

# PROTON THERAPY IN LUNG CANCER

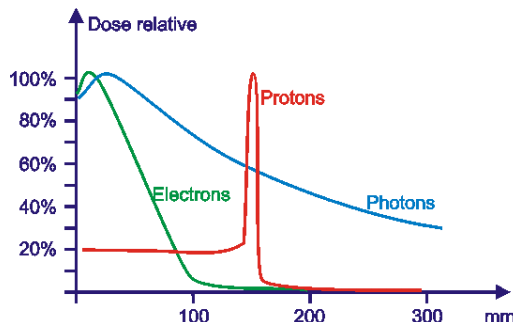
รศ.พญ.กาญจนา โชติเลิศศักดิ์  
สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทนำ

มะเร็งปอดเป็นสาเหตุการตายจากโรคมะเร็งที่พบได้บ่อยที่สุด ผู้ป่วยส่วนใหญ่มาพบแพทย์ในระยะที่มีการลุกลามหรือมีการแพร่กระจายของโรค Locally advanced Non-Small Cell Lung Cancer (LA-NSCLC) เป็นชนิดของมะเร็งปอดที่พบได้บ่อย และรังสีรักษาจัดเป็นการรักษาที่มีบทบาทสำคัญในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ ในปัจจุบันการรักษามะเร็งปอดมีการพัฒนามากขึ้นทั้งในส่วนเคมีบำบัด ยาพุ่งเป้า หรือยาภูมิคุ้มกันบำบัด ทำให้ผลการรักษาดีขึ้น ลดการแพร่กระจายของโรคและเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย การควบคุมรอยโรคในปอดจึงมีความสำคัญมากยิ่งขึ้น อย่างไรก็ตามการรักษาด้วยรังสีในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีข้อจำกัดในการให้ปริมาณรังสีที่ก่อนมะเร็ง เนื่องจากมีอวัยวะข้างเคียงที่สำคัญที่อาจได้รับรังสีร่วมด้วย เช่น หัวใจ หลอดอาหาร ไขสันหลัง รวมทั้งเนื้อปอดส่วนที่ดี ซึ่งอาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาได้ถึงแม้จะมีการใช้ advanced technique ของรังสีเอ็กซ์ที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบัน

## การรักษา LA-NSCLC ด้วยอนุภาคโปรตอน

รังสีโปรตอนเป็นอนุภาคที่มีคุณสมบัติทางฟิสิกส์ที่แตกต่างจากรังสีเอ็กซ์หรือรังสีแกมมา โดยเราสามารถกำหนดให้อนุภาคโปรตอนคายพลังงานที่ระดับความลึกของก้อนมะเร็ง โดยเลือกอนุภาคโปรตอนที่มีพลังงานเหมาะสมกับตำแหน่งความลึกของก้อน เมื่ออนุภาคโปรตอนคายพลังงานแล้วจะหยุด ทำให้เนื้อเยื่อปกติที่อยู่ด้านหลังก้อนมะเร็งได้ปริมาณรังสีน้อยมากหรือไม่ได้เลย ดังรูปที่ 1 ด้วยคุณสมบัติดังกล่าวทำให้เราสามารถที่จะให้รังสีที่ก้อนมะเร็งด้วยปริมาณที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน หรือเพิ่มปริมาณรังสีให้สูงขึ้น ในขณะที่มีปริมาณรังสีที่เนื้อเยื่อปกติลดลง ซึ่งจะส่งผลให้เพิ่มอัตราการควบคุมโรคและลดภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาได้ดีขึ้น



รูปที่ 1 กราฟแสดงปริมาณรังสีที่ระดับความลึกของรังสีโฟตอน อนุภาคอิเล็กตรอน และอนุภาคโปรตอน

การศึกษา Phase II ด้วยอนุภาคโปรตอน ในผู้ป่วย NSCLC stage III 64 ราย ในปี 2009-2011 โดยใช้เทคนิค Passive Scattered Proton Therapy (PSPT) และให้ปริมาณรังสี 74 GyRBE ร่วมกับเคมีบำบัด พบว่าให้ผลการรักษาในการควบคุมโรค และผลข้างเคียงเป็นที่น่าพอใจ โดยมี median overall survival 26.5 เดือน อัตราการกลับเป็นซ้ำในปอดและต่อมน้ำเหลืองข้างเคียงที่ 5 ปีเท่ากับ 28.8% ในขณะที่มี esophagitis ตั้งแต่ grade 3 ขึ้นไป 12% และ pneumonitis ตั้งแต่ grade 3 ขึ้นไป 12%<sup>(1)</sup> รายงานผลการศึกษาย้อนหลังเปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งปอดด้วยรังสีเอกซ์และอนุภาคโปรตอน โดยนำข้อมูลจาก National Cancer Database ในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยโปรตอนมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีดีกว่าโดย 5-year overall survival 22% (proton group) เทียบกับ 16% (non-proton group)<sup>(2)</sup> อย่างไรก็ตามการศึกษานี้เป็น retrospective study มีจำนวนผู้ป่วยไม่มาก และผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีความแตกต่างกัน ทั้งนี้เนื่องจากผู้ป่วยที่เข้าถึงการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอนส่วนใหญ่จะเป็นผู้ป่วยที่มีเศษฐานะที่ดึกว่า ซึ่งอาจจะเป็นปัจจัยส่งผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย

ในปี 2018 มีรายงาน Phase II Randomized study จาก MD Anderson Cancer Center (NCT00915005)<sup>(3)</sup> ในผู้ป่วย NSCLC stage II, III และ ผู้ป่วย stage IV ที่มี single brain metastasis รวมถึงผู้ป่วยที่เป็น recurrent disease ในปอดและ mediastinum หลังเคยได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด โดยเปรียบเทียบการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอนชนิด PSPT (57 ราย) กับ รังสีเอกซ์ด้วยเทคนิค Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) (92 ราย) โดยให้ปริมาณรังสี 66-74 Gy(RBE) โดยผู้ป่วยจะถูก randomized เมื่อ plan PSPT และ IMRT ให้ normal tissue dose volume constraint อยู่ในเกณฑ์ที่กำหนดไว้ทั้ง 2 plan ผลการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของการกลับเป็นซ้ำของรอยโรคในปอด (local failure) ที่ 1 ปี (IMRT, 10.9% vs PSPT 10.5%) และไม่มี ความแตกต่างกันของ radiation pneumonitis ในทั้ง 2 กลุ่ม โดยมี radiation pneumonitis  $\geq$  grade 3 เท่ากับ 8.1% (IMRT, 6.5% vs PSPT, 10.5%) เมื่อพิจารณาปริมาณรังสีที่ปอดพบว่า mean lung dose ไม่มีความแตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม ผู้ป่วยที่ได้รับ PSPT มี lung V5, V10 น้อยกว่า แต่มี lung V20 มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ IMRT ทั้งนี้อาจเกิดจากการใช้เทคนิคโปรตอนแบบเก่า PSPT หรือ 3D proton และยังมีประสบการณ์ในการฉายรังสีโปรตอนสำหรับมะเร็งปอดไม่มากนัก ทำให้การควบคุมปริมาณรังสีในปอดยังไม่ดีเท่าที่ควร แต่เมื่อเปรียบเทียบปริมาณรังสีที่หัวใจพบว่ากลุ่มโปรตอนมี mean heart dose น้อยกว่ากลุ่ม IMRT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งปริมาณรังสีที่หัวใจจัดเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับรังสีในการศึกษาก่อนหน้านี้ของ RTOG 0617<sup>(4)</sup> อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ ได้มีการวิเคราะห์เทียบผลการรักษาในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาในครั้งแรก และครั้งหลังของการศึกษา พบว่าผลของการรักษาด้วยโปรตอนมีการพัฒนาไปในทางที่ดีขึ้นอย่างชัดเจน โดย local failure และ pneumonitis ที่ 1 ปีในผู้ป่วยที่ได้รับโปรตอนในช่วงแรกเท่ากับ 31% เทียบกับ 13.1% ในผู้ป่วยที่ได้รับโปรตอนช่วงหลัง และพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับรังสีโปรตอนในครั้งหลังของการศึกษาไม่มีผู้ป่วยที่มี grade 3 pneumonitis

ปัจจุบันมีการใช้อนุภาคโปรตอนเทคนิค scanning beam ซึ่งสามารถทำเป็น Intensity Modulated Proton Therapy (IMPT) ในการรักษา LA-NSCLC และด้วยเทคนิคที่สามารถปรับความเข้มได้ ทำให้สามารถปรับปริมาณรังสีภายในตัวก้อนมะเร็งให้สูงขึ้น โดยที่สามารถลดปริมาณรังสีที่เนื้อเยื่อปกติได้ดีกว่าเทคนิคแบบเก่า

ในรายงานการใช้เทคนิค IMPT ในผู้ป่วยมะเร็งปอด 51 รายจาก MDACC พบว่ามี local control rate ที่ 3 ปี 78.3% มี median overall survival 33.9 เดือน และไม่พบ radiation pneumonitis  $\geq$  grade 3<sup>(5)</sup> อย่างไรก็ตาม ต้องติดตามผลการศึกษาของ Ongoing Randomized phase III ของ RTOG 1308 ที่ศึกษาเปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิตระหว่างการฉายรังสีด้วยอนุภาคโปรตอนและรังสีเอกซ์ใน LA-NSCLC โดยให้ปริมาณรังสีที่สูงสุดในช่วง 60-70 Gy ใน 30-35 fractions<sup>(6)</sup> นอกจากนี้การศึกษา LUN005-12 เป็น phase I/II hypofractionated proton therapy ใน stage II,III NSCLC เพื่อศึกษาปริมาณรังสี และ fractionation ที่เหมาะสมต่อไป

การรักษาด้วยอนุภาคโปรตอนยังมีการศึกษาในมะเร็งปอดระยะเริ่มต้น รายงาน retrospective study จากประเทศญี่ปุ่นในผู้ป่วย NSCLC stage I 669 ราย โดยให้รังสีโปรตอนปริมาณรังสีเฉลี่ย 109.6 BED GyE ผลการศึกษาพบว่า 3-year local progression-free rate 89.8% (stage IA – 93.5%, stage IB 79.4%) มีอุบัติการณ์การเกิด pneumonitis grade 2,3,4 และ 5 เท่ากับ 9.8%, 1.0%, 0% และ 0.7% ตามลำดับ<sup>(7)</sup> การศึกษา phase II randomized study จาก MD Anderson Cancer Center ในผู้ป่วย medically inoperable NSCLC ที่มี high risk features (centrally located หรือ T3 ที่มีขนาดเล็กกว่า 5 cm หรือ isolated lung parenchymal recurrences) โดยทำเป็น Stereotactic Body Proton Therapy (SBPT) เปรียบเทียบกับ Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) โดยให้รังสี 50 GyRBE ใน 4 fractions การศึกษานี้จำเป็นต้องปิดไปเนื่องจากปัญหาจำนวนผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาไม่เพียงพอเพราะประกันยังไม่ครอบคลุมการรักษาด้วยโปรตอน อย่างไรก็ตาม รายงานผลการศึกษาในผู้ป่วย 19 ราย (9 SBRT และ 10 SBPT) พบว่า 3-year local control 87.5% (SBRT) และ 90.0% (SBPT) ไม่มีรายงานผู้ป่วยที่มี grade 4/5 toxicity ในการศึกษา<sup>(8)</sup>

การรักษาด้วยโปรตอนยังมีบทบาทในการฉายรังสีซ้ำ (re-irradiation) ในผู้ป่วยมะเร็งปอดที่มี locoregional recurrence ทั้งนี้เพราะการรักษาผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำจะทำได้ค่อนข้างยากไม่ว่าจะเป็นการผ่าตัด เคมีบำบัด หรือการฉายรังสี โดยเฉพาะการฉายรังสีซ้ำด้วยรังสีเอกซ์เนื่องจากมีข้อจำกัดด้วยปริมาณรังสีที่เนื้อเยื่อปกติเคยได้รับไปแล้วในการรักษาครั้งแรก การใช้อนุภาคโปรตอนจึงมีความน่าสนใจในการฉายรังสีซ้ำในผู้ป่วยกลุ่มนี้ รายงานการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วย NSCLC 22 รายที่ได้รับการฉายรังสีซ้ำด้วยเทคนิค IMPT โดยให้รังสี 66 GyRBE ใน 2 Gy/fraction พบว่า 1-year freedom from local failure เท่ากับ 78% ในขณะที่มีผู้ป่วย 2 ราย (7%) ที่มี pulmonary toxicity grade 3<sup>(9)</sup>

อย่างไรก็ตามการรักษามะเร็งปอดด้วยรังสีโปรตอนมีข้อจำกัดบางประการเช่น เรื่อง tissue inhomogeneity และการเคลื่อนที่ของก้อนมะเร็งในปอดตามการหายใจ ซึ่งทำให้ต้องมีการใช้เทคนิคต่างๆในการควบคุมการหายใจร่วมด้วย เพื่อให้การให้รังสีมีความถูกต้องแม่นยำมากขึ้น ดังนั้นประสบการณ์ในการวางแผนการรักษาด้วยโปรตอนและการเลือกตำแหน่งและขนาดของรอยโรคที่เหมาะสมจะเป็นปัจจัยสำคัญในการพิจารณาผู้ป่วยที่น่าจะได้รับประโยชน์สูงสุดจากการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอน ข้อจำกัดที่สำคัญอีกประเด็นที่เป็นปัญหาสำคัญในทุกสถาบันทั่วโลกและทำให้การรักษาด้วยโปรตอนยังไม่แพร่หลายมากนัก คือราคาค่ารักษา เพราะเครื่องมือมีความซับซ้อนและราคาที่สูง ทำให้มีการเข้าถึงของผู้ป่วยได้ค่อนข้างจำกัด การศึกษาข้อดี ข้อเสีย ตลอดจนข้อจำกัดของการใช้รังสี จะช่วยให้สามารถเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมและมีความคุ้มค่าที่จะรับการรักษาด้วยรังสีต่างๆได้ดียิ่งขึ้น

## สรุป

รังสีรักษามีการพัฒนาเทคโนโลยีอย่างต่อเนื่องในการให้การรักษาผู้ป่วย การรักษาด้วยอนุภาคโปรตอน มีบทบาทในการรักษามะเร็งหลายชนิดมากขึ้นเรื่อยๆรวมทั้งมะเร็งปอด และด้วยคุณสมบัติเฉพาะของอนุภาคโปรตอน จะทำให้สามารถให้รังสีที่ครอบคลุมก้อนมะเร็งได้ดีขึ้น ในขณะที่สามารถลดปริมาณรังสีที่เนื้อเยื่อปกติลงได้ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการควบคุมโรค และลดผลข้างเคียงจากการรักษาให้มากที่สุด เพื่อให้ผู้ป่วยมีโอกาสหายขาด และมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

## Reference

1. Chang JY, Verma V, Li M, Zhang W, Komaki R, Lu C, et al. Proton beam radiotherapy and concurrent chemotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer: final results of a phase 2 study. *JAMA Oncol.* 2017; 3: e172032
2. Higgins KA, O'Connell K, Liu Y, Gillespie TW, McDonald MW, Pillai RN, et al. National Cancer Database Analysis of Proton Versus Photon Radiation Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016; 97(1): 128-37
3. Liao Z, Lee JJ, Komaki R, Gomez DR, O'reilly MS, Fossella FV, et al. Bayesian adaptive randomization trial of passive scattering proton therapy and intensity-modulated photon radiotherapy for locally advanced Non-Small-Cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2018; 36: 1813-22
4. 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 randomized, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 187-99
5. Elhammali A, Blanchard P, Yoder A, Liao Z, Zhang X, Zhu RX, et al. Clinical Outcomes after Intensity-Modulated proton therapy with concurrent chemotherapy for inoperable non-small cell lung cancer. *Radiother and Oncol.* 2019; 136; 136-42
6. Giaddui T, Chen W, Yu J, Lin L, Simone CB, Yuan L, et al. Establishing the feasibility of the dosimetric compliance criteria of RTOG 1308: phase III randomized trial comparing overall survival after photon versus proton radiochemotherapy for inoperable stage II-IIIB NSCLC. *Radiat Oncol.* 2016;11:66.
7. Ohnishi K, Nakamura N, Harada H, Tokumaru S, Wada H, Arimura T, et al. Proton beam therap for histologically or clinically diagnosed stage I Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): The first nationwide retrospective study in Japan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019; 106(1): 82-9

8. Nantavithya C, Gomez DR, Wei X, Komaki R, Liao Z, Lin SH, et al. Phase 2 study of Stereotactic Body Radiation Therapy and Stereotactic Body Proton Therapy for high-risk, medically inoperable, early-stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;101(3): 558-63
9. Ho JC, Nguyen QN, Li H, Allen PK, Zhang X, Liao Z, et al. Reirradiation of thoracic cancers with intensity modulated proton therapy. *Pract Radiat Oncol.* 2018; 8(1): 58-65