

เทคนิคการฉายรังสี และการกำหนดปริมาณรังสี สำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ (external beam radiotherapy technique and fractionation regimen for hepatocellular carcinoma)

กนกพร ทองเลิศ

บทนำ

ในอดีตการฉายรังสีจากภายนอกมีบทบาทน้อยในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ เนื่องจากเนื้อตับปกติมีความไวต่อรังสี อีกทั้งผู้ป่วยโรคมะเร็งตับส่วนใหญ่มีการทำงานของตับที่แย่งลง ในปัจจุบันเทคนิคการฉายรังสีได้พัฒนาให้มีความแม่นยำมากขึ้น การคำนวณและวางแผนการรักษาที่ดียิ่งขึ้น อีกทั้งความเข้าใจในเรื่องความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณรังสีและการเกิดภาวะตับอักเสบจากรังสีมีมากขึ้น ทำให้สามารถฉายปริมาณรังสีที่สูงพอไปยังก้อนมะเร็ง และลดปริมาณรังสีไปยังเนื้อตับปกติได้ ส่งผลโอกาสควบคุมโรคหลังจากได้รับการรักษาด้วยรังสีเพิ่มมากขึ้น ในขณะที่ภาวะตับอักเสบจากรังสีเกิดขึ้นลดลง

การฉายรังสีสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับมีความจำเป็นต้องพิจารณาถึงข้อบ่งชี้ คัดเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมกับการรักษาด้วยการฉายรังสีจากภายนอก และพิจารณาในประเด็นด้านอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการฉายรังสี ทั้งการจัดท่าทาง การควบคุมการหายใจ เทคนิคการฉายรังสี ชนิดของรังสีที่ใช้ รวมทั้งการกำหนดปริมาณรังสีที่เหมาะสมต่อก้อนมะเร็งและอวัยวะข้างเคียง

การคัดเลือกผู้ป่วย

การเลือกการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับควรได้รับการประเมินจากทีมแพทย์สหสาขา (multidisciplinary evaluation) โดยทั่วไปการฉายรังสีเหมาะสำหรับการรักษามะเร็งตับที่มีจำนวนก้อนไม่มาก (ไม่ควรเกิน 5 ก้อน) และต้องมีขนาดไม่ใหญ่เกินไปเมื่อเทียบกับปริมาตรตับปกติ ทั้งนี้ไม่มีเกณฑ์ที่บ่งชี้ชัดเจนว่า ก้อนขนาดเท่าใดไม่ควรได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสี แต่ต้องประเมินจากประสิทธิภาพการทำงานของตับก่อนการฉายรังสี และปริมาณรังสีที่คาดว่าจะเนื้อตับปกติจะได้รับ เปรียบเทียบระหว่างประโยชน์ในแง่การควบคุมโรคและโอกาสเกิดตับอักเสบจากการรักษาด้วยรังสี นอกจากนี้ยังต้องพิจารณาถึงอวัยวะข้างเคียงอื่น ๆ ที่ไวต่อรังสีที่อยู่ติดกับก้อนมะเร็งด้วย เช่น ท่อน้ำดี กระเพาะอาหาร ลำไส้เล็ก เป็นต้น

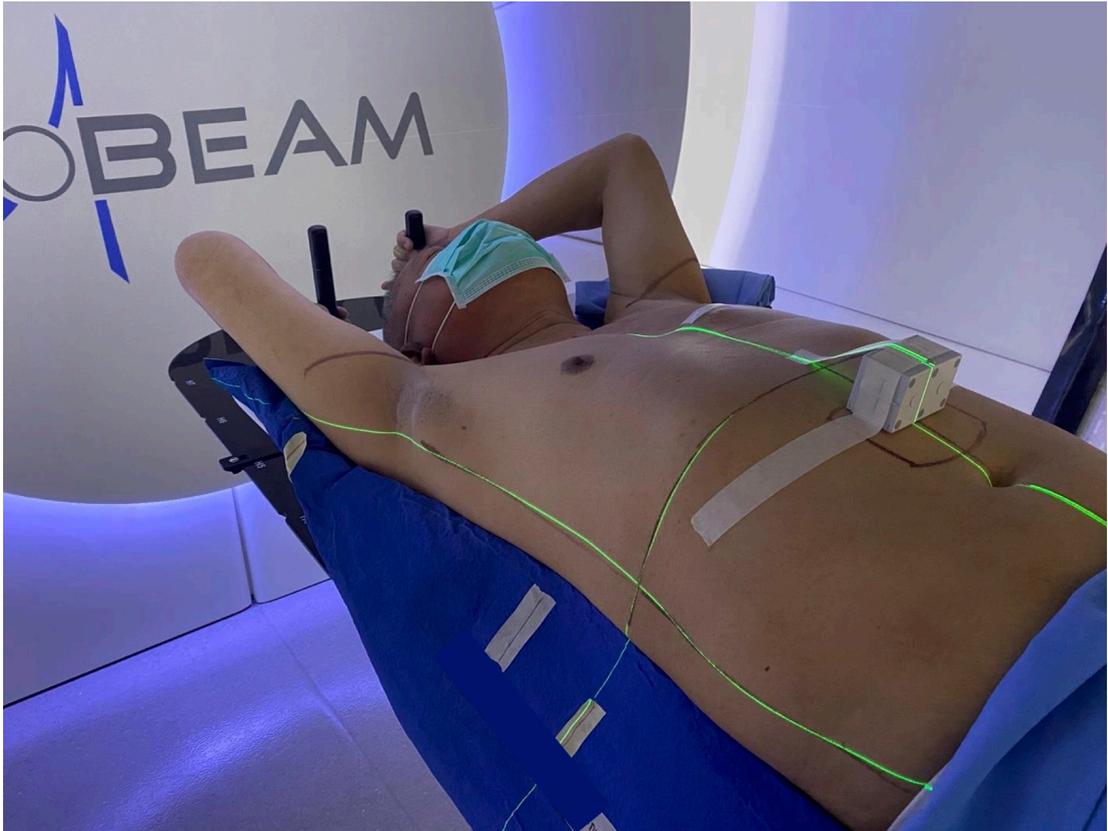
การจำลองการฉายรังสี

สำหรับการเตรียมตัวก่อนจำลองการฉายรังสี อาจพิจารณาฝั่ง fiducial ในผู้ป่วยที่ก้อนแยกออกจากเนื้อตับปกติได้ยากจากภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ cone-beam ซึ่งไม่มีการฉีดสารทึบรังสี หรือในกรณีที่ไม่สามารถทำภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ cone-beam ได้ โดยการฝัง fiducial ใกล้กับก้อนมะเร็ง เพื่อให้สามารถระบุตำแหน่งของก้อนระหว่างการฉายรังสีได้แม่นยำมากขึ้น การฝัง fiducial ควรทำล่วงหน้าก่อนจำลองการฉายรังสีหลายวัน เนื่องจากหลังการฝังในระยะแรก ตำแหน่งของ fiducial อาจมีการเปลี่ยนแปลงได้

การจำลองการฉายรังสี ผู้ป่วยควรอยู่ในท่านอนหงาย ยกแขนขึ้นเหนือศีรษะ และอาจพิจารณาใช้ Vac-Lok™ bag เป็นอุปกรณ์ยึดตรึง ดังแสดงในรูปที่ 1 ภาพที่ใช้ในการกำหนดขอบเขตอวัยวะเป้าหมาย ได้แก่ multi-phasic contrast enhancement CT simulation ด้วยความหนาของสไลด์ (slide thickness) ขนาด 1-3 มม. นอกจากนี้ต้องมีการประเมินการเคลื่อนไหวของก้อนตามการหายใจร่วมด้วยเสมอ โดยสามารถตรวจสอบได้โดยใช้ kV fluoroscope, four-dimensional (4D) CT หรือ cine-MRI หากก้อนมีการเคลื่อนที่มากกว่า 5 มม. ให้พิจารณาใช้เทคนิคการควบคุมการหายใจ (motion management) ร่วมด้วย ซึ่งมีหลากหลายวิธี อ้างอิงตาม AAPM Task Group⁽¹⁾ ได้แก่

1. Motion-encompassing method เป็นการฉายรังสีที่ให้ผู้ป่วยหายใจตามปกติ และจะมีการประเมินการเคลื่อนไหวของก้อนตามการหายใจ รวมถึงวางแผนการรักษาให้ครอบคลุมการหายใจทั้งหมด การประเมินการเคลื่อนไหวของก้อนตามการหายใจสามารถทำได้จาก 4DCT ซึ่งจะมีการเก็บภาพตำแหน่งของก้อนมะเร็งในทุกระยะของการหายใจ ทำให้เห็นการเคลื่อนไหวของก้อน และสามารถกำหนดขอบเขตของก้อนครอบคลุมทุกระยะของการหายใจได้ (internal target volume, ITV) วิธีการนี้เหมาะสำหรับผู้ที่มีการเคลื่อนไหวของก้อนน้อยกว่า 5 มม. แต่อย่างไรก็ตามมีข้อจำกัดในผู้ป่วยที่หายใจไม่สม่ำเสมอ และผู้ป่วยที่ก้อนมะเร็งมีการเคลื่อนไหวมากขณะหายใจ เนื่องจากจะทำให้ปริมาตรเป้าหมายใหญ่ ส่งผลให้ปริมาณรังสีต่อเนื้อเยื่อปกติรอบข้างสูงขึ้น

2. Respiratory gating method เป็นเทคนิคการฉายรังสีที่ให้ผู้ป่วยหายใจตามปกติ แต่จะมีระบบจับการเคลื่อนไหวของหน้าอกตามการหายใจ และกำหนดให้มีการฉายรังสีเฉพาะบางระยะของการหายใจเท่านั้น⁽²⁾ ซึ่งโดยทั่วไปมักกำหนดให้มีรังสีฉายออกในช่วงที่ผู้ป่วยหายใจออก เนื่องจากเป็นระยะที่



รูปที่ 1. การจัดทำผู้ป่วยสำหรับการฉายรังสี ผู้ป่วยอยู่ในท่านอนหงาย วางแขนเหนือศีรษะ และใช้ Vac-Lok-TM เป็นอุปกรณ์ยึดตรึง มีการควบคุมการหายใจโดยให้ผู้ป่วยหายใจออกจนสุดแล้วกลั้น (deep expiration breath hold, DEBH)

รูปจาก สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ก่อนมีการเคลื่อนไหวน้อยกว่า ส่งผลให้การกำหนดขอบเขต ITV เล็กลงเมื่อเทียบกับการฉายรังสีในระยะอื่น ๆ ของการหายใจ แต่อย่างไรก็ตามวิธีนี้มีข้อจำกัดในผู้ป่วยที่หายใจไม่สม่ำเสมอ และเป็นเทคนิคที่ใช้เวลาฉายรังสีค่อนข้างนานเทียบกับวิธีอื่น เนื่องจากมีการฉายรังสีเฉพาะบางช่วงของการหายใจเท่านั้น

3. Breath-hold method เป็นเทคนิคให้ผู้ป่วยกลั้นหายใจระหว่างฉายรังสี ทำให้ขนาดของ ITV ลดลงมากเมื่อเทียบกับวิธีอื่น แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยต้องให้ความร่วมมือเป็นอย่างดี และต้องกลั้นหายใจได้นานเพียงพอ ซึ่ง breath-hold method มีหลายวิธี เช่น

a. Self-held breath-hold with or without respiratory monitoring เป็นการให้ผู้ป่วยกลั้นหายใจด้วยตนเอง โดยทั่วไปนิยมให้ผู้ป่วยหายใจออกจนสุดแล้วกลั้น (deep expiratory breath hold) เนื่องจากมีความใกล้เคียงกันในทุก ๆ รอบของการหายใจ (reproducibility) มากกว่า เมื่อเทียบกับการหายใจเข้าจนสุดแล้วกลั้น (deep inspiratory breath hold)

b. Active-breathing control เป็นการให้ผู้ป่วยกลั้นหายใจ โดยมีอุปกรณ์ช่วยควบคุมให้ปริมาตร การหายใจคงที่ในทุก ๆ รอบของการหายใจ ซึ่งเป็นวิธีที่ช่วยเพิ่มความแม่นยำและลดความคลาดเคลื่อนได้

มาก⁽³⁾ แต่อย่างไรก็ตามวิธีนี้เป็นเทคนิคที่ทำได้ค่อนข้างยาก เนื่องจากผู้ป่วยต้องหายใจสัมพันธ์กับเครื่อง

4. Forced shallow breathing with abdominal compression คือ การใช้อุปกรณ์กดบริเวณลิ้นปี่ของผู้ป่วย เพื่อให้ผู้ป่วยหายใจได้เพียงตื้น ๆ เท่านั้น เพื่อลดการเคลื่อนไหวของปริมาตรเป้าหมายให้เหลือน้อยกว่า 10 มม.⁽⁴⁾ และใกล้เคียงกันในทุก ๆ รอบของการหายใจ แต่อย่างไรก็ตามต้องระมัดระวังการวางอุปกรณ์ไม่ให้ขวางทิศทางการเข้าของรังสี

5. Real-time-tumor-tracking method เป็นเทคนิคที่สามารถติดตามการเคลื่อนของก้อนมะเร็งระหว่างฉายรังสีได้ และมีการปรับการฉายรังสีให้ตรงกับตำแหน่งของก้อนมะเร็งที่เคลื่อนที่ไป โดยผู้ป่วยหายใจได้ตามปกติ เช่น การฉายรังสีด้วยเครื่อง CyberKnife® ซึ่งมีระบบที่มีชื่อเรียกว่า synchrony ซึ่งสามารถปรับลำรังสีตามการเคลื่อนของก้อนมะเร็งระหว่างฉายรังสีได้ โดยมีการติด light-emitting diode (LED) บนผนังหน้าอกร่วมกับการฝัง fiducial ไปในบริเวณก้อนมะเร็ง เครื่องจะมีการตรวจจับการเคลื่อนของหน้าอกด้วยกล้องในห้องฉายรังสี และจะมีซอฟต์แวร์ประมวลผลเทียบการเคลื่อนของหน้าอกกับการเคลื่อนของ fiducial ที่ถูกฝังในก้อนมะเร็ง มีการสร้างแบบจำลอง (model) ทำนายการเคลื่อนของก้อน และปรับลำรังสีให้ตรงกับตำแหน่งของก้อน ทำให้สามารถฉายรังสีไปยังก้อนมะเร็งได้อย่างแม่นยำ⁽⁵⁾ แต่อย่างไรก็ตามวิธีนี้มีข้อจำกัดในผู้ป่วยที่หายใจไม่สม่ำเสมอ เนื่องจากแบบจำลอง อาจทำนายตำแหน่งของก้อนผิดพลาดได้

การกำหนดขอบเขตปริมาตรเป้าหมายของการฉายรังสี

การกำหนดขอบเขตปริมาตรเป้าหมายของการฉายรังสี มีการกำหนดขอบเขต ดังต่อไปนี้

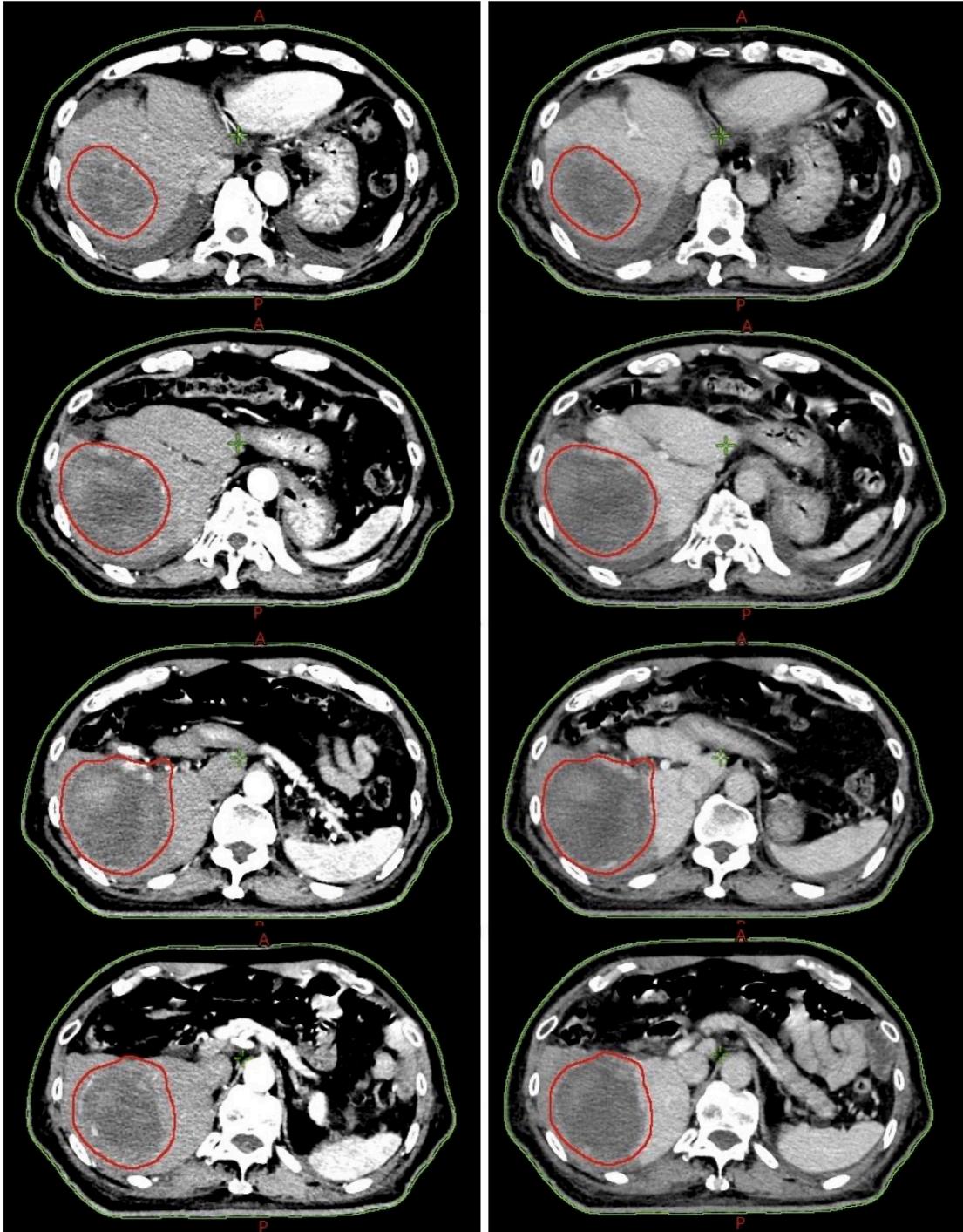
1. Gross target volume (GTV) ตัวอย่างแสดงในรูปที่ 2-3 ได้แก่
 - 1.1 ก้อนมะเร็งในตับ (liver tumor) ตำแหน่งของก้อนที่มี enhancement ใน arterial phase และมี washout ใน venous หรือ delayed phase
 - 1.2 ก้อนมะเร็งที่ติด lipiodol (lipiodol-retaining tumor) ที่อยู่ชิดกับก้อนมะเร็งที่มี enhancement
 - 1.3 Vascular tumor thrombus ก้อนมะเร็งในหลอดเลือดที่มี enhancement ใน arterial phase และมี washout ใน venous หรือ delayed phase
2. Clinical target volume (CTV) อาจมีการขยายจาก GTV หรือไม่ได้ ขึ้นอยู่กับแนวทางการรักษาและข้อบ่งชี้ แต่หากมีการขยาย อาจพิจารณาवादให้ครอบคลุมบริเวณดังต่อไปนี้
 - 2.1 3-5 มม. รอบ liver tumor GTV
 - 2.2 2-3 มม. รอบ tumor thrombus GTV
 - 2.3 ครอบคลุม bland thrombus ที่อยู่ติดกับ tumor thrombus GTV
 - 2.4 ครอบคลุมตำแหน่งที่ทำ radiofrequency ablation หรือ transarterial chemoembolization (TACE) ที่อยู่ติดกับ GTV
 - 2.5 CTV ทั้งหมด ไม่ควรอยู่นอก natural barriers เช่น ไม่ควรเลยออกมานอกตับ

3. Internal target volume (ITV) = CTV + การเคลื่อนไหวของก้อน ซึ่งขึ้นอยู่กับเทคนิคการควบคุมการหายใจ

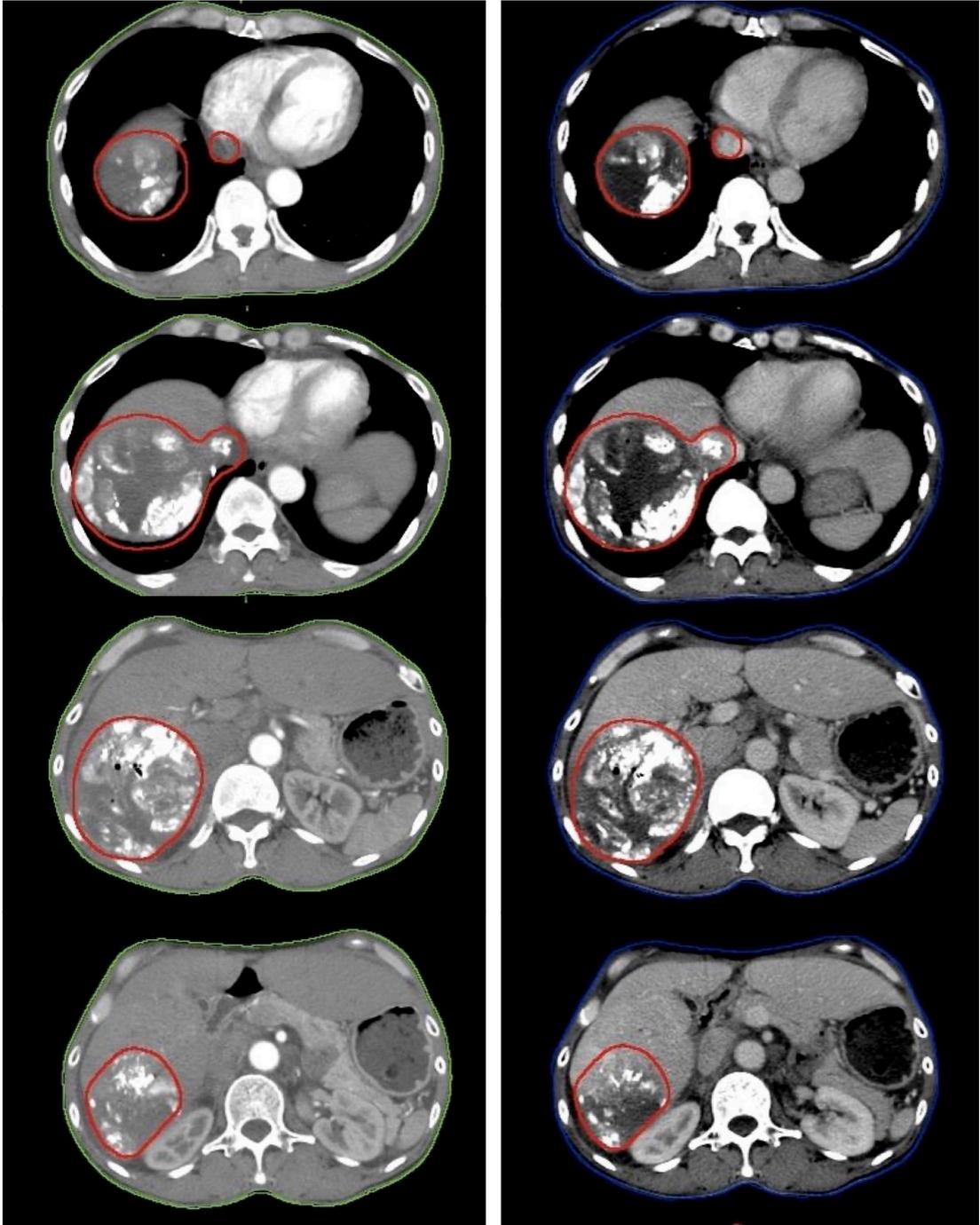
3.1 หากให้ผู้ป่วยกลั้นหายใจขณะหายใจออก ไม่จำเป็นต้องขยาย ITV จาก CTV

3.2 หากผู้ป่วยไม่ได้กลั้นหายใจ ให้ประเมินการเคลื่อนไหวของก้อนด้วยภาพ 4DCT ซึ่งภาพ minimum-intensity-projection สามารถช่วยประเมินการเคลื่อนไหวของก้อนได้ในผู้ป่วยที่ก้อนมะเร็งมีลักษณะเป็น hypodense เทียบกับเนื้อตับปกติโดยรอบ และกำหนดขอบเขตให้ครอบคลุมการเคลื่อนไหวของก้อน

4. PTV = ITV + 5-10 มม. ขึ้นกับเทคนิคของภาพนำวิถี (image guided radiation therapy, IGRT) ที่ใช้



รูปที่ 2. ขอบเขตของ gross target volume (เส้นสีแดง) ของผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มีก้อนอยู่ที่ตับด้านขวา
รูปจาก สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 3. ขอบเขตของ gross target volume (เส้นสีแดง) ของผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ก้อนลุกลามเข้า inferior vena cava หลังได้รับ transarterial chemoembolization (TACE)

รูปจาก สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การกำหนดปริมาณรังสีสำหรับก้อนมะเร็ง

ปริมาณรังสีที่เพียงพอต่อการควบคุมโรคเฉพาะที่ และการเพิ่มอัตราการรอดชีวิตรวมในผู้ป่วยโรคมะเร็งตัวยังคงเป็นที่ถกเถียง และยังไม่มียข้อมูลที่แน่ชัดในเรื่องความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณรังสีและการตอบสนองของก้อนมะเร็ง⁽⁶⁾ แต่อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่พบว่าปริมาณรังสีที่สูงขึ้น (biological equivalent dose; BED₁₀) อย่างน้อย 65-100 เกรย์ สัมพันธ์กับการควบคุมโรคที่มากขึ้น⁽⁷⁻⁹⁾ และอัตราการรอดชีวิตรวมที่เพิ่มขึ้น^(7,10,11) ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1. ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณรังสี การควบคุมโรคเฉพาะที่ อัตราการอยู่รอดโดยปลอดการกำเริบ และอัตราการรอดชีวิตรวมในผู้ป่วยโรคมะเร็งตั้งต้นที่เข้ารับการรักษาด้วยรังสีร่วมพิทิกัด

BED: biological equivalent dose, HR: hazard ratio, LC: local control, OS: overall survival, PFS: progression-free survival

| การศึกษา | ชนิดของการศึกษา | จำนวน | ผู้เข้าร่วมการศึกษา | มัธยฐานการตรวจติดตาม | ความสัมพัทธ์ | ผลการศึกษา (ร้อยละ) |
|--------------------------------------|-------------------|-------|--|----------------------|--|--|
| Jang และคณะ (2013) ⁽⁷⁾ | การศึกษาย้อนหลัง | 108 | มะเร็งตั้งต้นที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ | 30 เดือน | ปริมาณรังสี BED ₁₀ และอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ (LC) ปริมาณรังสี BED ₁₀ และอัตราการรอดชีวิตรวม (OS) | 2yr LC Dose >54 Gy/3F 100 Dose 45-54 Gy/3F 78 Dose <45 Gy/3F 64 (p=0.009) 2yr OS BED >54 Gy/3F 71 BED 45-54 Gy/3F 64 BED <45 Gy/3F 30 (p=0.001) |
| Lazarev และคณะ (2018) ⁽⁸⁾ | การศึกษาย้อนหลัง | 53 | มะเร็งตั้งต้นที่อยู่กึ่งกลางตั้ง | 12.2 เดือน | ปริมาณรังสี BED ₁₀ และอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ (LC) | 2yr LC BED >70 Gy ₁₀ 97 BED ≤70 Gy ₁₀ 73 (p=0.01) |
| Rim และคณะ (2019) ⁽⁹⁾ | Systematic review | 1950 | มะเร็งตั้งต้น | - | ปริมาณรังสี BED ₁₀ และอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ (LC) | 1yr LC BED ≥80 Gy ₁₀ 89 BED <80 Gy ₁₀ 86 (p=0.071) |
| Sun และคณะ (2019) ⁽¹⁰⁾ | การศึกษาย้อนหลัง | 108 | มะเร็งตั้งต้น ≤5 ซม. | 42 เดือน | ปริมาณรังสี BED ₁₀ และอัตราการรอดโดยปลอดการกำเริบ (PFS) ปริมาณรังสี BED ₁₀ และอัตราการรอดชีวิตรวม (OS) | 3 yr PFS BED ≥100 Gy ₁₀ 66 BED <100 Gy ₁₀ 42 (p = 0.017) 3 yr OS BED ≥100 Gy ₁₀ 85 BED <100 Gy ₁₀ 67 (p=0.02) |
| Yang และคณะ (2019) ⁽¹¹⁾ | การศึกษาย้อนหลัง | 104 | มะเร็งตั้งต้นที่มีการลุกลามเข้าเส้นเลือด | 6.2 เดือน | ปริมาณรังสี BED ₁₀ และอัตราการรอดชีวิตรวม (OS) | BED <65 Gy ₁₀ มีอัตราการรอดชีวิตรวมต่ำกว่า BED ≥65 Gy ₁₀ (HR 1.63; p=0.007) |

แม้ปริมาณรังสีที่สูงขึ้นจะสัมพันธ์กับการควบคุมโรคที่ดีขึ้น แต่อย่างไรก็ตามยังคงเป็นที่ถกเถียงในการเพิ่มปริมาณรังสี BED₁₀ ให้สูงกว่า 100 เกรย์ จากการศึกษาโดย Ohri และคณะ⁽¹²⁾ ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา high dose per fraction hypofractionated treatment effects in the clinic (HyTEC) เก็บรวบรวมการควบคุมโรคเฉพาะที่ของการรักษาด้วยรังสีร่วมพิกัดในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งปฐมภูมิ (primary liver tumor) มีผู้ป่วยโรคมะเร็งตับจำนวน 394 ราย จาก 5 การศึกษา และผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีจำนวน 37 ราย จาก 2 การศึกษา พบว่า ในกลุ่มที่เป็นมะเร็งตับปฐมภูมิมียัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ได้ร้อยละ 93 หลังติดตามไป 1 ปี ร้อยละ 89 หลังติดตามไป 2 ปี และร้อยละ 86 หลังติดตามไป 3 ปี ซึ่งมีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ค่อนข้างสูง แม้ว่าประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยได้รับปริมาณรังสี BED10 60-72 เกรย์ นอกจากนี้ยังพบว่า ในมะเร็งตับปฐมภูมิกลุ่มที่ได้รับปริมาณรังสีมากกว่า 100 เกรย์มีการควบคุมโรคเฉพาะที่ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับปริมาณรังสีน้อยกว่า 100 เกรย์ ดังนั้นจากการศึกษาดังกล่าวจึงแนะนำให้ใช้ปริมาณรังสีสำหรับการฉายด้วยรังสีร่วมพิกัดที่ไม่สูงมากนัก เช่น ปริมาณรังสีครั้งละ 8-10 เกรย์ จำนวน 5 ครั้ง เป็นต้น ในปี ค.ศ. 2021 american society for radiation oncology (ASTRO) ได้มีคำแนะนำถึงปริมาณรังสีสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ ดังแสดงในตารางที่ 2⁽⁶⁾

ตารางที่ 2. ปริมาณรังสีที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ โดย american society for radiation oncology (ASTRO) ปี ค.ศ. 2021⁽⁶⁾

BED: biological equivalent dose, CP: Child-Pugh, ตัวอักษรตัวหนา แลแดงปริมาณรังสีที่ใช้บ่อยที่สุด

| Fractionation Regimen | ปริมาณรังสีรวม/จำนวนครั้งของการฉายรังสี | BED ₁₀ |
|----------------------------|---|---------------------|
| Ultra-hypofractionation | CP A: 40-50 เกรย์ ใน 3-5 ครั้ง | 72-125 เกรย์ |
| | CP B7: 30-40 เกรย์ ใน 5 ครั้ง | 48-72 เกรย์ |
| | 40-54 เกรย์ ใน 6 ครั้ง | 67-103 เกรย์ |
| | 50-66 เกรย์ ใน 10 ครั้ง | 75-110 เกรย์ |
| | 48 เกรย์ ใน 12 ครั้ง | 67.2 เกรย์ |
| Moderate hypofractionation | 45-67.5 เกรย์ ใน 15 ครั้ง | 59-98 เกรย์ |
| | 60 เกรย์ ใน 20 ครั้ง | 78 เกรย์ |
| | 66-72 เกรย์ ใน 22 ครั้ง | 86-96 เกรย์ |
| Standard fractionation | 50.4 เกรย์ ใน 28 ครั้ง | 59.47 เกรย์ |
| | 60 เกรย์ ใน 30 ครั้ง | 72 เกรย์ |
| | 77 เกรย์ ใน 35 ครั้ง | 94 เกรย์ |

แม้ว่าการฉายรังสีสำหรับมะเร็งตับจะต้องการปริมาณรังสีค่อนข้างสูง เพื่อการควบคุมโรคที่ตีขึ้น แต่อย่างไรก็ตามปริมาณรังสีที่ให้ต้องคำนึงถึงผลต่ออวัยวะข้างเคียง โดยพิจารณาจากเงื่อนไขบังคับ ปริมาณรังสีสำหรับแต่ละอวัยวะ

เงื่อนไขบังคับปริมาณรังสีสำหรับเนื้อตับปกติ (ตารางที่ 3⁽⁶⁾)

ปริมาณรังสีเฉลี่ยสำหรับเนื้อตับปกติ (mean liver dose, MLD) เป็นปัจจัยสำคัญในการกำหนด ปริมาณรังสีไปยังก้อนมะเร็ง เนื่องจากปริมาณรังสีเฉลี่ยที่เนื้อตับปกติได้รับเพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับโอกาสเกิด ภาวะแทรกซ้อนต่อตับที่สูงขึ้น ซึ่งภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวมีอัตราตายสูงถึงร้อยละ 10-76 อีกทั้งยังไม่มี การรักษาเฉพาะ ดังนั้นการป้องกัน และลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อตับจึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง⁽¹³⁾ ซึ่งนิยามของปริมาตรเนื้อตับปกติ (normal liver volume) คือ ปริมาตรตับทั้งหมด ยกเว้นบริเวณ ที่เป็น GTVs⁽¹⁴⁾

การเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อตับขึ้นอยู่กับปริมาณรังสีที่ตับปกติได้รับ โดยผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับ ลดลงจะมีความไวต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อตับมากกว่า ดังนั้นเงื่อนไขบังคับปริมาณรังสีต่อเนื้อตับปกติ ในผู้ป่วยในกลุ่ม Child-Pugh class B จึงกำหนดไว้ต่ำกว่าผู้ป่วยกลุ่ม Child-Pugh class A จากการศึกษ โดย Lasley และคณะ⁽¹⁵⁾ จากมหาวิทยาลัยอินเดียนาในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีร่วมพิ กัด ผู้ป่วยกลุ่ม Child-Pugh class A จำนวน 38 รายได้รับปริมาณรังสี 48 เกรย์ ในการฉายรังสี 3 ครั้ง โดย 1/3 ของเนื้อตับปกติต้องได้รับรังสีน้อยกว่าหรือเท่ากับ 10 เกรย์ และปริมาตรตับปกติมีขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 500 มล. ต้องได้รับปริมาณรังสีเฉลี่ยน้อยกว่า 7 เกรย์ และผู้ป่วยกลุ่ม Child-Pugh class B จำนวน 21 ราย ได้รับปริมาณรังสี 40 เกรย์ ในการฉายรังสี 5 ครั้ง โดย 1/3 ของเนื้อตับปกติต้องได้รับรังสีน้อยกว่าหรือเท่ากับ 18 เกรย์ และปริมาตรตับปกติมากกว่าหรือเท่ากับ 500 มล. ต้องได้รับปริมาณรังสีเฉลี่ยน้อยกว่า 12 เกรย์ พบว่า ปริมาณรังสีเฉลี่ยไปยังตับปกติที่สูงขึ้น ปริมาณรังสีที่ 1/3 ของเนื้อตับปกติได้รับสูงขึ้น และปริมาตร ของตับปกติที่ได้รับรังสีปริมาณต่ำที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อตับความรุนแรงระดับ 3-4 ในกลุ่ม Child-Pugh B และผู้ป่วยกลุ่ม Child-Pugh class B มีภาวะแทรกซ้อนต่อตับความรุนแรงระดับ 3-4 สูงกว่ากลุ่ม Child-Pugh class A (ร้อยละ 38 เทียบกับร้อยละ 11) แต่อย่างไรก็ตาม ผู้ที่เกิดภาวะแทรกซ้อน ต่อตับความรุนแรงระดับ 3-4 ในกลุ่ม Child-Pugh class A สัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตรวมที่ลดลง 4.3 เท่า ($p = 0.03$) ในขณะที่กลุ่ม Child-Pugh class B การเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อตับความรุนแรงระดับ 3-4 ไม่มี ความสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตรวม ซึ่งอาจเป็นผลจากผู้ป่วยกลุ่ม Child-Pugh class B จำนวน 3 รายได้ รับการผ่าตัดเปลี่ยนตับ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่า ในกลุ่ม Child-Pugh A ผู้ป่วยที่มี Child-Pugh score 6 มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อตับมากกว่าผู้ป่วยที่มี Child-Pugh score 5 เมื่อได้รับปริมาณรังสีเฉลี่ยต่อ ตับปกติเท่ากัน จากการศึกษโดย Velec และคณะ⁽¹⁶⁾ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีร่วม พิ กัด จำนวน 6 ครั้ง พบว่า Child-Pugh score ที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อตับหลังฉาย รังสีในระยะเวลา 3 เดือนมากขึ้น ($p = 0.022$) และผู้ที่มี Child-Pugh score 6 คะแนน มีโอกาสเกิดภาวะ แทรกซ้อนต่อตับมากกว่าผู้ป่วย Child-Pugh score 5 คะแนน (HR 4.85, $p = 0.0097$)

ในปี ค.ศ. 2021 HyTEC⁽¹⁷⁾ ได้แนะนำเงื่อนไขข้อบังคับปริมาณรังสีสำหรับระดับปกติสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งระดับที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีร่วมฟอกัด โดยกำหนดปริมาณรังสีเฉลี่ยไปยังตับปกติให้น้อยกว่าหรือเท่ากับ 13 เกรย์สำหรับการฉายรังสี 3 ครั้ง และน้อยกว่า 18 เกรย์สำหรับการฉายรังสี 6 ครั้ง แม้ว่าการศึกษาดังกล่าวพบว่า ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอสำหรับการวิเคราะห์ว่าปริมาณรังสีที่ปริมาตรของตับ 700 มล. ควรต่ำกว่าเท่าใด แต่ผลการศึกษาลูกส่วนใหญ่แนะนำให้ได้รับปริมาณรังสีเฉลี่ยต่ำกว่า 15-17 เกรย์สำหรับการฉายรังสีร่วมฟอกัด 3-6 ครั้ง การศึกษาของ Son และคณะ⁽¹⁸⁾ แนะนำให้ตับที่มีปริมาตรปกติมากกว่าหรือเท่ากับ 800 มล. ได้รับปริมาณรังสีเฉลี่ยน้อยกว่าหรือเท่ากับ 18 เกรย์สำหรับการฉายรังสี 3 ครั้ง นอกจากนี้ ASTRO⁽⁶⁾ ยังได้แนะนำเงื่อนไขข้อบังคับปริมาณรังสีสำหรับเนื้อตับปกติในผู้ป่วยโรคมะเร็งระดับที่ได้รับการรักษาด้วยรังสี ดังแสดงในตารางที่ 3 โดยผู้ป่วย Child-Pugh class A มักสามารถให้การฉายรังสีได้อย่างปลอดภัย หากตับปกติได้รับปริมาณรังสีเฉลี่ยไม่เกินค่าที่กำหนดในตาราง และมีโอกาสเกิด non classic radiation-induced liver disease (RILD) ร้อยละ 5-15 ในขณะที่ผู้ป่วย Child-Pugh class B มีโอกาสเกิดผลข้างเคียงสูงกว่า ผู้ป่วย Child-Pugh class B 7 คะแนนควรได้รับปริมาณรังสีเฉลี่ยไม่เกินค่าที่กำหนด และผู้ป่วยที่มีการ Child-Pugh score มากกว่า 7 คะแนน ยังมีข้อจำกัด การรักษาด้วยการฉายรังสีควรพิจารณาด้วยความระมัดระวังอย่างยิ่ง เนื่องจากมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดตับวาย (liver decompensation)

ตารางที่ 3. เงื่อนไขข้อบังคับปริมาณรังสีเฉลี่ยสำหรับเนื้อตับปกติในผู้ป่วยโรคมะเร็งระดับ โดย american society for radiation oncology (ASTRO) ปี ค.ศ. 2021⁽⁶⁾

CP: Child-Pugh, RILD: radiation-induced liver disease

| ปริมาณรังสีเฉลี่ยของเนื้อตับปกติ (MLD) | Ultra-hypofractionation 3 ครั้ง | Ultra-hypofractionation 5 ครั้ง | Moderate hypofractionation 15 ครั้ง | Standard fraction ≥ 20 ครั้ง | ผลข้างเคียง |
|--|--|---|-------------------------------------|-----------------------------------|---|
| ไม่มีภาวะตับแข็ง | เฉลี่ย <12-15 เกรย์ ≥ 700 cc <19 เกรย์ | เฉลี่ย <15-18 เกรย์ ≥ 700 cc < 21 เกรย์ | เฉลี่ย <24 เกรย์ | เฉลี่ย <32 เกรย์ | RILD |
| CP class A | เฉลี่ย <10-12 เกรย์ | เฉลี่ย <13-15 เกรย์ ≥ 700 cc <15 เกรย์ | เฉลี่ย <20 เกรย์ | เฉลี่ย <30 เกรย์ | CP เพิ่มขึ้น ≥ 2 ที่ 3 เดือน หรือเกิด RILD |
| CP class B7 | ไม่แนะนำ | เฉลี่ย <8-10 เกรย์ ≥ 500 cc <10 เกรย์ | เฉลี่ย <16 เกรย์ | เฉลี่ย <24 เกรย์ | CP เพิ่มขึ้น ≥ 2 ที่ 3 เดือน หรือเกิด RILD |

ข้อบังคับปริมาณรังสีสำหรับอวัยวะข้างเคียงอื่น ๆ

การกำหนดปริมาณรังสีไปยังก้อนมะเร็งนอกจากคำนึงถึงปริมาณรังสีที่ตับปกติได้รับแล้ว ยังต้องคำนึงถึงปริมาณรังสีต่ออวัยวะของระบบทางเดินอาหารร่วมด้วย โดย ASTRO⁽⁶⁾ ได้แนะนำข้อกำหนดปริมาณรังสีสำหรับอวัยวะข้างเคียงดังแสดงในตารางที่ 4⁽⁶⁾

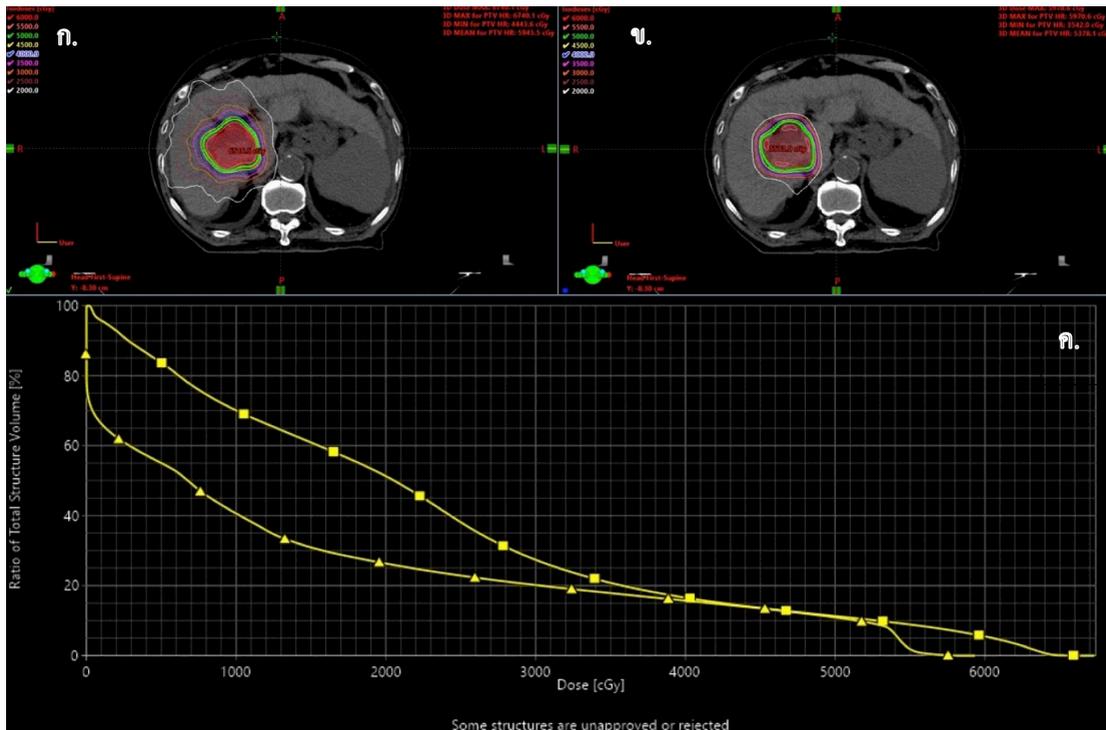
ตารางที่ 4. ข้อบ่งชี้ปริมาณรังสีสำหรับอวัยวะข้างเคียง โดย American Society for Radiation Oncology (ASTRO) ปี ค.ศ. 2021⁽⁶⁾

| อวัยวะข้างเคียงปกติ | Ultrahypofractionation 3 ครั้ง | Ultrahypofractionation 5 ครั้ง | Moderate hypofractionation 15 ครั้ง | Standard fraction ≥20 ครั้ง | ผลข้างเคียง |
|---------------------------|--|---|--|--|-------------|
| ท่อน้ำดีส่วนกลาง | D0.03 ซีที <35.7 เกรย์ | D0.03 ซีที <40.5 เกรย์ | — | — | การตีบ |
| กระเพาะอาหาร | D0.03 ซีที <22 เกรย์ D10 ซีที <16.5 เกรย์ | D0.03 ซีที <32 เกรย์ D10 ซีที <18 เกรย์ | D0.03 ซีที <42 เกรย์ | D0.03 ซีที <54 เกรย์ V45 เกรย์ <ร้อยละ33.3 V40 เกรย์ <ร้อยละ6.7 | การเกิดแผล |
| ลำไส้เล็กส่วน duodenum | D0.03 ซีที <22 เกรย์ D5 ซีที <16.5 เกรย์ | D0.03 ซีที <32 เกรย์ D5 ซีที <18 เกรย์ | D0.03 ซีที <45 เกรย์ | D0.03 ซีที <54 เกรย์ | การเกิดแผล |
| ลำไส้เล็ก | D0.03 ซีที <25 เกรย์ D5 ซีที <18 เกรย์ | D0.03 ซีที <32 เกรย์ D5 ซีที <19.5 เกรย์ | D0.03 ซีที <45 เกรย์ | D0.03 ซีที <54 เกรย์ V45 เกรย์ <195 ซีที | การเกิดแผล |
| ลำไส้ใหญ่ | D0.03 ซีที <28 เกรย์ D20 ซีที <24 เกรย์ | D0.03 ซีที <34 เกรย์ D20 ซีที <25 เกรย์ | D0.03 ซีที <45 เกรย์ | D0.03 ซีที <60 เกรย์ V55 เกรย์ <5 ซีที V45 เกรย์ <60 ซีที V35 เกรย์ <150 ซีที V30 เกรย์ <200 ซีที | การเกิดแผล |

เทคนิคการฉายรังสี

เนื่องจากเนื้องอกติบปกติมีความไวต่อรังสีมาก ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับส่วนใหญ่มีประสิทธิภาพการทำงานของตับลดลง อีกทั้งการฉายรังสีเพื่อให้ได้การควบคุมโรคที่ดีต้องการรังสีปริมาณสูงเพียงพอไปยังก้อนมะเร็ง ดังนั้นการฉายรังสีสำหรับโรคมะเร็งตับควรพิจารณาใช้เทคนิคขั้นสูง ได้แก่ การฉายรังสีรับความเข้ม และการฉายรังสีอนุภาคโปรตอน เพื่อเพิ่มปริมาณรังสีไปยังก้อนมะเร็ง และลดปริมาณรังสีไปยังเนื้อตับปกติและอวัยวะข้างเคียง

การฉายรังสีด้วยอนุภาคโปรตอนสามารถลดปริมาณรังสีเฉลี่ย และฉายรังสีปริมาณต่ำถึงปานกลางไปยังตับปกติได้⁽¹⁹⁾ ดังแสดงในรูปที่ 4 นอกจากนี้การฉายรังสีด้วยอนุภาคโปรตอนยังสามารถให้ปริมาณรังสีต่อก้อนมะเร็งสูงขึ้นเทียบกับการฉายด้วยรังสีโฟตอน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีปริมาตรก้อนใหญ่เมื่อเทียบกับปริมาตรของตับทั้งหมด หรือผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งหลายก้อน⁽²⁰⁾ การศึกษาการรักษาโรคมะเร็งตับด้วยอนุภาคโปรตอนส่วนใหญ่มาจากประเทศทางเอเชียตะวันออกและสหรัฐอเมริกา ซึ่งพบว่า การรักษาด้วยอนุภาคโปรตอนมีอัตราการควบคุมโรคสูง โดยมีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่และอัตราการรอดชีวิตรวม ร้อยละ 70-95 และร้อยละ 45-65 ตามลำดับ หลังการรักษาในระยะเวลา 3 ปี⁽²¹⁻²⁵⁾ ดังแสดงในตารางที่ 5



รูปที่ 4. ก. การกระจายของปริมาณรังสีเปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีด้วยอนุภาคโฟตอน ข. การฉายรังสีด้วยอนุภาคโปรตอน และ ค. ฮิสโทแกรมปริมาณรังสีต่อปริมาตร (dose volume histogram, DVH) ของเนื้องอกติบปติ เปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีด้วยอนุภาคโฟตอน (สีเหลี่ยม) และโปรตอน (สามเหลี่ยม) รูปจาก สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 5. การศึกษาการฉายรังสีอนุภาคโปรตอนผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ

BCLC: Barcelona-Clinic Liver Cancer staging system, EQD2: equivalent dose in 2 Gy fractions, NA: not available, PVT: portal vein tumor thrombosis

| การศึกษา | จำนวน (คน) | Child-Pugh | ขนาดก้อน (ซม.) | PVT (ร้อยละ) | ปริมาณรังสี (เกรย์/ครั้ง) (EQD2 (เกรย์)) | อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ | อัตราการรอดชีวิตรวม |
|---|------------|--|--------------------------------|--------------|--|---|---|
| Mizumoto และคณะ (2008) ⁽²¹⁾ | 53 | A: ร้อยละ 87 B: ร้อยละ 11 C: ร้อยละ 2 | 1 - 13 มีพื้นฐาน 4.3 | 28 | 72.6/22 (80.5) | 2 ปี ร้อยละ 94 3 ปี ร้อยละ 86 | 2 ปี ร้อยละ 57 3 ปี ร้อยละ 45 |
| Fukumitsu และคณะ (2009) ⁽²²⁾ | 51 | A: ร้อยละ 80 B: ร้อยละ 20 | 0.8 - 9.3 มีพื้นฐาน 2.8 | - | 66.0/10 (91.3) | 3 ปี ร้อยละ 95 5 ปี ร้อยละ 88 | 3 ปี ร้อยละ 49 5 ปี ร้อยละ 39 |
| Nakaya และคณะ (2009) ⁽²⁶⁾ | 318 | A: ร้อยละ 74 B: ร้อยละ 24 C: ร้อยละ 2 | NA | 14 | 66.0/10 (91.3) 72.6/22 (80.5) 77.0/35 (78.3) | - | 3 ปี ร้อยละ 65 5 ปี ร้อยละ 45 |
| Nakayama และคณะ (2011) ⁽²³⁾ | 47 | A: ร้อยละ 75 B: ร้อยละ 19 C: ร้อยละ 6 | NA | 15 | 72.6/22 (80.5) 77.0/35 (78.3) | 3 ปี ร้อยละ 88 4 ปี ร้อยละ 88 | 3 ปี ร้อยละ 50 4 ปี ร้อยละ 34 |
| Bush และคณะ (2011) ⁽²⁴⁾ | 76 | A: ร้อยละ 29 B: ร้อยละ 47 C: ร้อยละ 24 | ค่าเฉลี่ย 5.5 | 5 | 63.0/15 (74.6) | 3 ปี ร้อยละ 70 | มีพื้นฐาน 36 เดือน |
| Kim และคณะ (2015) ⁽²⁵⁾ | 27 | A: ร้อยละ 89 B: ร้อยละ 11 | ≤5: ร้อยละ 81 >5: ร้อยละ 19 | - | 60.0/20 (65.0) 66.0/22 (71.5) 72.0/24 (78.0) | 3 ปี ร้อยละ 80 5 ปี ร้อยละ 64 | 3 ปี ร้อยละ 56 5 ปี ร้อยละ 42 |
| Hong และคณะ (2016) ⁽²⁷⁾ | 44 | A: ร้อยละ 73 B: ร้อยละ 20 NA: ร้อยละ 7 | 1.9 - 12 มีพื้นฐาน 5.0 | 30 | มีพื้นฐาน 58.05/15 (67.1) (พิสัย 15.1-67.5/15) | 2 ปี ร้อยละ 95 | 1 ปี ร้อยละ 77 2 ปี ร้อยละ 63 |
| Fukuda และคณะ (2017) ⁽²⁸⁾ | 129 | A: ร้อยละ 78 B: ร้อยละ 22 C: ไม่พบ | มีพื้นฐาน 3.9 | 12 | 66.0/10 (91.3) 72.6/22 (80.5) 77.0/35 (78.3) | 5 ปี BCLC A: ร้อยละ 94 BCLC B: ร้อยละ 87 BCLC C: ร้อยละ 75 | 5 ปี BCLC A: ร้อยละ 69 BCLC B: ร้อยละ 66 BCLC C: ร้อยละ 25 |
| Chadha และคณะ (2019) ⁽²⁹⁾ | 46 | A: ร้อยละ 83 B: ร้อยละ 17 C: ไม่พบ | มีพื้นฐาน 6.0 | 20 | 67.5/15 (91.3) 58/15 (91.3) 66/20 (91.3) | 2 ปี ร้อยละ 81 | 2 ปี ร้อยละ 62 |

แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาประสิทธิภาพของการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอนเท่านั้น ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่ม และมีกลุ่มเปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีด้วยอนุภาคโปรตอนและการฉายรังสีด้วยโฟตอน มีเพียงการศึกษาย้อนหลังที่พบว่า การฉายอนุภาคโปรตอนมีอัตราการรอดชีวิตรวมสูงกว่า และเกิด RILD ต่ำกว่า^(30,31) ดังแสดงในตารางที่ 6 จากการศึกษาย้อนหลังโดย Sanford และคณะ⁽³¹⁾ พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอนมีอัตราการรอดชีวิตรวมสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยโฟตอน (มีอัตราการรอดชีวิตรวม 31 เดือน เทียบกับ 14 เดือน HR 0.47, $p = 0.08$) กลุ่มที่ได้รับรังสีอนุภาคโปรตอนเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อตับแบบ non-classic RILD ต่ำกว่า (odds ratio 0.26, $p = 0.03$) ซึ่งการเกิดภาวะแทรกซ้อน non-classic RILD สัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตรวมที่ลดลง (HR 3.83, $p < 0.001$) สอดคล้องกับผลการศึกษาโดย Cheng และคณะ⁽³⁰⁾ ที่พบว่า กลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีอนุภาคโปรตอนมีอัตราการรอดชีวิตรวมสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยโฟตอน (มีอัตราการรอดชีวิตรวม not reach เทียบกับ 17.4 เดือน HR 0.56, $p = 0.032$) และแม้ว่ากลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีอนุภาคโปรตอนได้รับปริมาณรังสีสูงกว่า (BED10) 95.56 เกรย์ เทียบกับ 62.5 เกรย์ ($p < 0.001$) แต่เกิดภาวะแทรกซ้อน RILD ต่ำกว่า (ร้อยละ 11.8 เทียบกับร้อยละ 36, $p = 0.004$)

แม้ว่าปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มขนาดใหญ่ที่สนับสนุนการฉายรังสีด้วยอนุภาคโปรตอนสำหรับโรคมะเร็งตับ แต่การฉายรังสีด้วยเทคนิคดังกล่าวมีแนวโน้มได้ผลดี อีกทั้งมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่ำกว่า อย่างไรก็ตามยังคงต้องรอผลการศึกษา NRG GI-003 ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิตรวมระหว่างการฉายรังสีด้วยอนุภาคโปรตอนและโฟตอนในการรักษาโรคมะเร็งตับที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ตั้งนั้นการพิจารณาเลือกใช้เทคนิคการฉายรังสีควรพิจารณาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย ขึ้นอยู่กับขนาดและตำแหน่งของก้อน ประสิทธิภาพการทำงานของตับ และเทคนิคการรักษาที่มีอยู่

ตารางที่ 6. การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการศึกษาวิจัยสื่อนภาคโปรตอนกับการฉายรังสีโฟตอนในโรคมะเร็งตับ

CI: confident interval, HR: hazard ratio

| | Sanford และคณะ (2019) ⁽³¹⁾ | | | Cheng และคณะ (2020) ⁽³⁰⁾ | | |
|--|---------------------------------------|-------------------|------------------------------|-------------------------------------|-------------------|-----------------------------|
| | โปรตอน (n = 49) | โฟตอน (n = 84) | HR (95% CI), p-value | โปรตอน (n = 53) | โฟตอน (n = 55) | HR (95% CI), p-value |
| ลักษณะผู้ป่วย | | | | | | |
| Child-Pugh | | | | | | |
| A | 38 (ร้อยละ 83) | 46 (ร้อยละ 62) | 0.02 | 51 (ร้อยละ 92.7) | 51 (ร้อยละ 92.7) | 0.757 |
| B | 8 (ร้อยละ 17) | 26 (ร้อยละ 36) | | 4 (ร้อยละ 7.3) | 4 (ร้อยละ 7.3) | |
| C | ไม่พบ | 2 (ร้อยละ 2) | | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | |
| ขนาดก้อนมะเร็ง | - | - | - | | | |
| ≤5 ซม. | | | | 17 (ร้อยละ 30.9) | 19 (ร้อยละ 34.5) | 0.809 |
| > 5 ซม. และ ≤10 ซม. | | | | 21 (ร้อยละ 38.2) | 22 (ร้อยละ 40.0) | |
| > 10 ซม. | | | | 17 (ร้อยละ 30.9) | 14 (ร้อยละ 25.5) | |
| การมี การลุกลามเข้า portal vein | 13 (ร้อยละ 27) | 29 (ร้อยละ 35) | 0.33 | 24 (ร้อยละ 43.6) | 26 (ร้อยละ 47.3) | 0.669 |
| ปริมาณรังสี BED ₁₀ (เกรย์) | มีพื้นฐาน 67 | มีพื้นฐาน 67 | | เฉลี่ย 96.56 | เฉลี่ย 62.5 | <0.001 |
| ผลการศึกษา | | | | | | |
| การควบคุมโรคเฉพาะที่ ที่ 2 ปี | ร้อยละ 93 | ร้อยละ 90 | 0.74 (0.18-3.01) P = 0.67 | - | - | - |
| มีพื้นฐานการรอดชีวิตรวม | 31 เดือน | 14 เดือน | 0.47 (0.27-0.82) P=0.08 | ไม่ถึง (not reach) | 17.4 เดือน | 0.56 (0.33-0.96) P=0.032 |
| Radiation-induced liver disease (RILD) | 4 (ร้อยละ 8.2) | 17 (ร้อยละ 20.2) | < 0.01 | ร้อยละ 11.8 | ร้อยละ 36 | 0.004 |

บทสรุป

การเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งระดับควรประเมินโดยทีมแพทย์สหสาขา ผู้ป่วยที่เหมาะสมกับการรักษาด้วยการฉายรังสีจากภายนอกควรมีจำนวนก้อนที่ต้องได้รับการฉายรังสีไม่มากนัก มีขนาดก้อนไม่ใหญ่จนเกินไปเมื่อเทียบกับปริมาณเนื้อตับปกติ ร่วมกับมีประสิทธิภาพการทำงานของตับที่ดี นอกจากนี้ยังต้องสามารถจัดการการหายใจได้เหมาะสม

การกำหนดปริมาณรังสีสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งระดับแต่ละรายขึ้นกับตำแหน่งของก้อนมะเร็ง ประสิทธิภาพการทำงานของตับและเทคนิคการฉายรังสี โดยรังสีแพทย์ควรเลือกใช้วิธี ultra-hypofractionation หรือ moderate-hypofractionation หากปริมาณรังสีไปยังอวัยวะข้างเคียงไม่เกินข้อบังคับปริมาณรังสี โดยกำหนดให้ก้อนมะเร็งได้รับปริมาณรังสีสูงมากพอ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการควบคุมโรค ในขณะที่เนื้อตับปกติไม่ควรได้รับปริมาณรังสีเกินข้อกำหนดปริมาณรังสี และควรได้รับปริมาณรังสีต่ำที่สุดเท่าที่สามารถทำได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีประสิทธิภาพการทำงานของตับลดลง ทั้งนี้เพื่อลดโอกาสเกิดภาวะตับอักเสบจากการรักษาด้วยรังสีซึ่งโดยทั่วไปมักไม่สามารถกลับคืนสู่สภาวะปกติ และอาจส่งผลให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้

เอกสารอ้างอิง

1. Keall PJ, Mageras GS, Balter JM, Emery RS, Forster KM, Jiang SB, et al. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Med Phys.* 2006;33(10):3874-900.
2. Vedam SS, Keall PJ, Kini VR, Mohan R. Determining parameters for respiration-gated radiotherapy. *Med Phys.* 2001;28(10):2139-46.
3. Dawson LA, Eccles C, Bissonnette JP, Brock KK. Accuracy of daily image guidance for hypofractionated liver radiotherapy with active breathing control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62(4):1247-52.
4. Lovelock DM, Zatzky J, Goodman K, Yamada Y. The effectiveness of a pneumatic compression belt in reducing respiratory motion of abdominal tumors in patients undergoing stereotactic body radiotherapy. *Technol Cancer Res Treat.* 2014;13(3):259-67.
5. Ozhasoglu C, Saw CB, Chen H, Burton S, Komanduri K, Yue NJ, et al. Synchrony--cyberknife respiratory compensation technology. *Med Dosim.* 2008;33(2):117-23.
6. Apisarnthanarax S, Barry A, Cao M, Czito B, DeMatteo R, Drinane M, et al. External Beam Radiation Therapy for Primary Liver Cancers: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2022;12(1):28-51.
7. Jang WI, Kim MS, Bae SH, Cho CK, Yoo HJ, Seo YS, et al. High-dose stereotactic body

radiotherapy correlates increased local control and overall survival in patients with inoperable hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol.* 2013;8:250.

8. Lazarev S, Hardy-Abeloos C, Factor O, Rosenzweig K, Buckstein M. Stereotactic body radiation therapy for centrally located hepatocellular carcinoma: outcomes and toxicities. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018;144(10):2077-83.
9. Rim CH, Kim HJ, Seong J. Clinical feasibility and efficacy of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Radiother Oncol.* 2019;131:135-44.
10. Sun J, Zhang T, Wang J, Li W, Zhang A, He W, et al. Biologically effective dose (BED) of stereotactic body radiation therapy (SBRT) was an important factor of therapeutic efficacy in patients with hepatocellular carcinoma (≤ 5 cm). *BMC Cancer.* 2019;19(1):846.
11. Yang JF, Lo CH, Lee MS, Lin CS, Dai YH, Shen PC, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy in the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: a retrospective analysis. *Radiat Oncol.* 2019;14(1):180.
12. Ohri N, Tome WA, Mendez Romero A, Miften M, Ten Haken RK, Dawson LA, et al. Local Control After Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;110(1):188-95.
13. Munoz-Schuffenegger P, Ng S, Dawson LA. Radiation-Induced Liver Toxicity. *Semin Radiat Oncol.* 2017;27(4):350-7.
14. Dawson LA, Normolle D, Balter JM, McGinn CJ, Lawrence TS, Ten Haken RK. Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53(4):810-21.
15. Lasley FD, Mannina EM, Johnson CS, Perkins SM, Althouse S, Maluccio M, et al. Treatment variables related to liver toxicity in patients with hepatocellular carcinoma, Child-Pugh class A and B enrolled in a phase 1-2 trial of stereotactic body radiation therapy. *Pract Radiat Oncol.* 2015;5(5):e443-e9.
16. Velec M, Haddad CR, Craig T, Wang L, Lindsay P, Brierley J, et al. Predictors of Liver Toxicity Following Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;97(5):939-46.
17. Miften M, Vinogradskiy Y, Moiseenko V, Grimm J, Yorke E, Jackson A, et al. Radiation Dose-Volume Effects for Liver SBRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;110(1):196-205.
18. Son SH, Choi BO, Ryu MR, Kang YN, Jang JS, Bae SH, et al. Stereotactic body radiotherapy for patients with unresectable primary hepatocellular carcinoma: dose-volumetric

- parameters predicting the hepatic complication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78(4):1073-80.
19. Kim JY, Lim YK, Kim TH, Cho KH, Choi SH, Jeong H, et al. Normal liver sparing by proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: Comparison with helical intensity modulated radiotherapy and volumetric modulated arc therapy. *Acta Oncol.* 2015;54(10):1827-32.
 20. Chuong MD, Kaiser A, Khan F, Parikh P, Ben-Josef E, Crane C, et al. Consensus Report From the Miami Liver Proton Therapy Conference. *Front Oncol.* 2019;9:457.
 21. Mizumoto M, Tokuyue K, Sugahara S, Nakayama H, Fukumitsu N, Ohara K, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to the porta hepatis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71(2):462-7.
 22. Fukumitsu N, Sugahara S, Nakayama H, Fukuda K, Mizumoto M, Abei M, et al. A prospective study of hypofractionated proton beam therapy for patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(3):831-6.
 23. Nakayama H, Sugahara S, Fukuda K, Abei M, Shoda J, Sakurai H, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma located adjacent to the alimentary tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(4):992-5.
 24. Bush DA, Kayali Z, Grove R, Slater JD. The safety and efficacy of high-dose proton beam radiotherapy for hepatocellular carcinoma: a phase 2 prospective trial. *Cancer.* 2011;117(13):3053-9.
 25. Kim TH, Park JW, Kim YJ, Kim BH, Woo SM, Moon SH, et al. Phase I dose-escalation study of proton beam therapy for inoperable hepatocellular carcinoma. *Cancer Res Treat.* 2015;47(1):34-45.
 26. Nakayama H, Sugahara S, Tokita M, Fukuda K, Mizumoto M, Abei M, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: the University of Tsukuba experience. *Cancer.* 2009;115(23):5499-506.
 27. Hong TS, Wo JY, Yeap BY, Ben-Josef E, McDonnell EI, Blaszkowsky LS, et al. Multi-Institutional Phase II Study of High-Dose Hypofractionated Proton Beam Therapy in Patients With Localized, Unresectable Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2016;34(5):460-8.
 28. Fukuda K, Okumura T, Abei M, Fukumitsu N, Ishige K, Mizumoto M, et al. Long-term outcomes of proton beam therapy in patients with previously untreated hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci.* 2017;108(3):497-503.
 29. Chadha AS, Gunther JR, Hsieh CE, Aliru M, Mahadevan LS, Venkatesulu BP, et al. Proton

beam therapy outcomes for localized unresectable hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol.* 2019;133:54-61.

30. Cheng JY, Liu CM, Wang YM, Hsu HC, Huang EY, Huang TT, et al. Proton versus photon radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma: a propensity-matched analysis. *Radiat Oncol.* 2020;15(1):159.
31. Sanford NN, Pursley J, Noe B, Yeap BY, Goyal L, Clark JW, et al. Protons versus Photons for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Liver Decompensation and Overall Survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;105(1):64-72.