วารสารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

มะเร็งวิวัฒน์

ปีที่ 11 ฉบับที่ 1-3
Vol.11 No.1-3

มกราคม-ธันวาคม 2548
January-December 2005

ศาสตราจารย์เกียรติคุณ นายแพทย์ไพรัช เทพมงคล

Journal of Thai Society of Therapeutic Radiology and Oncology

ISSN 0859-2616

สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย
Thai Society of Therapeutic Radiology and Oncology

คณะกรรมการบริหารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

ศ. พ.ญ. พิสมัย	อร่ามศรี	ที่ปรึกษา
ผศ. น.พ. ภิญโญ	กำภู ณ อยุธยา	
ศ. พ.ญ. สายสงวน	อุณหนันท์	
น.พ. สิริศักดิ์	ภูริพัฒน์	
ผศ. พ.ญ. สุรีย์	ฐิตะฐาน	
ศ. น.พ. ไพรัช	เทพมงคล	
ศ. พ.ญ. พวงทอง	ไกรพิบูลย์	
น.พ. พิศิษฐ์	ศิริสุข	
ผศ. พ.ญ. ประภัสสร	รัชตะปิติ	
รศ. น.พ. วิชาญ	หล่อวิทยา	
น.พ. ยงยุทธ	คงธนารัตน์	นายกสมาคม
ร.ศ. พ.อ. น.พ. ประมุข	พรหมรัตนพงศ์	อุปนายก
น.อ. น.พ. เกษม	จงศิริวัฒน์	เลขาธิการ
พ.ท. น.พ.ชนวัธน์	เทศะวิบูล	รองเลขาธิการ
ร.ศ. น.พ. ประเสริฐ	เลิศสงวนสินชัย	ประธานฝ่ายวิจัย
ผ.ศ. น.พ. ชลเกียรติ	ขอประเสริฐ	ประธานฝ่ายวิชาการ
ผ.ศ. พ.ญ. นันท์	สุนทรพงศ์	ผู้ช่วยกรรมการฝ่ายวิชาการ
น.พ. ลักษม์	สุขปรีดี	ปฏิคม
น.พ. วัชรวุธ	มะลิกุล	ผู้ช่วยปฏิคม
ว่าที่ร้อยตรี น.พ. ปิยะ	ประทีปะเสน	เหรัญญิก
ผ.ศ. พ.ญ. กาญจนา	โชติเลอศักดิ์	ผู้ช่วยเหรัญญิก
ศ. น.พ. ไพรัช	เทพมงคล	กรรมการกลาง
ศ. พ.ญ. วิมล	สุขถมยา	กรรมการกลาง
น.พ. ศักดิ์พิศิษฎ์	นวศิริ	กรรมการกลาง
พ.ญ. สมใจ	แดงประเสริฐ	กรรมการกลาง
พ.ญ. สายพิน	ตั้งครัชต์	กรรมการกลาง
น.พ. ศรีชัย	ครุสันธิ์	กรรมการกลาง
นพ. สมคิด	เพ็ญพัธนกุล	กรรมการกลาง
น.พ. เต็มศักดิ์	พึ่งรัศมี	กรรมการกลาง
น.พ. อภิชาต	พานิชชีวลักษณ์	กรรมการกลาง
พ.ญ. ธนาทิพย์	ตันติวัตนะ	กรรมการกลาง

เนื่องมาจากปก

ศาสตราจารย์เกียรติคุณ นายแพทย์ไพรัช เทพมงคล

คุณวุฒิ

แพทยศาสตร์บัณฑิต
D.M.R.T., R.C.P.(Lond), R.C.S.(Eng.)
D.T.M.&H. (L'pool)
F.I.C.S.
อนุมัติบัตรแสดงความรู้ความชำนาญรังสีรักษาจากแพทยสภา
ศาสตราจารย์ระดับ 11

เครื่องราชอิสริยาภรณ์

มหาปรมาภรณ์ช้างเผือก (ม.ป.ช.)
มหาวชิรมงกุฎ (ม.ว.ม.)
เหรียญจักรพรรดิมาลา

ตำแหน่งปัจจุบัน

อาจารย์พิเศษ สาขารังสีรักษา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราช ม.มหิดล
เลขานุการมูลนิธิโรคมะเร็ง โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราช ม.มหิดล
แพทย์รังสีรักษาและเคมีบำบัด โรงพยาบาลธนบุรี 1

ตำแหน่งอดีต

เลขาธิการสมาคมต่อต้านโรคมะเร็งแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์
หัวหน้าสาขารังสีรักษา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราช ม.มหิดล
หัวหน้าสถานวิทยามะเร็งศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราช ม.มหิดล
ประธานสถาบันมะเร็ง โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราช ม.มหิดล
อุปนายกสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

งานสำคัญในอดีต

ผู้ร่วมก่อตั้งและรับผิดชอบเป็นประธานวิชาการคนแรกของชมรมรังสีรักษา และต่อมาเป็น "สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย"
ผู้ร่างหลักสูตร "Radiobiology" สำหรับแพทย์รังสีรักษาหลักสูตรวุฒิบัตรรังสีรักษาของแพทยสภา
ผู้ริเริ่มการจัดตั้ง "สถานวิทยามะเร็งศิริราช" ซึ่งมีฐานะเทียบเท่าภาควิชาในคณะแพทยศาสตร์ศิริราช ม.มหิดล

สารสนเทศสำหรับผู้เขียน

เรื่องที่จะตีพิมพ์

1. บทบรรณาธิการ (Editorial) เป็นบทแสดงความเห็นทางวิชาการหรือแนวทางการรักษา ศึกษา ค้นคว้าวิจัยทางวิชาการที่ยังใหม่

2. นิพนธ์ต้นฉบับ (Original articles) และรายงานผู้ป่วย (Case report) ซึ่งเป็นผลงานทางการศึกษา หรือวิจัยของผู้เขียนเอง หรือรายงานผู้ป่วยที่น่าสนใจ

3. บทฟื้นฟูวิชาการ (Review articles) เป็นการรวบรวมสรุปหรือวิจารณ์ความก้าวหน้าทางวิชาการในเรื่องใดเรื่องหนึ่ง

4. ปกิณกะ (Miscellary) เป็นบทความทั่วไปเกี่ยวกับการแสดงความคิดเห็น ซักถามปัญหา หรือการรวบรวมบันทึกการอภิปราย บทคัดย่อวารสารที่น่าสนใจ ลักษณะจดหมายถึงบรรณาธิการ (Letter to editor)

เงื่อนไข

1. ต้นฉบับที่ส่งให้พิจารณาจะต้องไม่เคยตีพิมพ์ หรืออยู่ในระหว่างการตีพิมพ์ในวารสารเล่มอื่น
2. บทความและนิพนธ์ต้นฉบับ รวมทั้งการแสดงความคิดเห็นทั้งหมดเป็นผู้เขียนเองทั้งสิ้น
3. คณะบรรณาธิการไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป

การเตรียมต้นฉบับ

1. ต้นฉบับควรพิมพ์หน้าเดียว อาจเป็นภาษาไทยหรืออังกฤษก็ได้ และขอให้ส่งแผ่น Diskette หรือแผ่น CD-R แนบมาด้วย โดยใช้โปรแกรม Microsoft Word ในการพิมพ์ ขนาดตัวหนังสือ 15 พอยต์

2. บทความประเภทนิพนธ์ต้นฉบับและรายงานผู้ป่วย จะต้องมีบทคัดย่อทั้งภาษาไทยและอังกฤษ

3. บทความประเภทนิพนธ์ต้นฉบับและรายงานผู้ป่วย บทฟื้นฟูวิชาการ จะต้องมีเอกสารอ้างอิงสำหรับข้อมูลที่อ้างถึงในบทความนั้น

4. การอ้างอิงเอกสารในบทความ ให้ใช้ระบบตัวเลขยกระดับอยู่เหนือข้อความที่อ้างอิงในเนื้อเรื่องและเอกสารที่อ้างถึงในบทความนั้น

วารสาร

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

วารสารภาษาไทย รายชื่อผู้แต่ง ให้ใช้ชื่อ นามสกุลเดิม และชื่อวารสารเต็ม

หนังสือ

ชื่อผู้แต่ง ชื่อเรื่อง พิมพ์ครั้งที่ สถานที่พิมพ์ สำนักพิมพ์ ปี หน้า

การอ้างเฉพาะบทใดบทหนึ่งในหนังสือ ให้เริ่มชื่อผู้แต่ง ชื่อเรื่อง In : ชื่อบรรณาธิการ ชื่อหนังสือ สถานที่พิมพ์ สำนักพิมพ์ ปี หน้า

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

Professional Memberships

Member of the International Society of Breast Cancer Research. U.S.A.
Member of the American Society of Clinical Oncology.
Member of the Medical Association of Thailand.
Member of the Radiological Society of Thailand.
Member of the Thai Cancer Society. Under the patronage of The King of Thailand.
Member of the Radiotherapy and Oncology Society of Thailand.
Fellow of the International College of Surgeon. U.S.A.
Honourary Member of the Thai Gynaecologic Oncology Society.
Honourary Member of the Association of Surgical Oncologist of Thailand.

การศึกษา

พ.ศ.2489-2492	โรงเรียนเทศบาลวัดศรีเมือง อ.เมือง จ.นครนายก
พ.ศ.2492-2498	โรงเรียนประจำจังหวัดนครนายก โดยสอบชิงทุน ได้รับทุนจากกระทรวงศึกษาธิการ ตั้งแต่ ม.1 ถึง ม.6
พ.ศ.2498-2500	โรงเรียนเตรียมอุดมศึกษา พญาไท โดยได้รับทุนจากกระทรวงศึกษาธิการ และสอบ ม.8 ได้ที่ 2 ของประเทศไทย
พ.ศ.2500-2502	คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (เตรียมแพทยศาสตร์)
พ.ศ.2502-2506	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยแพทยศาสตร์
พ.ศ.2506	แพทยศาสตร์บัณฑิต คณะแพทยศาสตร์ศิริราช มหาวิทยาลัยแพทยศาสตร์
พ.ศ.2508	ประกาศนียบัตรชั้นสูงรังสีรักษา คณะแพทยศาสตร์ศิริราช มหาวิทยาลัยแพทยศาสตร์
พ.ศ.2512	D.M.R.T., R.C.P.(Lond), R.C.S.(Eng.) - U.K.
พ.ศ.2514	D.T.M.&H. (L'pool) - U.K.
พ.ศ.2529	F.I.C.S. International College of Surgeon - U.S.A.

งานตีพิมพ์

International Medical journals	=	94
National Medical journals	=	62
Medical topic in Non medical journals	=	104
Text books	=	14

การรักษาที่สนใจเป็นพิเศษ

Breast cancer
Colo-rectal cancer
Lung cancer
Head & Neck cancer

วารสารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

มะเร็งวิวัฒน์

ปีที่ 11 ฉบับที่ 1-3 มกราคม-ธันวาคม 2548 Vol.11 No.1-3 January-December 2005

สารบัญ

บรรณาธิการแถลง

คณะบรรณาธิการมะเร็งวิวัฒน์ฉบับนี้ รับงานจัดทำวารสารฉบับนี้เป็นการชั่วคราว เนื่องจากกรรมการสมาคมฯ ยังมีความเห็นว่าสมาคมฯ ควรจะมีวารสารของตนเอง จึงจำเป็นที่จะต้องประคองการออกวารสารต่อไป จนกว่าจะมีคณะทำงานขึ้นมาใหม่

คณะบรรณาธิการขอขอบพระคุณ ศาสตราจารย์ นายแพทย์ไพรัช เทพมงคล อาจารย์ที่เคารพของเราที่ได้ช่วยเหลือสมาคมฯ และเป็นเสาหลักเสาหนึ่งของสมาคมฯ ในฉบับนี้จึงเป็นฉบับขอเชิดชูเกียรติของอาจารย์

ขอขอบพระคุณผู้นิพนธ์ทุกท่าน

บรรณาธิการ

Digitally Reconstructed Radiographs (Drr) in Radiotherapy: Natural Contrast Enhancement For Virtual Simulation.

■ **J. M. Jensen, D. Hebbinghaus**
Dept. of Radiooncology, UK S-H Campus Kiel, Arnold-Heller-Str. 9, D-24105 Kiel, Germany

ABSTRACT

As a tool for image reconstruction treatment planning systems offer the possibility to generate sagittal, coronar, and arbitraryly orientated slices on the basis of primary transversal slices or spiral scans. These additional slices can be used for calculation of dose distribution in radiotherapy. For better review of dose distribution and beam directions according to patient's anatomy and divergent beam geometry new views are reconstructed by ray tracing from the source through the patient: DRR (digitally reconstructed radiography). This technique is named "virtual simulation" with reference to the conventional technique by using a specific X-ray-equipment. Compared to conventional X-ray-recordings the contrast is reduced by reason of the different image content: absorption- or transmission values vs. density values (Hounsfield Units HU). This reduction of contrast depends on the X-ray-energy used for CT-scanning, and can be restituted by special filter functions, the so called LQO-filter [1]. According to HU units and X-ray energy an attenuation coefficient is added. The visual impression of reconstructed CT-scans then is comparable to conventional planar X-ray-images, especially for the bone-soft tissue contrast. This is demonstrated by some examples, showing excellent contrast and recognizability of details.

If the X-ray-energy for simulation is increased up to 5 MV (comparable to a 15 MeV-X treatment beam) the contrast in images is reduced progressively, as it is well known from therapy verification films with poor contrast.

INTRODUCTION

In radiotherapy CT-scans of patients are used for treatment planning: The HU can be recalculated into electron density basically used for the calculation of dose distribution. Modern treatment planning systems offer tools to reconstruct sagittal, coronar and arbitraryly orientated views of the patient for better visualisation and calculation of dose distribution.

In commercially available systems various concepts for contrast enhancement are offered: a. filter functions; b. window setting technique; c. suppression of information; d. modification of HU-number; e. maximum value method; f. path length method.

For more accurate assessment of dose distribution and treatment beam directions according to anatomic structures a ray-tracing-method is applied. As a result we have digitally reconstructed radiographes (DRR). The combination of DRR's and projected treatment fields is called "virtual simulation", according to the conventional method using a specific X-ray equipment, called "simulator". But in contrast to simulator images the CT-scan-reconstructions contain HU as information instead of absorption values. This is equivalent to an enormous reduction of contrast, depending on X-ray-energy. This factor varies from 2 to 20 when X-ray-energy decreases from 100 kV to 50 kV. This loss of contrast can be compensated for by a LQO-filter [1] : The contrast in CT-scans is shifted to that of normal X-ray-images taken with an appropriate X-ray-energy. The modified image seems to be optimal for the purpose of "virtual simulation", but not for dose calculation because of the nonlinear shift of the HU and the inherent beam divergence in the reconstructed image.

To increase contrast in DRRs the following changes in HU - units (or density values) are in use in commercial planning systems: total suppression of parts of volume information; geometrically orientated suppression of information; anatomically guided suppression of information; increase of HU-numbers for selected volumes; window setting technique.

MATERIAL AND METHOD

The principle of X-ray-imaging and CT-scanning is identical: during passing an object X-rays were absorbed or scattered; the transmitted part is used for exposure of a film or calculation of HU in case of a CT [2, 3]. This results in transmission values, visible as different grey values within the X-ray-image or HU characterizing density values within a CT-scan [3].

The ratio of contrast for X-ray-images vs. CT-scans can be estimated by:

$$r = \frac{\exp(\mu_2, E) / \exp(\mu_1, E)}{\left| HU_{M2} - HU_{M1} \right| \cdot 10^{-3}}$$

μ_1, μ_2 : attenuation coefficients for medium 1,2 [2, 5]

E : X-ray-energy

HU : Hounsfield unit

M_1, M_2 : medium 1, 2 .

For an X-ray-energy of 60 kV (or ≈ 20 keV_{eff}) [4] the contrast reduction bone/water is estimated to r ≈ 10. For higher energies this reduction factor decreases, r (^{60}Co) ≈ 0.6. This implies an image contrast smaller than the original value within the CT-scan. Portal images taken during radiotherapy with cobalt units or linear accelerators confirm this physical phenomena.

Tabulated values of linear absorption coefficients [5, 6, 7, 8] for equivalent photon energies [4] are used to calculate the transmission for particular röntgen energies and materials. The normalized inverse transmission T_i,

$$T_i = \exp(\mu(E_i, HU(\rho))),$$

shows in good agreement a linear-quadratic behaviour for a particular energy:

$$k_i = a_{1,i} + a_{2,i} \cdot HU + a_{3,i} \cdot HU^2,$$

k_i : correction factor for a voxel taking into consideration a particular energy interval (see Tab. 1)

$a_{1,i}$, $a_{2,i}$, $a_{3,i}$: coefficients

HU : Hounsfield units

μ : linear absorption coefficient

ρ : physical density

E_i : particular X-ray energy.

For simplification the spectrum of X-ray-energies of interest is divided into four intervals (see Tab. 1) :

Interval #	X-ray-energy [kV]	E_g (eff) [keV]	Coefficients a_1	a_2	a_3	Corr.-factor
00	35 – 40	22	31.234	-0.3414	0.0002929	k_{00}
0	45 - 50	25	4.976	-0.0337	$2.942 \cdot 10^{-5}$	k_0
I	55 - 65	28	1.763	-0.0073	$6.926 \cdot 10^{-6}$	k_I
II	70 - 80	30	1.227	-0.002269	$2.433 \cdot 10^{-6}$	k_{II}
III	85 - 100	40	1.032	$-2.0242 \cdot 10^{-4}$	$4.573 \cdot 10^{-7}$	k_{III}
IV	130	60	1.004	$1.5054 \cdot 10^{-4}$	$6.594 \cdot 10^{-8}$	k_{IV}
V	180	80	0.9998	$1.908 \cdot 10^{-4}$	$5.434 \cdot 10^{-9}$	k_V
VI	330	150	0.998	$1.814 \cdot 10^{-4}$	$-2.196 \cdot 10^{-8}$	k_{VI}
VII	450	200	0.9981	$1.7057 \cdot 10^{-4}$	$-2.436 \cdot 10^{-8}$	k_{VI}
VIII	900	400	0.9985	$1.3204 \cdot 10^{-4}$	$-2.059 \cdot 10^{-8}$	k_{VIII}

Table 1. *X-ray-energy-intervals and parameters.*

k_I : 55 – 65 kV;
k_{II} : 70 – 80 kV;
k_{III} : 85 – 100 kV;
k_{IV} : 130 kV.

The correction factors k_{00}, k_0 and k_V – k_{VIII} are just listed up to demonstrate the variations of contrast enhancement for bone material: low X-ray energies (< 55 kV) lead to high contrast values, high X-ray energies (> 130 kV) reduce the contrast.

For reconstruction of orthogonal or oblique orientated projections the HU – value of a voxel is multiplied by the appropriate k – value and according to the ray - tracing – method, summed up[3] :

$$p_{l,m,n} = \Sigma\, HU(x_l, y_m, z_n) \cdot \Delta_{xyz} \cdot k_{I,II,III,IV}$$

$p_{l,m,n}$: reconstructed grey value of a voxel within the new projection
x_l, y_m, z_n : coordinates of a voxel (original)
Δ_{xyz} : size of a voxel
$k_{I,II,III,IV}$: correction factor according to energy interval mostly used in röntgen simulation radiography.

The modified HU – numbers of the reconstructed image have to be adopted to the grey scale used in the planning system, i. e. HU(air) = -1000; HU(bone) ≈ 1500.

EXAMPLES

In radiotherapy simulation 73 kV X-ray-energy is used often. The image contrast is defined by different absorption coefficients of bone, soft tissue, fat, and air. In Fig.1 a lateral X-ray-simulator image of the head is shown. Clear differentiation of bone and soft tissue is possible. For treatment planning a set of CT-scans was taken. Because of the slice distance some details got lost when reconstructing the lateral DRR (Fig. 2) coinciding with the lateral X-ray-image. This loss of contrast can be observed by comparison with the conventional X-ray-image.

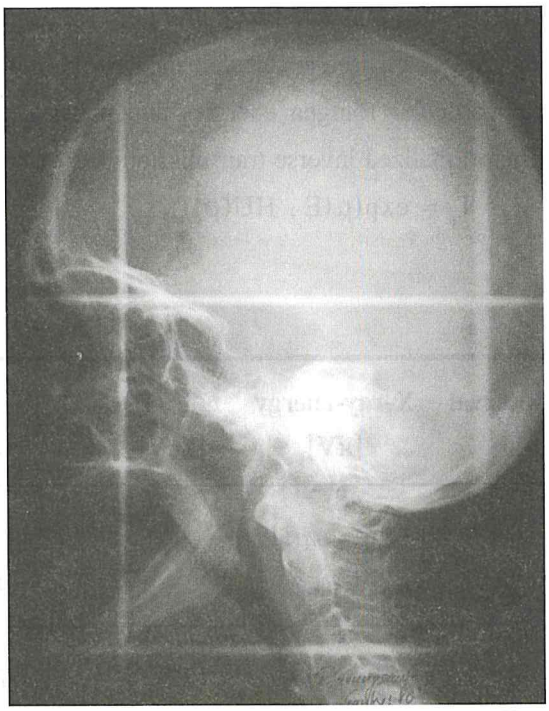


Fig. 1. *Simulation image (head, lat. view).*

The application of the correction factor k_{II} (70 – 80 kV: medium X-ray energy) restitutes and enhances the contrast (Fig. 3).

If low (55 – 60 kV) or high X-ray-energies (85 – 100 kV) have to be simulated, the correction factor k_I or k_{III} have to be applied respectively (see Tab. 1).

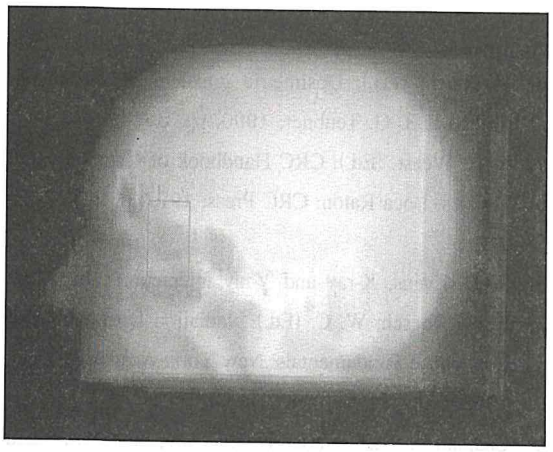


Fig. 2. *Digitally reconstructed radiograph.*

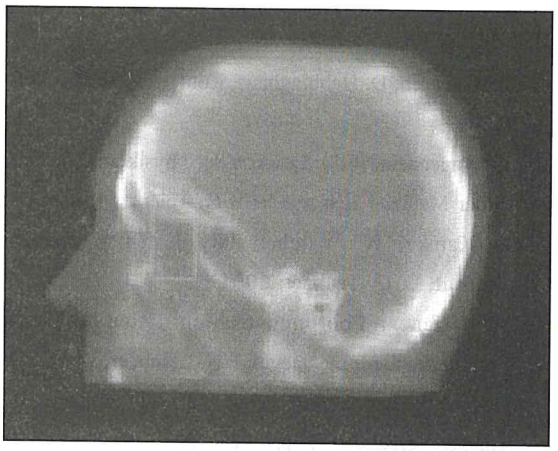


Fig. 3. *DRR incl. correction factor* k_{II} .

RESULTS AND DISCUSSION

The introduction of the so called "virtual simulation" into radiotherapy treatment planning procedure on the basis of sets of CT-scans makes it mandatory to enhance the image contrast. For better orientation and localisation, especially the soft tissue/bone contrast has to be increased. The application of LQO-filter-functions is not time consuming, when the multiplication of voxel values (HU) is done by precalculated matrix operations.

The preliminary use in routine showed, that the modified visual impression of the DRRs seems to be a very helpful tool in treatment planning. It has been successfully implemented in a commercially available treatment planning system [9] to support better visibility of landmarks and bone/soft tissue/lung contrast (s. a. Fig. 3).

The same algorithm can be used to calculate DRRs similar to verification images done by a treatment beam, i. e. 15 MeV-X: compared to CT-scans the image contrast is clearly reduced.

For better adoption of the simulated X-ray-energy a continous recalculation of the correction factor k is possible, instead of dividing the X-ray-spectrum into several intervals:

$$k = f_1 + f_2 \cdot HU + f_3 \cdot HU^2,$$

with: $f_i = f(a_i, E(\text{X-ray}[kV]))$, $i = 1, 2, 3$.

Further developments may lead to real-time calculation and visualisation of enhanced DRRs during changing the direction of view, strictly speaking horizontal and vertical rotation (gantry and table rotation or change of isocenter). This implies a 3D-presentation of images because of the different movement of voxels inside the CT-scan or body, respectively, according to the center of rotation.

REFERENCES

1. J. M. Jensen, D. Hebbinghaus, Röntgenpraxis 52: 203, (1999)
2. W. Angerstein, (Ed.): Lexikon der Physik und Technik in der Medizin. Leipzig: VEB G. Thieme; 1985
3. D. Kamke, W. Walcher, Physik fur Mediziner. Stuttgart: B. G. Teubner; 1994
4. W. Hübner, Photonenstrahlen (Röntgen- und Gammastrahlen). In: Jaeger, R. G., Hübner, W. (Eds.): Dosimetrie und Strahlenschutz, 2nd ed. Stuttgart: G. Thieme Verlag; 1974, pp. 175-179.
5. A. B. Brodsky, (Ed.): Handbook of Radiation Measurement and Protection. Vol. I, West Palm Beach: CRC Press; 1978,
6. H. Reich, (Ed.): Dosimetrie ionisierender Strahlung. Stuttgart: B. G. Teubner; 1990, pp. 357-58
7. R. C. Weast, (Ed.): CRC Handbook of Chemistry and Physics. Boca Raton: CRC Press; 1977, p. E-139 - E-143
8. R. D. Evans, X-ray and γ-ray interactions. In: Attix, F. H., Roesch, W. C. (Ed.): Radiation Dosimetry 2nd Ed., Vol. I: Fundamentals. New York: Academic Press; 1968: 112-124
9. Cadplan V. 6.4.7., Varian-Dosetek OY, Zug/Switzerland and Helsinki/Finland

Author's address:

J. M. Jensen, Med.-Phys., Dept. of Radiooncology, UK SH Campus Kiel, Arnold-Heller-Str. 9, D-24105 Kiel, Germany

E-✉: jensen@onco.uni-kiel.de 🖷 +49 431 597 3110; ☎ +49 431 597 3100/3022

การฉายรังสีแบบปรับความเข้ม (Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT)

■ นพ.ชวลิต เลิศบุษยานุกูล
■ ผศ.นพ. ประยุทธ์ โรจน์พรประดิษฐ์
แผนกรังสีรักษา ภาควิชารังสีวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

รังสีรักษาเป็นการรักษาสำคัญอย่างหนึ่งในการรักษาโรคมะเร็งแบบผสมผสานร่วมกับสหสาขาอื่น ในอดีตแพทย์รังสีรักษาอาศัยภาพถ่ายเอกซเรย์ในการกำหนดขอบเขตและทิศทางลำรังสี โดยอาศัยความสัมพันธ์ระหว่างตำแหน่งของก้อนมะเร็งและกายวิภาคของกระดูก ในทศวรรษที่ 1980 มีการพัฒนาเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) แพทย์รังสีรักษาจึงเริ่มใช้ข้อมูลภาพถ่าย 3 มิติในการวางแผนการฉายรังสี โดยอาศัยการใช้เทคโนโลยีในการสร้างภาพและเลียนแบบการฉายรังสีจริงในคอมพิวเตอร์ที่เรียกว่า virtual simulator เพื่อให้ได้ทิศทางและขอบเขตของลำรังสีที่จะฉายในผู้ป่วย โดยมีเป้าหมายเพื่อให้รังสีฉายบริเวณก้อนมะเร็งได้แม่นยำขึ้น ในขณะเดียวกันสามารถลดปริมาณรังสีต่ออวัยวะปกติ เรียกการฉายรังสีโดยอาศัยข้อมูลจากภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในการวางแผนการรักษาว่า การฉายรังสีสามมิติ (Conformal Radiation Therapy, 3D CRT)

การฉายรังสี 3 มิติ อาศัยภาพถ่ายเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) และภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็ก (MRI) ในการช่วยวางแผนการฉายรังสี คำนวณปริมาณรังสีและเพิ่มความแม่นยำในการฉายรังสีไปยังบริเวณที่มีก้อนมะเร็ง (gross tumor) และบริเวณที่มีความเสี่ยงต่อการลุกลามของมะเร็ง (subclinical disease) ข้างต้น การฉายรังสี 3 มิติมีข้อจำกัดบางประการ เช่น ต้องอาศัยประสบการณ์ของผู้วางแผนในการวางทิศทางลำรังสีซึ่งต้องอาศัยเวลาและความชำนาญ โดยการเปลี่ยนทิศทางลำรังสี (beam configuration) การเปลี่ยนปริมาณรังสี (beam dose) การใช้ลิ่มปรับความเข้มรังสี (wedge) เพื่อให้การกระจายปริมาณรังสี (dose distribution) เป็นแบบที่ต้องการ ซึ่งหากประเมินแล้วไม่เหมาะสมจะต้องมีกลับไปวางแผนซ้ำและประเมินซ้ำ (trial and error) จนกว่าจะได้การกระจายรังสี ซึ่งเป็นที่น่าพอใจ เรียกการวางแผนดังกล่าวว่าการวางแผนการฉายรังสีแบบไปข้างหน้า (forward planning) ซึ่งเป็นวิธีที่เสียเวลาในการวางแผนค่อนข้างมาก นอกจากนี้ยังไม่สามารถกำหนดปริมาณรังสีบริเวณก้อนมะเร็งบางตำแหน่ง เพื่อเลี่ยงภาวะแทรกซ้อนต่ออวัยวะปกติ ได้แก่ ก้อนมะเร็งที่มีลักษณะเป็นรูปเกือกม้าล้อมรอบอวัยวะสำคัญ เช่น มะเร็งโพรงหลังจมูกซึ่งอยู่ใกล้เคียงกับต่อมน้ำลาย เส้นประสาทตา และเส้นประสาทไขสันหลัง เป็นต้น ก้อนมะเร็งที่อยู่ชิดกับอวัยวะสำคัญ ผู้ป่วยที่เคยได้รับรังสีรักษามาแล้วแต่มีความจำเป็นต้องฉายรังสีซ้ำในตำแหน่งเดิมซึ่งอาจทำให้อวัยวะข้างเคียงเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการฉายรังสี

การฉายรังสีแบบปรับความเข้มเริ่มเข้ามามีบทบาทอย่างชัดเจนในทศวรรษที่ 1990 เมื่อเทคโนโลยีคอมพิวเตอร์และเครือข่ายมีความเร็วสูงขึ้นและเชื่อถือได้มากขึ้น จึงมีการพัฒนาการฉายรังสีสามมิติแบบปรับความเข้ม (IMRT) กล่าวคือ ใช้ปริมาณรังสีที่มีความเข้มต่าง ๆ กัน (intensity-modulated beam) ในแต่ละลำรังสี (beam angle) โดยใช้ลำรังสีจากหลายทิศทางรวมจุดศูนย์กลาง เพื่อให้ได้การกระจายรังสีที่ต้องการ ทั้งนี้โดยอาศัยการคำนวณความเข้มรังสีโดยคอมพิวเตอร์ เรียกว่าการวางแผนย้อนกลับ (inverse planning

หรือ computer optimization) เพื่อให้ได้การกระจายปริมาณรังสีตามที่แพทย์ต้องการ ข้อมูลจากแผนการฉายรังสีสามารถส่งตรงผ่านระบบเครือข่ายไปยังเครื่องฉายรังสี และสามารถควบคุมการปิดเปิดของวัตถุกำบังรังสี (multileaf collimator, MLC) ซึ่งอยู่บริเวณหัวฉายรังสีได้โดยอัตโนมัติ เพื่อให้ได้ลำรังสีที่มีความเข้มเช่นเดียวกับที่คำนวณได้

บทความนี้ได้รวบรวมความรู้เบื้องต้นเกี่ยวกับการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม ขั้นตอนในการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม จุดเด่นและข้อจำกัดของการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม

ABSTRACT

Radiation therapy has been the important modality in treatment of cancer patients. Initially, radiation oncologists used conventional radiograph or fluoroscopy to set up the radiation treatment field. Radiation field aperture and angle were defined based on the correlation of tumors and bony structures seen on 2D radiograph. Subsequent advances in imaging technology had resulted in improvement in radiotherapy planning. In mid 1980, computer tomography was generally used in diagnostic department and then widely adopted in radiation oncology community. The treatment planning systems allowed CT image data to be incorporated into radiotherapy treatment plans, heralding 3-D conformal radiation therapy (3D CRT). Based on this 3D volume, radiation oncologists decided the radiation beam configuration (beam energy, beam aperture, gantry angle, wedge and weighting factors) in the computer. This process is called "virtual simulation". The aims of the treatment are to maximize target coverage as well as minimize normal tissue dose.

Although CT and MRI are used in 3D treatment planning system to define gross tumor volume and subclinical volume, there are some limitations of 3D CRT. 3D CRT needs experienced planner. The planners manually adjust beam directions, beam shapes and beam intensities on the basis of their planning experience and "trial and error" to meet the optimal dose distribution. This process is called "forward planning" which works well for tumors with simple shapes. For complex tumor geometries, such as concave tumors and tumors surrounded by sensitive structures, the forward planning method may be limited by the experience of the individual planner and the restricted beam intensity variation inside each beam.

During mid 1990, the advanced in radiological imaging and computer technology have significantly enhanced the development of intensity modulated radiation therapy. IMRT is an advanced method of 3D CRT that utilizes sophisticated computer-controlled radiation beam delivery to improve the conformality of the dose distribution to the shape of the tumor. IMRT also incorporates computerized inverse treatment plan optimization as opposed to the manual optimization techniques of conventional 3D CRT. The planner designs beam angle, beam energy as well as dose volume constraint; the computer optimization determines the intensities of each beam.

This article will introduce the IMRT to the reader. Discussions of the advantage, limitation and clinical use are also provided.

รังสีรักษาเป็นการรักษาสำคัญอย่างหนึ่งในการรักษาโรคมะเร็งแบบผสมผสานร่วมกับสหสาขาอื่น เช่น การผ่าตัดและการให้ยาเคมีบำบัด เป็นต้น ได้มีการนำรังสีมาใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในการรักษาโรคมะเร็งกว่าศตวรรษแล้ว หลังจากที่ Roengen ได้ค้นพบรังสีเอ็กซ์ และ Curie ได้ค้นพบแร่กัมมันตรังสีเรเดียม

ในอดีต แพทย์รังสีรักษาอาศัยภาพถ่ายเอกซเรย์ในการกำหนดขอบเขตและทิศทางลำรังสี โดยอาศัยความสัมพันธ์ระหว่างตำแหน่งของก้อนมะเร็งและกายวิภาคของกระดูก ในทศวรรษที่ 1980 มีการพัฒนาเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) แพทย์รังสีรักษาจึงเริ่มใช้ข้อมูลภาพถ่าย 3 มิติในการวางแผนการฉายรังสี โดยอาศัยการใช้เทคโนโลยีในการสร้างภาพและเลียนแบบการฉายรังสีจริงในคอมพิวเตอร์ที่เรียกว่า virtual simulator เพื่อให้ได้ทิศทางและขอบเขตของลำรังสีที่จะฉายในผู้ป่วย โดยมีเป้าหมายเพื่อให้รังสีฉายบริเวณก้อนมะเร็งได้แม่นยำขึ้น ในขณะเดียวกันสามารถลดปริมาณรังสีต่ออวัยวะปกติ เรียกการฉายรังสีโดยอาศัยข้อมูลจากภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในการวางแผนการรักษาว่า การฉายรังสี 3 มิติ (Conformal Radiation Therapy, 3D CRT)[1]

การฉายรังสี 3 มิติ อาศัยภาพถ่ายเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CTscan) และภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็ก (MRI) ในการช่วยวางแผนการฉายรังสี คำนวณปริมาณรังสีและเพิ่มความแม่นยำในการฉายรังสีไปยังบริเวณที่มีก้อนมะเร็ง (gross tumor) และบริเวณที่มีความเสี่ยงต่อการลุกลามของมะเร็ง (subclinical disease) ภาพถ่ายทางรังสีเหล่านี้ให้ข้อมูลทางกายวิภาค (anatomical-based imaging) ซึ่งบางครั้งรังสีแพทย์ไม่อาจจะตัดสินใจได้อย่างแม่นยำว่า รอยโรค (lesion) ที่เห็นนั้นเป็นมะเร็งหรือไม่ เพราะมีความไวและความจำเพาะต่ำ

PET (Positron Emission Tomography) เป็นความก้าวหน้าทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ ซึ่งให้ข้อมูลทางชีวภาพ (biological-based imaging) โดยฉีดสารเภสัชรังสีให้ผู้ป่วยสารเภสัชรังสีที่นิยมใช้คือ FDG (Fluorodeoxyglucose) ซึ่งเป็นอนุพันธ์หนึ่งของ glucose เซลล์มะเร็งจะมีการใช้กลูโคสสูงกว่า ทำให้เห็นบริเวณที่มีเซลล์มะเร็งชัดเจนขึ้น[2-6] นอกจากนี้ยังมีการพัฒนาสารเภสัชรังสีอื่นเพื่อบอกขอบเขตของก้อนมะเร็งบริเวณที่ขาดออกซิเจน (tumor hypoxia)[7] เพื่อช่วยให้แพทย์รังสีรักษาวางแผนการฉายรังสีได้ดีขึ้น

Magnetic Resonance Spectroscopy/ Imaging (MRSI) เป็นภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็ก ซึ่งสามารถบอกข้อมูลชีวภาพของเซลล์มะเร็ง เช่น อัตราส่วน Choline ต่อ Citrate ซึ่งจะสูงขึ้นในเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมาก[8-9] เป็นต้น

แม้ว่าจะมีภาพถ่ายทางรังสีหลากหลายตามที่ได้กล่าวข้างต้น การฉายรังสี 3 มิติยังมีข้อจำกัดบางประการ เช่น ต้องอาศัยประสบการณ์ของผู้วางแผนในการวางทิศทางลำรังสีซึ่งต้องอาศัยเวลาและความชำนาญในการเปลี่ยนทิศทางลำรังสี (beam configuration)การเปลี่ยนปริมาณรังสี (beam dose) การใช้ลิ่มปรับความเข้มรังสี (wedge) เพื่อให้การกระจายปริมาณรังสี (dose distribution) เป็นแบบที่ต้องการ ซึ่งหากประเมินแล้วไม่เหมาะสมจะต้องมีกลับไปวางแผนซ้ำและประเมินซ้ำ (trial and error) จนกว่าจะได้การกระจายรังสีซึ่งเป็นที่น่าพอใจ เรียกการวางแผนดังกล่าวว่าการวางแผนการฉายรังสีแบบไปข้างหน้า (forward planning) ซึ่งเป็นวิธีที่เสียเวลาในการวางแผนค่อนข้างมาก นอกจากนี้ยังไม่สามารถกำหนดปริมาณรังสีบริเวณก้อนมะเร็งบางตำแหน่งเพื่อเลี่ยงภาวะแทรกซ้อนต่ออวัยวะปกติ ได้แก่ ก้อนมะเร็งที่มีลักษณะเป็นรูปเกือกม้าล้อมรอบอวัยวะสำคัญ เช่น มะเร็งโพรงหลังจมูกซึ่งอยู่ใกล้เคียงกับต่อมน้ำลาย เส้นประสาทตาและเส้นประสาทไขสันหลัง เป็นต้น ก้อนมะเร็งที่อยู่ชิดกับอวัยวะสำคัญ หรือผู้ป่วยที่เคยได้รับรังสีรักษามาแล้วแต่มีความจำเป็นต้องฉายรังสีซ้ำในตำแหน่งเดิมซึ่งอาจทำให้อวัยวะข้างเคียงเกิด

ภาวะแทรกซ้อนจากการฉายรังสี

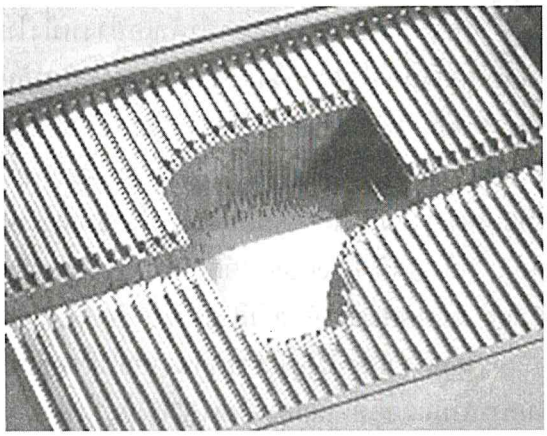
การฉายรังสีแบบปรับความเข้มเริ่มเข้ามามีบทบาทอย่างชัดเจนในทศวรรษที่ 1990 เมื่อเทคโนโลยีคอมพิวเตอร์และเครือข่ายมีความเร็วสูงขึ้นและเชื่อถือได้มากขึ้น จึงมีการพัฒนาการฉายรังสีสามมิติแบบปรับความเข้ม (IMRT) กล่าวคือ ใช้ปริมาณรังสีที่มีความเข้มต่าง ๆ กัน (intensity-modulated beam) ในแต่ละลำรังสี (beam angle) โดยใช้ลำรังสีจากหลายทิศทางรวมจุดศูนย์กลาง เพื่อให้ได้การกระจายรังสีที่ต้องการ ทั้งนี้โดยอาศัยการคำนวณความเข้มรังสีโดยคอมพิวเตอร์เรียกว่าการวางแผนย้อนกลับ (inverse planning หรือ computer optimization) เพื่อให้ได้การกระจายปริมาณรังสีตามที่แพทย์ต้องการ ข้อมูลจากแผนการฉายรังสีสามารถส่งตรงผ่านระบบเครือข่ายไปยังเครื่องฉายรังสี และสามารถควบคุมการปิดเปิดของวัตถุกำบังรังสี (multileaf collimator, MLC, ภาพที่ 1) ซึ่งอยู่บริเวณหัวฉายรังสีได้โดยอัตโนมัติ เพื่อให้ได้ลำรังสีที่มีความเข้มเช่นเดียวกับที่คำนวณได้ การฉายรังสีปรับความเข้มเริ่มเป็นที่นิยมตั้งแต่บริษัท NOMOS ผลิตหัวฉายรังสีปรับความเข้มและซอฟแวร์ในการคำนวณย้อนกลับซึ่งเรียกว่า MIMiC fan beam delivery device และ Peacock IMRT planning system เมื่อต้นทศวรรษที่ 1990 ต่อมาในกลางทศวรรษที่ 1990 จึงเริ่มมีการพัฒนาการฉายรังสีแบบปรับความเข้มโดยใช้ MLC เรียกว่า cone beam MLC-based IMRT

ชนิดของการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม

การฉายรังสีแบบปรับความเข้มสามารถแบ่งได้เป็นชนิดต่าง ๆ ดังนี้

1.การฉายรังสีแบบปรับความเข้มแบบไม่หมุนทิศทางลำรังสีในขณะฉายรังสี (fixed gantry IMRT)

การฉายรังสีแบบปรับความเข้มชนิดนี้ จะต้องกำหนดจำนวนและทิศทางลำรังสีก่อน แล้วจึงให้



ภาพที่ 1 *แสดงภาพของวัตถุกำบังรังสี (multileaf collimator, MLC) สามารถปรับรูปร่างได้ตามช่องเปิดลำรังสี (beam aperture)ที่ต้องการ*

คอมพิวเตอร์คำนวณความเข้มของลำรังสีในแต่ละทิศทาง โดยการปรับความเข้มของลำรังสีอาศัยการใช้ MLC หรือการใช้วัตถุดูดซับรังสี (tissue compensator)

1.1 Dynamic MLC (DMLC) หมายถึง การฉายรังสีปรับความเข้มโดยอาศัยการเคลื่อนตัวของ MLC ในขณะที่ฉายรังสี (beam on) ซึ่งทำให้ลำรังสีมีความเข้มในแต่ละพื้นที่แตกต่างกันตามความเร็วของการเคลื่อนตัวของ MLC ซึ่งควบคุมด้วยเครื่องคอมพิวเตอร์ ข้อดีคือให้ความละเอียดของความเข้มของลำรังสี (spatialresolution) มาก

1.2 Static MLC (SMLC) หรือ "Step – and – Shoot" หมายถึง การฉายรังสีปรับความเข้มโดยอาศัยการเปลี่ยนรูปร่างของรูเปิดลำรังสี (เรียกว่า subfield)โดยใช้ MLC การเคลื่อนตัวของ MLC จะเกิดขึ้นในขณะที่ไม่ได้ฉายรังสี (beam off) เท่านั้น นั่นคือ beam on ในแต่ละ subfield แล้ว beam off เพื่อปรับรูปร่างของ subfield แล้วจึง beam on อีกครั้งหนึ่ง เรื่อยไปจนกระทั่งฉายรังสีครบทุก subfield

1.3 Compensator-based IMRT หมายถึง การฉายรังสีปรับความเข้มโดยอาศัยความแตกต่างของความหนาของวัตถุดูดซับรังสี (tissue com-

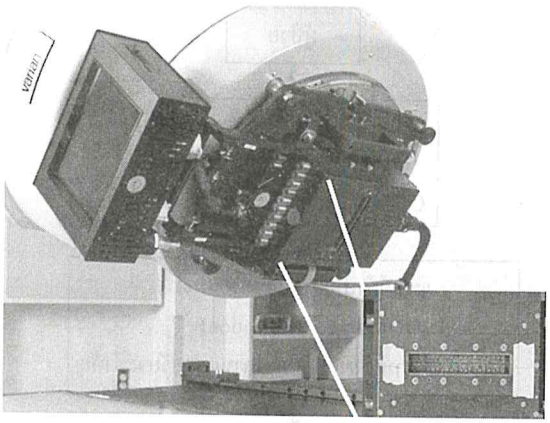
pensator) เช่น บริเวณที่ต้องการให้ปริมาณรังสีมีความเข้มน้อย วัตถุดูดซับรังสีบริเวณนั้นจะหนา ในทางตรงกันข้ามหากต้องการปริมาณรังสีมีความเข้มน้อย ความหนาของวัตถุดูดซับรังสีในบริเวณดังกล่าวจะบาง การสร้างให้วัตถุดูดซับรังสีมีความหนาบางต่างกันไปอาศัยการคำนวณด้วยเครื่องคอมพิวเตอร์ และมีเครื่องสร้างวัตถุดูดซับรังสีให้หนาบางตามต้องการ วิธีนี้ต้องอาศัยอุปกรณ์ค่อนข้างมากและต้องทำวัตถุดูดซับรังสีในแต่ละลำรังสีของผู้ป่วยแต่ละคนทำให้วิธีการฉายรังสีแบบปรับความเข้มชนิดนี้ไม่เป็นที่นิยม

2. การฉายรังสีแบบปรับความเข้มโดยหมุนทิศทางลำรังสี (Arc-based IMRT)

การหมุนทิศทางลำรังสีเป็นรูปโค้งรอบตัวผู้ป่วย ช่วยให้สามารถลดปริมาณรังสี ณ จุดใดจุดหนึ่ง โดยมีหลักการคือมีการเปลี่ยนรูปร่างของลำรังสี (field aperture)ในแต่ละองศาของการหมุนทิศทางลำรังสี ทำให้การกระจายปริมาณรังสีดีกว่าการฉายรังสีแบบ fixed gantry IMRT [10] แต่มีข้อเสียคือปริมาตรของเนื้อเยื่อปกติที่ได้รับปริมาณรังสีปริมาณต่ำจะมากขึ้น (low radiation dose to high volume)

2.1 MIMic-based IMRT ได้รับการพัฒนาโดยบริษัท NOMOS การฉายรังสีแบบปรับความเข้มชนิดนี้ อาศัย binary multileaf intensity-modulating collimator (MIMic) ดังภาพที่ 2 ซึ่งประกอบด้วย MIMic จำนวน 2 แถว แถวละ 40 leave โดยอาศัยการหมุนของเครื่องฉายรังสีรอบตัวผู้ป่วยและการเปิดปิดของ MIMic ในการกำหนดความเข้มของลำรังสีซึ่งเป็นลำรังสีรูปพัด (fan beam) ข้อดีของ MIMic-based IMRT คือสามารถติดตั้ง MIMic ให้กับเครื่องฉายรังสีที่มีอยู่แล้ว ทำให้ประหยัดงบประมาณโดยไม่ต้องซื้อเครื่องฉายรังสีชนิดที่มี MLC

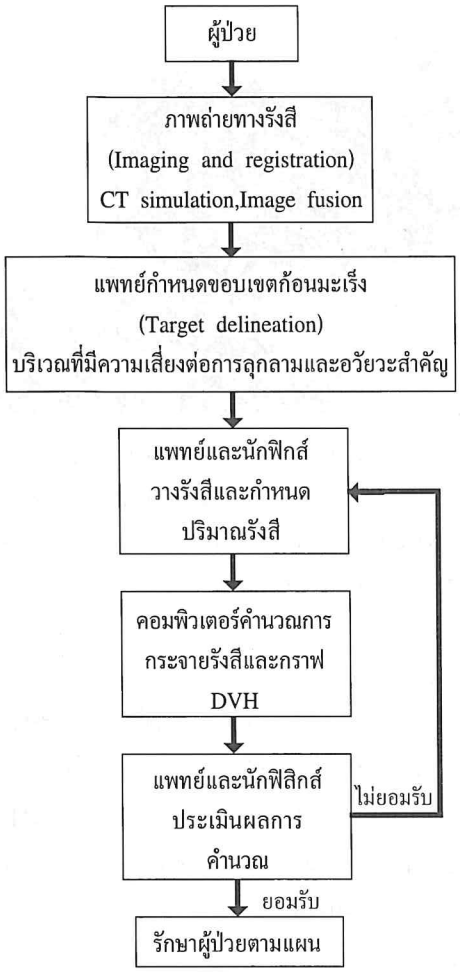
2.2 Helical tomotherapy เป็นเครื่องลูกผสมระหว่างเครื่อง CT scan และเครื่องเร่งอนุภาค โดยให้ลำรังสีรูปพัด (Fan beam) หมุนรอบตัวผู้ป่วย



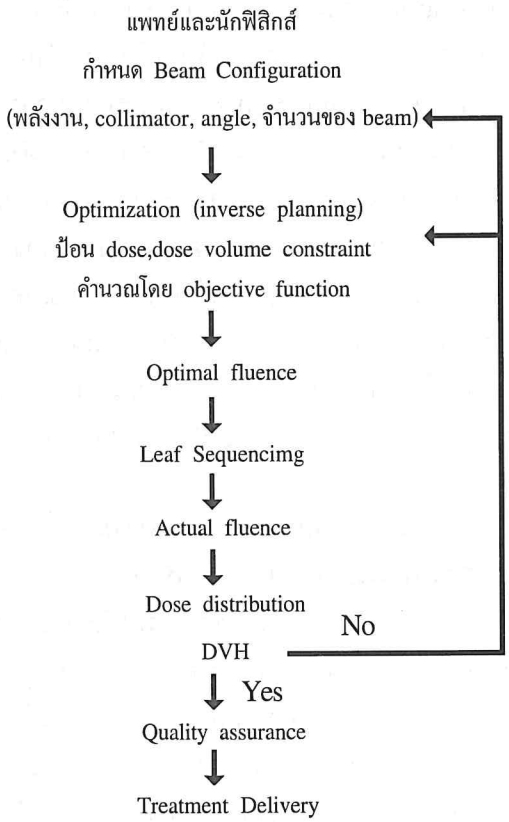
ภาพที่2 *แสดง binary multileaf intensity-modulating collimator (MIMic) ซึ่งติดอยู่กับหัวเครื่องฉายรังสี รูปเล็กแสดง MIMic ในระยะใกล้ เห็นได้ว่าประกอบด้วยแถวของวัตถุกำบังรังสี 2 แถว*

ในขณะที่ค่อย ๆ เลื่อนเตียงผ่านลำรังสี และอาศัยการเปิด-ปิดของ MLC (1 แถว โดยมี 64 leave) เช่นเดียวกับ MIMic based MLC ความสัมพันธ์ระหว่างการเปิดปิดของ MLC และการเลื่อนเตียงเปรียบเหมือนการเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แบบ helical CT

2.3 Intensity-modulated arc therapy หมายถึง มีการเคลื่อนที่ของ MLC และแกนหมุนของเครื่องฉายรังสี (gantry) ในขณะที่ beam on ซึ่งในปัจจุบันยังไม่เป็นที่แพร่หลาย เนื่องจากซอฟแวร์ในการคำนวณความเข้มของปริมาณรังสียังไม่รวดเร็วพอ และมีความยุ่งยากในการทำ quality assurance procedure



แผนภูมิที่ 1 *แสดงกระบวนการวางแผนการฉายรังสีด้วยการฉายรังสี 3 มิติ*



แผนภูมิที่ 2 *แสดงขั้นตอนในการทำ inverse planning*

ขั้นตอนในการฉายรังสี 3 มิติแบบปรับความเข้ม (แผนภูมิที่ 1)

ขั้นตอนในการฉายรังสีแบบปรับความเข้มเริ่มตั้งแต่แพทย์รังสีรักษาพบผู้ป่วยครั้งแรก โดยทบทวนประวัติของผู้ป่วย ภาพถ่ายทางรังสี ประวัติทางการแพทย์ในอดีต ได้แก่ ประวัติการผ่าตัด การฉายรังสี ผลทางพยาธิสภาพ และความจำเป็นในการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม

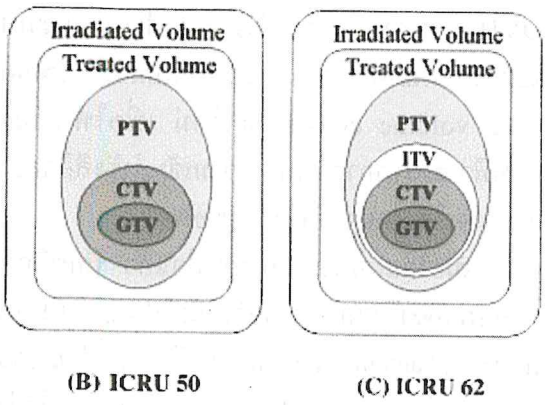
ผู้ป่วยที่อยู่ในเกณฑ์การฉายรังสีแบบปรับความเข้มได้แก่ ผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งอยู่ใกล้กับอวัยวะสำคัญซึ่งทนต่อรังสีปริมาณสูงได้ไม่ดี ผู้ป่วยจะต้องสามารถนอนนิ่ง ๆ ได้นาน เพราะการฉายรังสีแบบปรับความเข้มในแต่ละครั้งต้องใช้เวลา ผู้ป่วยต้องไม่อยู่ในภาวะฉุกเฉินที่จำเป็นต้องได้รับการฉายรังสีทันที เพราะการวางแผนการฉายรังสีใช้เวลานานกว่าการฉายรังสีแบบปกติ

หลังจากแพทย์และผู้ป่วยตัดสินใจร่วมกันที่จะใช้การฉายรังสีแบบปรับความเข้มในการรักษามะเร็งแล้ว ขั้นตอนต่อไปคือการถ่ายภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ซึ่งปัจจุบันเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่ใช้ทางรังสีรักษาจะมีคุณสมบัติพิเศษคือ เตียงที่ให้ผู้ป่วยนอนเป็นพื้นราบ (flat tabletop) เพื่อให้ผู้ป่วย

นอนในท่าเดียวกับที่ฉายรังสี เส้นผ่านศูนย์กลางของรูเปิดที่ใช้ในการถ่ายภาพ (CT bore opening) มีขนาดใหญ่ขึ้น เนื่องจากมีการใช้วัสดุช่วยในการจัดท่าผู้ป่วยให้อยู่นิ่ง (immobilization device) และห้องฉายรังสีมีระบบเลเซอร์ช่วยในการกำหนดจุดศูนย์กลางลำรังสี รวมถึงมีซอฟแวร์ในการจำลองการวางลำรังสี รวมเรียกขั้นตอนนี้ว่า CT simulation

เมื่อได้ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แล้ว จึงนำภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์มาสร้างภาพ 3 มิติ แพทย์รังสีรักษามีหน้าที่กำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็งโดยอาศัยข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยมาช่วยพิจารณา ทั้งนี้อาจใช้ภาพถ่ายทางรังสีชนิดอื่นเช่น MRI, PET มาประกอบในการตัดสินใจ นอกจากนี้เทคโนโลยีในการผสมภาพ (image fusion) ในคอมพิวเตอร์ช่วยให้แพทย์ตัดสินใจได้ดีขึ้นว่าบริเวณใดมีความเสี่ยงต่อการลุกลามของโรคมากหรือน้อย

การกำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็งตามคำจำกัดความของ ICRU รายงานที่ 50 และ 62 (ภาพที่ 3) [11-12] แบ่งการกำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็งเป็น



ภาพที่ 3 แสดงภาพประกอบความหมายของการกำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็งตามคำจำกัดความของ ICRU รายงานที่ 50 และ 62

1. Gross tumor volume (GTV) คือ ก้อนมะเร็งซึ่งกำหนดได้จากการตรวจร่างกายและเห็นจากภาพถ่ายทางรังสี ซึ่งได้แก่ ก้อนมะเร็งปฐมภูมิและต่อมน้ำเหลืองที่พบการลุกลามจากมะเร็ง ตลอดจนอวัยวะอื่นที่มีการลุกลามที่ตรวจพบได้

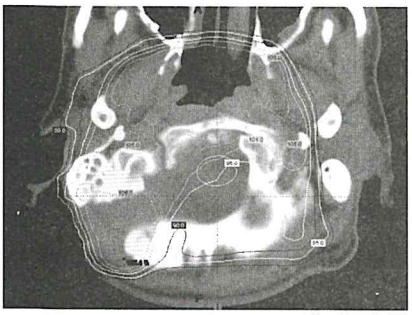
2. Clinical target volume (CTV) คือ GTV รวมถึงขอบเขตข้างเคียงที่สงสัยว่าจะมีการลุกลามแต่อาจไม่สามารถมองเห็นได้จากภาพถ่ายทางรังสี ซึ่งแพทย์รังสีรักษาจะต้องเข้าใจธรรมชาติของโรคและอุบัติการณ์ที่จะมีการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองข้างเคียง ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดก้อนมะเร็งไปแล้ว บริเวณที่ได้รับการผ่าตัด (tumor bed) จัดเป็น CTV แพทย์รังสีรักษาจะต้องนำข้อมูลจากภาพถ่ายรังสีก่อนผ่าตัด รายงานการผ่าตัดและรายงานทางพยาธิวิทยามาช่วยในการกำหนดขอบเขตของ CTV

3. Planning target volume (PTV) คือ ขอบเขตที่กว้างออกไปของ GTV และ/หรือ CTV เพื่อชดเชยต่อการเปลี่ยนตำแหน่งของก้อนมะเร็งซึ่งเกิดจากการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาของผู้ป่วย (internal margin) เรียกขอบเขตนี้ว่า Internal target volume (ITV) ซึ่งได้แก่ การเปลี่ยนแปลงตำแหน่งที่เกิดจากการหายใจ การเต้นของหัวใจ การเปลี่ยนแปลงปริมาตรของกระเพาะปัสสาวะ ลำไส้ใหญ่และลำไส้เล็ก การกลืนน้ำลาย เป็นต้น นอกจากนี้ PTV ยังชดเชยความผิดพลาดที่เกิดจากการจัดผู้ป่วยฉายรังสีในแต่ละวัน (setup margin) ด้วย

4. Planning organ at risk volume (PRV) คือการเพิ่มขอบเขตให้กับอวัยวะปกติข้างเคียง (organ at risk, OAR) เพื่อชดเชย internal margin และ setup margin เช่นเดียวกับ PTV ตัวอย่างเช่นเพิ่มขอบเขตให้กับเส้นประสาทไขสันหลังเพื่อชดเชย setup margin หรือการเพิ่มขอบเขตให้กับไตเพื่อชดเชยการเคลื่อนที่ตามการหายใจ เป็นต้น บางครั้งขอบเขตของ PRV อาจจะซ้ำกับขอบเขตของ PTV ซึ่งแพทย์รังสีรักษาจะต้องเป็นผู้ตัดสินใจว่าจะให้ความสำคัญกับ

ก้อนมะเร็งหรืออวัยวะปกติในผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อให้อัตราการควบคุมโรคสูงสุด และอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่ออวัยวะปกติต่ำสุด

การกำหนดปริมาณรังสีต่อก้อนมะเร็งและอวัยวะปกติตามขอบเขตที่กำหนดไปข้างต้นเป็นหัวใจสำคัญในการรักษาผู้ป่วยด้วยการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม แพทย์รังสีรักษาและนักฟิสิกส์การแพทย์จะร่วมกันกำหนดจำนวนทิศทางการฉายรังสี ทิศทางและพลังงานของลำรังสี ในการฉายรังสี 3 มิติธรรมดา นักฟิสิกส์การแพทย์จะค่อย ๆ ปรับทิศทางและคำนวณการกระจายปริมาณรังสีจนโดยการทำซ้ำ ๆ จนได้แผนการฉายรังสีที่ดีที่สุดตามภาพที่ 4 เรียกว่า forward planning ดังที่ได้กล่าวแล้วข้างต้น



ภาพที่ 4 *แสดงการกระจายปริมาณรังสีจากการวางแผนด้วยการฉายรังสี 3 มิติ สังเกตว่าเส้นแสดงปริมาณรังสี 101 มีการกระจายเกือบจะใกล้เคียงก้อนมะเร็งที่แรเงา*

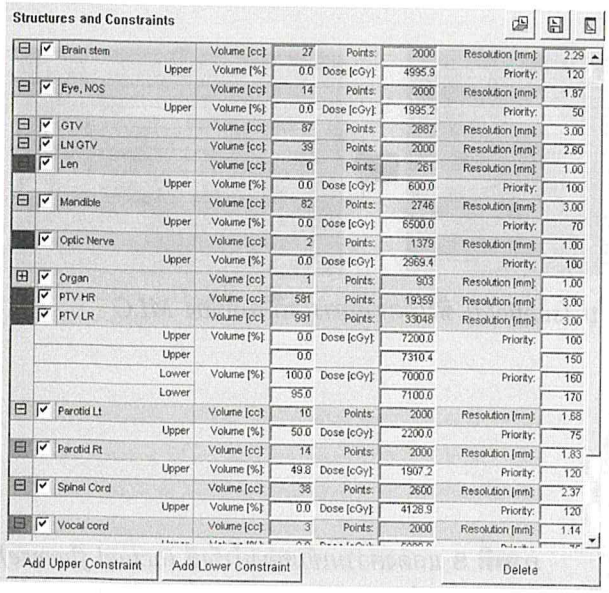
ในการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม ขั้นตอนในการทำ forward planning จะถูกทดแทนด้วยเครื่องคอมพิวเตอร์ โดยแพทย์รังสีรักษาจะเป็นผู้กำหนดปริมาณรังสีต่อก้อนมะเร็งและอวัยวะสำคัญเรียกว่า dose-volume contraint ตามภาพที่ 5 เช่น กำหนดให้ก้อนมะเร็งโพรงหลังจมูกได้ปริมาณรังสี 70 Gy โดยให้ไขสันหลังได้รับปริมาณรังสีสูงสุดไม่เกิน 40 Gy และต่อมน้ำลาย parotid ได้รับปริมาณรังสีเฉลี่ยไม่เกิน 26 Gy เป็นต้น และเรียงลำดับความสำคัญของแต่ละขอบเขต เพื่อให้คอมพิวเตอร์คำนวณความเข้มของปริมาณรังสีในแต่ละลำรังสีเรียกว่า computer optimization หรือ inverse planning (ภาพที่ 6) เพื่อให้ได้การกระจายปริมาณรังสีตามต้องการ

ข้อมูล dose-volume constraint ตามภาพที่ 5 เป็นข้อมูลที่นักฟิสิกส์ใช้สื่อสารกับคอมพิวเตอร์ เพื่อให้คอมพิวเตอร์นำข้อมูลนี้ไปเข้าสมการทางคณิตศาสตร์ (objective function) เพื่อให้ได้ความเข้มของรังสีที่เหมาะสม (optimal fluence) ในแต่ละลำรังสี

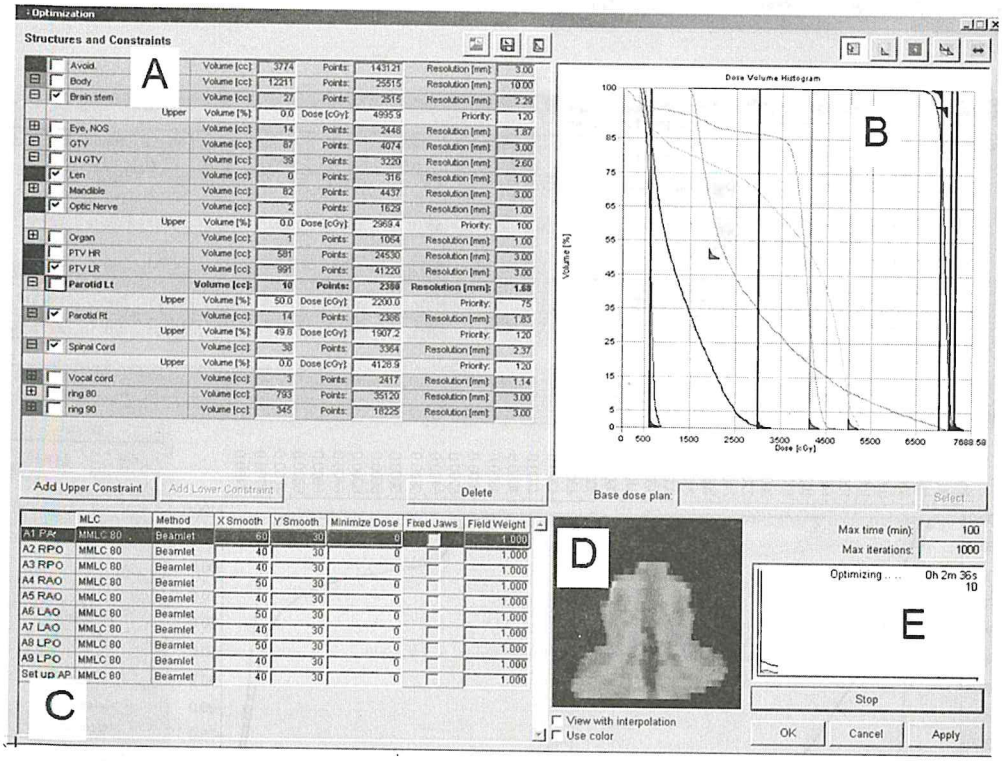
บางครั้ง optimal fluence ที่ได้จากการคำนวณในขั้นตอน (inverse planning) ไม่สามารถที่จะนำมาฉายรังสีได้จริง เนื่องจากข้อจำกัดของการเคลื่อนที่ของ MLC จึงต้องมีการทำ leaf sequencing เพื่อช่วยคำนวณตำแหน่งและการเคลื่อนที่ของ MLC เพื่อให้ได้พื้นที่การฉายรังสี (beam segment, subfield, ภาพที่ 7) และเวลาในการฉายรังสี (beam-on time) ผลลัพธ์จากการคำนวณ leaf sequencing นี้คือความเข้มของลำรังสีจริง (actual fluence) (ภาพที่ 8) ซึ่งจะนำไปคำนวณการกระจายปริมาณรังสี และกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณรังสีต่อก้อนมะเร็งและอวัยวะปกติ (dose volume histogram, DVH, ภาพที่ 9)

แพทย์รังสีรักษาเป็นผู้ประเมินการกระจายปริมาณรังสีต่อก้อนมะเร็งและอวัยวะต่าง ๆ ผ่านทางภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทุกภาพ และผ่านกราฟ DVH หากการกระจายปริมาณรังสีไม่เหมาะสมจะต้องพิจารณาหาทิศทางการฉายรังสีใหม่ หรือกำหนด dose volume constraint ใหม่ เพื่อให้เครื่องคอมพิวเตอร์ทำการกำหนดความเข้มลำรังสีอีกครั้งจนกว่าจะได้แผนการรักษาที่น่าพอใจ

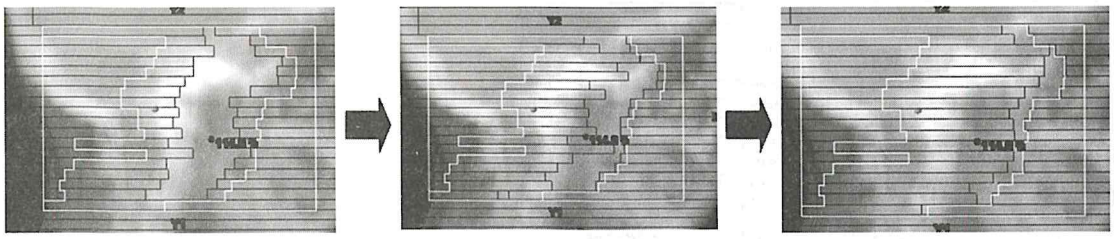
เมื่อได้แผนการรักษาที่พอใจแล้ว นักฟิสิกส์การแพทย์จะนำแผนการฉายรังสีนั้นไปฉายจริงในหุ่นทดลอง (phantom) แล้ววัดปริมาณรังสีผ่านฟิล์ม และหัวอ่านรังสี (ionizing chamber) เพื่อให้มั่นใจได้ว่าการคำนวณความเข้มของรังสี และการเคลื่อนที่ของ MLC โดยคอมพิวเตอร์มีความแม่นยำจริงแล้วจึงจะฉายรังสีจริงให้กับผู้ป่วย ขั้นตอนนี้เรียกว่า plan validation หรือ patient quality assurance



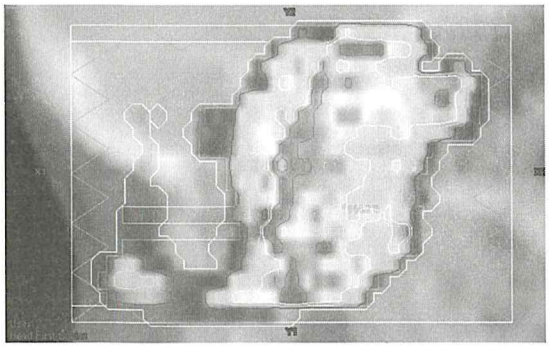
ภาพที่ 5 *แสดงตัวอย่างการกำหนด dose volume constraint ในการวางแผนการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม*



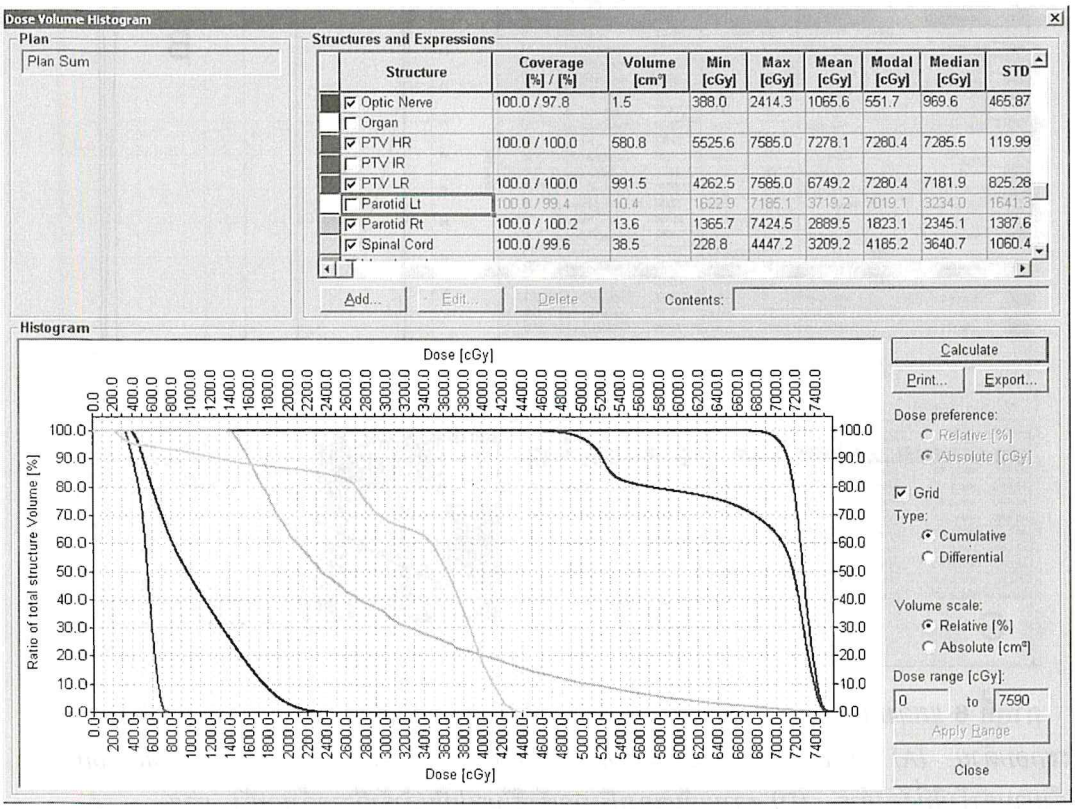
ภาพที่ 6 *แสดงหน้าต่างการวางแผนการฉายรังสีแบบปรับความเข้มด้วย computer optimization ซึ่งประกอบด้วย (A) หน้าต่างแสดง dose volume constraint (B) กราฟ dose volume histogram (C) จำนวนลำรังสีที่ต้องการ (D) ความเข้มของปริมาณรังสีในรูปเป็นลำรังสีจากด้านหลัง และ (E) กราฟแสดงความก้าวหน้าของการคำนวณ*



ภาพที่ 7 *แสดงรูปร่างของรูเปิดลำรังสีที่เปลี่ยนไป (subfield) ซึ่งเกิดจากการเคลื่อนที่ของ MLC*



ภาพที่ 8 *แสดงความเข้มของลำรังสี (actual fluenze) โดยบริเวณที่มีความเข้มของลำรังสีมากจะมีสีขาว*



ภาพที่ 9 *แสดงข้อมูลทางสถิติของปริมาณรังสีต่ออวัยวะต่างๆ และ กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณรังสีต่อก้อนมะเร็งและอวัยวะปกติ (dose volume histogram, DVH)*

กระบวนการวางแผนการฉายรังสีแบบปรับความเข้มเป็นกระบวนการที่อาศัยความละเอียดอ่อน ประสบการณ์และเวลาในการทำค่อนข้างมากเมื่อเปรียบเทียบกับการฉายรังสี 3 มิติ ดังนั้นแพทย์จึงต้องตัดสินใจอย่างรอบคอบในผู้ป่วยแต่ละราย และอธิบายผลดีผลเสียของการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม ดังจะได้กล่าวต่อไป

จุดเด่นของการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม

1. Dose Conformality เป็นจุดเด่นของการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม

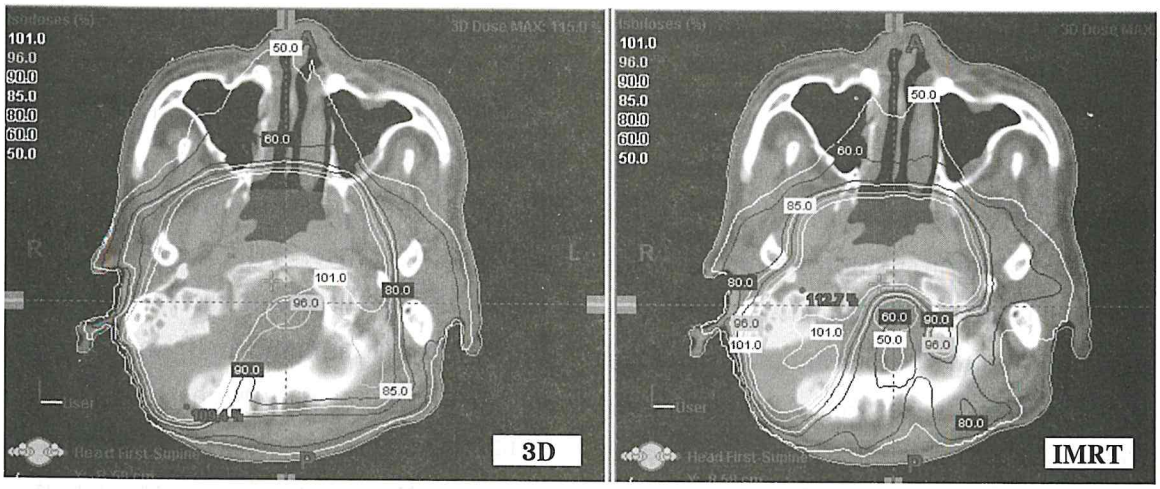
นั่นคือ การกระจายของปริมาณรังสี (dose distribution) ได้รูปร่างและปริมาตรใกล้เคียงกับก้อนมะเร็งที่แพทย์รังสีรักษากำหนดไว้ ในขั้นตอนการกำหนดขอบเขตมะเร็ง (contouring of tumor) ในขณะเดียวกันอวัยวะสำคัญใกล้เคียงจะได้รับปริมาณรังสีลดลง จุดเด่นข้อนี้ทำให้แพทย์สามารถเพิ่มปริมาณรังสีต่อก้อนมะเร็ง (dose escalation) ยังผลให้อัตราการควบคุมโรคมะเร็ง (local control) ดีขึ้น

นอกจากนี้การฉายรังสีแบบปรับความเข้มยังสามารถให้การกระจายตัวของปริมาณรังสีเป็นรูปเกือกม้า (U) ได้ จึงมีประโยชน์ในการฉายรังสีบริเวณที่ก้อนมะเร็งล้อมรอบอวัยวะสำคัญ ดังตัวอย่างเช่น ก้อนมะเร็งโพรงหลังจมูก ซึ่งโอบรอบไขสันหลัง หรือก้อนมะเร็ง เนื้อเยื่ออ่อน (soft tissue sarcoma) ที่โอบรอบไขสันหลัง เป็นต้น (ภาพที่ 10)

2. สามารถป้องกันอวัยวะข้างเคียงได้ (Normal Organ Sparing)

เนื่องจากการฉายรังสีแบบปรับความเข้มมีจุดเด่นในการสร้างการกระจายตัวของปริมาณรังสีดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น ทำให้สามารถป้องกันอวัยวะข้างเคียง เช่น สามารถเพิ่มปริมาณรังสีในการรักษามะเร็งศีรษะและลำคอ โดยลดปริมาณรังสีต่อต่อมน้ำลาย parotid ช่วยลดภาวะน้ำลายแห้ง (xerostomia)

ในการฉายรังสีรักษามะเร็งต่อมลูกหมากด้วยการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม สามารถลดปริมาณรังสีต่อกระเพาะปัสสาวะและไส้ตรง ช่วยให้ภาวะ



ภาพที่ 10 *แสดงจุดเด่นของการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม (IMRT) เมื่อเปรียบเทียบกับการฉายรังสีแบบ 3 มิติ (3D) ซึ่งเห็นได้ว่าเส้นแสดงการกระจายรังสีของการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม สามารถโอบรอบไขสันหลัง ในขณะเดียวกันยังช่วยลดปริมาณรังสีต่อต่อมน้ำลาย parotid ด้านตรงข้าม*

แทรกซ้อนต่ออวัยวะดังกล่าวลดลง เมื่อเปรียบเทียบกับการฉายรังสีแบบ 3 มิติ

3. Multiple Simultaneous Treatment

การฉายรังสีแบบปรับความเข้มสามารถฉายรังสีก้อนมะเร็งหลาย ๆ ตำแหน่งพร้อมกัน เช่น การรักษามะเร็งลุกลามไปที่สมอง (brain metastasis) หรือมะเร็งปอดที่มีก้อนมะเร็งมากกว่า 1 ตำแหน่ง (multiple lung cancer) ซึ่งในการฉายรังสี 3 มิติทำได้ยากเพราะต้องมีจุดศูนย์กลางลำรังสีหลายจุด (multiple isocenters) ทำให้อวัยวะข้างเคียงได้รับปริมาณรังสีซ้ำซ้อน แต่ในการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม สามารถกำหนดจุดศูนย์กลางลำรังสีเพียงจุดเดียวและคำนวณปริมาณลำรังสีพร้อมกัน

นอกจากนี้ การฉายรังสีแบบปรับความเข้มยังมีความสามารถในการแบ่งปริมาณรังสีต่อก้อนมะเร็ง เช่น มะเร็งโพรงหลังจมูก มีเป้าหมายการฉายรังสีต่อ gross tumor 2.2 Gy/fraction ในขณะที่ subclinical disease และ elective lymph node ได้รับปริมาณรังสี 2 และ 1.8 Gy/fractions ตามลำดับ เทคนิคนี้เรียกว่า "dose painting" หรือ simultaneous integrated boost (SIB) [13-15] ซึ่งเป็นจุดเด่นของการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม

ข้อจำกัดของการฉายรังสีแบบปรับความเข้มและทิศทางการพัฒนา

แม้ว่า การฉายรังสีแบบปรับความเข้ม จะเป็นนวัตกรรมแห่งศตวรรษ ทว่าปัจจุบันยังเป็นเพียงก้าวแรก และยังมีข้อจำกัดทางเทคนิค ตลอดจนขาดงานวิจัยทางคลินิก (randomized phase III) เพื่อยืนยันประสิทธิภาพในการรักษา อย่างไรก็ตาม หากติดตามวารสารทางการแพทย์จะพบว่า มีงานวิจัยที่กำลังอยู่ระหว่างการศึกษานับไม่ถ้วน และเชื่อว่าจะสามารถผ่านข้อจำกัดในไม่ช้า ข้อจำกัดต่าง ๆ คือ

1.ความสามารถในการกำหนด Clinical Target Volume (CTV)

แพทย์รังสีรักษาอาศัยการตรวจร่างกาย ภาพถ่ายทางรังสี ตลอดจนความรู้และประสบการณ์ด้านการดำเนินและการแพร่กระจายของโรคมะเร็งในการกำหนดบริเวณเป้าหมายทางคลินิกของก้อนมะเร็ง (clinical target volume) ซึ่งได้แก่ ก้อนมะเร็ง (gross target volume, GTV) และปริมาณที่มีความเสี่ยงต่อการแพร่กระจาย (clinical microscopic disease and lymph node at risk) บางครั้งภาพถ่ายทางรังสีให้รายละเอียดและตำแหน่งของก้อนมะเร็งได้ไม่ดี หรือแพทย์รังสีรักษาขาดประสบการณ์ในการกำหนดขอบเขตก้อนมะเร็ง ทำให้การกระจายของปริมาณรังสีไม่ครอบคลุมก้อนมะเร็ง และอาจทำให้ก้อนมะเร็งกำเริบ (relapse) ในภายหลัง

2.ความสามารถในการกำหนด Planning Target Volume (PTV)

Planning target volume คือบริเวณเป้าหมายในการวางแผนการฉายรังสี ได้แก่ การเพิ่มขอบเขต (margin) ต่อ clinical target volume (CTV) เพื่อชดเชยความไม่แน่นอนในการจัดผู้ป่วยฉายรังสีระหว่างวัน (daily setup error หรือ interfraction positioning) ชดเชยความไม่แน่นอนของตำแหน่งของ CTV (เรียกว่า internal target volume หรือ ITV) อันได้แก่ การเคลื่อนไหวของอวัยวะหรือก้อนมะเร็งตามการหายใจ เช่น ก้อนมะเร็งที่ตับ, ปอด หรือไต เป็นต้น หรือการเคลื่อนไหวของอวัยวะเนื่องจากปริมาตรของกระเพาะ, ลำไส้, กระเพาะปัสสาวะเปลี่ยนไปในแต่ละวัน เช่น ก้อนมะเร็งบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์สตรี มะเร็งต่อมลูกหมาก เป็นต้น

ภาพที่ 3 แสดงขอบเขตของการฉายรังสีและก้อนมะเร็งตามคำจำกัดความของ ICRU รายงานที่ 50 และ 62 ในการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม แพทย์รังสีรักษาจะต้องเป็นผู้กำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็ง ได้แก่ GTV, CTV, ITV และ PTV โดยพิจารณาถึงความสมดุลของบริเวณดังกล่าว และอวัยวะใกล้เคียง หากเพิ่มขอบเขต (margin) ของ PTV มากเกินไป

จะทำให้อวัยวะปกติที่อยู่ข้างเคียงแทรกซ้อนสูงขึ้น หรือหากกำหนดขอบเขตน้อยไปก็อาจทำให้ก้อนมะเร็งได้รับปริมาณรังสีไม่เพียงพอได้

ในการฉายรังสีแบบปรับความเข้มจึงจำเป็นที่จะต้องจำกัด margin ให้เหมาะสมด้วยการลด setup error โดยการจัดท่าผู้ป่วยให้นิ่ง (immobilization) เช่น อาศัยหน้ากากในการจัดศีรษะผู้ป่วย(thermo--plastic mask) เป็นต้น

การลด margin ของการเคลื่อนไหวของอวัยวะภายในมีเครื่องมือช่วยคือ target localization[16] และ respiratory-gated radiation therapy กล่าวคือ ในระหว่างการฉายรังสีมีเครื่องมือจับการเคลื่อนไหวของการหายใจและแพทย์รังสีรักษาพิจารณาฉายรังสีในช่วงเวลาที่อวัยวะเคลื่อนไหวน้อยที่สุด เช่น ช่วงที่หายใจเข้าหรือหายใจออกสุด (end inspiration หรือ end expiration) และมีเครื่องถ่ายภาพการเคลื่อนไหวของก้อนมะเร็ง เช่น fluoroscope หรือ cone-beam CT เพื่อตรวจสอบ (monitor) ตำแหน่งของอวัยวะภายในหรือก้อนมะเร็ง ทำให้สามารถฉายรังสีได้ตรงเป้าหมายมากขึ้น อย่างไรก็ตามเครื่องมือดังกล่าวยังมีราคาสูงมากในปัจจุบัน

3.ข้อมูลการตอบสนองของก้อนมะเร็งและอวัยวะปกติต่อรังสียังไม่แน่นอน (Uncertainties in Dose-Response Data)

การฉายรังสีแบบดั้งเดิม (conventional radiation therapy) อาศัยข้อมูลการตอบสนองของอวัยวะปกติต่อปริมาณรังสีซึ่งมีความเข้มเท่ากันในอวัยวะนั้น ๆ กล่าวคือสามารถทำนายปริมาณรังสีที่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนระยะยาว (late complication) หลังฉายรังสีครบ 5 ปี เรียกว่า tolerance dose ซึ่งในทางปฏิบัติแพทย์รังสีรักษายอมให้เกิดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวได้ 5% ที่ 5 ปี (Tolerance Dose 5/5) ดังยกตัวอย่างใน**ตารางที่ 1** ข้อมูลดังกล่าวได้จากปริมาณรังสีที่อวัยวะต่าง ๆ ได้รับที่ความเข้มของรังสีเท่ากันตลอดอวัยวะ (uniform dose) แต่ข้อมูลในการฉายรังสีแบบปรับความเข้มในอวัยวะต่าง ๆ ยังไม่ชัดเจน

ปัจจุบันแพทย์รังสีรักษายังอาศัยข้อมูลจากการฉายรังสีแบบดั้งเดิมเป็นพื้นฐานในการวางแผนการรักษา แม้ว่าจะมีการคำนวณโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนต่ออวัยวะปกติ (normal tissue complication probability, NTCP) และโอกาสในการควบคุมโรคเฉพาะที่ (tumor control probability) แต่สมการดังกล่าวยังไม่ได้ใช้อย่างแพร่หลายในปัจจุบัน [17]

4.ความไม่แน่นอนของการคำนวณความเข้มและการกระจายปริมาณรังสีตลอดจนการฉายรังสี

การฉายรังสีแบบปรับความเข้มในปัจจุบันแม้ว่าจะมีความก้าวหน้าไปมาก แต่ยังถือว่าเป็นเพียง "ก้าวแรก" เท่านั้น และยังต้องการการพัฒนาอีกมาก สมการที่ใช้ในการคำนวณความเข้มของปริมาณรังสี (objective function) ซึ่งอาศัยการป้อนข้อมูล ปริมาณรังสีที่ต้องการ (dose-based) และปริมาณรังสีต่อปริมาตรของอวัยวะ (dose-volume based) ยังมีข้อจำกัดคือ ไม่สามารถคำนวณความสามารถในการฉายรังสีด้วย MLC (MLC-delivery system) ไปพร้อม ๆ กับขั้นตอนการ optimization ได้ ทำให้หลังจากคำนวณการกระจายปริมาณรังสี แพทย์รังสีรักษาอาจพบว่าการกระจายปริมาณรังสีไม่เหมือนกับที่แสดงไว้ในขั้นตอน optimization (ภาพที่ 2.1)[18-23] ซึ่งมีความพยายามที่จะแก้ไขให้ดีขึ้น โดยนำขั้นตอน leaf sequencing ใส่เข้าไปในขั้นตอน optimization[18-20] หรือพยายามปรับปรุงสมการในขั้นตอน leaf sequencing [21-23] แต่ยังอยู่ในขั้นตอนการวิจัย

ปัจจุบันแพทย์รังสีรักษาและนักฟิสิกส์เป็นผู้กำหนด beam configuration ก่อนที่จะเข้าสู่ขั้นตอนการ optimization ซึ่งการกำหนดทิศทางของลำรังสี (beam angle) มีผลต่อคุณภาพของการกระจายปริมาณรังสี หากมีจำนวนลำรังสีน้อยกว่า 5 ทิศทาง การกำหนดทิศของลำรังสีจะมีความสำคัญต่อคุณภาพของการกระจายปริมาณรังสีมากและต้องอาศัยประสบการณ์ของผู้วางแผน อย่างไรก็ตาม ความ

สำคัญของการกำหนด beam angle จะลดน้อยลงหากมีจำนวนของลำรังสีมากกว่า 7 ทิศทาง[24,25] ดังนั้นจึงมีความพยายามเพื่อพัฒนาซอฟแวร์เพื่อให้เครื่องคอมพิวเตอร์เป็นผู้กำหนดทิศทางลำรังสี[26,27] ซึ่งยังต้องอาศัยเวลาในการพัฒนาอีกระยะหนึ่ง

ข้อเสียเมื่อใช้จำนวนทิศทางลำรังสีมากขึ้นก็คือเวลาที่ใช้ในการฉายรังสีนานขึ้นและเมื่อผู้ป่วยต้องนอนบนเตียงฉายรังสีนานขึ้น อาจทำให้ผู้ป่วยเกิดความไม่สบายตัวและขยับเขยื้อน ทำให้การฉายรังสีไม่มีประสิทธิภาพเท่าที่ควร ผู้วางแผนจะต้องคำนึงถึงความสมดุลของจำนวนทิศทางลำรังสีและเวลาที่ใช้ในการฉายรังสีด้วย

5. ความเสี่ยงในการกระตุ้นให้เซลล์ปกติเกิดการกลายพันธุ์ (Mutation)

เนื่องจากการฉายรังสีแบบปรับความเข้มใช้จำนวนทิศทางลำรังสีมากกว่าการฉายรังสีแบบดั้งเดิมและแบบ 3 มิติ โดยกระจายปริมาณรังสีปริมาณน้อย ๆ ให้กับอวัยวะข้างเคียงปริมาตรมากขึ้น (low dose to high volume) ในทางทฤษฎีมีโอกาสที่เซลล์ปกติจะเกิดการ mutation[28] ได้

นอกจากนี้การฉายรังสีแบบปรับความเข้มยังต้องใช้เวลาในการฉายรังสี (beam-on time) นานกว่าปกติ ทำให้มีโอกาสเกิดการรั่วซึมของรังสี (radiation leakage) จากหัวเครื่องเร่งอนุภาค เพิ่มปริมาณรังสีต่อร่างกาย (total body irradiation) และอาจกระตุ้นให้เกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาวได้[29-31]

ข้อควรระวังอีกข้อหนึ่งในการฉายรังสีแบบปรับความเข้มคือ หากใช้พลังงานของลำรังสีสูงกว่า 15 MeV ทำให้เกิดรังสี neutron (neutron contamination) ซึ่งมีผลทางชีววิทยา (biologic effects) มากกว่ารังสีเอ็กซ์ อาจมีผลทำให้เกิดการกลายพันธุ์มากขึ้น[32]

6.ความสิ้นเปลืองทรัพยากรด้านบุคลากร เวลาและการเงิน

การฉายรังสีแบบปรับความเข้มจำเป็นต้องใช้ทรัพยากรบุคคล ต้นทุนค่าเครื่องมือ และการบำรุงรักษามากกว่า ตลอดจนต้องใช้เวลาในการวางแผนการรักษา การประกันคุณภาพ และเวลาการฉายรังสีนานกว่าการฉายรังสีแบบดั้งเดิมมาก ทั้งหมดนี้เป็นการเพิ่มต้นทุนค่ารักษาพยาบาล ทำให้รัฐบาลและผู้ป่วยรับภาระค่าใช้จ่ายที่สูงขึ้น

ดังนั้นผู้บริหารในระดับหน่วยงานและระดับรัฐบาลจะต้องมีการประชุมกับผู้ปฏิบัติงานเพื่อกำหนดทิศทาง นโยบาย และเกณฑ์ในการคำนวณต้นทุนการประกอบการ อีกทั้งแพทย์จะต้องอธิบายให้กับผู้ป่วยได้รับทราบถึงข้อบ่งชี้ทางการแพทย์ในการรักษาด้วยเทคโนโลยีใหม่นี้ ทั้งหมดนี้เพื่อสร้างสมดุล ประสิทธิภาพ และประสิทธิผลในการดูแลผู้ป่วยได้สูงสุด

อวัยวะ	ภาวะแทรกซ้อน 5 %ที่ 3 ปี			ภาวะแทรกซ้อน 50 % ที่5 ปี			ภาวะแทรกซ้อนที่เกิด
	1/3	2/3	3/3	1/3	2/3	3/3	
ไต	50	30	23	-	40	28	Clinical nephritis
สมอง	60	50	45	75	65	60	Necrosis infarction
ก้านสมอง	60	53	50	-	-	65	Necrosis infarction
เส้นประสาทไขสันหลัง	5 ซม.50	10 ซม.50	20 ซม.47	5 ซม.70	10 ซม.70	20 ซม.-	Myelitis necrosis
ปอด	45	30	17.58	65	40	24.5	Pneumonitis
หัวใจ	60	45	40	70	55	50	Pericarditis
หลอดอาหาร	60	58	55	72	70	68	Clinical stricture/ perforation
กระเพาะอาหาร	60	55	50	70	67	65	Ulceration,perforation
ลำไส้เล็ก	50		40	60		55	Obstruction perforation/fistula
ลำไส้ใหญ่	55		45	65		55	Obstruction perforation/ulcer/ fistula
ไส้ตรง			60			80	Severe proctitis/ necrosis/fistula
ตับ	50	35	30	55	45	40	Liver failure

ตารางที่ 1 *แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณรังสีต่อปริมาตรของอวัยวะต่างๆ ที่อาจก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อน ร้อยละ 5 และ ร้อยละ 50 ที่ 5 ปี (Tolerance dose 5/5 และ 50/5)*

เอกสารอ้างอิง

1. Ling CC, Fuks Z. Conformal radiation treatment: A critical appraisal. Eur J Cancer 1995; 31A(5): 799-803
2. Scheidhauer K, Scharl A, Pietrzyk U, Wagner R, Gohring UJ, Schomacker K, et al. Qualitative [18F]FDG positron emission tomography in primary breast cancer: Clinical relevance and practicability. Eur J Nucl Med 1996 June; 23(6): 618-623
3. Rigo P, Paulus P, Kaschten BJ, Hustinx R, Bury T, Jerusalem G, et al. Oncological applications of positron emission tomography with fluorine-18 fluorodeoxy-glucose. Eur J Nucl Med 1996 Dec; 23(2): 1641-1674
4. Mac Manus MP, Hicks RJ, Ball DL, Kalff V, Matthews JP, Salminen E, et al. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography staging in radical radiotherapy candidates with nonsmall cell lung carcinoma: powerful correlation with survival and high impact on treatment. Cancer 2001 Aug; 92(4): 886-95.
5. Munley MT, Marks LB, Scarfone C, Sibley GS, Patz EF Jr, Turkington TG, et al. Multimodality nuclear medicine imaging in three-dimensional radiation treatment planning for lung cancer: challenges and prospects. Lung Cancer 1999 Feb; 23(2): 105-14.
6. Vanuytsel LJ, Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, De Wever W, Verbeken EK, et al. The impact of (18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) lymph node staging on the radiation treatment volumes in patients with non-small cell lung cancer. Radiother Oncol 2000 Jun; 55(3): 317-24.
7. Chapman JD, Schneider RF, Urbain JL, Hanks GE. Single-photon emission computed tomography and positron-emission tomography assays for tissue oxygenation. Semin Radiat Oncol 2001 Jan; 11(1): 47-57.
8. Kurhanewicz J, Vigneron DB, Nelson SJ, Hricak H, MacDonald JM, Konety B, et al. Citrate as an in vivo marker to discriminate prostate cancer from benign prostatic hyperplasia and normal prostate peripheral zone: detection via localized proton spectroscopy. Urology 1995 Mar; 45(3): 459-66.
9. Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB, Yu KK, Sokolov DL, Huang LR, et al. Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging-clinicopathologic study. Radiology 1999 Nov; 213(2): 473-80.
10. Verhey LJ. Comparison of three-dimensional conformal radiation therapy and intensity-modulated radiation therapy systems. Semin Radiat Oncol 1999 Jan; 9(1): 78-98.
11. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Report 50.Washington (DC): International Commission on Radiation Units and Measurements; 1993.
12. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU report 50). Report 62. Bethesda (MD): International Commission on Radiation Units and Measurements; 1999.
13. Suzuki M, Nakamatsu K, Kanamori S, Okumra M, Uchiyama T, Akai F, et al. Feasibility study of the simultaneous integrated boost (SIB) method for malignant gliomas using intensity-modulated radiotherapy (IMRT). Jpn J Clin Oncol 2003 Jun; 33(6): 271-7.
14. Wu Q, Mohan R, Morris M, Lauve A, Schmidt-Ullrich R.Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy for locally advanced head-and-neck squamous cell carcinomas. I: dosimetric results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003 Jun; 56(2): 573-85.
15. Butler EB, Teh BS, Grant WH 3rd, Uhl BM, Kuppersmith RB, Chiu JK, et al. Smart (simultaneous modulated accelerated radiation therapy) boost: a new accelerated fractionation schedule for the treatment of head and neck cancer with intensity

modulated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999 Aug; 45(1): 21-32.

16. Mackie TR, Kapatoes J, Ruchala K, Lu W, Wu C, Olivera G, et al. Image guidance for precise comformal radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003 May; 56(1): 89-105.
17. Jackson A, Yorke E. NTCP and TCP for treatment planning. In: Fuks Z, Leibel S, Ling C, editors. A practical guide to intensity-modulated Radiation therapy. Wisconsin: Medical Physics Pubishing; 2003: p 287-319.
18. Litzenberg DW, Moran JM, Fraass BA. Incorporation of realistic delivery limitations into dynamic MLCtreatment delivery. Med Phys. 2002 May; 29(5): 810-20.
19. Siebers JV, Lauterbach M, Keall PJ, Mohan R. Incorporating multi-leaf collimator leaf sequencing into iterative IMRT optimization. Med Phys. 2002 Jun; 29(6): 952-9.
20. Shepard DM, Earl MA, Li XA, Naqvi S, Yu C. Direct aperture optimization: a turnkey solution for step-and-shoot IMRT. Med Phys. 2002 Jun; 29(6): 1007-18.
21. Xia P, Verhey LJ. Multileaf collimator leaf sequencing algorithm for intensity modulated beams with multiple static segments. Med Phys. 1998 Aug; 25(8): 1424-34.
22. Meyer RR, Gunawordena A, D Souza W, et al. Leaf Sequencing via difference Metrices reduces aperture number and beam-on time in IMRT [Abstract]. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 57: S267-S268
23. Kamath S, Sahni S, Li J, Palta J, Ranka S. Leaf sequencing algorithms for segmented multileaf collimation. Phys Med Biol. 2003 Feb; 48(3): 307-24.
24. Bortfeld T, Schlegel W. Optimization of beamorientations in radiation therapy: Some theoretical Considerations. Phys Med Biol. 1993 Feb; 38(2): 291-304.
25. Stein J, Mohan R, Wang XH, Bortfeld T, Wu Q, Preiser K, et al. Number and orientations of beams in intensity-modulated radiation treatments. Med Phys. 1997 Feb; 24(2): 149-60.
26. Das S, Cullip T, Tracton G, Chang S, Marks L, Anscher M, et al. Beam orientation selection for intensity-modulated radiation therapy based on target equivalent uniform dose maximization. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 Jan; 55(1): 215-24.
27. Pugachev A, Xing L. Incorporating prior knowledgeinto beam orientation optimization in IMRT. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002 Dec; 54(5): 1565-74.
28. Lindsay KA, Wheldon EG, Deehan C, Wheldon TE. Radiation carcinogenesis modelling for risk of treatment-related second tumours following radiotherapy. Br J Radiol. 2001 Jun;74(882): 529-36.
29. Lillicrap SC, Morgan HM, Shakeshaft JT. X-ray leakage during radiotherapy. Br J Radiol 2000J u l ; 73(871): 793-4.
30. Williams PO, Hounsell AR. X-ray leakage considerations for IMRT. Br J Radiol 2001 Jan; 74(877): 98-100.
31. Mutic S, Low DA, Klein EE, Dempsey JF, Purdy JA. Room shielding for intensity-modulated radiation therapy treatment facilities. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001 May 1; 50(1): 239-46.
32. Dong L, McGary J, Bellezza D, et al. Whole body dose from Peacock-based IMRT treatment. [Abstract 2158] Proceedings of ASTRO 42nd Annual Meeting. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 Oct; 48: 342

พัฒนาการทันยุคการรักษามะเร็งตับอ่อนในปี 2005

■ **นายแพทย์ชัยยุทธ เจริญธรรม**
หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

การรักษามะเร็งตับอ่อนที่ลุกลามที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หรือมีโรคแพร่กระจาย:

ยาเคมีบำบัดที่ถือว่าเป็นยาหลักสำคัญในการรักษามะเร็งตับอ่อนที่ลุกลามที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หรือมีโรคแพร่กระจายได้แก่ ยาเคมีบำบัด Gemcitabine จากผลการศึกษาสำคัญของ Burris และคณะ [1] ที่เปรียบเทียบการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ด้วย gemcitabine (1,000 mg/m^2 weekly x 7, หยุด 1 สัปดาห์ หลังจากนั้นให้ weekly x 3 หยุด 1 สัปดาห์ ไปเรื่อย ๆ) เทียบกับ 5-FU (600 mg/m^2 สัปดาห์ละครั้ง) ผลการศึกษาดังแสดงในตารางที่ 1 โดย primary end point ในการศึกษานี้ได้แก่ การเปรียบเทียบผลรวมของการตอบสนองที่เป็นประโยชน์ทางคลินิก (Clinical benefit response) ที่ดีขึ้นอย่างต่อเนื่องเกินกว่า 4 สัปดาห์ที่ได้จากการวัดการเปลี่ยนแปลงของอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยที่สำคัญ 3 อย่างได้แก่ อาการปวด, การเสื่อมการทำงาน (Functional impairment) และน้ำหนักตัว ผลการศึกษาพบว่า clinical benefit response โดยรวมดังกล่าวพบได้ร้อยละ 23.8 จากการรักษาด้วย gemcitabine ที่สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย 5-FU ที่พบเพียงร้อยละ 4.8 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.0022) ในขณะที่ผลการศึกษาถึงการตอบสนองต่อการรักษาที่วัดขนาดได้และระยะเวลาที่รอดชีวิตที่เป็นวัตถุประสงค์รองของการศึกษา พบว่าระยะเวลาที่รอดชีวิตโดยเฉลี่ยของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Gemcitabine ยาวนานขึ้นกว่ากลุ่มที่ได้ 5-FU เพียงเล็กน้อยแต่ก็มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (5.56 เดือนเทียบกับ 4.41 เดือน, P=0.0025) ส่วนอัตรารอดชีวิตของผู้ป่วยที่ระยะเวลา 1 ปี พบได้ร้อยละ 18 จากการรักษาด้วย Gemcitabine ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย 5-FU ไม่เหลือผู้ป่วยที่รอดชีวิตเลยที่เวลาดังกล่าว อัตราการตอบสนองที่วัดขนาดพบได้ต่ำมากจากการรักษาทั้ง 2 อย่าง โดยพบได้ร้อยละ 5.4 และ 0 จากการรักษาด้วย gemcitabine และ 5-FU ตามลำดับ การศึกษาในเวลาต่อมายังพบว่า gemcitabine ยังใช้ได้ผลในการรักษาผู้ป่วยที่ดื้อต่อยา 5-FU มาก่อนแล้ว โดยพบว่าผลในการรักษาที่วัดจาก clinical benefit response ใกล้เคียงกับการใช้ gemcitabine ในรักษา first-line therapy [2] จากผลการศึกษาเหล่านี้เองทำให้ยา gemcitabine เป็นยาหลักที่เป็นที่ยอมรับในการรักษามะเร็งตับอ่อนที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หรือมีโรคแพร่กระจาย

เมื่อพิจารณาในรายละเอียดของกลไกการออกฤทธิ์ของ Gemcitabine (2',2'-Difluorodeoxycytidine) ที่จัดเป็นยากลุ่ม antimetabolite มีโครงสร้างคล้ายคลึงกับ deoxycytidine ซึ่งตัวยานี้เป็น prodrug ที่ต้องผ่านขบวนการ phosphorylated โดย deoxykinase ให้เปลี่ยนเป็น Gemcitabine mono-, di-, และ tri-phosphate ตามลำดับ โดย Gemcitabine triphosphate จะเข้ารวมตัวกับสาย DNA และขัดขวางขบวนการ replication และทำให้เซลล์มะเร็งตาย

ในที่สุดผ่านขบวนการ apoptosis การศึกษาทางเภสัชวิทยาพบว่าการเปลี่ยนแปลงยาให้เป็น Gemcitabine tri-phosphate ที่จะสะสมโดย mononuclear cell นั้นมีจุดอิ่มตัวที่ขึ้นกับความเข้มข้นของยาในเลือด โดยพบว่าระดับยาในเลือดที่เหมาะสมที่สุดได้จากการให้ยาแบบต่อเนื่องในขนาด 10 mg/m^2/นาที [3] แต่ก็มีการศึกษาที่แสดงผลการออกฤทธิ์ของยาในทางตรงกัน กล่าวคือ มีการศึกษาที่พบว่าการออกฤทธิ์ของยาต่อเซลล์มะเร็งในหลอดทดลองขึ้นกับขนาดความเข้มข้นของยาตรง โดยไม่ขึ้นกับระยะเวลาที่ให้ยา [4] จากข้อมูลดังกล่าวมีการศึกษาแบบสุ่มระยะที่ 2 โดย Tempero และคณะ [5] ที่มุ่งศึกษาเพื่อเปรียบเทียบการให้ Gemcitabine ในขนาดสูง 2200 mg/m^2 ที่ให้ตามตารางมาตรฐานทั่วไปในเวลา 30 นาทีวันที่ 1, 8, 15 ทุก 4 สัปดาห์ (Standard arm) กับการให้แบบต่อเนื่อง fixed dose rate 10 mg/m^2/นาที (FDR arm) โดยให้ยาขนาด 1500 mg/m^2 ในเวลา 150 นาทีวันที่ 1, 8, 15 ทุก 4 สัปดาห์ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หรือมีโรคที่แพร่กระจาย ผลการศึกษาที่สำคัญพบว่า time to treatment failure ซึ่งเป็นวัตถุประสงค์หลักของการศึกษาจากการให้ยาทั้งสองแบบไม่แตกต่างกัน, median survival ยาวนานกว่าในกลุ่มที่ได้แบบ FDR (8 เดือนเทียบกับ 4 เดือน, P=0.013), ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาแบบ FDR ยังมีอัตราการรอดชีวิตของที่เวลาต่าง ๆ ดีกว่าตารางการให้ยามาตรฐาน (ที่เวลา 1 ปี, 28.8% เทียบกับ 9%, P=0.014; ที่เวลา 2 ปี, 18.3% เทียบกับ 2.2%, P=0.007) การศึกษาทางเภสัชวิทยาพบว่าระดับของ Gemcitabine tri-phosphate ที่จะสะสมโดย mononuclear cell ที่วัดได้จากการให้ยาแบบ FDR สูงกว่าแบบมาตรฐานถึง 2 เท่า แม้ว่าการให้ยาแบบ FDR จะพบอุบัติการณ์ของพิษต่อไขกระดูกสูงกว่าโดยพบ grade 3 หรือ 4 neutropenia 48.8%, thrombocytopenia 37.2% แต่ไม่ส่งผลต่อการที่ต้องลดขนาดหรือเลื่อนการให้ยาแต่อย่างใด หากพิจารณาตามขบวนการของเภสัชวิทยาการออกฤทธิ์ของยาตามที่ให้แบบ FDR จึงดูเหมือนจะเหมาะที่ใช้เป็นการรักษาทั้งแบบที่ให้เป็นยาเดี่ยวหรือให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดอื่น ๆ ซึ่งการศึกษาการให้ยา gemcitabine แบบ fixed dose rate ตามแบบของ Tempero ได้ถูกใช้อ้างอิงในการศึกษาต่อเนื่องตามมาอีกมากมาย

ในช่วงเวลากว่าสิบปีที่ผ่านมามีการพัฒนายาเคมีบำบัดใหม่ ๆ หลายชนิดที่นอกจากจะใช้ได้ผลในการรักษามะเร็งชนิดอื่น ๆ ในทางคลินิก ยังมีประสิทธิภาพในการทำลายเซลล์มะเร็งตับอ่อนในหลอดทดลองและได้นำมาศึกษาในการรักษามะเร็งตับอ่อน โดยการศึกษาเหล่านี้มีทั้งที่เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับ gemcitabine ที่ให้แบบมาตรฐาน 30 นาทีหรือ FDR เพื่อใช้เป็นการรักษาที่เป็น First-Line Therapy และหรือ salvage therapy ยาเคมีบำบัดเหล่านี้ที่ใช้ในการศึกษาการรักษามะเร็งตับอ่อนแบ่งเป็นกลุ่มใหญ่ได้ดังนี้

- Antimetabolites: 5-FU, MTA (Multi-targeted Antifolate : pemetrexed, Alimta®), capecitabine
- Platinums : cisplatin, oxaliplatin
- Topoisomerase inhibitors: Irinotecan, Exatecan (Ensiv, DX-8951f)
- Molecular-targeted agent: EGFR Inhibitors (Gefinitinib, Erlotinib), anti-EGFR antibody (Cetuximab), anti-angiogenesis (Bevacizumab), FTI - Tipifarnib (Zarnestra, R115777), matrix metalloproteinase inhibiotors (Marimastat)

รายงานการศึกษา phase III ส่วนใหญ่เป็นการเปรียบเทียบการรักษาด้วยยาเดี่ยว gemcitabine กับยาใหม่ตัวใดตัวหนึ่งร่วมกับ gemcitabine ทั้งนี้ก็มีการศึกษาที่ใช้ยาใหม่เทียบกับ gemcitabine โดย

ตรงดังที่แสดงในตารางที่ 1 ผลการศึกษาพบว่าการให้ยาเคมีบำบัดอื่นร่วมไปกับ gemcitabine มักจะเพิ่มอัตราการตอบสนองต่อการรักษาแต่ไม่เพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่แตกต่างจากการให้ยาเดี่ยว gemcitabine อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยังพบว่าการใช้สูตรยาผสมกับ gemcitabine มักจะพบผลแทรกซ้อนข้างเคียงจากการรักษาได้สูงกว่า gemcitabine เพียงอย่างเดียวอีกด้วย แต่การวิเคราะห์กลุ่มย่อยของผู้ป่วยที่มี performance status ที่ดีมาก (90-100%) บางการศึกษาพบว่าการรักษาด้วยสูตรยาผสมมีแนวโน้มที่จะช่วยให้ผู้ป่วยรอดชีวิตเพิ่มขึ้น ตัวอย่างเช่น การศึกษาผู้ป่วยกลุ่มย่อยที่ PS $\geq$ 90% ที่ให้ GEMCAP (gemcitabine ร่วมกับ capecitabine) มี median survival เหนือกว่า gemcitabine อย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญ (10.1 เดือน เทียบกับ 7.5 เดือน, P=0.033) [9] เช่นเดียวกันกับการวิเคราะห์ผู้ป่วย stage IV ที่ PS $\geq$ 90% ที่ให้ GFF (gemcitabine ร่วมกับ 5-FU, Folinic acid) มีแนวโน้มว่ามี median survival เหนือกว่า gemcitabine อย่างเดียวเช่นกัน (8.5 เดือน เทียบกับ 6.2 เดือน, P=0.62)[8]

ขณะนี้เริ่มมีการศึกษาที่ใช้ molecular-targeted therapy ร่วมกับ gemcitabine มากขึ้นเรื่อยๆ ผลการศึกษา phase II ที่น่าสนใจที่ใช้ Bevacizumab (recombinant humanized monoclonal antiobody to VEGF, Avastin®) ร่วมกับ gemcitabine พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยสูตรยาผสมนี้จำนวน 40 รายมีชีวิตรอดเฉลี่ยนานถึง 12.4 เดือน คาดประมาณอัตรารอดชีวิตที่เวลา 1 ปีถึงร้อยละ 54 [14] ซึ่งกลุ่มวิจัย CALGB ได้ศึกษาสูตรดังกล่าวเทียบกับยาเดี่ยว gemcitabine อยู่ในขณะนี้เพื่อให้ได้คำตอบที่ชัดเจนต่อไป การศึกษาอื่นที่ใช้ molecular-targeted therapy ร่วมกับ gemcitabine ที่ตีพิมพ์แล้วมีการศึกษาที่ใช้ Farnesyltransferase inhibitor (FTI), Tipifarnib (Zarnestra, R115777) ร่วมกับ Gemcitabine [15] และการศึกษาที่ใช้ matrix metalloproteinase inhibiotors–Marimastat ร่วมกับ Gemcitabine [16] เปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยาเดี่ยว gemcitabine ทั้งสองรายงานพบว่าระยะเวลาเฉลี่ยที่รอดชีวิตของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ การศึกษาที่มีรายงานล่าสุด ได้แก่ การศึกษาโดย National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [NCIC-CTG] ที่รายงานโดย Moore และคณะ [17] ที่ศึกษาผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนระยะแพร่กระจายหรือผ่าตัดไม่ได้จำนวน 569 รายด้วยยาเดี่ยว gemcitabine (ตามแบบมาตรฐานของ Burris และคณะ [1], 1000 mg/m2 IV weekly x 7/8 week ต่อด้วย weekly 3/ 4) เทียบกับการรักษาด้วย gemcitabine ร่วมกับ EGFR Inhibitors, Erlotinib (Tarceva, OSI-774) ชนิดกินขนาด 100 มิลลิกรัมต่อวัน ผลการศึกษาพบว่า overall survival ของกลุ่มที่ได้ยา Erlotinib ร่วมไปด้วยเหนือกว่ายาเดี่ยว gemcitabine [6.37 เดือน เทียบกับ 5.91 เดือน, P=0.011, hazard ratio 0.81, (95% CI 0.67-0.97)] โดยมี 1-year survival rate 24%และ 17% ตามลำดับ ส่วน progression free survival ของกลุ่มที่ได้ยา Erlotinib ร่วมไปด้วยก็เหนือกว่า อีกด้วย (P=0.003, hazard ratio 0.76) ส่วน Tumor control rate (CR/PR/SD) ของกลุ่มที่ได้ยา Erlotinib ร่วมไปพบได้ 57% (CR/PR 9%) ในขณะที่กลุ่มที่ได้ยาเดี่ยว gemcitabine พบ 49% (CR/PR 8%) ผลข้างเคียงที่พบสูงกว่าของกลุ่มที่ได้ยา Erlotinib ร่วมไปด้วย ได้แก่ grade 1,2 rash, diarrhea, hematologic toxicity ส่วน grade 3 หรือ 4 toxicity ของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน การศึกษานี้ไม่ได้มีการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาโดยใช้ EGFR status แต่มีการวิเคราะห์ EGFR โดยอาศัย immnuhistochemistry ร่วมไปด้วยพบว่า EGFR status ไม่มีผลต่อการรักษา การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่ให้ยากลุ่ม Molecular-targeted agent ร่วมกับ gemcitabine แล้วพบว่าช่วยผู้ป่วยรอดชีวิตได้เหนือกว่า gemcitabine ยาเดี่ยวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

แม้ว่าจะยังไม่ชัดเจนพอที่จะกล่าวได้ว่ามีความแตกต่างกันที่มีนัยสำคัญในทางคลินิก

โดยสรุปในปี 2005 จากผลการศึกษาเหล่านี้ยังคงยืนยันว่ายาเดี่ยว gemcitabine ยังคงเป็นการรักษามาตรฐานของมะเร็งตับอ่อนในปี 2005 ในขณะที่การให้ยาเคมีบำบัดอื่นร่วมไปกับ gemcitabine อาจจะพิจารณาใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มี performance ที่ดีมาก

การรักษาเสริมของมะเร็งตับอ่อนในปี 2005

โดยทั่วไปพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งตับอ่อนมีเพียงร้อยละ 10 ถึง 15 เท่านั้นที่เป็นโรคมะเร็งระยะแรกเริ่มที่สามารถพิจารณาการรักษาด้วยการผ่าตัด ซึ่งระยะเวลารอดชีวิตหลังการผ่าตัดของผู้ป่วยเท่าที่มีรายงานจะอยู่ประมาณ 13 ถึง 18 เดือนและอัตรารอดชีวิตที่เวลา 5 ปีที่ดีที่สุดเท่าที่มีรายงานมาพบได้ประมาณร้อยละ 15 ถึง 20 [18] ซึ่งการรักษาเสริมที่มุ่งหวังเพื่อขจัด microscopic disease ที่หลงเหลืออยู่เพื่อลดการกลับเป็นซ้ำและเพิ่มอัตราการมีชีวิตรอดชีวิตในที่สุด ซึ่งในปัจจุบันการรักษาเสริมของผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนหลังการผ่าตัดยังมีข้อแนะนำและวิธีการรักษาที่นิยมใช้แตกต่างกันมากในหลาย ๆ ประเทศทั่วโลก โดยประเทศในแถบอเมริกามักจะใช้การรักษาเสริมการผ่าตัดด้วยการให้ concurrent chemoradiation (CRT) ตามด้วย maintenance chemotherapy โดยยาเคมีบำบัดที่ใช้ตลอดการรักษาได้แก่ 5-FU [19] ส่วนประเทศในแถบยุโรปเริ่มมีการให้การรักษาเสริมโดยเลือกให้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวด้วย 5-FU โดยไม่ให้รังสีรักษาร่วมไปด้วย โดยอ้างอิงจากผลการศึกษาที่สำคัญของ European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC-1) [20] โดยพบว่าการรักษาเสริมด้วย bolus 5-FU ร่วมกับ Folinic acid เป็นการรักษาที่ดีที่สุด โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้รอดชีวิตโดยเฉลี่ยประมาณ 19 เดือน ซึ่งเหนือกว่ากลุ่มที่ได้การรักษาเสริมด้วย CRT ที่รอดชีวิตโดยเฉลี่ยประมาณ 15 เดือน

ในปีนี้มีการรายงานผลการศึกษา ESPAC-3 ซึ่งเป็น prospective randomized phase III โดย Neuhaus และคณะ [21] ที่ศึกษาผู้ป่วย 368 รายจากประเทศในแถบยุโรป แคนาดาและออสเตรเลีย โดยเปรียบเทียบ adjuvant therapy ภายใน 6 สัปดาห์หลังการผ่าตัดด้วย gemcitabine (1000 mg/m^2 IV weekly 3/ 4) จำนวน 6 ชุด เทียบกับ observation โดยมี primary end point คือ disease free survival (DFS) ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยในการศึกษานี้มีอายุโดยเฉลี่ย 61 ปี, มี tumor T3/T4 ร้อยละ 86%, node positive 70 %, resected margin R0 81%, R1 19% ผลการศึกษาพบว่า DFS ของผู้ป่วยที่ได้ gemcitabine เหนือกว่า observation ประมาณ 2 เท่าตัวอย่างมีนัยสำคัญ (14 เดือน เทียบกับ observation 7.5 เดือน, $P<0.05$) และผลการรักษาด้วย gemcitabine เหนือกว่า observation ในการวิเคราะห์ผู้ป่วยทุกกลุ่มไม่ว่าจะมีหรือไม่มี positive node หรือ resection margin เป็นอย่างไรก็ตาม ผลข้างเคียงจากการรักษา grade 3/4 ของผู้ป่วยที่ได้ gemcitabine เทียบกับ observation เป็นดังนี้ leukocytes (8.4%, 0%), platelets (2.8%, 0%), diarrhea (2.2%, 1.1%), nausea (4.5%, 0.6%) ซึ่งผลการรักษาต่อ overall survival คงต้องอาศัยการติดตามผู้ป่วยต่อไปอีกระยะ

ในขณะที่นักวิจัยของประเทศในแถบอเมริกาเหนือที่นำโดย Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) ก็ดำเนินการศึกษาต่อด้วยแนวทางการรักษาเสริมที่ใช้ทั้งรังสีรักษาร่วมกับการฉายแสง โดยมีการศึกษา RTOG 97-04 ซึ่งเป็นการศึกษา Phase III ของการให้การรักษาเสริมด้วย Pre and Post Chemoradiation 5-FU เทียบกับ Pre and Post Chemoradiation Gemcitabine กลุ่ม 5-FU จะได้รับ continuous infusion (CI) 5-FU at 250 mg/m^2/day ต่อเนื่องกัน 3 สัปดาห์ ก่อน

การให้รังสีรักษาต่อด้วย CI 5-FU อีก 2 cycles (one cycle = 4 wks of CI 5-FU at 250 mg/m^2/day followed by 2 wks rest) ในขณะที่กลุ่มที่ได้ gemcitabine จะได้ Gemcitabine at 1000 mg/m^2 สัปดาห์ละครั้งติดกัน 3 สัปดาห์ก่อนการให้รังสีรักษาต่อด้วย gemcitabine อีก 3 cycles (one cycle = 3 wks of gemcitabine at 1000 mg/m^2, once weekly followed by 1 wk rest) ส่วนในช่วง chemoradiation ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะได้รับการรักษาแบบเดียวกันโดยให้รังสีรักษาทั้งหมด 50.4 Gy แบ่งให้ครั้งละ 1.8 Gy/fx เป็นเวลา 5.5 สัปดาห์ โดยได้รับ CI 5-FU, 250 mg/m^2/d ตลอดช่วงที่ได้รับรังสีรักษา การศึกษาได้รวบรวมผู้ป่วยครบไปแล้ว ซึ่งมีจำนวนผู้ป่วยกว่า 500 ราย ซึ่งผลการศึกษาจากการศึกษานี้คงจะช่วยเพิ่มข้อมูลในการพิจารณาการรักษาเสริมที่เหมาะสมของมะเร็งตับอ่อนหลังการผ่าตัดต่อไป

โดยสรุป:

ในปี 2005 ยังคงสรุปได้ว่ายาเคมีบำบัด gemcitabine เป็นยาเดี่ยวที่ใช้เป็นการรักษามาตรฐานของผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนระยะแพร่กระจายหรือผ่าตัดไม่ได้ ข้อมูลเพิ่มเติมที่มีสนับสนุนว่ายาตัวนี้น่าจะนำมาพิจารณาใช้เป็นการรักษาเสริมหลังการผ่าตัดของผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนระยะแรกเริ่มได้อีกด้วย

เอกสารอ้างอิง:

1. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol. 1997; 15: 2403-13.
2. Rothenberg ML, Moore MJ, Cripps MC, et al. A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU-refractory pancreas cancer. Ann Oncol. 1996; 7: 347-53.
3. Abbruzzese JL, Grunewald R, Weeks EA, et al: A phase I clinical, plasma, and cellular pharmacology study of gemcitabine. J Clin Oncol 1991; 9: 491–498.
4. Von Hoff DD: Activity of gemcitabine in a human tumor cloning assay as a basis for clinical trials with Gemcitabine: San Antonio Drug Development Team. Invest New Drugs 1996; 14: 265-270.
5. Tempero M, Plunkett W, Ruiz Van Haperen V, et al. Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine: thirty-minute infusion and fixed dose rate infusion in patients with pancreatic adeno-carcinoma. J Clin Oncol. 2003; 15: 3402-8.
6. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, et al. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. J Clin Oncol 2002; 20: 3270-5.
7. Richards D, Kindler H, Oettle H, et al. A randomized phase III study comparing gemcitabine + pemetrexed versus gemcitabine in patients with locally advanced and metastatic pancreas cancer. Proc Am Soc Clin On col 2004, Abstract 4007.
8. Riess H, Helm A, Niedergethmann M, et al. A Randomised, Prospective, Multicenter, Phase III Trial of Gemcitabine, 5-Fluorouracil (5-FU), Folinic Acid vs. Gemcitabine alone in Patients with Advanced Pancreatic Cancer. Proc Am Clin Oncol 2005, Abstract 4009.
9. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, et al. Gemcitabine (G) plus Capecitabine (C) versus G alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer. A randomized phase III study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and the Central European Cooperative Oncology Group (CECOG). Proc Am Clin Oncol 2005, Abstract 4010.

10. Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, et al. Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. J Clin Oncol. 2004; 22: 3776-83.
11. P.Cheverton P, H. Friess H, C. Andras C, et al. Phase III results of exatecan (DX-8951f) versus gemcitabine (Gem) in chemotherapy-naïve patients with advanced pancreatic cancer (APC). Proc Am Soc Clin Oncol 2004, Abstract 4005.
12. O Reilly E, Abou-Alfa G, Letourneau R, et al. A randomized phase III trial of DX-8951f (exatecan mesylate; DX) and gemcitabine (GEM) vs. gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer (APC). Proc Am Soc Clin Oncol 2004, Abstract 4006.
13. Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al. GemOx (gemcitabine + oxaliplatin) versus Gem (gemcitabine) in non resectable pancreatic adenocarcinoma: Final results of the GERCOR/GISCAD Intergroup Phase III. Proc Am Soc Clin Oncol 2004, Abstract 4008.
14. H. L. Kindler, G. Friberg, W. M. Stadler, et al. Bevacizumab plus gemcitabine is an active combination in patients with advanced pancreatic cancer: Interim results of an ongoing phase II trial from the University of Chicago Phase II Consortium. Proc 2004 Gastrointestinal Cancers Symposium, Abstract 86.
15. Van Cutsem E, van de Velde H, Karasek P, et al. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol. 2004; 15: 1430-8.
16. Bramhall SR, Schulz J, Nemunaitis J, et al. A double-blind placebo-controlled, randomised study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. Br J Cancer. 2002; 15;87: 161-7.
17. Moore M, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [NCIC-CTG]. Proc Am Clin Oncol 2005, Abstract 1.
18. Neoptolemos JP, Cunningham D, Friess H, et al. Adjuvant therapy in pancreatic cancer: historical and current perspectives. Ann Oncol. 2003;14:675-692.
19. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil: The Gastrointestinal Tumor Study Group. Cancer. 1981; 48: 1705-10.
20. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N Engl J Med. 2004 Mar 18; 350(12): 1200-10.
21. Neuhaus P, Oettle H, Post S, et al. A randomised, prospective, multicenter, phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs. observation in patients with resected pancreatic cancer. Proc Am Clin Oncol 2005, Abstract 4013.

Study	RR	TTP	MST	1-Yr Surv
Pivotal Trial:Burris et al 1997[1], N=126				
Gemcitabine	5%	2.1 M	5.7 M	18 %
5-FU	0%	0.9 M	4.4 M	2%
			P=0.0025	
Antimetabolites:				
Berlin et al 2002, N=327				
Gemcitabine	5.6%	2.2 M	5.4 M	NR
Gemcitabine + 5-FU	6.9%	3.4 M	6.7 M	NR
		P=0.022	P=0.09	
Richards et al 2004 , N=565				
Gemcitabine	9.1%	3.6 M	6.3 M	20.1%
Gemcitabine+Pemtrexed	18.3%	5.2 M	6.2 M	21.4%
	P=0.006*	P=0.042*	P=0.8	P=0.7
Reiss et al 2005, N=473[4]				
Gemcitabine		3.5	6.2 M	22%
Gemcitagine+5-FU/Folinic acid			5.85 M	21%
		P=0.44	P=0.68	P=0.68
Hermann et al 2005, N=319[5]				
Gemcitabine	7.9%	4.0 M	7.3 M	
Gemcitabine + capecitabine	10.1%	4.8 M	8.4 M	
			P=0.314	
Topoisomerase I inhibitors:				
Rocha Lima et al 2004, N=360				
Gemcitabine	4.4%	3.0 M	6.6 M	NR
Gemcitabine + Irinotecan	16.1%	3.5 M	6.3 M	NR
	P<0.001	P=0.352	P=0.789	
Cheverton et al 2004, N=339				
Gemcitabine	7.6%	132 D	197 D	22.1%
Ensiv (Exatecan,Dx-8951f)	<1%	85 D	151 D	17.9%
O Reilly et al 2004, N=349				
Gemcitabine	6.3%	3.8 M	6.2 M	21%
Gemcitabine + Ensiv	8.2%	3.7 M	6.7 M	23%

Study	RR	TTP	MST	1-Yr Surv
Platinum analog:				
Louvet et al 2004, N=326				
Gemcitabine	16.7%	3.7 M	7.1 M	
Gemcitabine + Oxaliplatin	28.7%	5.5 M	9 M	
	P=0.02*	P=0.04*	P=0.13	
Molecular - Tageted Therapy:				
Van Cutsem et al 2004, N=326				
Gemcitabine	8%	109 D	182 D	24%
Gemcitabine + Tipifarnib	6%	112 D	193 D	49%
			P=0.75	
Moore et al 2005, N=569				
Gemcitabine	8%	3.55 M	5.91M	17%
Gemcitabine + Erlotinib	9%	3.75 M	6.37 M	24%
		P=0.003	P=0.011	

ตารางที่ 1: *Selected Randomized Phase III Studies in Pancreatic cancer*

มะเร็งต่อมธัยรอยด์ชนิดอนาพลาสติก (Anaplastic Thyroid Cancer, ATC)

■ ศ.พ.ญ.วิมล สุขถมยา
ภาควิชารังสีวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

มะเร็งต่อมธัยรอยด์ เป็นมะเร็งที่พบไม่บ่อยในประเทศไทย อุบัติการณ์ของมะเร็งต่อมธัยรอยด์พบมากในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย โดยผู้หญิงจะพบ 3.6 ต่อประชากรแสนคน ส่วนผู้ชายไทยจะพบเพียง 1.1 ต่อประชากรแสนคน เมื่อแยกอุบัติการณ์ตามภูมิภาคในประเทศไทย จะพบมากที่สุดทางภาคใต้ [1]

การพยากรณ์โรคของมะเร็งต่อมธัยรอยด์น่าสนใจมาก มีตั้งแต่ดีที่สุดคือ ชนิด papillary ซึ่งเป็นชนิดที่พบมากที่สุด ส่วนชนิดที่ร้ายแรงที่สุดคือ Anaplastic (Undifferentiated) Thyroid Cancer ต่อไปนี้จะเรียกว่า ATC

อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีของ ATC แทบจะไม่มีเลย ผู้ป่วยมักจะเสียชีวิตประมาณ 3-7 เดือน โดยมีอัตรารอดชีวิตที่ 5 ปี เพียงร้อยละ 1-7 เท่านั้น [2-4] แต่โชคดีที่มะเร็งส่วนใหญ่ของต่อมธัยรอยด์เป็นชนิด papillary ถึงร้อยละ 75 รองลงมาคือ folliular carcinoma ประมาณร้อยละ 20 และพบชนิด ATC เพียงร้อยละ 3 เท่านั้น แต่ถึง ATC จะพบน้อยก็สำคัญ เพราะอัตราตายสูงมาก จึงควรจะมีการศึกษาเพื่อหาวิธีการให้อัตรารอดชีวิตดีขึ้น ในเบื้องต้นนี้ได้ศึกษาจากการรวบรวมการศึกษาจากรายงานต่าง ๆ

การวินิจฉัย

ผู้ป่วยมะเร็งต่อมธัยรอยด์โดยทั่ว ๆ ไปมักจะมาด้วยมีก้อนที่คอด้านหน้า และมักจะเป็นก้อนเดี่ยวของต่อมธัยรอยด์ การมีก้อนเดี่ยวของต่อมธัยรอยด์ไม่จำเป็นจะต้องเป็นมะเร็งเสมอไป มีโอกาสจะเกิดมะเร็งเพียงร้อยละ 5-35 เท่านั้น ส่วนสถิติของไทยผู้รายงานเคยทำการวิจัยและพบว่ามีการเกิดมะเร็งในก้อนเดี่ยวของต่อธัยรอยด์ร้อยละ 37 [5] ในผู้ป่วย ATC นอกจากมีก้อนที่คอแล้ว ก้อนนี้มักจะมีอาการปวด กลืนอาหารลำบาก เสียงแหบและบางครั้งมีหายใจลำบากด้วย ส่วนใหญ่เกิดจากมีการแพร่กระจายไปรอบ ๆ เนื้อเยื่อใกล้เคียงถึงร้อย 90 โดยมักจะกระจายไปที่เนื้อเยื่อรอบ ๆ ต่อมธัยรอยด์, หลอดลม, หลอดอาหาร ATC ยังทำให้เกิดมีการแพร่กระจายไปอวัยวะไกล ๆ ได้ถึงร้อยละ 20-50 อวัยวะที่ชอบไปมากที่สุดคือ ปอด ถึงร้อยละ 80, กระดูกร้อยละ 6-15, สมองร้อยละ 5-13 [6-7] การที่จะให้การวินิจฉัยให้ได้ผลแน่นอนที่สุดก็คือ การทำ FNA (fine needle aspiration) ร่วมกับการทำ ultrasound และ CT ของลำคอและทรวงอก ก้อนที่มีขนาดมากกว่า 3 เซนติเมตร จะมีโอกาสที่จะเป็นมะเร็งมากถึงร้อยละ 30 [8]

การรักษา

การรักษาเริ่มต้นของมะเร็งต่อมธัยรอยด์ไม่ว่าจะเป็นชนิดไหน การผ่าตัดจะเป็นการรักษาที่ดีที่สุด การรักษารองลงมาคือ การรักษาด้วยการผ่าตัดร่วมกับการฉายแสงและเคมีบำบัด และมีการรักษาใหม่ ๆ คือ molecular, genetic และการรักษาทาง biochemical มีการพัฒนายาใหม่ ๆ โดยเป็นพวก specitic molecular tagets ซึ่งอยู่ในระหว่างการวิจัย ยังไม่เป็นการรักษาที่เป็นมาตรฐาน แต่ปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันว่าการรักษาร่วมกันหลายวิธีเป็นวิธีที่ดีที่สุด ถ้าสภาพร่างกายผู้ป่วยยังดีอยู่ [9-14] ต่อไปจะกล่าวถึงการรักษาในแต่ละวิธี

การรักษาด้วยการผ่าตัด

วิธีการผ่าตัดที่ดีที่สุดจะต้องผ่าตัดออกให้หมด เป็นที่แน่ชัดว่า การที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้หมดจะทำให้เกิดการแพร่กระจายไปบริเวณใกล้เคียงมากที่สุด [5] และเป็นสาเหตุของการตายที่สำคัญ คือ ก่อให้เกิดการอุดกั้นการหายใจได้มากที่สุด และร้อยละ 50 ก็จะสามารถทำให้เกิดการแพร่กระจายไปอวัยวะที่ไกล ๆ ได้ เทคนิคการผ่าตัดของ ATC ยังมีความเห็นที่หลากหลาย แต่อย่างไรก็ตามควรจะทำ total thyroidectomy หรือ ร่วมกับ total laryngectomy ยังเป็นที่ถกเถียงกันมาก แต่ถ้ามีการแพร่กระจายไปอวัยวะไกล ๆ แล้วยังไม่มีรายงานว่าการผ่าตัดที่เหมาะสมสำหรับตัวต่อมธัยรอยด์ [12,16]

รายงานที่มีชื่อมากคือของ Mayo clinic [17] ซึ่งมีประสบการณ์ในการทำผ่าตัด ATC มาถึง 50 ปี พบว่าการผ่าตัดไม่ว่าจะทำ radical หรือ marginal resection ก็ไม่สามารถช่วยให้อัตราการรอดชีวิตดีขึ้น แต่ก็เชื่อว่าอาจจะมีอัตรารอดชีวิตดีขึ้นประมาณ 2-6 เดือน ถ้าผ่าตัดออกได้หมด

การผ่าตัดร่วมกับรังสีรักษา

จากการศึกษาย้อนหลังจากที่ต่าง ๆ ในการรักษา ATC ด้วยรังสีเพียงอย่างเดียว หรือการรักษาด้วยการผ่าตัดตามด้วยรังสี ยังมีข้อถกเถียงกันอยู่มาก ถึงแม้ว่าจะมีความเห็นที่ชัดเจนว่าการให้รังสีประมาณสูงจะทำให้อัตรารอดชีวิตมากขึ้น

จากรายงานของ Pierie [18] ในผู้ป่วย ATC 67 ราย พบว่ามีอัตรารอดชีวิตที่ดีขึ้น ถ้าทำ surgery ได้หมดและได้รับรังสีในปริมาณที่เพียงพอ โดยพบว่าในกลุ่มที่สามารถผ่าออกได้หมดจะมีอัตรารอดชีวิตดีกว่ากลุ่มที่ผ่าได้เพียงบางส่วนหรือในพวกที่ผ่าไม่ได้ ในพวกที่ผ่าตัดไม่ได้ไม่มีรายใดอยู่ถึง 3 ปีเลย ในพวกที่ได้รับการฉายแสง ถ้าฉายปริมาณมากกว่า 45 เกรย์ จะพบว่าอัตรารอดชีวิตดีกว่าพวกที่ได้รับปริมาณต่ำกว่านี้ โดยมีค่า p=0.02 ในการทำ multivariate analyzied พบว่าถ้าอายุมากกว่า 70 ปีจะไม่ดี และการมีอาการของการกดอวัยวะข้างเดียวเป็นสิ่งที่ไม่ดี ขนาดของก้อนมีขนาดมากกว่า 5 ซม. ก็ไม่ดี ส่วนการได้รับการผ่าตัดออกให้หมดจะทำให้การพยากรณ์โรคดีขึ้น

รายงานของ Levendag และคณะ [19] ในผู้ป่วย 51 รายที่ได้รับการฉายแสง โดยมีบางรายได้เคมีบำบัดด้วย พบผลคล้ายคลึงกัน คือ ถ้าได้รับรังสีมากกว่า 30 เกรย์จะมีอัตรารอดชีวิตดีกว่าพวกได้รังสีน้อยกว่าหรือไม่ได้รับรังสีเลย อัตรารอดชีวิตดีขึ้นคือ 7.5 เดือน อย่างไรก็ตามผู้ป่วยก็มักจะเสียชีวิตด้วย distant metastasis ถึงแม้ว่าเราอาจจะสามารถควบคุมโรคที่คอได้ แต่ก็มีรายงานที่ขัดแย้งจาก Beaton Oncology Centre [20] ใน Glasgow ที่ไม่พบว่าการได้รับรังสีในขนาดสูงจะช่วยทำให้อัตรารอดชีวิตดีขึ้น

เคมีบำบัด

ส่วนใหญ่ของผู้ป่วย ATC จะมี distant metastasis อย่างรวดเร็ว การให้เคมีบำบัดจึงมักจะมีบทบาท เป็นที่ยอมรับกันมานานแล้วว่า Doxorubicin เป็นยาดีที่สุด แต่การใช้ยาเพียงขนานเดียวจะได้ผลเพียงร้อยละ 20 โดยที่ไม่พบว่ามี complete response เลย ถ้าเพิ่ม cisplatin ไปอีกตัวน่าจะดีขึ้น[20,22] ในการวิจัย phase II ของ Ain และคณะ[23] โดยให้ palitaxel พบว่ามีการตอบสนองต่อยาถึงร้อยละ 53 มีผู้ป่วย 20 รายที่ยังมีรอยโรคที่คอหรือมีการแพร่กระจายไปแล้ว ได้รับการฉีด paclitaxel แบบ 96 ชั่วโมง ทุก 3 สัปดาห์ 1-6 cycle พบว่าผู้ป่วยสามารถรับยานี้ได้โดยมีผลข้างเคียงเป็นที่ยอมรับได้ มี median survival ถึง 32 สัปดาห์ แต่พวกที่ไม่ตอบสนองอาจจะเหลือ median survival เพียง 7 สัปดาห์เท่านั้น มีเพียง 9 รายที่มี complete response

กลุ่มทางเยอรมัน [24] ใช้ cisplatin และ gemcitabine เพียงตัวเดียวหรือให้พร้อมกัน พบว่าการให้ 2 ตัวร่วมกันจะดีกว่า โดยให้ gemcitabine ก่อนตามด้วย cisplatin

การผ่าตัดร่วมกับ Chemoradiation

จากรายงานของ Heron และคณะ [24] พบว่าอัตรารอดชีวิตจะดีขึ้นถ้าใช้ฉายแสงแบบ hypofraction ร่วมกับเคมีบำบัด เมื่อเทียบกับการฉายแสงแบบ conventional เคมีบำบัดที่ใช้ก็ยังเป็น doxorubicin, paclitaxel, vincristine หรือ cisplatin ในกลุ่มที่ได้ผ่าตัดตามด้วยการฉายแสงแบบ hypofraction ร่วมกับเคมีบำบัด พบว่าอัตรารอดชีวิตดีขึ้นแต่ก็ยังไม่ดีมาก และเคมีบำบัดก็ยังเป็น doxorubicin ยังดีที่สุด โดยให้ร่วมกับการฉายแสงพบว่ามีผลส่งเสริมกันดี

Kim และ Leeper [13] ให้ low dose ของ doxorubicin (10 mg/m^2) สัปดาห์ละครั้งก่อนและฉายแสงแบบ hyperfraction 1.6 Gy/ วัน วันละ 2 ครั้ง, 3 วันต่อสัปดาห์ โดยให้ได้ปริมาณรังสีรวม 57.6 Gy ใน 40 วัน พบว่าถึงจะมีการยุบของก้อนดี แต่ก็มี median survival เพียง 1 ปีเท่านั้น

Simpson และคณะ [25] ในการศึกษาถึงการฉายแสงแบบ hyperfraction ร่วมกับ doxorubicin พบว่ามีการควบคุมรอยโรคเฉพาะที่ดีขึ้น แต่ผลข้างเคียงสูงมาก มีผู้ป่วยเสียชีวิตระหว่างการรักษา 2 ราย โดยมี spiinal cord necrosis และรายที่สามมี pneumonitis

การให้ neoadjuvant เทียบกับ adjuvant chemo–radiotherapy

มีรายงานจาก Lund University [26] ทำในผู้ป่วย ATC 55 ราย รักษาด้วยการฉายแสงแบบ hyperfraction ร่วมกับการให้ doxorubicin และการผ่าตัด รังสีได้ 1-1.6 เกรย์ วันละ 2 ครั้ง ให้ได้ปริมาณรังสีรวม 46 เกรย์ บางรายได้รับรังสีก่อนผ่าตัด บางรายเป็น split course pre-op จะให้ 30 เกรย์ และ post-op จะได้ 15 เกรย์ ได้ทำการผ่าตัด 40 ราย ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาจนครบโดยมีผลข้างเคียงเป็นที่ยอมรับได้ พบว่ามีเสียชีวิตจาก local failure เพียง 13 ราย (24%) 5 ราย (9%) สามารถอยู่ได้นานกว่า 2 ปี ผลดีที่สุดในพวก pre-op 1.6 Gy วันละ 2 ครั้ง พบว่า 17/22 ไม่พบ local recurrence และถ้าได้ผ่าตัดตามมาผลจะยิ่งดีขึ้น

แต่ก็มีการศึกษาจากสถาบัน Linbligama [27] ไม่พบว่ามีความแตกต่างของการอยู่รอด 1 ปี ในผู้ป่วยที่ได้ผ่าตัดตามด้วย chemo–RT พร้อมกับ neoadjuvant chemo, RT หรือ Chemo-RT จึงสรุปว่า การให้เคมีบำบัดหรือรังสีในพวกก้อนที่โตเร็วมาก ๆ ผลไม่แตกต่างกัน โดยมีอัตราการรอดที่ 1 ปี เพียงร้อยละ 50เท่านั้น

Anaplastic carcinogenesis

ในเรื่องนี้ความก้าวหน้าในมะเร็งชนิดอื่น ๆ เช่น lung หรือ colorectum จะมีรายงานความก้าวหน้าในการวิจัยจนสามารถนำมาใช้ในทางคลินิกได้แล้ว แต่ทางธัยรอยด์ยังมีความก้าวหน้าน้อยมาก การมีการเปลี่ยนแปลงจากเซลล์ปกติไปเป็น adeno และจาก differentiated ไปเป็น undifferentiated carcinoma กลไกนี้ยังไม่กระจ่าง [28 -31]

ขบวนการของ Thyroid Tumorigonesis เป็นขบวนการซับซ้อน และยังไม่มีความก้าวหน้าในขณะนี้ คงจะต้องรอการวิจัยที่แน่ชัดต่อไป ทำให้ในขณะนี้ยังไม่มีการรักษาในทางคลินิกโดยการใช้ target therapy แต่การรักษาด้วยวิธีนี้ เป็นความหวังอันสูงสุดของการรักษา ACT

สรุป

ACT ยังคงเป็นมะเร็งชนิดที่ร้ายแรงที่สุด การรักษาก็ยังไม่มีอะไรจะทำให้อัตรารอดชีวิตที่ 5 ปีดีขึ้น การผ่าตัดที่เพียงพอ ถึงแม้ว่าจะมีการควบคุมรอยโรคที่คอดีขึ้น แต่อัตรารอดชีวิตก็ยังไม่ดี ถึงแม้ว่าจะได้รับการรักษาอย่างเต็มที่ ทั้งผ่าตัด, ฉายแสงร่วมกับเคมีบำบัด การให้ neo-adjuvant chemotherapy และการฉายแสง อาจจะดีกว่าการให้ adjuvant chemotherapy การให้เคมีบำบัดยังไม่มีชนิดใดของเคมีบำบัดที่จะดีไปกว่า doxorubicin ที่ให้ก็มีมานานแล้ว แม้ว่าจะมี clinical trial ของยาใหม่ ๆ ผลก็ยังไม่ดีกว่าเดิม การฉายรังสีแบบ hyperfraction ร่วมกับ chemotherapy อาจจะช่วยให้ควบคุมรอยโรคเฉพาะที่ได้ดีขึ้น แต่ก็ไม่ได้ช่วยเพิ่มอัตรารอดชีวิต การรักษาด้วย target therapy ก็ยังไม่มีความก้าวหน้า

เอกสารอ้างอิง

1. Sriplung H, T hyroid, In : Sriplung, Sontipong S, Martin N, et al. Cancer in Thailand Vol III, 1995-1957 Bangkok Medical Publisher 2003, P.59.
2. Pasieka J. Anaplastic thyroid cancer. Curr Opin Oncol 2003; 15: 78-83.
3. Carcangiu ML, Steeper T, Zampi G, Rosai J. Anaplastic thyroid carcinoma. A Study of 70 cases. Am J Clin Pathol 1985;83:135-58.
4. Passlcr C, Scheuba C, Prager G, Kaserer K, Flores JA, Vierhapper H, et al. Anaplastic (undifferentiated) thyroid carcinoma (ATC). Langenbecks Arch Surg 1999; 384: 284-293.
5. Sukthomya V. Technetium pertechnetate imagining in apparent solitary thyroid nodule. Australas Radiol 1985; 29: 223-225.
6. Kobayashi TK, Asakawa H, Umeshita K, Takeda T, Maruyama H, Matsuzuka F, et al. Treatment of 37 patients with anaplastic carcinoma of the thyroid. Head Neck 1996; 18: 36-41.
7. Buzzoni R, Catena L, Cortinovis D, Dognini G, Bajetta E. Integrated therapeutic strategies for anaplastic thyroid carcinoma. Tumori 2003: 89: 544-6.
8. Shaha AR. Management of the neck in thyroid cancer. Otolaryngol Clin North Am 1998; 31: 823-31.
9. Rosen I, Asa S, Brierley J. Anaplastic carcinoma of the thyroid gland. In : Clark O, Duh Q, eds. Textbook of Endocrine Surgery. Philadelphia: Saunders, 1997; 127-32.
10. Nillisson O, Lindeberg J, Zedenius J, Ekman E, Tennvall J, Blomberg H, et al. Anaplastic giant cell carcinoma of the thyroid gland: treatment and survival over a 25-year period. World J Surg 1998;22:725.
11. Obara T, Tanaka R, Okamoto T, Kanbe M, Iihara M. Management of anaplastic thyroid carcinoma: current strategic trends in Japan. Thyroidol Clin Exp 1998;10:51.
12. Kenneth B. Anaplastic thyroid carcinoma: a therapeutic challengs. Semin Surg Oncol 1999;16:64.
13. Kim J, Leeper RD. Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination doxorubicinand radiation therapy. Cancer 1987; 60: 2372-5.

14. Sugino K, Ito K, Mimura T, Nagahama M. Fukunari N. Kubo A, et al. The important role of operations in the management of anaplastic thyroid carcinoma. A clinicopathologic study of 121 cases. Surgery 2002; 131: 245-8.
15. Sugitani I, Kasia N, Fujimoto Y, Yanagisawa A. Prognostic factors and therapeutic strategy for anaplastic carcinoma of the thyroid. World J Surg 2001; 25: 617-22.
16. Nel C, Van Heerden J, Goeliner J, Gharib H, McConahey W, Taylor W, et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 82 cases. Mayo Clin Proc 1985; 60:51.
17. McIver B, Hay ID, Giuffrida D, Dvorak, Grant C, Thompson G, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: a 50 year experience at a single institution. Surgery 2001; 130: 1028-34.
18. Pierie JP, Muzikansky A, Gaz R, Faquin W, Ott M. The effect of surgery and radiotherapy on outcome of anaplastic thyroid carcinoma. Ann Surg Oncol 2002;9: 57-64.
19. Levendag PC, De Porre PM, Van Putten WL. Anaplastic carcinoma of the thyroid galnd treated by radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 30: 125-8.
20. Shimaoka K, Parmentier C, De Wys WD, Creech RH, De Conti R. A randomised trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid cancer. Cancer 1985; 56: 2155-66.
21. Ahuja S, Ernst H. Chemotherapy of thyroid carcinoma. J Endocrinol Invest 1987; 10: 303-10.
22. Ain KB, Egorin MJ, DeSimone PA. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety-six hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid Cancer Health Intervention Trials (CATCHIT) Group. Thyroid 2000; 10: 587-94.
23. Voigt W, Bulankin A, Multer T, Schoeber C, Grothy A. Hoang-Vu C, et al. Schedule-dependent antagonism of gemcitabine and cisplatin in human anaplastic thyroid cancer cell lines. Clin Cancer Res2000; 6: 2087-93.
24. Heron DE, Karimpour S, Grigsby PW. Anaplastic thyroid carcinoma: comparison of conventional radiotherapy and hyperfractionation chemoradiotherapy in two groups. Am J Clin Oncol 2003; 25: 42-6.
25. Simson WJ, Anaplastic thyroid carcinoma: a new approach. Can J Surg 1980; 23: 25-7.
26. Tennvall J, Lundell G, Wahlberg P, Bergenfeltz A, Grimelius L, Akerman M, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: three protocols combining doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery. Br J Cancer 2002; 86: 1848-53.
27. Haigh PI. Ituarte PH. Wu HS. Tresler P, Posner M, Quivery J, et al. Completely resected anaplastic thyroid carcinoma combined with adjuvant chemotherapy and irradiation is associated with prolonged survival. Cancer 2001; 23: 1252-61.
28. Segev D, Umbricht C, Zeiger M. Molecular pathogenesis of thyroid cancer. Surg Oncol 2003; 12: 69-90.
29. Moretti F, Nanni S, Ponteccorvi A. Molecular pathogenesis of thyroid nodules and cancer. Baillieres Best Practical Research. Clin Endocrinol Metab 2000; 14: 517-39.
30. Fagin JA, Matsuo K, Karmaker A, Chen D, Tang S, Kocffler H, High prevalence of mutations of the p53 gene in poorly differentiated human thyroid carcinomas. J Clin Invest 1993; 91: 179-84.
31. Baker S, Preisinger A, Jessup J, Paraskeva C, Markowitz S, Wilson J. p53 gene mutations occur in combination with 17p allelic deletions as late events in colorectal tumorigenesis. Cancer Res 1990; 50: 1287-77-102.

รังสีเคมีบำบัดใน Stage III Non-small cell lung cancer

■ ผศ.พ.ญ. อิ่มใจ ชิตาพนารักษ์
หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ผู้ป่วยnon-small cell lung cancer (NSCLC) ในระยะลุกลามเฉพาะที่ (ระยะ IIIA หรือ IIIB) มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีนัก จึงมีความพยายามที่จะให้การรักษาร่วมกันหลายๆวิธีเพื่อเพิ่มอัตราการมีชีวิตรอดของผู้ป่วย ผู้ป่วยในระยะนี้ โดยเฉพาะกลุ่มที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองในช่องอก (mediastinal lymph node) มักจะเกิดการกระจายไปที่อื่นๆ เพียงไม่กี่เดือนหลังจากการให้การรักษาเฉพาะที่ มีรายงานการศึกษาหลายอันด้วยกัน ที่ชี้ให้เห็นว่า 80% ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเฉพาะที่เพียงอย่างเดียวมี micrometastasis และมีการกลับคืนมาของโรคในที่สุด

ความแม่นยำในการแบ่งระยะของโรคประโยชน์อย่างมากในการตัดสินใจให้การรักษาและมีผลในการบอกพยากรณ์ของโรค ผู้ป่วย NSCLC ในระยะลุกลามเฉพาะที่ ประมาณ 30% พบว่ามีเนื้องอกกระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อข้างเคียง และ/หรือต่อมน้ำเหลืองในทรวงอก ไม่ว่าจะเป็น hilar หรือ mediastinal nodes

ในอดีตระยะ IIIA ถือว่าเป็นระยะที่สามารถผ่าตัดให้ (potentially resectable) ในขณะที่ระยะ IIIB ถือเป็นระยะที่ไม่สามารถผ่าตัดให้ (unresectable) แต่ในปัจจุบัน criteria ในการผ่าตัดได้เปลี่ยนไปมาก ดังนั้นความแม่นยำในการประเมินต่อมน้ำเหลือง จึงมีความจำเป็นมากในการเลือกผ่าตัดผู้ป่วย การที่ผู้ป่วยมี N2 disease (ipsilateral mediastinal lymph node) มีผลต่ออัตราการมีชีวิตรอดของผู้ป่วยเป็นอย่างมาก อีกประการหนึ่งผู้ป่วย N2 disease นั้นมีความหลากหลายแตกต่างกันค่อนข้างมาก ดังแสดงในตารางที่ 1 จึงส่งผลต่อ clinical presentation, การรักษาและการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยที่แตกต่างกันตามไปด้วย

Subset	
$IIIA_1$	Nodal metastasis found incidentally on final pathologic examination of surgically resected specimen
$IIIA_2$	Nodal metastasis (single station) found intraoperatively
$IIIA_3$	Nodal metastasis identified by prethoracotomy staging (mediastinascopy, PET scan)
IIA_4	Bulky or fixed multistation N2 disease

ตารางที่ 1 *Stage IIIA N2 subsets*[a]

a Adapted from Robinson et al. [1] *and Ruckdeschel* [2]

ถึงแม้ว่าจะสามารถผ่าตัดได้หมด (complete resection) ในผู้ป่วยระยะ IIIA, Bulky N2 disease แต่โอกาสที่จะมีอัตราการมีชีวิตรอดที่ 5 ปี ก็มีเพียง 10% เท่านั้น

การฉายรังสีและยาเคมีบำบัดใน NSCLC ระยะที่ III มีที่ใช้ 3 รูปแบบด้วยกัน ได้แก่

1. Neoadjuvant therapy in resectable/ potentially resectable tumors
2. Adjuvant therapy หลังการผ่าตัด
3. Combined modality / consolidation therapy ใน unresectable tumors

1. Neoadjuvant therapy

บทบาทและช่วงเวลาที่เหมาะสมของการรักษา

แต่ละวิธี ไม่ว่าจะเป็นการผ่าตัด, การฉายรังสีและเคมีบำบัด สำหรับ NSCLC ระยะที่ III นั้น ยังคงเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ มีความพยายามที่จะเพิ่มการควบคุมโรคเฉพาะที่และกำจัด micrometastasis ไปในขณะเดียวกัน จึงมีการพัฒนา multimodality treatment ขึ้น เช่น การผ่าตัดร่วมกับการฉายรังสีและ/หรือยาเคมีบำบัด เป็นต้น

การให้ neoadjuvant chemotherapy ก่อนการรักษาเฉพาะที่ มีประโยชน์ดังนี้

1. สามารถให้ยาเคมีบำบัดใน intact vasculature
2. ง่ายในการควบคุม distant micrometastasis
3. ลดขนาด/ลดระยะของมะเร็งลง ทำให้ผ่าตัดง่ายขึ้น (cytoreduction/downstaging)
4. สามารถประเมินการตอบสนองของยาเคมีบำบัดได้
5. ป้องกัน tumor seeding ขณะทำการผ่าตัด
6. เพิ่ม compliance และ tolerance ของผู้ป่วย (ผู้ป่วยที่ได้รับ adjuvant หรือ local therapy มีประมาณ 60% ในขณะที่เมื่อให้เป็น neoadjuvant therapy จะสามารถรักษาได้ตามแผนการรักษาถึง 90%) อย่างไรก็ตามยังมีข้อสงสัยที่ยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ ได้แก่

- การให้ neoadjuvant chemotherapy ใน resectable, low volume minimal N2 จะช่วยเพิ่มอัตราการมีชีวิตรอดหรือไม่
- ใน Bulky N2 หลังจากได้ neoadjuvant chemotherapy แล้วควรจะเลือกการรักษาหลักด้วยวิธีใดระหว่างการผ่าตัดและการฉายรังสี จึงจะให้ผลการรักษาดีที่สุด
- นิยามของ resectable, unresectable, minimal stage III, Bulky stage III ยังไม่ชัดเจน

อีกทั้งยังไม่มีการศึกษาที่เป็น Phase III study ที่พิสูจน์ได้ชัดเจนว่า การให้ neoadjuvant ด้วยรังสีและเคมีบำบัดให้อัตราการมีชีวิตรอดที่ดีกว่า neoadjuvant ด้วยยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว

ดังนั้นในขณะนี้จึงพอจะสรุปได้ว่า Neoadjuvant therapy ด้วยยาเคมีบำบัด สามารถ downstaging ให้แก่ผู้ป่วยส่งผลให้อัตราการผ่าตัดแบบ complete resection เพิ่มมากขึ้น ส่วนการฉายรังสีร่วมด้วยใน neoadjuvant therapy นั้นยังไม่มีบทบาทแน่ชัดว่าควรจะให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดหรือไม่ และถ้าให้จะต้องใช้ dose และ schedule ของการฉายรังสีอย่างไร

2. Adjuvant Therapy

2.1 การฉายรังสีใน Adjuvant setting

มีการศึกษา meta-analysis ของการให้ post-operative radiation therapy (PORT)

ใน NSCLC พบว่าเพิ่มผลข้างเคียงและอัตราการเสียชีวิตให้แก่ผู้ป่วย ใน ระยะ I/II, N0-N1 ส่วนในระยะ III นั้นมีความแตกต่างกันเล็กน้อย นั่นคือ PORT ในระยะที่ III ไม่เพิ่มผลข้างเคียงแก่ผู้ป่วยอย่างชัดเจน การศึกษาจาก LCSS (Lung Cancer Study Group) ซึ่งเป็น randomized trial พบว่าการให้ PORT ช่วยป้องกันการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่โดยเฉพาะกลุ่ม N2 disease โดยมีค่า p-value < 0.05 แต่ไม่มีผลต่ออัตราการมีชีวิตรอด ดังนั้นการฉายรังสีจึงไม่มีบทบาทในผู้ป่วย NSCLC ระยะที่ I, II ที่ได้ complete resection ส่วนผู้ป่วยระยะที่ III ยังคงเป็นสิ่งที่ controversy อยู่ อย่างไรก็ตามหลาย ๆ สถาบัน นิยมให้ PORT ในผู้ป่วยระยะนี้

2.2 การให้ยาเคมีบำบัดใน Adjuvant setting

การให้ cisplatin ใน adjuvant setting สามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้ในระดับหนึ่ง (ประมาณ 13%) และมี absolute benefit จากการให้ยาเคมีบำบัดที่ 2 ปี = 3% และ 5 ปี = 5%

2.3 การให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีใน Adjuvant setting

ECOG study E3590 ได้ทำการเปรียบเทียบผู้ป่วย NSCLC ระยะ II และ IIIA ระหว่างการให้

adjuvant radiotherapy alone กับ adjuvant chemo-radiation พบว่าการให้ยาเคมีบำบัด (ในการศึกษานี้คือ cisplatin ร่วมกับ Etoposide) พร้อมกันไปกับการฉายรังสี ไม่สามารถลด intra-thoracic recurrence และไม่สามารถเพิ่มอัตราการมีชีวิตรอดเมื่อเทียบกับ RT alone และเมื่อนำหลายการศึกษาที่ผู้ป่วยได้รับการฉายรังสี ± ยาเคมีบำบัดหลังการผ่าตัดมาทำการวิเคราะห์ ดังตารางที่ 2

Trial	% of stage III	% of patients given RT		Survival difference
		Adj chemo	No chemo	P-value
ECOG	58	82	86	0.56
ALPI	28	65	82	0.59
IALT	39	70	84	0.03
BLT	26	14	13	0.90

ตารางที่ 2 *สรุปผลการศึกษาต่าง ๆ ของ Adjuvant chemotherapy-Postoperative radiotherapy*

พบว่าการฉายรังสีไม่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิต อย่างไรก็ตาม ค่า confidence intervals ของ ALPI, IALT, BLT และจาก meta-analysis กลับพบว่า คาบเกี่ยวกันและเป็นไปตาม ค่า Hazard radio ที่ 0.79-0.98 บ่งชี้ว่ามี survival benefit อย่างไรก็ตามในการศึกษาล่าสุดของ CALGB ซึ่งไม่ได้รวมผู้ป่วยระยะ III เข้าไปด้วย พบว่าการให้ PORT ร่วมกับ platinum-based ไม่เพิ่มอัตราการรอดชีวิต ดังนั้นจึงอาจจะกล่าวได้ว่า ยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนว่า การให้ adjuvant PORT มีผลต่ออัตราการรอดชีวิต อย่างไรก็ตาม ข้อสรุปนี้อาจเปลี่ยนแปลงได้หากมี systemic treatment ที่มีประสิทธิภาพมากขึ้น จนสามารถควบคุม distant metastasis ได้ดีขึ้น เมื่อนั้น loco-regional recurrence ก็จะกลายเป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย

3. Combined modality/Consolidation therapy in unresectable tumors

ในผู้ป่วย NSCLC ระยะที่ III ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้นั้น การให้ combined modality ด้วยรังสีถือเป็นการรักษามาตรฐานเนื่องจากได้มี meta-analysis เปรียบเทียบระหว่าง CT-RT และ RT alone ในผู้ป่วย 1780 ราย พบว่ามี survival advantage ที่ 2 ปี เท่ากับ 4% และที่ 5 ปี เท่ากับ 2% เมื่อให้ cisplatin-based CT ร่วมกับการฉายรังสี เมื่อเทียบกับการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว ส่วนการที่จะให้เป็น concurrent หรือ sequential ของทั้งสองวิธีการรักษานั้นต่างมีข้อดี-ข้อเสียตามทฤษฎีที่แตกต่างกัน ข้อดีของการให้ sequential โดยให้ยาเคมีบำบัดแล้วตามด้วยการฉายรังสี คือสามารถให้ full dose ในแต่ละ modality โดยไม่มีผลข้างเคียงที่ทับซ้อนกัน, ยาเคมีบำบัดสามารถไปกำจัด micrometastasis ได้ทันที, ยาเคมีบำบัดไปทำให้เกิด cytoreduction ทำให้สามารถลดขอบเขตของการฉายรังสีลงได้ อย่างไรก็ตามก็มีข้อเสียคือไม่สามารถได้ประโยชน์จาก radiosensitizing ของยาเคมีบำบัด และหากเกิดการดื้อต่อยาเคมีบำบัดก็อาจเกิด metastasis ก่อนที่จะให้การฉายรังสีได้ ส่วนการฉายรังสีก่อนแล้วตามด้วยเคมีบำบัด ก็จะได้เฉพาะการควบคุมโรคเฉพาะที่ แต่อาจมี micrometastasis เกิดขึ้นได้ สำหรับการให้พร้อมกันทั้ง 2 วิธีนั้นมีข้อดีคือได้ synergistic effect แต่ในขณะเดียวกันก็เพิ่มผลข้างเคียงแก่ผู้ป่วย ในบางครั้งทำให้ไม่สามารถให้ full dose ของแต่ละวิธีการรักษาได้

สำหรับผลการรักษาเปรียบเทียบระหว่าง

Author	Chemotherapy	Treatment	N	MST (mo)	Long-term survival(%)	Grade3-4 esophagitis(%)
Furuse(1999) [3] (Japan)	Cisplatin/vindesine/ mitomycin	Concurrent	156	16.5 (P=0.04)	15.8[b]	3
		Sequential(chemotherapy → radiation)	158	13.3	8.9[b]	2
Curran (2000) [4,5] (RTOG)	Cisplatin/vinblastine	Concurrent (Radiation in daily fractions)	597 to total	17.0 (P=0.046 vs Seq)	21[c]	25
	Cisplatin/etoposide	Concurrent (Radiation in twice daily fractions)		15.2	17[c]	44
	Cisplatin/vinblastine	Sequential (chemotherapy → radiation)		14.6	12[c]	4
Fournel(2001) [6](GLOT-GFPC)	Concurrentcisplatin/ etoposide	Concurrent	103	15 (P=0.41)	35[d]	26
	Consolidation Cisplatin/vinorelbine Cisplatin/vinorelbine	Sequential (chemotherapy → radiation)	104	13.8	23[d]	0

ตารางที่ 3. *Concurrent vs. sequential chemotherapy in locally advanced NSCLC*

a Abbreviations : N, number of patients; MST, median survival time; mo, months; →, followed by.

b 5-year survival

c 4-year survival

d 2-year survival

concurrent และ sequential นั้นพบว่าการให้ CT-RT ดีต่อการเสียชีวิตที่ 2 ปีได้อย่างมีนัยสำคัญ concurrent CT-RT มีอัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่า ตารางที่ 3 แสดงการเปรียบเทียบ 2 วิธีการรักษาใน sequential treatment และมีผลข้างเคียงที่มากกว่า การศึกษาต่าง ๆ และตารางที่ 4 แสดงผลการศึกษาเช่นกัน cochrane meta-analysis พบว่า concurrent ของยา Docetaxel, Cisplatin, และการฉายรังสี

Study	Population and study type	Chemotherapy, dose in mg/m2, (schedule)	Total RT Dose,Gy	Overall response rate (%)	Survival		DLT
					Median (mo)	1-year (%)	
Mudad [7]	19 evaluable patients with unresectable stage -IIIA or -IIIB NSCLC Phase I	Docetaxel, 15-25 Cisplatin, 25 (weekly for 6 weeks)	60	37	10.5	-	Esophagitis
Segawa [8]	33 evaluable patients with stage IIIAN2 or IIIB NSCLC phase I/II	Docetaxel, 20-45 Cisplatin, 30-40 (d1,8,29,36)	60	70	23	74	Esophagitis, leukopenia, neutropenia, anemia, liver dysfunction
Yamamoto [9]	21 patients with unresectable stage IIIA or IIIB NSCLC Phase I	Docetaxel and cisplatin (doses not specified) (d1,8,15,29,36,43 or d1,8,15,29,36)	60	90	-	-	Esophagitis
Wu [10]	16 evaluable patients with unresectable stage III NSCLC Phase I	Docetaxel, 0-30 Cisplatin, 20 (every 6 weeks)	63	75	-	-	Esophagitis

ตารางที่ 4. *Concurrent multimodality phase I/II studies using docetaxel and radiation therapy*[a]

a Abbreviations: d, day; DLT, dose-limiting toxocity; mo, months; NSCLC, non-small-cell lung cancer; RT, radiation therapy

Hoosier Oncology Group (HOG)-phase II

Induction cisplatin/etoposide+RT

Docetaxel Observation

Cancer and Leukemia \ Group B (CALGB)

Induction Concurrent
Carboplatin/ carboplatin →
Paclitaxel TRT

Versus

Concurrent
Carboplatin/paclitaxel
TRT

Southwest Oncology Group (SWOG)

Cisplatin/
Etoposide → Consolidation → Observation
TRT docetaxel → Maintenance gefitinib

รูปที่ 1 *Trials of consolidation therapy following Chemoradiotherapy*

ถึงแม้ว่า concurrent therapy จะมีอัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่า แต่อย่างไรก็ตามก็ทำให้มี median survival เพิ่มขึ้นดีที่สุดเพียง 3 เดือนเท่านั้น และมากกว่า 75% ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาครบตามที่กำหนด เสียชีวิตจากการกลับเป็นซ้ำของโรค ทำให้มีความพยายามในการพัฒนาวิธีการรักษาให้ดียิ่งขึ้นไปอีกนั่นคือ เพิ่มการให้ consolidation therapy เข้าไป หลังจาก concurrent CT-RT มีหลายการศึกษาที่ทำการให้ consolidation therapy ดังแสดงในรูปที่ 1

สำหรับยา Docetaxel ที่มีการศึกษาใน SWOG-9504 นั้น รวมถึงการศึกษาอื่น ๆ มีหลักฐานทางห้องปฏิบัติการว่าเป็นยาเคมีบำบัดตัวใหม่ที่ได้ผลดีมากต่อ tumor ที่มี p53 mutation รวมถึง Bcl-2 phospharylationและ p27 induction ดังนั้นจึงเหมาะที่จะใช้หลังจากเกิดการทำลาย DNA จากการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด จึงได้นำมาใช้ในการศึกษา consolidation therapy

สรุป

1. จากข้อมูลของ adjuvant chemotherapy ที่มีในปัจจุบันนี้ การผ่าตัดเพียงอย่างเดียวถือว่าไม่

เพียงพอในระยะที่ I, II ควรให้ adjuvant chemotherapy ส่วนการให้รังสีรักษาหลังการผ่าตัดในระยะที่ I, II ไม่พบว่ามีประโยชน์ต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย

2. สำหรับในระยะที่ III การให้ Postoperative Radiotherapy ยังคง controversy อยู่ แต่ในทางปฏิบัติ ยังคงนิยมให้ในหลาย ๆ สถาบัน
3. ยังไม่มีหลักฐานสนับสนุนชัดเจนในการให้ neoadjuvant CT-RT ในผู้ป่วยที่ผ่าตัดได้
4. ในผู้ป่วย bulky stage III ที่ได้รับ concurrent CT-RT แล้วการผ่าตัดตามหลังพบว่าไม่มีประโยชน์อย่างชัดเจน
5. สำหรับผู้ป่วย locally advanced stage III ที่ประเมินว่าผ่าตัดไม่ได้ การให้ 2 modality ของรังสีและเคมีบำบัด ถือเป็นมาตรฐาน โดยมีหลักฐานเอนเอียงไปในทางการให้ concurrent CT-RT
6. มีความเป็นไปได้ที่จะได้ประโยชน์จาก
   - การผ่าตัด
   - การให้ Neoadjuvant CT
   - การให้ Consolidation CT
   - การฉายรังสีแบบ hyperfractionation

   ว่าน่าจะดีกว่าการรักษามาตรฐานด้วย CT-RT ที่ใช้ในปัจจุบัน แต่ในขณะนี้ยังคงต้องรอการพิสูจน์จากหลาย ๆ การศึกษาอยู่

บรรณานุกรม

1. Robinson LA, Wagner H, Ruckdeschet J. Treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. Chest 2003; 123: 2025-2205.
2. Ruckdeschet JC. Combined modality therapy of non-small cell lung cancer.Semin Oncol 997; 24: 429-439.
3. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiothrapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1999; 17: 1692-2699.
4. Curran W, Scott C, Langer C, et al. Phase III comparison of sequential vs concurrent chemoradiation for patients(pts) with unresected stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): Initial report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9410. Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 18. Abstract and presentation 1891.
5. Curran WJ, Scott CB, Langer CJ, et al. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemoradiation for patients with unresected stage III NSCLC: RTOG 9410. Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: 121. Abstract 2499.
6. Fournel P, Perol M, Gilles R, et al. A randomized phase III trial of sequential chemo-radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non small cell lung cancer (NSCLC) (GLOT-GFPC NPC 95-01 study). Proc Am Soc 1. Clin Oncol 2001. Abstract 1246.
7. Mudad R, Ramsey M, Kovitz K, et al. Concomitant weekly docetaxel, cisplatin and radiation therapy in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer: a dose-finding study. Lung Cacner 2003; 39: 173-177.
8. Segawa Y, Ueoka H, kiura K, et al. A phase I/II study of docetaxel (TXT) and cisplatin (CDDP) with concurrent thoracic radiotherapy (RTR) for locally advanced non-small cell lung cancer (LA-NSCLC). Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19: 108a. Abstract 1988.
9. Yamamoto N, Nakagawa K, Uezima H, et al. Phase I study of weekly chemotherapy of docetaxel (DOC) + cisplatin (CDDP) with concurrent thoracic radiation therapy (TRT) for unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): correlation between A1-acid-glycoprotein (AAG) and esophagitis. Proc Am Clin Oncol 2001; 20: 154b. Abstract 2766.
10. Wu H-G, Bang Y-J, Choi Ek, et al. Phase I study of weekly docetaxel and cisplatin concurrent with thoracic radiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. Int J Radiation Oncology Biol Phys 12002; 52: 15-80.
11. Keller SM, Sudeshna A, Wagner H, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2000; 343: 1217-1222.
12. Waller D, Fairlamb DJ, Gower N, et al. The Big Lung chemotherapy for all patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). Preliminary results in the surgical setting. Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22: 632. Abstract 2543.
13. Scagliotti GV, Roldano F, Torri V, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapyfor completely resected stage I, II, or IIIA non-small cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 2003; 95: 1453-1461.
14. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2004; 350: 351-360.

ผลการรักษามะเร็งเต้านมแบบสงวนเต้า ของศูนย์มะเร็ง ลำปาง ปี 2540-2546

■ พ.ญ.ศิริรัตน์ เชื้อสำราญ
กลุ่มงานรังสีรักษา ศูนย์มะเร็งลำปาง

■ นางยุพิน ชัยนาม
นางยุทิน สุวรรณรินทร์
นางอาภรณ์ ฟูกุล
นางกาญจนา ดาวประเสริฐ
งานพยาบาลรังสีรักษา ศูนย์มะเร็งลำปาง

บทคัดย่อ

ได้ทำการศึกษาย้อนหลังผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาแบบผ่าตัดสงวนเต้า ร่วมกับการฉายรังสีหลังการผ่าตัด ที่กลุ่มงานรังสีรักษา ศูนย์มะเร็งลำปาง ตั้งแต่ปี 2540 - 2546 มีผู้ป่วยทั้งหมด 45 ราย เป็นผู้ป่วยระยะที่ I ร้อยละ 17.77, ระยะที่ IIA ร้อยละ 46.66, ระยะที่ IIB ร้อยละ 31.11 และ ระยะที่ III เท่ากับร้อยละ 4.46

พบว่ามีการกลับเป็นมาใหม่เฉพาะที่ (locoregional recurrence) 2 ราย มีอัตราการอยู่รอดชีวิตที่ 5 ปี (5-years survival) เท่ากับ 95.6%, และอัตราการอยู่รอดชีวิตที่ 5 ปี (5 year disease free survival) เท่ากับ 97.1%, และไม่พบมีการกระจายของโรคไปยังอวัยวะอื่น

ABSTRACT

Purpose:

To evaluate the treatment outcomes and treatment related complication after conservative therapy (BCT).

Material and method:

Retrospective analysis was performed on 45 patients treated between 1998 and 2003 in Lampang cancer center. The patients were analyzed to determine survival. Analysis was perform with Kaplan-Meier estimates.

Result:

At median follow up of 46 months. 2 patients had an ipsilateral breast tumor recurrence. The 5 year overall survival and disease free survival rate of these patients were 95.6 % and 97.1%5, respectively.

Conclusion:

To compare the result of treatment outcome and treatment related complications after BCT in Lampang cancer center with other centers, the result was acceptable.

มะเร็งเต้านมพบบ่อยเป็นอันดับสองของประเทศไทย คือ พบประมาณ 17.2 ต่อประชากรเพศหญิง 100,000 ราย (Cancer in Thailand Vol.III, 1995-1997) ส่วนในจังหวัดลำปาง พบอุบัติการณ์เป็นอันดับสามประมาณ 21.0 ต่อประชากรเพศหญิง 100,000 ราย รองจากมะเร็งปอดและมะเร็งปากมดลูก (Cancer incidence and Motality in Lampang, Thailand Vol.III, 1998-2002) สำหรับศูนย์มะเร็งลำปาง พบว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มารับบริการมากเป็นอันดับสาม รองจากมะเร็งปอดและมะเร็งปากมดลูก คือ พบผู้ป่วยรายใหม่ 223 ราย ในปี 2547; (Hospital Based Cancer registry, ปี 2547)

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ระยะเริ่มแรก (early stage invasive breast cancer) โดยเก็บเต้านมให้คงอยู่ด้วยการผ่าตัดแบบ breast conservative therapy (BCT) ซึ่งคือการผ่าตัดเต้านมออกบางส่วนและเลาะต่อมน้ำเหลืองออกร่วมกับการฉายรังสีหลังการผ่าตัด ในปัจจุบันถือว่าเป็นวิธีการรักษาที่เป็นมาตรฐาน โดยได้ผลทั้งทาง Locoregional Control และ survival เทียบเท่ากับการทำ mastectomy [4, 5, 8, 9, 10]

ในการรักษาด้วยวิธี conservative surgery เมื่อเปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีหลังการผ่าตัดกับการไม่ได้รับรังสีหลังการผ่าตัด พบว่ามี local recurrence สูงในกลุ่มที่ไม่ได้รับรังสีหลังการผ่าตัด [7, 11, 12, 13]

หลักสำคัญในการฉายรังสี คือ ต้องมี adequate surgical margin $\geq$ 1 mm. ในรายที่มี positive หรือ uncertain margin ควรพิจารณา reexcision อีกครั้ง พบอุบัติการณ์หลังจากได้ adequate surgery ของ breast recurrence สูงในผู้ป่วยที่มี positive microscopic margin 10-33%[14-17] แล้วจึงเริ่มรักษาด้วยรังสี แต่หากไม่สามารถได้ margin ที่ free การวาง clip ในขณะผ่าตัดก็ช่วยในการวางแผนการรักษา โดยสามารถให้ปริมาณรังสีได้สูงอย่างถูกต้องและปลอดภัย ซึ่งการเพิ่มปริมาณรังสีสามารถทำได้ 3 วิธี

1. interstitial implantation
2. Electron beam therapy
3. photon beam therapy

วัตถุประสงค์

การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) เพื่อให้ทราบถึงผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมแบบสงวนเต้า (breast conserving therapy) ดังนี้

1. อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี (5-years overall survival)
2. อัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคที่ 5 ปี (5-years disease free survival)
3. การกลับเป็นมาใหม่เฉพาะที่ (loco-regional recurrence)
4. การแพร่กระจายของโรค (distant metastasis)
5. ภาวะแทรกซ้อนของการรักษา (late radiation complication)

วัสดุและวิธีการ

ได้ทำการศึกษาย้อนหลังผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดเต้านมแบบสงวนเต้าทุกรายที่เข้ารับการรักษาที่ศูนย์มะเร็ง ลำปาง ตั้งแต่ พ.ศ. 2540-2546 ทั้งหมด 45 ราย โดยเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดจากโรงพยาบาลทั่วไปของ 12 จังหวัดภาคเหนือ แล้วส่งมารับการฉายรังสีหลังการผ่าตัดที่กลุ่มงานรังสีรักษา ศูนย์มะเร็งลำปาง ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาจนครบตามที่แพทย์กำหนด และได้รับการประเมินระยะของโรค ทางคลินิก (clinical staging) ตามระบบของ AJCC ปี ค.ศ. 1997

เทคนิคของการฉายรังสี

1. การฉายรังสีบริเวณ intact breast

โดยการฉายรังสีด้วย medial และ lateral tangential field โดยครอบคลุมเต้านมทั้งเต้า และพยายามให้รังสีถูกเนื้อปอดและหัวใจน้อยที่สุด มีขอบเขตของ field ดังนี้

Upper margin : ขอบบนของ Field อยู่ระดับขอบล่างของ clavicle head

Medial margin : อยู่ที่ midline หรือข้าม midline ไปทางด้านตรงข้ามประมาณ 1 เซนติเมตร

lateral margin : ใช้ 2 เซนติเมตร จากขอบข้างของ palpable breast tissue

inferior margin : 1-2 เซนติเมตร ใต้ต่อ inframamary fold

ปริมาณรังสี 50 cGy. /25 F / 5 wks.

2. Supraclavicular node field

เป็นการฉายรังสี เพื่อควบคุมโรคบริเวณต่อมน้ำเหลือง ที่อยู่เหนือและใต้ต่อกระดูกไหปลาร้า และบางส่วนของก้อนน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ โดยฉายรังสีในกรณีผลการผ่าตัดพบมีมะเร็งกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองเท่ากับหรือมากกว่า 4 ต่อม

Superior border : ระดับของ thyroid groove

Inferior border : 2nd intercosteral space ขนานกับ Upper margin ของ chest wall field

Medial border : 1 เซนติเมตร จาก mid line ขนานขึ้นไปตามขอบในของ sternocleiodo-mastoid muscle ถึงระดับ thyrocricoid groove

lateral border : vertical line คลุม 1/3 ของ head of humerus

ปริมาณรังสีใช้ 50 cGy. /25 F / 5 wks.

ผลการศึกษา

มีผู้ป่วยเข้ารับการรักษาและมีข้อมูลการรักษาครบตั้งแต่ปี 2540-2546 รวมทั้งหมด 45 ราย และไม่พบผู้ป่วยที่มีข้อมูลการรักษาไม่ครบ ดังนี้

1. ระยะของโรคพบมากที่สุดในระยะ IIA จำนวน ผู้ป่วย 23 ราย คิดเป็นร้อยละ 45.1% รองลงมาเป็นระยะ IIB จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 16 ราย คิดเป็น 31.4%

2. อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยเท่ากับ 45.6 ปี อยู่ในช่วง 40-44 ปี มี 17 ราย คิดเป็น 33.3% รองลงมาอยู่ในช่วงอายุ 45-49 ปี มี 12 ราย คิดเป็น 23.5% ผู้ป่วยที่มีอายุต่ำสุดเท่ากับ 22 ปี และผู้ป่วยที่มีอายุสูงสุดเท่ากับ 67 ปี

3. ผลพยาธิวิทยา พบชนิด invasive ductal carcinoma 44 ราย (93.77%) และ medullary carcinoma 1 ราย (2.23%)

4. ขนาดของก้อนมะเร็ง พบว่าขนาดอยู่ระหว่าง 2 ถึง 5 เซนติเมตร 34 ราย (73.34%) และน้อยกว่า 2 เซนติเมตร 12 ราย (26.66%)

5. ตำแหน่งของก้อน พบมากที่สุดอยู่บริเวณ upper outer quadrant 22 ราย (48.88%), upper inner quadrant 6 ราย (13.33%), lower outer quadrant 7 ราย (15.55%) และ lower inner quadrant 4 ราย (8.88%) ดังแสดงในตารางที่ 1

Characteristics	N (45)	%
Age (years) 45.6		
<40	9	20.0
40-49	25	55.55
50-59	9	19.99
>60	2	4.46
Tumor size (cm)		
<2	12	26.66
2 - <5	33	73.34
5	0	0
Histologic Type		
Invasive ductal carcinoma	44	97.77
Medullary carcinoma	1	2.23
Margin		
Negative	39	86.66
Positive	4	8.88
Unidentified	2	4.46
Axillary nodal status		
Negative	30	66.66
Positive	14	31.11
Unidentified	1	2.23
Hormonal Receptor		
Negative	7	15.56
Positive	15	33.33
Unidentified	23	51.11
Tumor location		
UOQ	22	48.88
UIQ	6	13.33
LOQ	7	15.55
LIQ	4	8.88
Unidentified	6	13.33

Table 1. *Patient characteristics*

ผลการศึกษา

วิธีการรักษา แสดงดังตารางที่ 2

การผ่าตัด

พบว่า การผ่าตัด แยกได้เป็น 2 แบบ คือ การทำ Lumpectomy Ĉ Axillary node dissection พบ มี 24 ราย (53%) และวิธี wide excision Ĉ Axillary node dissection พบ 21 ราย (47%) และผลชิ้นเนื้อหลังการผ่าตัดพบมี positive margin 4 ราย (8.88%) negative margin 39 ราย (86.66%) และไม่ทราบสถานะ 2 ราย ในส่วนของ Axillary node status พบมี positive node 14 ราย (31.11%) negative node status 30 ราย (66.66%) และไม่ทราบสถานะ 1 ราย

การฉายรังสี

ผู้ป่วยทุกรายได้รับการฉายรังสีครอบคลุมบริเวณเต้านมด้วยเครื่อง Co-60 โดยได้รับปริมาณรังสี 50 Gy 44 รายและได้รับปริมาณรังสี 48 Gy 1 ราย มีผู้ป่วยจำนวน 36 ราย ได้รับการเพิ่มปริมาณรังสีบริเวณ tumor bed (Breast) โดยได้รับปริมาณรังสีน้อยกว่า 10 Gy 1 ราย (600 cGy) ระหว่าง 10-15 Gy 29 ราย (64.44%) และมากกว่า 15 Gy 6 ราย และไม่ได้รับการได้รับการเพิ่มปริมาณรังสีบริเวณ tumor bed (Breast) 9 ราย (20.01%)

Characteristics	N (45)	%
Surgical Type		
Lumpectomy	24	53
Wide excision	21	47
Radiation Technique		
Cobalt with wedges	45	100
Boost Type		
Electrons	34	75.55
Photons	2	4.44
No boost	9	20.01
boost dose		
<100	1	2.77
1000 - 1500	29	64.44
>1500	6	32.78

Table 2. *Treatment Characteristics*

ยาเคมีบำบัด

พบมีผู้ป่วยจำนวน 21 ราย ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร CMF 13 ราย ได้รับยากลุ่ม Adriamycin based regimen และ 11 ราย ไม่ทราบชนิด

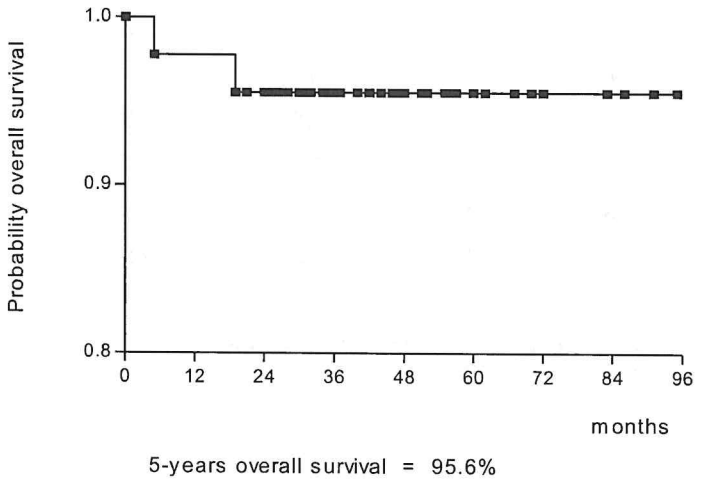
ภาวะแทรกซ้อนของการรักษา (complication)

พบมีผู้ป่วย 3 ราย มีแขนข้างที่ได้รับการผ่าตัดเต้านมร่วมกับการฉายรังสี บวม และพบมี 2 ราย มีอาการปวดร้าวบริเวณแขนข้างที่ได้รับการผ่าตัดร่วมกับฉายรังสี

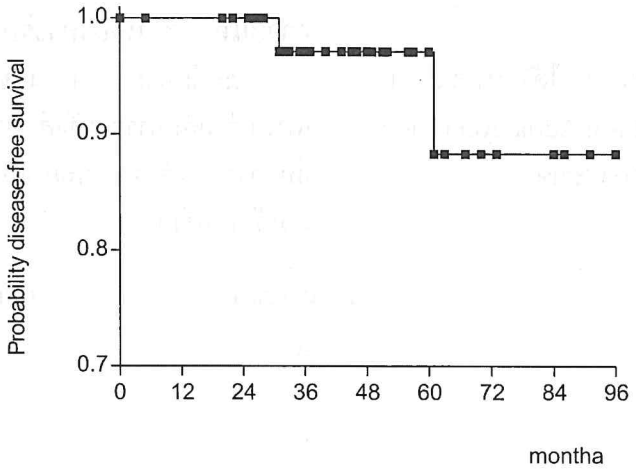
complication	จำนวน (ราย)	เปอร์เซนต์ (%)
no	40	88.88
hyperpigment	0	0
am edema	3	6.66
pain	2	4.46

ผลการรักษา

ผู้ป่วยทั้งหมด 45 ราย ได้รับการรักษาด้วยวิธี breast conservative therapy จนครบตามแผนการรักษา ระยะเวลาที่ได้รับการติดตามเฉลี่ย 46 เดือน พบมีผู้ป่วยจำนวน 2 ราย มีการกลับเป็นมาใหม่ของโรคเฉพาะที่ (locoregional recurrence) คิดเป็นร้อยละ 4.44 % โดย 1 ราย เกิดใหม่บริเวณเต้านม และ 1 ราย เกิดใหม่บริเวณต่อมน้ำเหลืองใต้รักแร้, มีผู้ป่วยเสียชีวิต 2 ราย, มีอัตราการอยู่รอดชีวิตที่ 5 ปี (5-years overall survival) เท่ากับ 95.6%, อัตราการอยู่รอดชีวิตโดยปราศจากโรคที่ 5 ปี (5 year disease free survival) เท่ากับ 97.1 %, ไม่พบมีการกระจายของโรค ไปบริเวณอวัยวะอื่น (distance metastasis) และพบมีภาวะแทรกซ้อนของการรักษา (complication) 5 ราย ดังนี้ 3 ราย มีแขนข้างที่ได้รับการผ่าตัดร่วมกับการฉายรังสีบวม 2 ราย มีอาการปวดบริเวณแขนข้างที่ได้รับการผ่าตัดร่วมกับการฉายรังสี



รูปที่ 1 *กราฟแสดงอัตรารอดชีวิตที่ 5 ปี ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม*



5 years disease-free survival = 97.1 %

รูปที่ 2 *กราฟแสดงอัตรารอดชีวิตโดยปราศจากโรคที่ 5 ปี (5 years disease free survival) ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม*

วิจารณ์ และ สรุป

จากการศึกษานี้พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี (5-years overall survival rate) เท่ากับ 95.6%, อัตราการอยู่รอดชีวิตโดยปราศจากโรคที่ 5 ปี (5 year disease free survival) เท่ากับ 97.1 % และมีอัตราการกลับมาใหม่เฉพาะที่ (locoregional recurrence) เท่ากับ 4.44% ซึ่งจากการศึกษาดังกล่าวได้ผลดีใกล้เคียงกับสถาบันต่าง ๆ ในต่างประเทศดังตารางต่อไปนี้

Study	Local recurrence (%)		Survival (%)		Follow up
	BCT	M	BCT	M	(Year)
Milan [5]	7	4	65	65	18
IGR [6]	9	14	73	65	15
NSABP B06 [4]	10	8	63	59	12
NCI [8]	16	6	77	75	10
EORTC [9]	13	9	54	61	8
DBCG [10]	5	6	79	82	6

ตารางที่ 1 *เปรียบเทียบผลการรักษาแบบ BCT และ Mastectomy* [4]

สำหรับการรักษาของสถาบันในประเทศ โรงพยาบาลมหาราช ได้ติดตามผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2538 ถึงปี พ.ศ. 2546 พบอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปี (3 years Overall survival rates) เท่ากับ 98.3%, อัตราการอยู่รอดชีวิตโดยปราศจากโรคที่ 3 ปี (3 years disease-free survival) เท่ากับ 85.6%

ในการให้ปริมาณรังสีต้องฉายรังสีครอบคลุมเต้านมทั้งหมด ในปริมาณรังสีเท่ากับ 45-50 cGy และในการเปลี่ยนเพิ่มปริมาณรังสีบริเวณ tumor bed (breast) นั้นพบว่าอัตราการกลับมาใหม่เฉพาะที่ local control rate ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการเพิ่มปริมาณรังสี [18, 19] โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มที่อายุน้อยกว่า 50 ปี ถ้าในรายงานของ EORTC และกลุ่มที่มี high risk ได้แก่ positive หรือ close margin, high mitotic index และอายุน้อย ถ้าในรายงานของ Budapest breast trial ในผลการศึกษาข้างต้นไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ไม่ได้รับการเพิ่มปริมาณรังสีบริเวณ tumor bed (breast) กลุ่มที่เพิ่มปริมาณรังสีบริเวณ tumor bed (breast) อาจเนื่องมาจากระยะเวลาในการติดตามผลการรักษายังไม่นานเพียงพอ ซึ่งคงจะมีการรายงานต่อไปในอนาคต

และจากการศึกษาผลแทรกซ้อนระยะยาวจากการรักษาพบส่วนใหญ่อยู่ใน grade I-II ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาแค่ประคับประคอง โดยไม่มีผลต่อชีวิตประจำวันมากนัก

กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนใคร่ขอขอบพระคุณ อ.นพ.กุลธร เทพมงคล ที่ช่วยแก้ไขรายงานนี้ให้ถูกต้องมากขึ้น, รศ.นพ.วิชาญ หล่อวิทยา, ศ.พญ.วิมล สุขถมยา และ ผศ.นพ.อนันต์ โทนุสิน ที่อนุญาตให้รายงานผู้ป่วยจำนวนหนึ่งของท่าน, ผู้อำนวยการศูนย์มะเร็งลำปาง นพ.สุรทัศน์ พงษ์นิกร ที่อนุญาตให้ทำงานวิจัยชิ้นนี้ ขอขอบคุณ คุณนันทกา ภู่กัณหพันธ์ ที่ช่วยวิเคราะห์ข้อมูล เจ้าหน้าที่กลุ่มงานรังสีรักษาทุกท่านที่ช่วยให้งานชิ้นนี้สำเร็จ และเจ้าหน้าที่ศูนย์มะเร็งลำปางทุกท่านที่เกี่ยวข้อง

REFERENCE

1. Cancer in Thailand Vol. III 1995-1997.
2. Cancer incidence and Mortality in Lampang, Thailand Vol. III 1998 - 2002, Hospital - Based cancer registry, ปี 2547
3. Fowble BL: Breast conserving therapy for early stage invasive cancer 39th Annual Meeting,ASTRO,October 1997, No 417
4. Veronesi U, Ban fi A, Salvadori B, et al : Breast conservation in the treatment of choice in small breast cancer : Long term results of randomized trial, Eur J Cancer 1990; 26 : 668 - 670
5. Sarragin D, Le MG, Arriagada R, et al: Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy is early breast cancer. Radiation Oncol 1989;14 : 177 - 184
6. Fisher B. Anderson S, Redmond CO, et al : Re analysis and result after 12 years of follow up in 9 randomized Clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer N Engl J Mod 1995; 333 : 1456
7. Morris AD, Morris RD, Wilson JF, et al : Breast conserving therapy VS mastectomy in early breast cancer : a meta - analysis of 10-years survival cancer I Sei Am 1977; 3 : 6-12
8. Van Donger JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al : Long term results of a randomized trial comparing breast conserving therapy with mastectomy EORTC 10801 trial. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 1143-1150

9. Blichert - TM, Rose C, Anderson JA, et al. Danish randomized trial comparing breast conserving therapy with mastectomy: DBCG-J Natl Cancer Inst Monogr 1992; 11: 19-25
10. LihegrenG. Holmbeg L, Adami H.O, et al: sector resection with or without postopendive radiotherapy: Five year result of a randomized trial. J natl cancer Inst 194; 86:717
11. Clark RM, Whelan T, Levine M, et al: Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for nede negative breast cancer. An update Jnatl Cancer Inst 1998; 88: 105
12. Van panger JA, Bantelink H, Fentiman IS , et al : Randomized clinical trial to cosess the value of breast conserving therapy in stage I and II breast EORIC 10801 trial. J Natl cancer Inst Monogr 1992; 11: 15.
13. Park CC, Mitsumoxi M, Niscon A, et al. Outcome at 8 year after Bes and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. J Clin. Oncol 2000 :18 : 1668 - 1675
14. Gage I, Shnitt SJ, Nixon AJ, et al. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with BCT.cancer 1996, 78: 1921 - 1928
15. Smitt MC, Nowels RW, Zdelstick MJ, et al. the importance of the lumpectomy surgical margin status in long-term results of breast conservation cancer 1995; 76: 259 - 267
16. Komamicky LT, mansfield CM, Dibiase SJ.Prognostic significance of the number of positive margin in breast conserving treatment for early stage breast cancer. Cancer J Sci Am 1997; 3 : 119
17. Phihp Poortmans, Harry Bartclink, Jean - Claude Horiot et - al., The influence of the boost technique on local control in breast conserving treatment in the EORTC boost version no breast randomized trial, Radiotherapy and Oncology , Vol 72 , Issue 1, July 2004, page 25-33
18. Polgan C, Fodox J, Orosz Z et al, Electron and high - dose – rate brachytherapy boost in the conservative treatment of stage I-II breast cancer first result of randomized Budapest boost trial. Strahlenther Onkol. 2002 Nov; 178 (11): 615 - 23

โครงการการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกแบบครบวงจร
Integrated Disease Management of Cervical Cancer

PCT รังสีรักษา โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

- ผศ.พ.ญ. อิ่มใจ ชิตาพนารักษ์
- รศ.น.พ.วิชาญ หล่อวิทยา
- ศ.พ.ญ.วิมล สุขถมยา
- อ.พ.ญ.พิมพ์ขวัญ กำเนิดศุภผล
- อ.น.พ.เอกสิทธิ์ ธราวิจิตรกุล
- ผศ.พ.ญ.ประภาพร สู่ประเสริฐ
- นางประไพ อินทรทัศน์
- นางสาวจีระกูล ตันวัฒนากูล
- นางสาวฐิตินันทน์ จารุจินดา
- นางมนรดา ธรรมจารีย์
- นางวราภรณ์ ทองดีพันธ์
- นางสาวพัชรินทร์ จันทร์สุขเศรษฐ์
- นางสาววรพรรณ สงวนแก้ว
- นางศศิภาพรรณ คมสัตย์ธรรม

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

มะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งที่พบเป็นอันดับหนึ่งของสตรีในประเทศไทย จากสถิติรายงานว่า ในปี พ.ศ. 2545 พบมีผู้ป่วยใหม่ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปากมดลูก 6,243 คน และเสียชีวิตจากโรคนี้ 2,620 คน โดยมีความชุกที่ 1 ปี และ 5 ปี มีจำนวนผู้ป่วย 5,065 คน และ 19,846 คน ตามลำดับ (GLOBOCAN 2002)

สำหรับสถิติผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ในปี พ.ศ. 2545 พบ 574 คน และเพิ่มขึ้นเป็น 638 คน ในปี พ.ศ. 2546 (หน่วยเวชระเบียนและสถิติ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่)

มะเร็งปากมดลูกเป็นโรคที่ต้องการการดูแลแบบครบวงจร เริ่มตั้งแต่ให้ความรู้แก่ผู้ป่วยและญาติ รวมถึงประชาชนทั่วไป ในแง่ของการป้องกันและการตรวจหาระยะเริ่มของมะเร็ง ทั้งนี้มีจุดประสงค์เพื่อลดอุบัติการณ์ของโรคในอนาคต สำหรับผู้ป่วยจะต้องมีความเข้าใจวิธีการดูแลปฏิบัติตัวขณะเข้ารับการรักษา ไม่ว่าผู้ป่วยรายนั้นจะได้รับการผ่าตัดหรือการฉายรังสี ล้วนมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทั้งระยะเฉียบพลันและระยะเรื้อรัง ที่ส่งผลทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ลดลง และเนื่องจากเป็นโรคที่เกิดในอวัยวะสืบพันธุ์สตรี จึงมีผลกระทบทั้งทางด้านร่างกายและจิตใจ จนอาจส่งผลให้เกิดภาวะวิกฤตในครอบครัวได้

ดังนั้นศูนย์บริการรักษาและวิจัยโรคมะเร็งโดยความร่วมมือของทีมสหสาขาวิชาชีพรังสีรักษา ซึ่งประกอบด้วย ห้องตรวจโรคทางนรีเวช ห้องตรวจโรคหน่วยรังสีรักษา หอผู้ป่วยนรีเวชและหอผู้ป่วยรังสีรักษา จึงได้นำรูปแบบการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกแบบครบวงจร มาใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

วัตถุประสงค์ของโครงการ

- เพื่อพัฒนาบุคลากรที่เกี่ยวข้องให้มีการทำงานอย่างมีการเชื่อมโยงกันโดยมีผู้ป่วยเป็นศูนย์กลาง
- เพื่อให้ผู้ป่วยมีความสามารถในการดูแลตนเองระหว่างรักษาและหลังรักษา
- เพื่อพัฒนาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกให้ดีขึ้น ทั้งในด้านร่างกายและจิตใจ

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

- บุคลากรที่เกี่ยวข้องมีส่วนร่วมในการพัฒนางานบริการให้มีคุณภาพ ส่งผลให้พัฒนาไปสู่การเป็นศูนย์บริการรักษาและวิจัยโรคมะเร็งที่ได้มาตรฐานและเป็นแบบอย่าง
- ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกสามารถให้การดูแลตนเองระหว่างรักษาและสามารถฟื้นฟูสภาพร่างกายตนเองหลังการรักษาได้
- ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น สามารถใช้ชีวิตอยู่ในครอบครัวและสังคมอย่างมีความสุข

วิธีการดำเนินโครงการ

ผู้ป่วย

โครงการนี้ไม่มีการคัดเลือกผู้ป่วย โดยถือว่าผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกทุกคนที่เข้ามารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ เป็นศูนย์กลางของการดูแลรักษาแบบครบวงจร

บุคลากร

มีการดูแลร่วมกันจากสหวิชาชีพ ซึ่งประกอบด้วยแพทย์ พยาบาล นักฟิสิกส์การแพทย์และนักรังสีเทคนิค (ในกรณีที่ได้รับรังสีรักษา) บุคลากรในทีมร่วมประชุม วางแผนการดูแลที่ชัดเจนต่อเนื่องและครอบคลุม ทำให้ผู้ป่วยได้รับการดูแลแบบองค์รวม มีการจัดทำ clinical pathway ของกระบวนการรักษาต่าง ๆ และได้นำ evidenced base practice มาใช้ในบางกิจกรรม

หลังจากนำไปใช้และปฏิบัติจริงแล้ว มีการประชุมเป็นประจำทุกเดือน เพื่อติดตามผลการทำงาน หาโอกาสพัฒนาและแนวทางการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง สำหรับการพัฒนาบุคลากรได้มีการจัดให้ความรู้แก่บุคลากร ทั้งในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่และโรงพยาบาลอื่น ๆ จัดให้บุคลากรได้เข้าร่วมประชุมวิชาการ มีการจัดอบรมบุคลากรเป็นระยะและได้มีการประเมิน competency ของบุคลากร

แนวทางการดูแลผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก

ให้การดูแลผู้ป่วยตามแผนภูมิการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกแบบครบวงจร โดยเริ่มจากห้องตรวจผู้ป่วยนอกนรีเวช ซึ่งจะเป็นด่านแรกที่จะพบผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก ทุกระยะมีการซักประวัติ ตรวจร่างกายเพื่อประเมินสภาพ ระยะของโรคและแนวทางการรักษาของโรค มีการสอนสุขศึกษาให้ความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับภาวะสุขภาพของโรคมะเร็งปากมดลูก ให้ผู้ป่วยตระหนักถึงความสำคัญของการมาตรวจตามนัด เพื่อติดตามผลการรักษา นอกจากนี้ญาติหรือผู้ดูแลก็จะได้รับการสอนร่วมกัน ในกลุ่มนี้พยาบาลจะขยายความรู้ครอบคลุมไปถึงการป้องกันและการคัดกรองมะเร็งปากมดลูก โดยใช้สื่อการสอนรูปแบบต่าง ๆ

กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะแรกเริ่ม

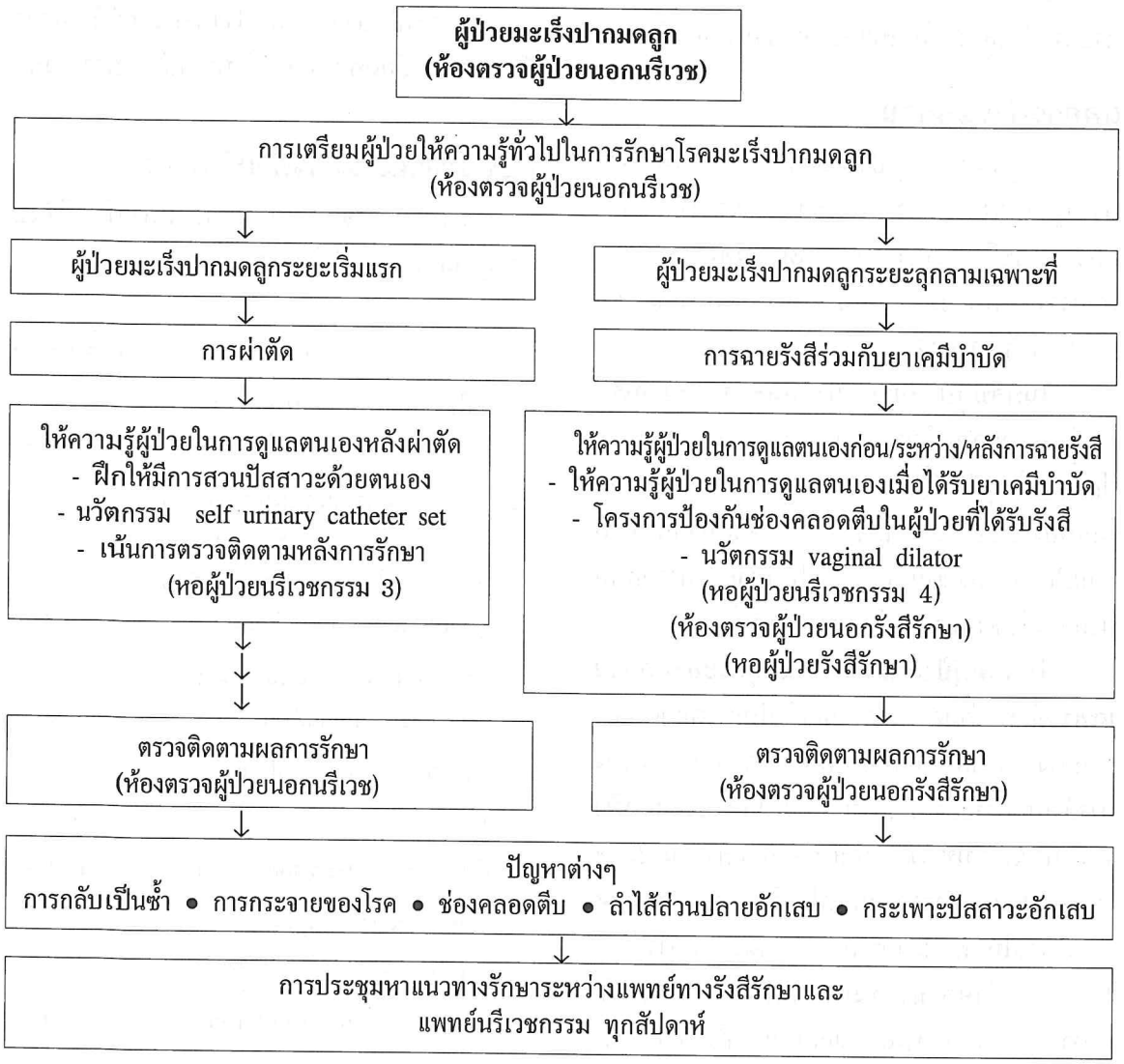
ในกลุ่มนี้ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาโดยการผ่าตัด ซึ่งการผ่าตัดบริเวณนี้จะต้องเอาเนื้อเยื่อข้างมดลูกออกมาก ทำให้รบกวนการทำงานของเส้นประสาทอัตโนมัติที่ควบคุมเรื่องการปัสสาวะทำให้ต้องคาสายสวนปัสสาวะออกทางหน้าท้องระยะหนึ่งจนกว่าการทำงานของระบบขับถ่ายปัสสาวะจะกลับมาเป็นปกติ ซึ่งโดยมากจะใช้เวลาประมาณ 1เดือน ทีมจึงปรับเปลี่ยนวิธีจากการคาสายสวนปัสสาวะออกทางหน้าท้อง เป็นวิธีใส่สายสวนปัสสาวะออกทางท่อปัสสาวะเป็นเวลา 7 วัน จากนั้นให้ผู้ป่วยสวนปัสสาวะทิ้งเองเป็นระยะแทน โดยทีมมีการสร้างอุปกรณ์เพื่อช่วยให้ผู้ป่วย

สามารถสวนปัสสาวะด้วยตนเองได้อย่างสะดวกและปลอดภัย

กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามเฉพาะที่

ในกลุ่มนี้ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาโดยการฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัด ผู้ป่วยจะได้รับการสอนสุขศึกษาเกี่ยวกับการดูแลตนเองระหว่างฉายรังสีและให้ยาเคมีบำบัด แนะนำป้องกันให้ผู้ป่วยเกิดผลข้างเคียงระยะยาวจากการฉายรังสีให้น้อยที่สุด ซึ่งได้แก่ ลำไส้ใหญ่อักเสบจากรังสี, กระเพาะปัสสาวะอักเสบจากรังสี, ภาวะช่องคลอดตีบตัน ซึ่งภาวะสุดท้ายนี้พบได้บ่อยหลังการฉายรังสี ก่อให้เกิดผลกระทบต่อร่างกาย/จิตใจและสุขภาพทางเพศของผู้ป่วย ซึ่งอาจก่อให้เกิดปัญหาภาวะวิกฤตในครอบครัว ปัญหาการหย่าร้างตามมาได้ ทีมได้เล็งเห็นความสำคัญในปัญหาต่างๆ เหล่านี้ จึงได้มีการปรับปรุงวิธีการฉายรังสี ทีมยังมีนวัตกรรมใหม่ในการสร้างอุปกรณ์ถ่างขยายช่องคลอดตามโครงการย่อยป้องกันช่องคลอดตีบ หลังการฉายรังสี และให้คำปรึกษาแก่คู่สมรสของผู้ป่วยเรื่องเพศสัมพันธ์หลังการรักษา

<u>แผนภูมิการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกแบบครบวงจร</u>



การประเมินผล

เนื่องจากเป็นการดูแลผู้ป่วยทุกระยะของโรคแบบครบวงจร จึงต้องมีการประเมินหลายด้าน โดยมีตัวชี้วัดคุณภาพและกำหนดเกณฑ์ ได้แก่ อัตราความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับภาวะสุขภาพของโรคมะเร็งปากมดลูก, อัตราการมาตรวจตามนัดเพื่อติดตามผลการรักษา, อัตราการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะในผู้ป่วยที่คาสายสวนปัสสาวะ, อัตราผู้ป่วยที่สามารถสวนปัสสาวะด้วยตนเอง, อัตราความรู้ความเข้าใจของผู้ป่วยในการปฏิบัติตัวระหว่างและหลังการฉายรังสีและเคมีบำบัด, อัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากรังสีรักษาระยะยาว ได้แก่ ภาวะลำไส้ใหญ่อักเสบ, กระเพาะปัสสาวะอักเสบและภาวะช่องคลอดตีบตัน

ผลการดำเนินงาน

ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกทุกระยะมีอัตราความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับภาวะสุขภาพของโรคนี้สูงถึง 85% และมีอัตราการมาตรวจตามนัดเพื่อติดตามผลการรักษาในช่วง เดือนมกราคม- มิถุนายน พ.ศ 2548 สูงถึง 100%

ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะแรกเริ่ม พบว่าสามารถลดอัตราการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ ในผู้ป่วยที่คาสายสวนปัสสาวะไว้ 7 วัน โดยพบเพียง 37.2% และพบว่า 99% ของผู้ป่วยสามารถสวนปัสสาวะด้วยตนเองได้ ทำให้ผู้ป่วยสามารถกลับบ้านและใช้ชีวิตประจำวันตามปกติได้เร็วขึ้น

ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลามเฉพาะที่ พบว่ามีความรู้ความเข้าใจในการดูแลตนเองระหว่างการฉายรังสีและให้เคมีบำบัด 90% ในช่วงการดำเนินการของโครงการย่อย ป้องกันช่องคลอดตีบ ซึ่งดำเนินการในช่วงมกราคม 2546–มกราคม 2548 พบว่าผู้ป่วยที่มาตรวจตามนัดไม่เกิดภาวะช่องคลอดตีบ ส่งผลให้แพทย์สามารถตรวจติดตามผลการรักษาได้ และผู้ป่วยสามารถมีเพศสัมพันธ์ได้ตามปกติ, อัตราการเกิดภาวะลำไส้ใหญ่อักเสบจากรังสีขั้นรุนแรงพบเพียง 1.9% และกระเพาะปัสสาวะอักเสบจากรังสีขั้นรุนแรง พบเพียง 7% ของผู้ป่วย

นอกจากนี้ทีมยังทำการวิจัย เพื่อพัฒนาประสิทธิภาพของการรักษาและเพื่อพัฒนาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกอย่างต่อเนื่อง ได้แก่

- การศึกษาวิจัย ทำการผ่าตัดมดลูกแบบถอนรากถอนโคน โดยเก็บรักษาเส้นประสาทอัตโนมัติเพื่อทำให้ผู้ป่วยกลับมาปัสสาวะเองได้เป็นปกติเร็วขึ้น
- การศึกษาวิจัย ทำการผ่าตัดมะเร็งปากมดลูกโดยผ่านกล้อง
- การศึกษาวิจัย เปรียบเทียบประสิทธิภาพของการฉายรังสี 2 วิธี ร่วมกับยาเคมีบำบัด 2 ชนิด
- การศึกษาวิจัย การใช้เครื่องจี้ไฟฟ้าในการรักษา ภาวะเลือดออกจากลำไส้ใหญ่อักเสบจากรังสี

งบประมาณในการดำเนินงาน

สำหรับการจัดทำโครงการดังกล่าวนี้ ใช้งบประมาณในการดำเนินโครงการนี้คือ

รายการ	จำนวนเงิน (บาท)
1. ค่าใช้จ่ายในการทำสื่อการสอนต่าง ๆ อาทิเช่น แผนการสอน วีดีโอ แผ่นพับ	2,020.-
2. ค่าใช้จ่ายในการถ่ายสำเนาเอกสารเพื่อค้นคว้ารายงานการวิจัยเพื่อเป็นหลักฐานเชิงประจักษ์ในการนำมาประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยให้ทันเหตุการณ์อยู่เสมอ	100.-
3. ค่าใช้จ่ายในการจัดทำแฟ้มประจำตัวผู้ป่วยและแบบบันทึกต่างๆ	10,000.-
4. ค่า TT&T Card เพื่อใช้ในการติดตามผู้ป่วย	2,000.-
5. ค่าใช้จ่ายในการสร้างนวัตกรรมใหม่	1,130.-
6. ค่าเบ็ดเตล็ดและเงินทุนสำรองสำหรับหมุนเวียนใช้ในการบริหารโครงการ	3,000.-
งบประมาณโดยรวม	**18,250.-**

ทั้งนี้หากมีผู้สนใจ มีความประสงค์จะดำเนินการตามโครงการนี้ คาดการณ์ว่าจะเสียค่าใช้จ่ายประมาณ 20,000.00 บาท

สรุป

โครงการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกแบบครบวงจร เป็นโครงการที่เกิดจากการผสมผสานการทำงานของทีมสหสาขาวิชาชีพ เกิดนวัตกรรมใหม่และพัฒนาจนสามารถเพิ่มประสิทธิภาพการดูแลผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกซึ่งมีอัตราการเกิดโรคนี้สูงที่สุด ให้มีคุณภาพชีวิตที่ดี สามารถใช้ชีวิตในสังคมอย่างปกติสุข

เอกสารอ้างอิง

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. In: GLOBOCAN 2002, Version 1.0. IARC Cancer Base No.5, Lyon: IARC Press; 2001, http://www-dep.iarc.fr/globocan/globocan.htm.
2. แผนกเวชระเบียนและสถิติ (2546) รายงานสถิติประจำปี เชียงใหม่ : หน่วยสถิติทางการแพทย์ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

IMRT: Radiobiological Consideration

■ **Nisa Chawapun, Ph.D.**
Division of Therapeutic Radiology and Oncology, Department of Radiology Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, THAILAND

ABSTRACT

Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) is a technique of radiation delivery developed to improve target dose conformity and normal tissue sparing. The dose distributions conform tightly to the 3D shape of the target by varying the beam intensity across the shaped fields. The complexity of the technique requires the longer treatment time for one fraction especially in the step and shoot technique. The reported total treatment times are varied from 15 min to as long as 30 min. The impact of such prolonging of time on the biological effects should be concerned.

The doses to normal tissue in IMRT technique is another aspect to be considered. The use of multileaf collimator for shaping the beam that gives rise to more leakage radiation between the leaves, the use of more field that reflects the bigger volume of normal tissue exposed to low dose radiation, and the higher total body dose as the monitor unit in beam modulation increased, these all affect the normal tissue dose. As a consequence, the risks of second malignancies after IMRT are of concern.

Therefore, the benefit and risk of using the IMRT will be focused in this review. The incorporation of biological variable into the treatment planning process to maximize the efficacy of IMRT will be discussed.

INTRODUCTTION

Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) is a technique of radiation delivery developed to improve target dose conformity and normal tissue sparing. This technique produces dose distributions that conform tightly to the 3D shape of the target by varying the beam intensity across the shaped fields. The computer-controlled multileaf collimator (MLC) is the most practical device for deliver intensity modulated beam. There are two methods of dose delivery; static IMRT or step and shoot with nothing moves when the beam is on, and dynamic IMRT with sliding window and the leaves move when the beam is on. In order to optimize the beam with nonuniform fluences to deliver a high dose to target volume and acceptably low dose to the surrounding normal structures, a number of different beam direction is used. The doses

to normal tissue in IMRT technique is another aspect to be considered. The use of MLC for shaping the beam that give rises to more leakage radiation between the leaves, the use of more field that reflects the bigger volume of normal tissue exposed to low dose radiation, and the higher total body dose as the monitor unit in beam modulation increased, these all affect the normal tissue dose. As a consequence, the risks of second malignancies after IMRT have been estimated. Therefore, the benefit and risk of using the IMRT will be focused in this review.

Furthermore, the complexity of the technique requires the longer time for one fraction, from the start of treatment on the first field to the end of the last, especially in the step and shoot technique. The fraction treatment times are varied from 15 min to as long as 30 min. The impact of such prolonging of time on the radiobiological consequences should be concerned especially on tumor control as cell survival and cell cycle progression are unclear. The increased survival rates have been observed in cell culture. The physical qualities which are the extraordinary capability of IMRT are not the only determining factors of therapeutic effectiveness in this technique.

In addition, the application of molecular radiation biology to maximize the efficacy of IMRT technique will be discussed. As the progress in biological imaging is making the mapping of the spatial biology distribution (e.g.clonogen density, radiosensitivity, tumor proliferation rate) in tumor increasingly possible. An incorporation of the spatial biology data into IMRT inverse planning has been proposed as Biologically Conformal Radiation Therapy (BCRT). The new technique will significantly improve the tumor control probability (TCP) while reducing or keeping the normal tissue complication probability (NTCP) at it current level compared with conventional dose escalation schemes. Individualize radiation treatment is becoming feasible by the advance technologies in physics, molecular biology, and medical imaging.

Advantages of IMRT

IMRT is becoming increasingly popular in the treatment of several types of cancer because of its highly conformal dose distribution, and differential dose distribution and multiple targets. The head and neck region is an ideal target which most likely will benefit from this technology [1,2] because (a) local failure is still the major problem in head and neck cancers, (b) a demonstrated dose response exists, (c) the complexity of the anatomy in this region with critical organs are in close proximity to the target, and (d) better immobilization without internal motion of the target. Besides head and neck cancer, IMRT can be used to treat tumors that might have been considered untreatable in the past due to the close proximity of the vital organ. IMRT is being used to treat tumors in the brain, breast, liver, lung, pancreas, prostate and uterus. Traditionally it has been extremely difficult or impossible to deliver a tumoricidal dose of radiation to the target volume while limiting the dose just a few millimeters away.

Currently, most published reports on the clinical use of IMRT are either treatment planning studies showing that IMRT can improve tumor target coverage with significant sparing of normal tissue or dosimetric studies confirming IMRTtreatment. Initial clinical data have shown promising results with excellent local control and significant sparing of normal tissues[3,4,5,6,7]. The data concerning long-term outcomes of patients treated by IMRT are still rare especially the result of prospective randomized clinical study.

The ability of IMRT to perform differential dose distribution within the target(s) would allow a tailored dose base on tumor burden or relative radiosensitivity with the aids of molecular imaging will be discussed later in this review

The impact of IMRT on the induction of second malignancies

As described by Hall and Wuu [8], radiation is a "two-edged sword" because, while it is a major cancer treatment modality, it can also be the cause of cancer. The risk of second malignancies after radiotherapy is still controversy since the patients themselves have their lifestyles or genetic predisposition which could be more dominant than the radiation risk. However, it has been shown in the large studies that the risk of a second solid tumor of any type is significantly greater after radiotherapy than after surgery, particularly in long term survivors. Table 1 shows the relative risk of second malignancies in a wide range of organs and tissues as a consequence of a treatment by radiation of the uterine cervix carcinoma as summarized by Boice et al [9].

In the new technology, such as 3D-CRT and IMRT, which involves the use of more fields, therefore, a larger volume of normal tissue is exposed to lower doses. In addition, delivery of a modulated field in IMRT technique requires a longer beam-on time (hence more monitor units are used) compared with that of unmodulated field. From our experience the IMRT treatments required 3.5-5 times as many monitor units to deliver as do the conventional treatments, resulting in substantially larger total body exposure from the leakage radiation. It has been reported that for head and neck field, the dose to the whole body could be larger than 500 mSv. The incidence of second malignancies in IMRT technique is about double of conventional radiotherapy as estimated by Hall et al[8]. Kry et al[10] estimated the conservative maximum risk of fatal second malignancy in radiation therapy for prostate cancer by using the published risk coefficients from NCRP report 116. It revealed that the risk depended on the treatment energy. It was 1.7% for conventional radiation but 2.1% for IMRT using 10 MV x-rays and 5.1% for IMRT using 18 MV X-rays.

The impact of prolonged delivery times in IMRT on tumor control

In IMRT technique with more complex treatment field, radiation doses are delivered intermittently and a considerably longer time is required for one treatment session than in

conventional radiotherapy. The total treatment time can be 30 min or longer. Concern has been raised about the potential radiobiologic impact of increased dose delivery times, whether the radiation dose delivered with such treatment time is equivalent to that of conventional technique. Indeed, the impact of prolonged delivery times on tumor control has been reported[11-15]. Wang et al[16] used linear-quadratic model with sublethal damage repair and clonogenic proliferation taken into account to calculate the cell-killing efficiency of simulated and clinical IMRT plans. The changes in the equivalent uniform dose and tumor control probability due to prolonged delivery time as compared with conventional external beam radiotherapy were determined. They found the decrease of equivalent uniform dose from 78 Gy of conventional technique to 69 Gy of IMRT with a fraction delivery time of 30 min in prostate cancer given prescription dose of 81 Gy in 1.8 Gy fraction. The authors also concluded that tumors with a low α/β ratio and a short half-time for sublethal damage repair would likely more sensitive to fraction delivery time than tumors with larger α/β ratios and/ or longer repair half-times. Table 2 lists the repair half-times for various human tumor cell lines. It was suggested that if IMRT with a delivery time longer than 10-15 min was employed, the prescription dose might have to be increased to compensate for the reduction in cell killing due to the increased sublethal damage repair. The results were supported by the study of Fowler et al[11]. They proposed "bi-exponential repair rate model", the faster component had a median half-time of 0.3 hour and the longer component had a median of 4 hours. Only the fast component should have a significant impact on cell killing for time frames relevant in radiation therapy. It was indicated that any fraction delivery that lasted more than half an hour might experience a clinically significant loss of cell-sterilizing effect and suggested that a loss of more than 10% in biologically effective dose should be compensated for. Sterzing et al [15]reported the study in human lymphoblasts and human melanoma cell line irradiated with protocols of increasing dose protection and IMRT technique. The melanoma cells showed an increase of 6.0% survival after protracted dose delivery of 2 Gy compared to conventional fast application with the same dose, while it was 2.2% for lymphoblastoid cells. An increased of 5.1% survival was observed in IMRT irradiation.

In addition, a prolonged treatment time could decrease the patient's tolerance and increase the potential for intrafraction movement of the patient which is inherent to the inefficiency of beam delivery. In IMRT technique, only a portion of the target is treated at a particular time, there is the potential for significant dosimetric consequences if the target volume moves during treatment. The potential to miss the tumor or at least underdose a portion of the tumor and/or to have significant high dose volumes in the normal tissues should be concerned.

Biologically conformal radiation therapy: selective IMRT dose escalation

The current IMRT inverse planning is aimed to produce a homogeneous target dose by assuming the uniform biology within target volume. In reality, it is known that the spatial biology distributions in most tumors and normal tissues are rarely homogeneous. To maximize the efficacy of IMRT, the type of radiation treatment as Biologically Conformal Radiotherapy (BCRT) is desirable and an inhomogeneous biological information is taken into account to produce customized nonuniform dose distributions on a patient specific basis. Three major steps are involved in BCRT treatment scheme: (i) Determination of the distribution of biological properties of the tumor and critical structures; (ii) Prescription of the desired dose distribution for inverse planning; and (iii) Inverse planning to generate the prescribed nonuniform dose distribution. The information for the first step can be obtained from biological imaging, such as positron emission tomograpghy (PET), single photon emission computed tomograpgy (SPECT), and magnetic resonance spectroscopy imaging (MRSI). The development of molecular imaging technique is making the mapping of this distribution increasingly possible. Yang and Xing[17] established a theoretical framework for quantitatively incorporating the biological data into IMRT inverse optimization and showed the advantage of the selective dose escalation scheme in enhancing the TCP and reducing the NTCP. In their model, they assumed that biological properties influencing radiation treatment are characterized by three radiobiology parameters such as clonogen density, radiosensitivity, and proliferation rate. The Linear quadratic model for tumor clonogen survival with inclusion of tumor cell proliferation was used to determine the desired dose in each tumor voxel for a known biology distribution. The desired target dose distribution was used as the prescription for inverse planning then an objective function with the voxel-dependent prescription was constructed with incorporation of the nonuniform dose prescription. TCP and NTCP were the biological indices used for studying the feasibility of BCRT compared with conventional dose escalation scheme. Although it has been clearly demonstrated that BCRT significantly enhanced the TCP and reduced the NTCP, it should be recognized that the radiobiological parameters for tumor and normal tissues used in this technique are important. The validity of the model depends on the accuracy of these parameters.

CONCLUSION:

IMRT is a promising technology that provides an improved radiation delivery technique. It is hoped that IMRT will improve local control and reduce the risk of severe late complications of radiation therapy. Incorporation of patient-specific biological information provides the opportunity for individualize radiation treatment and maximize the efficacy of IMRT. However, there are some of the precautions worthy of consideration when using IMRT. The

"spreading out" of low-dose regions might lead to ahigher incidence of second cancers, a concern that must be further evaluated and weighted against the benefits of decreasing radiation exposure to organs at risk. This may be especially important in the pediatric and young adult patient populations. Tumor control may be adversely affected by the lower dose-rates of delivery or the protracted delivery time of IMRT. The long-term outcomes regarding local control and side effect profiles of IMRT need to be confirmed with longer follow-up.

REFERENCES

1. Puri DR, Chou W, Lee N. Intensity- modulated radiation therapy in head and neck cancer: dosimetric advantages and update of clinical results. Am J Clin Oncol. 2005; 28: 415-423
2. Zhen W, Thompson RB, Enke CA. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT): The radiation oncologist's perspective. Medical Dosimetry. 2002; 27: 155-159.
3. Bucci MK, Bevan A, Roach M. Advances in radiation therapy: Conventional to 3D, to IMRT, to 4D and beyond. CA Cancer J Clin. 2005; 55:117-134.
4. Bucci M, Xia P, Lee N, et al. Intensity modulated radiation therapy for carcinoma of the nasopharynx: An update of the UCSF experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004; 60: S317-S318
5. Chong Z. Improved local control with intensity modulated radiation therapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004; 60: S317
6. Jabbari S, Feng M, Lin A, et al. Xerostomia and quality of life (QOL) after parotid sparing IMRT for head and neck cancer: A matched case-control comparison with standard radiotherapy (RT). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004; 60: S321
7. Munter MW, Thilmann C, Hof H, et al. Stereotactic intensity modulated radiation therapy and inverse treatment planning for tumors of the head and neck region: Clinical implementation of the step and shoot approach and first clinical results. Radiother Oncol. 2003; 66: 313-321.
8. Hall EJ, Wuu C. Radiation-induced second cancers: The impact of 3D-CRT and IMRT. Int J Radiation Oncology Biol Phys. 2003; 56: 83-88.
9. Boice JD, Day NE, Anderson A, et al. Second cancers following radiation treatment for cervical cancer: An international collaboration among cancer registries. J Natl Cancer Inst. 1985; 74: 955-975.
10. Kry SF, Salehpour M, Followill DS, et al. The calculation risk of secondary malignancies from intensity-modulated radiation therapy. Int J Radiation Oncology Biol Phys. 2005; 62: 1195-1203.
11. Fowler JF, Welsh JS, Howard SP. Loss of biological effect in prolonged fraction delivery. Int J Radiation Oncology Biol Phys. 2004; 59: 242-249.
12. Mu X, Lofroth P, Karlsson M, et al. The effect of fraction time in intensity modulated radiotherapy: Theoretical and experimental evaluation of an optimisation problem. Radiotherapy and Oncology. 2003; 68:181-187.
13. Paganetti H. Changes in tumor cell response due to prolonged dose delivery times in fractionated radiation therapy. Int J Radiation Oncology Biol Phys. 2005; 63: 892-900.
14. Shibamoto Y, Ito M, Sugie C, et al. Recovery from sublethal damage during intermittent exposures in cultured tumor cells: Implications for dose modification in radiosurgery and IMRT. Int J Radiation Oncology Biol Phys. 2004; 59: 1484-1490.
15. Sterzing F, Munter MW, Schafer M, et al. Radiobiological investigation of dose-rate effects in intensity-modulated radiation therapy. Strahlenther Onkol. 2005;181:42-48.
16. Wang JZ, Li XA, D'Souza WD, et al. Impact of prolonged fraction delivery times on tumor control: A note of caution for intensity-modulated radiation therapy (IMRT). Int J Radiation Oncology Biol Phys. 2003; 57: 543-552.
17. Yang Y, Xing L. Towards biologically conformal radiation therapy (BCRT): Selective IMRT dose escalation under the guidance of spatial biology distribution. Med. Phys. 2005; 32:1473-1484.

Tissues receiving several hundred Gy	Relative risk
Ca bladder	4.5
Rectum	1.8
Vagina	2.7
Bone	1.3
Uterine corpus	1.3
Cecum	1.5
Non-Hodgkin's lymphoma	2.5
Tissues receiving several Gy	Relative risk
Ca stomach	2.1
Leukemia	2.0

Table 1. *Relative risk of second malignancies in a wide range of organs and tissues as a consequence of a treatment by radiation of the uterine cervix carcinoma.(From Boice et al [9])*

	T 1/2 [h]	α/β [Gy]
Melanoma (HX34)	0.11	11
Melanoma (HX118)	0.16	11
Pancreas (HX32)	3.57	8.2
Pancreas (HX58)	0.82	31
Cervix (HX156)	0.54	6
Bladder (RT112)	0.86	3
Teratoma (GCT27)	0.31	8
Neuroblastoma (HX142)	0.54	10

Table 2. *The repair half-times ($T_{1/2}$) for various human tumor cell lines (From Paganetti [13]).*

Calibration Methods for ^{192}Ir High Dose Rate Brachytherapy Sources

■ **Chirapha Tannanonta, M.S**
Department of Radiology, Ramathibodi Hospital

■ **Sukanya Rutchantuek, M.S**
Department of Radiology, Ramathibodi Hospital

■ **Tasanee Layangkul, M.S**
Department of Radiology, Ramathibodi Hospital

ABSTRACT

The calibration of ^{192}Ir high dose rate source is needed to verify the value certified by the manufacturer before clinical use. Three calibration techniques, in air, in cylindrical phantom and well type chamber were performed to calibrate twelve sources of the ^{192}Ir during March 1999 to August 2003. It was found that almost kerma rates obtained from all calibration systems were less than the manufacturer's by a maximum of 2.35 % except only one measured by in cylindrical phantom method for source number 10 which was 0.38% more. The mean discrepancies were -1.43% ± 0.63 in the range of -0.46% to -2.35% for in air, -0.84 % ± 0.67 in the range of 0.38% to - 2.19% for in phantom, and -1.26% ± 0.42 in the range of -0.73% to -2.07% for well type chamber. The results of all calibration systems agreed within 1.46%. It is not only more reproducibility and simpler set up, but also less time-consuming to use well type chamber for source calibration comparing with the other two techniques. For the institute where only the Farmer chamber is available, the measurements in phantom are easier and quicker to set up than using in air measurement technique.

INTRODUCTION

High dose rate (HDR) brachytherapy using an ^{192}Ir source with the activity of about 10 Ci (3.7 x 10^{11}Bq) is a common treatment modality. Independent verification of the source strength provided by the manufacturer is needed before starting clinical use [1-3]. The reference air kerma rate (the kerma rate to air, in air, at a reference distance of 1 m, corrected for air attenuation and scattering expressed in mGy. h^{-1} at 1 m or μGy. h^{-1} at 1 m) is the recommended quantity for the specification of the gamma sources[4].

The protocols for calibration of the source with well type ionization chambers, in air and in phantom by using ionization chambers have been established [2,3]. For in air measurement with Farmer type chambers, a source to chamber distance (SCD) of 10-40 cm is recommended by the IAEA [3]. To minimize the scatter from the holder, a calibration jig of low density plastic holding the chamber and the source in precise position during the calibration is used [2, 3, 5, 6]. The source calibration in a solid phantom (cylindrical or plate) has been reported by many authors [5, 7, 8] and is preferred due to improved reproducibility in set up.

The main purpose of the experiment reported here was to compare the calibration of HDR ^{192}Ir brachytherapy sources using the three systems accessible in our institute, in air, in cylindrical phantom and using a well type chamber and to compare our results with those given on the source certificate provided by the manufacturer. A difference from the manufacturer' s certificate value within $\pm$ 5% is required by our institute.

MATERIALS AND METHODS

For the calibration of the HDR ^{192}Ir brachytherapy sources in air and in cylindrical phantom, 0.6 cm^3 Farmer chamber (Type 30001; PTW, Freiburg, Germany) was used. The well type chamber used in this study is the SDS (Type No-077.094, Veenendaal, the Netherlands). The UNIDOS electrometer (Type 10002; PTW, Freiburg, Germany) was used for all measurements.

1. Interpolative calibration of cavity chamber

The Farmer chamber system is calibrated in exposure calibration factor (N_x) at the secondary Standard Dosimetry Laboratory (SSDL) of Thailand for 250 kVp x rays(HVL 3.01 mmCu, 137 keV$_{eff}$) and ^{60}Co energy (1250 keV) with the buildup cap used for both energies.

The exposure calibration factor for ^{192}Ir energy at 380 keV [9, 10] of 5.460 x 10^9 R.C^{-1} was determined by interpolation between these two energies. The ^{137}Cs γ beam, as used by the other investigators [11, 12] is not available in our country. The air kerma calibration factor (N_K) was calculated by [13]:

$$N_K = N_X \frac{W}{e} \frac{1}{1-g} \qquad (1)$$

Where

$\frac{W}{e}$ is the mean energy expended in air per ion pair formed and per electron charge (=33.97 J. C^{-1} for dry air) [13],

g is the fraction of energy of secondary charged particles that is lost to bremsstralung, the value of 0.001 was used in this study [14].

The N_K value of 4.790 x 10^7 Gy.C^{-1} for ^{192}Ir energy calculated by Eq.(1) was used for the measurement in air and in phantom.

2. Calibration of ^{192}Ir sources

Between March 1999 to August 2003, twelve sources of ^{192}Ir for microSelectron HDR unit were calibrated by using the three systems as described above. The outer source dimensions are 10.9 mm diameter and 4.5 mm length and the active source dimensions are 0.6 mm diameter and 3.5 mm length.

Every measurement was made with the source position of the maximum sensitivity for each technique. To investigate the influence of wall scattering on the calibration for every technique, the measurements were made at various distances of the chamber center to the wall with the distance above the floor being fixed at 1000 mm.

For all systems, an externally triggered electrometer was used and the charge was collected during an interval after the source had stopped moving [13] to exclude the transit effects. The interval time of 600 seconds with + 400 V for in air and in phantom measurements and 180 seconds with +300 V for the well type chamber were operated. Because of long measurement time, the leakage current for every calibration was also checked and it was found to be very much less than 0.1% of the ionization reading. At least five readings in nC and nA were performed in every calibration for the Farmer type and well type chambers respectively. The average value was then corrected for the recombination losses [15] and for the ambient temperature and pressure [13].

2.1. Calibration in air

The Nucletron source calibration jig (Nucletron, Veenendaal, The Netherlands) was used to hold the ionization chamber and source during the calibration in air. It has two metal tubes (430 mm long) with thin PMMA rods of 50 mm long in the middle for holding the source at the distance of 100 mm from the center of the chamber with buildup cap.

The reference air kerma rate (K_R) at 1 m was determined by using the equation [3] :

$$K_R = N_K \cdot (M_u/t) \cdot k_{air} \cdot k_{scatt} \cdot k_n \cdot (d/d_{ref})^2 \quad (2)$$

Where

M_u is the measured charge collected during the time t and corrected for ambient temperature and pressure, and recombination,

k_{air} is the correction for attenuation in air of the primary photons (The value of 1.001 for 100 mm source chamber distance from Table XI of Ref. [3] was used in our study),

k_{scatt} is the correction for scattered radiation from the wall, floor, measurement set-up, air etc., (since other authors [6, 11] reported the values of 0.9987 and 0.997 which is very close to 1.0 and the investigation method is very complex, the value of 1.0 was used in the study),

k_n is the non-uniformity correction (The value 1.0111 was calculated using Eq. (14) in Ref.[3]),

d is the measurement distance, the value of 100 mm was used in for our study, and

d_{ref} is the reference distance of 1 m

2.2 Calibration in phantom

The polymethyl methracrylate (PMMA) cylindrical phantom type 9193(PTW, Freiburg, Germany) with a diameter of 200 mm and a height of 120 mm was used for this technique. The phantom was placed on a tripot (CULLMANN, Langenzenn, Germany) at a distance of about 1100 mm above the floor. By using this phantom, the distance between the source and the reference point of the detector is 8 cm. The reference air kerma rate (K_R) at the distance of 1 m was computed by using the equation[16] :

$$K_R = N_K \cdot (M_u/t) \cdot k_{a \to p} \cdot k_{zp} \cdot \left(\frac{d}{d_{ref}}\right)^2 \quad (3)$$

Where the definitions of (M_u/t) and $(d/d_{ref})^2$ are the same as in Eq.(2) and

$k_{a \to p}$ is the perturbation factor for the transit from air to acrylic glass for cylindrical compact chamber with PMMA walls and inner graphite for which the approximation value of 1.0 was used here[16],

k_{zp} is the geometry factor accounting for the presence of the absorbing and scattering cylindrical phantom instead of air surrounding, the value of 1.187 reported by Krieger [14] was used in our calibration.

2.3 Calibration by well type chamber

The reference air kerma rate (K_R) for the well type chamber was determined by the following formula[3] :

$$K_R = N_{K_R} \cdot (M_u/t) \quad (4)$$

Where

N_{K_R} is the reference air kerma rate calibration factor for the well type chamber; the value of 9.251×10^7 cGy. $m^2.h^{-1}.A^{-1}$ from the manufacturer's certificate was used (At that time, the well type chamber for comparison measurement of ^{192}Ir source was not available in our country),

(M_u/t) is the same as in Eqs. (2) and (3).

RESULTS

The influence of the lateral wall scattering on the measurements for every calibration system is shown in Fig.1. The minimum distance of the chamber center to the lateral wall with 500 mm for in air calibrations; 700 mm for cylindrical phantom and 300 mm for well type chamber measurements were needed to keep the scattering contribution below 0.1% of the reading for 1000 mm distance.

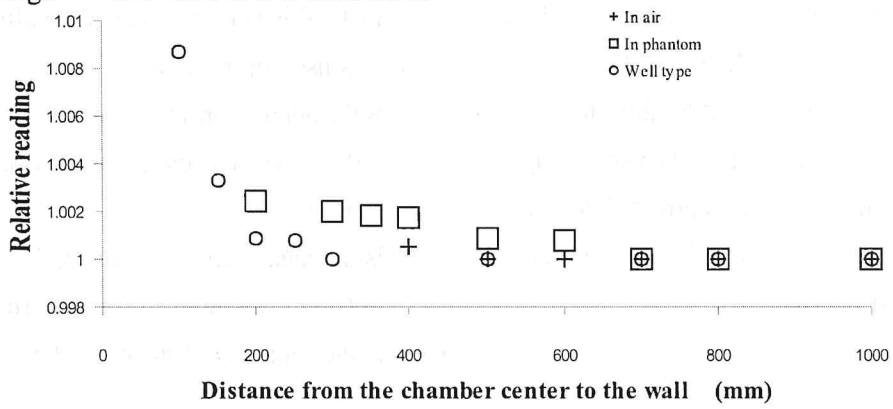


Fig.1. *The influence of wall scattering on the measurements for the three systems used in the study.*

Calibration Technique	Source Number												Ave.	SD
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
In air	-1.98	-1.80	**-2.35**	-0.96	-2.31	-1.54	-1.50	-0.88	-1.63	-0.61	-0.46	-1.09	1.43	0.63
In phantom	**-2.19**	-1.40	-1.08	-1.12	-1.43	-1.12	-0.84	-0.79	-1.09	0.38	-0.11	-0.31	-0.91	0.57
Well type chamber	-0.73	-1.06	-1.51	-1.27	-1.36	-1.51	**-1.78**	-0.79	-2.07	-0.74	-1.30	-1.05	-1.26	0.42
% max. diff. of each tech.	**1.46**	1.40	1.27	0.31	0.95	0.42	0.94	0.09	0.98	1.12	1.19	0.78	0.91	0.43

Remark : The bold typed value = maximum percent difference of each system.

Table I. *Percent difference of the air kerma rate of twelve ^{192}Ir sources measured by the three techniques compared with the manufacturer's values. The last row shows the percent of maximum different value for each source.*

Table I shows the comparison of the air kerma rate for all calibration systems with the manufacture's values for twelve ^{192}Ir sources. The value of every calibration technique was less with the maximum difference of 2.35% for in air calibration except one of the source number 10 measured by in cylindrical phantom technique which was more with 0.38%. (The ^{192}Ir half - life of 74.02 days as specified by the planning system was used for decay calculations). The mean discrepancies were −1.43% ± 0.63 in the range of −0.46% to −2.35% for in air, −0.84% ± 0.67 in the range of 0.38% to −2.19% for in phantom, and −1.26% ± 0.42 in the range of −0.73% to −2.07% for well type chamber. The results of all calibration systems were in agreement to within 1.46 % with the mean value of 0.91% ± 0.43 as shown in the last row of Table I.

DISCUSSION AND CONCLUSION

All calibration Techniques used in the study show very comparable results with the maximum discrepancy of 1.46% with the first source and are in agreement with the values reported by the manufacture with the maximum difference of −2.35% for in air measurement. For the measurement in phantom, the reading was not corrected for attenuation of the stainless steel applicator used in the calibration. Baltas et al.[8] report 1.7% correction for the wall thickness 0.56 mm of stainless steel applicator. If correction for the attenuation of calibration applicator is used in our measurements, the results should be closer to the manufacturers' values. Venselaar et al. [6] reported the higher maximum difference of −6.8% from the certificate for

in air measurement that may be due to no correction for non-uniformity (non-collimated geometry) recommended by the IAEA [3].

From the study of the influence of wall scattering on the measurements (Fig.1), the well type chamber is less affected by the scattering from the wall compared with the other two systems.

Our data illustrate that all systems are appropriate for routine calibration in HDR brachytherapy sources but we prefer to use the well type chamber because of its higher reproducibility, simpler setup and reduced measurement time. For the institute that only the Farmer chamber is available, the measurement in phantom is easier and rapid to setup and also more reproducible than in the air geometry.

REFERENCES

1. Kutcher GJ, Coia L, Gillin M, et al. Comprehensive QA for Radiation Oncology : Report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 40. Med Phys 1994; 21: 581-618.
2. American Association of Physicists in Medicine, Remote Afterloading Technology : A Report of AAPM Task Group No. 41 Remote Afterloading Technology, AAPM Report No 41. New York : the American Institute of Physics, Inc., 1993.
3. International Atomic Energy Agency. Calibration of Brachytherapy Sources, IAEA-TECDOC-1079. Vienna : International Atomic Energy Agency, 1999.
4. International Commission on Radiation Units and Measurements, Dose and Volume Specification for Reporting Interstitial Therapy, ICRU Report 58. Washington DC : International Commission on Radiation Units and Measurements, 1997.
5. Ezzel G. Evaluation of calibration techniques for the microSelectron. In : Mould RF, ed. Brachytherapy 2, Proceedings Brachytherapy Working Conference, 5th International Selectron Users' Meeting 1988, The Hague, The Netherlands. Leersum, The Netherlands : Nucletron International B.V, 1989 : 61-69.
6. Venselaar JLM, Brouwer WFM, Van Straaten BHM, Aalbers AHL. Intercomparison of calibration procedures for Ir-192 HDR Sources in The Netherlands and Belgium, Radiother and Oncol 1994 ; 30 : 155-161.
7. Baltas D. Quality assurance in brachytherapy with special reference to the microSelectron-HDR. Activity, International Selectron Brachytherapy Journal, Special Report 1993 ; 2: 2-11.
8. Baltas D, Germani K, Ioannidis GT, et al. Comparison of calibration procedures for ^{192}Ir high-dose rate brachytherapy, Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999 ; 43 : 653-661.
9. Khan FH. Brachytherapy. In : The Physics of Radiation Therapy, 2nd ed London : Williams & Wilkins, 1994 : 423.
10. Hendee WR, Ibbott GF. Sources for implant therapy. In : Radiation Therapy Physics, 2nd ed. New York : Mosby, 1996 : 376.
11. Nair, MTK, Cheng MC. HDR Calibration methods and discrepancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997 ; 38: 207-211.
12. Goetsch SJ, Attix FH, Pearson DW, Thomadsen BR. Calibration of ^{192}Ir high-dose-rate afterloading systems. Med Phys 1991 ; 18 : 462-467.
13. International Atomic Energy Agency. Absorbed Dose Determination in Photon and Electron Beams, Technical Reports Series No. 277. Vienna : International Atomic Energy Agency, 1987.
14. Krieger H. Messung der Kenndosisleistung punk.t-und linien-formiger HDR-192-irridium Afterloadingstrahler mit einem PMMA-Zylinderphantom, Zeitschrift fur Medizinische Physik 1991 ; 1 : 38-41.
15. Attix FH. Determination of A_{ion} and P_{ion} in the new AAPM radiotherapy dosimetry protocol. Med Phys 1984 ; 11 : 714-716.
16. Instruction Manual Afterloading Calibration Phantom Type 9193, for measurements of the nominal air kerma rate of 192-Iridium-HDR afterloading sources with a PMMA cylidrical phantom, PTW-Freiburg, Germany (D402.131.0/1).