

การฉายรังสีแบบปรับความเข้ม เพื่อการรักษาเนื้องอกในสมอง (IMRT of Primary Brain Tumor)

ชาวลิต เลิศบุษยานุกุล พบ.

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา

ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ในบรรดา ก้อนมะเร็งปฐมภูมิบริเวณสมอง ครึ่งหนึ่งเป็นมะเร็งสมองชนิด glioma ซึ่งสามารถแบ่งตามความรุนแรงได้เป็น 4 เกรด โดยเกรด 1 และ 2 เรียกว่า low grade ขณะที่ grade 3 และ 4 เรียกว่า high grade⁽¹⁾

อุบัติการณ์ของ high-grade glioma พบร้อยละ 75 ของ glioma ทั้งหมดและหากผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษา มักจะเสียชีวิตในเวลาอันรวดเร็ว การผ่าตัดเป็นการรักษาหลักที่มีวัตถุประสงค์เพื่อยืนยันผลทางพยาธิวิทยา และตัดก้อนมะเร็งออกให้ได้มากที่สุดโดยให้มีผลข้างเคียงต่อการทำงานของระบบประสาทให้น้อยที่สุด หลังจากได้รับการผ่าตัด รังสีรักษามีบทบาทสำคัญในการเพิ่มอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่และเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตจาก 4-5 เดือน (ในรายที่ได้รับการผ่าตัดอย่างเดียว) เป็น 9-12 เดือน (ในรายที่ได้รับการรักษาหลังผ่าตัด)^(2,3)

ระยะเวลาการรอดชีวิตยังขึ้นอยู่กับ การผ่าตัดว่าสามารถ ตัดก้อนมะเร็งออกได้หมดหรือไม่ Simpson⁽⁴⁾ รายงานระยะเวลาการรอดชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดก้อนมะเร็งออกหมดเท่ากับ 11.3 เดือน ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด subtotal resection เท่ากับ 10.4 เดือน และผู้ป่วยที่ได้รับการตัดชิ้นเนื้ออย่างเดี่ยว (biopsy) เท่ากับ 6.6 เดือน

การพยากรณ์โรคยังขึ้นอยู่กับอายุของผู้ป่วย, ภาวะร่างกายของผู้ป่วย (Karnofsky performance status, KPS), ระยะเวลาการเกิดอาการก่อนได้รับการวินิจฉัยและตำแหน่งของก้อนมะเร็ง Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) ได้วิเคราะห์ปัจจัยต่างๆ ข้างต้นและแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามการพยากรณ์โรคเป็น 6 กลุ่ม ดังแสดงในตารางที่ 1⁽⁵⁾

เนื่องจาก malignant glioma มีขอบเขตไม่ชัดเจนและเซลล์มะเร็งเติบโตแบบ infiltrative ทำให้การกำหนดขอบเขตการฉายรังสีค่อนข้างยาก การใช้ภาพถ่ายทางรังสีได้แก่ ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT) และภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) สามารถบอกขอบเขตของก้อนมะเร็ง (gross tumor) ได้ค่อนข้างดี Halperin⁽⁶⁾ พบว่า ภาพถ่าย T2-weighted MRI แสดงขอบเขตของความผิดปกติได้ดีกว่า CT และเมื่อเปรียบเทียบผลการตรวจทางพยาธิวิทยา พบเซลล์มะเร็งอยู่ห่างจากก้อนมะเร็งที่เห็นจาก CT ได้มากกว่า 2 ซม.⁽⁷⁾ จึงแนะนำให้เริ่มฉายรังสี โดยกำหนดขอบเขตของ ก้อนมะเร็ง (Clinical Target Volume, CTV-low risk) เท่ากับขอบเขตที่มี tumor edema และบริเวณโดยรอบอีก 2-3 ซม. ในขณะที่ CTV-high risk เท่ากับ contrast-enhanced volume (GTV) และบริเวณโดยรอบ 2-3 ซม.

ตารางที่ 1 แสดงการแบ่งกลุ่ม malignant glioma ตามการพยากรณ์โรคตาม recursive partitioning analysis

Class	Characteristic	MST (เดือน)	2Yr survival(%)
I	- AAF, age <50 yr, normal mental status	58.6	76
II	- AAF, age ≥50 yr, KPS 70-100, >3 mo time to first symptom	37.4	68
III	- AAF, age <50 yr, abnormal mental status - GBM, age <50 yr, KPS 90-100	17.9	35
IV	- AAF, age ≥50 yr, ≤3 mo time to first symptom - GBM, age <50 yr, KPS <90 - GBM, KPS 70-100, ≥partial resection, "work" neurologic functional status	11.1	15
V	- GBM, age ≥50 yr, KPS 70-100, ≥partial resection, "home" or "hospital" neurologic functional status - GBM, age ≥50 yr, KPS 70-100, biopsy only, received > 54.4 Gy - GBM, age ≥50 yr, KPS < 70, normal mental status	8.9	6
VI	- GBM, age ≥50 yr, KPS 70-100, biopsy only, received ≤54.5 Gy - GBM, age ≥50 yr, KPS <70, abnormal mental status	4.6	4

Note MST=median survival time, AAF=astrocytoma with atypical or anaplastic feature

ถึงแม้ว่าขอบเขตการฉายรังสีจะกว้างมากตามที่ได้กล่าวข้างต้น แต่การกำเริบของ malignant glioma มักเกิดบริเวณที่เป็นก้อนมะเร็งเดิม (Gross Tumor Volume, GTV) หรือบริเวณรอบๆ contrast-enhancing mass (Clinical Target Volume, CTV)⁽⁸⁾ ซึ่งเป็นเครื่องยืนยันว่าการฉายรังสีแบบ partial brain irradiation มีความเหมาะสมแล้วแต่สิ่งที่จะต้องปรับปรุง คือ ทำอย่างไรจึงจะลดการกำเริบเฉพาะที่นี้ได้

ความพยายามดังกล่าวได้แก่ (1) การเพิ่มปริมาณรังสีต่อบริเวณก้อนมะเร็ง และ (2) การใช้ยาเคมีบำบัดควบคู่กับการฉายรังสี

การเพิ่มปริมาณรังสีต่อก้อนมะเร็ง (dose escalation)

การเพิ่มปริมาณรังสีต่อก้อนมะเร็งทำให้เกิดความเสี่ยงต่อเนื้อสมองปกติข้างเคียง เนื่องจากเนื้อสมองข้างเคียงอาจได้รับปริมาณรังสีที่เพิ่มขึ้นไปด้วย ดังนั้นหากใช้การฉายรังสีจากภายนอก (external beam radiotherapy) อาจต้องลดขอบเขตของเป้าหมายที่จะให้ปริมาณรังสีสูง (Planning Target Volume -High Risk, PTV-HR) ลงหรือเปลี่ยนแปลงปริมาณรังสีต่อครั้ง (altered fractionation)

นอกจากนี้การใช้การฝังแร่ (interstitial brachytherapy) หรือการใช้ stereotactic radio-

surgery เป็นอีกวิธีหนึ่งซึ่งช่วยเพิ่มปริมาณรังสีต่อก่อนมะเร็ง

Chan⁽⁹⁾ รายงานผลการรักษาผู้ป่วย malignant glioma จำนวน 34 ราย ด้วยการฉายรังสี 3 มิติ ปริมาณ 90 เกรย์ พบว่าระยะเวลาการรอดชีวิตเท่ากับ 11.7 เดือน พบการกำเริบบริเวณกึ่งกลางก่อนมะเร็งถึง 78% และอีก 13% กำเริบรอบก้อนมะเร็ง แต่อยู่ในขอบเขตการฉายรังสี (in-field failure)

RTOG⁽¹⁰⁾ ทำการศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วยระหว่างการฉายรังสีแบบ whole brain 60 เกรย์ และการฉายรังสีแบบ whole brain 60 เกรย์ ตามด้วย boost บริเวณก้อนมะเร็ง 10 เกรย์ พบว่า ระยะเวลาการรอดชีวิตไม่แตกต่างกัน (9.3 และ 8.2 เดือน ตามลำดับ)

การฉายรังสีแบบ altered fractionation ซึ่งได้แก่การใช้ hyperfractionation^(10,11) และ accelerated fractionation⁽¹²⁻¹⁴⁾ ล้วนแล้วแต่ได้รับการศึกษา แต่น่าเสียดายที่ไม่พบว่าสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิต เมื่อเปรียบเทียบกับ การฉายรังสีด้วยปริมาณรังสีต่อครั้งแบบปกติ (conventional fractionation)

การใช้ interstitial brachytherapy เพื่อเพิ่มปริมาณรังสีหลังจากได้รับการฉายรังสีจากภายนอก ได้รับการศึกษาและรายงานโดย La perriere⁽¹⁵⁾ และ Selker⁽¹⁶⁾ โดยทั้งสองรายงานเป็น การศึกษาเปรียบเทียบ (phase III randomized trial) ระหว่างการฉายรังสีภายนอกหลังผ่าตัด (\pm BCNU) และการฉายรังสีจากภายนอกพร้อมกับ I125 implant ซึ่งผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างของอัตราการรอดชีวิต และรูปแบบการกำเริบของโรคซึ่งมักเกิดในบริเวณกึ่งกลางของก้อนมะเร็ง

รายงานจากการศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) โดยใช้ stereotactic radiosurgery (SRS)

boost หลังจากได้รับการฉายรังสี (conventional radiotherapy) พบว่าน่าจะเพิ่มอัตราการรอดชีวิต⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ แต่การศึกษาเปรียบเทียบโดย RTOG⁽²⁰⁾ ในผู้ป่วย glioblastoma ที่มีขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 4 ซม. ซึ่งรับการผ่าตัดแล้วตามด้วยการรักษาเสริมระหว่าง conventional radiotherapy 60 เกรย์ ร่วมกับ BCNU เปรียบเทียบกับการใช้ SRS boost 15-24 เกรย์ ตามด้วยการฉายรังสี และ BCNU พบว่า ระยะเวลาการรอดชีวิตและอัตราการรอดชีวิตไม่แตกต่างกัน โดยการกำเริบของโรคเฉพาะที่ยังคงเป็นปัญหาสำคัญ

การใช้รังสีเคมีบำบัด (Radiochemotherapy)

ยาเคมีบำบัดมักใช้เป็นการรักษาเสริม (adjuvant treatment) หลังจากได้รับการผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งออกทั้งหมด โดยยาเคมีบำบัดจะไปกำจัดเซลล์มะเร็งที่หลงเหลืออยู่ เพื่อป้องกันการกำเริบเฉพาะที่และป้องกันการแพร่กระจายของโรค ยาเคมีบำบัดนั้นๆ ควรมีประสิทธิภาพ กล่าวคือ มีการตอบสนองของก้อนมะเร็งต่อยาเคมีบำบัดพอสมควร แต่น่าเสียดายที่การใช้ยาเคมีบำบัดในการรักษา malignant glioma มักมีประสิทธิภาพไม่ดีขึ้น เนื่องจากยาเคมีบำบัดส่วนใหญ่ไม่สามารถผ่าน blood brain barrier (BBB) และยาบางชนิดมีการ metabolism ผ่าน enzyme P450 ซึ่งผู้ป่วยมะเร็งสมองอาจได้รับยากันชัก เช่น phenytoin ทำให้ระดับยาเคมีบำบัดในร่างกายไม่สูงพอที่จะทำลายเซลล์มะเร็งได้⁽²¹⁻²³⁾

ยาเคมีบำบัดกลุ่ม nitrosoureas ได้แก่ BCNU (Carmustine) และ CCNU (Lomustine) เป็นยากกลุ่มแรกที่ได้รับการศึกษาในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งสมอง เนื่องจากมีคุณสมบัติที่สามารถผ่าน BBB ได้เพราะสามารถละลายในไขมันได้ดี (high

liposolubility) และเป็น non-ionic โดยพบว่า BCNU สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตที่ 18 เดือนได้ 10-15% แต่ไม่พบความแตกต่างของอัตราการรอดชีวิตที่ 12 หรือ 24 เดือน⁽²⁴⁻²⁶⁾ De Angelis⁽²⁷⁾ รายงานว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 44 ปี และมี performance status ดีเป็นกลุ่มที่ได้รับประโยชน์จากการได้รับ BCNU สูงสุด

CCNU เป็น oral nitrosourea ซึ่งมะเร็งสมองมีอัตราการตอบสนองต่อยานี้เช่นเดียวกับ BCNU คือ 30-40%⁽²⁸⁾

ยาเคมีบำบัด Temozolomide (TMZ) เป็นยาที่ได้รับความนิยมมากที่สุด เนื่องจากเป็นยากินและมีผลข้างเคียงต่ำ การศึกษาในระยะที่ 2 โดย Stupp⁽²⁹⁾ ในผู้ป่วย glioblastoma 64 ราย เมื่อให้พร้อมกับการฉายรังสี และหลังฉายรังสีครบพบว่า มีระยะเวลาการรอดชีวิตถึง 16 เดือน และล่าสุดได้รับราย

งานการศึกษาในระยะที่ 3 ในผู้ป่วย glioblastoma 573 ราย ที่ได้รับการผ่าตัดแล้ว เปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสี อย่างเดียวและรังสีเคมีบำบัด ตามด้วยยาเคมีบำบัด TMZ เป็นการรักษาเสริมอีก 6 เดือน พบว่า กลุ่มที่ได้รับรังสีเคมีบำบัดมีระยะเวลาการรอดชีวิตเพิ่มขึ้นจาก 12.1 เดือน เป็น 14.6 เดือน และอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี เพิ่มขึ้นจาก 10.4 เป็น 26.5% ($P < 0.0001$)⁽³⁰⁾ และเนื่องจากยีน MGMT (O6 -methylguanine-DNA methyltransferase) ซึ่งเป็นยีนที่ผลิตเอ็นไซม์ในการซ่อมแซม DNA ที่ถูกทำลายจาก alkylating agent ดังนั้นหากไม่มีเอ็นไซม์นี้คือเป็น methylated (silenced) MGMT ย่อมทำให้เซลล์มะเร็งนั้นไวต่อยา TMZ ได้ดีขึ้น กล่าวคือผู้ป่วยที่มี methylated MGMT แล้วได้รับรังสีรักษาพร้อมกับ TMZ มีอัตราการรอดชีวิตสูงขึ้น^(31,32) ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงมัธยฐานการรอดชีวิตในผู้ป่วย glioblastoma ซึ่งได้รับการรักษาด้วยรังสีรักษา ร่วมกับยา TMZ เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่มีและไม่มี methylated MGMT promoter⁽³¹⁾

	มัธยฐานการรอดชีวิต (เดือน)	
	รังสีรักษา	รังสีรักษาพร้อมกับ TMZ
Methylated MGMT promoter	15.3	21.7
Unmethylated MGMT promoter	11.8	12.7

ยาเคมีบำบัดสูตรผสม PCV (Procarbazine, CCNU, Vincristine) ได้รับการรายงานผลการรักษาในผู้ป่วย anaplastic astrocytoma โดยเปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีตามด้วย PCV และการฉายรังสีตามด้วย BCNU พบว่าการให้ยาเคมีบำบัดสูตร PCV สามารถเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตจาก 82 เดือนเป็น 157 เดือน⁽³³⁾ ทำให้ต่อมา ยาเคมีบำบัดสูตร PCV ได้รับการใช้แพร่หลายไปยังผู้ป่วย glioblastoma, anaplastic oligodendroglioma

และ low-grade glioma อย่างไรก็ตาม Prados⁽³⁴⁾ รายงานผลการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วย anaplastic astrocytoma ที่ได้รับยา BCNU 257 ราย และผู้ป่วยที่ได้รับ PCV 175 ราย ที่เข้าร่วมในงานวิจัยของ RTOG (RTOG protocols 7018, 8302, 9006, 9404) พบว่ายาเคมีสูตรผสม PCV ให้อัตราการรอดชีวิตไม่แตกต่างจากยา BCNU และเมื่อวิเคราะห์ ทางสถิติพบว่า ปัจจัยที่มีผลกับอัตราการรอดชีวิตคือ อายุ สภาพร่างกายผู้ป่วย (performance

status) และขอบเขตการผ่าตัด (extent of surgery) เท่านั้น ไม่เกี่ยวกับสูตรยาเคมีบำบัดแต่อย่างใด และล่าสุด MRC trial⁽³⁵⁾ ทำการเปรียบเทียบผู้ป่วย malignant glioma 674 ราย (glioblastoma 561 ราย และ anaplastic astrocytoma 113 ราย) ระหว่างการฉายรังสีอย่างเดียว และการฉายรังสีตามด้วยยาเคมีสูตร PCV เป็นยาเสริม พบว่าระยะเวลารอดชีวิตในกลุ่มที่รับและไม่ได้รับยาเคมีบำบัดไม่แตกต่างกัน (10 เดือน และ 9.5 เดือน ตามลำดับ)

Meta-analysis⁽³⁶⁾ ซึ่งรวบรวมผลการวิจัย 16 รายงาน เปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีอย่างเดียว และการใช้รังสีเคมีบำบัดด้วยยากลุ่ม nitrosourea พบว่า การใช้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วยสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตที่ 1 และ 2 ปี ได้มากขึ้น (absolute survival benefit) 10.1 และ 8.6% ตามลำดับเมื่อเปรียบเทียบกับการฉายรังสีอย่างเดียว ในขณะที่ meta-analysis⁽³⁷⁾ ล่าสุดซึ่งรวบรวมผลการวิจัย 12 รายงาน (ผู้ป่วย 3004 ราย) พบว่าการใช้รังสีเคมีบำบัดเพิ่มอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี เท่ากับ 6% (จาก 40% เป็น 46%) ที่ 2 ปี เท่ากับ 5% (จาก 15% เป็น 20%) และเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตเฉลี่ย 2 เดือน เมื่อเปรียบเทียบกับการฉายรังสีอย่างเดียว

การใช้ BCNU ในรูปแบบ wafer ได้รับรายงานผลการศึกษาระยะที่ 3 ในผู้ป่วย high-grade glioma โดยวาง wafer บริเวณ tumor bed หลังจาก que ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัด⁽³⁸⁾ แล้วตามด้วยการฉายรังสี พบว่าระยะเวลาการรอดชีวิตเท่ากับ 13.9 เดือน เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ placebo wafer ซึ่งมีระยะเวลาการรอดชีวิตเพียง 11.8 เดือน (P=0.03) และเมื่อวิเคราะห์เฉพาะผู้ป่วย glioblastoma ระยะเวลาการรอดชีวิตในแต่ละกลุ่มเท่ากับ 13.5 และ 11.4 เดือน (P=0.1) ตามลำดับ

บทบาทของการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม (Intensity modulated radiation therapy, IMRT)

การฉายรังสีปรับความเข้ม เป็นวิธีการหนึ่งในการฉายรังสี 3 มิติ (3D conformal radiation therapy, 3D CRT) โดยมีจุดมุ่งหมายเพื่อเพิ่ม isodose conformity ซึ่งจะทำให้ลดปริมาณรังสีต่ออวัยวะปกติข้างเคียง (organ at risk, OAR) อีกทั้งช่วยลดระยะเวลาในการวางแผนการฉายรังสี (treatment planning time) เนื่องจากใช้คอมพิวเตอร์เป็นเครื่องช่วยคำนวณ ความเข้มของปริมาณรังสี (inverse planning) แทนที่จะใช้นักฟิสิกส์เป็นผู้กำหนดลำรังสี (forward planning)

แม้ว่าข้อมูลเบื้องต้นเช่น การเพิ่มปริมาณรังสี (dose escalation) ไม่ว่าจะด้วยเทคนิค altered fractionation, interstitial brachytherapy boost หรือ stereotactic radiosurgery จะไม่สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย malignant glioma ได้อย่างมีนัยสำคัญ แต่การนำการฉายรังสีแบบปรับความเข้มมาใช้ในผู้ป่วย malignant glioma เป็นสิ่งใหม่และมีรายงานการวิจัยทั้งในรูปแบบของ dosimetric study และ clinical study ดังจะกล่าวถึงดังต่อไปนี้

■ รายงานการศึกษาการกระจายปริมาณรังสี (Dosimetric study)

Chan⁽³⁹⁾ ทำการศึกษาการกระจายปริมาณรังสี (dosimetric study) ในผู้ป่วย glioblastoma จำนวน 5 ราย โดยเปรียบเทียบระหว่าง 3D-CRT และ IMRT โดยใช้ 3 non-coplanar fields เช่นเดียวกันปริมาณรังสีเป้าหมายต่อ GTV เท่ากับ 70 เกรย์ (2.12 เกรย์/ครั้ง) และ PTV เท่ากับ 59.4 เกรย์ (1.8 เกรย์/ครั้ง) พบว่าเทคนิค IMRT ช่วยท่นเวลาและแรงงานในการวางแผนการฉายรังสีได้ดีกว่า 3D CRT และสามารถเพิ่มปริมาณรังสีต่อ GTV ได้ดีกว่า

เทคนิค 3D CRT โดยปริมาณรังสีต่ออวัยวะปกติเท่าเทียมกัน (รายละเอียดดังตารางที่ 3)

Thilman⁽⁴⁰⁾ ทำการศึกษาการกระจายปริมาณรังสีในผู้ป่วย 20 ราย ระหว่าง 3D CRT (7-field non-coplanar) และ IMRT (step-and-shoot, SIB, inverse planning) ปริมาณรังสีเป้าหมายต่อ PTV-high risk (PTV-HR) เท่ากับ 75

เกรย์ ในขณะที่ PTV-low risk (PTV-LR) เท่ากับ 60 เกรย์ ใน 30 ครั้ง ถ้ากำหนดให้ dose volume constraint ต่อ lens เท่ากับ 10 เกรย์, optic chiasm และ optic nerve เท่ากับ 52 เกรย์, และ brain stem เท่ากับ 54 เกรย์ พบว่า IMRT ให้ปริมาณรังสีที่ conform ต่อ PTV-HR และลดปริมาณรังสีต่อเนื้อสมองปกติได้ดีกว่า 3D CRT (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 3 แสดงการเปรียบเทียบปริมาณรังสีระหว่าง IMRT และ 3D CRT ในการศึกษาของ Chan⁽³⁹⁾

Goal	IMRT (Simultaneous Integrated Boost, SIB)	3DCRT
GTV definition	Post-op gadolinium-enhanced	T1W MRI
GTV dose	70 Gy (2.12 Gy/Fx)	60 Gy (2 Gy/Fx)
Median GTV volume	39 cc	39 cc
PTV definition	GTV (or tumor bed)+ 2.5 cm margin	GTV (or tumor bed)+ 2.5 cm margin
PTV dose	59.4 Gy (1.8 Gy/Fx)	59.4 Gy (1.8 Gy/Fx)
Median PTV volume	397 cc	397 cc
Result		
GTV	D Max	
	D Mean	71.4 Gy
	D Minimum	68.5 Gy
PTV	D Max	62.1 Gy
	D Mean	71.4 Gy
	D Minimum	64 Gy
	V 95	48.3 Gy
Brain stem	D Max	98%
Chiasm	D Max	58 Gy
Optic nerve	D Max	43 Gy
Retina	D Max	23 Gy
Lens	D Max	18 Gy
Brain	D Mean	2.9 Gy
		27 Gy
		32 Gy

Note

- D Max - average maximum dose
- D Mean - average mean dose
- D Min - average minimum dose
- V95 - volume that received 95% of prescribed dose

ตารางที่ 4 แสดงการเปรียบเทียบปริมาณรังสีในการศึกษาของ Thilman⁽⁴⁰⁾

Goal	IMRT	3D CRT
PTV-HR definition	Gadolinium enhanced T1 W MRI+1 mm margin	
PTV-HR dose	75 Gy	75Gy
PTV-LR definition	edema in T2 WI + 1.5 cm margin	
PTV-HR dose	60 Gy	60 Gy
Result		
PTV-HR V95%	87.5%	93.7%
PTV-HR CI	0.85	0.69
PTV-LR V107%	13.9%	30.9%
V95%	88.4%	75.3%
Brain V50 Gy	33 cc	60 cc

Note V95% - volume that received $\geq 95\%$ of prescribed dose
 V107% - volume that received $\geq 107\%$ of prescribed dose
 V50Gy - volume that received ≥ 50 Gy
 CI - conformity index

Khoo⁽⁴¹⁾ ทำการศึกษาการกระจายปริมาณรังสีในผู้ป่วย 5 ราย (optic glioma 2 ราย, astrocytoma 2 ราย, meningioma 1 ราย) ระหว่าง 3D CRT (4-field non coplanar) และ IMRT (peacock system, inverse planning) โดยปริมาณรังสีเป้าหมายเท่ากับ 50-55 เกรย์ ใน 30-33 ครั้ง พบว่า IMRT ให้ minimum PTV dose สูงกว่า และ dose homogeneity ดีกว่า 3D-CRT ในขณะที่ปริมาณ

รังสีต่อ optic nerve และ lens แยกว่า 3D CRT ทั้งนี้เป็นผลจาก IMRT ในการศึกษาที่ใช้เทคนิค tomotherapy ซึ่งเป็นการฉายรังสีแบบ coplanar plane เท่านั้น (ตารางที่ 5)

รายงานอื่นๆ^(42,43) ล้วนยืนยันว่าการฉายรังสีแบบปรับความเข้มสามารถลดปริมาณรังสีต่อก้านสมอง เส้นประสาทตา ลูกตา โดยไม่เพิ่มปริมาณรังสีต่อเนื้อสมองปกติ

ตารางที่ 5 แสดงการกระจายปริมาณรังสีในการศึกษาของ Khoo⁽⁴¹⁾

	IMRT (peacock system)	3D CRT
CTV definition	- Contrast-enhanced CT volume - For nonenhancing tumor : abnormality+5-10 mm margin	
PTV definition	CTV+10 mm margin	
PTV D Max	103.3 \pm 0.5%	103.2 \pm 1.4%
D Min	91.3 \pm 1.4%	89.5 \pm 1.5%
D Max-D min*	12.1 \pm 1.7%	13.9 \pm 1.3%

Note : D Max-D min - แทนค่า homogeneity ของปริมาณรังสีต่อ PTV

■ รายงานการศึกษาทางคลินิก (Clinical study)

แม้ว่ารายงานการศึกษากการกระจายปริมาณรังสีแสดงให้เห็นถึงข้อดีของ IMRT แต่ผลการศึกษาทางคลินิกโดยการใช้ IMRT ยังไม่สามารถแสดงให้เห็นว่า IMRT ช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้ เมื่อเปรียบเทียบกับผลการใช้ 3D CRT ในอดีต โดยพบว่าผู้ป่วยมักมีการกำเริบเฉพาะที่และเสียชีวิตในที่สุด ทั้งนี้เชื่อว่าเป็นเพราะ malignant glioma มีความรุนแรงของโรคมก แม้ว่าจะใช้ IMRT ในการเพิ่มปริมาณรังสีต่อก่อนมะเร็งถึง 90 เกรย์ หรือใช้เทคนิค hypofractionation เพื่อเพิ่มปริมาณรังสีต่อครั้ง ก็ยังไม่สามารถควบคุมโรคได้ การศึกษาในอนาคตน่าจะเป็นไปในทิศทางการใช้ยาเคมีบำบัดหรือ target therapy ร่วมกับการฉายรังสี ต่อไปนี้เป็นรายละเอียดของรายงานการศึกษากทางคลินิก

ซึ่งได้รับการตีพิมพ์แล้ว

Chan⁽⁹⁾ รักษาผู้ป่วย malignant glioma 34 ราย (anaplastic astrocytoma 1 ราย, astrocytoma 1 ราย, glioblastoma 33 ราย) ด้วย IMRT (in-house, forward planning, 5 non-coplanar beam) โดยกำหนด GTV ตาม post-op gadolinium-enhanced T1W MRI และกำหนด PTV และ OAR ตามตารางที่ 6 พบว่าผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 และ 2 ปี เท่ากับร้อยละ 47.1 และ 12.9 ตามลำดับ โดยมีระยะเวลาการรอดชีวิต 11.7 เดือน ผู้ป่วย 23 ราย เกิดการกำเริบ จำแนกเป็นการกำเริบที่ก่อนมะเร็งเดิม 18 ราย ในขอบเขตการฉายรังสี 3 ราย และบริเวณรอบขอบเขตการฉายรังสี 2 ราย ถึงแม้ว่าการศึกษานี้จะใช้ปริมาณรังสีสูงถึง 90 เกรย์ แต่ผู้วิจัยไม่พบภาวะแทรกซ้อนที่ร้ายแรง

ตารางที่ 6 แสดงการกำหนดของเขตและปริมาณรังสีของ GTV และ PTV ในการศึกษาของ Chan⁽⁹⁾

	Definitions	Dose
GTV	Post-op gadolinium-enhanced T1W MRI	
PTV1	GTV + 0.5 cm margin	90 Gy
PTV2	GTV + 1.5 cm margin	60 Gy
PTV3	GTV + 2.5 cm margin	45 Gy

Suzuki⁽⁴⁴⁾ รายงานผลการรักษาผู้ป่วย malignant glioma 6 ราย (anaplastic astrocytoma 1 ราย, anaplastic oligodendoglioma 1 ราย, glioblastoma 4 ราย) ด้วย IMRT (5 coplanar, equally-spaced beam) โดยกำหนดปริมาณรังสีต่อ PTV-G, PTV-C และ OAR ตามตารางที่ 7 พบว่าผู้ป่วยมีการกำเริบเฉพาะที่ 5 ราย จำแนกเป็นการกำเริบในขอบเขตการฉายรังสี 4 ราย และนอกขอบเขตการฉายรังสี 1 ราย ผู้ป่วยเสียชีวิตแล้ว 3 ราย (โดยเสียชีวิตหลังจากเริ่มฉายรังสี 4, 16 และ 7 เดือน)

การใช้ IMRT เพื่อให้ปริมาณรังสีด้วยเทคนิค hypofractionation ได้รับการศึกษาใน 3 รายงาน โดย Sultanem⁽⁴⁵⁾ และ Floyd⁽⁴⁶⁾ ดังรายละเอียดต่อไปนี้

Sultanem⁽⁴⁵⁾ รักษาผู้ป่วย glioblastoma จำนวน 25 ราย ด้วย IMRT (SIB, step-and-shoot, forward planning, 3-non coplanar beam) โดยกำหนดปริมาณรังสีต่อ GTV และ PTV ดังตารางที่ 8 พบว่าผู้ป่วยมีระยะเวลาการรอดชีวิต 9.5 เดือน อัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี ร้อยละ 40 โดยผู้ป่วย 16 ราย

ตารางที่ 7 แสดงการกำหนดขอบเขตและปริมาณรังสีต่อ PTV และ OAR Post-op ในการศึกษาของ Suzuki⁽⁴⁴⁾

	Definitions	Dose
GTV	Post-op contrast enhanced CT volume หรือ preoperative volume	
CTV	GTV + 2 cm margin และ extend ถึงขอบ edema	
PTV-G	GTV + 0.5 cm margin	70 Gy/28 Fx D5% < 77 Gy
PTV-C	CTV + 0.5 cm margin	56 Gy/28 Fx
PTV-A	PTV-C ลบด้วย PTV-G	D5% < 70 Gy
PTV		D95% ≥ prescribed dose
Brain		D Max 54 Gy D 33% 45 Gy D 66% 40 Gy
Brain stem		D Max 54 Gy D 33% 42 Gy D 66% 38 Gy
Optic nerve		D Max 40 Gy
Lens		D Max 6 Gy
Pituitary		D Max 30 Gy

Note: D5% - Dose to 5% of volume
D Max - maximum dose at each volume

ตารางที่ 8 แสดงการกำหนดขอบเขตและปริมาณรังสีต่อ GTV และ PTV ในการศึกษาของ Sultanem⁽⁴⁵⁾

	Definitions	Dose
GTV	Post-op contrast enhanced T1W-MRT	60 Gy/20 Fx D 95%* = 58.5 Gy
PTV	GTV + 1.5 cm margin	40 Gy/ 20 Fx D 95% = 43.8 Gy

*D 95% - ปริมาณรังสีที่ครอบคลุมปริมาตรอย่างน้อย 95% ของ GTV หรือ PTV

เสียชีวิตแล้วจากการกำเริบของโรคผู้ป่วย 5 ราย มีการกำเริบของโรค แต่ยังมีชีวิตอยู่ในขณะที่อีก 4 ราย สบายดี

Floyd⁽⁴⁶⁾ รักษาผู้ป่วย glioblastoma 18 ราย ด้วย IMRT (peacock system) โดยกำหนดปริมาณรังสีต่อ GTV และ CTV ดังตารางที่ 9 พบว่า hypofraction IMRT ทำให้เกิด grade 4 brain necrosis ในผู้ป่วยถึง 3 ราย และผู้ป่วยมีเวลาการรอดชีวิตเพียง 7 เดือน

แม้ว่ารายงานการใช้ hypofractionation ข้างต้นจะดูเหมือนว่าการใช้การฉายรังสีแบบปรับความเข้มจะได้ประโยชน์ไม่มากนัก แต่ Iuchi⁽⁴⁷⁾ รายงานผลการใช้ hypofractionated IMRT ในผู้ป่วย 25 รายให้ปริมาณรังสีต่อก่อนมะเร็งและขอบเขต 5 มม. ถึง 48-68 เกรย์ใน 8 ครั้ง (ได้ biological equivalent dose เทียบเท่ากับ 64-105 เกรย์ เมื่อคิดเป็นการฉายรังสีครั้งละ 2 เกรย์) บริเวณโดยรอบก้อนมะเร็งได้ปริมาณรังสีน้อยลงตามลำดับ

กล่าวคือ 40 และ 32 เกรย์ใน 8 ครั้ง เปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยในสถาบันเดียวกัน ซึ่งได้รับการฉายรังสีแบบ 3 มิติ 40-60 เกรย์ใน 15-30 ครั้งในอดีต (historical control) พบว่าการลดจำนวนครั้งลงเหลือเพียง 8 ครั้งนี้ สามารถเพิ่ม 2 year progression-free survival จาก 17.6 เป็น 53.6 เปอร์เซ็นต์ และเพิ่มอัตราการรอดชีวิตที่สองปีจาก 19.4 เป็น 55.6 เปอร์เซ็นต์ซึ่งผู้วิจัยเชื่อว่าน่าจะเป็นผลจากการลดระยะเวลาการฉายรังสีลงอย่างมาก

Panet-Raymond⁽⁴⁸⁾ รายงานผลการรักษาผู้ป่วย glioblastoma 35 รายโดยการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม 60 เกรย์ใน 20 ครั้งร่วมกับยา Temozolomide สูตรเดียวกับรายงานของ Stupp⁽³⁰⁾ พบว่าหลังจากติดตามผู้ป่วยเฉลี่ย 12.6 เดือน มีผู้ป่วยร้อยละ 82.8 ได้รับรังสีเคมีบำบัด โดยมีมาตรฐานเวลาการรอดชีวิต 14.4 เดือนซึ่งเทียบเท่ากับรายงานของ Stupp⁽³⁰⁾ ผู้ป่วยที่มีการกำเริบส่วนใหญ่มักเกิดบริเวณกึ่งกลางของก้อนมะเร็ง

ตารางที่ 9 แสดงการกำหนดขอบเขตและปริมาณรังสีต่อ GTV และ PTV ในการศึกษาของ Floyd⁽⁴⁶⁾

	Definitions	Dose
GTV	Pre-op enhancing primary	50 Gy/10 Fx
	Post-op residual tumor of surgical cavity	
CTV	Surrounding edema	30 Gy/10 Fx

การกำหนด dose-volume constraint (DVC)

■ การศึกษาทางคลินิก (Clinical study)

การกำหนด dose volume constraint ต่อสมองและก้านสมอง หากพิจารณาจาก TD 5/5 ซึ่งรายงานโดย Emami⁽⁴⁹⁾ พบว่า D100%, D66% และ D33% ของสมองเท่ากับ 45, 50 และ 60 เกรย์ ตามลำดับ ในขณะที่ของก้านสมองเท่ากับ 50, 53 และ 60 เกรย์ ซึ่งตัวเลขดังกล่าวอาจใช้เป็นแนวทางในการกำหนด DVC ได้ โดยทั่วไปปริมาณรังสีต่อเนื้อสมองซึ่งเป็นที่ยอมรับว่าเป็น tolerance dose ต่อ whole brain คือ 50 เกรย์ ในผู้ใหญ่ และ 30-35 เกรย์ ในเด็ก เมื่อฉายรังสีในปริมาณ 1.8-2 เกรย์ ต่อครั้ง โดยมีรายงานว่าปริมาณรังสีที่ต่ำที่สุดที่สามารถทำให้เกิด brain necrosis เท่ากับ 50-57.6 เกรย์^(50,51) เมื่อผู้ป่วยได้รับรังสีมากกว่าหรือเท่ากับ 54 เกรย์ พบอุบัติการณ์การเกิด radionecrosis 5% ผู้ป่วยสามารถแสดงอาการได้ตั้งแต่ 6 เดือนหลังฉายรังสี และพบอุบัติการณ์สูงสุดที่ 1-2 ปี หลังฉายรังสี โดย

75% ของ radiation necrosis พบภายใน 3 ปีแรก⁽⁵¹⁾

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด radiation necrosis สูงขึ้น คือผู้ป่วยเด็กโดยเฉพาะอย่างยิ่งอายุน้อยกว่า 2 ปี^(52,53) ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดควบคู่กับการฉายรังสี⁽⁵⁴⁾ ปริมาณรังสีต่อครั้งสูง⁽⁵⁵⁾ และปริมาตรของเนื้อสมองที่ได้รับรังสีในปริมาณสูง

ข้อมูลเพิ่มเติมได้แก่ DVC ซึ่งกำหนดในการวิจัย protocol ต่างๆ ซึ่งมักกำหนด DVC ของ brain stem ดังรวบรวมในตารางที่ 10 และ 11 ข้อมูลเหล่านี้สามารถใช้เป็นแนวทางได้ แม้ว่าจะไม่มีรายงานถึงภาวะแทรกซ้อน

■ Eye & Optic tract

กอนมะเร็งในสมองที่อยู่ใกล้ suprasellar area และ temporal lobe จะต้องกำหนด DVC ต่อ optic chiasm และ optic tract เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดภาวะแทรกซ้อนจนอาจทำให้ผู้ป่วยตาบอด

ตารางที่ 10 DVC ของก้อนสมองในงานวิจัยชิ้นต่างๆ

Author	Parameter	Limit
Chan ⁽³⁹⁾	D Max	58 Gy
Suzuki ⁽⁴⁴⁾	D Max	54 Gy
	D 33%	42 Gy
	D 66%	38 Gy
Emami ⁽⁴⁹⁾	D100%	50 Gy
	D 66%	53 Gy
	D 33%	60 Gy
RTOG 0420 ⁽⁵⁶⁾	D Max	60 Gy
RTOG 0424 ⁽⁵⁷⁾	D Max	56.7 Gy
RTOG 0211 ⁽⁵⁸⁾	D Max	60 Gy
RTOG br0131 ⁽⁵⁹⁾	D Max	60 Gy
RTOG 98-13 ⁽⁶⁰⁾	D Max	60 Gy

ตารางที่ 11 DVC ของเนื้อสมองในงานวิจัยต่างๆ

	Parameter	Limit
Chan ⁽³⁹⁾	D Mean	27 Gy
Thilman ⁽⁴⁰⁾	V50 Gy	33 cc
Suzuki ⁽⁴⁴⁾	D Max	54 Gy
	D 33%	45 Gy
	D 66%	40 Gy
Emami ⁽⁴⁹⁾	D100%	45 Gy
	D 66%	50 Gy
	D 33%	60 Gy
RTOG 0424 ⁽⁵⁷⁾ contralateral brain	D Max	36 Gy

Emami รายงาน⁽⁴⁹⁾ Tolerance dose (TD) 5/5 ของ optic nerve และ optic chiasm เท่ากับ 50 เกรย์ (D100%) ในขณะที่ TD5/5 ของ lens และ retina เท่ากับ 10 และ 45 เกรย์ (D100%) ตามลำดับ

Harris⁽⁶¹⁾ รายงานว่าปริมาณรังสี 45-50 เกรย์ (ด้วย conventional fractionation) ไม่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่อ optic nerve แต่หากเพิ่มปริมาณรังสีต่อครั้ง เช่น มากกว่าหรือเท่ากับ 2.5 เกรย์ จะพบภาวะแทรกซ้อนเกือบ 20% ของผู้ป่วย

Parsons⁽⁶²⁾ รายงานผลการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วย 106 ราย ไม่พบภาวะแทรกซ้อนต่อ optic

nerve (visual acuity แย่กว่า 20/100) หากปริมาณรังสีรวมไม่เกิน 59 เกรย์ แต่หากปริมาณรังสีมากกว่า 60 เกรย์ จะพบภาวะแทรกซ้อนต่อ optic nerve ถึง 11% (ในผู้ป่วยที่ได้รับปริมาณรังสีต่อครั้งน้อยกว่า 1.9 เกรย์) และ 47% (ในผู้ป่วยที่ได้รับปริมาณรังสีต่อครั้งมากกว่าหรือเท่ากับ 1.9 เกรย์)

Movsas⁽⁶³⁾ และ Goldsmith⁽⁶⁴⁾ รายงานผลการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วย pituitary adenoma 21 ราย ด้วยปริมาณรังสี 45-59.4 เกรย์ (1.8-2 เกรย์ /ครั้ง) ไม่พบความผิดปกติของ visual field หลังจากรักษาด้วยรังสีครบ

Radiation retinopathy เกิดจากความผิดปกติของหลอดเลือดเล็ก (retinal microangiopathy) หลังจากได้รับการฉายรังสี โดยพบว่าหลอดเลือด retinal capillary เกิดการอุดตัน ซึ่งนำไปสู่ retinal hemorrhage, microaneurysm, cotton-wool spot, retinal edema และ/หรือ neovascularization ทำให้ตาบอดในที่สุด⁽⁶⁵⁾ ปัจจัยที่ทำให้เกิด radiation retinopathy ได้แก่ ปริมาณรังสีรวม ปริมาณรังสีต่อครั้งและพื้นที่ของจอประสาทตาที่ได้รับปริมาณรังสี⁽⁶⁶⁾

Parsons⁽⁶⁷⁾ รายงานผลการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ จำนวน 64 ราย พบผู้ป่วย 26 ราย ซึ่งเกิด radiation retinopathy (visual acuity แย่กว่า 20/200) โดยเริ่มมีอาการที่ 2.8 ปี หลังฉายรังสีครบและปริมาณรังสีที่ก่อให้เกิด radiation retinopathy เริ่มตั้งแต่ 45 เกรย์ (ปริมาณรังสีที่จอประสาทตา ได้รับ $\geq 50\%$ ของปริมาตร (D50%)) โดยพบอุบัติการณ์สูงขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับปริมาณรังสีมากกว่า 1.9 เกรย์/ครั้ง ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดและผู้ป่วยโรคเบาหวาน

Takeda⁽⁶⁸⁾ รายงานผลการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งโพรงจมูกและไซนัส 25 ราย ไม่พบการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อจอประสาทตาเลยในผู้ป่วยที่ได้รับปริมาณรังสีสูงสุดต่อจอประสาทตา (retina Dmax) น้อยกว่า 50 เกรย์ ในขณะที่ผู้ที่ได้รับรังสีสูงสุดมากกว่าหรือเท่ากับ 50 เกรย์ มีอุบัติการณ์ของ radiation retinopathy ถึง 44% โดยหาก $V50Gy \geq 60\%$ ของพื้นที่จอประสาทตา จะมีอุบัติการณ์สูงถึง 57% ในขณะที่หาก $V50 Gy < 60\%$ ของพื้นที่จอประสาทตา จะมีอุบัติการณ์เหลือเพียง 13% นอกจากนี้ ผู้วิจัยยังรายงานอุบัติการณ์การเกิด neovascular glaucoma ถึง 14% ในผู้ป่วยที่ได้รับปริมาณรังสีสูงสุดมากกว่า 50 เกรย์ ด้วยระยะเวลาตั้งแต่เริ่มฉายรังสีจนเกิด retinopathy และ glaucoma

เฉลี่ยเท่ากับ 32 และ 22 เดือนตามลำดับ ผู้ป่วย 1 ราย ซึ่งได้รับปริมาณรังสีสูงสุดที่จอประสาทตา 75 เกรย์ เกิด central retinal artery obstruction ทำให้ตาบอดที่ 30 เดือนหลังฉายรังสี

Monroe⁽⁶⁹⁾ รายงานผลการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ 186 ราย ในจำนวนนี้เกิด radiation retinopathy 30 ราย พบว่าผู้ป่วยที่เกิด radiation retinopathy ได้รับปริมาณรังสีตั้งแต่ 40-86.04 เกรย์ (median 64.8 เกรย์) โดยผู้ป่วยที่ได้รับปริมาณรังสีต่อจอประสาทตา (D25%) < 50 เกรย์ มีอุบัติการณ์เกิด retinopathy 4% ในขณะที่ผู้ป่วยที่ $D25\% \geq 50$ เกรย์ มีอุบัติการณ์ 24% และโอกาสเกิด retinopathy ลดลงในผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีแบบ hyperfractionation (รายละเอียดในตารางที่ 12) ระยะเวลาตั้งแต่ฉายรังสีจนเกิด retinopathy เฉลี่ย 2.6 ปี

จากข้อมูลที่ได้นำเสนอข้างต้น ควรกำหนดปริมาณรังสีสูงสุด (Dmax) ต่อ optic nerve และ optic chiasm เท่ากับ 60 เกรย์ และต่อ retina เท่ากับ 50 เกรย์ ซึ่งสอดคล้องกับ DVC ในงานวิจัยชิ้นต่างๆ ดังแสดงในตารางที่ 13 และ 14

■ Middle and inner Ear

การฉายรังสีอาจทำให้เกิด serous otitis media ได้เนื่องจากเกิดการบวมของ mucosa บริเวณ Eustachian tube และเกิด serous transudation โดยส่วนใหญ่อาการมักจะหายได้หลังจากหยุดฉายรังสี บางครั้งอาจต้องให้ nasal decongestant หรือทำ myringotomy อาการแสดงคือ มีอาการหูอื้อชนิด conductive hearing loss⁽⁷¹⁻⁷³⁾

Emami⁽⁴⁹⁾ รายงาน TD5/5 ของ middle และ external ear เท่ากับ 55 เกรย์ จึงเห็นควรให้กำหนด DVC ของ middle ear $Dmax \leq 55$ เกรย์

ตารางที่ 12 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณรังสีต่อจอประสาทตา และอุบัติการณ์การเกิด radiation retinopathy แบ่งตามเทคนิคการฉายรังสีในการศึกษาของ Monroe⁽⁶⁹⁾

ปริมาณรังสีต่อจอประสาทตา (D25%)	จำนวน	Fractionation	
		Once-daily	Twice daily
> 30 Gy	0/24 (0%)	0/14 (0%)	0/10 (0%)
30-39.99 Gy	0/31 (0%)	0/21 (0%)	0/10 (0%)
40-49.99 Gy	3/17 (18%)	3/16 (19%)	0/1 (0%)
50-59.99 Gy	2/31 (6%)	2/13 (15%)	0/18 (0%)
60-69.99 Gy	15/53 (28%)	12/31 (39%)	3/22 (14%)
> 70 Gy	10/30 (33%)	6/13 (46%)	4/17 (24%)

ตารางที่ 13 DVC ของ optic nerve, optic chiasm ในงานวิจัยชิ้นต่างๆ

	Parameter	Limit
Emami ⁽⁴⁹⁾	D100%	50 Gy
RTOG 0420 ⁽⁵⁶⁾	Dmax	54 Gy
RTOG 0211 ⁽⁵⁸⁾	Dmax	60 Gy
RTOG br0131 ⁽⁵⁹⁾	Dmax	60 Gy
RTOG 98-13 ⁽⁶⁰⁾	Dmax	54 Gy
RTOG 98-03 ⁽⁷⁰⁾	Dmax	55 Gy

ตารางที่ 14 DVC ของ retina ในงานวิจัยชิ้นต่างๆ

	Parameter	Limit
Emami ⁽⁴⁹⁾	D100%	45 Gy
RTOG 0420 ⁽⁵⁶⁾	Dmax	50 Gy
RTOG 0424 ⁽⁵⁷⁾	D15% (one eye)	10 Gy
RTOG 0211 ⁽⁵⁸⁾	Dmax	50 Gy
RTOG br0131 ⁽⁵⁹⁾	Dmax	50 Gy
RTOG 98-13 ⁽⁶⁰⁾	Dmax	50 Gy
RTOG 98-03 ⁽⁷⁰⁾	Dmax	55 Gy

การฉายรังสีบริเวณหูชั้นใน ซึ่งมีอวัยวะสำคัญคือ cochlear อาจทำให้เกิด sensorineural hearing loss ซึ่งมักเริ่มมีอาการหลังจากฉายรังสี 6-12 เดือน⁽⁷⁴⁾ โดยพบการสูญเสียการได้ยินที่คลื่นเสียงความถี่สูง > 4 kHz (high-frequency hearing loss)⁽⁷⁵⁾ ได้ 25-50% ของผู้ป่วยที่ได้รับปริมาณรังสีสูงกว่า 50-60 เกรย์⁽⁷⁶⁻⁷⁸⁾ โดย Grau⁽⁷⁹⁾ รายงานผลการทดสอบการได้ยินของผู้ป่วยก่อนและหลังการ

ฉายรังสีจำนวน 22 ราย พบอุบัติการณ์การเกิด hearing loss เพียง 8% (1/13 ราย) ในผู้ป่วยที่ได้รับปริมาณรังสีน้อยกว่า 50 เกรย์ ในขณะที่อุบัติการณ์สูงขึ้นเป็น 44% (8/18 ราย) ในผู้ป่วยที่ได้รับปริมาณรังสีมากกว่า 59 เกรย์

Huang⁽⁸⁰⁾ รายงานผลการรักษาผู้ป่วยเด็กที่เป็น medulloblastoma จำนวน 26 ราย เปรียบเทียบระหว่าง conventional RT และ IMRT

พบว่า IMRT สามารถลดปริมาณรังสีเฉลี่ยต่อ cochlear จาก 54.2 เกรย์ เหลือ 36.7 เกรย์ ซึ่งเป็นผลให้ภาวะแทรกซ้อนต่อการได้ยินขั้นรุนแรง (grade 3-4 hearing loss) ลดลงจาก 64% เหลือ 13% ($P < 0.014$) โดยผู้วิจัยแนะนำให้ใช้ DVC ต่อ cochlear ≤ 37 เกรย์ ในผู้ป่วยเด็ก สิ่งที่น่าสังเกตในการศึกษานี้คือ เทคนิคการฉายรังสีแบบ IMRT ที่ผู้วิจัยฉายรังสี whole craniospinal ด้วย conventional RT ในเบื้องต้นแล้วตามด้วย IMRT ในช่วง boost โดยแบ่งปริมาณรังสีตามความเสี่ยงต่อการกำเริบของโรค (high risk และ low risk) พบว่าผู้ป่วย low risk และ high risk จะได้รับปริมาณรังสีต่อ cochlear เฉลี่ยเท่ากับ 34.3 และ 41.7 เกรย์ ตามลำดับ ดังนั้น DVC ที่ผู้วิจัยแนะนำ จึงไม่สามารถใช้ได้ในทุกกรณี

ถึงแม้ว่าการฉายรังสีแบบปรับความเข้มจะสามารถลดปริมาณรังสีต่อ cochlear ได้แต่เทคนิค 3D-CRT ด้วยการใช้ two wedged posterior oblique field ก็สามารถลดปริมาณรังสีบริเวณ cochlear เหลือประมาณ 70% ของเทคนิค parallel-opposed lateral field ได้เช่นกัน โดย Breen⁽⁶¹⁾ รายงานว่า 3D-CRT มีความสะดวกกว่า IMRT ในการรักษาเนื้องอกบริเวณ posterior fossa อีกทั้งปริมาณรังสีตกระทอบบริเวณ optic nerve, lens ยังน้อยกว่า IMRT อีกด้วย

จากข้อมูลข้างต้นขอเสนอแนะ DVC ต่อ inner ear คือ $D_{max} \leq 50$ เกรย์ และ $D_{mean} \leq 40$ เกรย์

■ Skin

ผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีบริเวณศีรษะมักมีภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลันบริเวณผิวหนังได้แก่ erythema, alopecia, hyperpigmentation และ desquamation ทั้งนี้ อาการแสดงขึ้นอยู่กับปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับ โดยมักจะเกิดหลังจากผิวหนังได้

รับรังสีอย่างน้อย 20-25 เกรย์ ซึ่งเป็นผลจากการทำลาย basal epithelial cell และหากได้รับปริมาณรังสีสูงขึ้น ก็จะมีการทำลาย endothelial cell และ vascular lumens จนกระทั่งในระยะยาวเกิด skin necrosis และ telangiectasia ในที่สุด^(82,83) ปริมาณรังสีสูงสุดที่ผิวหนังสามารถซ่อมแซมตัวเองได้คือ 45 เกรย์⁽⁸³⁾ ดังนั้นในการฉายรังสีบริเวณสมองซึ่งผู้ป่วยมักจะได้รับ การ immobilization ด้วย mask ทำให้สูญเสีย skin sparing effect แพทย์รังสีรักษาควรกำหนด DVC ต่อผิวหนัง เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดผื่นวงถาวร โดยแนะนำให้ปริมาณรังสีสูงสุดต่อหนังศีรษะไม่เกิน 45 เกรย์ ($D_{Max} \leq 45$ เกรย์)

■ Pituitary gland

อุบัติการณ์การเกิด hypopituitarism ขึ้นอยู่กับตำแหน่งของก้อนมะเร็งที่ฉายรังสีว่าอยู่ใกล้กับต่อมใต้สมองหรือไม่ ปริมาณรังสีที่ต่อมใต้สมองได้รับ อายุของผู้ป่วยและการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ เช่น ผู้ป่วยอายุน้อยมีโอกาสที่จะเกิดอาการของ hypopituitarism ได้ชัดเจน ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดรวมกับการฉายรังสีในผู้ป่วย pituitary adenoma มีโอกาสเกิด hypopituitarism มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีอย่างเดียว หรือได้รับการผ่าตัดอย่างเดียว^(84, 85)

ผู้ป่วยที่มีอาการของ hypopituitarism มักจะมีการขาด growth hormone (GH) เป็นส่วนมาก แม้ว่าจะได้รับปริมาณรังสีเพียง 45 เกรย์ (1.8 เกรย์/ครั้ง) ซึ่งผู้ป่วยควรได้รับฮอร์โมนทดแทนทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ การขาดฮอร์โมนในอันดับต่อมาได้แก่ gonadotropins, ACTH และ thyrotropin ตามลำดับ แต่สำหรับฮอร์โมน prolactin อาจมีระดับสูงขึ้น ซึ่งเป็นผลมาจากการฉายรังสีไปยังยัง prolactin-inhibitory center ที่ hypothalamus

Littley⁽⁸⁴⁾ รายงานผลการรักษาผู้ป่วย pituitary adema จำนวน 165 ราย ด้วยปริมาณรังสี 37.5-

42.5 เกรย์ (ใน 15-16 ครั้ง) พบการขาดฮอร์โมน GH, gonadotropins, corticotropin และ TSH เท่ากับ 100%, 96%, 84% และ 49% ตามลำดับ ในขณะที่เกิด hyperprolactinemia 45%

ดังนั้น ในผู้ป่วยมะเร็งสมองที่ก่อนมะเร็งไม่ได้อยู่ใกล้ต่อมใต้สมอง แนะนำให้จำกัดปริมาณรังสี

ต่อต่อมใต้สมองให้น้อยกว่า 35 เกรย์ (D Mean ≤ 35 เกรย์) และ D Max น้อยกว่า 45 เกรย์

โดยสรุป จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้นทั้งหมด สามารถกำหนดปริมาณรังสีต่ออวัยวะปกติในการฉายรังสีบริเวณสมองได้ดังตารางที่ 15

ตารางที่ 15 สรุปแนวทางในการกำหนด DVC ในกรณี Brain tumor

อวัยวะ	Parameter	Limit
Brain stem	D Max	60 Gy
Brain	D 33%	60 Gy
Optic nerve, chiasm	D Max	54 Gy
Retina	D Max	50 Gy
Middle ear	D Max	55 Gy
Cochlear	D Max	50 Gy
	D Mean	40 Gy
Scalp	D Max	45 Gy
Pituitary gland	D Max	45 Gy
	D Mean	35 Gy

บทบาทของการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม ใน brain tumor ชนิดอื่นๆ

รายงานการใช้ IMRT ใน brain tumor ชนิดอื่นๆ มีรายงานไม่มากนักเมื่อเปรียบเทียบกับ glioblastoma อย่างไรก็ตาม การใช้ IMRT ในก้อนเนื้ออกชนิดอื่น อิงอยู่บนหลักการเดียวกันคือ การลดปริมาณรังสีต่ออวัยวะปกติอื่น และความสะดวกในการวางแผนการรักษาด้วย inverse planning ซึ่งช่วยทุ่นเวลาสำหรับนักฟิสิกส์ได้มาก รายงานการวิจัยต่อไปนี้เป็นตัวอย่างของการใช้ IMRT ในผู้ป่วย meningioma⁽⁸⁶⁾ และ medulloblastoma⁽⁸⁰⁾

Uy⁽⁸⁶⁾ รายงานผลการรักษาผู้ป่วย meningioma จำนวน 40 ราย ด้วย IMRT (NOMOS Peacock System) ปริมาณรังสี 44-60 เกรย์ (median 53 เกรย์) แล้วติดตามผลการรักษานานเฉลี่ย 30 เดือน พบว่า IMRT ให้อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่และอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี เท่ากับ 93% และ 89% ตามลำดับ

ซึ่งเทียบเท่ากับผลการรักษาด้วย conventional RT เนื่องจากขนาดของเนื้องอกในรายงานนี้ค่อนข้างใหญ่ (เส้นผ่าศูนย์กลาง 3.4 ซม.) เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ radiosurgery ซึ่งมักจะจำกัดขนาดของเนื้องอกไม่ใหญ่ไปกว่า 3 ซม. พบว่าผลการควบคุมโรคไม่แตกต่างกัน ผลข้างเคียงในการรักษาผู้ป่วยด้วย IMRT ได้แก่ ปวดศีรษะ ซึ่งรักษาด้วยยาแก้ปวด และ late CNS toxicity ≥ grade 3 จำนวน 2 ราย

Huang⁽⁸⁰⁾ รายงานผลการรักษา medulloblastoma ในเด็กจำนวน 26 ราย พบว่าการใช้ IMRT boost หลัง whole craniospinal irradiation สามารถลดปริมาณรังสีต่อหูชั้นในของผู้ป่วย จาก 54.2 เกรย์ (conventional RT) เหลือ 36.7 เกรย์ และลด hearing loss grade ≥ 3 จาก 64% เหลือ 13%

สรุป

การรักษาก่อนเนื้องอกในสมอง ชนิด high-grade astrocytoma ด้วย IMRT มีข้อได้เปรียบกว่า conventional RT ในด้านความสะดวกรวดในการวางแผนการรักษาเพราะใช้คอมพิวเตอร์ในการคำนวณแบบ inverse planning โดยมีรายงานการวิจัยมากพอสมควร อย่างไรก็ตาม ผลการรักษาที่ได้ยังไม่

สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้ดีกว่า conventional RT แต่ IMRT มีความสามารถในการกำหนด DVC ต่ออวัยวะปกติ ทำให้มีภาวะแทรกซ้อนต่ออวัยวะปกติลดลง สิ่งที่น่าสนใจต่อไปในอนาคตคือ การใช้ IMRT ร่วมกับยาเคมีบำบัด

References

1. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The new WHO classification of brain tumours. Brain Pathol. 1993;3:255-68
2. Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS Jr, Mealey J Jr, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. J Neurosurg. 1978;49:333-43
3. Shapiro WR, Green SB, Burger PC, Mahaley MS Jr, Selker RG, VanGilder JC, et al. Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma. Brain Tumor Cooperative Group Trial 8001. J Neurosurg. 1989;71:1-9.
4. Simpson JR, Horton J, Scott C, Curran WJ, Rubin P, Fischbach J, et al. Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme : results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1993;26:239-44.
5. Curran WJ Jr, Scott CB, Horton J, Nelson JS, Weinstein AS, Fischbach AJ, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. J Natl Cancer Inst. 1993;85:704-10
6. Halperin EC, Burger PC, Bullard DE. The fallacy of the localized supratentorial malignant glioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1988;15:505-9.
7. Kelly PJ, Dumas-Duport C, Kispert DB, Kall BA, Scheithauer BW, Illig JJ. Imaging-based stereotaxic serial biopsies in untreated intracranial glial neoplasms. J Neurosurg. 1987;66:865-74.
8. Wallner KE, Galicich JH, Krol G, Arbit E, Malkin MG. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1989;16:1405-9.

9. Chan JL, Lee SW, Fraass BA, Normolle DP, Greenberg HS, Junck LR, et al. Survival and failure patterns of high-grade gliomas after three-dimensional conformal radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2002;20:1635-42.
10. Nelson DF, Diener-West M, Horton J, Chang CH, Schoenfeld D, Nelson JS. Combined modality approach to treatment of malignant gliomas--re-evaluation of RTOG 7401/ECOG 1374 with long-term follow-up: a joint study of the Radiation Therapy Oncology Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *NCI Monogr.* 1988;(6):279-84.
11. Curran WJ Jr, Scott CB, Yung WK, Scarantino C, Urtasun R, Movsas B, No survival benefit of hyperfractionated (HFX) radiotherapy (RT) to 72.0 Gy and carmustine versus standard RT and carmustine for malignant glioma patients: Preliminary results of RTOG 90-06. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1996; 15: 154 (Abstract)
12. Horiot JC, van den Bogaert W, Ang KK, Van der Schueren E, Bartelink H, Gonzalez D, et al. European Organization for Research on Treatment of Cancer trials using radiotherapy with multiple fractions per day. A 1978-1987 survey. *Front Radiat Ther Oncol.* 1988;22:149-61.
13. Coughlin C, Scott C, Langer C, Coia L, Curran W, Rubin P. Phase II, two-arm RTOG trial (94-11) of bischloroethyl-nitrosourea plus accelerated hyperfractionated radiotherapy (64.0 or 70.4 Gy) based on tumor volume (> 20 or < or = 20 cm²), respectively) in the treatment of newly-diagnosed radiosurgery-ineligible glioblastoma multiforme patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48:1351-8.
14. Brada M, Sharpe G, Rajan B, Britton J, Wilkins PR, Guerrero D, et al. Modifying radical radiotherapy in high grade gliomas; shortening the treatment time through acceleration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43:287-92.
15. Laperriere NJ, Leung PM, McKenzie S, Milosevic M, Wong S, Glen J, et al. Randomized study of brachytherapy in the initial management of patients with malignant astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;41:1005-11.
16. Selker RG, Shapiro WR, Burger P, Blackwood MS, Arena VC, Gilder JC, et al. The Brain Tumor Cooperative Group NIH Trial 87-01: a randomized comparison of surgery, external radiotherapy, and carmustine versus surgery, interstitial radiotherapy boost, external radiation therapy, and carmustine. *Neurosurgery.* 2002;51:343-55
17. Kondziolka D, Flickinger JC, Bissonette DJ, Bozik M, Lunsford LD. Survival benefit of stereotactic radiosurgery for patients with malignant glial neoplasms. *Neurosurgery.* 1997;41:776-83

18. Nwokedi EC, DiBiase SJ, Jabbour S, Herman J, Amin P, Chin LS. Gamma knife stereotactic radiosurgery for patients with glioblastoma multiforme. *Neurosurgery*. 2002;50:41-6.
19. Sarkaria JN, Mehta MP, Loeffler JS, Buatti JM, Chappell RJ, Levin AB, et al. Radiosurgery in the initial management of malignant gliomas: survival comparison with the RTOG recursive partitioning analysis. Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;32:931-41.
20. Souhami L, Seiferheld W, Brachman D, Podgorsak EB, Werner-Wasik M, Lustig R, et al. Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60:853-60.
21. Gilbert MR, Supko JG, Batchelor T, Lesser G, Fisher JD, Piantadosi S, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of irinotecan in adults with recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res*. 2003;9:2940-9.
22. Grossman SA, Hochberg F, Fisher J, Chen TL, Kim L, Gregory R, et al. Increased 9-aminocamptothecin dose requirements in patients on anticonvulsants. NABTT CNS Consortium. *The New Approaches to Brain Tumor Therapy. Cancer Chemother Pharmacol*. 1998;42:118-26.
23. Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB. Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet Neurol*. 2003;2:404-9.
24. Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E Jr, Batzdorf U, Brooks WH, et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med*. 1980;303:1323-9.
25. Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS Jr, Mealey J Jr, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg*. 1978;49:333-43.
26. Deutsch M, Green SB, Strike TA, Burger PC, Robertson JT, Selker RG, et al. Results of a randomized trial comparing BCNU plus radiotherapy, streptozotocin plus radiotherapy, BCNU plus hyperfractionated radiotherapy, and BCNU following misonidazole plus radiotherapy in the postoperative treatment of malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989 ;16:1389-96.

27. DeAngelis LM, Burger PC, Green SB, Cairncross JG. Malignant glioma: who benefits from adjuvant chemotherapy? *Ann Neurol.* 1998;44:691-5.
28. Kornblith PL, Walker M. Chemotherapy for malignant gliomas. *J Neurosurg.* 1988 ;68:1-17.
29. Stupp R, Dietrich PY, Ostermann Kraljevic S, Pica A, Maillard I, Maeder P, et al. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol.* 2002;20:1375-82.
30. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 987-996
31. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352:997-1003.
32. Hegi ME, Liu L, Herman JG, Stupp R, Wick W, Weller M, et al. Correlation of O6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation with clinical outcomes in glioblastoma and clinical strategies to modulate MGMT activity. *J Clin Oncol.* 2008;26:4189-99.
33. Levin VA, Silver P, Hannigan J, Wara WM, Gutin PH, Davis RL, Wilson CB. Superiority of post-radiotherapy adjuvant chemotherapy with CCNU, procarbazine, and vincristine (PCV) over BCNU for anaplastic gliomas: NCOG 6G61 final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990;18:321-4.
34. Prados MD, Scott C, Curran WJ Jr, Nelson DF, Leibel S, Kramer S. Procarbazine, lomustine, and vincristine (PCV) chemotherapy for anaplastic astrocytoma: A retrospective review of radiation therapy oncology group protocols comparing survival with carmustine or PCV adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1999;17:3389-95.
35. Medical Research Council Brain Tumor Working Party. Randomized trial of procarbazine, lomustine, and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytoma : a Medical Research Council trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 509-518
36. Fine HA, Dear KB, Loeffler JS, Black PM, Canellos GP. Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer.* 1993;71:2585-97.

37. Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet*. 2002;359:1011-8.
38. Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivares R, Warnke PC, et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro Oncol*. 2003;5:79-88.
39. Chan MF, Schupak K, Burman C, Chui CS, Ling CC. Comparison of intensity-modulated radiotherapy with three-dimensional conformal radiation therapy planning for glioblastoma multiforme. *Med Dosim*. 2003;28:261-5.
40. Thilmann C, Zabel A, Grosser KH, Hoess A, Wannemacher M, Debus J. Intensity-modulated radiotherapy with an integrated boost to the macroscopic tumor volume in the treatment of high-grade gliomas. *Int J Cancer*. 2001;96:341-9.
41. Khoo VS, Oldham M, Adams EJ, Bedford JL, Webb S, Brada M. Comparison of intensity-modulated tomotherapy with stereotactically guided conformal radiotherapy for brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;45:415-25.
42. Hermanto U, Frija EK, Lii MJ, Chang EL, Mahajan A, Woo SY. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and conventional three-dimensional conformal radiotherapy for high-grade gliomas: does IMRT increase the integral dose to normal brain? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67:1135-44.
43. Narayana A, Yamada J, Berry S, Shah P, Hunt M, Gutin PH, et al. Intensity-modulated radiotherapy in high-grade gliomas: clinical and dosimetric results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64:892-7.
44. Suzuki M, Nakamatsu K, Kanamori S, Okumra M, Uchiyama T, Akai F, et al. Feasibility study of the simultaneous integrated boost (SIB) method for malignant gliomas using intensity-modulated radiotherapy (IMRT). *Jpn J Clin Oncol*. 2003;33:271-7.
45. Sultanem K, Patrocinio H, Lambert C, Corns R, Leblanc R, Parker W, et al. The use of hypofractionated intensity-modulated irradiation in the treatment of glioblastoma multiforme: preliminary results of a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58:247-52.
46. Floyd NS, Woo SY, Teh BS, Prado C, Mai WY, Trask T, et al. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy for primary glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58:721-6.

47. Iuchi T, Hatano K, Narita Y, Kodama T, Yamaki T, Osato K. Hypofractionated high-dose irradiation for the treatment of malignant astrocytomas using simultaneous integrated boost technique by IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64:1317-24.
48. Panet-Raymond V, Souhami L, Roberge D, Kavan P, Shakibnia L, Muanza T, et al. Accelerated Hypofractionated Intensity-Modulated Radiotherapy with Concurrent and Adjuvant Temozolomide for Patients with Glioblastoma Multiforme: A Safety and Efficacy Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Jun 11. [Epub ahead of print]
49. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21:109-22
50. Leibel SA, Sheline GE. Tolerance of the brain and spinal cord to conventional irradiation. In: Gutin PH, Leibel SA, Sheline GE, eds. *Radiation injury to the nervous system.* New York: Raven Press, 1991: 239-256
51. Marks JE, Baglan RJ, Prasad SC, Blank WF. Cerebral radionecrosis: incidence and risk in relation to dose, time, fractionation and volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1981;7:243-52
52. Johnson FL, Rubin CM. Allogeneic marrow transplantation in the treatment of infants with cancer. *Br J Cancer* 1992;18 Suppl:S76-9.
53. Smedler AC, Nilsson C, Bolme P. Total body irradiation: a neuropsychological risk factor in pediatric bone marrow transplant recipients. *Acta Paediatr.* 1995;84:325-30.
54. DeAngelis LM, Shapiro WR. Drug/radiation interactions and central nervous system injury. In: Gutin PH, Leibel SA, Sheline GE, eds. *Radiation injury to the nervous system.* New York, NY: Raven Press; 1992: 361-382
55. Sheline GE, Wara WM, Smith V. Therapeutic irradiation and brain injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1980;6:1215-28.
56. RTOG 0420: A phase II study of radiotherapy plus low dose temozolomide followed by temozolomide plus irinotecan for glioblastoma multiforme. WWW.Rtog.org/members/protocols/0420/0420.pdf
57. RTOG 0424: A phase II study of a temozolomide-based chemoradiotherapy regimen for high risk low-grade gliomas. WWW.rtog.org/members/protocols/0424/0424.pdf

58. RTOG 0211: A phase I/II study of an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI); ZD 1839 (Iressa), [NSC #715055] with radiation therapy in glioblastoma multiforme. WWW.rtog.org/members/protocols/0211/0211.pdf
59. RTOG BR-0131: A phase II trial of pre-irradiation and concurrent temozolamide in patients with newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and mixed anaplastic oligodendrogliomas. WWW.rtog.org/members/protocols/br0131/br0131.pdf
60. RTOG 98-13: A phase III randomized study of radiation therapy and temozolamide (IND #60,265) versus radiation therapy and BCNU for anaplastic astrocytoma and mixed anaplastic oligoastrocytoma (astrocytoma dominant) WWW.rtog.org/members/protocole/98-13/98-13.pdf
61. Harris JR, Levene MB. Visual complications following irradiation for pituitary adenomas and craniopharyngiomas. *Radiology*. 1976;120:167-71.
62. Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR, Mendenhall WM, Million RR. Radiation optic neuropathy after megavoltage external-beam irradiation: analysis of time-dose factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;30:755-63.
63. Movsas B, Movsas TZ, Steinberg SM, Okunieff P. Long-term visual changes following pituitary irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;33:599-605.
64. Goldsmith BJ, Shrieve DC, Loeffler JS. High efficacy without visual damage: the current status of pituitary radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 765-767
65. Archer DB, Amoaku WM, Gardiner TA. Radiation retinopathy--clinical, histopathological, ultrastructural and experimental correlations. *Eye*. 1991;5:239-51.
66. Lumbroso L, Dendale R, Fourquet A, Desjardins L. Radiation-induced retinopathy. *Cancer Radiother*. 2002;6:289-95.
67. Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR, Mendenhall WM, Million RR. Radiation retinopathy after external-beam irradiation: analysis of time-dose factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;30:765-73.
68. Takeda A, Shigematsu N, Suzuki S, Fujii M, Kawata T, Kawaguchi O, et al. Late retinal complications of radiation therapy for nasal and paranasal malignancies: relationship between irradiated-dose area and severity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;44:599-605.

69. Monroe AT, Bhandare N, Morris CG, Mendenhall WM. Preventing radiation retinopathy with hyperfractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61:856-64.
70. RTOG 98-03: Phase I/II radiation dose escalation study applying conformal radiation therapy in supratentorial glioblastoma multiforme www.rtog.org/members/protocols/98-03/98-03.pdf
71. Borsanyi SJ, Blanchard CL. Ionizing radiation and the ear. *JAMA.* 1962;181:958-61.
72. O'Neill JV, Katz AH, Skolnik EM. Otologic complications of radiation therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1979;87:359-63.
73. Brill AH, Martin MM, Fitz-Hugh GS, Constable WC. Postoperative and postradiotherapeutic serous otitis media. *Arch Otolaryngol.* 1974;99:406-8.
74. Grau C, Overgaard J. Postirradiation sensorineural hearing loss: a common but ignored late radiation complication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36:515-517.
75. Raaijmakers E, Engelen AM. Is sensorineural hearing loss a possible side effect of nasopharyngeal and parotid irradiation? A systematic review of the literature. *Radiother Oncol.* 2002;65:1-7.
76. Anteunis LJ, Wanders SL, Hendriks JJ, Langendijk JA, Manni JJ, de Jong JM. A prospective longitudinal study on radiation-induced hearing loss. *Am J Surg.* 1994;168:408-11.
77. Kwong DL, Wei WI, Sham JS, Ho WK, Yuen PW, Chua DT, et al. Sensorineural hearing loss in patients treated for nasopharyngeal carcinoma: a prospective study of the effect of radiation and cisplatin treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 281-289
78. Low WK, Fong KW. Long-term hearing status after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Auris Nasus Larynx.* 1998;25:21-4.
79. Grau C, Miller K, Overgaard M, Overgaard J, Elbr?nd O. Sensori-neural hearing loss in patients treated with irradiation for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:723-728.
80. Huang E, Teh BS, Strother DR, Davis QG, Chiu JK, Lu HH, et al. Intensity-modulated radiation therapy for pediatric medulloblastoma: early report on the reduction of ototoxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52:599-605.
81. Breen SL, Kehagioglou P, Usher C, Plowman PN. A comparison of conventional,

- conformal and intensity-modulated coplanar radiotherapy plans for posterior fossa treatment. *Br J Radiol* 2004; 77: 768-774
82. Archambeau JO, Hauser D, Shymko RM. Swine basal cell proliferation during a course of daily irradiation, five days a week for six weeks (6000 rad). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988;15:1383-8.
83. Archambeau JO, Pezner R, Wasserman T. Pathophysiology of irradiated skin and breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31:1171-85.
84. Littley MD, Shalet SM, Beardwell CG, Ahmed SR, Applegate G, Sutton ML. Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumours in adults. *Q J Med.* 1989;70:145-60.
85. Tsang RW, Brierley JD, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Simpson WJ. Radiation therapy for pituitary adenoma: treatment outcome and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;30:557-65
86. Uy NW, Woo SY, Teh BS, Mai WY, Carpenter LS, Chiu JK, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53:1265-70

