

# บทบาทของการฉายรังสี ร่วมพิภักต์ในการรักษามะเร็งแพร่กระจายไปตับ

## Role of Stereotactic body radiotherapy in liver metastasis

พญ. ดร. ณปภัช อมรวิเศษฐ์

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา

ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ในปัจจุบัน การฉายรังสีร่วมพิภักต์ (Stereotactic body radiotherapy; SBRT) มีความสำคัญ และมีบทบาทมากขึ้นเรื่อย ๆ ในการรักษารอยโรคเฉพาะที่ ในมะเร็งของระบบตับและทางเดินน้ำดี ทั้งชนิดปฐมภูมิ (primary cancer) และ ทุติยภูมิ (metastatic cancer) ทั้งเป็นทางเลือก หรือเป็นการรักษาร่วมกับการรักษาด้วยวิธีอื่น ๆ เช่น ablative therapy, percutaneous ethanol injection (PEI), chemo/radioembolization หรือ การผ่าตัด

### บทนำ

ในอดีต บทบาทของรังสีรักษาในการรักษามะเร็งของระบบตับและทางเดินน้ำดีนั้นค่อนข้างจำกัด เนื่องจาก ตับเป็นอวัยวะที่ทนทานต่อรังสีได้ในปริมาณจำกัด แต่เมื่อเทคนิคในการฉายรังสี ได้มีการพัฒนาเพิ่มขึ้น ทั้งเทคโนโลยีของเครื่องฉายและ software ที่ใช้ในการวางแผนการฉายรังสี ทำให้ในการรักษานั้นสามารถเพิ่มปริมาณรังสีไปยังก้อนในตับ ในขณะที่จำกัดปริมาณรังสี ไปยังเนื้อเยื่อตับปกติข้างเคียง นอกจากนี้ เทคโนโลยีที่พัฒนาขึ้นในเรื่องของภาพถ่ายทางรังสีวินิจฉัย (diagnostic imaging) ยังทำให้การกำหนดของรอยโรคที่จะให้รังสีนั้นมีความแม่นยำมากขึ้น

เมื่อเทคนิคของการฉายแสงแบบ 3-Dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) นั้นเป็นที่ใช้กันอย่างแพร่หลายมากขึ้น ทำให้มีข้อมูลและการศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับข้อจำกัดของปริมาณรังสีไปยังตับ และความเข้าใจในกระบวนการทางพยาธิสรีรวิทยา ในการเกิดอาการข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์เพิ่มมากขึ้น

การตอบสนองของก้อนมะเร็งในตับ (response rate) ทั้ง primary และ metastasis นั้นมีความสัมพันธ์โดยตรงกับปริมาณรังสีที่ได้รับ<sup>(1)</sup> กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับปริมาณรังสีที่สูงไปยิ่งก่อนที่ตับนั้น เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ปริมาณรังสีที่น้อยกว่าแล้วพบว่ากลุ่มที่ได้ปริมาณรังสีสูงนั้นมีอัตราการตอบสนองของก้อน และอัตราการรอดชีวิตสูงกว่าอีกกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ<sup>(2,3)</sup>

SBRT เป็นเทคนิคการฉายรังสีล่าสุดที่สามารถให้รังสีปริมาณสูงโดยลำรังสีสามารถปรับได้แม่นยำ ตามรูปร่างของก้อน รวมทั้งมีเทคนิคใหม่ ๆ ในการติดตามหรือควบคุมการเคลื่อนไหวของก้อน ตามการหายใจ (motion management) ทั้งหมดนี้ เป็นปัจจัยที่ทำให้การฉายรังสีไปยังรอยโรคที่ตับในปัจจุบัน มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูง

### Liver Metastasis

ตับเป็นอวัยวะสำคัญ ที่พบการแพร่กระจายของมะเร็งเป็นอันดับต้น ๆ โรคที่พบการแพร่กระจาย ไปยังตับได้บ่อยที่สุดคือ มะเร็งของระบบทางเดินอาหาร โดยเฉพาะ มะเร็งลำไส้ใหญ่ และทวารหนัก และ มะเร็งเต้านม<sup>(4)</sup>

ในอดีตผู้ป่วยที่มีมะเร็งกระจายไปที่ตับนั้น จัดว่าเป็นผู้ป่วยที่ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ และมีทางเลือกในการรักษาที่จำกัด คือ การรักษาด้วยเคมีบำบัด และการรักษาแบบประคับประคอง เท่านั้น แต่ในปัจจุบัน นวัตกรรมกรรมทางการรักษามีความก้าวหน้าไปมากไม่ว่าจะเป็น การตรวจทางรังสีวินิจฉัย เพื่อประเมินระดับการแพร่กระจายของโรค การรักษาเฉพาะที่ตับ (liver-directed therapy) และ กลุ่มยาเคมีบำบัด Targeted therapy และ Immunotherapy ทำให้มีผลการรักษาที่ดีขึ้นตามลำดับ โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการกระจายของโรคร่วมกับ และมีการควบคุมโรคที่ primary site (oligometastasis)<sup>(5)</sup> มีหลายการศึกษาพบว่า การให้การรักษาเฉพาะที่ไปยัง metastatic site นั้น ช่วยเพิ่มอัตราการควบคุมโรค และอัตราการรอดชีวิต<sup>(6-8)</sup>

### **Surgery in Treatment of liver metastases**

การผ่าตัดเป็นวิธีหลักที่ใช้ในการรักษาเฉพาะที่ในกลุ่ม oligometastasis ที่มีการศึกษา และมีการเก็บข้อมูลทางคลินิกมากที่สุด โดยเฉพาะในมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักที่มีอุบัติการณ์ของการกระจายของโรคไปยังตับสูง ข้อมูลของการศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective review) ที่อาจจะมิชอบจำกัดในการเลือกกลุ่มผู้ป่วย และจำนวนผู้ป่วยในแต่ละการศึกษานั้นมีจำนวนน้อย แต่อย่างไรก็ดี ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยกลุ่มนี้ เมื่อได้รับการผ่าตัดที่ตับนั้น มีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการผ่าตัด

การผ่าตัดตับโดยศัลยแพทย์ที่มีประสบการณ์สูงนั้น มีความปลอดภัยสูงและมีอัตราการเสียชีวิตจากการผ่าตัดเพียง

แค่ 1-3 %<sup>(9,10)</sup> ผลการศึกษาจากการศึกษาใหญ่ ๆ พบว่า ผลการรักษาด้วยการผ่าตัดตับในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักที่มีการกระจายไปที่ตับนั้น พบว่ามีอัตราการเกิดผลข้างเคียงจากการผ่าตัด ประมาณ 23-44 % และมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีประมาณ 28-51 % ดังตารางที่ 1

การเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมเป็นสิ่งสำคัญ ที่จะส่งผลถึงผลการรักษา จากการศึกษาเหล่านี้ ได้มีการศึกษาเพิ่มเติมพบว่า ปัจจัยสำคัญที่จะส่งผลถึงผลการรักษาได้แก่ พยาธิสภาพของมะเร็งปฐมภูมิ (pathology of primary cancer), การแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง (nodal status) , histologic grade เหล่านี้ล้วนเป็นปัจจัยสำคัญ ต่ออัตราการควบคุมโรคหลังการผ่าตัด นอกจากนี้ ยังมีความเสี่ยงอื่น ๆ เช่น ปริมาณการแพร่กระจายของโรคนอกตับ (extrahepatic disease), ระยะเวลาปลอดโรคที่น้อยกว่า 12 เดือน, ขนาดก้อนใหญ่กว่า 5 เซนติเมตร และ ค่า CEA ที่มากกว่า 200 ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงยิ่งมาก พบว่ายังมีอัตราการควบคุมโรคที่ต่ำ<sup>(12,15)</sup> นอกจากนั้นปัจจัยทางเทคนิคของการผ่าตัด คือ resection margin ก็เป็นอีกปัจจัยสำคัญ ถ้า margin positive (R1-2 resection) อัตราการควบคุมโรคก็จะต่ำลงด้วย

### **Non-surgical management of liver metastases**

ถึงแม้ว่าเทคนิคในการผ่าตัดจะปลอดภัยและมีผลข้างเคียงต่ำ แต่การผ่าตัดตับยังถือเป็นการผ่าตัดใหญ่ และผู้ป่วยบางกลุ่มอาจมีสภาพร่างกายพื้นฐาน ไม่แข็งแรงพอ สำหรับการผ่าตัด ทั้งจาก อายุ โรคประจำตัวเดิม หรือ ภาวะอื่นจากโรคหรือการรักษาก่อนหน้านี้ การรักษาเฉพาะที่อื่น ๆ อาจเป็น

ตารางที่ 1 ตารางแสดงผลการรักษาในระยะสั้นและระยะยาวของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักที่ได้รับการผ่าตัด รอยโรคที่กระจายไปที่ตับ

| Studies (Year)                              | Number | Mortality (%) | Morbidity (%) | 5-year disease free survival (%) | 5-year Overall survival (%) |
|---|--------|---------------|---------------|----------------------------------|-----------------------------|
| Nordlinger B. et al. (1996) <sup>(11)</sup> | 1568   | 2             | 23            | 15                               | 28                          |
| Fong Y. et al. (1999) <sup>(12)</sup>       | 1001   | 3             | 31            | N/A                              | 37                          |
| Malik HZ . et al. (2007) <sup>(13)</sup>    | 700    | 3             | 30            | 31                               | 45                          |
| De Jong MC. et al (2009) <sup>(14)</sup>    | 1669   | N/A           | N/A           | 30                               | 47                          |
| House MG. et al (2010) <sup>(15)</sup>      | 1600   | 2             | 44            | 27-33                            | 37-51                       |

ทางเลือกในการรักษาโรคเฉพาะที่ตับ (liver-directed therapy) ที่ถึงแม้จะให้อัตราการควบคุมโรคได้ไม่แตกต่างจากการผ่าตัด แต่ก็ให้ผลการรักษา ที่ดีกว่าการรักษา แบบประคับประคอง หรือให้เคมีบำบัดอย่างเดียว<sup>(16)</sup>

### **Ablative therapy**

ได้แก่ radiofrequency ablation (RFA), microwave ablation และ cryoablation ablation therapy นั้น มีข้อจำกัดคือ ตัวโรคควรจำกัดอยู่ในเนื้อตับ, จำนวนไม่เกิน 3 ก้อน และแต่ละก้อนขนาดไม่เกิน 3 เซนติเมตร รวมทั้งตำแหน่งของก้อนควรอยู่ไม่ลึกจากผิวจนเกินไป ที่ probe สามารถเข้าถึงได้

การศึกษาเกี่ยวกับ Ablative therapy นั้นส่วนใหญ่เป็น case series ที่มีจำนวนผู้ป่วยไม่มากนัก จาก systematic review และ Meta-analysis พบว่ามีอัตราการควบคุมโรคเฉลี่ยที่ 1, 3 และ 5 ปี และผลข้างเคียงจากการรักษา ดังตารางที่ 2<sup>(17)</sup>

**ตารางที่ 2** ตารางแสดงผลการรักษาในระยะสั้นและระยะยาวของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักที่ได้รับ Ablative treatment วิธีต่าง ๆ

| Method                  | 1-yr Overall survival (%) | 3-yr Overall survival (%) | 5-yr Overall survival (%) | Major complication (%) |
|-------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------|
| Cryotherapy             | 84                        | 37                        | 17                        | 7-66                   |
| Microwave ablation      | 73                        | 30                        | 16                        | 3-16                   |
| Radiofrequency ablation | 85                        | 36                        | 24                        | 0-33                   |

อย่างไรก็ดี การวิธีการรักษาเหล่านี้ ยังไม่มีการศึกษาที่มีการออกแบบการวิจัย การเลือกกลุ่มตัวอย่าง และมีการควบคุมปัจจัยแวดล้อมอื่น ๆ ที่ตีรวมทั้งยังไม่มี Randomized control trial เปรียบเทียบ การใช้การรักษาเหล่านี้จึงควรใช้อย่างระมัดระวัง และอาจจะต้องรอข้อมูลจากการวิจัย เพิ่มเติมเพื่อสนับสนุนต่อไป

### **Stereotactic body radiotherapy**

SBRT เป็นอีกทางเลือกหนึ่งของ liver-directed therapy ที่ non-invasive, ปลอดภัย และมีประสิทธิภาพ ESMO consensus guideline in metastatic colorectal

cancer<sup>(18)</sup> จัดให้การรักษาด้วย ablative therapy และ SBRT นั้นให้ผลการรักษาที่ใกล้เคียงกัน ถึงแม้จะไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบโดยตรง

การศึกษาส่วนใหญ่เกี่ยวกับ SBRT นั้น เป็น retrospective case series ดังตารางที่ 3<sup>(20-28)</sup> และ บางส่วนเป็นการศึกษาแบบ prospective phase I and II ดังตารางที่ 4<sup>(29-36)</sup> อย่างไรก็ตาม การศึกษาดังที่ยกมานั้น มีความแตกต่างหลากหลายทั้งในเรื่องการเลือกกลุ่มผู้ป่วย, สภาพของโรค (extent of disease), จำนวนและขนาดของก้อนที่ได้รังสี, ปริมาณรังสีรวม, ปริมาณรังสีต่อครั้ง, จำนวนครั้งที่ฉาย, และวิธีการวางแผน (treatment planning) และการฉายรังสี (treatment delivery)

อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ (local control rates) หลังได้ SBRT อยู่ที่ประมาณ 70-100% ที่ 1 ปี และ 60-90% ที่ 2 ปี<sup>(19)</sup> ปัจจัย (predictive factors) ที่ส่งผลต่อการควบคุม

โรคเฉพาะที่ (local control) ได้แก่ ขนาดของก้อน (tumor volume), ปริมาณรังสีรวม ที่คำนวณเป็น Biological Equivalent Dose (BED10), metachronous หรือ synchronous disease ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ ในอนาคตควรนำมาพิจารณาในการเลือก ผู้ป่วยที่จะได้รับการรักษาด้วย

Median overall survival หลังการรักษา อยู่ระหว่าง 10-34 เดือน และ อัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี 30-83%<sup>(19)</sup> ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิต (overall survival) ได้แก่ การแพร่กระจายไปที่อื่นนอกตับ (extra-hepatic disease), primary histology โรคที่ดี (favorable primary histology) ได้แก่ มะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก มะเร็งไต

carcinoid และ GIST โรคที่ไม่ดี (Unfavorable primary histology) ได้แก่ มะเร็งปอด มะเร็งรังไข่ และมะเร็งระบบทางเดินอาหารอื่น ๆ ขนาดของก้อน  $\geq 3$  เซนติเมตร

### **Particle therapy SBRT (Protons and Carbon-ions)**

ด้วยคุณสมบัติทางฟิสิกส์ของรังสีอนุภาค (particle beam therapy) ที่มีคุณสมบัติจำเพาะของการกระจายรังสีคือ ปริมาณรังสีจากผิวจนถึงความลึกหนึ่งนั้นต่ำ และเมื่อถึงความลึกหนึ่งนั้น ปลดปล่อยพลังงานออกมาและปริมาณรังสีลดลงอย่างรวดเร็วเมื่อลึกกว่าความลึกดังกล่าวไป คุณสมบัตินี้เรียกว่า Bragg peak ซึ่งคุณสมบัตินี้ เมื่อนำมาใช้ในทางคลินิก ทำให้ลดปริมาณรังสีไปยังอวัยวะใกล้เคียงได้อย่างมาก รวมทั้งคุณสมบัติทางชีวรังสีของอนุภาครังสี ขนาดใหญ่ (heavy particle beam therapy) ที่อนุภาคขนาดใหญ่ สามารถสร้าง DNA damage ได้มากกว่า photon ทำให้เกิดการตายของเซลล์ที่สูงกว่า และมีโอกาสที่จะเพิ่ม อัตราตอบสนองต่อการรักษา และการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ดีขึ้นด้วย

การศึกษาส่วนใหญ่ของการใช้ particle beam therapy นั้นยังจำกัดอยู่ในกลุ่มมะเร็งปอดชนิดเซลล์ (hepatocellular carcinoma) ซึ่งให้ผลในการควบคุมโรคเฉพาะที่ 64.7-94.5% ที่ 3 ปี และ อัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปี 45.1-49.2%<sup>(37)</sup> การใช้ proton beam therapy ในการรักษา liver metastasis ส่วนใหญ่ อยู่ระหว่างการศึกษาวินิจฉัย Hong และคณะ<sup>(38)</sup> ทำการศึกษาจาก Massachusetts General Hospital ประเทศสหรัฐอเมริกา ในผู้ป่วยจำนวน 89 คน ที่มี liver metastasis จากมะเร็งของระบบทางเดินอาหาร ได้รับ ปริมาณรังสี 30-50 GyE ใน 5 fraction ที่ median follow-up 30.1 เดือน พบว่าไม่มีผลข้างเคียง ร้ายแรงมากกว่าเกรด 3 และ median overall survival ได้ 18.1 เดือน และอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 1 และ 3 ปีเท่ากับ 71.9% และ 61.2% ตามลำดับ และยังพบว่าการกลายพันธุ์ของยีน KRAS (KRAS mutation) เป็นปัจจัยบ่งถึงการต่อรังสี และอัตราการควบคุมโรคที่ต่ำด้วย

ส่วนการใช้ heavy particle therapy ใน liver metastasis นั้นยังอยู่ระหว่างการศึกษา และยังคงต้องการรายงานผลการรักษาและผลข้างเคียงจากการรักษาต่อไป<sup>(39)</sup>

### **Patient selection**

การคัดเลือกผู้ป่วยที่มี liver metastasis สำหรับรับการรักษาด้วย SBRT นั้นมีหลักการดังนี้<sup>(40)</sup>

1. มี Karnofsky Performance status (KPS) ตั้งแต่ 60 ขึ้นไป หรือ Zubrod Performance Status  $\leq 2$
2. มีปริมาตรเนื้อตับปกติ มากกว่า 700 cc
3. จำนวน liver metastases ไม่ควรเกิน 4 ก้อน
4. ขนาดของแต่ละก้อนไม่ควรเกิน 6 เซนติเมตร
5. Adequate organ function
  - a. Absolute neutrophil count (ANC)  $\geq 500$  cells/mm<sup>3</sup> และ
  - b. Platelets  $\geq 50,000$  /mm<sup>3</sup> และ
  - c. Hemoglobin  $\geq 8.0$  g/dl และ
  - d. AST และ ALT  $< 3$  เท่าของ upper normal limit
6. ควรมีช่วงเวลาห่างจากเคมีบำบัด 2 สัปดาห์ขึ้นไป
7. ควรมีการควบคุมโรคปฐมภูมิที่ดี (controlled primary site)
8. ควรมีการแพร่กระจายของโรคจำกัด ไม่ควรมีการแพร่กระจายอื่น ๆ ที่ควบคุมไม่ได้นอกตับ
9. ตำแหน่งของก้อนไม่ควรอยู่ใกล้กับกระเพาะและลำไส้ น้อยกว่า 0.5-1 เซนติเมตร

### **Patient assessment**

ก่อนทำการรักษาผู้ป่วยควรได้รับการตรวจประเมิน ดังนี้

1. ชักประวัติตรวจร่างกายทั่วไป
2. การตรวจทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับการทำงานของระบบเลือด ตับ และไต และ tumor marker; Complete Blood Count (CBC), coagulation screening, renal function and liver function test
3. การตรวจทางรังสีวิทยาวินิจฉัย เช่น Magnetic resonance imaging (MRI) ตับ, Contrast-enhanced CT scan หรือ 18F-FDG PET/CT เพื่อประเมินสถานะของโรค ปริมาณการแพร่กระจาย และตำแหน่งของก้อน



ตารางที่ 3 Selected retrospective studies in SBRT in liver metastases <sup>(20-28)</sup>

| Study                      | n   | Volume/Number of Mets | Histology                          | Dose                                     | Outcome                           |
|----------------------------|-----|-----------------------|------------------------------------|--|-----------------------------------|
| Blomgren et al. (1995)     | 14  | 3-260 mL              | CRC                                | 7.7-45 Gy (1-4Fx)                        | 50% response rate                 |
| Wada et al. (2004)         | 5   | N/A                   | N/A                                | 45 Gy/3Fx                                | 2-Yr LC 71.2%                     |
| Wulf et al. (2006)         | 44  | 9-355 mL              | CRC, Breast, Ovary, Other          | 30-37.5 Gy/3Fx<br>26 Gy/1 Fx             | 2-Yr LC 66%                       |
| Katz at al. (2007)         | 69  | 0.6-12.5 cm           | CRC, Breast, Pancreas, Lung, other | 30-55 Gy/5-15Fx<br>50Gy/5Fx (Preferred)  | 20-mo LC 57%<br>Median OS 14.5 mo |
| Van der Pool et al. (2010) | 20  | 0.7-6.2 cm            | CRC                                | 37.5-45 Gy/3Fx                           | 2-yr LC 74%<br>Median OS 34 mo    |
| Habermehl et al. (2013)    | 90  | 11-333 mL             | CRC, Breast                        | 17-30 Gy/1 Fx                            | Median OS 24 mo                   |
| Berber et al. (2013)       | 153 | 363 mets              | GI                                 | 37.5 ± 8.2 Gy /5 ± 3 Fx                  | 1-Yr LC 62%                       |
| Fumagalli et al. (2012)    | 90  | 113 mets              | GI                                 | 45 Gy/3Fx                                | 2-Yr LC 66%                       |
| Lanciano et al. (2012)     | 30  | 41 mets               | CRC, Breast, GI                    | 36 Gy/3 fx<br>60 Gy/3 fx<br>37.5 Gy/3 fx | 2-Yr LC 75%                       |

\* คำย่อ Mets = metastases, CRC = colorectal cancer, GI = Gastrointestinal cancer, Fx = fraction, OS = Overall survival, mo = months, Yr = years, LC = Local control rate

ตารางที่ 4 Selected prospective phase II/II studies in SBRT in liver metastases <sup>(29-36)</sup>

| Study                   | n  | Dose                                | Local Control 2-Yr (%) | Survival 1,2-Yr (%)     | Severe morbidity  |
|-------------------------|----|-------------------------------------|------------------------|-------------------------|---|
| Lee et al. (2009)       | 68 | 27.6-60 Gy/6Fx                      | 71 (1 Yr)              | 79,41 (3 Yr)            | 7: Gr 3up: Thrombocytopenia, Hepatic, Gastritis, Lethargy, Nausea |
| Rustoven et al. (2009)  | 47 | 36-60 Gy/3Fx                        | 92                     | 77,30                   | 1: Gr 3: Soft tissue necrosis                                     |
| Goodman et al. (2010)   | 19 | 18-30 Gy/1Fx                        | 75                     | 62,49                   | 2: Gr 3up: Duodenal ulcer, Bowel obstruction                      |
| Rule et al. (2011)      | 27 | 30 Gy/3Fx<br>50 Gy/5Fx<br>60 Gy/5Fx | 56<br>89<br>100        | 90,50<br>78,67<br>75,56 | 1: Gr 3: Hepatic  |
| Comito et al. (2014)    | 42 | 45-48 Gy/3-4Fx                      | 80                     | 80,65                   | None  |
| Scorsetti et al. (2015) | 42 | 45Gy/3Fx                            | 91                     | 81,65                   | No Gr 3   |
| Meyer et al. (2016)     | 14 | 35-40Gy/1Fx                         | 100                    | 85,78                   | No Gr 3   |
| McPartin et al. (2017)  | 60 | 22.7-62.1 Gy/6Fx                    | 32                     | 63,26                   | 2; Gr 3 Nausea, Thrombocytopenia                                  |

\* คำย่อ Fx = fraction, Yr = years, Gr = grade

## SBRT delivery system

มีเครื่องฉายรังสีจากหลายบริษัทผู้ผลิต และหลายรุ่นที่มีความสามารถฉายรังสีด้วยเทคนิค SBRT ได้ ซึ่งแต่ละรุ่นมีการทำงาน และการตรวจสอบตำแหน่งและ ปรับตำแหน่งการฉายรังสีที่แตกต่างกัน ดังตารางที่ 5

## Fiducial placement

ความจำเป็นในการใส่ fiducial marker เพื่อตรวจสอบตำแหน่งของก้อนขณะฉาย ยังคงเป็นที่ถกเถียง เนื่องจากการใส่ fiducial marker ไปที่ตับนั้นเป็นหัตถการที่ invasive และอาจมีผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์เช่น มีเลือดออก หรือเลือดคั่งได้ แต่ในเครื่องฉายรังสีบางรุ่น เช่น CyberKnife system การใส่ fiducial marker ยังอาจมีความจำเป็น

การใส่ fiducial marker นั้นส่วนมากทำโดยใช้ CT หรือ ultrasound guidance โดยควรมีจำนวน และระยะห่างระหว่างกันที่เหมาะสม เพื่อที่จะตรวจสอบการหมุน (rotational set up error) ได้ โดยมีหลักการเบื้องต้นดังนี้

1. Fiducial marker 4-6 อัน ควรจะอยู่ในก้อน หรือ ใกล้กับก้อนมากที่สุด
2. มีระยะห่างระหว่างกันอย่างน้อย 2 เซนติเมตร

3. มีระยะห่างระหว่าง marker กับก้อนไม่เกิน 5 เซนติเมตร
4. แต่ละอันไม่ควรอยู่ในระนาบเดียวกัน (non-collinear)
5. ระยะเวลาลงจากใส่ fiducial marker ถึงวางแผนการฉายรังสี (simulation) ควรห่างกันอย่างน้อย 7 วัน

## Patient positioning and immobilization

การจัดท่าผู้ป่วยควรมีความเที่ยงตรง (accuracy) สามารถจัดได้เหมือนกันทุกครั้ง (reproducibility) ของการฉายรังสี ควรมีอุปกรณ์ยึดตรึงผู้ป่วย (immobilization device) ที่เหมาะสม อาจจะใช้ vacuum-formed personalized immobilization หรือ patient position board โดยยกแขนขึ้นวางเหนือศีรษะ อาจมีอุปกรณ์รองรับบริเวณเข่า หรือเท้าเพื่อ ความสบายของผู้ป่วย

## Simulation

Image acquisition เพื่อความถูกต้องแม่นยำในการกำหนดขอบเขตของ target volume จึงควรใช้ contrast-enhancement CT simulation (plain, arterial and venous phases) ด้วย slice thickness ประมาณ 1-3 มิลลิเมตร และ 4-dimesional CT scan (4DCT)

ตารางที่ 5 แสดงการเปรียบเทียบเครื่องฉายรังสีรุ่นที่สามารถทำเทคนิค SBRT ได้ <sup>(41)</sup>

| Device      | Manufacturer  | Image guidance system                                  | Gating capability | Tracking capability | Collimation                   | Fiducials essential | Arc delivery    | Isocentric Rx | 6D positioning |
|-------------|---------------|--|-------------------|---------------------|-------------------------------|---------------------|-----------------|---------------|----------------|
| Axesse      | Elekta        | Cone beam CT   | No                | No                  | Fixed cones/dynamic MLC       | No                  | Yes (VMAT)      | Yes           | Yes            |
| CyberKnife  | Accuray       | Dual-diagnostic kV X-rays                              | No <sup>a</sup>   | Yes                 | Fixed cones. MLC on M6 model  | Yes <sup>b</sup>    | No              | No            | Yes            |
| Novalis TX  | Brainlab      | Cone beam CT & dual-diagnostic kV X-rays               | Yes               | No                  | Dynamic MLC                   | No                  | Yes             | Yes           | Yes            |
| Synergy     | Elekta        | Cone beam CT & dual-diagnostic kV X-rays               | No                | No                  | Dynamic MLC: micro-MLC add on | No                  | Yes (VMAT)      | Yes           | Yes            |
| TomoTherapy | Accuray       | MV- CT   | No                | No                  | Dynamic micro-MLC             | No                  | Helical         | Yes           | Yes            |
| Trilogy     | Varian        | Cone beam CT & dual-diagnostic kV X-rays               | Yes               | No                  | Dynamic micro-MLC             | No                  | Yes (rapid Arc) | Yes           | Yes            |
| TrueBeam    | Varian        | Cone beam CT & dual-diagnostic kV X-rays               | Yes               | No                  | Dynamic micro-MLC             | No                  | Yes             | Yes           | Yes            |
| Vero        | MHI/ Brainlab | Cone beam CT & dual-diagnostic kV X-rays & fluoroscopy | No                | No                  | Dynamic micro-MLC             | No                  | Yes             | Yes           | Yes            |

<sup>a</sup>Synchrony system allows dynamic tracking of target throughout the respiratory cycle, without gating in any particular respiratory phase  
<sup>b</sup>Unless alternative tracking method i.e. 6D-skull tracking, X-Sight Spine, or X-Sight Lung can be utilized

Adapted from Gaya A, Mahadevan A. Stereotactic body radiotherapy: A practical guide: Springer London; 2015: 163.

## Motion management

ข้อควรระวังในการฉายรังสีด้วยเทคนิคที่ซับซ้อนไปยังก้อนที่ตบั้น คือ การเคลื่อนไหวของก้อนตามการหายใจ ซึ่งอาจทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนในระหว่างฉายรังสีแต่ละครั้ง (intra fraction uncertainties) ได้ ระยะขึ้นลงของการหายใจ (amplitude) สามารถตรวจสอบได้โดยการใช้ kV fluoroscope<sup>(42)</sup> 4D CT หรือ cine-MRI<sup>(43)</sup> นอกจากนี้จะตรวจสอบการเคลื่อนไหวของก้อนตามการหายใจนั้น ควรจะมีการควบคุมการหายใจด้วย อุปกรณ์ หรือ วิธีต่าง ๆ อ้างอิงตาม Report of AAPM Task Group 76<sup>(45)</sup> ได้แก่

Forced shallow breathing with abdominal compression device คือ การใช้อุปกรณ์พิเศษ กดบริเวณลิ้นปี่ของผู้ป่วย เพื่อให้การหายใจนั้นตื้นขึ้น และช่วยลดการเคลื่อนไหวทางแนว บน-ล่าง ให้น้อยกว่า 10 มิลลิเมตร (ในบางกรณีน้อยกว่า 5 มิลลิเมตร) และมีความใกล้เคียงกันในทุก ๆ รอบการหายใจ<sup>(44)</sup> ข้อควรระวังในการใช้เทคนิคนี้ใน liver SBRT คือ อุปกรณ์นี้ อาจจะทำให้เจ็บ หรือ กัดขวางลำรังสีได้

Self-held breath-hold with or without respiratory monitoring โดยใน liver-directed SBRT การใช้ deep exhalation breath hold (DEBH) เป็นระยะการหายใจที่มีความใกล้เคียง average position และมีความใกล้เคียงกันในทุก ๆ ครั้ง (reproducibility) ด้วย

Active breath control เทคนิคนี้ คือ ผู้ป่วยใส่อุปกรณ์เพื่อ ควบคุมการหยุดหายใจ ระหว่างฉายรังสี ข้อเสียของเทคนิคนี้ คือ ผู้ป่วยต้องถูกควบคุมให้หยุดหายใจนาน ประมาณ 20-35 วินาที ซึ่งมีผู้ป่วยประมาณ 30-50 % ที่ไม่สามารถหายใจตามเครื่องได้ อย่างไรก็ตาม ด้วยการใช้เทคนิคนี้จะสามารถลดความคลาดเคลื่อน ในแนว บน-ล่าง ได้เหลือน้อยกว่า 5 มิลลิเมตร

Real-time tumor-tracking methods ตามที่ได้กล่าวไปข้างต้น ถ้าการวางตำแหน่ง fiducial marker มีความเหมาะสม วิธีนี้จะป็นวิธีการที่ สามารถติดตามการเคลื่อนไหวของก้อน ที่สัมพันธ์กับการหายใจ ได้อย่างแม่นยำที่สุด เป็นวิธีการที่สามารถปรับตำแหน่งได้ในระหว่างการฉายรังสี โดยที่ผู้ป่วยสามารถหายใจได้ตามปกติ การติดตามการเคลื่อนไหวของการหายใจด้วยวิธีนี้ คือการใช้ orthogonal X-ray ควบคู่กับการติดตาม LED หรือ infrared marker บนหน้าอกของผู้ป่วย โดย

เปรียบเทียบกับกับ ความเชื่อมโยงหลังจาก set up และ ปรับเปลี่ยนทุก ๆ ครั้งที่ทำภาพ X-ray (30-90 วินาที)

Planning with no respiratory tracking or restriction ในผู้ป่วยบางรายที่ สังเกตแล้วว่า การเคลื่อนไหวของการหายใจในหรือก่อน น้อยกว่า 5 มิลลิเมตร อาจไม่ต้องควบคุมการหายใจ หรือ อาจกำหนด target เป็น internal target volume (ITV) โดยใช้ข้อมูลจาก 4DCT scan

## Treatment planning

เป้าหมายของ treatment planning ของเทคนิค SBRT คือ การวางแผนให้บริเวณที่ได้รับรังสีปริมาณสูงนั้น ใกล้เคียงกับรูปร่างของ target Volume ให้มากที่สุด และ ปริมาณรังสีลดลงอย่างรวดเร็ว (rapid dose fall-off) ในระยะทางสั้นที่สุดระหว่าง target volume กับอวัยวะปกติใกล้เคียง

เทคนิคในการวางแผนนั้น สามารถทำได้หลายวิธีประกอบกัน เช่น เพิ่มจำนวนทิศทางลำรังสี หรือการเข้าลำรังสีแบบรอบวง (arc), ทิศทางลำรังสีหลายมุม หลายระนาบ (non-coplanar), การยอมรับบริเวณที่โด่งรังสีสูง (hot-spot) ได้ถึงมากกว่า 25% ของปริมาณรังสีที่จะให้ (prescription dose) นอกจากนี้ การใช้เทคนิค inverse planning นั้นจะสามารถช่วยให้ได้ปริมาณรังสีที่ครอบคลุม target volume และหลบเลี่ยงอวัยวะปกติได้ดีขึ้นด้วย

## Target delineation

ในการกำหนดขอบเขตของ target volume นั้น การใช้ imaging modality หลายชนิด ร่วมกันจะทำให้การกำหนดขอบเขตของ target volume มีความถูกต้องและแม่นยำยิ่งขึ้น ในกรณีของ liver SBRT เป็น contrasted-enhancing CT scan (plain, arterial and venous phases) เป็นหลัก ขอบเขตอย่างน้อย 20 เซนติเมตรเหนือต่อขอบบนของตับ และใต้ต่อของกลางของตับ อาจจะทำร่วมกับ MRI with liver-specific contrast หรือ free-breathing PET/CT ก็จะช่วยให้การกำหนดขอบเขตรอยโรคนั้นมีความแม่นยำมากยิ่งขึ้น

Gross Tumor Volume (GTV) คือ ก้อนที่เห็นจาก contrast-enhanced CT และ MRI และควรกลับมาปรับแต่งเปรียบเทียบกับภาพ plain CT ที่ใช้ในการคำนวณปริมาณรังสีด้วย



ถ้าใช้เทคนิคการควบคุมการหายใจด้วย breath-hold GTV คือ ก้อนที่เห็นจาก contrast-enhanced CT ในขณะที่คนไข้หายใจออกสุดและกลั้นหายใจ (DEBH)

หากมีการใช้เครื่องมือในการควบคุมการหายใจต่าง ๆ ควรใช้ 4DCT scan และใช้ภาพ minimum-intensity-projection (MinIP) ในการกำหนดขอบเขตเป็น ITV เนื่องจากรอยโรคในตับจะมี Hounsfield unit (HU) ที่ต่ำกว่าเนื้อตับ จึงเห็นเป็น hypodense ใน 4DCT แต่การใช้ภาพ MinIP นั้นก็มีข้อจำกัด หากรอยโรคนั้นอยู่ใกล้กับ ขอบของตับ หรือกะบังลม ซึ่งติดกับช่องท้อง หรือชายปอดซึ่งมี HU ที่ต่ำเช่นกัน จึงอาจทำให้ขอบเขตของ ITV มีความคลาดเคลื่อนได้

Clinical Target Volume (CTV) ในเทคนิค SBRT นั้น เกณฑ์วิธี (protocol) ของสถาบันโดยมาก ไม่ขยายขอบเขตจาก GTV หรือ ITV เป็น CTV แต่อาจพิจารณาขยายได้ 3-5 มิลลิเมตรในทุกทิศทาง

Planning Target Volume (PTV) เมื่อใช้เทคนิค IGRT ด้วย 3D images และ/หรือ tumor tracking method ที่เหมาะสม จาก ITV ในภาพ 4DCT หรือ GTV ในภาพ CT scan ขณะ DEBH พิจารณา CTV-PTV margin 3-5 มิลลิเมตร แต่หากไม่ได้ควบคุมการหายใจ และไม่ได้ใช้ภาพ 4DCT scan พิจารณาขยายขอบเขต 10 มิลลิเมตรในแนวบน-ล่าง และ 5 มิลลิเมตรในแนวราบ (radial)

## Organs at risk (OAR) and Dose constraints

อวัยวะปกติ ที่ต้องกำหนดขอบเขต คือ อวัยวะปกติที่อยู่ในแนวระนาบเดียวกันกับ PTV และมีโอกาสได้รับรังสี โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ตับส่วนปกติ ที่ไม่รวม GTV อวัยวะปกติอื่น ๆ และ Dose constraints นั้น อ้างอิงตาม AAPM Task Group 101<sup>(46)</sup> ดังตารางที่ 6 และ Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC) report<sup>(47)</sup> ดังนี้

## Dose-fractionation

จนถึงปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่ม (randomized controlled trial) ที่ทำการศึกษาเปรียบเทียบ dose-fractionation regimen ที่เหมาะสมต่อเทคนิค SBRT ใน liver metastasis แต่จากงานวิจัย พบว่า ปริมาณรังสีที่เพิ่มขึ้น จะช่วยให้การควบคุมโรค และอัตราการตอบสนองสูงขึ้น<sup>(48)</sup> dose-fractionation ที่แนะนำและมีงานวิจัยที่รายงานผลทางคลินิกแล้วนั้น ได้แก่

- 18-30 Gy in single fraction
- 45-60 Gy in 3 fractions ใน 3-10 วัน
- 50-60 Gy in 5 fractions ใน 5-12 วัน

ทั้งนี้อาจจะพิจารณาเพิ่มปริมาณรังสีถ้าก้อนมีขนาดใหญ่ หรือ เพิ่มจำนวน fraction ทั้งนี้ควรพิจารณา Biological equivalent dose (BED) at  $\alpha/\beta = 10$  Gy ให้ได้ใกล้เคียงกันกับ dose-fractionation ที่กล่าวมาแล้ว

## Treatment delivery and Image-guided radiotherapy

Image-guidance นั้นเป็นสิ่งที่จำเป็นในทุกครั้งของการฉายรังสีแบบ SBRT แต่ข้อจำกัดของ image-guided radiotherapy (IGRT) ใน liver tumor นั้น คือ liver tumor นั้น ไม่สามารถเห็นได้ชัดใน kV cone-beam CT (CBCT) ในการตรวจสอบตำแหน่งนั้น ควรทำโดยควบคุมการหายใจ เช่นเดียวกันกับที่ใช้ simulation และตรวจสอบตำแหน่ง soft-tissue ของตับให้ตรงกัน รวมทั้งตำแหน่ง vertebral body ทั้งนี้ควรพิจารณาร่วมกับลักษณะการเคลื่อนไหวของตับกับการหายใจด้วย หรือในกรณีที่มี Fiducial marker ก็จะช่วยเพิ่มความแม่นยำมากขึ้น ความคลาดเคลื่อนในแต่ละครั้งไม่ควรเกิน 3 มิลลิเมตร และหากมีการปรับเลื่อนตำแหน่งควรมีการตรวจสอบอีกครั้งก่อนฉายรังสีเสมอ และการทำ CBCT อีกครั้งหลังฉายรังสีเสร็จก็อาจจะช่วยในการตรวจสอบ intra-fraction variation ด้วย

Non-uniform liver recommendations (SBRT, three to six fractions)

Mean normal liver dose (liver minus GTV)

< 15 Gy for liver metastases, in three fractions

< 20 Gy for liver metastases, in six fractions

Critical volume model-based

≥ 700 mL of normal liver receives ≤ 15 Gy in three to five fractions



ตารางที่ 6 SBRT dose constraints according to AAPM Task group 101 <sup>(46)</sup>

| OAR                        | Single fraction constraints | Three fraction constraints | Five fraction constraints | Dose limiting toxicity            |
|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| Liver                      | 700 cc <9 Gy                | 700 cc <17 Gy              | 700 cc <21 Gy             | RILD                              |
|                            |                             | V15 <50 %                  |                           |                                   |
|                            |                             | V21 <30 %                  |                           |                                   |
| Spinal cord                | V10 <0.35 cc                | V18 <0.35 cc               | V23 <0.35 cc              | Myelopathy                        |
|                            | V7 <1.2 cc                  | V12 <1.2 cc                | V14.5 <1.2 cc             |                                   |
|                            | 14 Gy point dose            | 22 Gy point dose           | 30 Gy point dose          |                                   |
| Esophagus                  | V12 <5 cc                   | V18 <5 cc                  | V20 <5 cc                 | Stenosis/fistula/perforation      |
|                            | 15 Gy point dose            | 25 Gy point dose           | 35 Gy point dose          |                                   |
| Heart/pericardium          | V16 <15 cc                  | V24 <15 cc                 | V32 <15 cc                | Pericarditis                      |
|                            | 22 Gy point dose            | 30 Gy point dose           | 38 Gy point dose          |                                   |
| Rib                        | V22 <1 cc                   | V29 <1 cc                  | V35 <1 cc                 | Chronic pain or fracture          |
|                            | 30 Gy point dose            | 37 Gy point dose           | 43 Gy point dose          |                                   |
| Skin                       | V23 <10 cc                  | V30 <10 cc                 | V37 <10 cc                | Chronic ulceration                |
|                            | 26 Gy point dose            | 33 Gy point dose           | 39.5 Gy point dose        |                                   |
| Stomach                    | V11 <10 cc                  | V16.5 <10 cc               | V18 <10 cc                | Chronic ulcer/fistula/perforation |
|                            | 12 Gy point dose            | 22 Gy point dose           | 32 Gy point dose          |                                   |
| Duodenum                   | V11 <5 cc                   | V16.5 <5 cc                | V18 <5 cc                 | Chronic ulcer/fistula/perforation |
|                            | V9 <10 cc                   | V11.5 <10 cc               | V12.5 <10 cc              |                                   |
|                            | 12 Gy point dose            | 22 Gy point dose           | 32 Gy point dose          |                                   |
| Jejunum/ileum              | V12 <5 cc                   | V18 <5 cc                  | V19.5 <5 cc               | Enteritis/obstruction/perforation |
|                            | 15 Gy point dose            | 25 Gy point dose           | 35 Gy point dose          |                                   |
| Colon/rectum               | V14 <20 cc                  | V24 <20 cc                 | V25 <20 cc                | Colitis/fistula/perforation       |
|                            | 18 Gy point dose            | 28 Gy point dose           | 38 Gy point dose          |                                   |
| Renal hilum/vascular trunk | 10.6 Gy to 67 %             | 18.6 Gy to 67 %            | 23 Gy to 67 %             | Malignant hypertension            |
| Kidney                     | 200 cc <8.5 Gy              | 200 cc <16 Gy              | 200 cc <17.5 Gy           | Renal dysfunction                 |
| Lung (R & L)               | 1,500 cc <7 Gy              | 1,500 cc <11.5 Gy          | 1,500 cc <12.5 Gy         | Pneumonitis                       |

Note—Point dose <0.035 cc

Adapted from Gaya A, Mahadevan A. Stereotactic body radiotherapy: A practical guide: Springer London; 2015: 168-9.

## Outcome assessment and follow up

### Acute toxicities

โดยรวมแล้วผลข้างเคียงช่วงระหว่างฉายรังสีจนถึง 3 เดือนนั้น อาจเกิดขึ้นได้ grade 1-2 ประมาณ 0-27% และ Grade 3-4 ประมาณ 0-5% โดยอัตราการเกิดนั้นไม่มีความ

สัมพันธ์ปริมาณรังสีที่ได้รับ<sup>(49)</sup> อาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้ ได้แก่ อ่อนเพลีย ปวดมวนท้อง คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร มีไข้ต่ำ ๆ และอาจจะมีค่าเอนไซม์ transaminase สูงขึ้นได้

### Late toxicities

การศึกษาโดยส่วนใหญ่มีระยะเวลาติดตามผลการรักษาประมาณ 16-18 เดือน มีเพียง 1 การศึกษาที่มีการติดตามถึง 4.3 ปี พบว่าอัตราการเกิดผลข้างเคียง grade 3 ขึ้นไประยะยาวนั้นค่อนข้างต่ำ ประมาณ 2-5%<sup>(19,30,32)</sup> อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นได้ ได้แก่ แผล/เลือดออกในกระเพาะหรือลำไส้ และกระดูกซี่โครงหักหรือร้าว เป็นต้น

### Assessment of response

ในการติดตามและประเมินผลการรักษานั้นควรรอให้การอักเสบและ microvascular reaction นั้นลดลงก่อน MRI เป็น

วิธีการตรวจที่ดีในการตรวจติดตามรอยโรคในตับ โดยเฉพาะรอยโรคที่เห็นไม่ชัดเจนใน CT scan การตอบสนองของรอยโรคในตับหลัง SBRT นั้น ต้องใช้เวลา Herfarth และคณะ<sup>(50)</sup> พบว่า การตอบสนองทางภาพรังสีนั้นเริ่มตั้งแต่ 2-4 เดือนหลังการรักษา และการลดขนาดของก้อนนั้นที่ 11-15 เดือน หรืออาจใช้ PET/CT ในการร่วมประเมินจะสามารถ ประเมิน metabolic response ได้ดีกว่า ทั้งนี้ควรประเมินโดยใช้หลักการตาม European Organization for Research and Treatment of Cancer Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (EORTC-RECIST)<sup>(51)</sup> criteria และ PET Response Criteria in Solid Tumors (PERCIST)<sup>(52)</sup>

### Reference

1. Dawson LA, McGinn CJ, Normolle D, Ten Haken RK, Walker S, Ensminger W, et al. Escalated focal liver radiation and concurrent hepatic artery fluorodeoxyuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol* 2000; 18:2210-8.
2. Mohiuddin M, Chen E, Ahmad N. Combined liver radiation and chemotherapy for palliation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14:722-8.
3. Robertson JM, Lawrence TS, Andrews JC, Walker S, Kessler ML, Ensminger WD. Long-term results of hepatic artery fluorodeoxyuridine and conformal radiation therapy for primary hepatobiliary cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37:325-30.
4. ทะเขียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ. 2558 (Hospital-based cancer registry 2015) ([http://www.nci.go.th/th/File\\_download/Nci%20Cancer%20Registry/HOSPITAL-BASED%202015.pdf](http://www.nci.go.th/th/File_download/Nci%20Cancer%20Registry/HOSPITAL-BASED%202015.pdf))
5. Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8:378-82.
6. Bergenfeldt M, Jensen BV, Skjoldbye B, Nielsen D. Liver resection and local ablation of breast cancer liver metastases--a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37:549-57.
7. Adam R, Chiche L, Aloia T, Elias D, Salmon R, Rivoire M, et al. Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1,452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg* 2006; 244:524-35.
8. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol* 2007; 25:4575-80.
9. Farid SG, Aldouri A, Morris-Stiff G, Khan AZ, Toogood GJ, Lodge JP, et al. Correlation between postoperative infective complications and long-term outcomes after hepatic resection for colorectal liver metastasis. *Ann Surg* 2010; 251:91-100.
10. Kingham TP, Correa-Gallego C, D'Angelica MI, Gonen M, DeMatteo RP, Fong Y, et al. Hepatic parenchymal preservation surgery: decreasing morbidity and mortality rates in 4,152 resections for malignancy. *J Am Coll Surg* 2015; 220:471-9.

11. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Francaise de Chirurgie. *Cancer* 1996; 77:1254-62.
12. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230:309-18; discussion 18-21.
13. Malik HZ, Prasad KR, Halazun KJ, Aldoori A, Al-Mukhtar A, Gomez D, et al. Preoperative prognostic score for predicting survival after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2007; 246:806-14.
14. de Jong MC, Pulitano C, Ribero D, Strub J, Mentha G, Schulick RD, et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients. *Ann Surg* 2009; 250:440-8.
15. House MG, Ito H, Gonen M, Fong Y, Allen PJ, DeMatteo RP, et al. Survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: trends in outcomes for 1,600 patients during two decades at a single institution. *J Am Coll Surg* 2010; 210:744-52, 52-5.
16. Han Y, Yan D, Xu F, Li X, Cai JQ. Radiofrequency Ablation versus Liver Resection for Colorectal Cancer Liver Metastasis: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Chin Med J (Engl)* 2016; 129:2983-90.
17. Pathak S, Jones R, Tang JM, Parmar C, Fenwick S, Malik H, et al. Ablative therapies for colorectal liver metastases: a systematic review. *Colorectal Dis* 2011;13: e252-65.
18. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016; 27:1386-422.
19. Hoyer M, Swaminath A, Bydder S, Lock M, Mendez Romero A, Kavanagh B, et al. Radiotherapy for liver metastases: a review of evidence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82:1047-57.
20. Blomgren H, Lax I, Naslund I, Svanstrom R. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol* 1995; 34:861-70.
21. Wada H, Takai Y, Nemoto K, Yamada S. Univariate analysis of factors correlated with tumor control probability of three-dimensional conformal hypofractionated high-dose radiotherapy for small pulmonary or hepatic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58:1114-20.
22. Wulf J, Guckenberger M, Haedinger U, Oppitz U, Mueller G, Baier K, et al. Stereotactic radiotherapy of primary liver cancer and hepatic metastases. *Acta Oncol* 2006; 45:838-47.
23. Katz AW, Carey-Sampson M, Muhs AG, Milano MT, Schell MC, Okunieff P. Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for limited hepatic metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67:793-8.
24. van der Pool AE, Mendez Romero A, Wunderink W, Heijmen BJ, Levendag PC, Verhoef C, et al. Stereotactic body radiation therapy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2010; 97:377-82.
25. Habermehl D, Herfarth KK, Bermejo JL, Hof H, Rieken S, Kuhn S, et al. Single-dose radiosurgical treatment for hepatic metastases—therapeutic outcome of 138 treated lesions from a single institution. *Radiat Oncol* 2013; 8:175.

26. Berber B, Ibarra R, Snyder L, Yao M, Fabien J, Milano MT, et al. Multicentre results of stereotactic body radiotherapy for secondary liver tumours. *HPB (Oxford)* 2013; 15:851-7.
27. Fumagalli I, Bibault JE, Dewas S, Kramar A, Mirabel X, Prevost B, et al. A single-institution study of stereotactic body radiotherapy for patients with unresectable visceral pulmonary or hepatic oligometastases. *Radiat Oncol* 2012; 7:164.
28. Lanciano R, Lamond J, Yang J, Feng J, Arrigo S, Good M, et al. Stereotactic body radiation therapy for patients with heavily pretreated liver metastases and liver tumors. *Front Oncol* 2012; 2:23.
29. Lee MT, Kim JJ, Dinniwell R, Brierley J, Lockwood G, Wong R, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. *J Clin Oncol* 2009; 27:1585-91.
30. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, Stieber VW, Burri SH, Feigenberg SJ, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol* 2009; 27:1572-8.
31. Goodman KA, Wiegner EA, Maturen KE, Zhang Z, Mo Q, Yang G, et al. Dose-escalation study of single-fraction stereotactic body radiotherapy for liver malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78:486-93.
32. Rule W, Timmerman R, Tong L, Abdulrahman R, Meyer J, Boike T, et al. Phase I dose-escalation study of stereotactic body radiotherapy in patients with hepatic metastases. *Ann Surg Oncol* 2011; 18:1081-7.
33. Comito T, Cozzi L, Clerici E, Campisi MC, Liardo RL, Navarra P, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR) in inoperable oligometastatic disease from colorectal cancer: a safe and effective approach. *BMC Cancer* 2014; 14:619.
34. Scorsetti M, Comito T, Tozzi A, Navarra P, Fogliata A, Clerici E, et al. Final results of a phase II trial for stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable liver metastases from colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; 141:543-53.
35. Meyer JJ, Foster RD, Lev-Cohain N, Yokoo T, Dong Y, Schwarz RE, et al. A Phase I Dose-Escalation Trial of Single-Fraction Stereotactic Radiation Therapy for Liver Metastases. *Ann Surg Oncol* 2016; 23:218-24.
36. McPartlin A, Swaminath A, Wang R, Pintilie M, Brierley J, Kim J, et al. Long-Term Outcomes of Phase 1 and 2 Studies of SBRT for Hepatic Colorectal Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 99:388-95.
37. Linz U. *Ion Beam Therapy: Fundamentals, Technology, Clinical Applications*: Springer Berlin Heidelberg; 2011: 214-9.
38. Hong TS, Wo JY, Borger DR, Yeap BY, McDonnell EI, Willers H, et al. Phase II Study of Proton-Based Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Metastases: Importance of Tumor Genotype. *J Natl Cancer Inst* 2017;109.
39. [https://www.hibmc.shingu.hyogo.jp/past/english/prot/prot\\_07.html](https://www.hibmc.shingu.hyogo.jp/past/english/prot/prot_07.html)
40. <https://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=1311>
41. Gaya A, Mahadevan A. *Stereotactic body radiotherapy: A practical guide*: Springer London; 2015: 163-9.
42. Case RB, Sonke JJ, Moseley DJ, Kim J, Brock KK, Dawson LA. Inter- and intrafraction variability in liver position in non-breath-hold stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75:302-8.
43. Kirilova A, Lockwood G, Choi P, Bana N, Haider MA, Brock KK, et al. Three-dimensional motion of liver tumors using cine-magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71:1189-95.



44. Wunderink W, Mendez Romero A, de Kruijf W, de Boer H, Levendag P, Heijmen B. Reduction of respiratory liver tumor motion by abdominal compression in stereotactic body frame, analyzed by tracking fiducial markers implanted in liver. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71:907-15.
45. Keall PJ, Mageras GS, Balter JM, Emery RS, Forster KM, Jiang SB, et al. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Med Phys* 2006; 33:3874-900.
46. Benedict SH, Yenice KM, Followill D, Galvin JM, Hinson W, Kavanagh B, et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med Phys* 2010; 37:4078-101.
47. Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, Li XA, Das SK, Miften M, et al. Radiation-associated liver injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76: S94-100.
48. McCammon R, Schefter TE, Gaspar LE, Zaemisch R, Gravdahl D, Kavanagh B. Observation of a dose-control relationship for lung and liver tumors after stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73:112-8.
49. Carey Sampson M, Katz A, Constine LS. Stereotactic body radiation therapy for extracranial oligometastases: does the sword have a double edge? *Semin Radiat Oncol* 2006; 16:67-76.
50. Herfarth KK, Debus J, Wannemacher M. Stereotactic radiation therapy of liver metastases: update of the initial phase-I/II trial. *Front Radiat Ther Oncol* 2004; 38:100-5.
51. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45:228-47.
52. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009;50 Suppl 1:122s-50s.

