบำบัดพบอัตราโรคกลับเป็นซ้ำบริเวณ Pelvis สูงกว่า (13% เทียบกับ 18%) ในกลุ่มฉายรังสีด้วยวิธี WAI พบ

อัตราโรคกลับเป็นซ้ำแพร่กระจายสูงกว่า (22% เทียบกับ 18%) และอัตราโรคกลับเป็นซ้ำบริเวณในช่องท้องไม่ต่างกัน (16% เทียบกับ 14%)

จากผลงานวิจัยดังกล่าว ทำให้การฉายรังสีด้วยวิธี WAI ไม่เป็นที่นิยม โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่เหล็กรอยโรคขนาดใหญ่กว่า 2 เซนติเมตร หรือรายที่โรคกลับเป็นซ้ำ การรักษาเสริมด้วยรังสีรักษาอาจจะไม่มีประโยชน์มากนัก ควรพิจารณารักษาด้วยเคมีบำบัด ± ฉายรังสีบริเวณรอยโรคถ้าไม่เคยได้รับการฉายรังสีมาก่อนและได้มีความพยายามที่จะสูตรเคมีบำบัด ที่มีประสิทธิภาพและผลข้างเคียงน้อยกว่ายาสูตร Cisplatin + Doxorubicin โดยวิจัยในระยะ III-IV และ Recurrent ดังตาราง

	Cisplatin + Doxorubicin		Cis + Doxo + Paclitaxel		Carbo + Pac
	EORTC55872 ³⁴	GOG 107 ³⁵	GOG 177 ³⁶	GOG 184 ³⁷	Sorbe ³⁹
Year	1988-1994	-	1998-2000	2000-2004	2000-2004
Patients	177	281	263	552	66
Stage	III-IV Recurrent	III-IV Recurrent	III-IV Recurrent	III-IV	III-IV Recurrent
Arm 1 (mg/m ²)	Cis 50, Doxo 60	Cis 50, Doxo 60	Cis 50, Doxo 45, Pac 160, G-CSF	Cis 50, Doxo 45, Pac 160, G-CSF Pelvis±PA(48.9%) ± VBT(50.4%)	Carbo AUC5, Pac 175
Arm 2 (mg/m ²)	Doxo 50	Doxo 50	Cis 50, Doxo 60	Cis 50, Doxo 60 Pelvis±PA(48.6%) ± VBT(48.9%)	-
Cycles	Doxo 7 Cis 4 more S/P CR	Doxo ≤ 500 mg/m ² Until progression	7	6	6-9
Compliance	Dox 81%, 91% Cis 90%	77%, 70% (≥ 3 cycles)	52%, 47%	78.4%, 82.6%	81.8%
Response rate	43%, 17%	42%, 25% CR 19%, 8%	57%, 34% CR 22%, 7%	-	67% CR 29%
Median OS PFS	9 mo, 7 mo (NS) -	9 mo, 9.2 mo (NS) 8.3 mo, 5.3 mo	15.3 mo, 12.3 mo -	- 3-yr 64%,62%(NS)	26 mo 14 mo
Side effect					
WBC (gr 3-4)	55%, 30%	62%, 40%	59%(GCSF), 89%	77%(GCSF), 51%	7.5%
Platelet (gr 3-4)	13%, 5%	14%, 2%	22%, 3%	24%, 10%	4.5%
Neuro (gr 3-4)	-	-	12%, 1%	9%, 2%	13.6%
GI (gr 3-4)	36%, 12%	13%, 3%	21%, 12%	8%, 6%	6%

งานวิจัยแบบสุ่ม EORTC 55872³⁴ และ GOG 107³⁵ พบว่าการรักษาด้วย Cisplatin + Doxorubicin มีอัตราการตอบสนองมากกว่า Doxorubicin เพียงอย่างเดียว (43% เทียบกับ 17% และ 42% เทียบกับ 25%) แต่ผลข้างเคียงขั้นรุนแรง (ระดับ 3-4) ต่อเม็ดเลือดขาว เกร็ดเลือดและระบบทางเดินอาหาร ก็สูงกว่าเช่นกัน

งานวิจัยแบบสุ่ม GOG 177³⁶ พบว่าการเพิ่ม Paclitaxel ในสูตร Cisplatin + Doxorubicin มีอัตราการตอบสนองมากขึ้น (57% เทียบกับ 34%) และเพิ่มอัตราการรอดชีวิต (15.3 เดือน เทียบกับ 12.3 เดือน) แต่ผลข้างเคียงขั้นรุนแรง (ระดับ 3-4) ต่อเม็ดเลือด ระบบประสาทส่วนปลายและระบบทางเดินอาหาร ก็สูงกว่าเช่นกัน ส่วนผลข้างเคียงต่อเม็ดเลือดขาวน้อยก็เพราะว่ามีการฉีดยากระตุ้นเม็ดเลือดขาวในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัด 3 ตัว ผลที่ได้ต่างจาก

งานวิจัยแบบสุ่ม GOG 184³⁷ ซึ่งพบว่าการเพิ่ม Paclitaxel ในสูตร Cisplatin + Doxorubicin ภายหลังการผ่าตัดและรักษาเสริมด้วยรังสีไม่ได้เพิ่มอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคที่ 3 ปี (64% เทียบกับ 62%) แต่ผลข้างเคียงขั้นรุนแรง (ระดับ 3-4) ต่อเม็ดเลือดขาว เกร็ดเลือดระบบประสาท ส่วนปลายสูงกว่า

งานวิจัย Cochrane meta-analysis³⁸ ประกอบไปด้วย 6 งานวิจัยแบบสุ่ม ตีพิมพ์ในปี

2007 พบว่าการรักษาด้วยยา 2 ตัว (Doxorubicin + ยาเคมีบำบัดอื่น) จะเพิ่มอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรค ($P=0.04$) ส่วนการรักษาด้วยยา 3 ตัว (Doxorubicin + Cisplatin + ยาเคมีบำบัดอื่น) จะเพิ่มอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรค ($P=0.0004$) และอัตราการรอดชีวิตโดยรวม ($P=0.03$) แต่ผลข้างเคียงขั้นรุนแรง (ระดับ 3-4) ต่อเม็ดเลือดขาว เกร็ดเลือด ระบบประสาทส่วนปลาย ระบบทางเดินอาหารและระบบทางเดินปัสสาวะก็สูงกว่าเช่นกัน

Sorbe³⁹ พบว่าการรักษาด้วย Carboplatin + Paclitaxel มีอัตราการตอบสนองสูงถึง 67% อัตราการรอดชีวิต 26 เดือน พบผลข้างเคียงขั้นรุนแรง (ระดับ 3-4) ต่อเม็ดเลือดขาว เกร็ดเลือดและระบบทางเดินอาหาร ค่อนข้างน้อย ส่วนผลข้างเคียงต่อระบบประสาทส่วนปลาย 13.6% จากยา Paclitaxel ในงานวิจัยนี้ผู้ป่วยสามารถรับยาเคมีบำบัดได้ครบตามกำหนดมากถึง 81.8% จึงได้มีงานวิจัยแบบสุ่ม GOG 0209⁴⁰ เริ่มในปี 2003 ศึกษาในผู้ป่วยระยะ III-IV และ Recurrent ที่ไม่เคยได้รับเคมีบำบัดมาก่อน วัตถุประสงค์ของการศึกษาคือ ระยะเวลาการรอดชีวิตและระยะเวลาการควบคุมโรคศึกษาเปรียบเทียบกับกรักษาด้วย Cisplatin + Doxorubicin + Paclitaxel และ Carboplatin + Paclitaxel ขณะนี้อยู่ในช่วงวิจัยและเก็บข้อมูล ซึ่งคาดว่าจะเสร็จสิ้นในปี 2009

Reference

1. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95:S105-43.
2. Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT, et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3668-75.

3. Chan JK, Cheung MK, Huh WK, Osann K, Husain A, Teng NN, et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. *Cancer* 2006;107:1823-30.
4. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008;109:11-8.
5. Abu-Rustum NR, Alektiar K, Iasonos A, Lev G, Sonoda Y, Aghajanian C, et al. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Gynecol Oncol* 2006;103:714-8.
6. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1707-16.
7. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK, et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial) : a randomised study. *Lancet* 2009;373:125-36.
8. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987;60:2035-41.
9. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991;40:55-65.
10. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol* 1980;56:419-27.
11. Scholten AN, van Putten WL, Beerman H, Smit VT, Koper PC, Lybeert ML, et al. Postoperative radiotherapy for Stage 1 endometrial carcinoma: long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:834-8.
12. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma : a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92:744-51.

13. ASTEC/EN.5 Study Group, Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:137-46.
14. R. A. Nout, H. Putter, I. M. Jurgenliemk-Schulz, J. J. Jobsen, L. C. Lutgens, E. M. van der Steen-Banasik, et al. Vaginal brachytherapy versus external beam pelvic radiotherapy for high-intermediate risk endometrial cancer: Results of the randomized PORTEC-2 trial. *J Clin Oncol* 2008;26:abstr LBA5503
15. Johnson N, Cornes P. Survival and recurrent disease after postoperative radiotherapy for early endometrial cancer : systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2007;114: 1313-20.
16. Creutzberg CL, van Putten WL, Warlam-Rodenhuis CC, van den Bergh AC, de Winter KA, Koper PC, et al. Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1234-41.
17. Alektiar KM, McKee A, Lin O, Venkatraman E, Zelefsky MJ, McKee B, et al. Is there a difference in outcome between stage I-II endometrial cancer of papillary serous/ clear cell and endometrioid FIGO Grade 3 cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:79-85.
18. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, et al. The morbidity of treatment for patients with Stage I endometrial cancer: results from a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1246-55.
19. Petignat P, Jolicoeur M, Alobaid A, Drouin P, Gauthier P, Provencher D, et al. Salvage treatment with high-dose-rate brachytherapy for isolated vaginal endometrial cancer recurrence. *Gynecol Oncol* 2006;101:445-9.
20. Jobsen JJ, Schutter EM, Meerwaldt JH, Van Der Palen J, Van Der Sijde R, Ten Cate LN, et al. Treatment results in women with clinical stage I and pathologic stage II endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:49-53.
21. Tebeu PM, Popowski Y, Verkooijen HM, Bouchardy C, Ludicke F, Usel M, et al. Positive peritoneal cytology in early-stage endometrial cancer does not influence prognosis. *Br J Cancer* 2004;91:720-4.
22. Ashman JB, Connell PP, Yamada D, Rotmensch J, Waggoner SE, Mundt AJ. Outcome of endometrial carcinoma patients with involvement of the uterine serosa. *Gynecol Oncol* 2001;82:338-43.

23. Maggi R, Lissoni A, Spina F, Melpignano M, Zola P, Favalli G, et al. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma : results of a randomised trial. *Br J Cancer* 2006;95:266-71.
24. Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, Niwa K, Kuramoto H, Satoh S, et al. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer : a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2008;108:226-33.
25. Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Creasman WT, Hornback NB, Kurman R, et al. Doxorubicin as an adjuvant following surgery and radiation therapy in patients with high-risk endometrial carcinoma, stage I and occult stage II : a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1990;36:166-71.
26. Kuoppala T, Mäenpää J, Tomas E, Puistola U, Salmi T, Grenman S, et al. Surgically staged high-risk endometrial cancer: randomized study of adjuvant radiotherapy alone vs. sequential chemo-radiotherapy. *Gynecol Oncol* 2008;110:190-5.
27. Hogberg T, Rosenberg P, Kristensen G, de Oliveira CF, de Pont Christensen R, Sorbe B, et al. A randomized phase-III study on adjuvant treatment with radiation (RT) ± chemotherapy (CT) in early-stage high-risk endometrial cancer (NSGO-EC-9501/EORTC 55991). *J Clin Oncol* 2007;25:[abstract 5503].
28. Greven K, Winter K, Underhill K, Fontenesi J, Cooper J, Burke T. Final analysis of RTOG 9708: adjuvant postoperative irradiation combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy following surgery for patients with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103:155-9.
29. National Cancer Institute. PORTEC 3. Available from : <http://www.cancer.gov/search/ViewClinicalTrials.aspx?cdrid=521447&protocolsearchid=5821250&version=health professional>
30. Sutton G, Axelrod JH, Bundy BN, Roy T, Homesley HD, Malfetano JH, et al. Whole abdominal radiotherapy in the adjuvant treatment of patients with stage III and IV endometrial cancer : a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2005; 97:755-63.
31. Reisinger SA, Asbury R, Liao SY, Homesley HD. A phase I study of weekly cisplatin and whole abdominal radiation for the treatment of stage III and IV endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group pilot study. *Gynecol Oncol* 1996;63:299-303.

32. Fowler JM, Brady WE, Grigsby PW, Cohn DE, Mannel RS, Rader JS. Sequential chemotherapy and irradiation in advanced stage endometrial cancer : A gynecologic oncology group phase I trial of doxorubicin-cisplatin followed by whole abdomen irradiation. *Gynecol Oncol* 2009 ; [Epub ahead of print].
33. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spirto NM, Mannel RS, Fowler J, et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma : a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2006;24:36-44.
34. Aapro MS, van Wijk FH, Bolis G, Chevallier B, van der Burg ME, Poveda A, et al. Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma: definitive results of a randomised study (55872) by the EORTC Gynaecological Cancer Group. *Ann Oncol* 2003;14:441-8.
35. Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD, Malfetano J, DuBeshter B, Burger RA, et al. Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2004;22:3902-8.
36. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, Look KY, Reid GC, Munkarah AR, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma : a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004;22:2159-66.
37. Homesley HD, Filiaci V, Gibbons SK, Long HJ, Cella D, Spirto NM A, et al. A randomized phase III trial in advanced endometrial carcinoma of surgery and volume directed radiation followed by cisplatin and doxorubicin with or without paclitaxel: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2008;[Epub ahead of print].
38. Humber CE, Tierney JF, Symonds RP, Collingwood M, Kirwan J, Williams C, et al. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial cancer : a systematic review of Cochrane collaboration. *Ann Oncol* 2007;18:409-20.
39. Sorbe B, Andersson H, Boman K, Rosenberg P, Kalling M. Treatment of primary advanced and recurrent endometrial carcinoma with a combination of carboplatin and paclitaxel-long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:803-8.
40. National Cancer Institute. GOG 0209. Available from: <http://www.cancer.gov/search/ViewClinicalTrials.aspx?cdrid=305940&protocolsearchid=5821250&version=health professional>



Robotic Radiosurgery :

From frame-based to

frame-less image guidance

แพทย์หญิงพุดผพรรณ พัวทวีพงศ์

หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา

ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

บทคัดย่อ

Stereotactic irradiation หรือ รังสีร่วมพิภัก คือเทคนิคการฉายรังสีที่ให้ปริมาณรังสีขนาดสูงไปยังบริเวณ target ด้วยความถูกต้องแม่นยำสูงและมี rapid dose fall off ภายนอก target ซึ่งที่ผ่านมาต้องอาศัย stereotactic frame เป็นส่วนประกอบหลักในการรักษา เช่น Gamma-Knife หรือ X-Knife แต่ในปัจจุบันรังสีรักษาได้พัฒนาเข้าสู่ยุค image guidance ดังนั้น CyberKnife จึงเป็นเครื่องมือทางรังสีศัลยกรรมทั่วร่างกายชนิดใหม่ ซึ่งใช้ระบบ frameless image guide robotic radiosurgery ถือเป็นทางเลือกใหม่อีกทางในการรักษาผู้ป่วยด้วยรังสีศัลยกรรมได้ทั่วร่างกาย

บทนำ

รังสีร่วมพิภัก (Stereotactic irradiation) เป็นเทคนิคการฉายรังสีปริมาณสูงไปยังบริเวณ target ด้วยความถูกต้องแม่นยำสูง และมี rapid dose fall off ภายนอก target ซึ่งถ้าเป็นการฉายรังสี single fraction จะเรียกว่า stereotactic radiosurgery (SRS) ส่วนการฉาย multiple fractions จะเรียกว่า stereotactic radiotherapy (SRT)

เทคนิค radiosurgery ได้คิดค้นและพัฒนาโดยศัลยแพทย์ด้านสมองชาวสวีเดน Professor Leksell ซึ่งต้องมีอุปกรณ์ยึดตรึงกะโหลกศีรษะ (stereotactic frame) เพื่อระบุพิภักที่แน่นอนของตำแหน่งที่จะทำการฉายรังสี โดยเครื่องมือทางรังสีศัลยกรรมได้มีการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง ซึ่งส่วนใหญ่ใช้หลักการตามต้นแบบเดิมคือต้องมี stereotactic

frame เป็นส่วนประกอบหลัก จนกระทั่งในปี ค.ศ. 1990 ศัลยแพทย์ด้านสมอง Professor John Adler แห่งมหาวิทยาลัย Stanford ได้คิดค้นและพัฒนาเครื่องฉายรังสีศัลยกรรมที่ไม่ต้องใช้ frame เป็นส่วนประกอบอีกต่อไป ในปี ค.ศ. 1991 บทความที่เกี่ยวกับ CyberKnife ได้รับการตีพิมพ์ (1) และต่อมาในปี ค.ศ. 1994 CyberKnife เครื่องแรกจึงได้ถูกติดตั้งและทำการรักษาผู้ป่วยที่โรงพยาบาล Stanford สหรัฐอเมริกา โดย FDA ของประเทศสหรัฐอเมริกา ได้อนุมัติการใช้ CyberKnife ในปี ค.ศ. 2001 จนถึงปัจจุบันมีเครื่อง CyberKnife มากกว่า 100 เครื่องได้ถูกติดตั้งขึ้นทั่วโลกและเป็นที่ยอมรับในการรักษาผู้ป่วยอย่างกว้างขวาง

ภาพรวมของเครื่องมือทางรังสีศัลยกรรมที่มีใช้ในปัจจุบันสามารถแบ่งออกได้เป็น 3 ประเภทใหญ่ๆ ได้แก่

1. Dedicate machine using a cobalt-60 source and rigid skeletal fixation (Gamma Knife™, Elekta Inc., Sweden)
2. Modified gantry-based devices using either rigid fixation or image-guided techniques including Novalis (BrainLab, Inc., Germany, Sweden), Trilogy (Varian, Inc., USA), Axesse (Elekta, Inc.) or particle beam devices
3. Modified linear accelerator (LINAC) using robotics and image guidance (CyberKnife system)

Technical characteristics

CyberKnife (Figure 1) ประกอบด้วย 6-mv linear accelerator (Linac) ขนาดเล็กและเบา (120 kg) ตั้งอยู่บนแขนกลของหุ่นยนต์ (robotic manipulate) ซึ่งสามารถเคลื่อน Linac ให้ไปใน 6 ทิศทางอิสระต่อกัน (6 degree of freedom) ด้วยความแม่นยำประมาณ 0.3 mm. CyberKnife มีระบบ real-time image guidance ซึ่งจะทำให้ถ่ายภาพ x-ray ผู้ป่วยในห้องฉายตลอดเวลาและนำภาพที่ได้มาเปรียบเทียบกับภาพ DRR ที่ได้จาก CT-planning และระบบจะมีการปรับเปลี่ยนและแก้ไขตำแหน่งของ target ให้ใกล้เคียงกับ DRR มากที่สุด ตลอดเวลาของการฉายรังสี^(2,3) ซึ่งการใช้ thin slice planning CT scan และ image guidance ของ CyberKnife โดยรวมแล้วมีความคลาดเคลื่อนน้อยกว่า 1 mm^(4,5) โดยในการรักษา spinal lesions

ระบบมีการพัฒนา Xsight spinal tracking system ทำให้ไม่จำเป็นต้องใส่ fiducial ไปที่บริเวณ spine ส่วนการรักษาที่บริเวณ thoracic หรือ abdominoplevic ที่มีการเคลื่อนที่ตามการหายใจ ระบบมีการใช้ synchrony system ซึ่งเป็นระบบ respiratory tracking system โดยใช้ light-emitting diodes (LED) วางบริเวณ chest wall ร่วมกับการใส่ fiducials ไปในบริเวณ tumor ที่ต้องการจะรักษาการเคลื่อนไหวของ chest wall จะถูก correlate กับการเคลื่อนไหวของ tumor ภายในร่างกายและสร้างสมการที่ทำนายการเคลื่อนที่ออกมา ทำให้ Linac สามารถติดตามการเคลื่อนที่ของ target ได้ตลอดเวลาที่ทำการฉายรังสี โดยรังสีจะถูกส่งออกจากเครื่อง Linac อย่างต่อเนื่องตามการหายใจ ไม่ใช่เป็นการปิดหรือ เปิดแบบ gating system โดยตารางที่ 1 แสดงลักษณะเฉพาะ CyberKnife System



Figure 1. CyberKnife image-guided robotic radiosurgery system

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะเฉพาะของ CyberKnife

ลักษณะเฉพาะ	Benefits
Frameless system	เป็น noninvasive immobilization โดยใช้ thermoplastic mask และ image guidance system จึงไม่จำเป็นต้องใช้เครื่องยึดตรึงที่ติดกับกะโหลกศีรษะใช้รักษาผู้ป่วยได้ทั้ง single fraction และ multiple fractions
ความถูกต้อง (Accuracy)	ความถูกต้อง (<1mm) ซึ่งเทียบได้กับ frame-base system สามารถรักษาได้ทั้งใน และนอกสมอง
Multimodality image fusion	สามารถใช้ CT, 4DCT, MRI และ PET scans มาใช้เพื่อวางแผน การรักษา
Image guidance (tracking tumors)	เนื่องจากที่มีการเคลื่อนไหวตามการหายใจ เช่น ปอด ตับ ตับอ่อน เครื่องฉายจะมีการติดตามการเคลื่อนที่ของ target โดยใช้การ tracking ซึ่งสามารถปรับเปลี่ยนและแก้ไขความผิดพลาดโดยอัตโนมัติทำให้เพิ่มความถูกต้อง และ ลดผลข้างเคียงจากการรักษา
Linear accelerator based treatment	ให้ 6 MV X-rays ในการรักษาผู้ป่วย ไม่จำเป็นต้องใช้ radioactivity

ข้อดีของ CyberKnife

1. ไม่ต้องใช้เครื่องมือยึดติดกับกะโหลกศีรษะ
2. สามารถทำการรักษามากกว่า 1 ครั้งได้ (ส่วนมากใช้ประมาณ 1-5 ครั้ง) โดยทำการรักษาได้ทั่วร่างกาย
3. มีความสามารถในการระบุตำแหน่งของ lesion ในระหว่างทำการฉายรังสีจริง ทำให้การฉายรังสีเป็นไปอย่างถูกต้องแม่นยำ

ข้อด้อยของ CyberKnife

1. ยังจำเป็นต้องฝัง fiducial หรือ marker เข้าไปบริเวณ lesion เพื่อช่วยในการระบุตำแหน่งของรอยโรค
2. การใช้เวลาฉายรังสีค่อนข้างนานโดยทั่วไปประมาณ 30-180 นาที

Clinical experience

Intracranial radiosurgery

Metastatic brain tumors

Chang และคณะ⁽⁶⁾ ได้รายงานผู้ป่วย brain metastasis ที่ได้รับการรักษาด้วย CyberKnife ที่โรงพยาบาล Stanford พบว่าผู้ป่วย 72 รายมี 84 lesions ได้รับการฉายรังสี single fraction 10-36 Gy มี tumor control rate 94% และมี incidence of radiation injury ประมาณ 4%

Shimamoto และคณะ⁽⁷⁾ รายงานจาก Osaka CyberKnife experience โดยรักษา brain metastasis จำนวน 66 lesions ในผู้ป่วย 41 รายใช้ single fraction 9-30 Gy พบว่าผู้ป่วยมี local control rate ที่ดีโดยผู้ป่วยที่ได้ปริมาณรังสี >24Gy มีการตอบสนองของโรคที่ดีกว่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและไม่พบว่ามีผลข้างเคียงที่รุนแรงเกิดขึ้น

Acoustic neuroma

Chang และคณะ⁽⁸⁾ รายงานผู้ป่วย 61 รายที่มี unilateral acoustic neuroma ได้รับการฉายรังสีด้วย CyberKnife ที่ Stanford โดยให้ dose 18-21 Gy/3 fractions ที่ 70-80% isodose line (Figure 2) เมื่อติดตามการรักษาที่ 3 ปี พบว่า tumor control rate 98% และมี hearing preservation rate 74%

โดยไม่พบว่ามีความผิดปกติของเส้นประสาทเส้นอื่นจากการฉายรังสี

Ishihara และคณะ⁽⁹⁾ รายงานการใช้ Cyber Knife รักษาผู้ป่วย acoustic neuroma 38 ราย พบว่า local control rate 94% และมี hearing preservation 93%

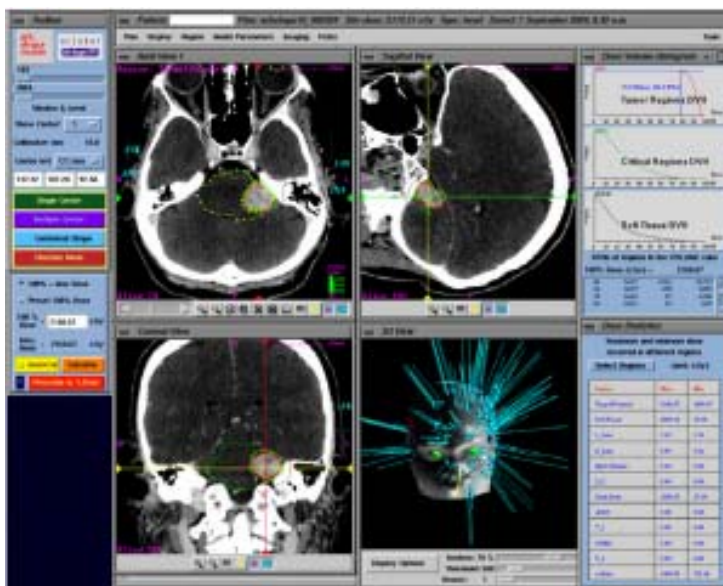


Figure 2. A radiosurgical plan for a left acoustic neuroma, involving the left internal auditory canal and cerebellopontine angle cistern; the prescription dose for this three session procedure is 18 Gy with a Dmax of 21.7 Gy. The dose distribution has been specifically contoured to minimize irradiation of the cochlea and brain stem.

Periopic tumor

Mehta และ คณะ⁽¹⁰⁾ ได้รายงานผู้ป่วยที่มี lesions involve anterior visual pathway โดยใช้ multisession CyberKnife 31 ราย โดยใช้ dose 25 Gy/5 fractions, 21Gy/3 fractions, และ 20 Gy/2 fractions เมื่อ follow up ที่ 18 เดือนพบว่าผู้ป่วย 4 ราย มี improvement ของ visual acuity และ visual field และจากการรายงานไม่พบว่าการมองเห็นที่แย่ลงหรือมี tumor progression เกิดขึ้น

ในปี ค.ศ.2004 Pham และคณะ⁽¹¹⁾ รายงานผู้ป่วยที่มี periopic tumor ได้แก่ meningioma หรือ pituitary adenoma ที่อยู่ภายในระยะ 2 มม. จาก optic apparatus โดยให้ dose 15-30 Gy/2-5 fractions หลังจาก follow up ที่ 29 เดือนพบว่า tumor control rate 94% มีผู้ป่วย 10 ราย มีการมองเห็นดีขึ้นผู้ป่วย 3 รายมีการมองเห็นแย่ลง และมี 2 รายมี tumor progression ซึ่งเป็น Atypical meningioma โดยรวมจากรายงานนี้พบว่าผู้ป่วย 91% มี visual preservation

Adler และคณะ⁽¹²⁾ รายงานผู้ป่วย periorbital tumors 49 รายที่ได้รับการฉายแสงด้วย CyberKnife โดยให้ dose 25 Gy/5 fractions พบว่าเมื่อติดตามการรักษาที่ 49 เดือน, visual field ไม่มีการเปลี่ยนแปลง 38 ราย(16%) มีการมองเห็นที่ดีขึ้น 3 ราย (6%) และแย่ลง 3 ราย (6%) โดยมี tumor local control rate 94%

Trigeminal Neuralgia

Adler และคณะ⁽¹³⁾ รายงานผู้ป่วย trigeminal neuralgia จำนวน 46 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วย CyberKnife โดยข้อบ่งชี้ของผู้ป่วยคือ สภาพผู้ป่วยไม่เหมาะสมต่อการผ่าตัด หรือเป็นผู้ป่วยที่ไม่ได้ผลจากการรักษาอื่นๆ มาทำการฉายรังสีที่ trigeminal nerve โดยใช้ปริมาณรังสี 60-65 Gy ที่ 70-80 % isodose line (Figure 3) พบว่า 85 % ของผู้ป่วยมีอาการปวดดีขึ้นที่ระยะเวลา 5.2 อาทิตย์และเมื่อติดตามผลการรักษาที่ 14.7 เดือน พบว่ามีผลการรักษาระดับดีมาก 72% ระดับดี 24% และไม่ได้ผล 4% โดยผู้ป่วยมีอัตราของ facial numbness หลังฉายรังสีประมาณ 15%

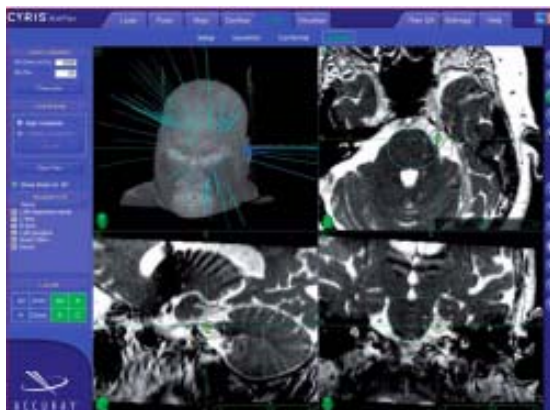


Figure 3 Treatment planning of trigeminal neuralgia treated with CyberKnife

Spinal radiosurgery

CyberKnife system ได้มีการพัฒนาระบบ spine tracking ที่เรียกว่า Xsight[®] ทำให้ไม่จำเป็นต้องใส่ fiducials บริเวณ spine

ข้อบ่งชี้ที่พบบ่อยที่สุดของ spinal radiosurgery คือ spinal metastasis. Gerszten และคณะ^(14,16) รายงานผู้ป่วยที่มี spinal metastases ที่ได้รับการรักษาด้วย CyberKnife 500 lesions ใน 393 ราย พบว่าผู้ป่วยมีอาการปวดดีขึ้น 86% และมี tumor control rate 90% ในผู้ป่วยที่ใช้ radiosurgery เป็น primary treatment

Spinal radiosurgery ยังใช้ได้กับ benign spinal tumors (Figure 4). โดย Dodd และคณะ⁽¹⁷⁾ รายงานผู้ป่วย 51 ราย ที่มี benign extramedullary spinal tumor 55 lesions รักษาด้วย CyberKnife พบว่าที่ 2 ปี tumor control rate 100% อาการปวดลดลงดีที่สุดที่สุดในผู้ป่วย meningioma และ schwannomas นอกจากนี้ Sinclair และคณะ⁽¹⁸⁾ จาก Stanford ได้รายงานการใช้ CyberKnife ในผู้ป่วย intramedullary spinal cord AVMs พบว่า มีผู้ป่วย 21 ราย โดยให้

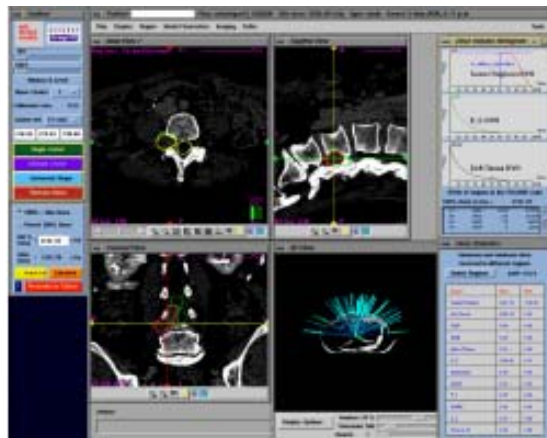


Figure 4. A radiosurgical plan for a right L4-5 neural foramina nerve sheath tumor prior to targeting with the fiducialless Xsight[®] system. The marginal prescription dose was 16 Gy in one session.

dose 15-21 Gy ใน 1-5 fractions หลังการติดตามผลการรักษาเบื้องต้น AVM มี partial obliteration 4 ราย และมี complete obliteration 3 ราย ไม่พบว่ามีผู้ป่วยมี AVM rupture หลังจากได้รับการฉายรังสี

Head and neck tumors

Nasopharyngeal cancer

Le และคณะ⁽¹⁹⁾ รายงานผู้ป่วย 45 ราย ที่เป็นมะเร็งหลังโพรงจมูก ระยะที่ 2-4 เมื่อได้รับ External beam radiation 66 Gy, conventional fraction และตามด้วย CyberKnife boost 7-15 Gy single fraction ที่ nasopharynx พบว่ามี 3 year local control 100% progression-free survival rates 71% โดยมี rate of freedom from distant metastasis 69% และ progression-free survival 71%. และเกิดผลข้างเคียงจากรังสีได้แก่ transient cranial nerve weakness 4 ราย, radiation-related retinopathy 1 ราย และ asymptomatic temporal lobe necrosis 3 ราย โดยผู้ป่วยทั้งหมดที่เกิดผลข้างเคียงมี intracranial tumor extension.

Glomus Jugulare Tumors

การรักษาโดยทั่วไปของ Glomus jugulare tumors ได้แก่ microsurgical resection, vascular embolization, conventional fractionated EBRT, หรือ ใช้ร่วมกันหลายวิธีการใช้รังสีศัลยกรรมเป็นอีกทางเลือกหนึ่งของการรักษาเนื้องอกชนิดนี้⁽²⁰⁾ แต่อย่างไรก็ตาม เนื่องจากตำแหน่งของเนื้องอกชนิดนี้มักจะอยู่ต่ำ ทำให้การใส่ stereotactic frame ทำได้ลำบาก ดังนั้น CyberKnife ซึ่งเป็น frameless radiosurgery ทำให้สามารถรักษาเนื้องอกชนิดนี้ได้มากขึ้น Lim และคณะ⁽²¹⁾ รายงานผลการรักษาผู้ป่วย 13 ราย มี 16 glomus tumors โดยใช้ CyberKnife 14-27 Gy single fraction พบว่ามี

100% rate of tumor control และไม่พบว่ามีผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการรักษา

Lung tumors

Le และคณะ⁽²²⁾ ได้รายงานการรักษาผู้ป่วย non small cell lung cancer (NSCLC) และ solitary lung metastasis โดยใช้ CyberKnife ให้ปริมาณรังสี 15-30 Gy single fraction (Figure 5) ในผู้ป่วย NSCLC พบว่ามี 1 year freedom from local-progression 91% ในผู้ป่วยที่ได้รับ dose มากกว่า 20 Gy และ 54% ในผู้ป่วยที่ได้รับ dose ≤ 20 Gy โดยในผู้ป่วย NSCLC มีอัตราการรอดชีวิตที่สูงกว่าผู้ป่วยที่มี lung metastasis โดยมี 1 year overall survival 85% และ 56% ตามลำดับ โดยจากรายงานพบว่ามีผู้ป่วยเกิด pneumothorax จากการใส่ fiducial 6 ราย มี radiation related complication ในผู้ป่วยที่ได้ dose ≥ 25 Gy ได้แก่ grade 2-3 pneumonitis 4 ราย และ pleural effusion 1 ราย และพบว่ามีผู้ป่วย 3 รายเสียชีวิต

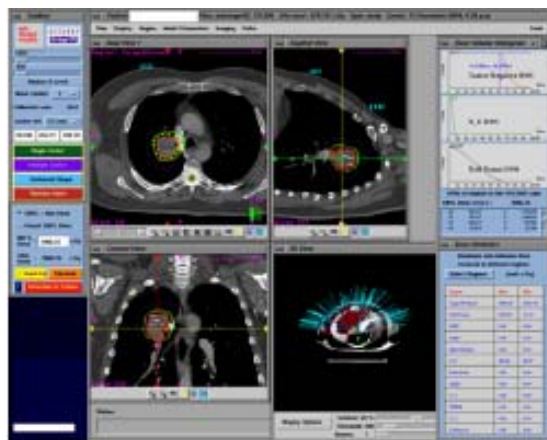


Figure 5. This radiosurgical plan was designed to ablate in a single session a squamous cell carcinoma of lung with Synchrony respiratory tracking. The marginal dose is 25 Gy as prescribed to the 69% ; the corresponding Dmax is 39 Gy.

Hepatocellular carcinoma (HCC)

and liver metastasis

Choi และคณะ⁽²³⁾ รายงานผู้ป่วย hepatocellular carcinoma 31 ราย รักษาด้วย CyberKnife โดยให้ปริมาณรังสี 30-39 Gy/3 fractions ที่ 70-85% isodose line พบว่ามี overall response rate 71.9% และมี median survival for small HCC and advanced HCC เท่ากับ 12 เดือน และ 8 เดือนตามลำดับ โดยไม่พบว่ามีผลข้างเคียงระดับรุนแรงเกิดขึ้น

Pancreatic tumors

Koong และคณะ^(24, 25) รายงาน phase I และ phase II dose escalation trial ใน locally advanced pancreatic cancer โดยใช้ CyberKnife 15-25 Gy single fraction พบว่าผู้ป่วยที่ได้รังสี 25 Gy มี 100% ของ local control โดยมี median overall survival 11 เดือน ไม่พบว่ามีผลข้างเคียงรุนแรงเกิดขึ้นและจาก phase II study โดยใช้ CyberKnife boost หลังได้ IMRT 45 Gy พบว่า ผู้ป่วย 6 ใน 16 รายมี GI toxicity grade 2 หรือมากกว่า และมี local control 100%

Prostate cancers

King และคณะ⁽²⁶⁾ ทำการศึกษาผู้ป่วย low-risk early stage CA prostate 41 ราย โดยใช้ CyberKnife 36.25 Gy/5 fractions ที่ 70-80% isodose line (Figure 6) การรายงานเบื้องต้นพบว่าไม่มีผู้ป่วยที่มี PSA failure โดย 78% มี PSA nadir ≤ 0.4 ng/ml และไม่พบว่ามีผลข้างเคียงขั้นรุนแรงเกิดขึ้นจากการรักษา

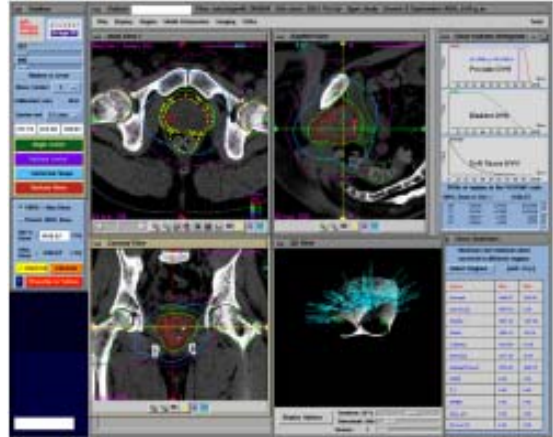


Figure 6. This radiosurgical plan was delivered to a patient with early-stage prostate adenocarcinoma. The prescription dose is 36.25 Gy at the 87% isodose line in 5 fractions.

สรุป

CyberKnife เป็นนวัตกรรมที่ผสมผสานระหว่าง image-guidance technology และ computer-controlled robotic system ให้การรักษาแบบ Frameless Whole body Radiosurgery ทั้ง single fraction และ multiple fractions ในปัจจุบันมี clinical experience เพิ่มขึ้นในการนำ CyberKnife มาใช้รักษาผู้ป่วยทั้งเนื้องอกและมะเร็งที่สมองและไขสันหลัง, เส้นเลือดในสมองผิดปกติ (AVM), Trigeminal neuralgia, มะเร็งหลังโพรงจมูก, มะเร็งปอด, มะเร็งตับ, มะเร็งต่อมลูกหมาก ฯลฯ ดังนั้น CyberKnife จึงเป็นเครื่องมือทางรังสีศัลยกรรมที่ร่างกายที่สำคัญ ที่จะเป็นทางเลือกใหม่เพื่อเพิ่มโอกาสการรักษาให้กับผู้ป่วย

References

1. Guthrie BL, Adler JR. Computer-assisted pre-operative planning, interactive surgery, and frameless stereotaxy. In: Selman W, ed. Clinical Neurosurgery, Vol.38, Baltimore: Williams & Wilkins, 1991, 112-131.
2. Adler JR, Chang SD, Murphy MJ, et al. The Cyberknife: A Frameless Robotic System for Radiosurgery. Stereotact Funct Neurosurg. 1997; 69:124-128.
3. Chang SD, Adler JR. The Robotic and Radiosurgery- The Cyberknife. Stereotact Funct Neurosurg. 2001; 76:204-2088.
4. Adler JR, Murphy MJ, Chang SD, et al. Image-guided robotic radiosurgery. Neurosurgery. 1999;44:1299-1307.
5. Yu C, Main W, Taylor D, et al. An anthropomorphic phantom study of the accuracy of Cyberknife spinal radiosurgery. Neurosurgery 2004;55(5):1138-49.
6. Chang SD, Murphy M, Geis P, et al. Clinical experience with image-guided robotic radiosurgery (the CyberKnife) in the treatment of brain and spinal cord tumors. Neurol Med Chir (Tokyo). 1998;38 :780-783.
7. Shimamoto S, Inoue T, Shiomi H, et al. Cyberknife stereotactic irradiation for metastatic brain tumors. Radiation Medicine. 2002; 20 :299-304.
8. Chang SD, Gibbs IC, Sakamoto GT, et al. Staged stereotactic irradiation for acoustic neuroma. Neurosurgery. 2005;56 :1254-61.
9. Ishihara H, Saito K, Nishizaki T, et al. CyberKnife radiosurgery for vestibular schwannoma. Minim Invasive Neurosurg. 2004; 47:290-293.
10. Mehta VK, Lee QT, Chang SD, et al. Image guided stereotactic radiosurgery for lesions in proximity to the anterior visual pathways: a preliminary report. Technol Cancer Res Treat. 2002;1:173-80.
11. Pham CJ, Chang SD, Gibbs IC, Jones P, Heilbrun MP, Adler JR. Preliminary visual field preservation after staged Cyberknife radiosurgery for perioptic lesions. Neurosurgery. 2004;54:799-812.
12. Adler JR, Gibbs IC, Puataweepong P, Change SD. Visual field preservation after multi-session CyberKnife radiosurgery for peri-optic lesions. Neurosurgery. 2008;62:733-743.
13. Adler JR, Bower R, Gupta G, et al. Nonisocentri radiosurgical rhizotomy for trigeminal neuralgia. Neurosurgery. 2009;64: A84-A90.
14. Ryu SI, Chang SD, Kim DH, et al. Image-guided hypo-fractionated stereotactic radiosurgery to spinal lesions. Neurosurgery. 2001;49 :838-46.

15. Gerszten PC, Ozhasoglu C, Burton SA, et al. Cyberknife frameless stereotactic radiosurgery for spinal lesions: clinical experience in 125 cases. *Neurosurgery*. 2004;55:89-99.
16. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, et al. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution. *Spine*. 2007;32(2):193-199.
17. Dodd RL, Ryu MR, Kamnerdsupaphon P, Gibbs IC, Chang SD, Adler JR. CyberKnife radiosurgery for benign intradural extramedullary spinal tumors. *Neurosurgery*. 2006;58(4):674-685.
18. Sinclair J, Chang SD, Gibbs IC, Adler JR. Multisession CyberKnife radiosurgery for intramedullary spinal cord arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 2006;58(6):1081-9.
19. Le QT, Tate D, Koong A, et al. Improved local control with stereotactic radiosurgical boost in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003; 56:1046-1056.
20. Kida Y, Kobayashi T, Tanaka T, et al. A new strategy for the treatment of jugular foramen tumors using radiosurgery. *No Shinkei Geka*. 1995;23:671-675.
21. Lim M, Gibbs IC, Adler JR, Chang SD. Efficacy and safety of stereotactic radiosurgery for glomus jugulare tumors. *Neurosurg Focus*. 2004;17(2):68-72.
22. Le QT, Loo BW, Ho A, et al. Results of a phase I dose escalation study using single fraction stereotactic radiotherapy for lung tumors. *J Thorac Oncol* 2006;1:802-809.
23. Choi BO, Choi IB, Jang HS, et al. Stereotactic body radiation therapy with or without transarterial chemoembolization for patients with primary hepatocellular carcinoma: preliminary analysis. *BMC cancer* 2008;8:351-359.
24. Koong AC, Le QT, Ho A, et al. Phase I study of stereotactic radiosurgery in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58:1017-1021.
25. Koong AC, Christofferson E, Le QT, et al. Phase II study to assess the efficacy of conventionally fractionated radiotherapy followed by a stereotactic radiosurgery boost in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(2):320-323.
26. King CR, Brooks JD, Gill H, Pawlicki T, Cotrutz C, Presti JC Jr. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: interim results of a prospective phase II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73(4):1043-1048.



The preliminary result
of hepatocellular carcinoma treated with
CyberKnife : A case report
ไซเบอร์ไน์ฟในผู้ป่วยมะเร็งตับ

พุดิพรรณ พัทธพิพงศ์, พ.บ.¹ มณฑนา ธนะไชย, พ.บ.¹
พรพรรณ ขงวิฑิตสถิตย, วท.ม.¹
Putipun Puataweepong, M.D.¹ Manthana Dhanachai, M.D.¹
Pornpan Yongvithisatid, M.Sc.¹

¹หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

¹Radiotherapy and oncology unit, Department of Radiology Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok
Tel 66-2-201-1140 Fax 66-2-201-1191 Email: rapptw@mahidol.ac.th

Abstract

CyberKnife is a frameless image-guided robotic system for stereotactic body radiotherapy. It can delivery the accurate and concentrated radiation beam to intracranial and extracranial targets for benign, malignancy and some non-neoplastic conditions. Since Ramathibodi hospital is the first CyberKnife center in Thailand. We report the initial result of hepatocellular carcinoma treated with CyberKnife in our hospital.

Keyword: Stereotactic body radiation therapy, Radiosurgery, CyberKnife, Hepatocellular carcinoma

บทคัดย่อ

ไซเบอร์ไน์ฟ คือเครื่องฉายรังสีศัลยกรรมทั่วร่างกาย ซึ่งสามารถให้รังสีปริมาณสูงและมีความถูกต้องแม่นยำเป็นอย่างยิ่ง โดยใช้ได้กับรอยโรคทั้งในและนอกสมอง เนื่องจากโรงพยาบาลรามาธิบดี เป็นสถาบันแรกในประเทศไทยที่ติดตั้งเครื่องไซเบอร์ไน์ฟ รายงานฉบับนี้ได้ทำการรายงานผู้ป่วยมะเร็งตับรายแรกที่ได้รับการรักษาด้วยไซเบอร์ไน์ฟ

คำหลัก: รังสีศัลยกรรมทั่วร่างกาย, ไซเบอร์ไน์ฟ, มะเร็งตับ

Introduction

At the mid-1990, neurosurgeon John Adler of Stanford University (CA, USA) developed the Cyberknife robotic radiosurgery system (Accuray Inc., Sunnyvale, CA) based on concepts of Lars Leksell's radiosurgery. The prototype device was installed at Stanford in 1994. Until 2001 American Food and Drug Administration (FDA) clearly approved of the CyberKnife for the treatment of lesions "anywhere in the body where radiation treatment is indicated." To date, more than 100 CyberKnives have been installed worldwide. In Thailand, the first CyberKnife was installed at Ramathibodi hospital in January 2009. We report the initial result of the first HCC treated with CyberKnife in Thailand

Case report : Hepatocellular carcinoma

A 73- year-old man, underlying ischemic heart disease, renal insufficiency, HT and DM. presented with abdominal discomfort in November 2008, Physical examination was significant only hepatomegaly and elevation of alpha fetoprotein, 833 ng/ml. Abdominal MRI revealed a 8.6x5.6x6.2 cm mass at right lobe liver. In accordance with these finding,

the patient was diagnosed as hepatocellular carcinoma.

Because of many underlying disease and a large tumor, it was too risky for him to do surgery. Therefore, transarterial chemoembolization (TOCE) was attempted. However, it was failed due to severe stenosis of celiac trunk. Since no any treatment option was possible. CyberKnife was discussed and done to the patient. Total dose of 4,500 cGy in 3 fractions for 3 consecutive days was given to the hepatic mass. The patient could tolerate radiation very well, no any complication was reported during 3 days of treatment. However 2 week later, the patient developed jaundice, malaise and loss of appetite. Liver function tests showed elevation of alkaline phosphatase, 561 U/l, aspartate aminotransferase, 213 U/l, alanine aminotransferase, 271 U/l, gamma glutamyl transpeptidase, 642 U/l, total bilirubin, 6.9 ng/dl, direct bilirubin 5.8 mg/dl. According to these finding, Radiation induced liver damage (RILD) was suspected. The patient was admitted for observing and supportive treatment. Finally he was discharged with the much improvement of symptoms. Abdominal MRI taken 1 and 3 month after CyberKnife revealed a significant

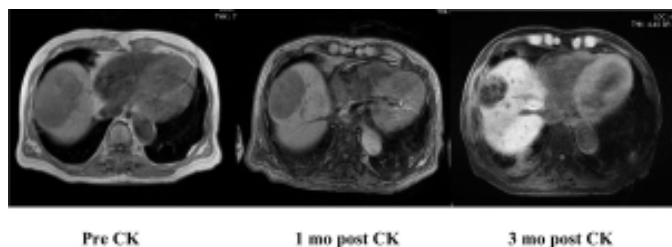


Figure 1. Abdominal MRI taken 1 and 3 months after the CyberKnife (CK) revealed a reduction in size of HCC from 8.6x6.0x6.0 cm to 7.0x4.8x4.7 cm. and 3.7x3.8x3.6 cm respectively.

reduction in size of HCC. (figure 1). At 3 month follow up, alpha fetoprotein was decreased from 833 ng/ml. to 12 ng/ml. and liver enzymes were decreased in the normal level. A Regular liver function test and imaging follow up is planned to monitor the complication and response after radiation.

Discussion

CyberKnife is a frameless image-guided robotic whole body stereotactic radiosurgery system. The system consists of a 6-MV lightweight linear accelerator, a computer controlled robotic arm, a pair X-ray imager target locating system, and a computer workstation. The compact 6-MV LINAC mounted on the robotic manipulator that can position and point the LINAC with 6 degrees of freedom, permits a much wider range of beam orientation than other conventional radiation devices⁽¹⁻³⁾. CyberKnife can be corrected to patient's position change during the real-time treatment with a accuracy of 1.1 ± 0.3 mm, with a 1.25 mm CT slice thickness⁽⁴⁻⁶⁾. It has been used to treat intracranial and extracranial lesions such as AVM, trigeminal neuralgia, tumors of the brain, spine, lung, liver, prostate and head/neck area etc⁽⁶⁻¹⁰⁾

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the fifth most common tumor. Worldwide, it is responsible for nearly a million deaths annually. To date, many centers have started using CyberKnife to treat primary or metastatic liver cancers with early encouraging results. Choi

et al⁽¹¹⁾ reported 31 HCC patients treated with CyberKnife. The overall response rate was 71.9% and the median survival for small HCC and advanced HCC was 12 months and 8 months, respectively. No patient experience grade 4 toxicity. Reports about the complication after the CyberKnife treatment in HCC are difficult to find due to its short clinical experience.

Radiation induced liver damage (RILD) also called radiation hepatitis, which is rare but serious complication in hepatic irradiation patient. It was defined as either anicteric elevation of alkaline phosphatase level at least twofold and non-malignant ascites (classic RILD)⁽¹²⁾, or elevated transaminases of at least fivefold the upper limit of normal or of pre-treatment level (Grade 3 or 4 hepatic toxicity of Common Toxicity Criteria Version 2.0 by National Cancer Institute) (non-classic RILD)⁽¹³⁾, in the absence of documented progressive disease. Our patient had jaundice and elevated alkaline phosphatase and transaminases within 2 weeks after complete radiation. It is most likely these abnormal presentations were from the direct radiation injury of liver and poor compensation of hepatic function. The factors correlated with RILD in this patient might be due to the large volume of the tumor and pre-existing liver cirrhosis. Therefore, it is essential to closely follow patients after hepatic irradiation and identify any evidence of RILD. Early detection and proper supportive care is very important for decreasing the morbidity and mortality from this serious complication.

References

1. Adler JR, Cox RS, Kaplan I, Martin DP. Stereotactic radiosurgical treatment of brain metastases. *J Neurosurg* 1992;76:444-449.
2. Guthrie BL, Adler JR. Computer-assisted preoperative planning, interactive surgery, and frameless stereotaxy. *Clin Neurosurg* 1992;38:112-131.
3. Murphy MJ, Cox RS. The accuracy of dose localization for an image-guided frameless radiosurgery system. *Med Phys* 1996;23:2043-2049.
4. Chang SD, Adler JR. Current status and optimal use of radiosurgery. *Oncology* 2001;15:209-221.
5. Chang SD, Main W, Martin DP, Gibbs IC, Heilbrun MP. An analysis of the accuracy of the CyberKnife: a robotic frameless stereotactic radiosurgical system. *Neurosurgery* 2003; 52:140-147.
6. Gerzten PC, Ozhasoglu C, Burton SA, et al. CyberKnife frameless stereotactic radiosurgery for spinal lesions : clinical experience in 125 cases. *Neurosurgery* 2004;55:89-98.
7. Sato K, Baba Y, Inoue M, Omori R. Radiation necrosis and brain edema association with CyberKnife treatment. *Acta Neurochir* 2003;86(suppl):513s-517s.
8. Degen JW, Gagnon GJ, Voyadzis JM, et al. CyberKnife stereotactic radiosurgical treatment of spinal tumors for pain control and quality of life. *J Neurosurg Spine* 2005;2:540-549.
9. Whyte RI, Crownover R, Murphy MJ, et al. Stereotactic radiosurgery for lung tumors: preliminary report of a phase I trial. *Ann thorac Surg* 2003;75:1097-1101.
10. Adler JR, Bower R, Gupta G, et al. Nonisocentric radiosurgical rhizotomy for trigeminal neuralgia. *Neurosurg* 2009;64(2 Suppl):A84-90.
11. Choi BO, Choi IB, Jang HS, et al. Stereotactic body radiation therapy with or without transarterial chemoembolization for patients with primary hepatocellular carcinoma: preliminary analysis. *BMC cancer* 2008;8:351-359.
12. Lawrence TS, Ten Haken RK, Kessler ML, et al. The use of 3-D dose volume analysis to predict radiation hepatitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:781-788.
13. Trotti A, Byhardt R, Stetz J, et al. Common toxicity Criteria: Version 2.0. An improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:13-47.





วารสารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

มะเร็งวิวัฒน์

ปีที่ 15 ฉบับพิเศษ : กรกฎาคม 2552

Vol.15 No. SUPPLEMENT : July 2009

งานประชุมวิชาการกลางปี 52

Challenges and Advances in Modern Radiotherapy

สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

วันที่ 22 สิงหาคม 2552 ณ ห้องประชุมพญาไท ชั้น 11

อาคารเฉลิมพระเกียรติ โรงพยาบาลราชวิถี กรุงเทพฯ

Journal of Thai Society of Therapeutic Radiology and Oncology

งานประชุมวิชาการกลางปี 52 "Challenges and Advances in Modern Radiotherapy"

สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

สารบัญ

หน้า

สารนายกสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย	78
คณะกรรมการบริหารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย	79
ที่ปรึกษาสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย	80
กำหนดการประชุมวิชาการ	81
บทคัดย่อการนำเสนอผลงาน Robotic Radiosurgery : From frame-based to frame-less image guidance แพทย์หญิงพุดพิพรรณ พิวทวีพงศ์	83
The preliminary result of hepatocellular carcinoma treated with CyberKnife : A case report แพทย์หญิงพุดพิพรรณ พิวทวีพงศ์	83
Patient set up using 4D moving laser and conventional simulator นางอมรวรรณ มาสิงห์คาน	84
On Board Imaging (OBI) : How Much Have We Missed The Target? Nantakan leumwananonthachai, Satjah Chaikreng, Khammook Krongyuth,	85
สถิติบุคลากร เครื่องมือและผู้ป่วยของศูนย์รังสีรักษาในประเทศไทย 2551-2552	86
"EXPERIENCE IN IMPLEMENTATION AND CLINICAL APPLICATIONS OF VOLUMETRIC INTENSITY MODULATED ARC THERAPY (VIMAT)" RICKY MING-CHUN CHAU, PH.D., MICHAEL KOON-MING KAM, F.R.C.R., SING-FAI LEUNG, M.D., KWOK-HUNG YU, F.R.C.R., KIN-YIN CHEUNG, PH.D.	88



สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย Thai Society of Therapeutic Radiology and Oncology

สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย มีความยินดีที่มีโอกาสจัดการประชุมวิชาการกลางปี ร่วมกับสมาคมนักฟิสิกส์การแพทย์ไทยและสมาคมรังสีเทคนิคแห่งประเทศไทย ซึ่งการประชุมในครั้งนี้จะมีขึ้นที่โรงพยาบาลราชวิถีในวันที่ 22 ส.ค. 52 ทางสมาคมฯ ขอเรียนเชิญรังสีรักษาแพทย์ นักฟิสิกส์การแพทย์ นักรังสีเทคนิคพยาบาลและบุคลากรทางการแพทย์เข้าร่วมการประชุม เพื่อแลกเปลี่ยนความรู้และประสบการณ์ทางด้านรังสีรักษา

ทางฝ่ายวิชาการของสมาคมฯได้เรียนเชิญวิทยากรทั้งจากต่างประเทศและในประเทศมาให้ความรู้กับทุกท่าน สมาคมฯ หวังเป็นอย่างยิ่งว่าจะทำให้เกิดความก้าวหน้าในวิชาชีพรังสีรักษา อันจะเป็นประโยชน์สูงสุดในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็ง

ขอขอบคุณคณะกรรมการสมาคมฯ และอาจารย์ที่ปรึกษาทุกท่านที่ร่วมดำเนินการจัดงาน เพื่อความสำเร็จของการประชุมวิชาการในครั้งนี้

(รศ.พ.อ.นพ. ประมุข พรหมรัตน์พงศ์)

นายกสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย Thai Society of Therapeutic Radiology and Oncology



คณะกรรมการสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย ปี 2551-2553

รองศาสตราจารย์พันเอก(พิเศษ)นายแพทย์ประมุข พรหมรัตน์พงศ์	นายกสมาคม
รองศาสตราจารย์นายแพทย์ ประเสริฐ เลิศสงวนสินชัย	อุปนายก
พันเอกนายแพทย์ ชนวิธน์ เทศะวิบูล	เลขาธิการ
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ชลเกียรติ ขอบประเสริฐ	รองเลขาธิการ
รองศาสตราจารย์นายแพทย์ เต็มศักดิ์ พึ่งรัศมี	ประธานฝ่ายวิชาการ
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง กาญจนา โชติเลอศักดิ์	รองประธานฝ่ายวิชาการ 1
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง อิมใจ ชิตาพนารักษ์	รองประธานฝ่ายวิชาการ 2
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง นันทน์ สุนทรพงศ์	ประธานฝ่ายวิจัย
นาวาอากาศโทนายแพทย์ วัชรวิธ มະลิกุล	ปฏิบัติ
นายแพทย์ ธนุตม์ ก้วยเจริญพานิชก์	ผู้ช่วยปฏิบัติ
ว่าที่ร้อยตรีนายแพทย์ ปิยะ ประทีปะเสน	เหรัญญิก
ศาสตราจารย์นายแพทย์ ไพรัช เทพมงคล	คณะกรรมการกลาง
ศาสตราจารย์แพทย์หญิง ลักษณะ โพชนุกูล	คณะกรรมการกลาง
ศาสตราจารย์แพทย์หญิง วิมล สุขธมยา	คณะกรรมการกลาง
แพทย์หญิง สายพิน ตั้งศรีขันธ์	คณะกรรมการกลาง
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ นพดล อัสวเมธา	คณะกรรมการกลาง
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ศรีชัย ครุสันธิ์	คณะกรรมการกลาง
นายแพทย์ ศักดิ์พิศิษฎ์ นวสิริ	คณะกรรมการกลาง
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง สมใจ แดงประเสริฐ	คณะกรรมการกลาง
นายแพทย์ สมคิด เพ็ญพัชรกุล	คณะกรรมการกลาง
แพทย์หญิง ธนาทิพย์ ตันติวัฒน์	คณะกรรมการกลาง
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ชวลิต เลิศบุษยานุกูล	คณะกรรมการกลาง
นายแพทย์ ธนเดช สิ้นธุเสก	คณะกรรมการกลาง



ที่ปรึกษาสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทยปี 2551-2553

ศาสตราจารย์กิตติคุณ แพทย์หญิง พิศมัย	อร่ามศรี
ศาสตราจารย์คลินิกเกียรติคุณแพทย์หญิง สายสงวน	อุณหนันท์
นายแพทย์ สิริศักดิ์	ภูริพัฒน์
ศาสตราจารย์นายแพทย์ กวี	ทั้งสุบุตร
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ภิญโญ	กำภู ณ อยุธยา
รองศาสตราจารย์นายแพทย์ วิสุทธิ์	วุฒิพฤกษ์
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง สุรีย์	ฐิตะฐาน
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง ประภัสสร	รัชตะปิติ
นายแพทย์ พิศิษฐ์	ศิริสุข
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ อนันต์	โทณสิน
ศาสตราจารย์เกียรติคุณแพทย์หญิง พวงทอง	ไกรพิบูลย์
พลอากาศตรีนายแพทย์ เอกชัย	วิเศษศิริ
รองศาสตราจารย์นายแพทย์ วิชาญ	หลอวิทยา
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง สุพัตรา	แสงรุจิ
รองศาสตราจารย์พลตรีหญิงแพทย์หญิง พรศรี	คิดชอบ
นายแพทย์ ยงยุทธ	คงธนารัตน์
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ไรจน์รุ่ง	สุวรรณสุทธิ

กำหนดการ งานประชุมวิชาการกลางปี 52 "Challenges and Advances in Modern Radiotherapy"

สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย ประจำปี 2552
ระหว่างวันที่ 22 สิงหาคม 2552 ณ ห้องประชุมพญโก ชั้น 11 อาคารเฉลิมพระเกียรติ โรงพยาบาลราชวิถี กรุงเทพฯ

- 8.30-9.00 น. Breakfast
- 9.00-9.15 น. เปิดประชุมโดย
นายกสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย
นายกสมาคมนักฟิสิกส์การแพทย์ไทย
นายกสมาคมรังสีเทคนิคแห่งประเทศไทย
- 9.15-10.45 น. "Experience in implementation and clinical applications of Volumetric Intensity Modulated Arc Therapy (VIMAT)"
โดย Ricky M.C. Chau
Department of Clinical Oncology, Prince of Wales Hospital, Hong Kong
- 10.45-10.55 น. Coffee Break
- 10.55-11.55 น. Robotic Radiosurgery :
From frame based to frameless image guidance
โดย อ.พญ.พุ่มพรรณ พัวทวีพงศ์
อ.พรพรรณ ยงวิฑิตสถิต
อ.ประเสริฐ อัสวประเทืองกุล
สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลรามาริบัติ
- 11.55-12.40 น. ความร่วมมือระหว่างสำนักงานพลังงานปรมาณูเพื่อสันติกับ
สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย
โดย ศ.พญ.ลักษณา โพชนุกุล,
อ.ชนวัธน์ เทศะวิบูล
อ. ประไพพิศ สุปรารภ
อ.ดร. อุษา กัลลประวิทย์

- 12.40-13.40 น. Lunch
- 13.40-14.40 น. On Board Imaging (OBI) :
 How much have we missed the target?
 โดย อ.นพ. พิทยา ด้านกุลชัย
 อ. สัจจา ใจครอง
 อ. คำมุก ครองยุทธ
 สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลศิริราช
- 14.40-15.10 น. "Patient set up using 4D moving laser and conventional simulator"
 อ.อมรรณ นาสิงห์คาน
 สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- 15.10-15.40 น. Coffee break และปิดการประชุม

Robotic Radiosurgery : From frame-based to frame-less image guidance

แพทย์หญิงพุดิพรรณ พัทธวิพงศ์, อาจารย์พวงเพ็ญ ตั้งบุญดวงจิต
อาจารย์ประเสริฐ อัสวประเทืองกุล
หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา
ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

Abstract

Stereotactic radiosurgery is a non-invasive procedure that utilizes precisely targeted radiation as an ablative surgical tool. Conventional radiosurgery devices, such as the Gamma Knife and X-Knife, rely upon skeletally attached stereotactic frames to immobilize the patient and precisely determine the 3D spatial position of a tumor. A relatively new instrument, the Robotic Radiosurgery also called CyberKnife (Accuray, Inc., Sunnyvale, CA), makes it possible to administer radiosurgery without a frame. The CyberKnife localizes clinical targets using a very accurate image-to-image correlation algorithm, and precisely cross-fires high-energy radiation from a lightweight linear accelerator by means of a highly manipulable robotic arm. CyberKnife radiosurgery is an effective alternative to conventional surgery or radiation therapy for a range of tumors and some non-neoplastic disorders.

The preliminary result of hepatocellular carcinoma treated with CyberKnife : A case report

พุดิพรรณ พัทธวิพงศ์, พ.บ.¹ มณฑนา ธนะไชย, พ.บ.¹ พรพรรณ ยงวิจิตสถิตย์, วท.ม.¹
Putipun Puataweepong, M.D.¹ Manthana Dhanachai, M.D.¹ Pornpan Yongvithisatid, M.Sc.¹

หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

Abstract

CyberKnife is a frameless image-guided robotic system for stereotactic body radiotherapy. It can delivery the accurate and concentrated radiation beam to intracranial and extracranial targets for benign, malignancy and some non-neoplastic conditions. Since Ramathibodi hospital is the first CyberKnife center in Thailand. We report the initial result of hepatocellular carcinoma treated with CyberKnife in our hospital.

Keyword: Stereotactic body radiation therapy, Radiosurgery, CyberKnife, Hepatocellular carcinoma

บทคัดย่อ

ไซเบอร์ไKnife คือเครื่องฉายรังสีศัลยกรรมทั่วร่างกาย ซึ่งสามารถให้รังสีปริมาณสูงและมีความถูกต้องแม่นยำเป็นอย่างยิ่ง โดยไซเบอร์ไKnife รวบรวมรังสีจากหลายทิศทางในและนอกสมอง เนื่องจากโรงพยาบาลรามาธิบดี เป็นสถาบันแรกในประเทศไทยที่ติดตั้งเครื่องไซเบอร์ไKnife รายงานฉบับนี้ได้ทำการรายงานผู้ป่วยมะเร็งตับรายแรกที่ได้รับการรักษาด้วยไซเบอร์ไKnife

คำหลัก: รังสีศัลยกรรมทั่วร่างกาย, ไซเบอร์ไKnife, มะเร็งตับ

Patient set up using 4D moving laser and conventional simulator

อาจารย์อมรรณ นาสิงห์คาน
สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

บทคัดย่อ

ปัจจุบันได้มีเทคโนโลยีในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งด้วยเทคนิคแบบใหม่ๆ เกิดขึ้นทำให้สามารถให้ปริมาณรังสีจำกัดภายในขอบเขตของก้อนมะเร็งหลักเลี่ยงอวัยวะสำคัญ แต่สิ่งจำเป็นสำหรับการฉายรังสีผู้ป่วย คือ การจำลองการฉายรังสี (การจัดท่าผู้ป่วย) และการขีดเส้นแสดงขอบเขตลำรังสีบนตัวผู้ป่วย รวมถึงการทำอุปกรณ์ยึดตรึงให้เหมาะสมในการขีดเส้นแสดงขอบเขตลำรังสีของผู้ป่วยสาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มี 2 เทคนิค คือ การใช้ Moving Laser ซึ่งต่อเชื่อมรับสัญญาณได้จาก Eclipse Treatment planning และ CT Simulator เทคนิคอีกแบบหนึ่ง คือ การใช้

เครื่องจำลองการฉายรังสี ซึ่งต่อเชื่อมรับสัญญาณได้จาก Eclipse Treatment Planning เช่นกัน โดยการใช้ Moving Laser มีความสะดวกรวดเร็วในการขีดเส้น ขอบเขตลำรังสี แต่อาจจะมีพลาดเคลื่อนส่วน การขีดเส้นจากเครื่องจำลองการฉายรังสีทำให้แพทย์ สามารถตรวจสอบจุด Isocenter และขอบเขตของตำแหน่งลำรังสีจากภาพ x-ray โดยการเปรียบเทียบ จากภาพ DRR ได้อย่างถูกต้องแม่นยำมากกว่า ดังนั้นในการนำเสนอครั้งนี้จะแสดงข้อมูลผู้ป่วยที่ได้ทำการขีดเส้นแสดงขอบเขตลำรังสีทั้งสองเทคนิค เพื่อดูความสอดคล้องหรือต่างกันของทั้งสองเทคนิคนี้

On Board Imaging (OBI): How Much Have We Missed The Target?

Nantakan Jeumwananonthachai, Satjah Chaikreng,

Khammook Krongyuth,

Division of Radiation Oncology, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol university

Knowing where exact position of the target volume during treatment is the challenge in the field of radiation therapy. This issue has become more important with modern radiation therapy delivery techniques like intensity modulated radiation therapy (IMRT), healthy tissue is spared by using tight margins around the tumor. These tight margins leave very small room for patient setup errors. The use of an imaging modality in the treatment room as a way to localize the tumor for patient set up is generally known as "Image Guided Radiation Therapy" or IGRT. The IGRT comprises all techniques enabling checking and correction of patients position directly before or during an irradiation session.

This presentation deals with a form of IGRT using a traditional linear accelerator equipped with kV imaging devices called as On Board Imaging (OBI) currently in use at Siriraj Hospital to decrease the geographical misses. Using this kilovoltage (kV) imaging unit allows matching of kV images to planning digitally reconstructed radiographs (DRRs). And OBI also allows reconstruction of volumetric kilovoltage cone-beam computed tomography (kV-CBCT) for tumor volume data and detailed anatomical information. CBCT is one of the more promising ways of bringing image guidance

for 3D patient positioning. This article presents the steps followed in order to clinically implement this system, as well as some of the quality assurance tests suggested by the manufacturer and some tests developed in house. We describe the clinical introduction of such a system in our hospital and a number of image guided protocols we have been developing since April 2009. Patients were positioned by the radiation therapy technologists ; orthogonal images were then obtained with the OBI unit. We quantified and evaluated the significance of calculated deviation from the intended isocenter. Couch shifts were made, aligning bony anatomy or implanted gold markers to the initial DRRs or simulation images. Then the 3D CBCT images were acquired, it allows for the use of volumetric online imaging to account for setup variation and organ motion by providing multiple anatomical views of the patient during the full course of RT treatment.

Currently, we are routinely applying bony anatomy based protocols for all patients treated on one of our treatment machines equipped with OBI, and soft-tissue based corrective strategies for selected cases, such as prostate, head and neck, and lung patients.

สถิติบุคลากร เครื่องมือ และผู้ป่วยของศูนย์รังสีรักษาในประเทศไทย 2551-2552

นพ. ทศน์พงศ์ ร่ายยว
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ กทม.

นพ. พิทยา ด้านกุลชัย
โรงพยาบาลศิริราช กทม.

นพ. ธิติ สว่างศิลป์
โรงพยาบาลรามาริบัติ กทม.

นพ. เอกสิทธิ์ ธาราวิจิตรกุล
โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนครเชียงใหม่ เชียงใหม่

นพ. เต็มศักดิ์ พึ่งรัศมี
โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ สงขลา

พญ. จันทรศรี สุภอดิเรก
โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ขอนแก่น

พญ. ศรินทิพย์ ทรงวุฒิวิชัย
โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า กทม.

นพ. วัชรวิทย์ มะลิกุล
โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กทม.

ภารณี สหัชเชษฐากุล
โรงพยาบาลราชวิถี กทม.

พญ. วิฑิตาธิ์ สุวรรณาลัย
โรงพยาบาลอุดรดิติต อุดรดิติต

พญ. ชลศณีย์ คล้ายทอง
ศูนย์มหาวิทยาลัยรังกรณ ปทุมธานี

พญ. ศติกาญจน์ จำจด
ศูนย์วิจัยศึกษาและบำบัดโรคมะเร็งจุฬารณ กทม.

ชัยรัตน์ เต็มหลักทรัพย์
สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กทม.

สังคม สร้างไธสง
ศูนย์มะเร็งชลบุรี ชลบุรี

นพ. สมคิด เพ็ญพัณกุล
ศูนย์มะเร็งอุดรธานี อุดรธานี

ศิริวัฒน์ นนทชาติ
ศูนย์มะเร็งอุบลราชธานี อุบลราชธานี

พญ. ตรุณี ทองหวัน
ศูนย์มะเร็งสุราษฎร์ธานี สุราษฎร์ธานี

พญ. ทศน์วรรณ อาษากิจ
ศูนย์มะเร็งลำปาง ลำปาง

นพ. จิรศักดิ์ สุชาบูรณ์
ศูนย์มะเร็งลพบุรี ลพบุรี

กฤติยา จันทรวาณิชกุล
โรงพยาบาลวัฒโนสถ
(โรงพยาบาลกรุงเทพ) กทม.

นพ. ชนวัฒน์ เทศะวิบูล
สถานพยาบาลศูนย์มะเร็งกรุงเทพ กทม.

"EXPERIENCE IN IMPLEMENTATION AND CLINICAL APPLICATIONS OF VOLUMETRIC INTENSITY MODULATED ARC THERAPY (VIMAT)"

RICKY MING-CHUN CHAU, PH.D., MICHAEL KOON-MING KAM, F.R.C.R.,
SING-FAI LEUNG, M.D., KWOK-HUNG YU, F.R.C.R., AND
KIN-YIN CHEUNG, PH.D.

Department of Clinical Oncology, Prince of Wales Hospital, Hong Kong, SAR, China

Introduction

RapidArc (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) is a novel aperture-based algorithm for treatment planning, where intensity-modulated dose distributions can be delivered during a single arc of 360 degree rotation of the gantry. The planning algorithm [1] uses progressive sampling optimization by simultaneously changing the shape of the multileaf collimator (MLC) aperture, output dose rate, and rotation speed of the gantry. RapidArc (RA) achieves several objectives: (1) irradiation of the entire target volume in a single rotation with a highly conformal dose distribution, (2) time efficiency to increase the clinical throughput and patient's comfort during treatment, (3) reduction of treatment machine unit (MU) and less integral dose to body. Since conventional fixed fields Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) has been widely used in clinical application for various carcinomas, there are excellent reviews and publications for treatment outcome and major toxicity pattern. Therefore, IMRT was used as a benchmark in evaluation the performance of this novel treatment technique. Among various cancers, head and neck is an ideal cancer for assessment of its conformal-adequate dose coverage in multiple targets and its achievement in sparing of organs-at-risk (OARs).

Implementation of RapidArc treatment planning

RapidArc (RA) was first installed in our Eclipse treatment planning system in version 8.5 platform in November 09. Since dose calculation can only be performed with Anisotropic Analytical Algorithm (AAA) algorithm after optimization, commissioning of AAA dose calculation algorithm has to be performed before the implementation of the RA. The optimization algorithm of RA in this version did not allow for simultaneous optimization of two arcs. Therefore, all the investigation studies [2-4] were planned with single arc RA (RA1).

Our center aims to use RA to treat head and neck cases and therefore, nasopharynx, hypopharynx and thyroid carcinomas patients that previous treated with IMRT were selected for the investigation. Same dose constraints parameters used in IMRT plan were applied to RA1 plan during optimization. Quantitative evaluation of plans between RA1 and IMRT was performed by means of Dose-Volume-Histogram (DVH) and dose distribution in axial, coronal

and sagittal plans. The result showed although both plans met the clinical acceptance criteria in terms of target coverage (>95% target volume received prescribed dose and <20% volume received 110% of prescribed dose), greater dose inhomogeneity within the Planning Target Volumes (PTVs) was found in RA1 plan (4 Gy higher than the prescribed dose) when compared with the IMRT plans (2 Gy higher than the prescribed dose). It is difficult to reduce the dose inhomogeneity within the targets by adjusting the dose constraints in RA1 optimization. It also found that dose to critical organs such as spinal cord and brainstem was higher in RA1 plan although the dose limits were not exceeded. As a result, IMRT plan was far better than RA1 plan and oncologists were reluctant to switch to RA technique.

Furthermore, there is no option for planners to continue their optimization from the previous result. If RA1 plan cannot meet the acceptance criteria, planner has to start over again from step one. The modified dose constraints from previous optimization may disturb the optimizer and the result may be worse than the previous optimization. Consequently, many trials have to be made and the planning time is much longer. With this version of RA, it is difficult to obtain a plan with the result that comparable to that of IMRT plan for any head and neck cases.

An improved version of RA was commercial available and installed in our center in May 09. This revised version of RA was performed in Eclipse treatment planning version 8.6 platform and dose calculation has to be performed in AAA algorithm version 8.6.15. Option for selection of optimization from the previous result is included also in the new version and other extra features such as exclude structures that are not use in optimization were also added. With this version, highly conformal dose distribution can now be delivered in either a single arc RA1 or multiple arcs (RAn) of maximum total arc length <1000 degrees when field size is 15x15cm². Various studies [5-6] have been performed using this new version and the result was promising.

Methods and materials

Several cancers sites of head and neck patients were selected for the evaluation of the new version of RA and they are (1) edpendymoma, (2) tonsil, (3) larynx, (4) ethmoid, (5) hypopharynx, (6) nasopharynx and (7) thyroid. Each patient was first planned with fixed (6 to 7 fixed fields) IMRT plan and obtained the best optimal plan with maximal target coverage and minimal organs-at-risk (OARs) dose. These results in terms of DVHs and dose distribution became the reference benchmark for RA2 plan. Same set of dose constraints for IMRT plan was used as the kick-off dose constraints in RA2 optimization. Adjustment of the dose constraints for the target and critical organs is often required during RA2 optimization in order to obtain a result that comparable to IMRT plan. Moreover, optimization time, dose calculation time, number of MU given and treatment delivery time were recorded and compared between two plans.

Results

Figures 1-7 show the differences in DVHs and dose distribution between RA2 plans and IMRT plans of the following cancer sites (1) edpendymoma, (2) tonsil, (3) larynx, (4) ethmoid,(5) hypopharynx, (6) nasopharynx and (7) thyroid, respectively. In order to be able to distinguish each individual DVH corresponding to which structure between RA2 plan and IMRT plan when all DVHs were plotted together on one figure, targets and OARs of most concern were selected and plotted. Only one set of axial, coronal and sagittal plans with visual difference in dose distribution between two plans were chosen and shown in figures. The difference in optimized time, treatment time and number of MU given between RA2 plans and IMRT plans were summarized in Table 1.

TABLE 1: Comparison of the optimized time, treatment time and number of MU given between RA2 plans and IMRT plans.

Tumor sites	Technique	Optim.time(min)	MU	Txt. time(min)	No. of fields
Brain	IMRT	7	963	5.5	Co-planar 6F
	RA2	40	338	3	ARC1: 170-190 ccw
	IMRT/RA2	0.2	2.8	1.8	ARC2: 190-170 cw
Ethmoid	IMRT	5	958	5.5	Co-planar 6F
	RA2	18	342	1.5	ARC1: 35-270 ccw
	IMRT/RA2	0.3	2.8	3.7	ARC2: 270-35 cw
Hypopharynx	IMRT	10	2120	15	Co-planar 7F
	RA2	52.5	547	3	ARC1: 170-190 ccw
	IMRT/RA2	0.2	3.9	4.0	ARC2: 190-170 cw
Tonsil	IMRT	10	1867	12	Co-planar 7F
	RA2	51.3	661	3	ARC1: 170-190 ccw
	IMRT/RA2	0.2	2.8	3.7	ARC2: 190-170 cw
Larynx	IMRT	10	1738	15	Co-planar 7F
	RA2	44	620	3	ARC1: 170-190 ccw
	IMRT/RA2	0.2	2.8	3.7	ARC2: 190-170 cw
Thyroid	IMRT	10	1202	15	Co-planar 7F
	RA2	40	417	2.1	ARC1: 170-190 ccw
	IMRT/RA2	0.3	2.9	5.0	ARC2: 190-170 cw
NPC	IMRT	11	2027	14	Co-planar 7F
	RA2	48	681	3	ARC1: 170-190 ccw
	IMRT/RA2	0.2	3.0	3.9	ARC2: 190-170 cw
	Range	0. 2- 0.3	2.2 - 3.9	1.8 - 5.0	

Discussions

A. Planning procedure

Setting up a standard IMRT plan is much easier than a RA2 plan. Once a template consists of seven fixed fields loaded from the plan library, isocenter is determined based on a simple protocol and then optimization can be started right away. The collimators sizes will be adjusted automatically during optimization in order to allow maximum dose coverage of the target volume. But for a RA2 plan, the setting of the isocenter co-ordinates is more complicate than IMRT plan. There is no simple protocol but trial-an-error method. The isocenter of a single arc is usually located at the center of the tumor. But for double arcs, the setting of isocenter depends on the extension of the tumor in lateral direction and the limitation of the physical length of the MLC. It is recommended not to set the opening of MLC exceeding a length of 20cm for this will reduce the power and efficiency in modulation of the dose intensity during optimization due to the physical limitation in length of the MLC. In order to keep the tumor inside the opening of the field most of the time during gantry rotation, sometime it required isocenter to be off-set from the center of the tumor in RA2 plan. Therefore, skill and experience are required in determining the isocenter and collimators sizes in setting up a RA2 plan.

RA2 consisting of two coplanar arcs were optimized simultaneously but rotated in opposite rotation (clock- and counter clock-wise). The application of two coplanar arcs aims to increase the modulation factor during optimization. Since each individual arc is limited to a sequence of maximum 177 control points, the application of two independent arcs, simultaneously optimized, could allow the optimizer to achieve higher target homogeneity and lower doses to OARs, but at a cost of doubling the optimization time as well as the treatment time. But the number of MU given is independent from the number of arc. In RA optimization, progressive sampling optimizer was used and the optimization has to go through 5 levels in order to complete the optimization process. The time to go through 5 levels varies in a range of 18-52.5 minutes, which depends on the arc angle and the complexity of the plan. For IMRT plan, the optimization time is in the range of 5-11 minutes, which is 20% to 30% of that of the RA2 plan. Therefore, the optimization time required for RA plan is significantly longer than the IMRT plan. But this would not affect the throughput of the treatment machine.

B. Dosimetric comparison

For RA1 plans, both dose inhomogeneity of the targets and sparing of the critical organs were inferior to RA2 plans and IMRT plans in most of the head and neck cases. Therefore, it is not recommended to use a single arc technique to treat these cases although the treatment time is the least among three techniques. The dose homogeneity of targets in IMRT plans is

slightly better than RA2 plans in most cases. Great effort has to be made during optimization to reduce the dose inhomogeneity in targets for RA plans in order to obtain a comparable result with the IMRT plans. When performing on-line adjustment of the dose constraints, the responsiveness in changing the shape of DVHs is worse in RA2 optimization. The cold spots of the PTV in RA2 plans were found in the regions of 1) peripheral of PTV near the surface of the body, 2) first two slices of PTV in the superior region, and 3) last two slices of PTV in the inferior region. To improve dose coverage in these cold regions, additional structures were needed to be added to represent these cold regions and attention have also to be made in contouring PTV such that there is enough build up tissues below the body outline.

In all the studied cases, the dose limits of all the critical organs were not exceeded in both the RA2 plans and IMRT plans. However, the means dose to spinal cord is significantly higher in the RA2 plans. Our experience told us that not matter how hard you tried, it is difficult to reduce spinal cord dose to the same dose level as that of the IMRT plans for hypopharynx and nasopharynx cancers. It is also found that the DVHs of the brainstem in RA2 and IMRT plans were cross over one another. The low dose region of the brainstem in RA2 plan was lower than IMRT plan but vice versa in the high dose region of the DVH.

C. Quality assurance

RA quality assurance (QA) program is an extension of IMRT QA program and will test and ensure the reliability of the delivery capabilities that are incremental to those of the IMRT. Ling [7] recommended three important elements that must included in the RA QA program which are checking the accuracy of the dynamic MLC position, precise dose-rate control during gantry rotation, and accurate control of gantry speed. The pre-treatment QA procedure for RA plan in our center is similar to that of the IMRT plan. Absolute point dose measurement and relative dose map measurement were performed for each patient before treatment. The acceptance criteria for absolute point dose measurement is <3% discrepancy between the measured dose and planned dose. For the relative dose map measurement, the acceptance criteria allows 3% discrepancy of the isodose line in the uniform region and 3mm discrepancy in high dose gradient region.

Conclusions

There is a significant improvement in dose homogeneities inside targets and sparing of critical organs in the revised version of RapidArc. In combining with the short delivery time and smaller number of MU, RA becomes more attractive and promising in treatment for head and neck cancers.

FIGURE 1: Comparison of the DVHs and dose distribution in axial, coronal and sagittal plans between RA2 plans and IMRT plans for edpendymoma cancer.

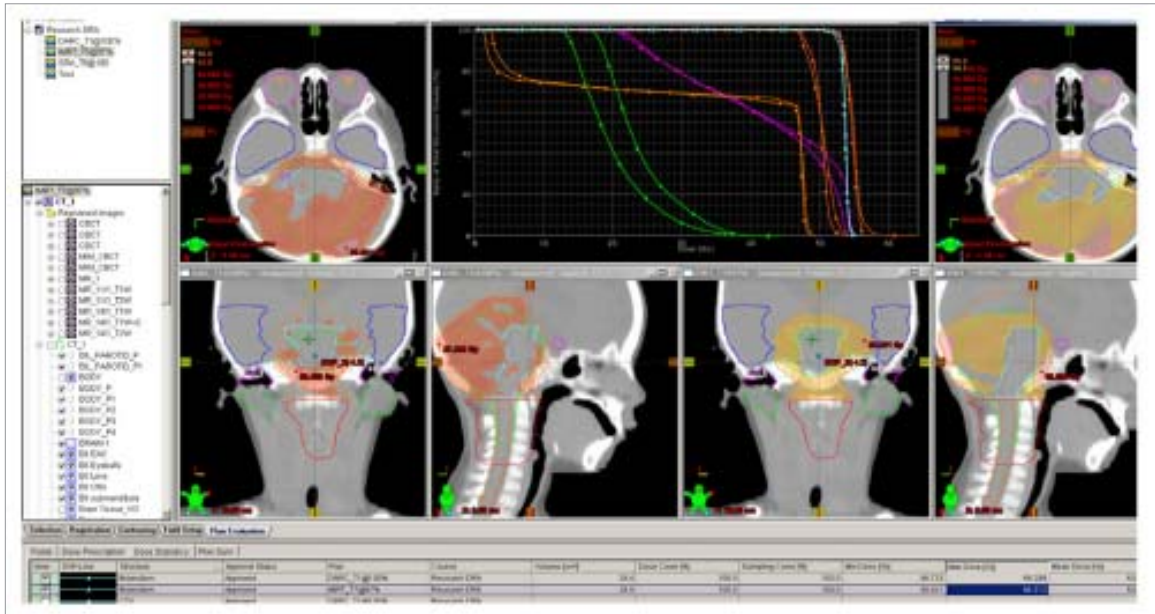


FIGURE 2: Comparison of the DVHs and dose distribution in axial, coronal and sagittal plans between RA2 plans and IMRT plans for tonsil cancer.

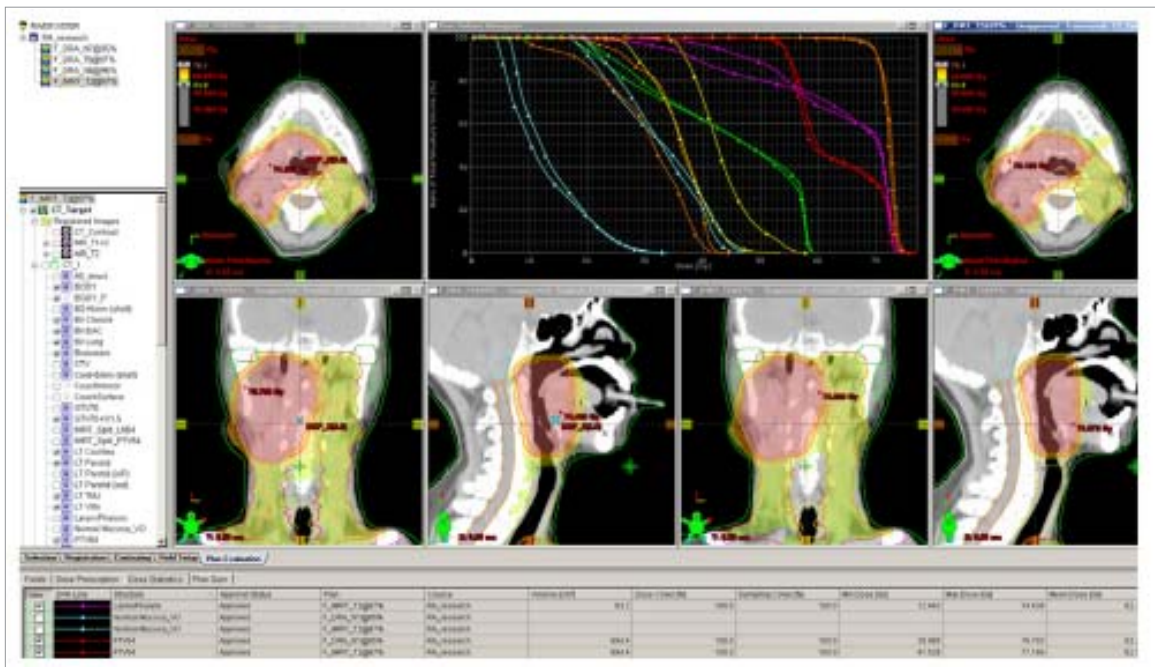


FIGURE 3: Comparison of the DVHs and dose distribution in axial, coronal and sagittal plans between RA2 plans and IMRT plans for larynx cancer.

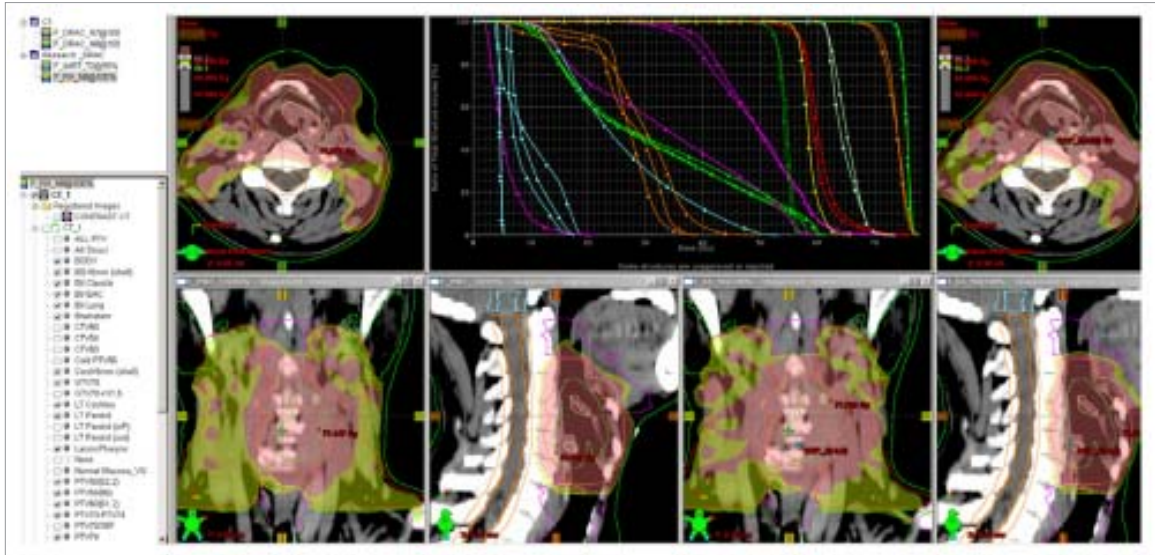


FIGURE 4: Comparison of the DVHs and dose distribution in axial, coronal and sagittal plans between RA2 plans and IMRT plans for ethmoid cancer.

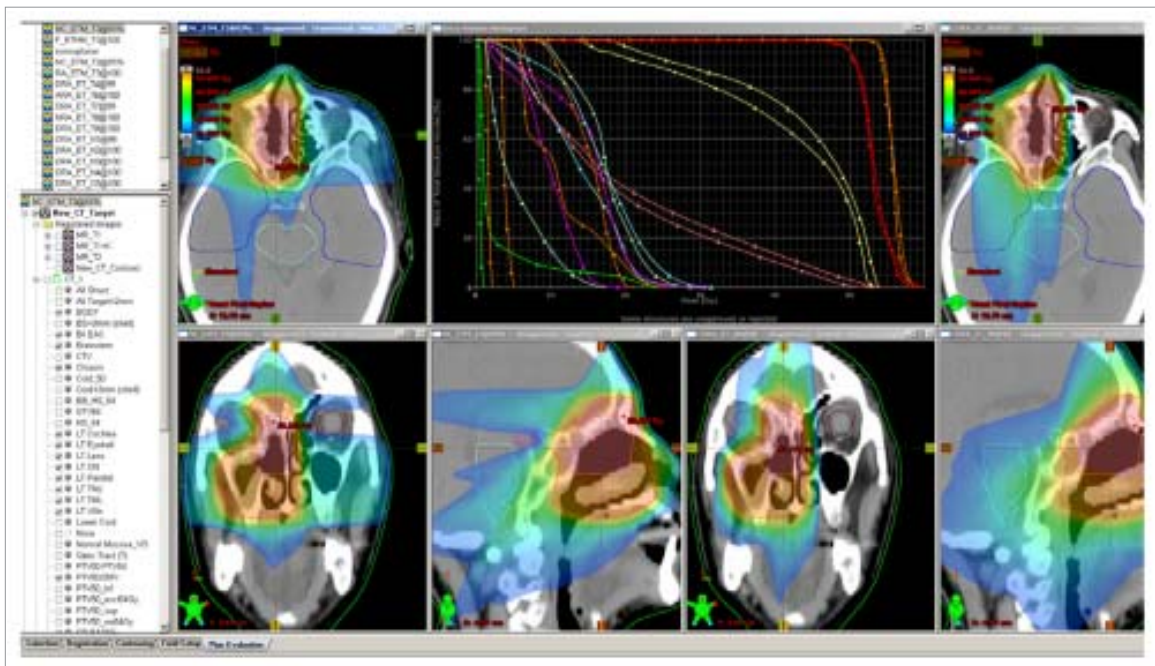


FIGURE 5: Comparison of the DVHs and dose distribution in axial, coronal and sagittal plans between RA2 plans and IMRT plans for hypopharynx cancer.

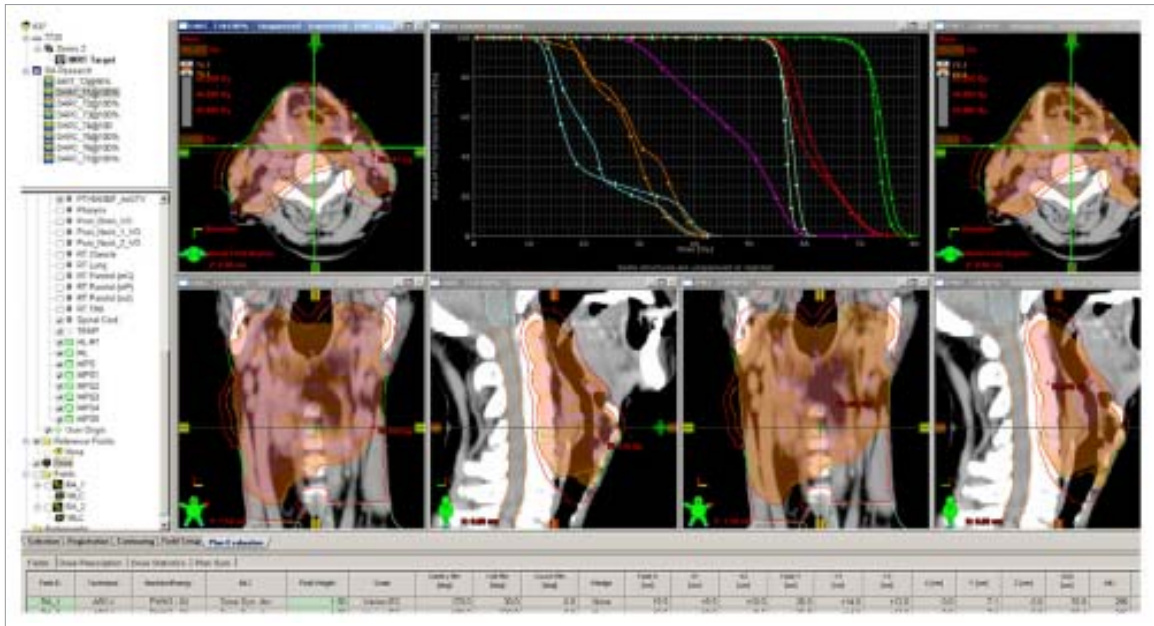


FIGURE 6: Comparison of the DVHs and dose distribution in axial, coronal and sagittal plans between RA2 plans and IMRT plans for nasopharynx cancer.

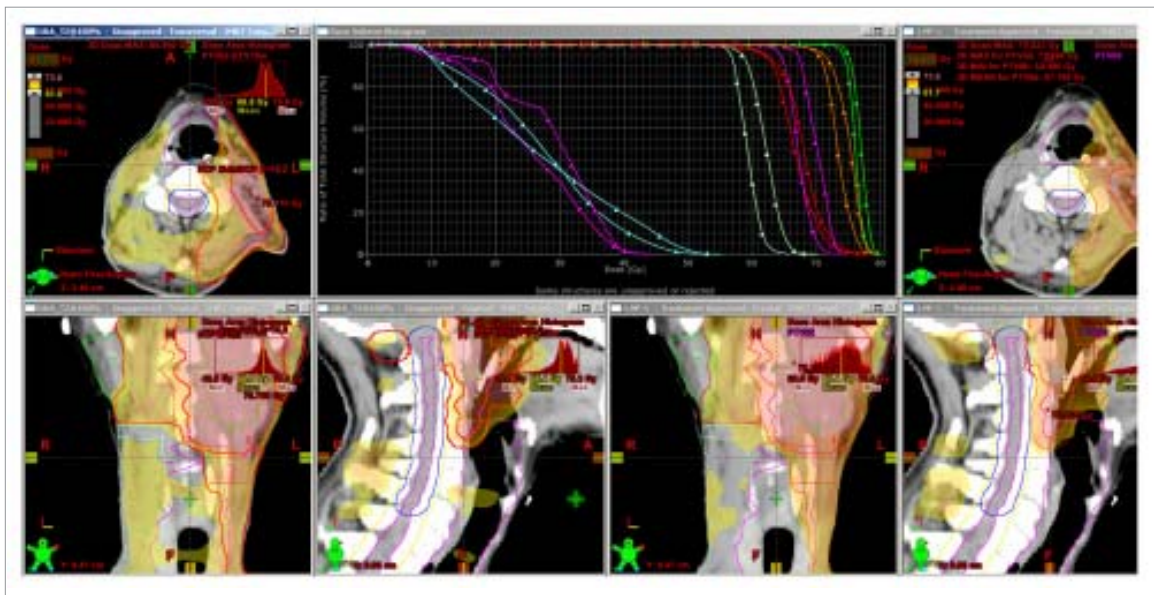
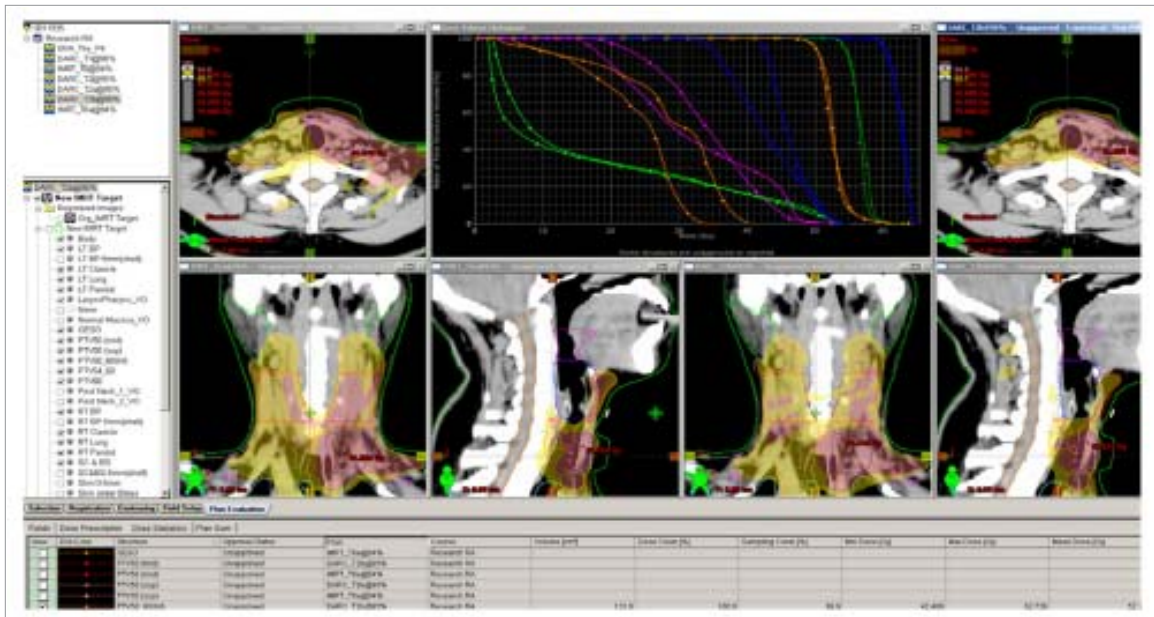


FIGURE 7: Comparison of the DVHs and dose distribution in axial, coronal and sagittal plans between RA2 plans and IMRT plans for thyroid cancer.



References

1. KARL OTTO, "VOLUMETRIC MODULATED ARC THERAPY: IMRT IN A SINGLE GANTRY ARC", MED. PHYS. VOLUME 35, ISSUE 1, PP. 310-317 (JANUARY 2008)
2. FRANK J. LAGERWAARD, M.D., PH.D., OTTO W. M., ET AL, "VOLUMETRIC MODULATED ARC RADIOTHERAPY FOR VESTIBULAR SCHWANNOMAS", INT. J. RADIATION ONCOLOGY BIOL. PHYS., VOL. 74, NO. 2, PP. 610-615, 2009
3. ANTONELLA FOGLIATA, ALESSANDRO CLIVIO, ET AL, "INTENSITY MODULATION WITH PHOTONS FOR BENIGN INTRACRANIAL TUMOURS: A PLANNING COMPARISON OF VOLUMETRIC SINGLE ARC, HELICAL ARC AND FIXED GANTRY TECHNIQUES", RADIOLOGY 232 (2009) 254-262
4. WILKO F. A. R. VERBAKEL, PH.D., ET AL, "VOLUMETRIC INTENSITY-MODULATED ARC THERAPY VS. CONVENTIONAL IMRT IN HEAD-AND-NECK CANCER: A COMPARATIVE PLANNING AND DOSIMETRIC STUDY", INT. J. RADIATION ONCOLOGY BIOL. PHYS., VOL. 74, NO. 1, PP. 252-259, 2009
5. EUGENIO VANETTI, ALESSANDRO CLIVIO, ET AL, "VOLUMETRIC MODULATED ARC RADIOTHERAPY FOR CARCINOMAS OF THE ORO-PHARYNX, HYPO-PHARYNX AND LARYNX: A TREATMENT PLANNING COMPARISON WITH FIXED FIELD IMRT", RADIOLOGY 232 (2009) 111-11
6. ALESSANDRO CLIVIO, ANTONELLA FOGLIATA, ET AL, "VOLUMETRIC-MODULATED ARC RADIOTHERAPY FOR CARCINOMAS OF THE ANAL CANAL: A TREATMENT PLANNING COMPARISON WITH FIXED FIELD IMRT", RADIOLOGY 232 (2009) 118-124
7. C. CLIFTON LING, PH.D., *Y PENG PENG ZHANG, PH.D., ET AL, "COMMISSIONING AND QUALITY ASSURANCE OF RAPIDARC RADIOTHERAPY DELIVERY SYSTEM", INT. J. RADIATION ONCOLOGY BIOL. PHYS., VOL 72 NO2. PP575-582, 2008.