

Proton therapy in hepatocellular carcinoma

บทบาทของการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอน ในโรคมะเร็งตับปฐมภูมิ

พญ. ดร. ณปภัช อมริเวชสุ์

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา

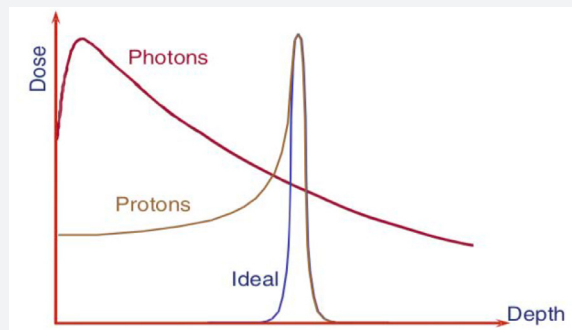
ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทนำ

ในอดีตการฉายรังสีไปยังรอยโรคในตับด้วยโฟตอน (photon) หรือ รังสีเอกซ์ (X-rays) นั้น ยังมีบทบาทน้อย เนื่องจากไม่สามารถให้ปริมาณรังสีที่สูงพอที่จะควบคุมโรค เพราะถูกจำกัดด้วยปริมาณรังสีที่เนื้อตับปกติข้างเคียงจะได้รับ ซึ่งทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิด radiation-induced liver disease (RILD) โดยเฉพาะในผู้ป่วยมะเร็งตับปฐมภูมิ ซึ่งมีการทำงานของตับที่ไม่ปกติ เนื่องจากโรคตับแข็งที่มักพบเป็นโรคพื้นฐานเดิม

เมื่อเทคนิคของการฉายรังสีด้วยโฟตอน (photon) มีการพัฒนามากขึ้น ทำให้สามารถให้รังสีปริมาณสูงไปยังรอยโรค ในขณะที่ลดปริมาณรังสีไปยังอวัยวะปกติข้างเคียง เทคนิคเหล่านี้ ได้แก่ intensity modulated radiotherapy (IMRT), volumetric modulated arc therapy (VMAT) หรือ stereotactic body radiotherapy (SBRT) เป็นต้น ทำให้การฉายรังสีด้วยโฟตอนไปยังตับนั้นมีบทบาทมากขึ้นในการรักษามะเร็งตับปฐมภูมิและ มะเร็งแพร่กระจายไปยังตับ^[1]

การฉายรังสีด้วยรังสีอนุภาคโปรตอน (particle beam therapy, PBT) นั้น มีข้อดีที่เหนือกว่า การฉายรังสีด้วยโฟตอนเนื่องจากคุณสมบัติจำเพาะทางฟิสิกส์ด้านการกระจายรังสี (dosimetry) ที่ให้ปริมาณรังสีที่ต่ำเมื่อเข้าสู่ตัวกลาง และปล่อยพลังงานสูงเมื่อถึงความลึกหนึ่ง (Bragg-peak) ดังภาพที่ 1 นอกจากนั้นรังสีอนุภาคยังมี penumbra ที่แคบกว่ารังสีโฟตอน เหล่านี้เป็นข้อสนับสนุนในการใช้รังสีอนุภาคในการรักษารอยโรคในตับ เนื่องจาก สามารถให้ปริมาณรังสีสูงมากพอที่จะควบคุมโรคเฉพาะที่และให้ปริมาณรังสีที่น้อยมาก ไปยังตับปกติใกล้เคียง ซึ่งจะทำให้สามารถควบคุมโรคในตับได้ ในขณะที่ลดความเสี่ยงต่อการเกิด RILD^[2]



ภาพที่ 1 คุณสมบัติทางฟิสิกส์ด้านการกระจายรังสีของอนุภาคโปรตอน เมื่อเทียบกับโฟตอน Adapted from Rath AK. Particle Radiotherapy: An introduction. In: Rath AK, Sahoo N, editors. Particle radiotherapy: Springer India; 2016. p. 2.

การเลือกผู้ป่วยเพื่อรับการรักษาด้วยรังสีอนุภาค ใบเสนอ (Indication, patient selection)

การเลือกผู้ป่วยมะเร็งระดับที่จะรับการรักษาด้วยรังสีอนุภาคโปรตอนนั้น ใช้หลักการใกล้เคียงกับการเลือกผู้ป่วยเพื่อรับการรักษาด้วยรังสีโฟตอน แบ่งเป็นการพิจารณาปัจจัย 2 กลุ่มใหญ่ ๆ คือ ปัจจัยเกี่ยวกับตัวโรค (disease-specific factors) และปัจจัยที่จำกัดด้านการทำงานของตับปกติ (liver function-specific factors)

จากการศึกษาในระยะที่ 2 (phase II study) เกี่ยวกับผลการรักษาของรังสีอนุภาคโปรตอน เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมการศึกษา (Inclusion criteria) นั้น ประกอบด้วย

1. เป็นผู้ป่วยมะเร็งระดับปฐมภูมิ ชนิด hepatocellular carcinoma ที่วินิจฉัยจากชิ้นเนื้อ (histologic diagnosis) หรือจากภาพทางรังสีวินิจฉัย (imaging diagnosis)
2. ยังไม่มีการแพร่กระจายของโรคออกนอกตับ
3. Liver cirrhosis with Child-Turcotte-Pugh class A หรือ B
4. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0-2
5. จำนวน รอยโรค (lesion) น้อยกว่า 3 ก้อน
6. ไม่สามารถรักษาได้ด้วยการผ่าตัด (resection) หรือ ด้วยการปลูกถ่ายตับ (liver transplant)

และการพิจารณาเลือกการรักษานั้นยังต้องพิจารณาปัจจัยอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น ขนาดของก้อน ที่ตั้งของก้อน ใกล้กับ porta hepatis หรือ อวัยวะปกติในทางเดินอาหาร หรือ การรักษาอื่นที่สามารถทำได้ เช่น thermoablation หรือ transarterial chemoembolization (TACE) ซึ่งอาจจะพิจารณา เป็นทางเลือกของการรักษา หรือเป็นการรักษา ร่วมกัน^[3]

ปัจจัยทางเทคนิคที่เกี่ยวข้องที่ต้องพิจารณาในการใช้ PBT ในการรักษามะเร็งตับปฐมภูมิ

PBT มีคุณสมบัติเฉพาะทางด้านฟิสิกส์ คุณสมบัติที่สำคัญที่ต้องพิจารณาในการใช้ PBT ที่อาจจะส่งผลให้เกิดความคลาดเคลื่อน (uncertainty) คือ ความไม่สม่ำเสมอของตัวกลาง (heterogeneity) ของความหนาแน่นของอิเล็กตรอน (electron density) ในร่างกาย ระหว่างทางที่อนุภาคโปรตอน

วิ่งผ่าน เช่น ลำไส้และเนื้อเยื่อ มีอิทธิพลต่อการกระจายรังสีของอนุภาคโปรตอนมากกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับอิทธิพลต่อการกระจายรังสีของโฟตอน การฉายรังสีที่ตับด้วยอนุภาคโปรตอนมีข้อควรระวัง คือ การเคลื่อนไหวของตับตามการหายใจ กายวิภาคของตับที่อยู่ใกล้รอยต่อระหว่างกระบังลมและปอด หรือ ใกล้กับลำไส้ เป็นต้น

การควบคุมความไม่แน่นอนอันเกิดจากการเคลื่อนไหวของตับนั้น สามารถทำได้หลายวิธี ได้แก่

- Respiratory gating
- Abdominal compression
- Breath hold

การตรวจสอบตำแหน่งก่อนฉายรังสีก็มีความสำคัญมากเช่นกัน เทคนิคที่ใช้เน้นใกล้เคียงกับ เทคนิคการฉายรังสีด้วยเทคนิคฉายรังสีร่วมพิกัด (stereotactic body radiotherapy, SBRT) ซึ่งต้องการความแม่นยำมากเช่นกัน^[4]

เนื่องจาก PBT นั้นคุณภาพของภาพ (imaging) ที่ใช้ในการคำนวณนั้น การได้ค่า electron density ที่ถูกต้องแม่นยำนั้นมีความสำคัญมาก อย่างไรก็ตามในบางกรณีอาจมีความคลาดเคลื่อนของภาพที่ใช้ในการคำนวณ (imaging uncertainty) และความคลาดเคลื่อนทางพิกัด (geometric uncertainty) ซึ่งในปัจจุบัน โปรแกรมวางแผนการฉายรังสีที่มี อัลกอริทึมจำเพาะที่เรียกว่า Robust optimization สามารถช่วยลดและเฉลี่ยผลที่เกิดจาก uncertainty เหล่านี้ได้^[5]

หลักฐานทางการแพทย์เกี่ยวกับผลการรักษาของการใช้ PBT ในการรักษามะเร็งตับปฐมภูมิ

รายงานทางการแพทย์เกี่ยวกับการใช้ PBT ในการรักษามะเร็งตับปฐมภูมิในช่วงแรก เกิดขึ้นที่ประเทศญี่ปุ่น ในปี ค.ศ. 1983-1990 Tsujii และคณะ^[6, 7] ได้รายงานผลการใช้ PBT ในผู้ป่วยมะเร็งระดับปฐมภูมิที่ไม่สามารถผ่าตัดได้จำนวน 16 คน โดยให้ PBT ปริมาณ 66-96.8 gray equivalent (GyE) เฉลี่ย 86.7 Gy พบว่า อัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี (2-year survival rates) ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับ Child-Pugh (CP) A และ B เท่ากับ 68 % และใน CP C เท่ากับ 18 % จากการศึกษาครั้งนี้ผู้วิจัยจึงสรุปว่า การใช้ PBT เพื่อให้รังสีปริมาณสูงไปยังก้อนในตับที่เล็กกว่า 10 เซนติเมตรในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับ CP A และ B นั้น เป็นการรักษามีประสิทธิภาพ ในการศึกษาต่อ ๆ มาโดย Chiba และคณะ^[8] ทำการศึกษาแบบ

retrospective จากผู้ป่วยมะเร็งตับปฐมภูมิ ช่วงระหว่างปี ค.ศ. 1985-1998 จำนวน 162 คน พบว่า มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี (5-year survival rate) และ อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 5 ปี (5-year local control rate) เท่ากับ 23.5 % และ 87 % ตามลำดับ

การใช้ PBT ในการรักษามะเร็งตับปฐมภูมิของตับ เริ่มมีการใช้ และรายงานผลการศึกษามากขึ้น ส่วนใหญ่มาจากประเทศทางเอเชียตะวันออก และสหรัฐอเมริกา เนื่องจากมีความชุกของโรคมะเร็งตับและมีประสบการณ์ในการใช้ PBT เป็นระยะเวลานาน ดังแสดงในตารางที่ 1^[9-15]

ตารางที่ 1 Selected studies in PBT in hepatocellular carcinoma

Study	Patients (n)	CP	Tumor size (cm)	RT regimen (GyE/fractions)	Local control	Progression-free survival	Overall survival
Mizumoto et al. (2008)	53	A: 87% B: 11% C: 2%	1-13 Median= 4.3	72.6/22 (80.5 Gy EQD2 ₁₀)	2-yr 94% 3-yr 86%	2-yr 38% 3-yr 25%	2-yr 57% 3-yr 45%
Fukumitsu et al. (2009)	51	A: 80% B: 20%	0.8-9.3 Median= 2.8	66.0/10 (91.3 Gy EQD2 ₁₀)	3-yr 95% 5-yr 88%	N/A	3-yr 49% 5-yr 39%
Nakayama et al. (2009)	318	A: 74% B: 20% C: 2%	N/A	66.0/10 (91.3 Gy EQD2 ₁₀) 72.6/22 (80.5 Gy EQD2 ₁₀) 77.0/35 (78.3 Gy EQD2 ₁₀)	N/A	N/A	3-yr 65% 5-yr 45%
Nakayama et al. (2011)	47	A: 75% B: 19% C: 6%	N/A	72.6/22 (80.5 Gy EQD2 ₁₀) 77.0/35 (78.3 Gy EQD2 ₁₀)	3-yr 88% 4-yr 88%	1-yr 66% 3-yr 40% 4-yr 17%	3-yr 50% 4-yr 34%
Bush et al. (2011)	76	A: 29% B: 47% C 24%	Mean 5.5	63.0/15 (74.6 Gy EQD2 ₁₀)	3-yr 70%	N/A	Median 36 mo
Kim et al. (2015)	27	A: 89% B: 11%	≤ 5: 81% >5: 19%	60.0/20 (65.0 Gy EQD2 ₁₀) 66.0/22 (71.5 Gy EQD2 ₁₀) 72.0/24 (78.0 Gy EQD2 ₁₀)	3-yr 80% 5-yr 64%	3-yr 17% 5-yr 0	3-yr 56% 5-yr 42%
Hong et al. (2016)	44	A: 73% B: 20% N/A: 7%	Median 5.0	Median 58.05/15 (67.1 Gy EQD2 ₁₀) Range, 15.1-67.5/15	2-yr 95%	1-yr 56% 2-yr 40%	1-yr 77% 2-yr 63%

การศึกษาจาก Tsukuba ประเทศญี่ปุ่น⁽⁹⁻¹²⁾ ใช้ dose-fractionation 3 แบบตามตำแหน่งของก้อนในตับ โดยพิจารณาระยะห่างจาก porta hepatis และ อวัยวะในทางเดินอาหาร

- 1) ก้อนที่อยู่ห่างจาก porta hepatis และอวัยวะในทางเดินอาหารมากกว่า 2 เซนติเมตร ให้ 66 GyE ใน 10 fractions
- 2) ก้อนที่อยู่ใกล้อวัยวะในทางเดินอาหารน้อยกว่า 2 เซนติเมตร ให้ 77 GyE ใน 35 fractions
- 3) ก้อนที่อยู่ใกล้ porta hepatis น้อยกว่า 2 เซนติเมตร ให้ 72.6 GyE ใน 22 fractions

ซึ่งด้วยปริมาณรังสีดังกล่าว อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 3 ปี (3-year local control rates) อยู่ระหว่าง 88-95% ซึ่งไม่แตกต่างกันในทั้ง 3 กลุ่ม และอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปี (3-year overall survival rates) อยู่ระหว่าง 45-65%

การศึกษาจาก Loma Linda ประเทศสหรัฐอเมริกา⁽¹³⁾ ในผู้ป่วย 76 คน ที่ให้ PBT ปริมาณรังสี 63.0 GyE ใน 15 fractions พบว่า อัตราการรอดชีวิตโดยปลอดการกำเริบที่ 3 ปี (3-year progression-free survival rates) ในกลุ่มที่เข้าได้ตาม Milan criteria for liver transplant^[16] เท่ากับ 60% และในกลุ่มนี้มีผู้ป่วย 18 คนที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ (Liver transplant) ซึ่งในกลุ่มนี้มี อัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปี (3-year survival rate) เท่ากับ 70% ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ปลูกถ่ายตับ อัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปี (3-year survival rate) เท่ากับ 10%

และการศึกษาจากสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ประเทศเกาหลี⁽¹⁴⁾ ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับการเพิ่มปริมาณรังสีและผลต่อการควบคุมโรค โดยให้ dose-fractionation 3 แบบ คือ 60 GyE ใน 20 fractions, 66 GyE ใน 22 fractions และ 70 GyE ใน 24 fractions พบว่าอัตราการยุบหมดของรอยโรค (complete response rates) เท่ากับ 62.5%, 57.1% และ 100% ตามปริมาณรังสีที่เพิ่มขึ้น อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 3 ปี

(3-year local control rates) เท่ากับ 79.9% และในกลุ่มที่ รอยโรคยุบหมดนั้นมีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ สูงกว่ากลุ่ม ที่รอยโรคยุบไม่หมด อย่างมีนัยยะสำคัญ (90% VS 40%, P = 0.003) ผู้วิจัยได้ข้อสรุปเพิ่มเติมจากการศึกษานี้ว่า ควรให้ ปริมาณรังสี 2 Gy equivalent dose (EQD2) มากกว่า 78 Gy จึงจะให้ผลการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ดีกว่า

การศึกษาทั้งหมดข้างต้น เป็นการศึกษาเฉพาะผลการ รักษาจาก PBT เท่านั้นโดยไม่ได้ทำการเปรียบเทียบกับ การรักษาอื่น ๆ มีการศึกษาหนึ่งจาก Loma Linda ประเทศ สหรัฐอเมริกา^[17] ซึ่งทำการศึกษาเปรียบเทียบแบบสุ่ม (randomized trial) ระหว่าง TACE กับ PBT รายงานผลการ ศึกษาเบื้องต้น พบว่า ผู้ป่วย 69 คนที่เข้าได้กับ Milan หรือ San Francisco criteria for liver transplant^[18] ผู้ป่วย 36 คนได้รับการรักษาด้วย TACE และ ผู้ป่วย 33 คนได้รับการ รักษาด้วย PBT 70.2 GyE ใน 15 fractions (EQD2₁₀ 85.9 Gy) จากการวิเคราะห์ผลการศึกษาเบื้องต้น (interim analysis) พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี (2-year overall survival rate) ในผู้ป่วยรวมทั้ง 2 กลุ่ม เท่ากับ 59% ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม มัธยฐานการรอดชีวิต (median survival) เท่ากับ 30 เดือน (95% confidence interval 20.7-39.3 months) และพบว่าไม่มีแนวโน้มที่ กลุ่ม PBT จะมีอัตราการ ควบคุมโรคเฉพาะที่ที่สูงกว่า (2-year local tumor control) 88% เทียบกับ 45% (P=.06) อัตราการรอดชีวิตโดยปลอดการ กำเริบที่ 2 ปีที่สูงกว่า (2-year progression-free survival) 48% เทียบกับ 31% (P=.06)

ปัจจัยพยากรณ์โรค (prognostic factors) ที่พบจากการ ศึกษาเหล่านี้ ได้แก่ CP score, Milan criteria, การรักษาต่อ ด้วยการปลูกถ่ายตับ และปริมาณรังสีที่ได้รับที่สูงกว่า 78 Gy EQD2₁₀ เป็นต้น

และจากหลักฐานทางการแพทย์เหล่านี้ ทำให้ในปี ค.ศ. 2017 American Society of Radiation Oncology (ASTRO) ได้ประกาศ Proton Beam Therapy Model Policy^[19] ซึ่ง กำหนดให้โรคมะเร็งตับปฐมภูมิ อยู่ในกลุ่มโรคกลุ่มที่ 1 ซึ่งมี ข้อมูลทางการแพทย์รองรับเพียงพอ ถึงความจำเป็น ขอบ่งใช้ และประสิทธิภาพของการรักษา

การใช้ PBT ในกลุ่มผู้ป่วยจำเพาะ

ถึงแม้ว่าการศึกษาที่กล่าวมาข้างต้น ได้แสดงให้เห็นถึง ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ PBT แต่ในผู้ป่วยบาง กลุ่มซึ่งไม่ได้รวมอยู่ในการศึกษาข้างต้น เช่น ผู้ป่วยที่มี portal

vein thrombosis ซึ่งมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี, กลุ่มผู้ป่วยที่ ก้อนมีขนาดใหญ่, ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีซ้ำ เป็นต้น

ในกลุ่มผู้ป่วยที่รอยโรคลุกลามเข้าไปในเส้นเลือดนั้น จัด เป็นกลุ่มที่มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี และมีทางเลือกในการ รักษาจำกัด และมีมัธยฐานการรอดชีวิตอยู่ระหว่าง 2-3 เดือน^[20] การใช้ PBT ในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการรายงานผลจากศึกษาจาก Tsukuba ประเทศญี่ปุ่น^[21] ผู้ป่วย 12 คนที่มี tumor thrombus ในแขนงหลักของ portal vein ขนาดของก้อน ระหว่าง 4-11 เซนติเมตร ปริมาณรังสีที่ให้ 50-72 GyE ใน 10-22 fractions ไปยังก้อน และ tumor thrombus ผลการ ศึกษาพบว่า progression-free survival rates เท่ากับ 67% ที่ 2 ปี และ 24% ที่ 5 ปี ค่ามัธยฐานของ progression-free survival เท่ากับ 2.3 ปี การศึกษาต่อมาจากสถาบันเดิม^[22] ใน ผู้ป่วย 35 คนโดยให้ปริมาณรังสีสูงขึ้นเป็น 72.6 GyE ใน 22 fractions ไปยังก้อน และ tumor thrombus ในกลุ่ม การศึกษานี้ ขนาดก้อนอยู่ระหว่าง 2.5-13 เซนติเมตร อัตรา การรอดชีวิตที่ 2 และ 5 ปี เท่ากับ (overall survival rates at 2 and 5 years) เท่ากับ 48% and 21% ตามลำดับ และ มัธยฐานการรอดชีวิต เท่ากับ 22 เดือน ช่วงระหว่าง 2-88 เดือน อัตราการปลอดการกำเริบเฉพาะที่ ที่ 2 และ 5 ปี (local progression-free survival rates) เท่ากับ 46% และ 20% ตามลำดับ การศึกษาจากสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ประเทศ เกาหลี^[23,24] ในกลุ่มผู้ป่วยที่มี portal vein thrombosis พบ ว่ามัธยฐานการรอดชีวิต (median overall survival) เท่ากับ 34.4 เดือน อัตราการปลอดการกำเริบเฉพาะที่ ที่ 2 ปีและ อัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี เท่ากับ 88% และ 51% ตามลำดับ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับปริมาณรังสีมากกว่า 80 Gy EQD2₁₀ จะมีการตอบสนองของ tumor thrombus ที่ดีกว่าและมีแนวโน้ม ที่จะมียอัตราการรอดชีวิตที่สูงกว่า

กลุ่มผู้ป่วยที่ก้อนมีขนาดใหญ่กว่า 10 เซนติเมตร มีการ พยากรณ์โรคที่ไม่ดี^[25] อัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปีเท่ากับ 23%และที่ 3 ปี น้อยกว่า 10% รายงานผลจากศึกษาจาก Tsukuba ประเทศญี่ปุ่น^[26] ผู้ป่วยจำนวน 22 คนที่มีขนาดก้อน ใหญ่กว่า 10 เซนติเมตร ตั้งแต่ 10-11 เซนติเมตร มัธยฐาน 11 เซนติเมตร ปริมาตร target volume ตั้งแต่ 335-1398 ลูกบาศก์เซนติเมตร (cm³) มัธยฐาน 567 cm³ มัธยฐานปริมาณ รังสี 72.6 GyE ใน 22 fractions ตั้งแต่ 47.3-89.1 GyE ใน 10-35 fractions อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ (local control rates) ที่ 2 ปี 87% และอัตราการรอดชีวิตที่ 1 และ 2 ปีเท่ากับ 64% และ 36% สูงกว่าการศึกษาที่รักษาด้วยวิธี อื่น

การฉายรังสีซ้ำที่รอยโรคที่ตับนั้น เป็นประเด็นที่ค่อนข้างท้าทาย เนื่องจาก ความจำกัดด้านความทนทานต่อรังสีของตับ และ อวัยวะในระบบทางเดินอาหารใกล้เคียง ด้วยคุณสมบัติจำเพาะทางด้านกรกระจายรังสีของ PBT ทำให้ การฉายรังสีซ้ำที่ตับโดยไม่เกิด ผลข้างเคียงรุนแรงนั้น มีความเป็นไปได้มากขึ้น รายงานผลจากศึกษาจาก Tsukuba ประเทศญี่ปุ่น^[27] มีผู้ป่วย 27 คน และ 68 รอยโรค ได้รับการฉายรังสีด้วย PBT มากกว่า 2 รอบ ค่ามัธยฐานของระยะเวลาระหว่างการฉายรังสีรอบที่ 1 และรอบที่ 2 เท่ากับ 24.5 เดือน (3.3-79.8 เดือน) ปริมาณรังสีที่ใช้ในการรังสีซ้ำ 66 GyE ใน 16 fractions อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีตั้งแต่การฉายรังสีครั้งแรก เท่ากับ 55.6% และมีมาตรฐานการรอดชีวิต เท่ากับ 62.2 เดือน อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 5 ปี เท่ากับ 87.8% การศึกษาต่อมาจากสถาบันเดิม^[28] พบว่า ค่ามัธยฐาน ของปริมาณรังสี ในการฉายครั้งที่ 1, 2, 3 และ 4 เท่ากับ 71.0, 70.0, 70.0, และ 69.3 GyE ตามลำดับ ไม่มีผลข้างเคียงที่รุนแรงหรือ RILD และมีมาตรฐานการรอดชีวิต จากการฉายครั้งแรก เท่ากับ 61 เดือน อัตราการรอดชีวิตที่ 2 และ 5 ปี เท่ากับ 87.5% (95%CI: 80.2-94.8%) และ 49.4% (95%CI: 37.6-61.2%) ค่าเฉลี่ยของปริมาณรังสีไปยังตับ (mean liver dose) ระหว่าง 5.4 ถึง 66.5 GyE (เฉลี่ย: 24.23 GyE) สรุปได้ว่าการฉายรังสีซ้ำด้วย PBT นั้นมีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัย

Dose specification

การตอบสนองของก้อนนั้น มีความแปรผันตรงกับปริมาณรังสีที่ได้รับ จากการศึกษาที่กล่าวมาข้างต้น พบว่า เมื่อให้ปริมาณรังสีที่มากกว่า 78-80 Gy EQD_{2,10} จะให้ผลการควบคุมโรคได้ดีกว่าและ อาจจะมีอัตราการรอดชีวิตด้วย

ตัวอย่าง dose-fractionation จาก Tsukuba university ประเทศญี่ปุ่นซึ่งเป็นสถาบันที่มีประสบการณ์ยาวนานและมีการรายงานการศึกษามากที่สุด

- 1) ก้อนที่อยู่ห่างจาก porta hepatis และอวัยวะปกติในทางเดินอาหารมากกว่า 2 เซนติเมตร ให้ 66 GyE ใน 10 fractions (91.3 Gy EQD_{2,10})
- 2) ก้อนที่อยู่ใกล้อวัยวะปกติในทางเดินอาหารน้อยกว่า 2 เซนติเมตร ให้ 77 GyE ใน 35 fractions (80.5 Gy EQD_{2,10})
- 3) ก้อนที่อยู่ใกล้ porta hepatis น้อยกว่า 2 เซนติเมตร ให้ 72.6 GyE ใน 22 fractions (78.3 Gy EQD_{2,10})

ผลข้างเคียงจาก PBT (Acute and late toxicity)

ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นได้หลังจาก PBT แบ่งตามอวัยวะ คือ

- ตับ อาจเกิด RILD หรือ CP score ที่แยกลง จากการศึกษาข้างต้นพบว่า มีโอกาสเกิดมากกว่าในผู้ป่วยที่ค่าการทำงานของตับพื้นฐานไม่ดี ทั้งนี้ พบเพียง 4% ที่มี CP score เพิ่มขึ้นหลังจากได้ PBT
- ทางเดินอาหาร อัตราการเกิดผลข้างเคียง Grade 2 ขึ้นไป อยู่ระหว่าง 1-7% จากการศึกษาข้างต้น และ 8.5% เมื่อก่อนอยู่ใกล้กับอวัยวะปกติในทางเดินอาหาร
- ผนังช่องอก (chest wall) Yeung *et al*^[29] ศึกษาผู้ป่วย 39 คน พบว่าในการฉายรังสี 15 ครั้ง พบว่า chest wall pain grade 2 ขึ้นไป เมื่อค่า V47 >20 cm³, V50 >17 cm³, และ V58 >8 cm³ ของ chest wall มีความสัมพันธ์กับอัตราการเกิด chest wall pain ที่สูงขึ้น

Future direction

หลักฐานทางการแพทย์ดังกล่าวมาเป็นเทคนิค PBT ที่ยังไม่ซับซ้อนมากนัก ปัจจุบัน เทคนิคของ PBT นั้นมีการพัฒนาไปมาก เช่น pencil beam scanning, intensity modulated proton therapy, หรือ เทคนิคของ treatment planning system เช่น robust optimization, dose repainting เพื่อช่วยลด uncertainty หรือเทคนิคการฉายรังสีเคลื่อนไหวตามการหายใจ เหล่านี้ อาจจะช่วยทำให้ผลการรักษาที่ดีขึ้น ซึ่งจะต้องรอผลการรักษาต่อไป

การใช้ PBT ร่วมกับการรักษาอื่น ๆ อาจจะช่วยในการควบคุมโรคและ เพิ่มอัตราการรอดชีวิต ซึ่งมีหลายการศึกษาที่กำลังดำเนินการศึกษาอยู่เช่นกัน

และสุดท้ายปัจจัยทางด้าน biology ไม่ว่าจะ เป็น relative biological equivalent (RBE) ซึ่งอาจจะนำมาช่วยในการ optimization หรือ gene-associated personalized medicine ที่เกี่ยวข้องกับ radiosensitivity อาจใช้เป็นปัจจัยในการเลือกผู้ป่วยสำหรับการรักษา และผลของ PBT ต่อ immune system และความเป็นไปได้ของการใช้ PBT ร่วมกับ immunotherapy ก็ยังเป็นหัวข้อที่เป็นที่น่าสนใจและต้องยังรอผลการรักษาเพิ่มเติมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Westerly DC, Goodman KA. External Beam Radiation Therapy 9 for Liver Tumors: Simulation, Treatment Planning, and Advanced Delivery Techniques. In: Meyer J, Schefter T, editors. Radiation Therapy for Liver tumors. 1 ed: Springer International Publishing; 2017. p. 91-106.
2. Rath AK. Particle Radiotherapy: An introduction. In: Rath AK, Sahoo N, editors. Particle radiotherapy: Springer India; 2016. p. 1-6.
3. Knecht M, Wroe A, Yang GY. Particle Radiation Therapy for Liver Tumors: Simulation and Treatment Planning. In: Meyer J, Schefter T, editors. Radiation Therapy for Liver tumors. 1 ed: Springer International Publishing; 2017. p. 107-19.
4. อมรวิเชษฐ์ ฌ. บทบาทของการฉายรังสีร่วมฟิสิกส์ในการรักษามะเร็งแพร่กระจายไปตับ. In: เลิศนุชยานุกูล ช, editor. มะเร็งวิวัฒน์ 2561. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์ เอส.ออฟเซ็ทกราฟฟิคดีไซน์; 2018. p. 14-26.
5. Gabrel V, Murat C, Thiele A. Recent advances in robust optimization: An overview. European Journal of Operational Research 2014;235:471-83.
6. Tsujii H, Tsuji H, Inada T, Maruhashi A, Hayakawa Y, Takada Y, et al. Clinical results of fractionated proton therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;25:49-60.
7. Matsuzaki Y, Osuga T, Saito Y, Chuganji Y, Tanaka N, Shoda J, et al. A new, effective, and safe therapeutic option using proton irradiation for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 1994;106:1032-41.
8. Chiba T, Tokuyue K, Matsuzaki Y, Sugahara S, Chuganji Y, Kagei K, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: a retrospective review of 162 patients. Clin Cancer Res 2005;11:3799-805.
9. Mizumoto M, Tokuyue K, Sugahara S, Nakayama H, Fukumitsu N, Ohara K, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to the porta hepatis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;71:462-7.
10. Fukumitsu N, Sugahara S, Nakayama H, Fukuda K, Mizumoto M, Abei M, et al. A prospective study of hypofractionated proton beam therapy for patients with hepatocellular carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74:831-6.
11. Nakayama H, Sugahara S, Tokita M, Fukuda K, Mizumoto M, Abei M, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: the University of Tsukuba experience. Cancer 2009;115:5499-506.
12. Nakayama H, Sugahara S, Fukuda K, Abei M, Shoda J, Sakurai H, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma located adjacent to the alimentary tract. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;80:992-5.
13. Bush DA, Kayali Z, Grove R, Slater JD. The safety and efficacy of high-dose proton beam radiotherapy for hepatocellular carcinoma: a phase 2 prospective trial. Cancer 2011;117:3053-9.
14. Hong TS, Wo JY, Yeap BY, Ben-Josef E, McDonnell EI, Blaszkowsky LS, et al. Multi-Institutional Phase II Study of High-Dose Hypofractionated Proton Beam Therapy in Patients With Localized, Unresectable Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. J Clin Oncol 2016;34:460-8.
15. Kim TH, Park JW, Kim YJ, Kim BH, Woo SM, Moon SH, et al. Phase I dose-escalation study of proton beam therapy for inoperable hepatocellular carcinoma. Cancer Res Treat 2015;47:34-45.
16. Silva MF, Sherman M. Criteria for liver transplantation for HCC: What should the limits be? Journal of Hepatology 2011;55:1137-47.

17. Bush DA, Smith JC, Slater JD, Volk ML, Reeves ME, Cheng J, et al. Randomized Clinical Trial Comparing Proton Beam Radiation Therapy with Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: Results of an Interim Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:477-82.
18. Byrne T, Vargas H. HCC: The San Francisco Criteria. *Contemporary Liver Transplantation: The Successful Liver Transplant Program* 2016:1-5.
19. Available from: https://www.astro.org/uploadedFiles/_MAIN_SITE/Daily_Practice/Reimbursement/Model_Policies/Content_Pieces/ASTROPBTModelPolicy.pdf.
20. Pawarode A, Voravud N, Sriuranpong V, Kullavanijaya P, Patt YZ. Natural history of untreated primary hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 157 patients. *Am J Clin Oncol* 1998;21:386-91.
21. Hata M, Tokuyue K, Sugahara S, Kagei K, Igaki H, Hashimoto T, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Cancer* 2005;104:794-801.
22. Sugahara S, Nakayama H, Fukuda K, Mizumoto M, Tokita M, Abei M, et al. Proton-beam therapy for hepatocellular carcinoma associated with portal vein tumor thrombosis. *Strahlenther Onkol* 2009;185:782-8.
23. Kim DY, Park JW, Kim TH, Kim BH, Moon SH, Kim SS, et al. Risk-adapted simultaneous integrated boost-proton beam therapy (SIB-PBT) for advanced hepatocellular carcinoma with tumour vascular thrombosis. *Radiother Oncol* 2017;122:122-9.
24. Lee SU, Park JW, Kim TH, Kim YJ, Woo SM, Koh YH, et al. Effectiveness and safety of proton beam therapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Strahlenther Onkol* 2014;190:806-14.
25. Mok KT, Wang BW, Lo GH, Liang HL, Liu SI, Chou NH, et al. Multimodality management of hepatocellular carcinoma larger than 10 cm. *J Am Coll Surg* 2003;197:730-8.
26. Sugahara S, Oshiro Y, Nakayama H, Fukuda K, Mizumoto M, Abei M, et al. Proton beam therapy for large hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:460-6.
27. Hashimoto T, Tokuyue K, Fukumitsu N, Igaki H, Hata M, Kagei K, et al. Repeated proton beam therapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:196-202.
28. Oshiro Y, Mizumoto M, Okumura T, Fukuda K, Fukumitsu N, Abei M, et al. Analysis of repeated proton beam therapy for patients with hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol* 2017;123:240-5.
29. Yeung R, Bowen SR, Chapman TR, MacLennan GT, Apisarnthanarax S. Chest wall toxicity after hypofractionated proton beam therapy for liver malignancies. *Pract Radiat Oncol* 2018;8:287-93.

