

# รังสีรักษาในมะเร็ง บริเวณฐานกะโหลกศีรษะ ชนิด chordoma และ chondrosarcoma (radiation therapy in skull base chordoma and chondrosarcoma)

สาริน กิจพาณิชย์

## บทนำ

แนวทางการรักษาโรคมะเร็งกระดูกชนิด chordoma และ chondrosarcoma บริเวณฐานกะโหลกศีรษะมีความแตกต่างจากมะเร็งชนิดเดียวกันที่เกิดบริเวณกระดูกสันหลังหรือรยางค์ เนื่องจากฐานกะโหลกศีรษะเป็นบริเวณที่มีลักษณะทางกายวิภาคที่ซับซ้อนและแวดล้อมไปด้วยอวัยวะสำคัญ เช่น สมอง ก้านสมอง เส้นประสาทตา เส้นประสาทหูชั้นใน ทำให้การรักษาด้วยการผ่าตัด และ/หรือการฉายรังสีในบริเวณนี้ทำได้ยาก การรักษาหลักในโรคมะเร็งฐานกะโหลกศีรษะชนิด chordoma และ chondrosarcoma คือการผ่าตัด และผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการฉายรังสีตามหลังการผ่าตัด ซึ่งต้องใช้รังสีปริมาณสูงเนื่องจากอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ (local control) สัมพันธ์ปริมาณรังสีหรือเรียกว่ามี dose-response relationship<sup>(1, 2)</sup> หากไม่สามารถควบคุมโรคเฉพาะที่ได้ มะเร็งบริเวณนี้มักกดเบียดอวัยวะที่สำคัญรอบข้าง ซึ่งเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้ผู้ป่วยในโรสดังกล่าวเสียชีวิตในอดีต การตรวจวินิจฉัยด้วยภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้ายังไม่แพร่หลาย ส่งผลให้การกำหนดขอบเขตก่อนในการฉายรังสีอาจทำได้ไม่ครอบคลุม นอกจากนี้การฉายรังสีด้วยเทคนิคสองมิติหรือสามมิติแบบ ทำให้มีอัตราควบคุมโรคเฉพาะที่ต่ำ คิดเป็นร้อยละ 20-50 ที่ 5 ปี เนื่องจากติดอวัยวะข้างเคียง ไม่สามารถเพิ่มปริมาณรังสีไปสู่ก้อนมะเร็งได้เพราะฉะนั้นแพทย์รังสีรักษาจึงควรมีความรู้ความเข้าใจในกายวิภาค การกำหนดขอบเขตก่อนมะเร็ง และเทคนิคการฉายรังสีแบบใหม่ เช่น แบบปรับความเข้ม

การฉายรังสีอนุภาค เพื่อให้ผู้ป่วยมีการควบคุมโรคที่ติขึ้นได้ถึงร้อยละ 80-90 ที่ 5 ปี เนื่องจากมะเร็งฐานกะโหลกศีรษะพบได้น้อย ทำให้แนวทางการรักษาในปัจจุบันมักกล่าวรวมการรักษาทั้งโรคบริเวณฐานกะโหลกศีรษะและรยางค์ไว้รวมกัน<sup>(5)</sup> ผู้เขียนจึงได้ รวบรวมและสรุปข้อมูลจากงานวิจัยที่ศึกษาในผู้ป่วยบริเวณฐานกะโหลกศีรษะเป็นหลัก เพื่อเป็นประโยชน์ต่อแพทย์ผู้ทำการรักษาต่อไป

## อุบัติการณ์และการเกิดโรค

มะเร็งชนิด chordoma เป็นหนึ่งในมะเร็งกระดูกที่พบบได้น้อยมาก มีอุบัติการณ์น้อยกว่า 0.1 รายต่อประชากรแสนคนต่อปี<sup>(4)</sup> พบโรค chordoma คิดเป็นร้อยละ 0.15 ของมะเร็งกระดูกและเนื้อเยื่อทั่วไป (bone and soft tissue sarcoma) ที่ส่งมาปรึกษาหน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จากรายงานสถิติระหว่างปี พ.ศ. 2552-2562 ช่วงอายุที่พบมากที่สุด คือ 50-60 ปี และมักพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิงในอัตราส่วน 2 : 1 มะเร็งชนิด chordoma เกิดจากส่วนที่ยังหลงเหลือ (remnant) ของ notochord ซึ่งเป็นโครงสร้างปฐมภูมิของการสร้างกระดูกสันหลัง เพราะฉะนั้น chordoma จึงสามารถพบได้ทุกที่ในฐานกะโหลกและแนวกระดูกสันหลัง ตามปกติ notochord จะสลายตัวไปตั้งแต่ตัวอ่อนมีอายุในครรภ์ 8 สัปดาห์ อย่างไรก็ตามอาจยังมีส่วนของ notochord ที่ไม่สลายไป เกิดเป็น chordoma<sup>(5)</sup> การกำเนิดของโรคเป็นได้ทั้งการเกิดขึ้นเอง (sporadic case) หรือมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรม (familial case) ซึ่งแบบหลังนั้นพบน้อยมาก<sup>(6)</sup> บริเวณที่พบ chordoma บ่อยที่สุดคือกระดูกก้นกบ (ร้อยละ 50) รองลงมาคือบริเวณฐานกะโหลกศีรษะ (ร้อยละ 30-35) และบริเวณอื่น ๆ ของกระดูกสันหลัง (ร้อยละ 15-20)<sup>(7)</sup> บริเวณของฐานกะโหลกศีรษะที่พบได้บ่อยที่สุดคือ sphenoid-occipital synchondrosis ของกระดูก clivus ซึ่งอาจจะเป็นส่วนบน (basisphenoid) หรือส่วนล่าง (basiocciput) ก็ได้ ส่วนที่พบรองลงมา ได้แก่ petrous apex, sella turcica และ sphenoid sinus ส่วนที่พบได้บ้างแต่ไม่บ่อย เช่น คอหอยหลังโพรงจมูก (nasopharynx), กระดูก maxilla และด้านในของเยื่อหุ้มสมอง (intradural)

ส่วนมะเร็งชนิด chondrosarcoma พบได้ประมาณ 0.2 รายต่อประชากรแสนคนต่อปี โดยอุบัติการณ์จะเพิ่มขึ้นเป็น 0.5 รายต่อประชากรแสนรายต่อปีในช่วงอายุ 65 ปีขึ้นไป<sup>(4)</sup> ช่วงอายุที่พบบ่อย คือ 30-40 ปี<sup>(6)</sup> โดยทั่วไปกำเนิดมาจากกระดูกอ่อน (cartilage) ตามส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย บริเวณในแนวกระดูกสันหลังที่พบบ่อยที่สุดคือบริเวณกระดูกสันหลังส่วนอก (thoracic spine) ส่วนการเกิดโรคในบริเวณฐานกะโหลกศีรษะเกิดจากกระดูกอ่อนของกะโหลกศีรษะหรือ chondrocranium ซึ่งหุ้มส่วนล่างและส่วนหลังของสมอง ได้แก่ บริเวณ petrous portion of the temporal bone, petro-occipital, sphenoid-occipital, และ sphenoid-petrosal synchondrosis ซึ่งบริเวณเหล่านี้จะผ่านกระบวนการ endochondral ossification และกลายเป็นกระดูกแข็ง (osseous bone) ระหว่างทารกอยู่ในครรภ์ การกำเนิดของโรคส่วนใหญ่เกิดขึ้นเองแบบ de novo นอกจากนี้ผู้ป่วยบางโรคที่มีเนื้องอกชนิดไม่ใช่เนื้อร้ายอยู่เดิม (benign bone lesion) อาจมีโอกาสเกิด malignant transformation ของรอยโรคเหล่านั้นกลายเป็น chondrosarcoma ได้ เช่น Ollier disease (multiple enchondromas), Maffucci syndrome (enchondromas with soft tissue hemangiomas)<sup>(9)</sup>, Paget's disease and osteochondroma<sup>(10)</sup>

## ลักษณะทางพยาธิวิทยา

มะเร็งชนิด chordoma และ chondrosarcoma นับเป็นหนึ่งในมะเร็งกระดูกตาม world health organization (WHO) classification of bone tumor ฉบับที่ 5 ปี ค.ศ. 2020<sup>(11)</sup> โดย chordoma เป็นหนึ่งใน malignant notochordal tumor และ chondrosarcoma เป็นหนึ่งใน malignant chondrogenic tumor (ตารางที่ 1)

มะเร็งชนิด chordoma แบ่งทางพยาธิวิทยาได้เป็น 3 ชนิดตาม WHO classification of bone tumors ฉบับปี ค.ศ. 2020 ได้แก่ conventional, poorly-differentiated และ dedifferentiated (ตารางที่ 1) โดย chondroid chordoma นับเป็น variant หนึ่งของ conventional chordoma ซึ่งมีสัดส่วนของ matrix มาก ทำให้ดูคล้าย hyaline cartilaginous tumors ส่วน dedifferentiated chordoma มีลักษณะทางพยาธิวิทยาแบบ biphasic appearance คือ มีทั้ง conventional chordoma และ high grade sarcoma ซึ่ง dedifferentiated chordoma เป็นชนิดที่โตไวและ locally aggressive พบได้ประมาณร้อยละ 5<sup>(7)</sup> Poorly-differentiated chordoma เป็น subtype ใหม่ที่ถูกบัญญัติขึ้นครั้งแรกใน WHO classification of bone tumors ฉบับปี ค.ศ. 2020 ซึ่งเป็น aggressive subtype มักพบในเด็ก โดยพบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย ตำแหน่งที่พบได้บ่อยคือฐานกะโหลกศีรษะ รองลงมาคือกระดูกสันหลังส่วนคอ ลักษณะสำคัญคือมี SMARCB-1 deletion ซึ่งหากตรวจทาง immunohistochemistry จะพบ loss of INI-1 expression<sup>(11)</sup>

มะเร็งชนิด chordoma มีลักษณะทาง immunohistochemistry ที่สำคัญคือโปรตีน brachyury ซึ่งผลิตมาจากยีนที่สร้าง transcription factor ในพัฒนาการของ notochord จึงสามารถใช้แยกโรคกับมะเร็งอื่น ๆ บริเวณฐานกะโหลกศีรษะได้<sup>(12)</sup> Brachyury สามารถพบได้ในเนื้องอกที่เกิดจาก notochord ที่ไม่ใช่มะเร็ง (false positive) เช่น benign notochordal cell tumor อย่างไรก็ตาม มะเร็ง chordoma ชนิด dedifferentiated อาจตรวจไม่พบ Brachyury (false negative) วิธีการตรวจย้อมและการติดสีของ immunohistochemistry อื่น ๆ ของ chordoma และ chondrosarcoma ดังแสดงในตารางที่ 2

มะเร็งชนิด chondrosarcoma แบ่งได้เป็นหลาย histologic subtypes ได้แก่ conventional, dedifferentiated, clear cell, และ mesenchymal type ซึ่ง conventional เป็นชนิดที่พบได้บ่อยที่สุด ซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 85 ใน skull base chondrosarcoma<sup>(13)</sup> และแบ่ง subtype ตาม WHO classification of bone tumors ฉบับปี ค.ศ. 2020 ได้ตามตารางที่ 1 จากการทบทวนวรรณกรรมเชิงระบบ (systematic review) ในผู้ป่วย chondrosarcoma ของฐานกะโหลกศีรษะจำนวน 560 ราย พบว่า grade 3 มีอัตราเสียชีวิตที่ 5 ปีมากกว่า grade 1 และ 2 อย่างมีนัยยะสำคัญ และ mesenchymal subtype มีอัตราเสียชีวิตที่ 5 ปีมากกว่า conventional subtype คิดเป็นร้อยละ 54 เปรียบเทียบกับร้อยละ 6<sup>(10)</sup>

**ตารางที่ 1.** Notochordal tumor และ chondrogenic tumor ตาม WHO classification of bone tumors ฉบับที่ 5 ปี ค.ศ. 2020

NOS: not otherwise specified

Notochordal tumors	Chondrogenic tumors*
Benign Benign notochordal cell tumors	Intermediate (locally aggressive) Chondromatosis, NOS
Malignant Chordoma, NOS Chondroid chordoma Poorly differentiated chordoma Dedifferentiated chordoma	Atypical cartilaginous tumor Malignant Chondrosarcoma, grade 1 Chondrosarcoma, grade 2 Chondrosarcoma, grade 3 Periosteal chondrosarcoma Clear cell chondrosarcoma Mesenchymal chondrosarcoma Dedifferentiate chondrosarcoma

\* Benign chondrogenic tumors ไม่ได้ถูกกล่าวถึงในที่นี้

**ตารางที่ 2.** ลักษณะทางกายภาพ, immunohistochemistry และ molecular features ในมะเร็งชนิด chordoma และ chondrosarcoma

EMA: epithelial membrane antigen, SMARCB-1: switch/sucrose non-fermentable (SWI/SNF) related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily B, member 1, INI-1: integrase interactor 1, IDH: isocitrate dehydrogenase, ACT: atypical cartilaginous tumor, CS1: chondrosarcoma, grade 1.

Characteristics	Chordoma	Chondrosarcoma
Gross description	Midline, soft, gelatinous consistency	Midline <i>or lateral</i> , often calcified, hard consistency
Immunohistochemistry <sup>(14)</sup>		
Cytokeratin	+	-
EMA	±	+/ <i>focal</i>
S100	±	+
Brachyury	+*	-
Molecular features <sup>(11)</sup>	SMARCB-1 deletion (or loss of INI-1 in immunohistochemistry) in most cases	IDH-1 and IDH-2 mutations in 50-78% in some subsets of ACT/CS1 and 50-87% in dedifferentiated types.

\* Brachyury สามารถพบได้ในเนื้องอกที่เกิดจาก notochord ที่ไม่ใช่มะเร็ง (false positive) เช่น benign notochordal cell tumor อย่างไรก็ตาม มะเร็ง chordoma ชนิด dedifferentiated อาจตรวจไม่พบ Brachyury (false negative)

## อาการและอาการแสดง

มะเร็งชนิด chordoma มีการดำเนินของโรคที่รุนแรงเฉพาะที่ (locally aggressive) แม้มีลักษณะทางพยาธิวิทยาที่ไม่รุนแรง (low grade) ทำให้เกิดอาการของอวัยวะที่ก้อนไปรุกรานหรือกดเบียด ผู้ป่วยที่มีมะเร็งบริเวณฐานกะโหลกศีรษะจึงมักมาด้วยอาการเฉพาะที่ เช่น ปวดศีรษะหรือปวดบริเวณต้นคอ บางรายอาจมีอาการปวดเบ้าตาเกิดจากก้อนที่อยู่บริเวณหลังลูกตาหรือ retro-orbital area หรือมีอาการผิดปกติของเส้นประสาทสมองซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 40-70 ของผู้ป่วย<sup>(15)</sup> โดยเฉพาะอาการจากเส้นประสาทสมองที่พบได้บ่อยที่สุดคือเส้นประสาทสมองคู่ที่ VI หรือ abducens nerve<sup>(5, 8, 15, 16)</sup> ทำให้ผู้ป่วยมาด้วยอาการทางการมองเห็น เช่น เห็นภาพซ้อน (diplopia), ตามัว (blurred vision) ผู้ป่วยอาจมีอาการจากเส้นประสาทสมองคู่ที่ I-XII ได้ทุกคู่ขึ้นอยู่กับตำแหน่งของก้อนว่าลุกลามไปด้านบนหรือด้านล่างของฐานกะโหลกศีรษะ<sup>(17, 18)</sup> อาการอื่น ๆ ที่พบได้แต่ไม่บ่อย เช่น อาการกลืนติด/กลืนลำบาก (swallowing difficulty) พบก้อนบริเวณคอหอยหลังโพรงจมูก (nasopharyngeal mass) หรือปวดบริเวณใบหน้า (facial pain)<sup>(16)</sup> ผู้ป่วยร้อยละ 20-40 มีการแพร่กระจายของโรคไปอวัยวะอื่น ๆ ได้ โดยมักไปที่ปอด ตับ และกระดูกบ่อยที่สุดตามลำดับ

มะเร็งชนิด chondrosarcoma มีอาการแสดงในลักษณะเดียวกับ chordoma คือมีอาการปวดหรืออาการผิดปกติของเส้นประสาทสมองจากการกดทับเฉพาะที่ อาการมักจะเป็นมานานแบบ insidious onset ผู้ป่วย chondrosarcoma มักมีผลการรักษาและอัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่า chordoma<sup>(19-21)</sup> ดังจะกล่าวถัดไป

## การประเมินก่อนการรักษา (pretreatment evaluation)

### การตรวจทางรังสีวิทยา

การตรวจวินิจฉัยทางรังสีวิทยามีความสำคัญเป็นอย่างยิ่งเพื่อให้แพทย์วางแผนการตัดชิ้นเนื้อ ผ่าตัด และการฉายรังสีได้อย่างเหมาะสม ซึ่ง chordoma global consensus group แนะนำให้ทำภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า หรือภาพเอ็มอาร์ (magnetic resonance imaging, MRI) เป็น modality of choice<sup>(3, 7)</sup> เนื่องจากบอกรูปร่างของก้อนและเนื้อเยื่อรอบข้าง (soft tissue) ได้ชัด ควบคู่กับภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computed tomography, CT) ซึ่งสามารถให้รายละเอียดบริเวณกระดูกข้างเคียงได้ดีกว่าภาพเอ็มอาร์ อาจทำ CT หรือ MR angiography เพิ่มเติมกรณีก้อนอยู่ชิดกับหลอดเลือดในศีรษะ นอกจากนี้ควรพิจารณาทำภาพเอ็มอาร์ตรวจคัดกรองรอยโรคตามแนวไขสันหลัง (screening MRI whole spine) ในมะเร็งชนิด chordoma ด้วย เพื่อประเมิน spinal seeding

ส่วนการประเมินการแพร่กระจายของโรคไปอวัยวะอื่น ๆ อาจทำได้โดยภาพถ่ายเอกซเรย์ปอด (chest X-ray), ภาพอัลตราซาวนด์ช่องท้องส่วนบน (ultrasonography of the upper abdomen) หรือใช้เอกซเรย์คอมพิวเตอร์บริเวณทรวงอกและช่องท้อง แพทย์อาจพิจารณาตรวจเพิ่มเติมด้วยภาพเพ็ทซีที (positron emission tomography (PET)/CT) ในการประเมินการกระจายของโรค แต่อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอว่า ภาพเพ็ทซีทีมีประโยชน์มากกว่าภาพเอกซเรย์ธรรมดาในโรคมะเร็งชนิด chondroma และ chondrosarcoma หรือไม่<sup>(7)</sup>

ลักษณะทางรังสีวิทยาของมะเร็งทั้ง 2 ชนิด แสดงในตารางที่ 3 หากพิจารณาตามตำแหน่งการเกิดโรคนั้น มักพบว่า chordoma จะอยู่ตรงกลางของกะโหลกศีรษะ (midline) ส่วน chondrosarcoma อาจอยู่ตรงกลางหรือค่อนมาด้านข้างก็ได้ อย่างไรก็ตาม มะเร็ง chordoma และ chondrosarcoma มีลักษณะคล้ายกันและแยกกันได้ยากทางรังสีวิทยา<sup>(21-23)</sup> มีรายงานว่าการใช้ diffusion weighted MRI โดยดูค่า apparent diffusion coefficient (ADC) สามารถช่วยแยกโรคระหว่าง chordoma และ chondrosarcoma ได้ดีขึ้น<sup>(23)</sup> ตัวอย่างภาพทางรังสีวิทยาของโรค chordoma ดังแสดงในรูปที่ 1 และ รูปที่ 2

โรคอื่น ๆ ที่อาจเกิดขึ้นบริเวณฐานกะโหลกศีรษะที่ต้องคำนึงถึงเพื่อวินิจฉัยแยกโรค เช่น

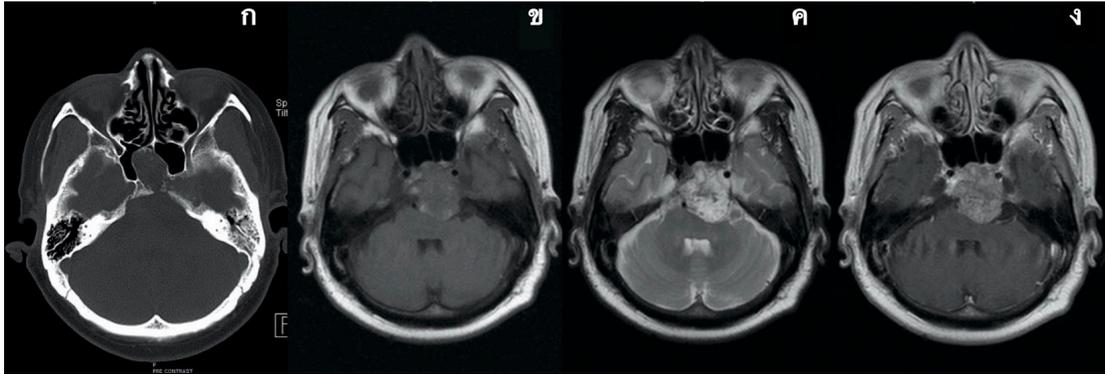
รอยโรคที่ไม่ใช่เนื้อร้าย (benign conditions) เช่น benign notochordal cell tumors ซึ่งเป็น benign tumor ของ notochord<sup>(24)</sup> มักอยู่ภายในขอบเขตของกระดูก ไม่ลุกลามไปเนื้อเยื่อข้างเคียง อาจใช้การถ่ายภาพทางรังสีต่อเนื่องเพื่อติดตามขนาดและการลุกลามของก้อน

รอยโรคที่เป็นเนื้อร้าย (malignant conditions) เช่น มะเร็งกระดูกชนิดอื่น ๆ มะเร็งทางระบบโลหิต เช่น lymphoma, multiple myeloma การกระจายจากมะเร็งชนิดอื่น ๆ ในร่างกายมาบริเวณฐานกะโหลกศีรษะ เช่น มะเร็งเต้านม

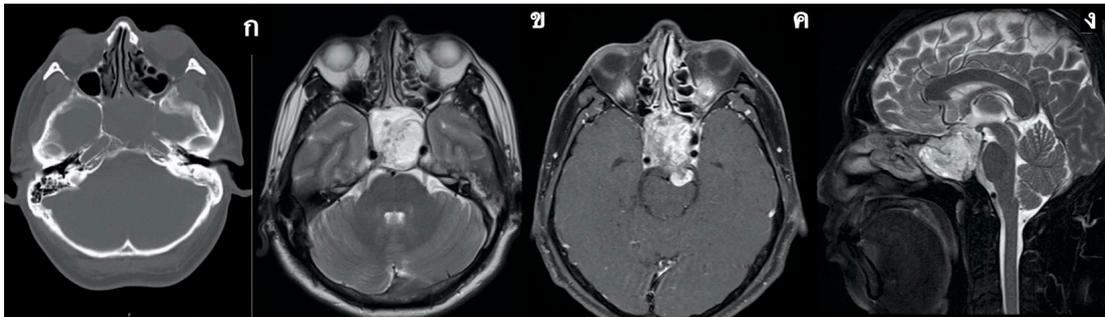
### ตารางที่ 3. ลักษณะทางรังสีวิทยาในมะเร็งชนิด chordoma และ chondrosarcoma

CT: computed tomography, MR: magnetic resonance imaging, W: weighted, SI: signal intensity, vs: versus

การตรวจทางรังสีวิทยา	บทบาท	ลักษณะที่พบทางรังสีวิทยา
CT	Surgical planning / bone evaluation	Well-circumscribed, expansile soft-tissue mass with associated lytic bone destruction / hyperattenuating relative to the adjacent neural axis / irregular intratumoral calcifications / moderate to marked enhancement
MR T1W	Distinguish tumor vs bone	Intermediate to low SI
MR T2W	Distinguish tumor vs adjacent neural tissue	High SI with commonly seen low-SI internal septation
MR contrast enhanced T1W	Distinguish tumor margin vs adjacent enhanced fatty marrow / detect small intraclival lesion if using fat suppression	Moderate to marked enhancement (sometimes low enhancement due to necrosis)



รูปที่ 1. ก. แสดงลักษณะทางรังสีวิทยาในผู้ป่วย clival chordoma ที่มีการลุกลามของก้อนกดเบียดก้านสมอง ในภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ข. ภาพเอ็มอาร์สัญญาณภาพ axial T1-weighted ค. axial T2-weighted (ค) และ ง. axial T1-weighted with gadolinium



รูปที่ 2. ก. แสดงลักษณะทางรังสีวิทยาในผู้ป่วย clival chordoma ที่มีการลุกลามของก้อนเข้าไปใน sphenoid sinus ในภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ข. ภาพเอ็มอาร์สัญญาณภาพ axial T2-weighted ค. axial T1-weighted with gadolinium และ ง. ภาพ sagittal T2-weighted

### การตรวจทางพยาธิวิทยา

วิธีการที่แม่นยำที่สุดในการวินิจฉัยโรคมะเร็ง คือ การตัดชิ้นเนื้อ (biopsy) เพื่อส่งตรวจผลทางพยาธิวิทยา อย่างไรก็ตามการตัดชิ้นเนื้อควรทำในสถาบันหรือโรงพยาบาลเดียวกับที่จะทำการผ่าตัดให้ผู้ป่วย เนื่องจากต้องมีการวางแผนการเข้าถึงตัวก่อนร่วมกับศัลยแพทย์ระบบประสาทและสมอง และควรรวบรวมทางเข้าที่ใช้ในการตัดชิ้นเนื้อนี้ในการผ่าตัดเอาก้อนออกด้วย และไม่ควรรใช้วิธีเข็มเจาะชิ้นเนื้อ (needle biopsy) เพื่อลดโอกาสเกิด tumor seeding<sup>(7)</sup> เนื่องจากบริเวณฐานกะโหลกศีรษะเป็นส่วนที่ยากต่อการเข้าถึง แพทย์อาจพิจารณาละเว้นการตัดชิ้นเนื้อในผู้ป่วยบางรายที่มีความเสี่ยงในการเกิดผลแทรกซ้อนสูง และมีแผนที่จะได้รับการผ่าตัดอยู่แล้ว

## แนวทางการรักษาโรคระยะไม่แพร่กระจาย (non metastatic disease)

การผ่าตัดเป็นการรักษาหลักในมะเร็งชนิด chordoma แต่ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 50 มักมีก้อนมะเร็งที่เหลืออยู่ภายหลังจากการผ่าตัด (residual tumor)<sup>(25)</sup> เนื่องจากตำแหน่งของก้อนอยู่ลึก ทำให้การผ่าตัดเข้าถึงตัวก้อนทำได้ยาก นอกจากนั้นก้อนมะเร็งมักอยู่ติดกับอวัยวะสำคัญ เช่น เส้นเลือดหรือเส้นประสาทสมอง ผู้ป่วยบางรายแม้จะได้รับการผ่าตัดออกหมด (complete resection) แต่การฉายรังสีตามหลังการผ่าตัดก็ยิ่งช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย<sup>(26)</sup> หากไม่สามารถผ่าตัดออกหมดได้ การผ่าตัดบางส่วนของก้อนมะเร็งออก (near complete or debulking resection) ก็ยังมีประโยชน์ต่อการรักษา คือ 1. ปริมาณก้อนมะเร็งที่เหลือส่งผลต่ออัตราการควบคุมโรคและอัตราการรอดชีวิต ดังแสดงในตารางที่ 4 2. หากสามารถผ่าตัดส่วนของก้อนที่อยู่ติดกับอวัยวะสำคัญ เช่น ก้านสมอง จะทำให้แพทย์รังสีรักษาสามารถลดปริมาณรังสีไปสู่ก้านสมองได้ จึงกล่าวได้ว่า การรักษา chordoma ควรจะประกอบไปด้วยการผ่าตัดเอาก้อนออกให้ได้มากที่สุด (maximal safe resection) ตามด้วยการฉายรังสีตามหลังการผ่าตัด

การผ่าตัดเป็นการรักษาหลักในมะเร็งชนิด chondrosarcoma ในกรณีไม่ได้รับการฉายรังสีตามหลังการผ่าตัด พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดออกหมด (complete หรือ R0 resection) มีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 5 ปีสูงกว่าผู้ป่วยที่ยังมีเนื้อออกเหลือหลังการผ่าตัด (incomplete หรือ R1-R2 resection) อย่างมีนัยสำคัญ คิดเป็นร้อยละ 92-97 เทียบกับประมาณร้อยละ 10-25 อย่างไรก็ตามผู้ป่วยกลุ่ม R2 resection ที่ได้รับการฉายรังสีตามหลังการผ่าตัด พบว่าอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 5 ปีเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 90 ซึ่งเทียบได้กับการผ่าตัดออกหมด (ตารางที่ 8) บางรายงานพบว่าอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่สูงถึงร้อยละ 95 ที่ 10 ปี<sup>(27)</sup> ปัจจัยที่มีผลต่อพยากรณ์โรคของ chordoma และ chondrosarcoma บริเวณฐานกะโหลกศีรษะ ดังสรุปตามตารางที่ 4

เนื่องจาก chordoma และ chondrosarcoma เป็นเซลล์มะเร็งชนิดตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดน้อย (chemo resistant cell types) ดังนั้นการให้ยาเคมีบำบัดจึงไม่มีบทบาทในการรักษามะเร็งสองชนิดนี้ในระยะไม่แพร่กระจาย

การรักษาของทั้ง chordoma และ chondrosarcoma ในระยะไม่แพร่กระจาย กล่าวโดยสรุปได้ดังนี้

1. การผ่าตัดเป็นการรักษาหลักของทั้งสองโรค
2. ฉายรังสีตามหลังการผ่าตัดใน chordoma ทุกกรณี
3. ฉายรังสีตามหลังการผ่าตัดใน chondrosarcoma grade 1 ที่ผ่าตัดได้ R1 หรือ R2 resection, grade 2-3 ทุกกรณี
4. เฝ้าระวัง (observation) ใน chondrosarcoma grade 1 ที่ผ่าตัดได้ R0 resection (เก็บการฉายรังสีไว้ใช้หากเกิดการกลับเป็นซ้ำของโรค)
5. ฉายรังสีในกรณีผ่าตัดไม่ได้ (unresectable)

อนึ่ง ข้อสรุปดังกล่าวเป็นการสรุปการรักษาสำหรับมะเร็งบริเวณฐานกะโหลกศีรษะเท่านั้น ไม่รวมถึง chordoma และ chondrosarcoma บริเวณส่วนอื่นของกระดูกสันหลังและรยางค์

#### ตารางที่ 4. ปัจจัยที่มีผลต่อพยากรณ์โรค

LC: local control, PFS: progression free survival, OS: overall survival, D1cc: maximum dose received by 1cc volume of the structure, GTV: gross tumor volume

	Chordoma	Chondrosarcoma
Worse LC, PFS	Older age <sup>(18)</sup> Residual tumor after surgery/ GTV <sup>(17, 18, 27-32)</sup> Brainstem compression <sup>(22, 27, 30, 31)</sup> Radiation dose <sup>(24, 31)</sup>	Older age <sup>(18, 33)</sup> Residual tumor after surgery/boost volume <sup>(29, 33)</sup> Brainstem compression <sup>(27, 30)</sup> Higher grade <sup>(34)</sup>
Worse OS	Older age <sup>(31, 35)</sup> Residual tumor after surgery <sup>(31, 36)</sup> Adjuvant radiation <sup>(31)</sup> Lower D1cc to GTV <sup>(31)</sup> Brainstem compression <sup>(31)</sup> Local recurrence <sup>(36)</sup> +/- Female <sup>(27, 36)</sup> (conflicting result)	Local recurrence <sup>(37)</sup> Higher grade <sup>(34)</sup> Grade 3 อัตราการแพร่กระจายสูงถึงร้อยละ 70 ส่งผลให้มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีน้อย คิดเป็นร้อยละ 30-40 <sup>(34)</sup>

### รังสีรักษาในมะเร็ง chordoma และ chondrosarcoma

ภายหลังการผ่าตัดผู้ป่วยทุกรายที่มีข้อบ่งชี้ต้องได้รับการฉายรังสีตามหลังการผ่าตัดควรได้รับการทำภาพเอ็มอาร์ (post operative MRI) เพื่อประเมินรอยโรคที่ยังหลงเหลือ และเพื่อใช้ในการกำหนดขอบเขตฉายรังสี ในบางกรณีศัลยแพทย์อาจทำการผ่าตัดซ้ำ หากพิจารณาจาก post operative MRI แล้วว่ายังสามารถผ่าตัดได้ แพทย์รังสีรักษาควรศึกษาบันทึกการผ่าตัด (operative note) อย่างละเอียดและปรึกษากับศัลยแพทย์ผู้ทำการผ่าตัดถึงบริเวณที่มีความลำบากในการผ่าตัด/บริเวณที่ผ่าตัดออกไม่ได้ เพื่อกำหนดขอบเขตก่อนมะเร็งได้อย่างแม่นยำและตรงจุด การตรวจอื่น ๆ ที่ควรทำก่อนการฉายรังสีได้แก่ การตรวจการทำงานของเส้นประสาทสมอง การตรวจวัดลานสาย (visual field examination) การตรวจวัดการมองเห็น (visual acuity) การตรวจการได้ยิน (audiometry) และการตรวจฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง

การรักษาด้วยรังสีรักษามีขั้นตอนโดยละเอียด ดังต่อไปนี้

#### 1. การจำลองการฉายรังสี (simulation)

ผู้ป่วยควรได้รับการจำลองการฉายรังสีในท่านอนหงาย (supine position) แขนข้างลำตัว (arms by side) ยึดตรึงด้วยหน้ากาก (thermoplastic head and neck mask) ในบางกรณีที่ต้องการฉายรังสีด้วยรังสีศัลยกรรมอาจใช้โครงยึดตรึงเพิ่มเติมเพื่อความแม่นยำ ภาพถ่ายทางรังสีวิทยาที่ควรทำหลังการผ่าตัดเพื่อใช้ประกอบการกำหนดขอบเขตและวางแผนการฉายรังสี ได้แก่ ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แบบไม่ฉีดและฉีดสารทึบรังสี (non-contrast and contrast enhanced CT of the head and neck) ภาพเอ็มอาร์สัญญาณ

ภาพ T1-weighted แบบไม่ฉีดและฉีดสารทึบรังสี และภาพเอ็มอาร์สัญญาณภาพ T2-weighted ซึ่งภาพถ่ายทางรังสีแต่ละแบบให้ประโยชน์ในการกำหนดขอบเขตก้อนมะเร็งแตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 3 นอกจากนี้ แพทย์รังสีรักษาควรใช้ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือภาพเอ็มอาร์ก่อนการผ่าตัดเพื่อกำหนดขอบเขตการฉายรังสีด้วย

## 2. การกำหนดขอบเขตก้อนมะเร็ง (target volume delineation)

การกำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็ง chordoma และ chondrosarcoma ใช้หลักการตาม ICRU 50 และ 62 เหมือนมะเร็งชนิดอื่น ๆ กล่าวคือ

**Gross tumor volume (GTV)** คือ รอยโรคที่เห็นได้จากภาพถ่ายทางรังสีหรือการตรวจร่างกาย (macroscopic tumor) ในกรณี chordoma และ chondrosarcoma ผู้ป่วยมักได้รับการผ่าตัดมาก่อนหน้าการจำลองการฉายรังสี เพราะฉะนั้น GTV หมายถึงเนื้องอกที่ยังหลงเหลืออยู่หลังการผ่าตัดที่เห็นได้จาก post-operative CT และ MRI

**Clinical target volume (CTV)** คือ GTV + บริเวณที่มีความเสี่ยงต่อการลุกลามของโรค (areas at risk for microscopic/subclinical spread) ซึ่งการขยาย GTV เป็น CTV อาจทำได้ทั้ง uniform expansion คือ ขยายจาก GTV ไปทุกด้านเท่า ๆ กันโดยอาศัยข้อมูลทางจุลชีววิทยาว่ามะเร็งชนิดต่าง ๆ มีโอกาสลุกลามไปบริเวณข้างเคียงเป็นระยะทางเท่าไร หรือใช้ anatomical expansion คือวาดรวมโครงสร้างทางกายวิภาคที่มะเร็งมีโอกาสลุกลามไปโดยการขยายไปจาก GTV แต่ละด้านอาจไม่เท่ากัน

ผู้เขียนได้สรุปคำแนะนำในการกำหนดขอบเขตก้อนมะเร็ง chordoma จาก chordoma global consensus group<sup>(38)</sup> และจากงานวิจัย HIT-1 ซึ่งเป็นงานวิจัยแบบสุ่มระยะที่ 3 เพียงการศึกษาเดียวที่กำลังดำเนินอยู่<sup>(39)</sup> ดังนี้

CTV low risk กลุ่มบริเวณ low-risk area ที่มีโอกาสลุกลามแบบ subclinical spread หรือบริเวณรอยโรคก่อนการผ่าตัดทั้งหมด (pre-operative volume) หากต้องการฉายรังสีบริเวณทางผ่านของการผ่าตัด (surgical access pathway) ให้วาดรวมใน CTV low risk

CTV high risk กลุ่มบริเวณ high-risk area คือ post-operative tumor bed และ residual gross disease

Planning target volume (PTV) = CTV + ขยายขอบเขตเพิ่มเติมเพื่อให้ครอบคลุมความคลาดเคลื่อนจากการจัดตำแหน่งผู้ป่วยในแต่ละวัน สถาบันโดยส่วนใหญ่ขยายเพิ่ม 3-5 มม. ซึ่งหลักการของ PTV ใช้ในการวางแผนการฉายรังสีแบบสามมิติ (three-dimensional conventional radiation therapy, 3D-CRT) และการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม (intensity modulated radiation therapy, IMRT) ส่วนการฉายด้วยอนุภาคโปรตอนนั้น ปริมาณรังสีจะมีความไวต่อตำแหน่งก้อนหรือตำแหน่งผู้ป่วยที่คลาดเคลื่อนมาก เพราะฉะนั้นจึงอาจใช้การคำนวณรังสีแบบ robust optimization คือ คำนวณความเป็นไปได้ของการเคลื่อนที่ของ CTV ทุกแบบในแนวหน้า-หลัง, ซ้าย-ขวา, บน-ล่าง และความเปลี่ยนแปลงของ proton stopping power กรณีก้อนขยับ

### 3. ปริมาณรังสี (dose and fractionation)

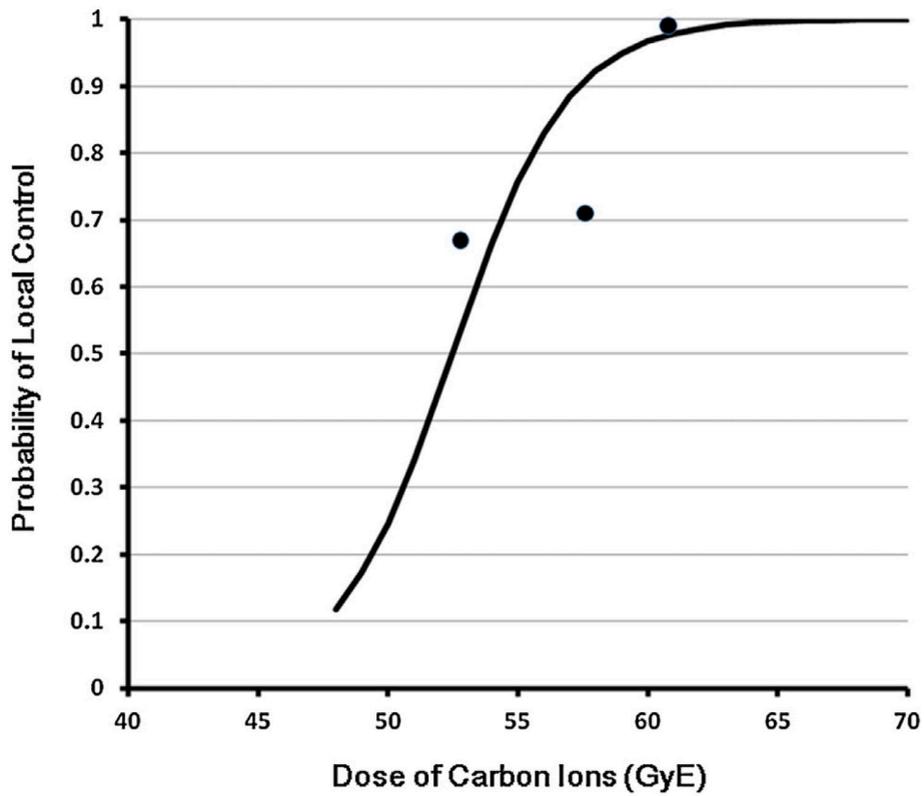
สำหรับมะเร็ง chordoma กรณีฉายรังสีโฟตอนหรืออนุภาคโปรตอนแบบ conventional fractionation 1.8-2 เกรย์ต่อครั้ง ข้อแนะนำโดย chordoma global consensus group แนะนำให้ CTV high risk ได้รับปริมาณรังสีอย่างน้อย 74 เกรย์ ส่วนงานวิจัย HIT-1 แนะนำให้ได้รับรังสี 72 เกรย์ ± ร้อยละ 5 มีรายงานโดย McDonald et al ได้แนะนำค่า D1cc to GTV  $\geq 74.5$  GyE ทำให้มีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 5 ปี ดีกว่า<sup>(31)</sup> ส่วน CTV low risk ไม่ได้มีข้อกำหนดเรื่องปริมาณรังสีชัดเจนจาก Chordoma global consensus group แต่งานวิจัย HIT-1 กำหนดให้บริเวณ subclinical area ได้รับรังสี 50-56 เกรย์

สำหรับมะเร็ง chondrosarcoma กรณีฉายรังสีโฟตอนหรืออนุภาคโปรตอนแบบ conventional fractionation 1.8-2 เกรย์ต่อครั้ง ควรให้ปริมาณรังสี 66-70 เกรย์ ขึ้นไป

กรณีฉายรังสีศัลยกรรม รายงานโดย Kano และคณะ พบว่าปริมาณรังสีที่ขอบก้อน (marginal dose) ที่มากกว่า 15 เกรย์ในผู้ป่วย chordoma ที่ได้รับ Gamma knife มีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 5 ปี ดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับปริมาณรังสีน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ<sup>(12)</sup>

กรณีฉายอนุภาคคาร์บอนมักใช้ hypofractionation โดยใช้ปริมาณรังสีต่อครั้ง 3-4.4 เกรย์ คิดเป็นปริมาณรังสีรวม 60-70.4 เกรย์<sup>(7, 40)</sup> การศึกษาปริมาณรังสีคาร์บอนจากสถาบัน Gesellschaft für Schwerionenforschung (GSI) ประเทศเยอรมัน<sup>(41)</sup> และสถาบัน national institute of radiological sciences (NIRS) ประเทศญี่ปุ่น<sup>(40)</sup> ให้ผลสอดคล้องกันว่าปริมาณอนุภาคคาร์บอนที่มากกว่า 60-60.8 GyE ให้การควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ ดีกว่าปริมาณที่ต่ำกว่าอย่างมีนัยยะสำคัญในโรค chordoma งานวิจัย HIT-1 ได้กำหนดให้ CTV low risk ได้รับรังสีปริมาณ 45 เกรย์ และ CTV high risk ได้รับรังสีปริมาณ 63 เกรย์ (3 เกรย์ต่อครั้ง)

สรุปปริมาณรังสีรวมถึงการจำลองการฉายรังสีและการกำหนดขอบเขตก้อนมะเร็งฐานกะโหลกศีรษะ ตามข้อแนะนำจากแนวทางการรักษาของ และงานวิจัยแบบสุ่มระยะที่ 3 ของสถาบันต่าง ๆ ในมะเร็ง chordoma และ chondrosarcoma บริเวณฐานกะโหลกศีรษะ ดังแสดงในตารางที่ 5 และข้อแนะนำการจำกัดปริมาณรังสีไปสู่อวัยวะข้างเคียง ดังสรุปในตารางที่ 6



รูปที่ 3. แสดงกราฟความสัมพันธ์ของปริมาณรังสี (แกนนอน) กับความน่าจะเป็นของการควบคุมโรคเฉพาะที่ (แกนตั้ง) ในการฉายรังสีด้วยอนุภาคคาร์บอนในมะเร็ง chordoma<sup>(42)</sup>

**ตารางที่ 5.** สรุปวิธีการจำลองการฉายรังสี การกำหนดขอบเขตก่อนฉายรังสี และปริมาณรังสีในมะเร็ง chordoma และ chondrosarcoma บริเวณฐานกะโหลกศีรษะ HIT: Heidelberg Ionenstrahl-Therapie centre, ESTRO-ACROP: European Society for Radiotherapy & Oncology-Advisory Committee on Radiation Oncology Practice, CT: computed tomography, MR: Magnetic resonance, W: weighted, GTV: gross tumor volume, CTV: clinical target volume, PTV: planning target volume, Gy: Gray, GyE: Gray equivalent, N/A: not available

	Chordoma		Chondrosarcoma	Chordoma and chondrosarcoma
	Chordoma global consensus group <sup>(7)</sup>	งานวิจัย HIT-1 <sup>(39)</sup>		
แหล่งที่มา	Chordoma global consensus group <sup>(7)</sup>	งานวิจัย HIT-1 <sup>(39)</sup>	งานวิจัยจากสถาบัน HIT <sup>(43)</sup>	ESTRO ACROP guideline 2021 <sup>(44)</sup>
การจำลองการฉายรังสี (Simulation)	CT MR at least T2W	CT without <i>and</i> with contrast MR T1W post gadolinium MR T2W fat saturated or Flair 3mm slice	CT without <i>and</i> with contrast MR T1W post gadolinium MR T2W fat saturated or Flair fat saturated 3 mm slice thickness	CT MR T1W pre- and post-contrast enhanced T1W sequences, MR T2W 1mm thick slices
การกำหนดขอบเขตก่อนฉายรังสี (Target volume)	CTV1 = volumes at risk for microscopic disease, including areas of preoperative tumor extension CTV2 = postoperative tumor bed CTV3 (if any) = gross residual tumor	GTV = residual tumor PTV1 = GTV + 1-2 mm PTV2 = PTV1 + individual safety margin* + the whole <i>civus and the prevertebral muscles down to the basis of the second cervical vertebra</i> in any case	GTV = residual tumor CTV1 = GTV + 1-2 mm CTV2 = CTV1 + individual safety margin* PTV = CTV + margin (individual for each patient)	GTV = visible lesion on MR images CTV is based on preoperative volume and postoperative residual tumors/ resection margins; - CTV1 (54 Gy) = preoperative volume + 10-20mm + residual tumor + surgical resection margin - CTV2 = residual tumor + 5-10 mm + resection margin PTV = CTV + up to 5 mm (usually larger margins with protons)

	Chordoma		Chondrosarcoma	Chordoma and chondrosarcoma
หมายเหตุ	CTV2 and CTV3 will be prescribed the same dose	* based on surgical and histological reports, and MR-images to account for subclinical disease	* based on surgical and histological reports, and MR-images to account for subclinical disease	-
ปริมาณรังสีสำหรับการฉายรังสีโฟตอน (photon)	-	-	-	Fractionated radiation: PTV1 = 54 Gy PTV2 = 66-70 Gy at 1.8-2.0 Gy per fraction; stereotactic radiosurgery 13-20 Gy
ปริมาณรังสีสำหรับการฉายอนุภาคโปรตอน (proton)	CTV1 = N/A CTV2, CTV3 = At least 74 GyE, 1.8-2 GyE/fraction	PTV2 = 50-56 GyE in 28 fractions, 2 Gy E/d, 4-6 days a week, then cone down PTV1 = 72 Gy E $\pm$ 5% in 6-9 fractions Prescribe at 95% isodose line	PTV2 = 50-56 GyE in 28 fractions, 2 Gy E/d, 4-6 days a week, then cone down PTV1 = 70 Gy E $\pm$ 5%, 2 Gy E/d Prescribe at 95% isodose line	PTV1 = 54 GyE PTV2 = 72-76 GyE for chordoma, 70-72 GyE for chondrosarcoma at 1.8-2.0 GyE per fraction
ปริมาณรังสีสำหรับการฉายอนุภาคคาร์บอน (carbon)	CTV1 = 36 GyE CTV2, CTV3 = 66-67.6 GyE (3-4.2 GyE/fraction)	PTV2 = 45 GyE in 15 fractions, 3GyE/d, 4-6 days a week then cone down PTV1 = 63 GyE $\pm$ 5% in 5-7 fractions Prescribe at 95% isodose line	PTV2 = 45 GyE in 15 fractions, 3GyE/d, 4-6 days a week then cone down PTV1 = 60 GyE $\pm$ 5%, 3GyE/d Prescribe at 95% isodose line	-

**ตารางที่ 6.** ข้อเสนอแนะการจำกัดปริมาณรังสีไปสู่อวัยวะข้างเคียง (dose constraints for the organs at risk) ในการรักษาด้วยรังสีแบบ conventional fractionation (1.8-2 Gy/fraction) จากงานวิจัยและแนวทางการรักษาจากสถาบันต่าง ๆ

QUANTEC: quantitative analyses of normal tissue effects in the clinic, Dmax: maximum dose, Dxcc: the dose received by the volume of x cc of the structure (unit in Gray), Gy: Gray, GyRBE: Gray (relative biological effectiveness), Vx: the volume received the dose of x Gy (unit in cc or %).

	Photon (QUANTEC <sup>(45-48)</sup> )	Proton (Italy group <sup>(49)</sup> )	Proton (European Particle Therapy Network (EPTN) consensus <sup>(50)</sup> )	Proton (Ongoing randomized trial <sup>(39, 43)</sup> )
Brainstem	Entire organ <54 Gy, acceptable if small volume (1-10cc) received Dmax ≤59 Gy at ≤2 Gy/fraction <sup>(45)</sup>	Dmax Center ≤53 GyRBE Surface ≤64 GyRBE	Surface D0.03cc ≤60 Interior D0.03cc ≤54 (Permanent cranial neuropathy or necrosis)	Brainstem ≤54 Gy with 1% of Volume allowed to receive >54 Gy, D <sub>max</sub> ≤60 Gy Brainstem center <50 Gy
Optic nerve and chiasm	Dmax <55 Gy (<3% radiation induced optic neuropathy) <sup>(46)</sup>	Dmax ≤56-60 GyRBE	D0.03cc ≤55 Gy	≤54 Gy
Cochlea	Mean dose ≤45 Gy <sup>(47)</sup>	Dmax ≤55 GyRBE	Dmean ≤45 (hearing loss) Dmean ≤32 (tinnitus)	N/A
Normal brain parenchyma/temporal lobe	Dmax <60Gy (<3% symptomatic necrosis), Dmax <72Gy (5% symptomatic necrosis) <sup>(48)</sup>	Dmax ≤63 GyRBE	V60 ≤3 cc* (symptomatic necrosis)	As low as reasonable achievable
Spinal cord	Dmax <50Gy (<0.2% myelopathy), Dmax <60Gy (6% myelopathy) <sup>(51)</sup>	-	-	Spinal cord ≤45 Gy with 1% of Volume allowed to receive >45 Gy, with D <sub>max</sub> ≤50 Gy

\*Suggested as constraint for brain parenchyma

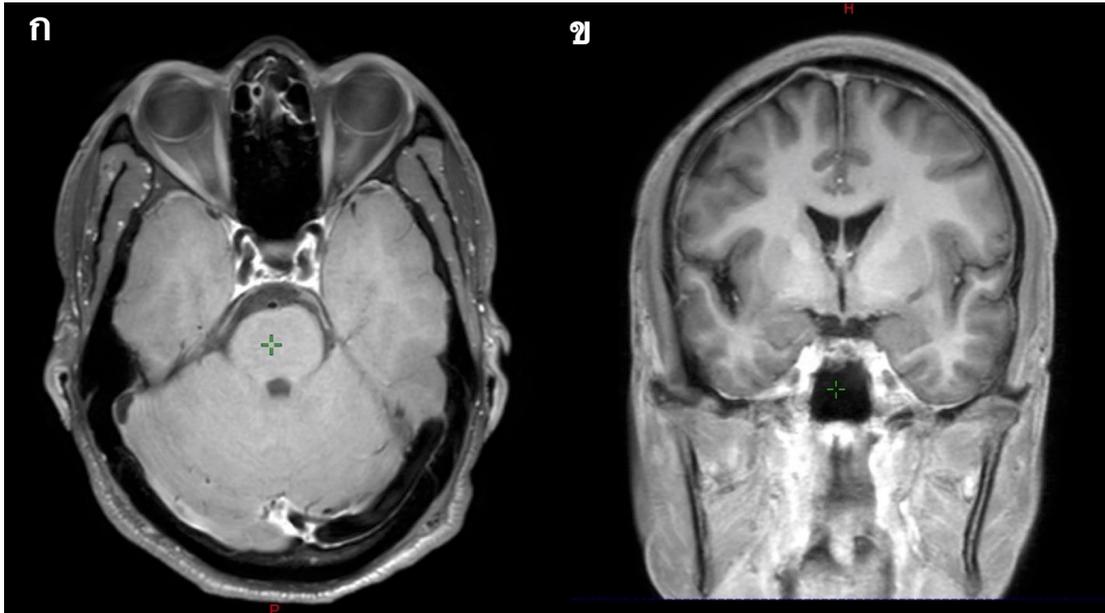
## ข้อพึงระวังในการกำหนดขอบเขตก้อนมะเร็งชนิด chordoma

เนื่องจากมะเร็งชนิด chordoma มีการลุกลามเฉพาะที่ค่อนข้างกว้าง ดังนั้นการกำหนดขอบเขตก้อนจึงไม่ควรใช้การขยายแบบ uniform expansion อย่างเดียว แต่ควรวาดรวม anatomical compartment ที่เป็น area at risk of subclinical disease ด้วย เช่น cavernous sinus, posterior pharyngeal space, surgical access pathway อย่างไรก็ตามยังเป็นที่ถกเถียงกันว่าการวาด CTV ให้คลุมบริเวณดังกล่าวจำเป็นหรือไม่ การศึกษาเกี่ยวกับการฉายรังสีศัลยกรรม gamma knife ในผู้ป่วย chordoma จำนวน 16 รายพบว่าผู้ป่วยครึ่งหนึ่งมีการกำเริบของโรคเฉพาะที่โดยกลับเป็นซ้ำนอกขอบเขตของเส้น (out-of-field) หรือขีดเส้น (marginal field) isodose ที่สั่งการรักษา<sup>(52)</sup> จึงเป็นที่น่าสังเกตว่าการวาดขอบเขตของก้อนให้ครอบคลุม anatomical compartment อาจมีความจำเป็นในการควบคุมโรค

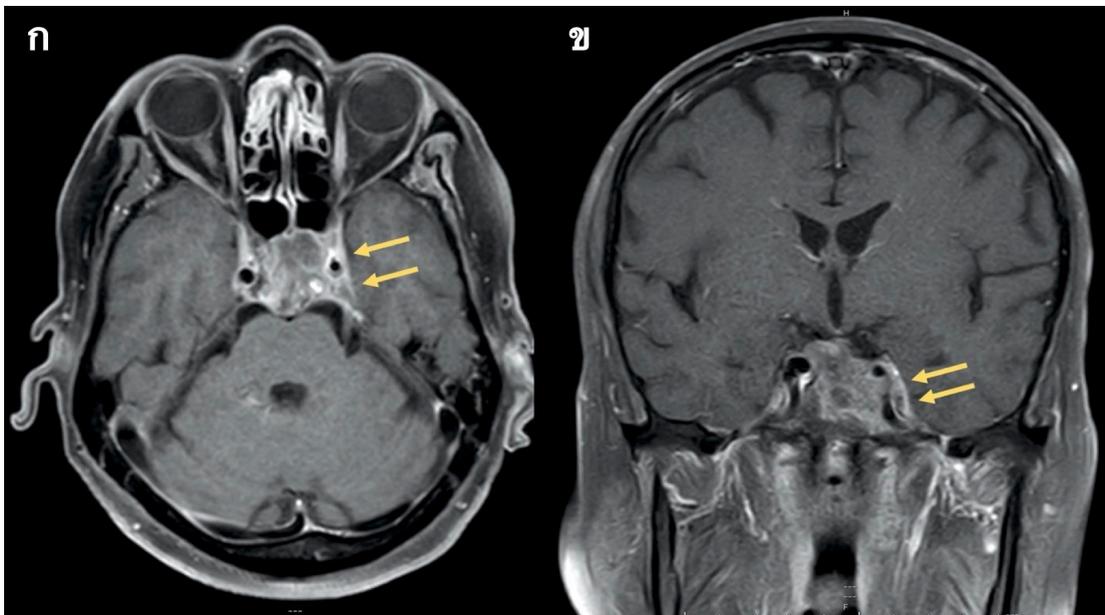
### Radial/superior expansion: cavernous sinus

Cavernous sinus เป็นโพรงระหว่างเยื่อหุ้มสมอง (dura) กับกระดูก (bone) ภายในประกอบไปด้วยเส้นเลือดดำ (venous plexus) และเส้นประสาทสมองคู่ที่ III, IV, V1, V2 และ VI โดยเส้นประสาทสมองคู่ที่ VI จะอยู่ชิดด้าน medial ที่สุด ทำให้มักเป็นเส้นประสาทสมองคู่แรกที่มีแสดงอาการ จากการมีเนื้องอกของฐานกะโหลกศีรษะมาเบียด เนื่องจากด้านในโพรง cavernous sinus ไม่มี internal septation เพราะฉะนั้นในทางทฤษฎีของการกำหนดขอบเขต CTV ของก้อนเนื้องอกที่ลุกลามขึ้นมาถึง cavernous sinus จึงควรวาดรวมทั้ง cavernous sinus การศึกษาโดย Martin et al พบว่าผู้ป่วย chondrosarcoma 1 จาก 10 รายที่มีการลุกลามของก้อนไปบริเวณ cavernous sinus แต่แรก และได้รับการฉายรังสีด้วย gamma knife มีการกลับเป็นซ้ำของโรคที่ contralateral cavernous sinus<sup>(53)</sup> โดยรูปที่ 4 แสดงภาพ cavernous sinus ปกติที่ไม่มีรอยโรค และรูปที่ 5 แสดงภาพ cavernous sinus ที่มีรอยโรค

การวาดรวม cavernous sinus ใน CTV ยังไม่มีข้อสรุปชัดเจน การศึกษาที่ฉายรังสีด้วย IMRT บางการศึกษาวาด subsite ของ cavernous sinus ใน CTV<sup>(15)</sup> บางสถาบันแนะนำให้คลุม cavernous sinus ทั้งสองฝั่ง<sup>(31)</sup> ส่วนการฉายรังสีศัลยกรรมแบบ SRS, SRT มักใช้การขยายขอบรอบ GTV โดยไม่ได้ครอบคลุม cavernous sinus<sup>(32, 54)</sup> อย่างไรก็ตามอวัยวะสำคัญที่อยู่ด้านบนของ cavernous sinus คือเส้นประสาทสมองคู่ที่ II หรือ optic nerve ทำให้การวาด CTV โดยคลุม cavernous sinus ทั้งสองฝั่ง อาจนำไปสู่ปริมาณรังสีที่เกินเส้นประสาทตาจะทนได้โดยเฉพาะหากใช้การฉายรังสีโดยวิธี 3D-CRT หรือ IMRT จึงอาจพิจารณาคลุมอย่างน้อย cavernous sinus ฝั่งเดียวกับก้อนเนื้องอก หากสามารถฉายรังสีโดยไม่เกินปริมาณรังสีที่อวัยวะข้างเคียงทนได้



รูปที่ 4. ก. แสดงภาพ cavernous sinus ปกติ จะเห็นว่ามีกรเว้าเข้า (concave) ของ sinus ทั้งสองฝั่ง ดังตัวอย่างในภาพเอ็มอาร์สัญญาณภาพ axial และ ข. coronal T1-weighted with gadolinium นอกจากนี้ จะสังเกตได้ว่าบริเวณ cavernous sinus ทั้งสองฝั่งสัญญาณภาพเอ็มอาร์เหมือนกัน



รูปที่ 5. ก. แสดง cavernous sinus ที่มีการป่องออก (loss of concavity) ของฝั่งซ้าย (ลูกศรสีเหลือง) ในภาพเอ็มอาร์สัญญาณภาพ axial และ ข. coronal T1-weighted with gadolinium นอกจากนี้สังเกตได้ สัญญาณภาพเอ็มอาร์ใน cavernous sinus ฝั่งซ้ายมี enhancement มากกว่าฝั่งขวา (difference in signal intensity between cavernous sinuses)

### Inferior extension

เนื้องอกบริเวณฐานกะโหลกศีรษะสามารถลุกลามไปยังผนังคอหอยส่วนหลัง (posterior pharynx) และกล้ามเนื้อ longus capitis ซึ่งอยู่ติดต่อกับฐานกะโหลก ซึ่งมีการศึกษาระบุว่า ผู้ป่วย chordoma ที่มีการลุกลามไปสู่บริเวณผนังคอหอยส่วนหลัง มีโอกาสเกิดการกำเริบของโรคมามากกว่า 4 เท่าและมีโอกาสเสียชีวิตมากกว่า 10 เท่าของผู้ป่วยที่ไม่มีการลุกลาม<sup>(26)</sup> ซึ่งอาจอธิบายได้จาก

1. ผนังคอหอยส่วนหลังและกล้ามเนื้อ longus capitis มีลักษณะเป็นผนังที่ทอดยาวจากฐานกะโหลกสู่ลำคอโดยไม่มี fascia กั้น เมื่อเกิดการลุกลามในบริเวณนี้จึงสามารถขยายลงไปตามด้านล่างได้ง่าย ทำให้การผ่าตัดออกหมดทำได้ยาก และ

2. การลุกลามไปสู่ผนังคอหอยส่วนหลังมักเห็นได้ไม่ชัดจากภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์และอาจไม่ต่อเนื่องจากก้อนเนื้ออกตั้งต้น (non contiguous) จึงอาจทำให้แพทย์รังสีรักษาขาดขอบเขตของ CTV ไม่ครอบคลุมเพียงพอ ในรายงานผู้ป่วยเนื้องอกฐานกะโหลกศีรษะที่ได้รับการฉายรังสีแบบ 3D-CRT จากสถาบัน Royal Marsden ในประเทศอังกฤษ พบว่าผู้ป่วย 2 ใน 10 รายที่มีการกำเริบของโรคเฉพาะที่ มีการกำเริบบริเวณขอบด้านล่าง (inferior margin) ของขอบเขตการฉายรังสี<sup>(28)</sup> ซึ่งในช่วงปีที่ผู้วิจัยทำการศึกษายังไม่มีการใช้ภาพเอ็มอาร์สำหรับวางแผนฉายรังสี เช่นเดียวกับรายงานของ Hug และคณะในผู้ป่วยที่ได้รับการฉายอนุภาคโปรตอน พบว่าผู้ป่วย 2 ใน 8 รายที่มีการกำเริบของโรคเฉพาะที่ เกิดบริเวณขอบด้านล่าง<sup>(28)</sup>

เพราะฉะนั้นภาพเอ็มอาร์จึงมีความสำคัญมากในการกำหนดขอบเขต CTV ด้าน inferior extension เพื่อลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำของโรคแบบ marginal failure แพทย์รังสีรักษาจึงควรกำหนดขอบเขตทางด้านล่างของก้อนนี้แบบ generous margin คำแนะนำขอบเขตของ CTV ด้านล่างโดย Hug และคณะ คือขยายจากขอบล่างสุดของ GTV ลงมา 1 ซม.ของกระดูกสันหลัง ส่วนในงานวิจัย HIT-1 แนะนำให้คลุม prevertebral muscle ลงมาจากถึงขอบล่างของ C2 vertebra และให้ปริมาณรังสี 50-56 GyE<sup>(41)</sup>

### Anterior extension

แนวทางการกำหนดขอบเขตก่อนมะเร็งบริเวณฐานกะโหลกศีรษะของสมาคมรังสีรักษาทวีปยุโรป หรือ ESTRO ACROP guideline for target volume delineation of skull base tumors ปี ค.ศ. 2021<sup>(44)</sup> แนะนำว่า หากผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดแบบ transsphenoidal approach แพทย์รังสีรักษาควรกำหนดขอบเขตของ CTV low risk ครอบคลุมส่วนหลังของ sphenoid sinus ที่เหลือด้วย

### Surgical access pathway

Tumor seeding ตาม surgical access พบได้น้อย คิดเป็นร้อยละ 3-4<sup>(27, 49)</sup> อาจเกิดจาก direct implantation จากก้อนเนื้ออก (spontaneous or intra-operative tumor rupture, removal of the tumor in piece meal) หรือจาก hematogenous spread ของเซลล์มะเร็งไปบริเวณที่มีการเพิ่มขึ้นของ blood flow หรือ chemotactic factors ระยะเวลาการเกิด tumor seeding อาจเกิดได้ตั้งแต่ 1-6 ปีหลังการผ่าตัด<sup>(49)</sup> จากการศึกษาพบว่าบริเวณที่เกิด tumor seeding มักเป็น out-of-field recurrence หรือเป็นบริเวณที่ไม่รวมอยู่ในขอบเขตการฉายรังสีหลังผ่าตัด อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัดว่าการกำหนดขอบเขตก่อนเพื่อฉายรังสี ควรต้องควรรวมบริเวณทางผ่านของการผ่าตัดทั้งหมดหรือไม่ แนวทางการกำหนด

ขอบเขตก่อนมะเร็งบริเวณฐานกะโหลกศีรษะของสมาคมรังสีรักษาทวีปยุโรป ปี ค.ศ. 2021<sup>(44)</sup> แนะนำว่าอาจไม่จำเป็นต้องคลุม surgical tract ในการฉายรังสี chordoma เนื่องจากมีโอกาสการกลับเป็นซ้ำบริเวณนี้น้อย และจะทำให้เนื้อเยื่อปกติได้รับรังสีปริมาณสูงเป็นบริเวณกว้าง ส่วนข้อแนะนำจาก chordoma global consensus group และ Fossati และคณะ<sup>(49)</sup> สรุปได้ดังนี้

1. วางแผนการฉายรังสีร่วมกับแพทย์สหสาขา เพื่อประเมินโอกาสในการเกิด surgical access seeding โดยพิจารณาจากความยากง่ายของการผ่าตัด การผ่าตัดแบบ open surgery เทียบกับ endoscopic surgery (ผู้ป่วย tumor seeding ส่วนใหญ่จาก case series ได้รับการผ่าตัดแบบ open surgery, anterior approach ผ่านทาง trans nasal/trans sphenoidal หรือ trans oral pathway จึงอาจถือได้ว่าการผ่าตัดเหล่านี้เป็น high risk surgery for seeding) การนำก้อนเนื้อออกออก (en bloc เทียบกับ piece meal)

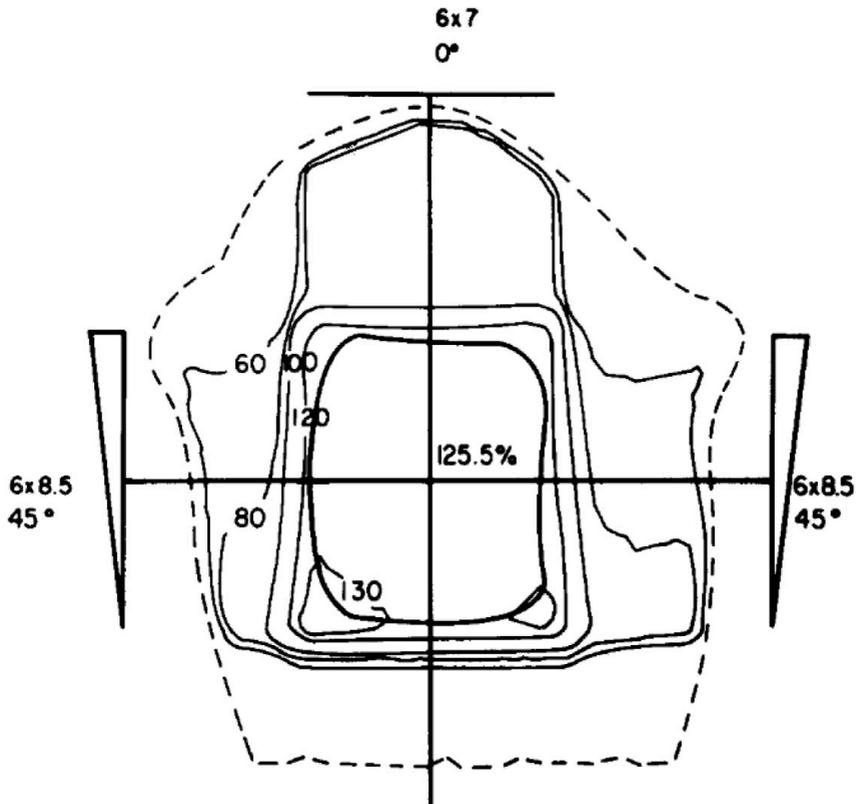
2. การตรวจติดตามผู้ป่วยด้วยภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือภาพเอ็มอาร์ ควรสแกนให้ครอบคลุมทั้งบริเวณเนื้องอกตั้งต้น (primary tumor) และบริเวณที่เป็นทางผ่านของการผ่าตัดทั้งหมด (surgical pathway)

ทั้งนี้ อาจวาดรวม surgical pathway ทั้งหมดใน CTV low risk หากไม่เป็นบริเวณกว้างจนเกินไป และอยู่ใกล้ตำแหน่งก้อนที่ต้องฉายอยู่แล้ว โดยอวัยวะสำคัญรอบ ๆ ต้องได้รับรังสีในปริมาณที่ไม่เกินกำหนดในการศึกษาแบบไปข้างหน้าระยะที่ 2 โดย MD Anderson cancer center (NCT00496119) และ Macdonald และคณะ<sup>(31)</sup> ก็รวม surgical access pathway ใน CTV low risk ของผู้ป่วยบางรายโดยให้ปริมาณรังสีแบบต่ำ

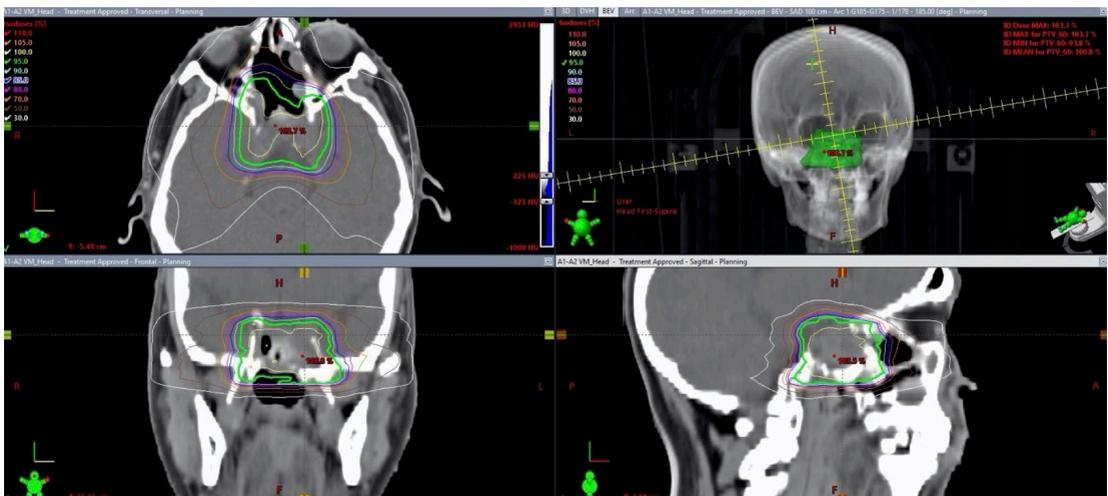
## เทคนิคการฉายรังสี

การวางแผนฉายรังสีแบบสามมิติ (three-dimensional conventional radiation therapy (3D-CRT)) มักใช้ 2 หรือ 3 ลำรังสี หากใช้ 2 ลำรังสีจะวางในลักษณะขนานและตรงข้ามกัน (parallel opposing field) กล่าวคือใช้ลำรังสีด้านขวา (right lateral field) และลำรังสีด้านซ้าย (left lateral field) โดยอาจใส่ wedge หรือไม่ก็ได้ ขึ้นกับตำแหน่งก้อนและกายวิภาคของผู้ป่วย หากใช้ 3 ลำรังสีจะเพิ่มรังสีด้านหน้า (anterior field) เข้ามาและใส่ wedge ในลำรังสีด้านขวาและซ้าย เพื่อเพิ่ม dose homogeneity ภายในก้อนเนื้องอก (รูปที่ 6<sup>(1)</sup>) โดยทั่วไปมักเริ่มฉายด้วยลำรังสีขนาดใหญ่จนถึง 50 เกรย์ หลังจากนั้นจึงลดขนาดลำรังสี (shrinking field/cone down) เพื่อฉายรังสีต่อจนถึงปริมาณที่ต้องการ การฉายแบบสองและสามมิติมีเทคนิคไม่ซับซ้อน สามารถทำได้ในเกือบทุกสถาบัน แต่มีข้อเสียคือไม่สามารถให้รังสีปริมาณสูงไปที่ก้อนมะเร็ง และไม่สามารถควบคุมปริมาณรังสีไปสู่อวัยวะข้างเคียงได้ โดยเฉพาะก้านสมอง เส้นประสาทตาและสมองส่วน temporal lobe ซึ่งหากอวัยวะข้างเคียงได้รับปริมาณรังสีมากจนเกินไป อาจทำให้เกิดผลข้างเคียงระยะยาวต่อผู้ป่วยได้ เพราะฉะนั้นจึงควรส่งผู้ป่วยไปยังโรงพยาบาลที่มีความชำนาญ มีศัลยแพทย์ระบบสมองและประสาท และมีเครื่องฉายรังสีแบบปรับความเข้ม (รูปที่ 7) หรือการฉายอนุภาค ในการรักษาโรคมะเร็งฐานกะโหลกศีรษะทั้งสองชนิดนี้ ในบางกรณีที่ก้อนมะเร็งมีลักษณะเหมาะสม แพทย์ยังอาจพิจารณาให้การรักษาด้วยรังสีศัลยกรรมหรือ stereotactic radiosurgery ได้ (รูปที่ 8) ซึ่งทั้งการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม รังสี

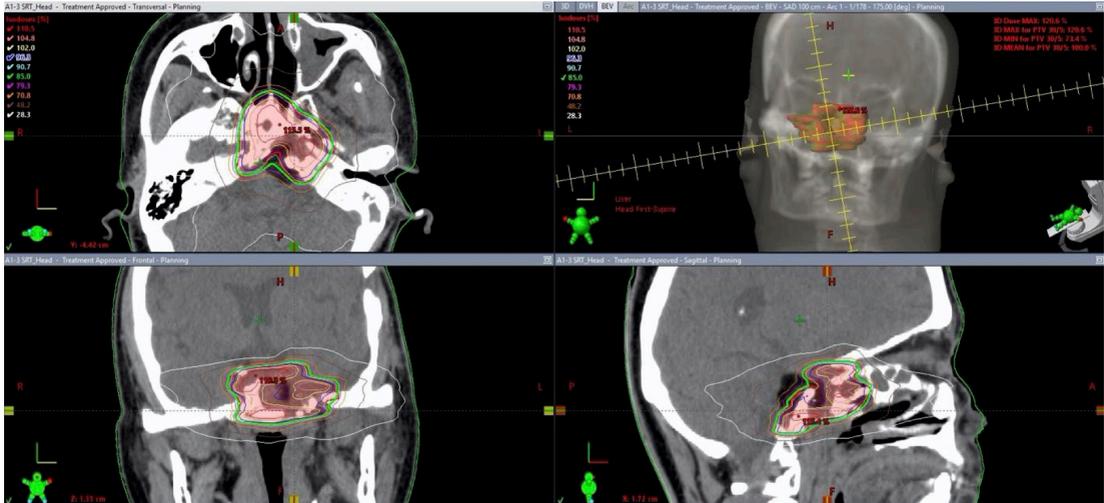
ศัลยกรรม และการฉายอนุภาค เช่น อนุภาคโปรตอน (รูปที่ 9) หรือคาร์บอน สามารถลดปริมาณรังสีไปสู่ อวัยวะข้างเคียงได้มาก เมื่อเปรียบเทียบกับ การฉายรังสีแบบสามมิติ



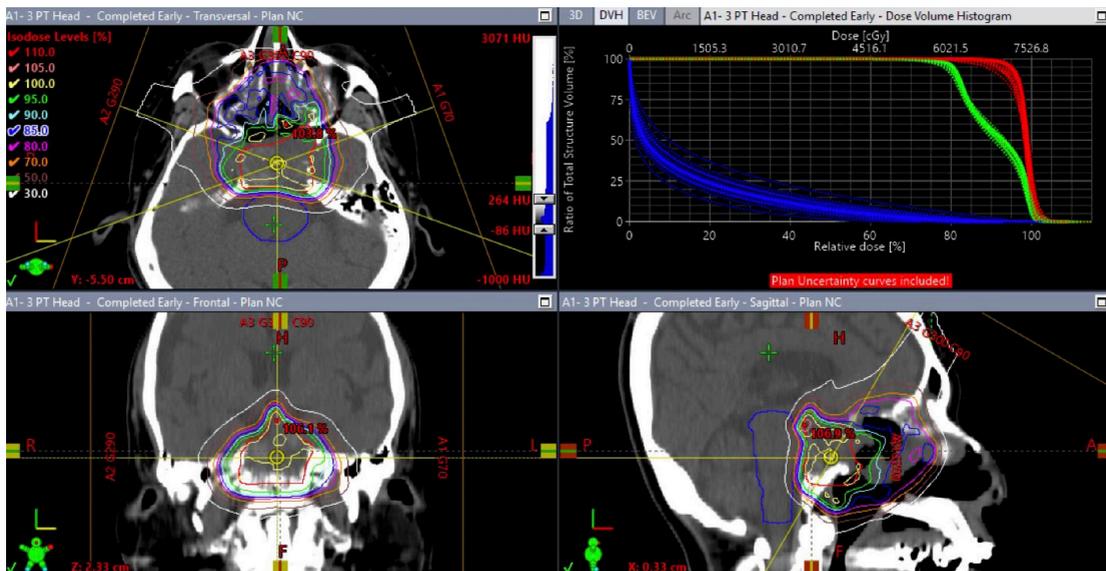
รูปที่ 6. การวางแผนฉายรังสีแบบสามมิติ โดยใช้ 3 ลำรังสี<sup>(1)</sup>



รูปที่ 7. แสดงตัวอย่างการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม (intensity modulated radiotherapy) โดยเส้นทึบ สีเขียวแสดงเส้น prescribed dose ที่ 95% isodose line เส้นสีน้ำตาลแสดงเส้น 50% isodose line



รูปที่ 8. แสดงตัวอย่างการฉายรังสีศัลยกรรม (stereotactic radiosurgery) โดยเส้นที่บสีเขียวแสดงเส้น prescribed dose ที่ 85% isodose line



รูปที่ 9. แสดงตัวอย่างการฉายอนุภาคโปรตอน โดยใช้ 3 ลำรังสี

### รูปแบบการกำเริบและการกลับเป็นซ้ำของโรค (patterns of failure)

ตำแหน่งที่มักเกิดการกำเริบเฉพาะที่ (local failure) หลังการฉายรังสี คือ ภายในก้อนมะเร็งเอง (in-field recurrence) และบริเวณขอบ (marginal failure)<sup>(1, 28)</sup> รายงานแบบย้อนหลังขนาดใหญ่ที่มีจำนวนผู้ป่วยมะเร็งฐานกะโหลกศีรษะ chordoma และ chondrosarcoma จำนวน 519 ราย<sup>(27)</sup> พบว่าร้อยละ 50 ของการกำเริบเฉพาะที่เกิดบริเวณ cold spot ในก้อนมะเร็ง ซึ่งเกิดจากความพยายามลดปริมาณรังสี

ไปสู่ภาวะสำคัญที่อยู่ติดกัน ร้อยละ 25 เกิดใน high dose volume ที่ได้รับปริมาณรังสี 70-75.6 GyE (ค่ามัธยฐาน 72 GyE) การกำเริบเฉพาะที่ของทั้ง chordoma และ chondrosarcoma สามารถเกิดขึ้นได้ภายหลังการรักษาเป็นเวลานานถึง 7-12 ปี<sup>(53)</sup>

การกำเริบของโรคเฉพาะที่เพียงอย่างเดียว (local failure only) พบได้ร้อยละ 80 การกำเริบเฉพาะที่และมีการแพร่กระจายไปที่อื่นร่วมด้วย (local and distant failure) พบได้ร้อยละ 15-20 นอกจากนี้การกำเริบของโรคบริเวณต่อมน้ำเหลือง (regional failure) พบได้ร้อยละ 3 และ surgical pathway failure พบได้ร้อยละ 3-5<sup>(55)</sup> การแพร่กระจายของโรคไปอวัยวะอื่น ๆ พบได้ร้อยละ 20-40 ซึ่งมักแพร่กระจายไปที่ปอด ตับ และกระดูกบ่อยที่สุดตามลำดับ

## อัตราการควบคุมโรคและการรอดชีวิตจากการฉายรังสีหลังการผ่าตัดด้วยเทคนิคต่าง ๆ

### Conventional radiation และ IMRT

สำหรับโรค chordoma การศึกษาส่วนใหญ่ที่ใช้การฉายรังสีแบบสามมิติสามารถให้ปริมาณรังสีได้สูงสุดที่ 50-60 เกรย์<sup>(1, 2)</sup> ซึ่งเป็นปริมาณรังสีที่ไม่เพียงพอต่อการควบคุมโรคเฉพาะที่ โดยมีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 5 ปีอยู่ที่ประมาณร้อยละ 20 เท่านั้น<sup>(2, 56, 57)</sup> การฉายรังสีแบบปรับความเข้มหรือ intensity modulated radiation therapy (IMRT) จึงเข้ามามีบทบาทมากขึ้น เนื่องจากสามารถลดปริมาณรังสีไปสู่อวัยวะสำคัญรอบฐานกะโหลกศีรษะได้อย่างมีนัยยะสำคัญ รายงานผู้ป่วยมะเร็งฐานกะโหลกศีรษะชนิด chordoma ที่ได้รับการฉายรังสีแบบปรับความเข้มให้ผลการรักษาที่หลากหลาย โดยส่วนใหญ่มีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 5 ปี คิดเป็นร้อยละ 20-50<sup>(58-60)</sup> ซึ่งถือว่ายังควบคุมโรคได้ไม่ดึ๊ง และมีผู้ป่วยถึงร้อยละ 50-80 ที่มีการกำเริบเฉพาะที่ ดังแสดงในตารางที่ 7 อย่างไรก็ตาม Sahgal และคณะ รายงานอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 5 ปีสูงกว่าการศึกษาอื่น ๆ คิดเป็นร้อยละ 65.3 โดยใช้การฉายรังสีแบบปรับความเข้ม ข้อแตกต่างระหว่างการรักษาโดย Sahgal และคณะ กับการศึกษาอื่น ๆ คือ 1. ใช้รังสีปริมาณสูง 76 เกรย์ และ 2. ภายหลังจากรักษา GTV 5 มม. ให้เป็น CTV แบบ uniform expansion แล้ว ผู้วิจัยยังขยายขอบเขตของ CTV เพิ่มเติมแบบ anatomical expansion เพื่อให้ครอบคลุม anatomical area ที่มีความเสี่ยงในการมี microscopic spread ซึ่งการศึกษาอื่น ๆ ส่วนใหญ่อธิบายในรายงานว่าใช้การขยายขอบเขตจาก GTV เป็น CTV โดย uniform expansion เท่านั้น เพราะฉะนั้นจึงสรุปได้ว่า

1. การให้รังสีปริมาณสูงและการกำหนดขอบเขต CTV แบบ anatomical expansion อาจมีความสำคัญในการควบคุมโรคเฉพาะที่ในเนื้องอกฐานกะโหลกศีรษะชนิด chordoma
2. การฉายรังสีแบบปรับความเข้มยังให้การควบคุมโรค chordoma ได้ไม่ดึ๊ง แม้การศึกษาที่ให้รังสีสูง 76 เกรย์ ก็ยังมีผู้ป่วยที่มีโรคกำเริบเฉพาะที่ถึงร้อยละ 35

การฉายรังสีด้วย IMRT ภายหลังการผ่าตัดในโรค chondrosarcoma ให้ผลการรักษาที่ดีกว่า chordoma โดยมีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่และอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีอยู่ที่ร้อยละ 80-100<sup>(15, 59)</sup> ทั้งในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดออกหมด และผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดออกไม่หมดแต่ได้รับการฉายรังสี 65-70 เกรย์ตามหลังการผ่าตัด การให้ปริมาณรังสีน้อยเกินไปทำให้การควบคุมโรคเฉพาะที่ไม่ดี มีรายงานโดย Forsyth และคณะ

ถึงผลการฉายรังสีด้วยปริมาณรังสี 50 เกรย์ในผู้ป่วย chondrosarcoma พบว่ามีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ ที่ 5 ปีคิดเป็นร้อยละ 39 เท่านั้น

### รังสีศัลยกรรม

รังสีศัลยกรรมทั้ง LINAC-based stereotactic radiosurgery (SRS), stereotactic radiation therapy (SRT), fractionated SRT (FSRT) และ Gamma knife สามารถให้รังสีปริมาณสูงไปที่ก้อนมะเร็ง โดยมีการลดลงอย่างรวดเร็วของปริมาณรังสีบริเวณอวัยวะข้างเคียง จึงน่าจะส่งผลดีต่อการรักษามะเร็งชนิด chordoma และ chondrosarcoma ที่อยู่ใกล้อวัยวะสำคัญแต่ต้องการรังสีปริมาณสูงเพื่อควบคุมโรค

การฉายรังสีแบบ SRS หรือ gamma knife ในมะเร็งชนิด chordoma พบว่าการศึกษาโดยส่วนใหญ่ ส่งปริมาณรังสีที่ขอบก้อน (marginal dose) 14-16.5 เกรย์ และให้การควบคุมโรคเฉพาะที่ประมาณร้อยละ 50-70 ที่ 5 ปี ซึ่งดูเหมือนจะให้ผลการควบคุมโรคที่ดีกว่าการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม อย่างไรก็ตามตามคำนิยามของการควบคุมโรคเฉพาะที่ในการศึกษาเกี่ยวกับ SRS มักพิจารณาบริเวณก้อนมะเร็งที่อยู่ใน prescribed isodose line เพียงอย่างเดียว หากเกิดการกลับเป็นซ้ำของก้อนเนื้ออกในบริเวณที่หลุดออกไป หรือ marginal/adjacent site failure เช่น อยู่นอกเส้น prescribed isodose line แต่ยังคงอยู่ในเส้น 20% isodose line<sup>(32)</sup> จะถือว่ามีผลการควบคุมโรคเฉพาะที่ (local control) แต่มีการกำเริบของโรค (progression) ซึ่งหากพิจารณาอัตราการปลอดโรคหรือ progression free survival ที่ 5 ปีของการศึกษา SRS หรือ gamma knife พบว่าอยู่ที่ร้อยละ 30-50 ซึ่งเทียบได้กับการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม โดยที่การกำเริบของโรคเกือบทั้งหมดเกิดบริเวณ local และ marginal/adjacent site failure<sup>(17, 61, 62)</sup> โดย Kim และคณะ พบว่าผู้ป่วย chordoma 4 จาก 5 ราย ที่มีการกลับเป็นซ้ำ มีการกำเริบของโรคบริเวณ adjacent site<sup>(62)</sup> โดย Hagesawa และคณะ พบว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำ มีการกำเริบของโรคบริเวณ out-of-field recurrence<sup>(17)</sup> สอดคล้องกับผลการศึกษาโดย Kano และคณะ ที่พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 12 มีการกลับเป็นซ้ำแบบ marginal failure ที่ 3 ปี<sup>(32)</sup>

ส่วนการศึกษาในมะเร็งชนิด chondrosarcoma พบว่า SRS, FSRT ให้อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่รวมทั้งการปลอดโรคร้อยละ 80-100 ที่ 5 ปี เทียบได้กับการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม<sup>(35, 53, 59)</sup>

ปัจจัยที่มีผลต่อการควบคุมโรคในการฉายรังสีแบบ SRS ได้แก่

1. ปริมาณรังสี การศึกษาขนาดเล็ก 2 การศึกษาพบว่าปริมาณรังสี marginal dose ที่มากกว่า 16 เกรย์ ในโรค chordoma<sup>(62)</sup> และมากกว่า 14-16 เกรย์ ในโรค chondrosarcoma<sup>(62, 63)</sup> เพิ่มอัตราการควบคุมโรคได้อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ Kano และคณะ พบว่า marginal dose  $\geq 15$  เกรย์ ในผู้ป่วย chordoma ที่ได้รับ gamma knife มีอัตราการควบคุมโรคที่ 5 ปีดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับปริมาณรังสีน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ<sup>(12)</sup> การศึกษาโดย Choy และคณะ เกี่ยวกับการฉายรังสีในผู้ป่วย chordoma ด้วยวิธี LINAC-based SRS และ FSRT ในผู้ป่วยจำนวน 57 คนพบว่าอัตราการปลอดโรคที่ 5 ปีคิดเป็นร้อยละ 35 โดยหากการให้ปริมาณรังสี FSRT มากกว่า 60 เกรย์ ทำให้อัตราการปลอดโรคมักมากกว่า ปริมาณรังสีน้อยกว่า 60 เกรย์อย่างมีนัยสำคัญ คิดเป็นร้อยละ 69.6 เทียบกับ 0<sup>(61)</sup>
2. ขนาดก้อน ที่เล็กกว่า 7-20 มล. จะมีการควบคุมโรคที่ดีกว่าขนาดก้อนใหญ่<sup>(17, 32)</sup>

## อนุภาคโปรตอนและคาร์บอน

ในปัจจุบันการฉายรังสีด้วยอนุภาค เช่น อนุภาคโปรตอน และอนุภาคคาร์บอน ถือได้ว่าเป็นการรักษามาตรฐานในการฉายรังสีมะเร็งหรือเนื้องอกบริเวณฐานกะโหลกศีรษะ ด้วยคุณสมบัติทางฟิสิกส์ของอนุภาคโปรตอนและคาร์บอนจะถ่ายทอดรังสีปริมาณสูงไปยังจุดปลายพิสัยในเนื้อเยื่อหรือจุดที่โปรตอนหยุดเคลื่อนที่เรียกว่า Bragg peak หลังจากนั้นปริมาณรังสีจะลดลงอย่างรวดเร็ว ซึ่งแตกต่างจากรังสีเอกซเรย์พลังงานสูงหรือโฟตอน (photon) ที่ใช้ในการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม ซึ่งการฉายอนุภาคมีข้อดีดังนี้

1. เพิ่มปริมาณรังสีไปสู่ก้อนมะเร็ง (dose escalation to the tumor) ทำให้การศึกษาในโรคเนื้องอกฐานกะโหลกศีรษะที่ใช้อนุภาคสามารถให้ปริมาณรังสีขึ้นไปสูงได้เกิน 70 เกรย์ ตามตารางที่ 7 และ 8

2. ลดปริมาณรังสีไปสู่อวัยวะข้างเคียง (less integral dose to OARs) จากคุณสมบัติทางฟิสิกส์ดังกล่าว ทำให้ด้านหน้าและด้านหลังของก้อนมะเร็งได้รับปริมาณรังสีน้อยมาก ทำให้มีโอกาสเกิดผลข้างเคียงจากรังสีน้อยลง และหากมีการกลับเป็นซ้ำจะทำให้แพทย์สามารถฉายรังสีซ้ำบริเวณเดิมได้ง่ายขึ้น หากปริมาณรังสีที่อวัยวะรอบข้างได้รับปริมาณรังสีต่ำจากการฉายรังสีครั้งแรก

3. ผลการรักษาดีขึ้น (better oncologic outcomes) ซึ่งอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่สูงขึ้นอย่างเห็นได้ชัด เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาต่าง ๆ ก่อนหน้าที่ใช้รังสีโฟตอนเพียงอย่างเดียว โดยอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ และอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี คิดเป็นร้อยละ 80-90 ไม่ว่าใช้การฉายรังสีแบบผสมระหว่างโปรตอนและโฟตอน หรือใช้โปรตอน/คาร์บอนเพียงอย่างเดียว (ตารางที่ 7 และ 8)

4. ในกรณีอนุภาคคาร์บอน ยังมีคุณสมบัติเฉพาะตัวที่ต่างจากโฟตอนและโปรตอน คือมี linear energy transfer (LET) สูงกว่าโปรตอนและโฟตอน ทำให้มี relative biological effectiveness (RBE) มากกว่า มีประสิทธิภาพการทำลายเซลล์มะเร็งสูง นอกจากนี้ lateral penumbra ในความลึกที่เพิ่มขึ้นของคาร์บอนยังแคบกว่าโปรตอนทำให้อวัยวะข้างเคียง (OAR) ที่อยู่ลึกได้รับรังสีน้อยกว่า

การศึกษาแบบย้อนหลังจำนวนมากแสดงให้เห็นว่า การรักษามะเร็งฐานกะโหลกศีรษะชนิด chordoma และ chondrosarcoma ด้วยอนุภาคโปรตอน/คาร์บอนให้ผลการรักษาที่ดีขึ้นเมื่อเทียบกับการศึกษาที่ใช้รังสีโฟตอน (ตารางที่ 7 และ 8) จึงทำให้เกิดการศึกษาแบบไปข้างหน้าระยะที่ 2 แบบไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบในผู้ป่วยโดย MD Anderson cancer center (MDACC) ประเทศสหรัฐอเมริกาได้นำเสนอผลการศึกษาเบื้องต้นในรูปแบบ oral abstract ในงานประชุม american society of radiation oncology (ASTRO) ประจำปีพ.ศ. 2562 โดยผู้ป่วย chordoma 18 ราย (NCT00496119) และ chondrosarcoma 15 ราย (NCT00496522) ได้รับอนุภาคโปรตอน หรือรังสีผสมระหว่างโปรตอนและโฟตอนรวม 74 เกรย์ (โปรตอน 50 เกรย์+โฟตอน 24 เกรย์) และผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้โปรตอนแบบ passive scattering พบว่าอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่และอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีที่ดี คิดเป็นร้อยละ 89 ใน chordoma และ ร้อยละ 100 ใน chondrosarcoma ทั้งนี้ผู้ป่วย chordoma 3 รายมีผลข้างเคียงระยะยาวจากรังสี grades 3-5 (grade 3 cranial nerve neuropathies ที่ 1 และ 6 ปี 1 รายมี grade 4 brainstem necrosis ที่ 2 ปี) นอกจากนี้ยังมีการ

ศึกษาไปข้างหน้าระยะที่ 3 แบบสุ่ม (randomized clinical trial) ที่กำลังดำเนินอยู่ 2 การศึกษา ณ สถาบัน Heidelberg Ionenstrahl-therapie centre (HIT) ประเทศเยอรมัน เพื่อศึกษาการฉายอนุภาคโปรตอน เปรียบเทียบกับอนุภาคคาร์บอนในโรคมะเร็งฐานกะโหลกศีรษะชนิด chordoma<sup>(39)</sup> และ low-to-intermediate grade chondrosarcoma<sup>(43)</sup> โดยมี local progression free survival เป็น primary endpoint

### ตารางที่ 7. การศึกษาการฉายรังสีตามหลังการผ่าตัดในโรคเมเร็งฐานกะโหลกศีรษะชนิด chordoma

FU: follow-up, 2D: two-dimensional radiation, 3D: three-dimensional radiation, IMRT: intensity modulated radiation therapy, FSRT: fractionated stereotactic radiation therapy, SRS: stereotactic radiosurgery, SRT: stereotactic radiation therapy, LINAC: linear accelerator, GK: Gamma knife, UCLA: University of California, Los Angeles, USA, MGH: Massachusetts General Hospital, Boston, USA, GSI: Gesellschaft für Schwerionenforschung, Darmstadt, Germany, NIRS: National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan, RT: radiation, GTR: gross tumor removal, Fx: fraction, PFS: progression free survival, y: years, CGE: Cobalt Gray- equivalent

เทคนิค	ผู้ศึกษา	ปี	# of who received RT	Median RT dose (Gy, GyRBE)*	Median FU (ปี)	Local control (ร้อยละ)			Overall survival (ร้อยละ)	
						3 years	5 years	10 years	5 years	10 years
Surgical series	Tzortzidis และคณะ <sup>(64)</sup>	2006	47 Primary GTR (no RT)	-	8	56	47	42	-	-
2D/3D	Catton และคณะ <sup>(56)</sup>	1958-1992	24	50	5.2	-	23	15	25 (<50Gy), 50 (>50 Gy)	-
2D/3D	Romero และคณะ <sup>(2)</sup>	1975-1990	18	50.1	3.1	-	17	-	38	-
2D/3D	Magrini และคณะ <sup>(32)</sup>	1956-1990	12	58	6.0	-	25	25	38	35
2D/3D	Forsyth และคณะ <sup>(20)</sup>	1960-1984	25	50	NA	-	39	31	50	29
			13 chondroid type	50	NA	-	-	-	53	47
IMRT	Zorlu และคณะ <sup>(60)</sup>	1979-1997	18	60	3.6	-	23	-	35	-
IMRT	Sahgal และคณะ <sup>(15)</sup>	2001-2012	24	76	3.0	-	65.3	-	85.6	-
FSRT	Debus และคณะ <sup>(59)</sup>	2000	37	66.6	2.3	-	50	-	82	-
FSRT	Bugoci และคณะ <sup>(58)</sup>	2013	12	66.6	3.5	-	37.5	-	76.4	-
SRS/SRT (LINAC)	Choy และคณะ (UCLA) <sup>(61)</sup>	1990-2011	57	SRS 17.8 (14-20) <sup>†</sup> , SRT 64 (45-82) in 25-42Fx	4.8	PFS 88.2 <sup>§</sup> (1y)	PFS 35.2 <sup>§</sup>	-	-	-

เทคนิค	ผู้ศึกษา	ปี	# of who received RT	Median RT dose (Gy, GyRBE)*	Median FU (ปี)	Local control (ร้อยละ)			Overall survival (ร้อยละ)	
						3 years	5 years	10 years	5 years	10 years
SRS (GK)	Kano และคณะ <sup>(32)</sup>	2011	51	15 (9-25) <sup>†</sup>	5	-	69	-	93	-
SRS (GK)	Hagesawa และคณะ <sup>(17)</sup>	2007	27	14 (9-20) <sup>†</sup>	4.9	-	72	72	80	56
SRS (GK)	Martin และคณะ <sup>(53)</sup>	2007	18	16.5 (10.5-25) <sup>†</sup>	7.6	-	53.4	-	62.9	62.9
Photon+ proton	Noel และคณะ <sup>(18, 65)</sup>	2001, 2003	47	55 then boost to 67 CGE	2.4	71	-	-	75 (4y)	-
Photon+ proton	Munzenrider และคณะ (MGH) <sup>(27)</sup>	1975-1998	290	66-83	3.4	-	73	54	80	54
Photon+ proton	Igaki และคณะ (Tsukuba) <sup>(66)</sup>	1989-2000	13	72	5.8	67	46	-	66.7	-
Proton	Mcdonald <sup>(31)</sup>	2016	39	77.4	4.3	-	69.9	-	81.4	-
Carbon	Shults-Ertner และคณะ (GSJ) <sup>(41)</sup>	1998-2005	96	60, 3 GyE/Fx, 7Fx/week	2.6	81	70	-	88.5	-
Carbon phase I/II	Mizoe และคณะ (NIRS) <sup>(40)</sup>	1995-2007	33	48.0, 52.8, 57.6, and 60.8 (16 Fx, 4 weeks)	4.4	-	85.1 (100% if 60.8 GyE)	63.8	87.7 (94.4% if 60.8)	67
Carbon	Koto และคณะ (NIRS) <sup>(67)</sup>	2002-2016	34	60.8 GyE in 16 Fx, 4 Fx/week	9	-	76.9	79.2 (9y)	93.5	77.4 (9y)

\* ปริมาณรังสีตามหลักการผ่าตัด

<sup>†</sup> Marginal dose and prescribed at 50% isodose line, Max dose typically 2 times of marginal dose

<sup>‡</sup> Prescribed dose at 90% IDL

<sup>§</sup> This rate is PFS in the study. The definition is not clearly stated but by its context, PFS only means local tumor control

#: number of patients

### ตารางที่ 8. การศึกษาการฉายรังสีตามหลังการผ่าตัดในโรคเมงเงื้องานกะโหลกศีรษะชนิด chondrosarcoma

FU: follow-up, IMRT: intensity modulated radiation therapy, FSRT: fractionated stereotactic radiation therapy, SRS: stereotactic radiosurgery, GK: Gamma knife, MGH: Massachusetts General Hospital, Boston, USA, GSI: Gesellschaft für Schwerionenforschung, Darmstadt, Germany, HIT: Heidelberg Ionenstrahl-Therapiezentrum, Heidelberg, Germany, RT: radiation, Fx: fraction, y= years, CGE= Cobalt Gray-equivalent

เทคนิค	ผู้ศึกษา	ปี	# of who received RT	Median RT dose (Gy, GyRBE)*	Median FU (ปี)	Local control (ร้อยละ)			Overall survival (ร้อยละ)	
						3 years	5 years	10 years	5 years	10 years
IMRT	Sahgal และคณะ <sup>(15)</sup>	2001-2012	18	70	5.6	-	88.1	-	87.8	-
FSRT	Debus และคณะ <sup>(59)</sup>	2000	8	64.9	1.6	-	100	-	100	-
SRS (GK)	Martin และคณะ <sup>(53)</sup>	2007	10	16.5 (10.5-25) <sup>†</sup>	7.3	-	80	-	-	-
Photon+proton	Noel และคณะ <sup>(18, 65)</sup>	2001, 2003	18	55 then boost to 67 CGE	2.4	85	-	-	88 (4y)	-
Photon+proton	Munzenrider และคณะ (MGH) <sup>(27)</sup>	1975-1998	229	66-83	3.4	-	98	94	91	88
Photon+proton	Feuvret และคณะ <sup>(37)</sup>	1996-2013	159	70.2	6.4	-	96.4	93.5	94.9	87
Carbon	Shults-Ertner และคณะ (GSI) <sup>(68)</sup>	1998-2002	13	60, 3 GyE/F, 7F/week	1.1	100	-	-	-	-
Carbon	Uhl และคณะ <sup>(33)</sup>	1998-2008	79	60, 3 GyE/Fx	7.6	96	88	88	97.5	91.5
Proton vs carbon	Mattke และคณะ (HIT) <sup>(69)</sup> N=101 Grade 1-2	2009-2014	79 carbon	60, 3 GyE/Fx	3.3	97.2 (2y)	90.5 (4y)	-	92.9 (4y)	-
			22 proton	70, 2 GyE/Fx		100 (2y)	100 (4y)	-	100 (4y)	-

\* ปริมาณรังสีตามหลังการผ่าตัด

† Marginal dose and prescribed at 50% isodose line, Max dose typically 2 times of marginal dose

#: number of patients

## ผลจากการรักษา

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการปวดลดลง<sup>(2)</sup> ระหว่าง 2-3 สัปดาห์ถึง 2-3 เดือนภายหลังการฉายรังสี<sup>(1)</sup> สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการผิดปกติของเส้นประสาทสมองตั้งแต่ก่อนการฉายรังสี พบว่าผู้ป่วยประมาณร้อยละ 50 มีอาการคงที่ ร้อยละ 30 ดีขึ้นแต่ไม่หายสนิท โดย median time to symptom improvement คือ 4-5 เดือนภายหลังการฉายรังสี มีรายงานพบว่าร้อยละ 20-30 ของผู้ป่วยที่ได้รับการฉายอนุภาคคาร์บอนมีอาการผิดปกติของเส้นประสาทสมองค่อย ๆ ดีขึ้นได้จนถึง 7-10 ปีหลังการรักษา<sup>(33)</sup> อย่างไรก็ตามผู้ป่วยประมาณร้อยละ 20 อาจมีอาการผิดปกติของเส้นประสาทสมองรุนแรงมากขึ้น ซึ่งส่วนใหญ่เกิดจากการกำเริบของโรคเฉพาะที่ และ/หรือเกิดร่วมกับผลข้างเคียงจากการฉายรังสี การดีขึ้นของอาการทางเส้นประสาทสมองยังขึ้นกับคู่ของเส้นประสาทสมองอีกด้วย โดยอาการผิดปกติจากเส้นประสาทสมองคู่ที่ III (oculomotor nerve), IV (trochlear nerve) และ VI (abducens nerve) มีโอกาสดีขึ้นจากฉายรังสี ต่างจากเส้นประสาทสมองคู่ที่ II (optic nerve) และ คู่ที่ VIII (auditory nerve) ที่มีโอกาสดีขึ้นน้อยกว่า<sup>(32)</sup>

ภาพถ่ายทางรังสีวิทยาของก้อนมะเร็งจะพบการตอบสนองที่มากที่สุด (maximum tumor response) ในช่วง 12-24 เดือนภายหลังการฉายรังสีแบบสามมิติ โดยส่วนใหญ่มีการตอบสนองแบบยุบไม่หมด (partial response)<sup>(2)</sup> ส่วนใหญ่รอยโรคมักจะอยู่คงที่เป็นเวลาหลายปีหรือมีขนาดยุบลงเล็กน้อย<sup>(1)</sup> ส่วนบริเวณกระดูกที่โดนทำลายจากก้อนมะเร็ง (bone destruction) จะไม่เปลี่ยนแปลงและเห็นได้อยู่ในภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือภาพเอ็มอาร์

## การตรวจติดตาม

ภายหลังการรักษาเสร็จสิ้น ผู้ป่วยควรพบแพทย์เพื่อตรวจร่างกาย และตรวจด้วยภาพเอ็มอาร์ ทุก 6 เดือนในช่วง 5 ปีแรก หลังจากนั้นควรทำภาพเอ็มอาร์ทุก 1 ปีไปจนครบ 10-15 ปีหลังการรักษา การตรวจด้วยภาพเอ็มอาร์ควรถ่ายภาพทั้งบริเวณก้อนมะเร็งตั้งต้นบริเวณฐานกะโหลกศีรษะ และบริเวณที่เคยเป็นทางผ่านของผ่าตัด (surgical access pathway) ทั้งหมด<sup>(7)</sup> เช่น nasal cavity, hard palate เป็นต้น นอกจากนี้ควรทำภาพถ่ายเอกซเรย์ปอด หรือภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ปอดทุก 6-12 เดือนเพื่อเฝ้าระวังการแพร่กระจายของโรค หากตรวจพบการกำเริบของโรคเฉพาะที่ ควรทำการตรวจหาการแพร่กระจายของโรคก่อนทำการรักษาเสมอ

## ผลข้างเคียงจากการฉายรังสี

ผลข้างเคียงระยะฉับพลัน (acute toxicity) ที่พบได้จากการฉายรังสีบริเวณฐานกะโหลกศีรษะ ได้แก่ อ่อนเพลีย (fatigue) ผมร่วง (alopecia) เยื่อช่องปากอักเสบ (mucositis) ผิวหนังอักเสบ (dermatitis) กลืนเจ็บ (odynophagia) หูอื้อ (ear discomfort/decreased hearing) คลื่นไส้อาเจียน (nausea and vomiting) น้ำหนักลด เป็นต้น ผู้ป่วยบางรายที่ก้อนขนาดใหญ่อาจมีการบวมขึ้นของก้อนและเนื้อเยื่อปกติข้างเคียงระหว่างฉายรังสีทำให้เกิดอาการตามตำแหน่งของก้อน เช่น ปวดศีรษะรุนแรง การมองเห็นลดลง

ซึ่งแพทย์ผู้รักษาอาจพิจารณาให้ยาสเตียรอยด์ลดอาการในบางราย<sup>(27)</sup>

ผลข้างเคียงระยะยาว (late toxicities) มักสัมพันธ์กับปริมาณรังสีที่อวัยวะข้างเคียงได้รับ ผลข้างเคียงระยะยาวที่อาจเกิดได้ ได้แก่

1. ก้านสมองอักเสบ (brain injury/necrosis) พบได้ประมาณร้อยละ 5 ที่ 5 ปี โดยปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด symptomatic brainstem toxicity ในผู้ป่วยมะเร็งฐานกะโหลกศีรษะชนิด chordoma และ chondrosarcoma ได้แก่ การได้รับการผ่าตัดซ้ำหลายครั้ง ปริมาณรังสีสูงไปสู่ก้านสมอง และโรคเบาหวาน โดยผู้ป่วยที่ได้รับรังสี 60 เกรย์ไปสู่ปริมาตรของก้านสมองมากกว่า 0.9 มล. (Absolute V60 >0.9 มล.) มีโอกาสเกิด brainstem necrosis มากกว่าปริมาณรังสีน้อยกว่า 60 เกรย์อย่างมีนัยสำคัญ<sup>(70)</sup>

2. สมองกลีบ temporal อักเสบ (temporal lobe necrosis, TLN) พบได้ร้อยละ 4-7<sup>(18, 65, 71, 72)</sup> ที่ 2 ปี และเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 10-15 ที่ 3-5 ปี<sup>(27, 73)</sup> อาการแสดงของผู้ป่วยอาจมาด้วยชัก (seizure), อาการทางระบบประสาท เช่น อ่อนแรง เป็นต้น การจำกัดปริมาณรังสีไปสู่ temporal lobe ช่วยลดโอกาสการเกิด TLN ได้ ดังแสดงตามตารางที่ 6 อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยมะเร็ง chordoma และ chondrosarcoma มักต้องได้รับรังสีปริมาณสูง ทำให้ปริมาณรังสีไปสู่สมองข้างเคียงอาจเกิน dose constraint แบบหลีกเลี่ยงได้ยาก แพทย์ผู้รักษาจึงต้องตรวจสอบภาพเอ็มอาร์บีวีแอม temporal lobe โดยละเอียดในช่วงตรวจติดตาม โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีเกิน dose constraint<sup>(72)</sup>

3. ความผิดปกติของฮอร์โมนจากสมองส่วนไฮโปทาลามัสและต่อมใต้สมอง (hypothalamic-pituitary axis hormone deficiency) พบได้เป็นสัดส่วนที่มากเมื่อเทียบกับผลข้างเคียงอื่น ๆ คิดเป็นร้อยละ 40 และ 90 ภายหลังการติดตามเป็นระยะเวลา 3 และ 8 ปี ตามลำดับ<sup>(27, 74)</sup> จากการศึกษาในผู้ป่วยอายุมากกว่า 18 ปี จำนวน 107 คนที่ได้รับการฉายรังสีเพื่อรักษาเนื้องอกหรือมะเร็งในสมองด้วยปริมาณรังสีเฉลี่ย 54 เกรย์ พบว่าความผิดปกติของ growth hormone พบได้มากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 87 รองลงมาคือ gonadotropin ร้อยละ 30 ACTH ร้อยละ 20 และ TSH ร้อยละ 10<sup>(74)</sup> ส่วน hypoprolactinemia พบได้ร้อยละ 70 ที่ 10 ปี ภายหลังการฉายรังสี<sup>(75)</sup> โดยมักพบความผิดปกติของ growth hormone เป็นอันดับแรกที่ 3 ปีภายหลังการฉายรังสี และที่ 4 ปีสำหรับฮอร์โมนอื่น ๆ ผู้ป่วยร้อยละ 50 มีความผิดปกติของฮอร์โมนหลายชนิดร่วมกัน และร้อยละ 40-50 ของผู้ป่วยที่มีความผิดปกติ ได้รับการรักษาด้วยยาฮอร์โมนทดแทน ความผิดปกติของฮอร์โมนมีลักษณะ time-dependent คือยิ่งเวลาผ่านไปยิ่งมีโอกาสเกิดมากขึ้น และ dose-dependent ซึ่งการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งฐานกะโหลกศีรษะชนิด chordoma และ chondrosarcoma พบว่าอัตราการเกิดความผิดปกติของฮอร์โมน (ไม่รวม growth hormone) ที่ 10 ปีเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยยะสำคัญเมื่อปริมาณรังสีที่น้อยที่สุดที่ต่อมใต้สมองได้รับ (pituitary gland Dmin)  $\geq 50$  เกรย์ ปริมาณรังสีที่มากที่สุดที่ต่อมใต้สมองได้รับ (pituitary gland Dmax)  $\geq 70$  เกรย์ และปริมาณรังสีที่มากที่สุดที่ hypothalamus ได้รับ (hypothalamus Dmax)  $\geq 50$  เกรย์<sup>(75)</sup> สำหรับ growth hormone พบว่ามีความไวต่อปริมาณรังสีมากกว่าฮอร์โมนชนิดอื่น<sup>(76)</sup> อาจพบการลดลงของ growth hormone ได้หากได้รับปริมาณรังสีไปสู่ hypothalamic-pituitary axis มากกว่า 30 เกรย์<sup>(77)</sup>

4. Osteoradionecrosis of the skull base พบได้ประมาณน้อยกว่าร้อยละ 1 ในผู้ป่วยมะเร็งอื่น ๆ บริเวณฐานกะโหลกศีรษะที่ได้รับปริมาณรังสีน้อยกว่า 70 เกรย์ และเพิ่มเป็นร้อยละ 2.4 หากได้รับปริมาณรังสีมากกว่าหรือเท่ากับ 72 เกรย์ โดยส่วนใหญ่พบที่ 3-4 ปีภายหลังการฉายรังสี<sup>(16, 78, 79)</sup> ผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการมีลมหายใจมีกลิ่น (foul odor) ปวดศีรษะ เลือดกำเดาไหล (epitaxis) ในบางรายอาจมีอาการปวดหูหรือมีน้ำไหลออกจากหู<sup>(78)</sup> ซึ่งอาจพบ exposed bone จากการตรวจร่างกาย การรักษาประกอบด้วย การรักษาตามอาการ การให้ใช้ hyperbaric oxygen และการผ่าตัด

5. ความผิดปกติของเส้นประสาทสมอง เช่น optic neuropathy พบได้ร้อยละ 5 ที่ 5 ปี<sup>(27)</sup> โดยอัตราการเกิดสัมพันธ์กับปริมาณรังสีที่ได้รับ โดยส่วนใหญ่ไม่พบการเกิด optic neuropathy ในผู้ป่วยที่ได้รับปริมาณรังสีสูงสุดไปยังเส้นประสาทตาน้อยกว่า 55 เกรย์ (Dmax <55 Gy) แต่โอกาสเกิดจะเพิ่มขึ้นเป็นมากกว่าร้อยละ 7-20 หากปริมาณรังสีสูงสุดไปยังเส้นประสาทตามากกว่า 60 เกรย์ (Dmax >60 Gy) โดยใช้ปริมาณรังสี 1.8-2 เกรย์ต่อครั้ง และมากกว่า 12 เกรย์กรณีฉายรังสีศัลยกรรม<sup>(46)</sup> hypoglossal nerve palsy พบได้ไม่บ่อยจากการฉายรังสีแต่มีความสัมพันธ์กับปริมาณรังสี โดยปริมาตร 1 มล. ของ hypoglossal nerve ได้รับรังสีเกิน 74 GyE (D1 มล.  $\geq 74$  GyE) เปรียบเทียบกับน้อยกว่า 74 GyE (D1 มล. <74GyE) จะมีโอกาสเกิดร้อยละ 20 เปรียบเทียบกับร้อยละ 2 ตามลำดับ<sup>(80)</sup>

### การรักษาระยะกำเริบเฉพาะที่ (local recurrence)

มะเร็งชนิด chondrosarcoma มีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ดีมาก มีการกำเริบเฉพาะที่คิดเป็นร้อยละ 5-10 ที่ 5-10 ปี (ตารางที่ 8) นอกจากนี้อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีของผู้ป่วย chondrosarcoma ที่ได้รับการรักษาซ้ำ (salvage treatment) ยังเทียบเท่ากับอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาครั้งแรก คิดเป็นประมาณร้อยละ 90 เท่า ๆ กัน<sup>(10)</sup> ซึ่งแตกต่างกับมะเร็งชนิด chordoma ที่มีการกำเริบของโรคเฉพาะที่ในสัดส่วนที่สูงกว่าแม้ใช้รังสีปริมาณสูง คิดเป็นร้อยละ 35 หากใช้ IMRT และร้อยละ 20-30 หากใช้อนุภาคโปรตอน จากการศึกษาแบบไปข้างหน้าระยะที่ 2 NCT00496522 โดยสถาบัน MDACC หลังจากตรวจติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 6.3 ปี พบว่า ผู้ป่วย chondrosarcoma ทุกรายไม่มีการกลับเป็นซ้ำ ส่วนอีกการศึกษาแบบไปข้างหน้าระยะที่ 2 NCT00496119 ในสถาบันเดียวกัน พบว่าผู้ป่วย chordoma 5 ใน 18 รายมีการกำเริบของโรคเฉพาะที่ โดยได้รับการรักษาด้วยรังสีศัลยกรรม 2 ราย การผ่าตัด 1 ราย ยามุ่งเป้า (targeted therapy) 1 ราย และได้รับการผ่าตัดร่วมกับรังสีศัลยกรรม 1 ราย ตำแหน่งที่เกิดการกำเริบของโรคเฉพาะที่ได้แก่ clivus 3 ราย, sphenoid wing 1 รายและ intradural space 1 ราย

ผู้ป่วยมะเร็งชนิด chordoma ที่ได้รับการรักษาภายหลังมีการกำเริบของโรค (salvage treatment) จะมีอัตราการรอดชีวิตนับจากภายหลังมีการกำเริบของโรคสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตามอาการเพียงอย่างเดียว (supportive treatment) คิดเป็นร้อยละ 63 เปรียบเทียบกับร้อยละ 21 ที่ 2 ปี<sup>(27)</sup> นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ได้รับ salvage treatment ยังมีค่ามัธยฐานระยะเวลาปลอดโรคภายหลังการกลับเป็นซ้ำ (Mean post-recurrence progression free survival) ได้ถึง 2 ปี<sup>(81)</sup>

การรักษากรณีเกิดการกำเริบของโรคเฉพาะที่ (local recurrence) แบ่งได้เป็นหลายกรณี ได้แก่

1. หากผู้ป่วยไม่เคยได้รับการฉายรังสี (radiation naïve patient) ควรพิจารณาทำการผ่าตัดก่อน จากนั้นตามด้วยการฉายรังสีหลังการผ่าตัด โดยใช้หลักการเหมือนกับผู้ป่วยปกติที่ไม่เคยได้รับรังสี
2. หากผู้ป่วยเคยได้รับการฉายรังสีแล้ว ควรพิจารณาทำการผ่าตัดซ้ำ (salvage surgery) หลังจากนั้นอาจพิจารณาการฉายรังสีตามหลังการผ่าตัดซ้ำ รายงานการศึกษาในผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำจำนวน 45 คนพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อ post-recurrence progression free survival ได้แก่ visual symptom การได้รับการผ่าตัดซ้ำ และการได้รับ adjuvant radiation ตามหลังการผ่าตัด<sup>(81)</sup> McDonald และคณะ รายงานการฉายรังสีซ้ำในผู้ป่วยฐานกะโหลกศีรษะชนิด chordoma 16 รายที่ได้รับปริมาณรังสีครั้งแรก 55 เกรย์ และฉายรังสีซ้ำด้วยอนุภาคโปรตอน 75.6 เกรย์ พบว่าให้อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่และอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี คิดเป็นร้อยละ 80<sup>(82)</sup> ปริมาณรังสีและเทคนิคการฉายรังสีกรณีฉายรังสีซ้ำ (re-irradiation) เมื่อเกิดการกำเริบของโรคเฉพาะที่ตั้งสรุปตามตารางที่ 9 จะพบว่าเมื่ออัตราการเกิดผลข้างเคียงจากการฉายรังสี grade 3 ขึ้นไปในสัดส่วนที่มากกว่าการฉายรังสีครั้งแรก ส่วนการจำกัดปริมาณรังสีไปสู่อวัยวะข้างเคียงกรณีฉายรังสีซ้ำยังไม่มีข้อกำหนดที่แน่นอน แพทย์รังสีรักษาควรพิจารณาจากระยะห่างจากการฉายรังสีครั้งแรก, ปริมาณรังสีที่อวัยวะข้างเคียงนั้น ๆ เคยได้รับ

## แนวทางการรักษาโรคระยะแพร่กระจาย (metastatic disease)

มะเร็งชนิด chordoma มีโอกาสแพร่กระจายไปอวัยวะอื่นร้อยละ 20-40 ขึ้นกับแต่การศึกษา ส่วน chondrosarcoma grade 3 อาจมีโอกาสรักษาแพร่กระจายไปอวัยวะอื่นสูงถึงร้อยละ 70 ซึ่งมากกว่า grades 1-2 จากการศึกษาแบบไปข้างหน้าระยะที่ 2 จาก MDACC พบว่าหลังจากตรวจติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 6.3 ปี พบว่า ผู้ป่วย chondrosarcoma ทุกรายไม่มีการแพร่กระจายของโรค ส่วนผู้ป่วย chordoma 2 ใน 18 รายมีการแพร่กระจายของโรคภายหลังการรักษาไปแล้ว 3.3 ปีและ 8 ปีตามลำดับ โดยผู้ป่วย 1 รายมีการแพร่กระจายของโรคร่วมกับการกำเริบของโรคเฉพาะที่

การรักษาโรคในระยะแพร่กระจายมุ่งเน้นการบรรเทาอาการเฉพาะที่อันเกิดจากรอยโรค และการใช้ยาเพื่อควบคุมโรคในอวัยวะอื่น ๆ การรักษาอาการเฉพาะที่อาจทำได้โดยการผ่าตัด (กรณี chondrosarcoma ที่มี oligometastasis) ฉายรังสีเฉพาะจุด การใช้จี้คลื่นความถี่วิทยุ (radiofrequency ablation) การใช้ยาเคมีบำบัดในโรค chordoma และ chondrosarcoma มีบทบาทน้อยเนื่องจากมะเร็งทั้งสองชนิดเป็นเซลล์ชนิดตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดน้อย งานวิจัยแบบไปข้างหน้าระยะที่ 2 ในการใช้ยาเคมีบำบัดใน chordoma มีเพียง 1 งานวิจัยที่ศึกษาการใช้ irinotecan ซึ่งผลการรักษายังไม่เป็นที่น่าพอใจ<sup>(83)</sup> การรักษาด้วยยาชนิดอื่น ๆ ที่มีบทบาทมากขึ้น คือการใช้ยามุ่งเป้า (targeted therapy) เช่น imatinib ซึ่งงานวิจัยแบบไปข้างหน้าระยะที่ 2 พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีรอยโรคคงที่ มีอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปีร้อยละ 72 และค่ามัธยฐานระยะเวลาเกิดการกำเริบซ้ำ (median progression free survival) อยู่ที่ 9 เดือน<sup>(84)</sup> ยาอื่น ๆ ที่มีการศึกษาแบบไปข้างหน้าระยะที่ 2 แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพในการควบคุมโรค ได้แก่ dasatinib<sup>(85)</sup> และ sunitinib<sup>(86)</sup>

## บทสรุป

การรักษาหลักในมะเร็งฐานกะโหลกศีรษะชนิด chordoma และ chondrosarcoma คือ การผ่าตัดตามด้วยการฉายรังสี โดยต้องใช้รังสีปริมาณสูง (72-74 เกรย์ใน chordoma และ 70 เกรย์ใน chondrosarcoma) อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่มีความสัมพันธ์โดยตรงกับการรอดชีวิตของผู้ป่วย ดังนั้นผู้ป่วยควรได้รับการรักษาในสถาบันที่มีความชำนาญ การฉายรังสีควรใช้การฉายรังสีแบบปรับความเข้มเป็นอย่างน้อย หรือการฉายอนุภาค เพื่อให้ปริมาณรังสีขนาดสูงไปยังตัวก้อนโดยจำกัดปริมาณรังสีไปสู่อวัยวะสำคัญรอบข้างได้ ซึ่งมีหลักฐานชัดเจนว่าช่วยเพิ่มอัตราการควบคุมโรค

**ตารางที่ 9.** การศึกษาการรักษาในโรคเมเนเร็งฐานะเรื้องานกะโหลกศีรษะชนิด chordoma ที่มีการกำเริบของโรคเฉพาะที่ (local recurrence)

FU: follow-up, SRS: stereotactic radiosurgery, GK: Gamma knife, RT: radiation, y: years, G: grade, CN: cranial nerve, TLN: temporal lobe necrosis, CSF: cerebrospinal fluid, N/A: not available

Salvage modality	ผู้ศึกษา	ปี	# of who received RT (# salvage sx)	Median time to re-RT (ปี)	Median prior RT dose (GyE)	Median RT dose (Gy, GyRBE)	Median FU (ปี)	Local control (ร้อยละ)		Overall survival (ร้อยละ)		Grade 3-5 toxicities (#)
								2 years	5 years	2 years	5 years	
Surgery +/- RT	Tzortzidis และคณะ <sup>(64)</sup>	2006	N/A (27)	-	-	-	8	41 (3y)	39	-	-	NA
Surgery	Fagundes และคณะ <sup>(55)</sup>	1995	N/A (46)	-	-	-	1	-	-	63	6	NA
SRS (GK)	Kano และคณะ <sup>(32)</sup>	2011	20 (N/A)	1.1	55.8 (18-79)	13.5 <sup>†</sup>	3.3	62 (3y)	62	82 (3y)	43.4	G3 CN V,VI neuropathy (1), G3 pituitary dysfunction (2)
Proton	McDonald และคณะ <sup>(62)</sup>	2013	16 (8)	3 (1-10.8)	75.2 (40-79.2)	75.6* (71.2-79.2)	2	85	-	80	-	2yr G3-4 = 19% Acute: G3 laryngeal edema (4), G4 ventricular obstruction (1) / Late: G3 bilat TLN (1), G4 CSF leak (1), G4 ischemic stroke (1)

\* Conventional fractionation N=14, Hyperfractionation N=2 (1.2 Gy, 8 hour interval)

<sup>†</sup> Prescribed at tumor margin

#: number of patients

## เอกสารอ้างอิง

1. Fuller DB, Bloom JG. Radiotherapy for chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988;15(2):331-9.
2. Romero J, Cardenes H, la Torre A, Valcarcel F, Magallon R, Regueiro C, et al. Chordoma: results of radiation therapy in eighteen patients. *Radiother Oncol.* 1993;29(1):27-32.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Bone Cancer. Version 2.2022 — October 8, 2021.
4. Stiller CA, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirlaque MD, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. *Eur J Cancer.* 2013;49(3):684-95.
5. Williams BJ, Raper DM, Godbout E, Bourne TD, Prevedello DM, Kassam AB, et al. Diagnosis and treatment of chordoma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013;11(6):726-31.
6. Yang XR, Ng D, Alcorta DA, Liebsch NJ, Sheridan E, Li S, et al. T (brachyury) gene duplication confers major susceptibility to familial chordoma. *Nat Genet.* 2009;41(11):1176-8.
7. Stacchiotti S, Sommer J, Chordoma Global Consensus G. Building a global consensus approach to chordoma: a position paper from the medical and patient community. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):e71-83.
8. Volpe NJ, Liebsch NJ, Munzenrider JE, Lessell S. Neuro-ophthalmologic findings in chordoma and chondrosarcoma of the skull base. *Am J Ophthalmol.* 1993;115(1):97-104.
9. Verdegaal SH, Bovee JV, Pansuriya TC, Grimer RJ, Ozger H, Jutte PC, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of chondrosarcoma in patients with Ollier disease and Maffucci syndrome: an international multicenter study of 161 patients. *Oncologist.* 2011;16(12):1771-9.
10. Bloch OG, Jian BJ, Yang I, Han SJ, Aranda D, Ahn BJ, et al. A systematic review of intracranial chondrosarcoma and survival. *J Clin Neurosci.* 2009;16(12):1547-51.
11. Choi JH, Ro JY. The 2020 WHO Classification of Tumors of Bone: An Updated Review. *Adv Anat Pathol.* 2021;28(3):119-38.
12. Walcott BP, Nahed BV, Mohyeldin A, Coumans JV, Kahle KT, Ferreira MJ. Chordoma: current concepts, management, and future directions. *Lancet Oncol.* 2012;13(2):e69-76.
13. Korten AG, ter Berg HJ, Spincemaille GH, van der Laan RT, Van de Wel AM. Intracranial chondrosarcoma: review of the literature and report of 15 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;65(1):88-92.

14. Wasserman JK, Gravel D, Purgina B. Chordoma of the Head and Neck: A Review. *Head Neck Pathol.* 2018;12(2):261-8.
15. Sahgal A, Chan MW, Atenafu EG, Masson-Cote L, Bahl G, Yu E, et al. Image-guided, intensity-modulated radiation therapy (IG-IMRT) for skull base chordoma and chondrosarcoma: preliminary outcomes. *Neuro Oncol.* 2015;17(6):889-94.
16. Colli BO, Al-Mefty O. Chordomas of the skull base: follow-up review and prognostic factors. *Neurosurg Focus.* 2001;10(3):E1.
17. Hasegawa T, Ishii D, Kida Y, Yoshimoto M, Koike J, Iizuka H. Gamma Knife surgery for skull base chordomas and chondrosarcomas. *J Neurosurg.* 2007;107(4):752-7.
18. Noel G, Habrand JL, Jauffret E, de Crevoisier R, Dederke S, Mammari H, et al. Radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base and the cervical spine. Prognostic factors and patterns of failure. *Strahlenther Onkol.* 2003;179(4):241-8.
19. Mitchell A, Scheithauer BW, Unni KK, Forsyth PJ, Wold LE, McGivney DJ. Chordoma and chondroid neoplasms of the sphenoid-occiput. An immunohistochemical study of 41 cases with prognostic and nosologic implications. *Cancer.* 1993;72(10):2943-9.
20. Forsyth PA, Cascino TL, Shaw EG, Scheithauer BW, O'Fallon JR, Dozier JC, et al. Intracranial chordomas: a clinicopathological and prognostic study of 51 cases. *J Neurosurg.* 1993;78(5):741-7.
21. Al-Mefty K, Pravdenkova S, Colli BO, Al-Mefty O, Gokden M. Chordoma and chondrosarcoma: similar, but quite different, skull base tumors. *Cancer.* 2007;110(11):2457-67.
22. Erdem E, Angtuaco EC, Van Hemert R, Park JS, Al-Mefty O. Comprehensive review of intracranial chordoma. *Radiographics.* 2003;23(4):995-1009.
23. Yeom KW, Lober RM, Mobley BC, Harsh G, Vogel H, Allaggio R, et al. Diffusion-weighted MRI: distinction of skull base chordoma from chondrosarcoma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34(5):1056-61, S1.
24. Doyle LA. Sarcoma classification: an update based on the 2013 World Health Organization Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone. *Cancer.* 2014;120(12):1763-74.
25. Sekhar LN, Pranatartiharani R, Chanda A, Wright DC. Chordomas and chondrosarcomas of the skull base: results and complications of surgical management. *Neurosurg Focus.* 2001;10(3):E2.
26. Boari N, Gagliardi F, Cavalli A, Gemma M, Ferrari L, Riva P, et al. Skull base chordomas: clinical outcome in a consecutive series of 45 patients with long-term follow-up and

- evaluation of clinical and biological prognostic factors. *J Neurosurg.* 2016;125(2):450-60.
27. Munzenrider JE, Liebsch NJ. Proton therapy for tumors of the skull base. *Strahlenther Onkol.* 1999;175 Suppl 2(2):57-63.
  28. Hug EB, Loredò LN, Slater JD, DeVries A, Grove RI, Schaefer RA, et al. Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *J Neurosurg.* 1999;91(3):432-9.
  29. Potluri S, Jefferies SJ, Jena R, Harris F, Burton KE, Prevost AT, et al. Residual postoperative tumour volume predicts outcome after high-dose radiotherapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base and spine. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2011;23(3):199-208.
  30. Ares C, Hug EB, Lomax AJ, Bolsi A, Timmermann B, Rutz HP, et al. Effectiveness and safety of spot scanning proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: first long-term report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75(4):1111-8.
  31. McDonald MW, Linton OR, Moore MG, Ting JY, Cohen-Gadol AA, Shah MV. Influence of Residual Tumor Volume and Radiation Dose Coverage in Outcomes for Clival Chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(1):304-11.
  32. Kano H, Iqbal FO, Sheehan J, Mathieu D, Seymour ZA, Niranjana A, et al. Stereotactic radiosurgery for chordoma: a report from the North American Gamma Knife Consortium. *Neurosurgery.* 2011;68(2):379-89.
  33. Uhl M, Mattke M, Welzel T, Oelmann J, Habl G, Jensen AD, et al. High control rate in patients with chondrosarcoma of the skull base after carbon ion therapy: first report of long-term results. *Cancer.* 2014;120(10):1579-85.
  34. Andreou D, Ruppin S, Fehlberg S, Pink D, Werner M, Tunn PU. Survival and prognostic factors in chondrosarcoma: results in 115 patients with long-term follow-up. *Acta Orthop.* 2011;82(6):749-55.
  35. Krishnan S, Foote RL, Brown PD, Pollock BE, Link MJ, Garces YI. Radiosurgery for cranial base chordomas and chondrosarcomas. *Neurosurgery.* 2005;56(4):777-84; discussion -84.
  36. Zou Y, Neale N, Sun J, Yang M, Bai HX, Tang L, et al. Prognostic Factors in Clival Chordomas: An Integrated Analysis of 347 Patients. *World Neurosurg.* 2018;118:e375-e87.
  37. Feuvret L, Bracci S, Calugaru V, Bolle S, Mammari H, De Marzi L, et al. Efficacy and Safety of Adjuvant Proton Therapy Combined With Surgery for Chondrosarcoma of the Skull Base: A Retrospective, Population-Based Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(1):312-21.
  38. Andra C, Rauch J, Li M, Ganswindt U, Belka C, Saleh-Ebrahimi L, et al. Excellent local control and survival after postoperative or definitive radiation therapy for sarcomas of

- the head and neck. *Radiat Oncol.* 2015;10(1):140.
39. Nikoghosyan AV, Karapanagiotou-Schenkel I, Munter MW, Jensen AD, Combs SE, Debus J. Randomised trial of proton vs. carbon ion radiation therapy in patients with chordoma of the skull base, clinical phase III study HIT-1-Study. *BMC Cancer.* 2010;10(1):607.
40. Mizoe JE, Hasegawa A, Takagi R, Bessho H, Onda T, Tsujii H. Carbon ion radiotherapy for skull base chordoma. *Skull Base.* 2009;19(3):219-24.
41. Schulz-Ertner D, Karger CP, Feuerhake A, Nikoghosyan A, Combs SE, Jakel O, et al. Effectiveness of carbon ion radiotherapy in the treatment of skull-base chordomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(2):449-57.
42. Mizoe JE. Review of carbon ion radiotherapy for skull base tumors (especially chordomas). *Rep Pract Oncol Radiother.* 2016;21(4):356-60.
43. Nikoghosyan AV, Rauch G, Munter MW, Jensen AD, Combs SE, Kieser M, et al. Randomised trial of proton vs. carbon ion radiation therapy in patients with low and intermediate grade chondrosarcoma of the skull base, clinical phase III study. *BMC Cancer.* 2010;10(1):606.
44. Combs SE, Baumert BG, Bendszus M, Bozzao A, Brada M, Fariselli L, et al. ESTRO ACROP guideline for target volume delineation of skull base tumors. *Radiother Oncol.* 2021;156:80-94.
45. Mayo C, Yorke E, Merchant TE. Radiation associated brainstem injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S36-41.
46. Mayo C, Martel MK, Marks LB, Flickinger J, Nam J, Kirkpatrick J. Radiation dose-volume effects of optic nerves and chiasm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S28-35.
47. Bhandare N, Jackson A, Eisbruch A, Pan CC, Flickinger JC, Antonelli P, et al. Radiation therapy and hearing loss. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S50-7.
48. Lawrence YR, Li XA, el Naqa I, Hahn CA, Marks LB, Merchant TE, et al. Radiation dose-volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S20-7.
49. Fossati P, Vavassori A, Deantonio L, Ferrara E, Krengli M, Orecchia R. Review of photon and proton radiotherapy for skull base tumours. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2016;21(4):336-55.
50. Lambrecht M, Eekers DBP, Alapetite C, Burnet NG, Calugaru V, Coremans IEM, et al. Radiation dose constraints for organs at risk in neuro-oncology; the European Particle Therapy Network consensus. *Radiother Oncol.* 2018;128(1):26-36.

51. Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss TE. Radiation dose-volume effects in the spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 Suppl):S42-9.
52. Forander P, Bartek J, Jr., Fagerlund M, Benmaklouf H, Dodoo E, Shamikh A, et al. Multidisciplinary management of clival chordomas; long-term clinical outcome in a single-institution consecutive series. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017;159(10):1857-68.
53. Martin JJ, Niranjana A, Kondziolka D, Flickinger JC, Lozanne KA, Lunsford LD. Radiosurgery for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *J Neurosurg*. 2007;107(4):758-64.
54. Vasudevan HN, Raleigh DR, Johnson J, Garsa AA, Theodosopoulos PV, Aghi MK, et al. Management of Chordoma and Chondrosarcoma with Fractionated Stereotactic Radiotherapy. *Front Surg*. 2017;4:35.
55. Fagundes MA, Hug EB, Liebsch NJ, Daly W, Efid J, Munzenrider JE. Radiation therapy for chordomas of the base of skull and cervical spine: patterns of failure and outcome after relapse. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;33(3):579-84.
56. Catton C, O'Sullivan B, Bell R, Laperriere N, Cummings B, Fornasier V, et al. Chordoma: long-term follow-up after radical photon irradiation. *Radiother Oncol*. 1996;41(1):67-72.
57. Magrini SM, Papi MG, Marletta F, Tomaselli S, Cellai E, Mungai V, et al. Chordoma-natural history, treatment and prognosis. The Florence Radiotherapy Department experience (1956-1990) and a critical review of the literature. *Acta Oncol*. 1992;31(8):847-51.
58. Bugoci DM, Girvigian MR, Chen JC, Miller MM, Rahimian J. Photon-based fractionated stereotactic radiotherapy for postoperative treatment of skull base chordomas. *Am J Clin Oncol*. 2013;36(4):404-10.
59. Debus J, Schulz-Ertner D, Schad L, Essig M, Rhein B, Thillmann CO, et al. Stereotactic fractionated radiotherapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47(3):591-6.
60. Zorlu F, Gurkaynak M, Yildiz F, Oge K, Atahan IL. Conventional external radiotherapy in the management of clivus chordomas with overt residual disease. *Neurol Sci*. 2000;21(4):203-7.
61. Choy W, Terterov S, Ung N, Kaprealian T, Trang A, DeSalles A, et al. Adjuvant Stereotactic Radiosurgery and Radiation Therapy for the Treatment of Intracranial Chordomas. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2016;77(1):38-46.
62. Kim JH, Jung HH, Chang JH, Chang JW, Park YG, Chang WS. Gamma Knife surgery for intracranial chordoma and chondrosarcoma: radiosurgical perspectives and treatment

- outcomes. *J Neurosurg.* 2014;121 Suppl:188-97.
63. Koga T, Shin M, Saito N. Treatment with high marginal dose is mandatory to achieve long-term control of skull base chordomas and chondrosarcomas by means of stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol.* 2010;98(2):233-8.
64. Tzortzidis F, Elahi F, Wright D, Natarajan SK, Sekhar LN. Patient outcome at long-term follow-up after aggressive microsurgical resection of cranial base chordomas. *Neurosurgery.* 2006;59(2):230-7; discussion -7.
65. Noel G, Habrand JL, Mammar H, Pontvert D, Haie-Meder C, Hasboun D, et al. Combination of photon and proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: the Centre de Protontherapie D'Orsay experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(2):392-8.
66. Igaki H, Tokuyue K, Okumura T, Sugahara S, Kagei K, Hata M, et al. Clinical results of proton beam therapy for skull base chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(4):1120-6.
67. Koto M, Ikawa H, Kaneko T, Hagiwara Y, Hayashi K, Tsuji H. Long-term outcomes of skull base chordoma treated with high-dose carbon-ion radiotherapy. *Head Neck.* 2020;42(9):2607-13.
68. Schulz-Ertner D, Haberer T, Jakel O, Thilmann C, Kramer M, Enghardt W, et al. Radiotherapy for chordomas and low-grade chondrosarcomas of the skull base with carbon ions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53(1):36-42.
69. Mattke M, Vogt K, Bougatf N, Welzel T, Oelmann-Avendano J, Hauswald H, et al. High control rates of proton- and carbon-ion-beam treatment with intensity-modulated active raster scanning in 101 patients with skull base chondrosarcoma at the Heidelberg Ion Beam Therapy Center. *Cancer.* 2018;124(9):2036-44.
70. Debus J, Hug EB, Liebsch NJ, O'Farrel D, Finkelstein D, Efrid J, et al. Brainstem tolerance to conformal radiotherapy of skull base tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;39(5):967-75.
71. Santoni R, Liebsch N, Finkelstein DM, Hug E, Hanssens P, Goitein M, et al. Temporal lobe (TL) damage following surgery and high-dose photon and proton irradiation in 96 patients affected by chordomas and chondrosarcomas of the base of the skull. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;41(1):59-68.
72. Kitpanit S, Lee A, Pitter KL, Fan D, Chow JCH, Neal B, et al. Temporal Lobe Necrosis in Head and Neck Cancer Patients after Proton Therapy to the Skull Base. *Int J Part Ther.*

- 2020;6(4):17-28.
73. McDonald MW, Linton OR, Calley CS. Dose-volume relationships associated with temporal lobe radiation necrosis after skull base proton beam therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91(2):261-7.
  74. Kyriakakis N, Lynch J, Orme SM, Gerrard G, Hatfield P, Loughrey C, et al. Pituitary dysfunction following cranial radiotherapy for adult-onset nonpituitary brain tumours. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;84(3):372-9.
  75. Pai HH, Thornton A, Katznelson L, Finkelstein DM, Adams JA, Fullerton BC, et al. Hypothalamic/pituitary function following high-dose conformal radiotherapy to the base of skull: demonstration of a dose-effect relationship using dose-volume histogram analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49(4):1079-92.
  76. Chen MS, Lin FJ, Huang MJ, Wang PW, Tang S, Leung WM, et al. Prospective hormone study of hypothalamic-pituitary function in patients with nasopharyngeal carcinoma after high dose irradiation. *Jpn J Clin Oncol.* 1989;19(3):265-70.
  77. Clayton PE, Shalet SM. Dose dependency of time of onset of radiation-induced growth hormone deficiency. *J Pediatr.* 1991;118(2):226-8.
  78. Han P, Wang X, Liang F, Liu Y, Qiu X, Xu Y, et al. Osteoradionecrosis of the Skull Base in Nasopharyngeal Carcinoma: Incidence and Risk Factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;102(3):552-5.
  79. Huang XM, Zheng YQ, Zhang XM, Mai HQ, Zeng L, Liu X, et al. Diagnosis and management of skull base osteoradionecrosis after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Laryngoscope.* 2006;116(9):1626-31.
  80. Chow JCH, Cheung KM, Au KH, Zee BCY, Lee J, Ngan RKC, et al. Radiation-induced hypoglossal nerve palsy after definitive radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: Clinical predictors and dose-toxicity relationship. *Radiother Oncol.* 2019;138:93-8.
  81. Wang L, Tian K, Wang K, Ma J, Ru X, Du J, et al. Factors for tumor progression in patients with skull base chordoma. *Cancer Med.* 2016;5(9):2368-77.
  82. McDonald MW, Linton OR, Shah MV. Proton therapy for reirradiation of progressive or recurrent chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87(5):1107-14.
  83. Chugh R, Dunn R, Zalupski MM, Biermann JS, Sondak VK, Mace JR, et al. Phase II study of 9-nitro-camptothecin in patients with advanced chordoma or soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3597-604.

84. Stacchiotti S, Longhi A, Ferraresi V, Grignani G, Comandone A, Stupp R, et al. Phase II study of imatinib in advanced chordoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(9):914-20.
85. Schuetze SM, Bolejack V, Choy E, Ganjoo KN, Staddon AP, Chow WA, et al. Phase 2 study of dasatinib in patients with alveolar soft part sarcoma, chondrosarcoma, chordoma, epithelioid sarcoma, or solitary fibrous tumor. *Cancer.* 2017;123(1):90-7.
86. George S, Merriam P, Maki RG, Van den Abbeele AD, Yap JT, Akhurst T, et al. Multicenter phase II trial of sunitinib in the treatment of nongastrointestinal stromal tumor sarcomas. *J Clin Oncol.* 2009;27(19):3154-60.