

# การฉายรังสีร่วมพิภักัด ในผู้ป่วยมะเร็งระยะแพร่กระจายไปปอด

## Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in Lung metastases

พญ.ศนิดา กานตันฤณีนิมิต

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา

ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

- I. บทนำและผลการรักษาด้วยการผ่าตัด
- II. บทบาทและผลการรักษาของการฉายรังสีร่วมพิภักัดในผู้ป่วยมะเร็งระยะแพร่กระจายกลุ่มต่างๆ
  1. Oligometastatic lung cancer (OLC)
  2. Oligometastatic NSCLC
  3. Oligoprogression NSCLC on targeted therapy
- III. เทคนิคการให้รังสีร่วมพิภักัด
- IV. ผลข้างเคียงจากการฉายรังสีร่วมพิภักัดในปอด

### I. บทนำและผลการรักษาด้วยการผ่าตัด

การแพร่กระจายของโรคมะเร็ง (metastatic disease) ไปยังอวัยวะต่างๆ ที่พบบ่อย ได้แก่ กระดูก ตับและปอด ส่วนมากเชื่อว่าโรคในระยะแพร่กระจายนี้ไม่มีโอกาสหายขาดและเป้าหมายของ การใช้รังสีรักษาเป็นเพียงการประคับประคองและบรรเทาอาการเฉพาะที่จากตัวโรค อย่างไรก็ตามในปี คศ. 1995 มีการเสนอแนวคิดเกี่ยวกับระยะเริ่มต้นของการแพร่กระจายซึ่งจะพบการแพร่กระจายใน ปริมาณเล็กน้อย (oligometastasis) <sup>[1]</sup> โดยระยะนี้เป็นระยะที่อยู่กึ่งกลาง (intermediate stage) ระหว่างระยะแพร่กระจายอย่างมาก (widely spread metastasis) และระยะเฉพาะที่ (localized disease) โดยจะไม่ลุกลามต่อและมีโอกาสหายขาดได้ ซึ่งปัจจุบันการรักษาด้วยการใช้ยา (systemic therapy) มีการพัฒนาประสิทธิภาพที่ดีมากขึ้นในหลายโรค เช่น ในมะเร็งเต้านม มะเร็งปอด หรือมะเร็งลำไส้ ในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายเพียงเล็กน้อย หากได้รับการรักษาเฉพาะที่ด้วย การผ่าตัดหรือฉายรังสีร่วมด้วยนั้นจะมีโอกาสเพิ่มอัตราการรอดชีวิต โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการดำเนิน โรคอย่างช้าๆได้ ดังมีตัวอย่างในมะเร็งลำไส้ที่มักจะได้รับ การผ่าตัดจุดแพร่กระจาย เช่นปอด

หรือ ตับ (metastasectomy) ภายหลังจากที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

ปอดเป็นอวัยวะที่พบการแพร่กระจายได้เป็นอันดับต้นๆ รองจากกระดูกและตับ โดยพบได้ประมาณ 30-55% ในผู้ป่วยมะเร็งทั้งหมด ในปี 1997 เริ่มมีการศึกษาเกี่ยวกับการผ่าตัดจุดแพร่กระจายในปอด (lung metastasectomy) ในฐานะข้อมูลร่วมระหว่างประเทศ ในยุโรป,อเมริกา และแคนาดา<sup>[2]</sup> (The International Registry of Lung metastases) ซึ่งรวบรวมผู้ป่วยจำนวน 5206 คนที่ได้รับการผ่าตัดปอดจากการแพร่กระจาย (lung metastasectomy) ของมะเร็งชนิดต่างๆ พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5ปีเฉลี่ยเท่ากับ 36% และระยะเวลาการรอดชีวิตเฉลี่ยคือ 35 เดือน มี 3 ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิต ได้แก่ การผ่าตัด (resectability) , จำนวนการแพร่กระจาย (number of metastases) และระยะเวลาการปลอดโรค (disease free interval, DFI ซึ่งนับจากวันแรกที่ได้รับ การวินิจฉัยโรค จนกระทั่งตรวจพบ การกระจายที่ปอด) สามารถแบ่งผลการรักษาด้วยการผ่าตัดตามปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยออกได้เป็น 4 กลุ่มตามตารางที่1

ตารางที่ 1 แสดงการแบ่งกลุ่มผู้ป่วย oligometastatic lung cancer ตามระยะเวลารอดชีวิต ภายหลังจากการรักษาด้วยการผ่าตัด (lung metastasectomy)

กลุ่ม	ปัจจัยเสี่ยง	Median survival (mo.)
1	Resectable, No risk factor (DFI $\geq$ 36 months and Single metastasis)	61
2	Resectable, One risk factor (DFI < 36 months or multiple metastases)	34
3	Resectable, Two risk factor	24
4	Unresectable	14

จากผลการศึกษาดังกล่าวข้างต้นพบว่า การผ่าตัดมีประโยชน์และเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยระยะแพร่กระจายบางกลุ่ม โดยเฉพาะกลุ่มที่มีการแพร่กระจายเพียงจุดเดียว (single lesion) ที่สามารถผ่าตัดออกได้หมด (complete resection) และมีระยะเวลาการปลอดโรคที่ยาวนาน (extended DFI  $\geq$  36 เดือน) จะให้ผลการรักษาที่ดีที่สุด ในระยะต่อมามีผลการศึกษามาจากประเทศอิตาลี ซึ่งสนับสนุนการศึกษาของ International Registry of Lung metastases<sup>[3]</sup> รวบรวมข้อมูลผู้ป่วย จำนวน 575 คนที่ได้รับการผ่าตัดการแพร่กระจายที่ปอดทั้งหมด 708 จุด 85% ของผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดออกได้หมด 32% ของผู้ป่วยมีการแพร่กระจายเพียงจุดเดียว และมีระยะปลอดโรคโดยเฉลี่ย 46 เดือน พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีเท่ากับ 46%

เกณฑ์การเลือกผู้ป่วยเพื่อเข้ารับการผ่าตัดจุดแพร่กระจายที่ปอด<sup>[4, 5]</sup> (lung metastasectomy) มีดังนี้

1. ผู้ป่วยมีสภาพร่างกายที่ดี (good performance status)
2. มะเร็งปฐมภูมิไม่กำเริบหรือสามารถควบคุมได้ (control of primary tumor)
3. ไม่มีการแพร่กระจายอื่นภายนอกปอด (no extra-pulmonary metastases)
4. สามารถผ่าตัดจุดแพร่กระจายออกได้หมดโดยยังมีการทำงานที่เพียงพอของปอดส่วนที่เหลือ (possibility of complete resection and adequate respiratory function)

อย่างไรก็ตามมากกว่า 75% ของผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายที่ปอด มักจะมีการแพร่กระจาย ภายนอกช่องปอดร่วมด้วย มีเพียง 15-25% ของผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายเฉพาะใน

ปอดและมี โอกาสได้รับประโยชน์สูงสุดจากการผ่าตัด<sup>[4]</sup> จึงแนะนำให้มีการตรวจเพิ่มเติมด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ของปอดและช่องท้อง และในบางรายอาจพิจารณาทำ PET/CT หรือ ตรวจสมองด้วยเอกซเรย์ คอมพิวเตอร์หรือคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าร่วมด้วยเพื่อประเมินการกระจายของโรคในบริเวณอื่น

การใช้รังสีร่วมพิภัก (Stereotactic ablative radiotherapy, SABR หรือ Stereotactic body radiotherapy, SBRT) เป็นเทคนิคการฉายรังสีที่ได้ผลดีและมีผลข้างเคียงต่ำซึ่งถือเป็นการรักษา มาตรฐานหนึ่งในมะเร็งปอดระยะเริ่มต้น (T1-2N0) โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ เนื่องจาก มีความเสี่ยงสูงจากการผ่าตัด และระยะต่อมาได้นำมาใช้รักษาโรคจากการแพร่กระจายที่ปอด ซึ่งมักมีขนาดเล็ก จึงนับเป็นอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วย

## II. ข้อบ่งชี้ของการฉายรังสีร่วมพิภักในผู้ป่วยมะเร็งระยะแพร่กระจายที่ปอด โดยสามารถแบ่งกลุ่มการนำมาใช้ได้ดังนี้

1. Oligometastatic lung cancer (OLC)
2. Oligometastatic NSCLC
3. Oligoprogression NSCLC on Targeted therapy

### 1. Oligometastatic lung cancer (OLC)

คือตำแหน่งแพร่กระจายที่ปอดนั้นมาจากมะเร็งชนิดต่างๆ แม้ว่าในปัจจุบันยังไม่มี คำนิยามจำนวนของการแพร่กระจายในปริมาณเล็กน้อย (oligometastases) แต่งานศึกษาส่วนใหญ่ มักจะใช้ตำแหน่งการแพร่กระจายไม่เกิน 5 ตำแหน่ง (หรือไม่เกิน 3 ตำแหน่งกรณีที่มีมะเร็งปฐมภูมิ เป็นมะเร็งปอด)

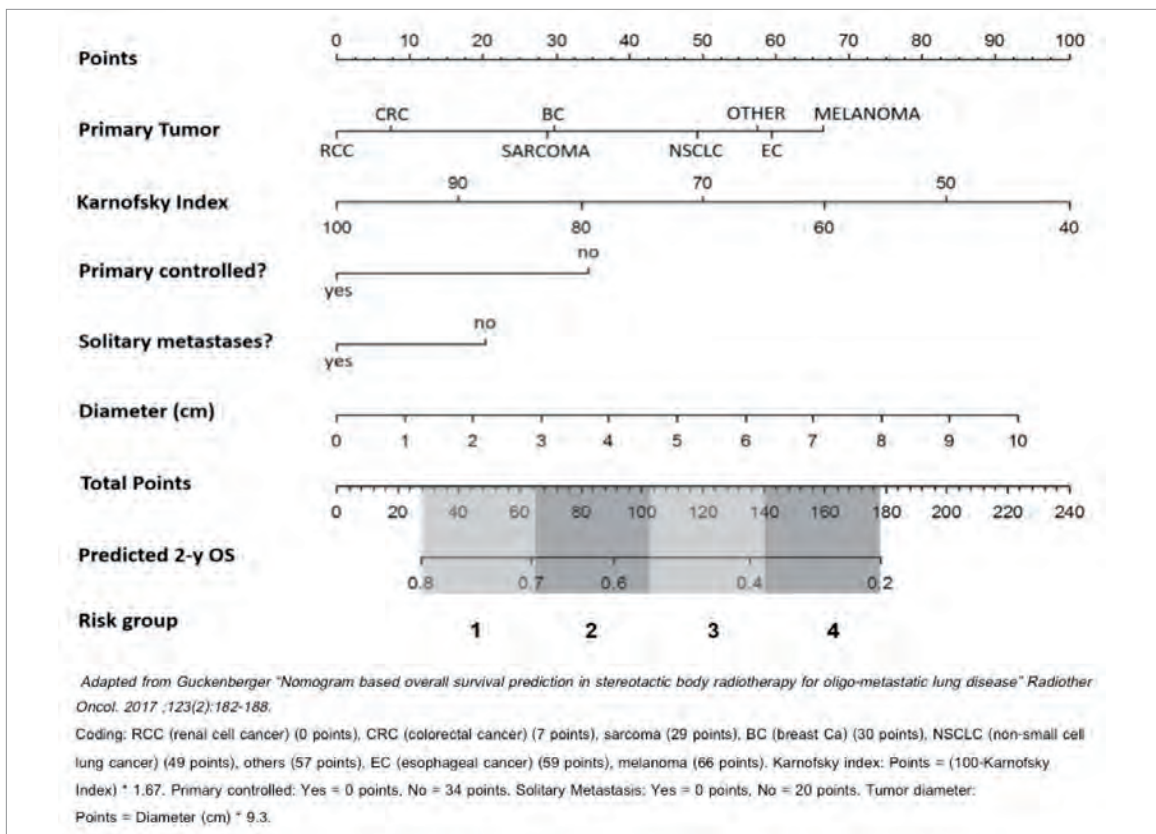
**ตารางที่ 2** แสดงผลการรักษาผู้ป่วย Oligometastatic lung cancer ด้วยการใช้ SBRT

References	No. of patients	No. of targets	Radiation dose	Median F/U	Outcomes
Fractionated/Single fraction SBRT					
Onimaru <sup>[9]</sup>	20	32	48Gy/8F 60Gy/8F	18	48% 2y-OS, 70% 3y-LC for 48 Gy 100% 3y-LC for 60 Gy
Wulf <sup>[12]</sup>	41	51	30Gy/3F 36Gy/3F 26Gy/1F	13	33% 2y-OS 80% 1y-LC
Yoon <sup>[13]</sup>	53	80	30Gy/3F 40Gy/4F 48Gy/4F	14	51% 2y-OS 70% LC for 30Gy 77% LC for 40Gy 100%LC for 48Gy
Okunieff <sup>[8]</sup>	50	125	50Gy/10F 48Gy/6F 57Gy/3F	18.7	50% 2y-OS 91% LC
Norihisa <sup>[7]</sup>	34	43	48Gy/4F 60Gy/5F	27	84% 2y-OS 90% LC
Brown <sup>[6]</sup>	35	69	5Gy/1F 60Gy/4F	18	73% 2y-OS 77% LC
Rusthoven <sup>[11]</sup>	38	63	60Gy/3F	15.4	39% 2y-OS 96% LC
Ricardi <sup>[10]</sup>	61	77	45Gy/3F 26Gy/1F	20.4	67% 2y-OS 89% LC
Rieber <sup>[14]</sup>	700	n/a	Various schemes Median 37.5Gy/3F (3-33Gy for 1-13F)	14.3	54% 2y-OS 81% LC
Single Fraction SBRT only					
Hof <sup>[16]</sup>	61	71	12-30Gy at isocenter	14	65% 2y-OS
Filippi <sup>[15]</sup>	67	90	26Gy at 80%	24	70.5% 2y-OS 88.1% 2y-LC

โดยผลการรักษาด้วยเทคนิค SBRT นี้ สามารถให้การควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 2 ปี ได้ 70-95%<sup>[6-14]</sup> สรุปริมาณรังสีที่ใช้ในแต่ละการศึกษาได้ตามตารางที่ 2 แม้ว่าปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำชัดเจนถึงปริมาณรังสีที่ควรใช้ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ การศึกษาส่วนใหญ่จะใช้รังสี ปริมาณสูงจำนวน 3-10 ครั้ง ซึ่งเป็นปริมาณรังสีที่ใกล้เคียงหรือต่ำกว่าเล็กน้อยเมื่อเทียบกับที่ใช้ในการรักษามะเร็งปอดระยะเริ่มต้น อย่างไรก็ตามมีรายงานผลการศึกษาของการฉายรังสีด้วย เทคนิคนี้โดยใช้ปริมาณรังสี

สูงมากเพียง 1 ครั้ง<sup>[15, 16]</sup> (single fraction, Stereotactic radiosurgery, SRS) ว่าให้ผลไม่ต่างกันเมื่อก่อนมะเร็งมีขนาดเล็ก อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าวยังมี จำนวนน้อยและยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติม

จากตารางที่ 2 การศึกษาส่วนมากจะรวมมะเร็งปอดชนิดหลายชนิดด้วยกันโดยชนิดที่ พบมากที่สุดคือมะเร็งลำไส้และมะเร็งปอด อัตราการรอดชีวิตที่ 2ปีเท่ากับ 30-80% ซึ่งมีความแตกต่างค่อนข้างมากในแต่ละการศึกษา ทั้งนี้เนื่องจากมีหลายปัจจัยที่ส่งผลต่อพยากรณ์โรค ในผู้ป่วยกลุ่มนี้



ภาพที่ 1 nomogram การพยากรณ์อัตราการรอดชีวิตการรักษา oligometastatic lung cancer ด้วย SBRT

ปัจจัยที่มีผลต่อการพิจารณาเลือกผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายที่ปอด เพื่อเข้ารับการรักษาด้วยเทคนิค SBRT มีดังต่อไปนี้

1. สภาพร่างกายของผู้ป่วย (performance status)
2. จำนวนของการแพร่กระจาย (single vs multiple)
3. ระยะเวลาปลอดโรค (Disease free interval)
4. ชนิดของมะเร็งต้นกำเนิด (Breast vs Non-breast cancer)
5. ขนาดของจุดการแพร่กระจาย (Tumor volume)

มีหลายการศึกษาถึงปัจจัยที่มีผลต่อพยากรณ์โรคในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายปริมาณจำกัด เช่น การศึกษาวิเคราะห์แบบไปข้างหน้าของ Milano ในปี 2008<sup>[17, 18]</sup> ในผู้ป่วย 121 คนที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งชนิดต่างๆไม่เกิน 5 ตำแหน่ง ที่ได้รับการฉายรังสีด้วยเทคนิค SBRT เพื่อหวังผลหายขาด ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับปริมาณรังสี 50Gy/10F (หรือ SRS สำหรับการแพร่กระจาย ในสมอง) พบว่าชนิดของมะเร็งปฐมภูมิที่เป็น

มะเร็งเต้านมและการมีระยะเวลาปลอดโรคที่ยาวนาน จะมีผลการรักษาที่ดีกว่า โดยอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปีของทั้งกลุ่มเท่ากับ 50% อัตราการควบคุมโรค เฉพาะตำแหน่งที่ฉายรังสีเท่ากับ 67% และพบว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมีผลการรักษาที่ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ใช่ มะเร็งเต้านม โดยมีอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปีเท่ากับ 74% อัตราการควบคุมโรคเฉพาะตำแหน่งที่ ฉายรังสีเท่ากับ 87% และอัตราการปลอดโรคจากการกระจายที่ 52% สำหรับในกลุ่มที่ไม่ใช่มะเร็งเต้านมจะมีอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปีเท่ากับ 39% อัตราการควบคุมโรคเฉพาะตำแหน่งที่ฉายรังสีเท่ากับ 74% และอัตราการปลอดโรคจากการกระจายที่ 28% การศึกษาของ Norihisa<sup>[7]</sup> พบว่า การมีระยะเวลาปลอดโรคที่นานเกิน 3 ปี (นับตั้งแต่พบมะเร็งต้นกำเนิดจนถึงเวลาที่รับการฉายรังสี) จะมีผลการรักษาและอัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่า เช่นเดียวกับการศึกษาของ Filippi<sup>[15]</sup> พบว่าการ มีระยะเวลาปลอดโรคที่นานเกิน 2 ปี จะมีอัตราการรอดชีวิตจากมะเร็ง (cancer-specific survival) ที่ดีกว่า นอกจากนี้การศึกษาของ Ricardi<sup>[10]</sup> พบว่าขนาดของก้อนมะเร็งที่แพร่กระจายมีผลต่ออัตราการ

รอดชีวิต โดยมะเร็งที่มีขนาดเล็กกว่า 3.3 ซีซี จะได้ผลการรักษาที่ดีกว่า

การศึกษาล่าสุดของ Rieber<sup>[14, 19]</sup> ซึ่งเป็นฐานข้อมูลที่มีขนาดใหญ่ของกลุ่มเยอร์มันและสวีเดนแลนดรวบรวมนผู้ป่วยจำนวน 700 คนที่ได้รับการฉายรังสี SBRT ที่จุดแพร่กระจายที่ปอด เนื่องจากไม่เหมาะสมหรือปฏิเสธการผ่าตัด พบว่าอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 2 ปีเท่ากับ 81% และอัตราการรอดชีวิตเท่ากับ 54% โดยมีการวิเคราะห์ถึงปัจจัยต่าง ๆ ที่ส่งผลต่อการรักษา พบว่า สภาพร่างกายของผู้ป่วย, ขนาดของจุดแพร่กระจาย (maximum metastasis diameter), ชนิดของมะเร็งต้นกำเนิด, จำนวนของการแพร่กระจายและระยะเวลาปลอดโรค (นับตั้งแต่พบมะเร็งต้นกำเนิดจนกระทั่งเข้ารับการฉายรังสี SBRT) ปัจจัยเหล่านี้มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตทั้งสิ้น และได้มีการเสนอโมเดลการพยากรณ์อัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งระยะที่ 4 ที่มีการกระจายที่ปอดกลุ่มนี้ตามภาพที่ 1

ในแง่ของอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่นั้น การศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะที่ 1 พบว่าถ้าใช้ปริมาณรังสีสมมูล (biological equivalent dose, BED) มากกว่า 100 เกรย์ จะเพิ่มโอกาสการควบคุมโรคเฉพาะที่ได้มากขึ้น<sup>[20, 21]</sup> เช่นเดียวกับการศึกษาของ Rieber<sup>[14]</sup> ในกลุ่มผู้ป่วยระยะแพร่กระจายที่ปอด พบว่าปริมาณรังสีสมมูล, ปริมาณรังสีที่ใช้ต่อครั้ง (single fraction dose) และสภาพร่างกายผู้ป่วยเป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่ออัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ โดยอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 2 ปีเท่ากับ 87.6% ในกลุ่มที่ได้รับปริมาณรังสีสมมูลมากกว่า 100 เกรย์เทียบกับ 77.9% ในกลุ่มที่ได้รับน้อยกว่า 100 เกรย์ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Guckenberger<sup>[22]</sup> ในผู้ป่วยที่ได้รับ SBRT ที่ปอดจำนวน 796 คน ในจำนวนนี้ 399 คนเป็นผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะที่ 1 และ 397 คนเป็นผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายที่ปอดรวม 525 ตำแหน่ง พบว่าโอกาสการควบคุมโรคเฉพาะที่และการตอบสนองของทั้งสองกลุ่มต่อปริมาณรังสีที่เพิ่มขึ้นนั้น (dose response relationship) ไม่แตกต่างกัน โดยไม่ขึ้นกับชนิดของมะเร็งปฐมภูมิ

เกณฑ์การพิจารณาเลือกผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายที่ปอดเพื่อรับการฉายรังสีด้วยเทคนิคนี้ มีดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยมีสภาพร่างกายที่ดี (good performance status)
2. มะเร็งปฐมภูมิไม่มีการกำเริบหรือสามารถควบคุมได้

3. การแพร่กระจายมีจำนวนน้อยไม่เกิน 5 ตำแหน่งหรือไม่เกิน 3 ตำแหน่งที่พบพร้อมกันภายในปอด
4. ขนาดของก้อนมะเร็งในปอดไม่เกิน 5 ซม.

อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาขนาดใหญ่เพื่อเปรียบเทียบระหว่างการให้ SBRT และการผ่าตัด (metastasectomy) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายที่ปอด มีเพียงการศึกษาย้อนหลังของ Widder<sup>[23]</sup> ในผู้ป่วย 110 คน โดยเลือกใช้ SBRT กรณีที่ผู้ป่วยไม่เหมาะสมต่อการผ่าตัด ผู้ป่วยที่ได้รับผ่าตัด 68 คน ส่วนใหญ่จะเป็นมะเร็งลำไส้ (57%) รองลงมาคือมะเร็งของเนื้อเยื่ออ่อน (27%) ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีด้วยเทคนิค SBRT ทั้งหมด 42 คน ส่วนใหญ่เป็นมะเร็งลำไส้ (74%) และมะเร็งปอด (14%) ระยะเวลาตรวจติดตามเฉลี่ย 43 เดือนพบว่า อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีเท่ากับ 41% ในกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดและ 49% ในกลุ่มที่ได้รับ SBRT ซึ่งไม่แตกต่างกัน ระหว่างสองกลุ่ม อย่างไรก็ตามเนื่องจากการศึกษาย้อนหลังในกลุ่มผู้ป่วยขนาดเล็กจึงยังถือว่าการผ่าตัด (metastasectomy) เป็นการรักษาลักษณะที่ผู้ป่วยเหมาะสมต่อการผ่าตัด

ปัจจุบันมีการศึกษาวิจัยหลายชิ้นเกี่ยวกับการใช้เทคนิค SBRT และการผ่าตัด metastasectomy ในผู้ป่วยมะเร็งระยะแพร่กระจายแบบจำกัดซึ่งยังอยู่ระหว่างดำเนินการ ตัวอย่างเช่น PulMiCC<sup>[24]</sup> เป็นงานวิจัยเปรียบเทียบแบบสุ่มในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ที่มีการแพร่กระจายที่ปอดเพื่อ เปรียบเทียบระหว่างการผ่าตัดจุดที่ปอดและการเฝ้าระวัง หรือ SABR-COMET<sup>[25]</sup> เป็นงานวิจัย เปรียบเทียบระยะที่ 2 เพื่อศึกษาการใช้ SBRT ในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งชนิดต่างๆ ไปยัง อวัยวะต่างๆไม่เกิน 3 ตำแหน่ง เปรียบเทียบกับการรักษาแบบปกติ หรือ NRG-BR001<sup>[26]</sup> เป็นงานวิจัย การใช้ SBRT ในมะเร็งเต้านม, มะเร็งปอดและมะเร็งต่อมลูกหมากที่มีการแพร่กระจายไม่เกิน 4 ตำแหน่ง หรือ SAFRON<sup>[27]</sup> เป็นงานวิจัยเพื่อเปรียบเทียบปริมาณรังสีที่เหมาะสม (48 Gy/4F vs 28Gy/1F) ในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายที่ปอดไม่เกิน 3 ตำแหน่ง หรือ NCT01185639<sup>[28]</sup> เป็นงานวิจัยการใช้ SBRT ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC ที่มีการแพร่กระจายไม่เกิน 5 ตำแหน่ง เช่นเดียวกับ NCT01725165<sup>[29]</sup> ซึ่งศึกษาในมะเร็งปอดชนิด NSCLC ที่มีการแพร่กระจายไม่เกิน 3 ตำแหน่ง

## 2. Oligometastatic NSCLC

การรักษามะเร็งปอดชนิด NSCLC ในระยะเริ่มต้น (T1-2N0) ไม่ว่าจะด้วยวิธีการผ่าตัดหรือ การฉายรังสีด้วยเทคนิค SBRT นั้นได้ผลดี มีโอกาสรอดชีวิตที่ 5 ปีมากกว่า 70%<sup>[30-32]</sup>



โดยผลการรักษา ของโรคในระยะที่ลุกลามมากขึ้น เช่น ระยะที่ 3 แม้จะใช้การรักษาหลายวิธีร่วมกัน ไม่ว่าจะเป็น เคมีบำบัด ฉายรังสีหรือผ่าตัด โอกาสรอดชีวิตที่ 2 ปีที่ 30-50%<sup>[33, 34]</sup> ในขณะที่โรคในระยะที่ 4 หรือระยะที่มีการแพร่กระจายนั้นส่วนมากมักถือว่าไม่มีโอกาสหายขาด ซึ่งจะมีระยะเวลารอดชีวิตเฉลี่ยที่ 13-14 เดือน<sup>[35, 36]</sup> แต่พบว่ามีบางกลุ่มของโรคมะเร็งปอดในระยะที่ 4 ซึ่งมีการแพร่กระจายแบบจำกัด มีโอกาสปลอดโรคได้นานหรือมีโอกาสหายขาด<sup>[37]</sup>

บทบาทหนึ่งของการฉายรังสีร่วมพิภักในผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะที่ 4 มีเป้าหมายเพื่อกำจัด จุดแพร่กระจายเหล่านั้น (ablative radiation) โดยเฉพาะในรายที่มีการแพร่กระจายไม่มาก (oligometastases NSCLC) ซึ่งนับเป็นทางเลือกหนึ่ง นอกเหนือจากการผ่าตัด อวัยวะที่พบการแพร่กระจายได้บ่อย ได้แก่ สมอง, ปอดและต่อมหมวกไต ซึ่งตารางที่ 3 ได้รวบรวมตัวอย่างการศึกษาของการใช้รังสีร่วมพิภักในผู้ป่วยกลุ่มนี้

**ตารางที่ 3** แสดงผลการรักษาผู้ป่วย oligometastatic NSCLC ซึ่งส่วนใหญ่มีการใช้ SBRT หรือ SRS ร่วมด้วย

Study	Pa-tients No.	Eligibility	Study design	Site of metastases	Therapy	Median F/U (mo)	Median PFS (mo)	Median OS (mo)	Other Therapy (%)
De Ruyscher <sup>[38]</sup>	39	stageIV< 5 metastases	PhaseII-single arm	brain, bone, adrenal	SRS/ SBRT/ Surgery	27.7	12.1	13.5	92% chemoradiation to primary lung
Collen <sup>[39]</sup>	26	stageIV< 5 metastases	PhaseII-single arm	lung, brain, bone, adrenal, liver, node	SBRT	16.4	11.2	23	65% induction chemotherapy
Flannery <sup>[40]</sup>	42	Synchronous solitary brain metastasis	Retrospective	Solitary brain	SRS	64.5	n/a	18	62% Local thoracic therapy
De Rose <sup>[41]</sup>	60	Synchronous or Metachronous lung metastases with controlled primary tumor	Retrospective	Lung	SBRT	28	32.2	32.1	49% chemotherapy
Holy <sup>[42]</sup>	13	Synchronous or Metachronous adrenal metastases	Retrospective	Adrenal glands	SBRT	12	12	23	n/a
Tanvetyanon <sup>[43]</sup>	114	Synchronous or Metachronous adrenal metastases	Retrospective: pool analysis	Adrenal glands	Adrenalectomy			31 vs 12 (meta-chro-mous vs synchronous, p=0.02 )	
Gomez <sup>[44]</sup>	49	Synchronous metastases maximum of 3 without progression after 1st line systemic therapy	Randomized phase II	lung, brain, bone, adrenal, liver, node	Local consolidative therapy (LCT) to all metastatic sites vs No LCT	12.4	12 vs 4	n/a	Similar toxicities, No grade 4-5

มีงานวิจัยที่สนับสนุนทฤษฎีดังกล่าวในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะที่ 4 ที่มีการแพร่กระจาย แบบจำกัด De Ruyscher<sup>[38]</sup> ศึกษาวิเคราะห์แบบไปข้างหน้าในผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะที่ 4 จำนวน 39 คนที่มีการแพร่กระจายไม่เกิน 4 ตำแหน่ง ตำแหน่งของมะเร็งปอดปฐมภูมิรักษาด้วยการฉายรังสีและหรือร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด ในขณะที่จุดแพร่กระจายต่างๆ สามารถ รักษาโดยใช้การผ่าตัดหรือการฉายรังสีร่วมพิภักดี แม้ว่าผลการรักษาโดยเฉลี่ยผู้ป่วยมีระยะเวลารอดชีวิต 13-14 เดือน แต่มีผู้ป่วย 6 ราย (15%) มีการกลับเป็นซ้ำของโรครายหลังจาก 2 ปี อย่างไรก็ตามผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษานี้มีการแพร่กระจายที่สมองเพียงจุดเดียว (solitary brain metastasis) ซึ่งนับเป็นกลุ่มที่มีผลการรักษาที่ดีกว่ากลุ่มอื่น

Gomez<sup>[44]</sup> ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยมะเร็งปอดที่มีการแพร่กระจายไม่เกิน 3 ตำแหน่งและมีการตอบสนองต่อยาเคมีหรือยาพุ่งเป้าอย่างน้อย 3 เดือน โดยเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่มที่ให้และไม่ให้การรักษาเฉพาะที่ซึ่งใช้รังสีอาจร่วมกับเคมีบำบัดหรือ ผ่าตัดร่วมกัน เพื่อกำจัดจุดแพร่กระจายรวมถึงควบคุมมะเร็งปฐมภูมิ ภายหลังจากได้มีการวิเคราะห์ผู้ป่วย 49 คนแรก (interim analysis) จึงหยุดการศึกษาเนื่องจากพบว่าการให้การรักษาเฉพาะที่สามารถลดการกำเริบของโรคลงอย่างเห็นได้ชัด ซึ่งเป็นเป้าหมายหลักของการศึกษานี้ ระยะเวลาดูติดตามเฉลี่ย 12.4 เดือน กลุ่มที่ให้การรักษาเฉพาะที่ร่วมด้วยมีระยะเวลากำเริบของโรคเฉลี่ยที่ 11.9 เดือนเทียบกับ 3.9 เดือน (p=0.005) และไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง

เช่นเดียวกับ De Rose<sup>[41]</sup> ทำการศึกษาการฉายรังสีร่วมพิภักดี ในผู้ป่วยมะเร็งปอดจำนวน 60 รายที่สามารถควบคุมมะเร็งต้นกำเนิดและการกระจายภายนอกปอดได้ โดยมีการแพร่กระจายที่ปอดไม่เกิน 4 ตำแหน่ง พบว่าการให้รังสีร่วมพิภักดีมีอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี 74.6% อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ในบริเวณที่ฉายรังสีร่วมพิภักดีได้ 88.9% ระยะเวลา การ

กำเริบของโรคเฉลี่ยที่ 32 เดือน และระยะเวลารอดชีวิตเฉลี่ยที่ 32 เดือน

นอกจากนี้ตัวอย่างของการรักษาการแพร่กระจายที่ต่อมหมวกไตมีการศึกษาถึงการผ่าตัด ต่อมหมวกไตของ Tanvetyanon<sup>[43]</sup> ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปอดจำนวน 114 คนที่มีการ แพร่กระจายเฉพาะที่ต่อมหมวกไตเพียงจุดเดียว (solitary adrenal metastasis) พบว่าการผ่าตัดจะ ได้ผลดี ในรายที่ตรวจพบการแพร่กระจายในภายหลังจากการรักษา มะเร็งปอด (metachronous metastasis) โดยมีระยะเวลารอดชีวิตเฉลี่ย 31 เดือนซึ่งดีกว่ากลุ่มที่พบการแพร่กระจายพร้อมกับพบมะเร็งปอด ซึ่งจะมีระยะเวลารอดชีวิตเฉลี่ยที่ 12 เดือน โดยทั้งสองกลุ่มมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี 25% หรือการศึกษาของ Holy<sup>[42]</sup> ที่ใช้การฉายรังสีร่วมพิภักดี ที่ต่อมหมวกไต ในผู้ป่วยมะเร็งปอด 13 คน ปริมาณรังสี 20-40 เกรย์ใน 5 ครั้ง ควบคุมโรคเฉพาะที่ได้ 77% มีระยะเวลารอดชีวิตเฉลี่ย ที่ 23 เดือน และระยะเวลากำเริบของโรคที่ 12 เดือน

สำหรับการศึกษาการพยากรณ์โรคเพื่อช่วยในการแยกกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะแพร่กระจาย ได้มีการศึกษาแบบ meta-analysis ของ Ashworth<sup>[45]</sup> ในผู้ป่วยมะเร็งปอด NSCLC ระยะที่ 4 จำนวน 757 คนที่มีการแพร่กระจายไม่เกิน 5 ตำแหน่ง ได้รับการรักษาโดยอาจ ใช้การผ่าตัด (surgical metastasectomy) การฉายรังสีร่วมพิภักดีหรือรังสีร่วมกับเคมีบำบัดเพื่อหวังผล หายขาด พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี 29.4% ระยะเวลารอดชีวิตเฉลี่ยที่ 26 เดือนและระยะเวลากำเริบของโรคที่ 11 เดือน ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตได้แก่ เวลาที่พบการแพร่กระจายเทียบกับเมื่อพบมะเร็งต้นกำเนิด (synchronous vs metachronous metastases) , ระยะการลุกลามที่ต่อมน้ำเหลือง (N stage) และชนิดของมะเร็งปอด (Histology) ซึ่งสามารถแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามโอกาสรอดชีวิตได้เป็น 3 กลุ่มตามตารางที่ 4

**ตารางที่ 4** แสดงการแบ่งกลุ่มผู้ป่วย oligometastatic NSCLC ตามอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ภายหลังจากการรักษาด้วยการผ่าตัด (metastasectomy)

Risk group	Factors	5y-OS (%)
Low	Metachronous disease	48
Intermediate	Synchronous and N <sub>0</sub> disease	36
High	Synchronous and N <sub>1-2</sub> disease	14

เช่นกันพบว่า มี 3 ปัจจัยที่มีผลต่อการกำเริบของโรค (progression free survival) ได้แก่ 1. มะเร็งปอดต้นกำเนิดได้รับการผ่าตัดออกได้ (primary lung surgery) 2. การแพร่กระจายที่ปอด (presence of lung metastases) 3. การแพร่กระจายที่สมอง (presence of brain metastases) สามารถแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามโอกาสกำเริบของโรคได้เป็น 3 กลุ่มตามตารางที่ 5

**ตารางที่ 5** แสดงการแบ่งกลุ่มผู้ป่วย oligometastatic NSCLC ตามอัตราการกำเริบของโรคที่ 2 ปี ภายหลังจากการรักษาด้วยการผ่าตัด (metastasectomy)

Risk group	Factors	2y-PFS (%)
Low	Primary lung surgery Without Brain and Lung metastases	55
Intermediate	Primary lung surgery with Lung or Brain metastases	16
High	No primary lung surgery	6

จะเห็นได้ว่าแม้การใช้รังสีร่วมพิภักเพื่อช่วยกำจัดจุดแพร่กระจายของมะเร็งปอดจะเพิ่มการควบคุมโรคเฉพาะที่ได้ดี อย่างไรก็ตามอัตราการรอดชีวิตและอัตราการกำเริบของโรคในบริเวณอื่นๆ ยังมีความหลากหลายในแต่ละการศึกษา ทั้งนี้ขึ้นกับการเลือกกลุ่มผู้ป่วยรวมถึงความแตกต่างในตัวของผู้ป่วย การได้รับยาพุ่งเป้า (targeted therapy) รวมถึงการใช้ PET/CT ที่เพิ่มขึ้นในการประเมินระยะของโรค ปัจจัยเหล่านี้มีผลต่อการรักษาและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย

ปัจจุบัน NCCN guideline ได้มีการแนะนำการรักษา มะเร็งปอดชนิด NSCLC กรณีที่มี การแพร่กระจายเพียงจุดเดียวไปยังสมองหรือต่อมหมวกไต (solitary metastasis) สามารถใช้ การผ่าตัดหรือรังสีร่วมพิภักไปยังบริเวณที่พบการแพร่กระจายได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อการรักษา มะเร็งปอดมีโอกาสรักษาหายขาด ซึ่งอาจใช้การรักษาทั้งการผ่าตัด หรือฉายแสงร่วมกับเคมีบำบัดได้อย่างไรก็ตามในกลุ่มที่มีการแพร่กระจายแบบอื่นอาจต้องรอผลการศึกษาเพิ่มเติม เช่น NCT01185639<sup>[28]</sup> เป็นงานวิจัยการใช้ รังสีร่วมพิภักในผู้ป่วย มะเร็งปอดชนิด NSCLC ที่มีการแพร่กระจายไม่เกิน 5 ตำแหน่ง เช่นเดียวกับ NCT01725165<sup>[29]</sup> ซึ่งศึกษาในมะเร็งปอดชนิด NSCLC ที่มีการแพร่กระจายไม่เกิน 3 ตำแหน่ง

### 3. Oligoprogression NSCLC on Targeted therapy

ปัจจุบันมีการใช้ยาพุ่งเป้า (Targeted therapy, Tyrosine Kinase Inhibitors, TKIs) ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) หรือ ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase)

ซึ่งได้ผลการตอบสนองที่ดีและเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้ ดีกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ ไม่มียีนกลายพันธุ์ชนิดนี้ซึ่งจะได้รับยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาหลัก<sup>[46-50]</sup> ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสควบคุมโรคได้ยาวนานโดยการทานยาอย่างต่อเนื่อง อย่างไรก็ตามอาจพบการกำเริบของโรคได้ในเวลาต่อมา ในกรณีที่การกำเริบของโรค เป็นเพียงส่วนน้อย (oligoprogression) การใช้รังสีร่วมพิภักจะมีบทบาทเพื่อช่วยควบคุมโรคเฉพาะบริเวณที่กำเริบ และเพื่อยืดระยะเวลาการตอบสนองของยาพุ่งเป้าตัวเดิม ซึ่งยังสามารถควบคุมโรคในบริเวณอื่นได้ดี

การศึกษารูปแบบการกำเริบของโรคในผู้ป่วยที่ได้รับยาพุ่งเป้า พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ ตอบสนองดีต่อยาเป็นเวลานาน พบว่าการกำเริบของโรคในระบบประสาทส่วนกลาง (CNS progression) เป็นสาเหตุการตายที่สำคัญของผู้ป่วยกลุ่มนี้<sup>[51]</sup> Lee<sup>[52]</sup> รายงานอุบัติการณ์การกำเริบครั้งแรก (initial progression) สามารถพบในระบบประสาทส่วนกลางได้ถึง 26% ในกลุ่มที่ตอบสนองดีต่อยาพุ่งเป้าซึ่งสูงเป็น 6 เท่าเทียบกับกลุ่มที่ตอบสนองต่อยาได้ไม่ดีนัก<sup>[52]</sup>

การศึกษาของ Weickhardt และคณะ<sup>[53]</sup> พบว่าผู้ป่วย มะเร็งปอดที่ได้รับยาพุ่งเป้า 25 คนที่มีการกำเริบของโรคในระบบประสาทส่วนกลางและหรือมีการกำเริบไม่เกิน 4



ตำแหน่งภายนอกกระบบประสาทส่วนกลางให้การรักษาบริเวณที่กำเริบด้วยรังสีร่วมพิภัก , การฉายรังสีที่สมอง (whole brain radiotherapy) หรือการผ่าตัดร่วมกับการใช้ยาพุ่งเป้าตัวเดิม จะเพิ่มระยะเวลาการตอบสนองต่อยาเดิมโดยเฉลี่ย 6 เดือนก่อนที่จะมีการกำเริบในครั้งถัดไป เช่นเดียวกับการศึกษาของ Yu<sup>[54]</sup> ในผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ได้รับยาพุ่งเป้า 18 คนที่มีการกำเริบ ภายนอกกระบบประสาทส่วนกลาง โดยให้การรักษาบริเวณที่กำเริบด้วยรังสีร่วมพิภัก, RFA (Radiofrequency Ablation) หรือการผ่าตัดร่วมกับการใช้ยาพุ่งเป้าตัวเดิม พบว่าช่วยเพิ่มระยะเวลาการตอบสนองต่อยาเดิมโดยเฉลี่ย 10 เดือนก่อนที่จะมีการกำเริบในครั้งถัดไป ล่าสุด Iyengar<sup>[55]</sup> ทำการศึกษาวิเคราะห์แบบระยะที่ 2 ในผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะที่ 4 ซึ่งไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดโดยมีจุดแพร่กระจายเฉพาะภายนอกกระบบประสาทส่วนกลางไม่เกิน 5 ตำแหน่งให้การรักษาด้วยยาพุ่งเป้า erlotinib ร่วมกับการฉายรังสีร่วมพิภัก 1-5 ครั้ง (19-40 เกรย์) ไปทุกตำแหน่งของรอยโรค ในการศึกษาสามารถฉายรังสีเพิ่มไปยังบริเวณจุดกำเริบใหม่ได้ โดยอวัยวะที่ฉายรังสีส่วนใหญ่คือ ปอดและต่อมน้ำเหลืองภายในช่องปอด ผู้ป่วยทั้งหมด 24 คนรวมทั้งสิ้น 52 ตำแหน่งพบว่าผลการรักษาเป็นที่น่าพอใจโดยมีระยะเวลาการกำเริบของโรคเฉลี่ยที่ 14.7 เดือน และระยะเวลาการรอดชีวิตเฉลี่ย 20.4

เดือน และการกำเริบส่วนใหญ่เกิดที่ตำแหน่งใหม่นอก บริเวณที่ฉายรังสี อย่างไรก็ตามพบผลข้างเคียงระดับรุนแรงได้พอสมควร 16-28% ส่วนใหญ่เกิดภายในปอด ซึ่งส่วนหนึ่งอาจเป็นผลมาจากการฉายรังสีร่วมพิภักพร้อมกับการใช้ Erlotinib หรือจากการฉายรังสีหลายตำแหน่งในบริเวณปอด

แม้ว่าทั้ง oligometastases และ oligoprogression มีความเหมือนกันที่เป็นมะเร็งระยะที่ 4 แต่เป้าหมายในการรักษาจะต่างกัน โดย oligoprogression จะหมายถึงการมีจุดกำเริบใหม่เพียงเล็กน้อยในขณะที่ตัวโรคส่วนใหญ่ยังคงควบคุมได้ด้วยยาพุ่งเป้า ดังนั้นเป้าหมายของการใช้รังสีร่วมพิภักในกรณีนี้คือเพื่อช่วยยืดระยะเวลาการควบคุมโรคและตอบสนองต่อยาพุ่งเป้าตัวเดิม ในขณะที่กลุ่ม oligometastases นั้นการใช้รังสีร่วมพิภักเพื่อกำจัดจุดแพร่กระจายเพื่อเพิ่มโอกาสการควบคุมโรคระยะยาวรวมถึงโอกาสในการรอดชีวิต ในทั้งสองกลุ่มนี้แม้ผลการรักษาโดยรังสีร่วมพิภักจะน่าสนใจ อย่างไรก็ตามการนำไปใช้ ทางคลินิกควรทำด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากการศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาย้อนหลัง อาจมีความโน้มเอียงในการเลือกกลุ่มผู้ป่วย (selection bias) รวมทั้งยังมีความหลากหลายของแนวทางการกำหนดปริมาณรังสี ทั้งนี้ยังต้องรอผลการศึกษาระยะที่ 2-3 เพิ่มเติม ซึ่งสรุปได้ตามตารางที่ 7

**ตารางที่ 6** แสดงผลการรักษาของการใช้รังสีร่วมพิภักในมะเร็งปอดกรณีที่มีการกำเริบ (oligoprogression NSCLC) ขณะที่ได้รับยาพุ่งเป้า

Study	Patients No.	Eligibility	Study design	Site of metastases	Therapy	Median F/U (mo)	Median PFS (mo)	Median OS (mo)	Other therapy
Weickhardt <sup>[53]</sup>	25	Oligoprogression (<5) under TKIs	Subgroup analysis of prospective trial	Brain, bone, lung, adrenal, liver	SBRT/ Surgery/ TKIs	20	6.2	n/a	n/a
Yu <sup>[54]</sup>	18	Extracranial oligoprogression under TKIs	Subgroup analysis of prospective trial	Lung, node, adrenal	SBRT/ Surgery/ RFA/TKIs	n/a	10	41	n/a
Iyengar <sup>[55]</sup>	24	Oligoprogression (≤5) after 1st line chemotherapy	Phase I single arm	Lung, node, adrenal, bone, liver	SBRT/ Erlotinib	11.6	14.7	20.4	100% previous chemotherapy

**ตารางที่ 7** แสดงการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยทั้ง oligometastatic lung cancer (OLC) และ oligometastatic NSCLC ที่ยังอยู่ระหว่างดำเนินการ

Study	Design	Eligibility	Intervention	1° Endpoint
PuLMICC <sup>[24]</sup>	Randomized phase II	Lung metastases from colorectal	Active monitoring vs Lung Metastasectomy	Feasibility survival
SABR-COMET <sup>[25]</sup>	Randomized phase II	Maximum of 3 metastatic tumors to any organs and controlled primary tumor	Palliative radiation as clinically indicated vs SABR	Overall survival
NRG-BR001 <sup>[26]</sup>	Phase I multicenter	Maximum of 4 metastatic tumors from controlled primary breast, NSCLC, prostate cancer	SBRT 3-5F	Toxicity
SAFRON II <sup>[27]</sup>	Randomized phase II	Maximum of 3 lung metastases from non-hematologic malignancy	SBRT 48G/4F vs SRS 28G/1F	Toxicity
NCT01185639 <sup>[28]</sup>	Phase II	NSCLC with maximum of 5 non-CNS metastatic tumors (Maximum of 3 met. If primary untreated.	SBRT 3-5F	Progression free survival
NCT01725165	Randomized phase II	NSCLC with maximum of 3 without progression after 1st line systemic therapy	Local consolidative therapy (LCT) vs No LCT	Progression free survival

### III. เทคนิคการให้รังสีร่วมพิกัด

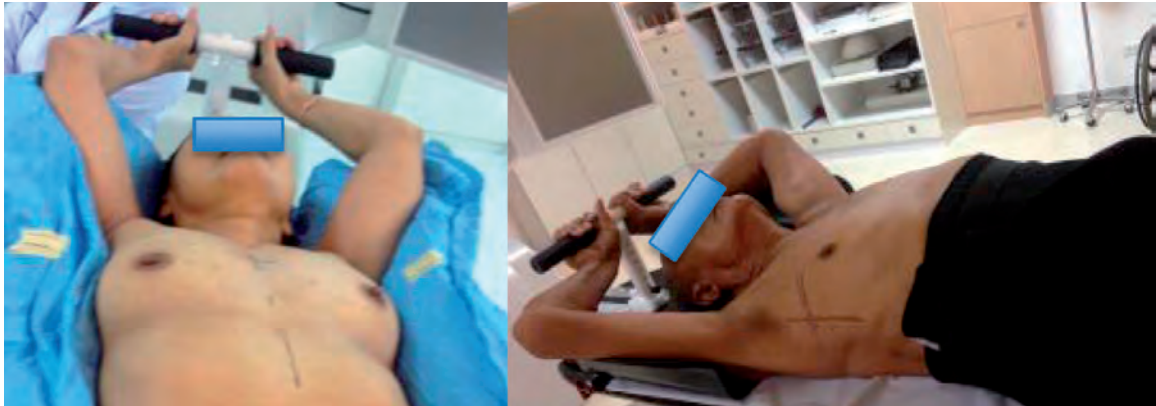
#### การจำลองการฉายรังสี

เป้าหมายของเทคนิคการให้รังสีร่วมพิกัดคือการพยายามให้รังสีปริมาณสูงไปยังก้อนมะเร็งอย่างแม่นยำ โดยมีการใช้ image guided technique (IGRT) มาช่วยเพื่อลดขอบเขตซึ่งเกิดจาก target uncertainties และ planning target volume (PTV) margins เพื่อช่วยลดผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นในอวัยวะข้างเคียง

ผู้ป่วยจะได้รับการจำลองการฉายรังสีด้วยเครื่อง 4D-computed tomography (CT) ใช้ slice thickness  $\leq 3$  mm. ร่วมกับ immobilization device เช่น extended wing board หรือ vac-lok สำหรับการจัดทำทางผู้ป่วยตามภาพที่ 2

พิจารณาใช้ IV contrast กรณีที่ก้อนมะเร็งอยู่ใกล้อวัยวะตรงกลางทรวงอก เช่น หัวใจ หรือหลอดเลือด

โดยทั่วไปในการกำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็งในปอดจะใช้ lung window จากภาพ Maximal intensity projection (MIP) image ที่ได้จาก 4D-CT เพื่อกำหนด gross target volume (GTV) และ internal target volume (ITV) พิจารณา soft tissue window ร่วมด้วยกรณีที่ก้อนอยู่ติดกับอวัยวะในช่องทรวงอก และไม่จำเป็นต้องขยาย margin สำหรับ microscopic extension (GTV=CTV) และพิจารณาขยาย margin สำหรับ set up errors เป็น planning target volume (PTV) เท่านั้น โดยขนาดของ PTV margin ขึ้นกับวิธีที่ใช้ของ respiratory motion management



ภาพที่ 2 แสดงการจัดท่าผู้ป่วยร่วมกับอุปกรณ์เพื่อยึดตรึง

เนื่องจากก้อนในปอดมีการเคลื่อนไหวตามการหายใจ การเคลื่อนที่จะมากที่สุดเฉลี่ยในแนวบน-ล่างมีค่าประมาณ 4-18 มิลลิเมตร แนวหน้า-หลังและซ้าย-ขวามีค่าประมาณ 2-10 มิลลิเมตรขึ้นกับตำแหน่งของก้อน ก้อนในปอดกลีบล่างจะมีการเคลื่อนที่มากกว่าปอดกลีบบน โดยเฉลี่ยก้อนในปอดจะมีการเคลื่อนที่มากกว่า 5 มิลลิเมตร ดังนั้นในการกำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็งจึงควรมีการจัดการเรื่องการหายใจ (respiratory motion management) ตามคำแนะนำของ AAPM task group 76 ซึ่งมี 5 วิธีดังนี้

**1. Motion-encompassing method** คือการใช้กระบวนการในการเก็บภาพ CT เพื่อให้ได้ตำแหน่งของก้อนมะเร็งในทุกเฟสของการหายใจ ซึ่งกระบวนการดังกล่าวหมายถึงรวมถึง 4D-CT/respiration-correlated CT scan, slow CT scan, inhale and exhale CT scan

การกำหนดขอบเขตของก้อน วิธีนี้จะได้ internal target volume (ITV) ซึ่งจะครอบคลุมขอบเขตของก้อนในทุกเฟสของการหายใจ ดังนั้นในระหว่างการฉายรังสีผู้ป่วยสามารถหายใจได้ตามปกติ การขยายขอบเขต Planning target volume (PTV) สามารถใช้ uniform margin 5 มิลลิเมตรจาก ITV กรณีใช้ 4D-CT scan แต่กรณีที่ใช้ slow CT scan, inhale and exhale CT scan อาจเพิ่ม margin ในแนวบน-ล่างเป็น 10 มิลลิเมตร เนื่องจากภาพที่ได้จะมี geometric uncertainties ได้มากกว่า

ข้อจำกัดของวิธีนี้ คือ กรณีที่ผู้ป่วยหายใจไม่สม่ำเสมอ ภาพและตำแหน่งของก้อนที่ได้ อาจมีความคลาดเคลื่อน

**2. Respiratory gating method** คือ กระบวนการที่ใช้เพื่อเลือกฉายแสงเฉพาะบางเฟสของการหายใจ จำเป็นต้องมี 4D-CT scan และ respiratory gating system ตัวอย่างที่ใช้แพร่หลายคือ Real-time position management (RPM) system ของบริษัท Varian หรือ ExacTrac gating/Novalis gating ของบริษัท BrainLab หรือ Siemens Medical systems ของบริษัท Siemens ที่สามารถทำงานร่วมกับเครื่องฉายรังสี linear accelerator เพื่อควบคุมการปล่อยรังสีไปเฉพาะบางเฟสของการหายใจ

การกำหนดขอบเขตของก้อน วิธีนี้จะสามารถเลือก ITV ให้ครอบคลุมเฉพาะบางเฟสของการหายใจ โดยทั่วไปแนะนำให้ใช้ช่วง end-exhalation ซึ่งอยู่ระหว่างเฟสการหายใจที่ 30-70 ทำให้สามารถลดขนาดของ ITV ลง อาจพิจารณาใช้ในกรณีที่ก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่ เช่น 4-5 เซนติเมตรหรือก้อนที่มีระยะการเคลื่อนที่มากกว่า 1 เซนติเมตร ทำให้สามารถลดอันตรายที่อาจเกิดต่อเนื้อเยื่อที่อยู่รอบข้างได้มากขึ้น การขยายขอบเขต Planning target volume (PTV) สามารถใช้ uniform margin 5 มิลลิเมตรจาก ITV

ข้อจำกัดของวิธีนี้ คือกรณีที่ผู้ป่วยหายใจไม่สม่ำเสมอ ภาพและตำแหน่งของก้อนที่ได้ อาจมีความคลาดเคลื่อน นอกจากนี้เวลาที่ใช้ขณะฉายรังสีจะเพิ่มขึ้นเนื่องจากฉายเฉพาะบางเฟสของการหายใจ

**3. Breath hold method** คือ กระบวนการเก็บภาพ CT scan ในขณะที่มีการกลืนใจ โดยทั่วไปมักใช้ Deep inspiration breath hold ในก้อนที่ปอด ซึ่งกระบังลมจะหดตัวเคลื่อนลงต่ำ ปริมาตรปอดขยายขึ้น หัวใจจะไปด้วยด้านหลัง ช่วยลดอันตรายต่อกะบังลมหรืออวัยวะในช่องท้อง โดยเฉพาะ

กรณีที่ยกอนอยู่ในปอดกลีบล่างได้ ซึ่งอาจมีการใช้อุปกรณ์ที่ช่วยให้เกิดการ reproducibility เช่น Active-breathing control (ABC) , Audio-visual biofeedback

การกำหนดขอบเขตของก้อน วิธีนี้ ITV จะครอบคลุมเฉพาะก้อนที่ได้จาก Breath hold scan ทำให้สามารถลดขนาดของ ITV ลง พิจารณาใช้ในกรณีที่ยกอนมะเร็งมีขนาดใหญ่ เช่น 4-5 เซนติเมตรหรือก้อนที่มีระยะการเคลื่อนที่มากกว่า 1 เซนติเมตร การขยายขอบเขต Planning target volume (PTV) สามารถใช้ non- uniform margin 5 มิลลิเมตรในแนวหน้า-หลังและซ้าย-ขวา และ margin 7-10 มิลลิเมตรในแนวบน-ล่างจาก ITV เนื่องจากยังมี residual tumor motion อีกเล็กน้อย

ข้อจำกัดของวิธีนี้ คือผู้ป่วยต้องสามารถให้ความร่วมมือขณะฉายรังสีได้ที กลั้นใจได้นานอย่างน้อย 10 วินาที รวมทั้งต้องมีการให้คำแนะนำและฝึกการกลั้นใจก่อนเริ่มทำ CT simulation

**4. Force shallow breathing with abdominal compression** คือ กระบวนการเก็บภาพ CT scan ในขณะที่มีอุปกรณ์กดช่องท้องเพื่อช่วยลดการเคลื่อนที่ของก้อนในปอด ตัวอย่างของอุปกรณ์ดังกล่าวคือ Body fix system หรือ Body frame ตามภาพที่ 3



ภาพที่ 3 ด้านซ้ายคือ Body frame ด้านขวาคือ Body fix

การกำหนดขอบเขตของก้อน วิธีนี้จะครอบคลุมเฉพาะก้อนขณะที่อยู่นิ่ง แม้ว่าจะมี residual tumor motion อีกเล็กน้อย อย่างไรก็ตาม ทำให้สามารถลดขนาดของ ITV ลง พิจารณาใช้ในกรณีที่ยกอนมะเร็งมีขนาดใหญ่ เช่น 4-5 เซนติเมตรหรือก้อนที่มีระยะการเคลื่อนที่มากกว่า 1 เซนติเมตร การขยายขอบเขต Planning target volume (PTV) สามารถ

ใช้ non- uniform margin เช่นเดียวกับการทำ Breath-hold method

5. Real-time tumor-tracking method คือ กระบวนการที่สามารถติดตามการเคลื่อนไหวของก้อนมะเร็งในระหว่างฉายรังสี โดยอาศัยลักษณะเฉพาะที่ได้รับพัฒนามาในเครื่อง linear accelerator ชนิดที่เป็น robotic arm คือ Cyberknife มี Synchrony respiratory tracking system ใช้ในการติดตามและคาดการณ์ตำแหน่งของก้อนมะเร็งในขณะฉายรังสี ก้อนที่ปอดสามารถเลือกใช้ระบบ tracking ได้ 2 แบบ คือ 1. fiducial tracking ซึ่งต้องมีการใส่ fiducial gold seeds เข้าไปในก้อนมะเร็ง หรือแบบที่ 2 soft tissue tracking ใช้ในกรณีที่ก้อนในปอดสามารถเห็นได้ชัดเจนจาก fluoroscopy ในทิศทางต่างๆ

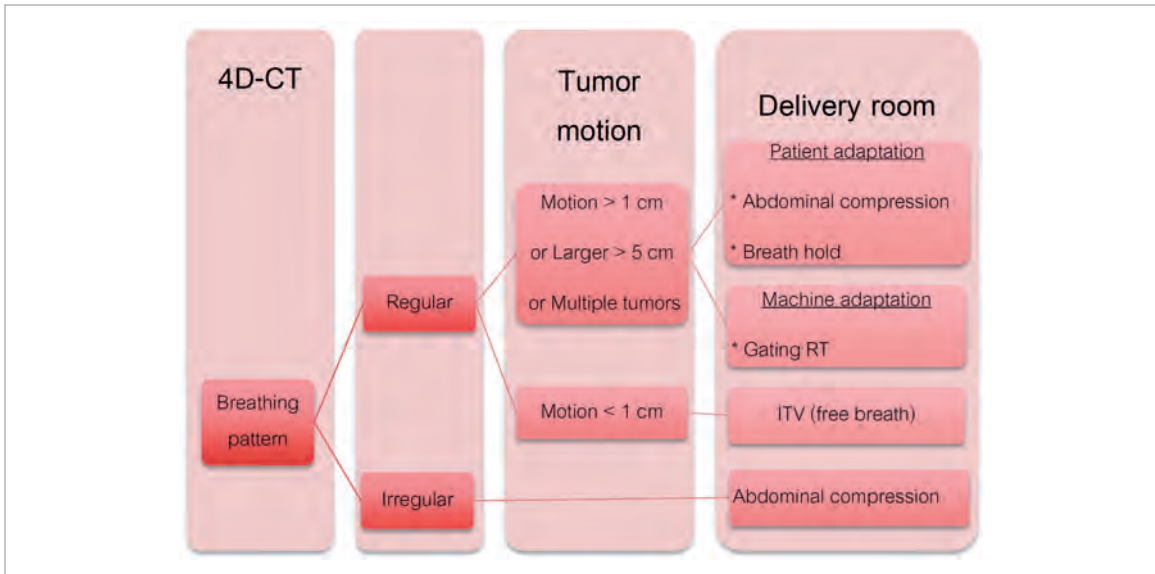
การกำหนดขอบเขตของก้อน วิธีนี้จะทำควบคู่กับ 4D-CT scan แบบในวิธีที่ 1 เพื่อให้ได้ ITV ที่ครอบคลุมทุกเฟสของการหายใจ การขยายขอบเขต Planning target volume (PTV) สามารถใช้ uniform margin 2-5 มิลลิเมตรจาก ITV

#### แนวทางการพิจารณาใช้ respiratory motion management method ตามภาพที่ 4

การกำหนดปริมาณรังสีสำหรับก้อนมะเร็งและอวัยวะข้างเคียง

ข้อมูลเบื้องต้นจากการใช้รังสีร่วมพิกัดในผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะแรกที่ไม่สามารถผ่าตัดได้พบว่าการใช้ปริมาณสมมูล





ภาพที่ 4 แสดงแนวทางการพิจารณาใช้ respiratory motion management method

ที่มากกว่า 100 เกรย์ จะมีโอกาสควบคุมโรคได้มากกว่า 90%<sup>[20]</sup> ซึ่งสามารถใช้หลักการนี้ในการกำหนดปริมาณรังสีที่จะใช้ใน กลุ่มผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งที่ปอดเช่นกัน ทั้งนี้ อาจมีการปรับปริมาณรังสีให้เหมาะสมขึ้นกับเป้าหมายของการรักษา สภาพร่างกายของผู้ป่วยและโอกาสของการเกิดผลข้างเคียง

การกำหนดปริมาณรังสีและจำนวนครั้งของการฉายรังสี สำหรับก้อนมะเร็งในปอดด้วยเทคนิค SBRT ขึ้นกับตำแหน่งของก้อนและโอกาสในการเกิดผลข้างเคียงที่ต่างกัน สามารถแบ่งปอดออกเป็น 2 ส่วน คือ

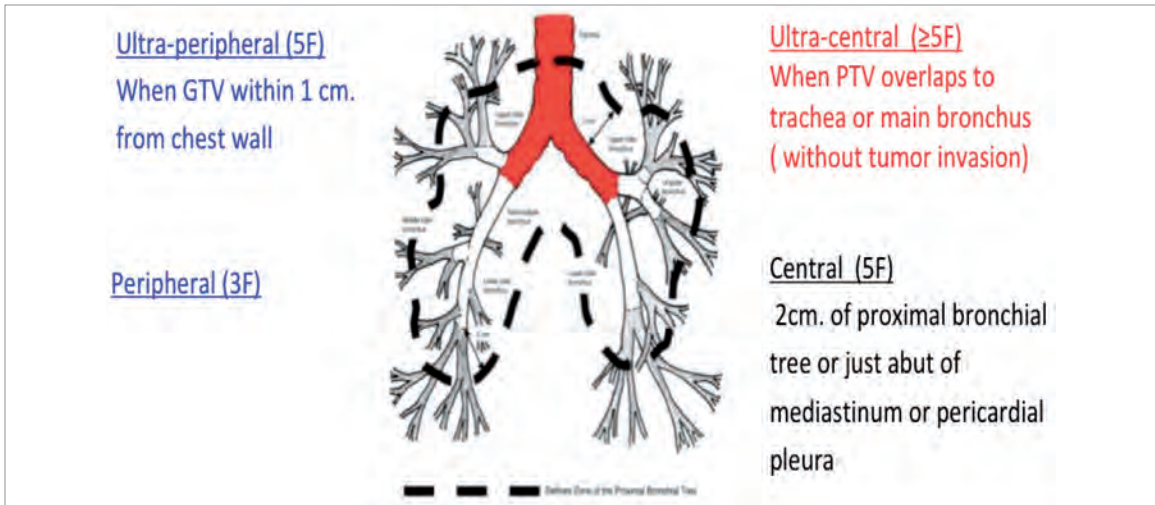
1. Central zone คือบริเวณภายใน 2 เซนติเมตรรอบ proximal bronchial tree รวมถึงบริเวณที่อยู่ติดกับอวัยวะภายในช่องกลางทรวงอก เช่น mediastinal pleura หรือ pericardial pleura เนื่องจากการฉายรังสีในบริเวณนี้มีโอกาสเกิดผลข้างเคียงได้สูงกว่าบริเวณ peripheral zone จึงแนะนำให้ใช้ปริมาณรังสีต่อครั้งที่ต่ำกว่าและเพิ่มจำนวนครั้งของการฉายรังสี โดยทั่วไปแนะนำให้ฉายรังสี 5 ครั้ง เช่น 50-60 เกรย์ ใน 5 ครั้ง แต่กรณีที่ก้อนอยู่ติดอวัยวะสำคัญเช่น หัวใจ หรือ main bronchus เรียกว่า ultra-central zone ตามภาพที่ 5 อาจใช้ 8-10 ครั้ง เช่น 60 เกรย์ใน 8 ครั้ง หรือ 70 เกรย์ใน 10 ครั้ง

2. Peripheral zone คือบริเวณที่อยู่นอก central zone โดยทั่วไปแนะนำให้ฉายรังสี 3 ครั้ง เช่น 54-60 เกรย์ใน 3 ครั้ง อย่างไรก็ตามกรณีที่ก้อนอยู่ชิดหรือภายใน 1 เซนติเมตรจากผนังทรวงอก เรียกว่า ultra-peripheral zone เพื่อลดผลข้างเคียงที่อาจเกิดต่อผนังทรวงอก อาจพิจารณาให้ฉายรังสี 5 ครั้ง เช่น 60 เกรย์ใน 5 ครั้งตามภาพที่ 5

เกณฑ์ที่ใช้ในการประเมินคุณภาพของแผนการฉายรังสี (plan evaluation) อ้างอิงจาก RTOG 0813, 0915 , NRG BR-001 และ AAPM-TG101 มีดังนี้

1. PTV coverage คือ อย่างน้อย 95% ของ PTV ได้รับ prescription dose และ 99% ของ PTV ได้รับอย่างน้อย 90% ของ prescription dose
2. Prescribe to 60%-90% isodose line
3. Conformity index ของ PTV เท่ากับ 1-1.2
4. ประเมินการ fall off ของ low dose อย่างใดอย่างหนึ่ง
  - a. D2cm คือ maximum dose ที่ระยะห่างไป 2cm จาก PTV ทั่วไปควรมีค่าต่ำกว่า 50% of prescription dose
  - b. R50% คือ ratio ของ volume of 50% of prescription isodose / volume of PTV ซึ่งค่า D2cm และ R50% ขึ้นกับขนาดของ PTV และมี การกำหนดอยู่ใน RTOG protocol ตามภาพที่ 6





ภาพที่ 5 แสดงการแบ่งตำแหน่งของปอดเพื่อกำหนดปริมาณและจำนวนครั้งของการฉายรังสี SBRT ที่เหมาะสม

ตัวอย่างแนวทางการกำหนดปริมาณรังสีที่ใช้ในรพ.จุฬาลงกรณ์แสดงตามตารางที่ 8

ตารางที่ 8 แสดงตัวอย่างการกำหนดปริมาณรังสีที่ใช้ในรพ.จุฬาลงกรณ์

Location & GTV volume	Dose fractionation	Biological equivalent dose (BED, $\alpha/\beta = 10$ )
Peripheral tumor	18 Gy x 3	154
Ultra-peripheral size < 2cm.	12.5 Gy x 4	112
size > 2cm.	12 Gy x 5	132
Central tumor	11 Gy x 5	115
Ultra-central	7.5 Gy x 8	105

PTV Volume (cc)	Ratio of 50% Prescription Isodose Volume to the PTV Volume, $R_{50\%}$		Maximum Dose (in % of dose prescribed) @ 2 cm from PTV in Any Direction, $D_{2cm}$ (Gy)	
	Deviation		Deviation	
	None	Minor	None	Minor
1.8	<5.9	<7.5	<50.0	<57.0
3.8	<5.5	<6.5	<50.0	<57.0
7.4	<5.1	<6.0	<50.0	<58.0
13.2	<4.7	<5.8	<50.0	<58.0
22.0	<4.5	<5.5	<54.0	<63.0
34.0	<4.3	<5.3	<58.0	<68.0
50.0	<4.0	<5.0	<62.0	<77.0
70.0	<3.5	<4.8	<66.0	<86.0
95.0	<3.3	<4.4	<70.0	<89.0
126.0	<3.1	<4.0	<73.0	>91.0
163.0	<2.9	<3.7	<77.0	>94.0

ภาพที่ 6 แสดงค่า  $D_{2cm}$  และ  $R_{50\%}$  ซึ่งขึ้นกับขนาดของ PTV ตาม RTOG 0813

- กรณีที่ PTV มีการซ้อนทับกับ critical organs ปริมาณรังสีบริเวณที่ซ้อนทับไม่ควรเกิน 105% ของ prescription dose ตามหลักการของ RTOG 0813
- Dose constraints ของ organ at risk (OAR) อ้างอิงจาก AAPM TG101 ตามตารางที่ 9

#### IV. ผลข้างเคียงจากการฉายรังสี SBRT ในปอด

แม้ว่าเทคนิคการฉายรังสี SBRT มีประโยชน์โดยเฉพาะช่วยลดความเสี่ยงผลข้างเคียงจากการผ่าตัด อย่างไรก็ตามปริมาณรังสีขนาดสูงที่ใช้สามารถทำให้เกิดอันตรายต่อเนื้อเยื่อข้างเคียงได้ถ้าไม่ได้รับการวางแผนรักษาที่เหมาะสม การศึกษาแบบวิเคราะห์ที่ไปข้างหน้าจาก Indiana University ผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะแรกจำนวน 70 คนได้รับปริมาณรังสี 60-66 เกรย์ใน 3 ครั้ง ระยะเวลาติดตามติดตามประมาณ 50 เดือนพบว่า

**ตารางที่ 9** แสดง dose constraints ของ organ at risk (OAR) อ้างอิงจาก AAPM TG101

	Point or Volume	1 fraction	3 fractions	5 fractions	Avoidance endpoint
Spinal cord	Dmax	14	21.9	30	myelitis
	<0.35 cc	10	18	23	
Brachial plexus	Dmax	17.5	24	30.5	neuropathy
	<3cc	14	20.4	27	
Chest wall/ Ribs	Dmax	30	36.9	43	pain or fracture
	< 1 cc	22	28	35	
	< 30 cc		30	35	
Skin	Dmax	26	33	39.5	ulceration
	< 10 cc	23	30	36.5	
Esophagus	Dmax	15.4	25.2	35	fistula/stenosis
	< 5 cc	11.9	17.7	19.5	
Heart/Pericardium	Dmax	22	30	38	pericarditis
	< 15 cc	16	24	32	
Great vessels	Dmax	37	45	53	aneurysm
	< 10 cc	31	39	47	
Trachea and bronchus	Dmax	20.2	30	40	fistula/stenosis
	< 4 cc	10.5	15	16.5	

centrally-located tumor มีโอกาสพบผลข้างเคียงระดับรุนแรง (grade 3-5) ได้ 27.3% ซึ่งมากกว่า peripheral tumor ที่พบได้ 10.4% ประมาณ 3 เท่า<sup>[56]</sup> ซึ่งผลข้างเคียงเหล่านี้ประกอบไปด้วย การมี pleural effusion, pneumonitis, decline lung function เช่นเดียวกับการศึกษาอื่นๆ<sup>[57, 58]</sup> ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นได้มีดังนี้

**ผลข้างเคียงต่อทางเดินหายใจส่วนกลาง (central airway toxicities)**

ตำแหน่งก้อนที่อยู่ใกล้ทางเดินหายใจส่วนกลาง มีโอกาสทำให้เกิดอันตรายภายหลังจากรับ SBRT อาการที่พบได้แก่ obstructive pneumonia, respiratory failure รวมไปถึงผลข้างเคียงในระยะยาวได้แก่ bronchial stenosis, fistula, fatal hemoptysis 0-22% มีรายงานการเกิด fatal hemorrhage grade 3 และ obstructive pneumonia 7% เมื่อ proximal bronchus ได้รับปริมาณรังสีเกิน 40 เกรย์ใน 5 ครั้ง<sup>[59]</sup> และอีกรายหนึ่งพบ 21% ผู้ป่วยมีโอกาสเกิดเสียชีวิตจากการฉายรังสี เมื่อ planning target volume (PTV) มีการซ้อนทับกับ main bronchus และได้รับการรักษาด้วยปริมาณรังสี 60 เกรย์ใน 5 ครั้ง<sup>[60]</sup>

ตาม RTOG 0813 ใช้ 50-60 เกรย์ใน 5 ครั้ง กำหนดให้ปริมาณรังสีที่ proximal bronchi ไม่เกิน 105% ของ prescription dose และ 4cc ของ proximal bronchi ไม่ควรได้รับปริมาณรังสีเกิน 18 เกรย์ เบื้องต้นการศึกษานี้ได้รับการยอมรับในความปลอดภัยและรอรายงานผลระยะยาว

**ผลข้างเคียงต่อหลอดอาหาร (esophageal toxicities)**

โอกาสเกิดผลข้างเคียงต่อหลอดอาหารระยะเฉียบพลันประมาณ 6-14% ส่วนมากที่พบคือ dysphagia ซึ่งไม่รุนแรงและหายได้เอง อย่างไรก็ตามมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงรุนแรง เช่น esophageal ulceration, hemorrhage, stricture, tracheobronchial fistula มีรายงานการเกิด acute esophageal toxicity ตั้งแต่ grade 2 เมื่อ 1.5 cc ของหลอดอาหารได้รับปริมาณรังสีเกิน 16 เกรย์ และ 5 cc ของหลอดอาหารได้รับปริมาณรังสีเกิน 19 เกรย์ใน 5 ครั้ง<sup>[61, 62]</sup> และไม่พบผลข้างเคียงรุนแรงในผู้ป่วย 52 คนที่ PTV อยู่ภายใน 2 เซนติเมตรจากหลอดอาหาร โดย Dmax < 50 เกรย์ และ 1 cc < 45 เกรย์ใน 5 ครั้ง<sup>[63]</sup>

### **ผลข้างเคียงต่อหัวใจ เยื่อหุ้มหัวใจ และหลอดเลือด (heart/pericardium/great vessel toxicities)**

จากหลายการศึกษาที่รวม centrally-located tumor เช่น Phase I-II จาก Indiana University ใช้ 60-66 เกรย์ใน 3 ครั้ง<sup>[56, 64]</sup> หรือ Phase II JCOG 0403 ใช้ 48 เกรย์ใน 4 ครั้ง<sup>[65]</sup> หรือ 2 การศึกษาแบบสุ่ม<sup>[66]</sup> เทียบ SBRT 50 เกรย์ใน 4 ครั้งกับการผ่าตัด ไม่พบผลข้างเคียงรุนแรงต่อหัวใจ เยื่อหุ้มหัวใจ และหลอดเลือด

มีรายงานการศึกษาแบบย้อนหลังพบ 2% ของผู้ป่วยเสียชีวิตจาก pulmonary hemorrhage เมื่อก่อนอยู่ใกล้ Great vessel และได้รับการรักษาด้วย 45-50 เกรย์ใน 5 ครั้ง อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยมีการใช้ยา Anti-VGFR ร่วมด้วยซึ่งอาจส่งผลต่อการเกิดผลข้างเคียงนี้เช่นกัน<sup>[67]</sup>

จากการศึกษาที่ผ่านมายังไม่สามารถสรุปได้แน่ชัดถึงปริมาณรังสีที่ปลอดภัยต่ออวัยวะดังกล่าว แม้ว่าโอกาสเกิดผลข้างเคียงต่อระบบนี้ไม่สูงแต่เมื่อเกิดจะมีความรุนแรงดังนั้นจึงควรให้ได้รับปริมาณรังสีที่ต่ำเท่าที่เป็นไปได้

### **ผลข้างเคียงต่อผนังทรวงอก (chest wall toxicities)**

มีโอกาสเกิดอาการปวดหรือการหักของกระดูกผนังทรวงอกได้ 4-45%<sup>[68-70]</sup> ส่วนมากพบไม่รุนแรงสามารถรักษาได้ด้วยยา NSAIDs หรือ narcotics พบว่าปริมาตร 30 cc ของ chest wall ควรได้รับไม่เกิน 30 เกรย์<sup>[69, 71-73]</sup> และ 3 cc ไม่เกิน 60 เกรย์<sup>[69]</sup> และการใช้จำนวนการฉายรังสีอย่างน้อย 5 ครั้งเพื่อลดปริมาณรังสีต่อครั้งสามารถช่วยลดผลข้างเคียงเหล่านี้ได้<sup>[74, 75]</sup>

### **ผลข้างเคียงต่อปอด (lung toxicities)**

radiation pneumonitis (RP) เป็นผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย 0-29%<sup>[31, 76-78]</sup> ส่วนมากไม่รุนแรงหรือไม่มีอาการ โดยพบ symptomatic pneumonitis ได้ < 8%<sup>[79, 80]</sup> และอาจพบได้มากขึ้นในผู้ป่วยที่มี pre-existent idiopathic pulmonary fibrosis<sup>[81]</sup> อย่างไรก็ตาม baseline pulmonary function และ underlying chronic obstructive pulmonary disease (COPD) ไม่เป็น absolute contraindication ต่อการทำ SBRT<sup>[82]</sup> RTOG0236 Phase II พบว่าภายหลังการทำ SBRT 54 เกรย์ใน 3 ครั้ง ผู้ป่วย 55 คนติดตามภายใน 2 ปีพบว่ามีการลดลงของค่า FEV1 (forced expiratory volume in 1

second) และ DLCO (diffusing capacity of lung for carbon monoxide) ประมาณ 5.8% และ 6.3% ตามลำดับ แต่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ blood gas หรือการลดลงของ oxygen saturation<sup>[83]</sup>

ตัวแปรที่มีผลต่อการเกิด RP มากที่สุดคือ Mean lung dose รองลงมาคือ V5 และ V20<sup>[84-87]</sup> Barriger<sup>[84]</sup> พบว่า Mean lung dose ที่มากกว่า 4 เกรย์และ V20 ที่มากกว่า 4% เพิ่มโอกาสเกิด RP การศึกษาของ Ong<sup>[87]</sup> พบว่าขนาดของก้อนมะเร็งที่เพิ่มขึ้นและ contralateral lung V5 ที่มากกว่า 26% สัมพันธ์กับการเกิด RP ได้

### **ผลข้างเคียงต่อเส้นประสาท Brachial plexus (Brachial plexopathy)**

กรณีที่ยกก่อนมะเร็งอยู่บริเวณ Apical lung มีโอกาสเกิด Brachial plexopathy ผู้ป่วยจะมีอาการชาหรือปวดที่แขนหรืออาจมีอาการอ่อนแรงของแขนร่วมด้วย เนื่องจากการเกิด demyelination ของ brachial plexus

Forquer<sup>[88]</sup> พบว่าปริมาณรังสีสูงสุดของ brachial plexus ที่เกิน 26 เกรย์ มีโอกาสเกิด Brachial plexopathy ที่ 2 ปี 46% เทียบกับ 8% (p=0.04) เมื่อไม่เกิน 26 เกรย์ใน 3-4 ครั้ง และไม่ควรเกิน 15 เกรย์ กรณีที่ฉายรังสีเพียงครั้งเดียว เช่นเดียวกับ Chang<sup>[89]</sup> ฉายรังสี 50 เกรย์ใน 4 ครั้ง พบว่าปริมาณรังสีสูงสุดต่อ Brachial plexus ไม่ควรเกิน 35 เกรย์ และ 0.2 cc ไม่ควรเกิน 30 เกรย์

## **V. การเปลี่ยนแปลงของภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT) ภายหลังการรักษา**

การเปลี่ยนแปลงของภาพ CT ภายในปอดภายหลังการรักษาด้วย SBRT จะมีความแตกต่างจากการเปลี่ยนแปลงภายหลังการฉายรังสีแบบปกติ เนื่องจากการกระจายของปริมาณรังสีซึ่งมีลักษณะเฉพาะที่ทำให้บางครั้งภาพที่ CT ภายหลังการรักษาจะพบลักษณะที่แยกได้ยากจากการกำเริบของโรค

การเปลี่ยนแปลงของภาพ CT ภายหลัง SBRT แบ่งเป็น 2 ระยะ<sup>[90, 91]</sup>คือ

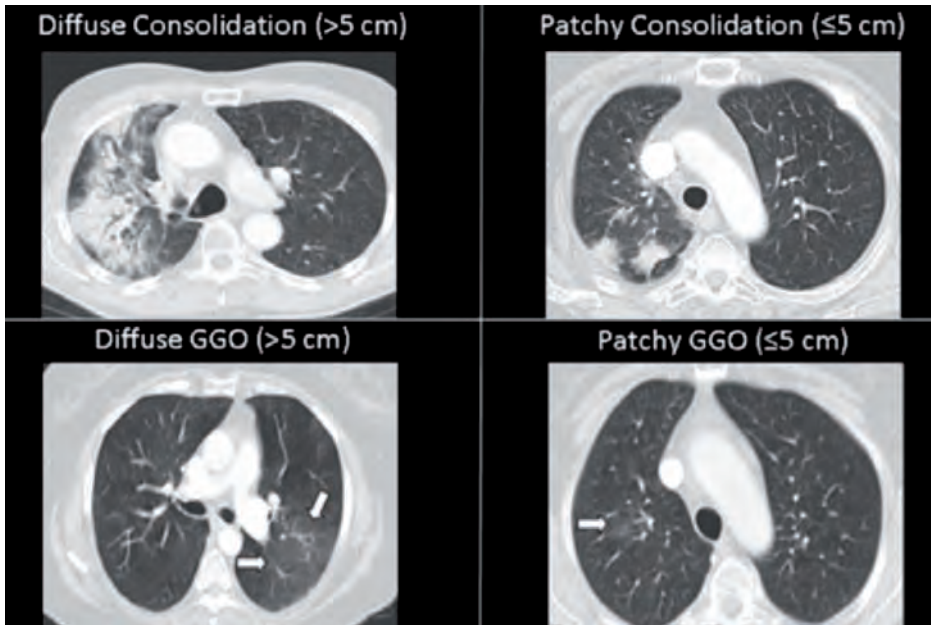
### **1. การเปลี่ยนแปลงระยะแรก (Acute CT lung changes)**

มักเกิดภายใน 6 เดือนแรกหลังได้รับ SBRT ภาพ CT จะมีลักษณะที่เข้าได้กับ pneumonitis พบได้ทั้งหมด 5 รูปแบบ

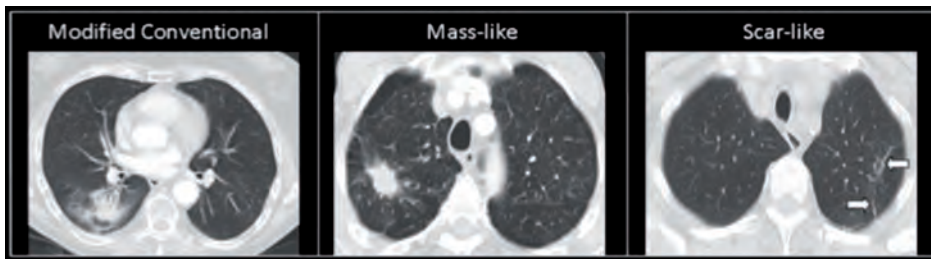
ได้แก่ diffuse consolidation, patchy consolidation, diffuse ground glass opacity (GGO), patchy GGO, no changes ความหมายของ “diffuse” คือบริเวณที่มีการเปลี่ยนแปลงมีขนาดมากกว่า 5 เซนติเมตร ตามภาพที่ 7

bronchiectasis), mass-like pattern, scar-like pattern (linear opacity in region of original tumor) ตามภาพที่ 8

มากกว่า 90% ของผู้ป่วยจะพบการเปลี่ยนแปลงของภาพ CT ภายใน 2 ปีหลังจากSBRT โดย modified-conventional



ภาพที่ 7 แสดงรูปแบบการเปลี่ยนแปลงภาพ CT ในระยะเฉียบพลัน (Adapted from Dahele “Radiological Changes After Stereotactic Radiotherapy for Stage I Lung Cancer” J Thorac Oncol,2011)



ภาพที่ 8 แสดงรูปแบบการเปลี่ยนแปลงภาพ CT ในระยะหลัง (Adapted from Dahele “Radiological Changes After Stereotactic Radiotherapy for Stage I Lung Cancer” J Thorac Oncol,2011)

## 2. การเปลี่ยนแปลงในระยะหลัง (Late CT lung changes)

มักพบภายหลังจาก 6 เดือน ภาพ CT จะมีลักษณะของ fibrosis พบได้ทั้งหมด 3 รูปแบบ ได้แก่ modified - conventional pattern (consolidative, volume loss,

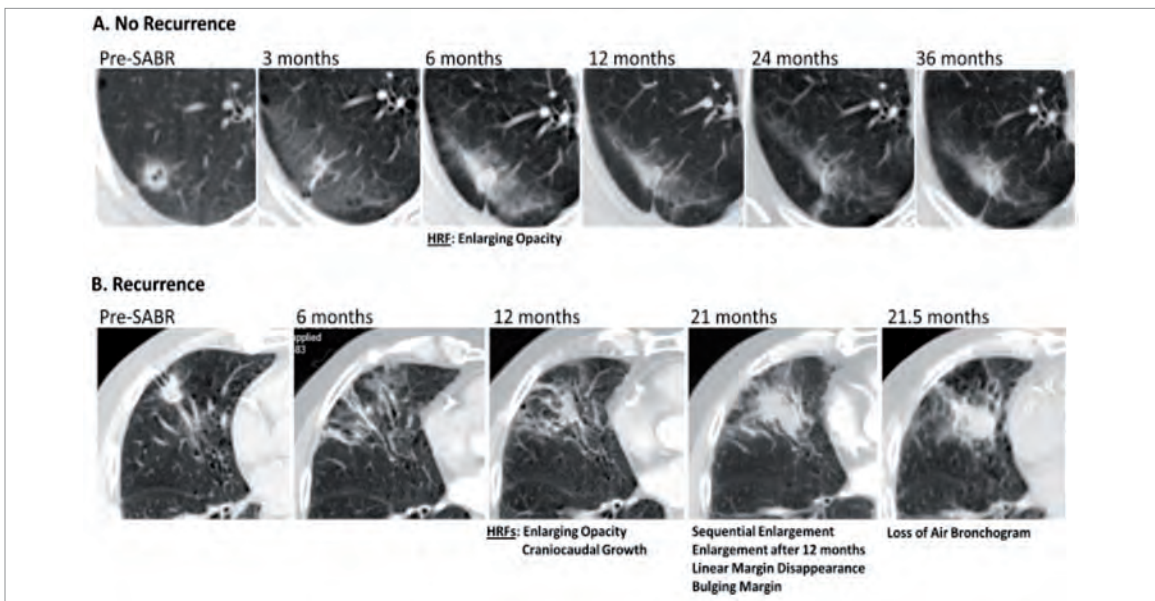
pattern เป็นรูปแบบที่พบได้บ่อยที่สุด (>62%) รองลงมาคือ scar-like (15%) และ mass-like pattern (14%)

การเปลี่ยนแปลงต่างๆเหล่านี้บางครั้งแยกจากการกลับเป็นซ้ำของโรคได้ยากจึงได้มีการกำหนดลักษณะทาง CT ที่น่าสงสัยการกลับเป็นซ้ำไว้ (high risk CT features, HRFs) ดังนี้<sup>[92]</sup>



1. enlarging opacity
2. sequential enlargement
3. enlargement after 12 months
4. bulging margin
5. linear margin disappearance
6. loss air bronchogram
7. craniocaudal growth

Huang<sup>[92]</sup> พบว่ากรณี CT พบ HRFs  $\geq 3$  ข้อจะมี sensitivity และ specificity  $> 90\%$  ในการแสดงการกลับเป็นซ้ำของโรค หรือ Peulen<sup>[93]</sup> เสนอว่านอกเหนือจากจำนวน HRFs  $\geq 3$  แล้ว การพบ  $\geq 2$  best HRFs ได้แก่ bulging margin และ craniocaudal growth จะมี sensitivity 85% และ specificity 100% ในการแสดงการกลับเป็นซ้ำของโรคเช่นกัน ตัวอย่างในภาพที่ 9



ภาพที่ 9 แสดงตัวอย่างการเปลี่ยนแปลงของ CT และการพบ HRFs A) ผู้ป่วยไม่มีอาการกำเริบของโรค แม้จะพบ 1 HRFs (enlarging opacity) ที่ 6 เดือน แต่ไม่พบ HRFs อื่นที่ 12, 24 และ 36 เดือน B) ผู้ป่วยพบการกำเริบของโรค โดยพบ 2 HRFs (enlarging opacity, craniocaudal growth) ที่ 12 เดือน และในระยะเวลาต่อมาที่ 21 เดือนพบ 5 HRFs ( Sequential enlargement, enlargement after 12 months, linear margin disappearance, bulging margin, loss of air bronchogram) ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยจาก CT และได้รับการผ่าตัด salvage lobectomy ในเดือนที่ 23

(Adapted from Huang et al. "High-risk CT features for detection of local recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for lung cancer" Radiother Oncol. 2013;109(1):51-7)

## Reference

1. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. J Clin Oncol 1995;13:8-10.
2. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. J Thorac Cardiovasc Surg 1997;113:37-49.
3. Casiraghi M, De Pas T, Maisonneuve P, Brambilla D, Ciprandi B, Galetta D, et al. A 10-year single-center experience on 708 lung metastasectomies: the evidence of the "international registry of lung metastases". J Thorac Oncol 2011;6:1373-8.
4. Erhunmwunsee L, Tong BC. Preoperative Evaluation and Indications for Pulmonary Metastasectomy. Thorac Surg Clin 2016;26:7-12.



5. Kaifi JT, Gusani NJ, Deshaies I, Kimchi ET, Reed MF, Mahraj RP, et al. Indications and approach to surgical resection of lung metastases. *J Surg Oncol* 2010;102:187-95.
6. Brown WT, Wu X, Fowler JF, Garcia S, Fayad F, Amendola BE, et al. Lung metastases treated by CyberKnife image-guided robotic stereotactic radiosurgery at 41 months. *South Med J* 2008;101:376-82.
7. Norihisa Y, Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, Sakamoto T, Sakamoto M, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:398-403.
8. Okunieff P, Petersen AL, Philip A, Milano MT, Katz AW, Boros L, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for lung metastases. *Acta Oncol* 2006;45:808-17.
9. Onimaru R, Shirato H, Shimizu S, Kitamura K, Xu B, Fukumoto S, et al. Tolerance of organs at risk in small-volume, hypofractionated, image-guided radiotherapy for primary and metastatic lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:126-35.
10. Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, Ragona R, Mantovani C, Giglioli F, et al. Stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *Lung Cancer* 2012;75:77-81.
11. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Burri SH, Chen C, Cardenes H, Chidel MA, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *J Clin Oncol* 2009;27:1579-84.
12. Wulf J, Haedinger U, Oppitz U, Thiele W, Mueller G, Flentje M. Stereotactic radiotherapy for primary lung cancer and pulmonary metastases: a noninvasive treatment approach in medically inoperable patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:186-96.
13. Yoon SM, Choi EK, Lee SW, Yi BY, Ahn SD, Shin SS, et al. Clinical results of stereotactic body frame based fractionated radiation therapy for primary or metastatic thoracic tumors. *Acta Oncol* 2006;45:1108-14.
14. Rieber J, Streblov J, Uhlmann L, Flentje M, Duma M, Ernst I, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for medically inoperable lung metastases-A pooled analysis of the German working group "stereotactic radiotherapy". *Lung Cancer* 2016;97:51-8.
15. Filippi AR, Badellino S, Guarneri A, Levis M, Botticella A, Mantovani C, et al. Outcomes of single fraction stereotactic ablative radiotherapy for lung metastases. *Technol Cancer Res Treat* 2014;13:37-45.
16. Hof H, Hoess A, Oetzel D, Debus J, Herfarth K. Stereotactic single-dose radiotherapy of lung metastases. *Strahlenther Onkol* 2007;183:673-8.
17. Milano MT, Katz AW, Muhs AG, Philip A, Buchholz DJ, Schell MC, et al. A prospective pilot study of curative-intent stereotactic body radiation therapy in patients with 5 or fewer oligometastatic lesions. *Cancer* 2008;112:650-8.
18. Milano MT, Katz AW, Zhang H, Okunieff P. Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:878-86.
19. Tanadini-Lang S, Rieber J, Filippi AR, Fode MM, Streblov J, Adebahr S, et al. Nomogram based overall survival prediction in stereotactic body radiotherapy for oligo-metastatic lung disease. *Radiother Oncol* 2017;123:182-8.
20. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol* 2007;2:594-100.
21. Guckenberger M. Stereotactic body radiotherapy for stage I NSCLC: the challenge of evidence-based medicine. *J Thorac Oncol* 2014;9:e17-8.

22. Guckenberger M, Klement RJ, Allgauer M, Andratschke N, Blanck O, Boda-Heggemann J, et al. Local tumor control probability modeling of primary and secondary lung tumors in stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol* 2016;118:485-91.
23. Widder J, Klinkenberg TJ, Ubbels JF, Wiegman EM, Groen HJ, Langendijk JA. Pulmonary oligometastases: metastasectomy or stereotactic ablative radiotherapy? *Radiother Oncol* 2013;107:409-13.
24. A Randomised Trial of Pulmonary Metastasectomy in Colorectal Cancer (PulMiCC). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01106261>.
25. Stereotactic Ablative Radiotherapy for Comprehensive Treatment of Oligometastatic Tumors (SABR-COMET). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01446744>.
26. A Phase 1 Study of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for the Treatment of Multiple Metastases. Available from: <https://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=1311>.
27. A Randomized Phase II Study of Stereotactic Ablative Body Radiotherapy for Metastases to the Lung (TROG 13.01 SAFRON II) (SAFRON II). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01965223>.
28. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01185639>.
29. Study Assessing the Efficacy of Local Consolidative Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer Patients With Induced Oligometastatic Disease. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01725165>.
30. Nakamura H, Kawasaki N, Taguchi M, Kabasawa K. Survival following lobectomy vs limited resection for stage I lung cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2005;92:1033-7.
31. Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, Norihisa Y, Mizowaki T, Sakamoto T, et al. Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1427-31.
32. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:1352-8.
33. Curran WJ, Jr., Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1452-60.
34. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:187-99.
35. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:2895-902.
36. Patel JD, Socinski MA, Garon EB, Reynolds CH, Spigel DR, Olsen MR, et al. PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:4349-57.

37. Villaruz LC, Kubicek GJ, Socinski MA. Management of non-small cell lung cancer with oligometastasis. *Curr Oncol Rep* 2012;14:333-41.
38. De Ruysscher D, Wanders R, van Baardwijk A, Dingemans AM, Reymen B, Houben R, et al. Radical treatment of non-small-cell lung cancer patients with synchronous oligometastases: long-term results of a prospective phase II trial (Nct01282450). *J Thorac Oncol* 2012;7:1547-55.
39. Collen C, Christian N, Schallier D, Meysman M, Duchateau M, Storme G, et al. Phase II study of stereotactic body radiotherapy to primary tumor and metastatic locations in oligometastatic nonsmall-cell lung cancer patients. *Ann Oncol* 2014;25:1954-9.
40. Flannery TW, Suntharalingam M, Regine WF, Chin LS, Krasna MJ, Shehata MK, et al. Long-term survival in patients with synchronous, solitary brain metastasis from non-small-cell lung cancer treated with radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:19-23.
41. De Rose F, Cozzi L, Navarra P, Ascolese AM, Clerici E, Infante M, et al. Clinical Outcome of Stereotactic Ablative Body Radiotherapy for Lung Metastatic Lesions in Non-small Cell Lung Cancer Oligometastatic Patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2016;28:13-20.
42. Holy R, Piroth M, Pinkawa M, Eble MJ. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for treatment of adrenal gland metastases from non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol* 2011;187:245-51.
43. Tanvetyanon T, Robinson LA, Schell MJ, Strong VE, Kapoor R, Coit DG, et al. Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis. *J Clin Oncol* 2008;26:1142-7.
44. Gomez DR, Blumenschein GR, Jr., Lee JJ, Hernandez M, Ye R, Camidge DR, et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17:1672-82.
45. Ashworth AB, Senan S, Palma DA, Riquet M, Ahn YC, Ricardi U, et al. An individual patient data metaanalysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2014;15:346-55.
46. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362:2380-8.
47. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crino L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368:2385-94.
48. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:239-46.
49. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013;31:3327-34.
50. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-57.

51. Wu WS, Chen YM, Tsai CM, Shih JF, Lee YC, Perng RP, et al. The epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor era has changed the causes of death of patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Chin Med Assoc* 2013;76:682-5.
52. Lee YJ, Choi HJ, Kim SK, Chang J, Moon JW, Park IK, et al. Frequent central nervous system failure after clinical benefit with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in Korean patients with nonsmall-cell lung cancer. *Cancer* 2010;116:1336-43.
53. Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM, Gan G, Lu X, Bunn PA, Jr., et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012;7:1807-14.
54. Yu HA, Sima CS, Huang J, Solomon SB, Rimner A, Paik P, et al. Local therapy with continued EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy as a treatment strategy in EGFR-mutant advanced lung cancers that have developed acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *J Thorac Oncol* 2013;8:346-51.
55. Iyengar P, Kavanagh BD, Wardak Z, Smith I, Ahn C, Gerber DE, et al. Phase II trial of stereotactic body radiation therapy combined with erlotinib for patients with limited but progressive metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:3824-30.
56. Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, Papiez L, Williams M, Henderson MA, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:677-82.
57. Song SY, Choi W, Shin SS, Lee SW, Ahn SD, Kim JH, et al. Fractionated stereotactic body radiation therapy for medically inoperable stage I lung cancer adjacent to central large bronchus. *Lung Cancer* 2009;66:89-93.
58. Le QT, Loo BW, Ho A, Cotrutz C, Koong AC, Wakelee H, et al. Results of a phase I dose-escalation study using single-fraction stereotactic radiotherapy for lung tumors. *J Thorac Oncol* 2006;1:802-9.
59. Nishimura S, Takeda A, Sanuki N, Ishikura S, Oku Y, Aoki Y, et al. Toxicities of organs at risk in the mediastinal and hilar regions following stereotactic body radiotherapy for centrally located lung tumors. *J Thorac Oncol* 2014;9:1370-6.
60. Tekatli H, Haasbeek N, Dafele M, De Haan P, Verbakel W, Bongers E, et al. Outcomes of Hypofractionated High-Dose Radiotherapy in Poor-Risk Patients with "Ultracentral" Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11:1081-9.
61. Wu AJ, Williams E, Modh A, Foster A, Yorke E, Rimner A, et al. Dosimetric predictors of esophageal toxicity after stereotactic body radiotherapy for central lung tumors. *Radiother Oncol* 2014;112:267-71.
62. Harder EM, Chen ZJ, Park HS, Mancini BR, Decker RH. Dose-Volume Predictors of Esophagitis After Thoracic Stereotactic Body Radiation Therapy. *Am J Clin Oncol* 2017;40:477-82.
63. Stephans KL, Djemil T, Diaconu C, Reddy CA, Xia P, Woody NM, et al. Esophageal dose tolerance to hypofractionated stereotactic body radiation therapy: risk factors for late toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:197-202.
64. McGarry RC, Papiez L, Williams M, Whitford T, Timmerman RD. Stereotactic body radiation therapy of early-stage non-small-cell lung carcinoma: phase I study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1010-5.
65. Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, Onishi H, Kokubo M, Karasawa K, et al. Prospective Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Both Operable and Inoperable T1N0M0 Non-Small Cell Lung Cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0403. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93:989-96.

66. Chang JY, Senan S, Paul MA, Mehran RJ, Louie AV, Balter P, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol* 2015;16:630-7.
67. Haseltine JM, Rimner A, Gelblum DY, Modh A, Rosenzweig KE, Jackson A, et al. Fatal complications after stereotactic body radiation therapy for central lung tumors abutting the proximal bronchial tree. *Pract Radiat Oncol* 2016;6:e27-33.
68. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 2010;303:1070-6.
69. Stephans KL, Djemil T, Tendulkar RD, Robinson CG, Reddy CA, Videtic GM. Prediction of chest wall toxicity from lung stereotactic body radiotherapy (SBRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:974-80.
70. Videtic GM, Hu C, Singh AK, Chang JY, Parker W, Olivier KR, et al. A Randomized Phase 2 Study Comparing 2 Stereotactic Body Radiation Therapy Schedules for Medically Inoperable Patients With Stage I Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer: NRG Oncology RTOG 0915 (NCCTG N0927). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93:757-64.
71. Mutter RW, Liu F, Abreu A, Yorke E, Jackson A, Rosenzweig KE. Dose-volume parameters predict for the development of chest wall pain after stereotactic body radiation for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1783-90.
72. Din SU, Williams EL, Jackson A, Rosenzweig KE, Wu AJ, Foster A, et al. Impact of Fractionation and Dose in a Multivariate Model for Radiation-Induced Chest Wall Pain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93:418-24.
73. Dunlap NE, Cai J, Biedermann GB, Yang W, Benedict SH, Sheng K, et al. Chest wall volume receiving >30 Gy predicts risk of severe pain and/or rib fracture after lung stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:796-801.
74. Stephans KL, Djemil T, Reddy CA, Gajdos SM, Kolar M, Mason D, et al. A comparison of two stereotactic body radiation fractionation schedules for medically inoperable stage I non-small cell lung cancer: the Cleveland Clinic experience. *J Thorac Oncol* 2009;4:976-82.
75. Bongers EM, Haasbeek CJ, Lagerwaard FJ, Slotman BJ, Senan S. Incidence and risk factors for chest wall toxicity after risk-adapted stereotactic radiotherapy for early-stage lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011;6:2052-7.
76. Yamashita H, Nakagawa K, Nakamura N, Koyanagi H, Tago M, Igaki H, et al. Exceptionally high incidence of symptomatic grade 2-5 radiation pneumonitis after stereotactic radiation therapy for lung tumors. *Radiat Oncol* 2007;2:21.
77. Guckenberger M, Heilman K, Wulf J, Mueller G, Beckmann G, Flentje M. Pulmonary injury and tumor response after stereotactic body radiotherapy (SBRT): results of a serial follow-up CT study. *Radiother Oncol* 2007;85:435-42.
78. Zimmermann FB, Geinitz H, Schill S, Thamm R, Nieder C, Schratzenstaller U, et al. Stereotactic hypofractionated radiotherapy in stage I (T1-2 N0 M0) non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Acta Oncol* 2006;45:796-801.
79. Guckenberger M, Allgauer M, Appold S, Dieckmann K, Ernst I, Ganswindt U, et al. Safety and efficacy of stereotactic body radiotherapy for stage 1 non-small-cell lung cancer in routine clinical practice: a patterns-of-care and outcome analysis. *J Thorac Oncol* 2013;8:1050-8.



80. Grills IS, Hope AJ, Guckenberger M, Kestin LL, Werner-Wasik M, Yan D, et al. A collaborative analysis of stereotactic lung radiotherapy outcomes for early-stage non-small-cell lung cancer using daily online cone-beam computed tomography image-guided radiotherapy. *J Thorac Oncol* 2012;7:1382-93.
81. Ueki N, Matsuo Y, Togashi Y, Kubo T, Shibuya K, Iizuka Y, et al. Impact of pretreatment interstitial lung disease on radiation pneumonitis and survival after stereotactic body radiation therapy for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015;10:116-25.
82. Guckenberger M, Kestin LL, Hope AJ, Belderbos J, Werner-Wasik M, Yan D, et al. Is there a lower limit of pretreatment pulmonary function for safe and effective stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancer? *J Thorac Oncol* 2012;7:542-51.
83. Stanic S, Paulus R, Timmerman RD, Michalski JM, Barriger RB, Bezjak A, et al. No clinically significant changes in pulmonary function following stereotactic body radiation therapy for early-stage peripheral non-small cell lung cancer: an analysis of RTOG 0236. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:1092-9.
84. Barriger RB, Forquer JA, Brabham JG, Andolino DL, Shapiro RH, Henderson MA, et al. A dose-volume analysis of radiation pneumonitis in non-small cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:457-62.
85. Guckenberger M, Baier K, Polat B, Richter A, Krieger T, Wilbert J, et al. Dose-response relationship for radiation-induced pneumonitis after pulmonary stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol* 2010;97:65-70.
86. Borst GR, Ishikawa M, Nijkamp J, Hauptmann M, Shirato H, Onimaru R, et al. Radiation pneumonitis in patients treated for malignant pulmonary lesions with hypofractionated radiation therapy. *Radiother Oncol* 2009;91:307-13.
87. Ong CL, Palma D, Verbakel WF, Slotman BJ, Senan S. Treatment of large stage I-II lung tumors using stereotactic body radiotherapy (SBRT): planning considerations and early toxicity. *Radiother Oncol* 2010;97:431-6.
88. Forquer JA, Fakiris AJ, Timmerman RD, Lo SS, Perkins SM, McGarry RC, et al. Brachial plexopathy from stereotactic body radiotherapy in early-stage NSCLC: dose-limiting toxicity in apical tumor sites. *Radiother Oncol* 2009;93:408-13.
89. Chang JY, Li QQ, Xu QY, Allen PK, Rebuena N, Gomez DR, et al. Stereotactic ablative radiation therapy for centrally located early stage or isolated parenchymal recurrences of non-small cell lung cancer: how to fly in a "no fly zone". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:1120-8.
90. Dahele M, Palma D, Lagerwaard F, Slotman B, Senan S. Radiological changes after stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011;6:1221-8.
91. Huang K, Dahele M, Senan S, Guckenberger M, Rodrigues GB, Ward A, et al. Radiographic changes after lung stereotactic ablative radiotherapy (SABR)—can we distinguish recurrence from fibrosis? A systematic review of the literature. *Radiother Oncol* 2012;102:335-42.
92. Huang K, Senthil S, Palma DA, Spoelstra FO, Warner A, Slotman BJ, et al. High-risk CT features for detection of local recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol* 2013;109:51-7.
93. Peulen H, Mantel F, Guckenberger M, Belderbos J, Werner-Wasik M, Hope A, et al. Validation of High-Risk Computed Tomography Features for Detection of Local Recurrence After Stereotactic Body Radiation Therapy for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96:134-41.