

# การลดจำนวนครั้งของการฉายรังสี และการฉายรังสีโปรตอนในมะเร็งเต้านม (hypofractionated and proton radiotherapy in breast cancer)

ชวลิต เลิศบุษยานุกุล

## บทนำ

มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับ 1 ในสตรีไทยและลำห้หน้ามะเร็งปากมดลูก ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2543<sup>(1)</sup> สถิติของประเทศในปี พ.ศ. 2553-2555 พบอุบัติการณ์ 28.5 ต่อแสน ประชากร (age-standardised rate, ASR)<sup>(2)</sup> สถิติการฉายรังสีผู้ป่วยมะเร็งตั้งแต่ปี พ.ศ. 2556-ปัจจุบันแสดงในตารางที่ 1<sup>(3)</sup> การรักษาหลักของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นได้แก่การผ่าตัด เต้านมซึ่งสามารถแบ่งออกได้เป็นการผ่าตัดเต้านมทั้งเต้า การผ่าตัดแบบสงวนเต้านม และการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองซึ่งยังแบ่งออกเป็นการเลาะต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ระดับ 1-2 และการเลาะต่อมน้ำเหลือง sentinel การรักษาอื่น ๆ ได้แก่ การให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ฮอริโมนบำบัด และการรักษาแบบมุ่งเป้า

**ตารางที่ 1.** แสดงสถิติผู้ป่วยมะเร็งเต้านมรายใหม่จากข้อมูลของสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทยและสาขารังสีรักษา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์<sup>(3)</sup>

พ.ศ.	สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย (คน)	สาขารังสีรักษา รพ.จุฬาลงกรณ์ (คน)
2556	6,474	577
2557	7,484	571
2558	8,703	630
2559	9,169	588
2560	9,854	706
2561	11,100	667
2562	NA	619
2563	NA	624

NA: ไม่มีข้อมูล

การฉายรังสีในมะเร็งเต้านมระยะต้นมีจุดประสงค์หลักคือเป็นการรักษาเสริมหลังการผ่าตัดโดยหวังผลเพื่อลดการกำเริบเฉพาะที่บริเวณผนังหน้าอกในกรณีที่ผ่าตัดเต้านมทั้งเต้า<sup>(4)</sup> และลดการกำเริบบริเวณเนื้อเยื่อเต้านมในกรณีที่ผ่าตัดสงวนเต้านม<sup>(5)</sup> นอกจากนี้ยังช่วยลดอัตราการกำเริบบริเวณต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ บริเวณเหนือไหปลาร้า และต่อมน้ำเหลือง internal mammary (IMN) ด้วย<sup>(6)</sup> การลดการกำเริบดังกล่าวเมื่อติดตามระยะยาวพบว่าสามารถลดอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมด้วยดังแสดงใน ตารางที่ 2<sup>(4)</sup> และตารางที่ 3<sup>(5)</sup>

ปกติปัจจุบันการฉายรังสีบริเวณเต้านมหรือผนังทรวงอกจะใช้เวลาในการฉายรังสีประมาณ 5-6 สัปดาห์ โดยฉายรังสีประมาณ 25-30 ครั้ง ด้วยรังสีโฟตอน (เอกซเรย์พลังงานสูง) บริเวณเป้าหมายได้แก่ เต้านมที่ได้รับการผ่าตัดก้อนออก ผนังหน้าอก (กรณีได้รับการผ่าตัดเต้านมออกทั้งเต้า) ต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ เหนือไหปลาร้า และ IMN แพทย์รังสีจะเป็นผู้กำหนดตำแหน่งการรักษาขึ้นกับระยะของโรค การผ่าตัดที่ได้รับ และผลข้างเนื้อ

**ตารางที่ 2.** แสดงอัตราการกำเริบและอัตราการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ฉายรังสีและไม่ได้รับการฉายรังสีเมื่อได้รับการผ่าตัดเต้านมทั้งเต้า<sup>(4)</sup>

ระยะของโรค	pN0 (700 ราย)		pN1-3 ต่อม (1,314 ราย)		pN ≥4 ต่อม (1,772 ราย)	
	ไม่ได้รับการฉายรังสี	ได้รับการฉายรังสี	ไม่ได้รับการฉายรังสี	ได้รับการฉายรังสี	ไม่ได้รับการฉายรังสี	ได้รับการฉายรังสี
ผ่าตัดเต้านมทั้งเต้า 3,786 ราย <sup>(4)</sup>						
อัตราการกำเริบเฉพาะที่หรือต่อมน้ำเหลืองที่ 10 ปี	ร้อยละ 3.0	ร้อยละ 1.6	ร้อยละ 20.3	ร้อยละ 3.8	ร้อยละ 32.1	ร้อยละ 13.0
อัตราการกำเริบที่ใด ๆ ที่ 10 ปี	ร้อยละ 22.4	ร้อยละ 21.1	ร้อยละ 45.7	ร้อยละ 34.2	ร้อยละ 75.1	ร้อยละ 66.3
อัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านม ที่ 20 ปี	ร้อยละ 28.8	ร้อยละ 26.6	ร้อยละ 50.2	ร้อยละ 42.3	ร้อยละ 80.0	ร้อยละ 70.7

**ตารางที่ 3.** แสดงอัตราการกำเริบและอัตราการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ฉายรังสีและไม่ได้รับการฉายรังสีเมื่อได้รับการผ่าตัดสงวนเต้านม<sup>(5)</sup>

	ผู้ป่วยทั้งหมด		ระยะ pN0 (7,287 ราย)		ระยะ pN+ (1,050 ราย)	
	ไม่ได้รับการฉายรังสี	ได้รับการฉายรังสี	ไม่ได้รับการฉายรังสี	ได้รับการฉายรังสี	ไม่ได้รับการฉายรังสี	ได้รับการฉายรังสี
ผ่าตัดสงวนเต้านม 8,337 ราย <sup>(5)</sup>						
อัตราการกำเริบที่ใด ๆ ที่ 10 ปี	ร้อยละ 35	ร้อยละ 15.7	ร้อยละ 31.0	ร้อยละ 15.6	ร้อยละ 63.7	ร้อยละ 42.5
อัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านม ที่ 15 ปี	ร้อยละ 25.2	ร้อยละ 21.4	ร้อยละ 20.5	ร้อยละ 17.2	ร้อยละ 51.3	ร้อยละ 42.8

## การฉายรังสีเสริมในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการผ่าตัดเต้านมทั้งเต้า

ข้อบ่งชี้ในการฉายรังสีเสริมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการผ่าตัดเต้านมทั้งเต้าได้แก่ เกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งตามลำดับดังนี้

1. มีการแพร่กระจายต่อมน้ำเหลือง โดยปกติแล้วหากเข้าเกณฑ์ข้อนี้ผู้ป่วยควรได้รับการฉายรังสีบริเวณผนังทรวงอกร่วมกับต่อมน้ำเหลืองบริเวณเหนือไหปลาร้า และ/หรือ ต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ หรือ IMN (รูปที่ 1)

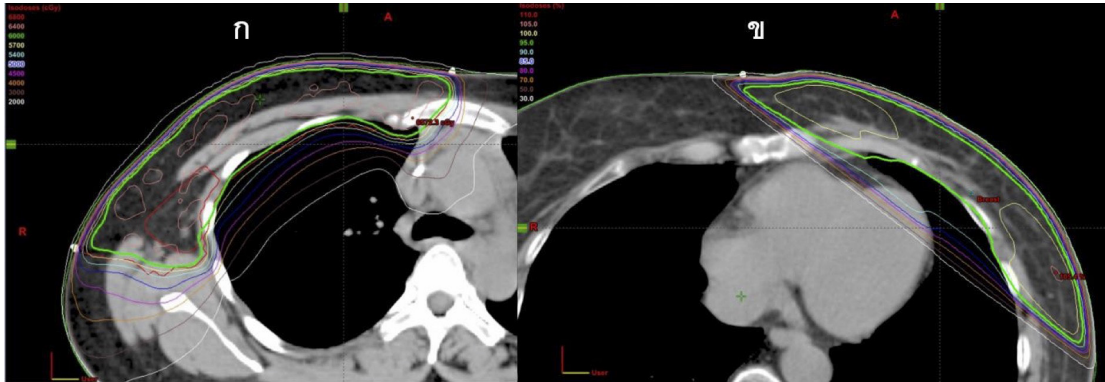
2. ก้อนมะเร็งระยะ T3 (ขนาดมากกว่า 5 ซม.) และระยะ T4 หากเข้าเกณฑ์ข้อนี้แนะนำให้ทำการฉายรังสีบริเวณผนังทรวงอกและ/หรือ ฉายรังสีบริเวณต่อมน้ำเหลืองข้างเคียง ซึ่งจะไม่กล่าวรายละเอียดในบทความนี้

3. ขอบเขตการผ่าตัดไม่พอ (positive surgical margin, ink on margin)

4. ขอบเขตชิด (closed margin หรือน้อยกว่า 1 มม.) แนะนำให้ทำการผ่าตัดเพื่อให้ได้ขอบเขตเพิ่มขึ้น (margin >1 มม.) หากไม่ผ่าตัดให้พิจารณาฉายรังสีโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยอายุน้อย หรือมี lymphovascular invasion เป็นต้น

## การฉายรังสีเสริมในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการผ่าตัดสงวนเต้านม

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นสามารถเลือกได้ว่าจะผ่าตัดเต้านมทั้งเต้า หรือผ่าตัดสงวนเต้านม ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับขนาดของก้อนมะเร็ง ขนาดเต้านมของผู้ป่วย ความชำนาญของศัลยแพทย์ ตลอดจนการเข้าถึงบริการทางรังสีรักษา ผู้ป่วยควรได้รับข้อมูลถึงประสิทธิผลในการรักษาด้วยการผ่าตัดสงวนเต้านมเมื่อให้ร่วมกับการฉายรังสีว่ามีอัตราการรอดชีวิตเทียบเท่ากับผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเต้านมทั้งเต้า<sup>(7-9)</sup> โดยปกติผู้ป่วยที่เลือกจะทำการรักษาด้วยการผ่าตัดสงวนเต้านมควรมีก้อนที่เต้านมก้อนเดียวขนาดเล็กกว่า 4-5 ซม. มีเนื้อเต้านมคงเหลือพอที่จะสามารถผ่าตัดให้ได้ความสวยงาม<sup>(10)</sup> หากก้อนมีขนาดใหญ่่มากเมื่อเปรียบเทียบกับเนื้อเต้านมทำให้ไม่สามารถผ่าตัดได้สวยงามได้อาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดเพื่อลดขนาดของก้อนมะเร็งก่อนที่จะผ่าตัด<sup>(11, 12)</sup>



**รูปที่ 1.** แสดงการฉายรังสีปรับความเข้มบริเวณเต้านม ซึ่งสามารถทำได้ทั้ง inverse planning หรือ forward planning ภาพ ก. แสดง isodose จากการฉายรังสีปรับความเข้มหมุนรอบตัวผู้ป่วย (VMAT) ซึ่งครอบคลุม IMN และเนื้อเต้านมตลอดจนต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ เทคนิคนี้มีปริมาณรังสีสูงขึ้นกว่าการฉายรังสีด้วย standard tangential field อีกทั้งแพทย์รังสีรักษาจะต้องวาด target volume และใช้ inverse planning ภาพ ข. แสดง isodose จากการฉายรังสี forward planning IMRT ด้วย standard tangential field ซึ่งจะเห็นว่าปริมาณรังสีตกที่ปอดน้อยกว่า VMAT แต่มี hot spot บริเวณ medial และ lateral คล้ายการใส่ wedge แต่สามารถลด hot spot ได้ดีขึ้น และสามารถป้องกันบริเวณหัวใจได้

### การลดจำนวนครั้งของการฉายรังสีให้สั้นลง (hypofractionation)

โดยปกติ การฉายรังสีหลังการผ่าตัดมะเร็งเต้านมใช้ปริมาณรังสีประมาณ 50 เกรย์ใน 25 ครั้ง กรณีที่ผ่าตัดสงวนเต้านมจะมีกรให้รังสีเพิ่มเติมบริเวณ tumor bed ประมาณ 10-16 เกรย์ ใน 5-8 ครั้ง รวมแล้วผู้ป่วยจะได้รับรังสีบริเวณเต้านม 60-66 เกรย์ใน 6-7 สัปดาห์ ซึ่งเป็นเวลาดค่อนข้างนาน ผู้ป่วยบางรายอาจไม่สามารถมารับการฉายรังสีเสริมเนื่องจากบ้านไกล การเดินทางไม่สะดวก ว่างงานไม่ได้ มีภาวะที่ไม่สามารถมาฉายรังสีเป็นระยะเวลาหลายสัปดาห์ ยังไม่นับค่าใช้จ่ายในการเดินทาง ค่าใช้จ่ายจากการฉายรังสีด้วย<sup>(13, 14)</sup> นอกจากนี้หากจำนวนครั้งของการฉายรังสีลดลงยอมทำให้ผู้ป่วยใหม่เข้าถึงบริการทางรังสีได้ดียิ่งขึ้น ระยะเวลารอคอยการฉายรังสีสั้นลง (short waiting list) และเพิ่ม compliance ของผู้ป่วย<sup>(15)</sup> ได้อีกด้วย การฉายรังสีระยะสั้นมีหลายวิธี ได้แก่ การลดจำนวนครั้งของการฉายรังสี<sup>(16-18)</sup> การฉายรังสีบริเวณ tumor bed พร้อมกับการฉายรังสีทั้งเต้านม [WBRT with simultaneous integrated boost (SIB)<sup>(19-23)</sup>] หรือใช้เทคนิคการฉายรังสีวิธีอื่น เช่น accelerated partial breast irradiation<sup>(24)</sup> การฉายรังสีในท้องผ่าตัด (intraoperative radiation therapy, IORT) เป็นต้น

## การลดจำนวนครั้งของการฉายรังสีทั้งเต้านม (whole breast hypofractionation)

แต่เดิมที่ถือว่าการฉายรังสีรักษามะเร็งเต้านมด้วยปริมาณรังสี  $\leq 2$  เกรย์/ครั้งช่วยให้สามารถควบคุมมะเร็งได้ดีโดยที่มีผลข้างเคียงต่ออวัยวะปกติน้อยกว่าการฉายรังสี  $> 2$  เกรย์/ครั้ง ต่อมา มีการพบว่าอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่มะเร็งเต้านมมีค่า  $\alpha/\beta$  3.5-4 เกรย์<sup>(25, 26)</sup> ซึ่งใกล้เคียงกับ  $\alpha/\beta$  3.1-3.6 เกรย์ ของเนื้อเยื่อเต้านมปกติ<sup>(27)</sup> นั่นหมายความว่า การฉายรังสีด้วย conventional fractionation ไม่ได้มีประโยชน์เหนือ hypofractionation จึงทำให้มีการใช้ hypofractionation เพื่อทำการศึกษาวิจัยอย่างกว้างขวางดังนี้

รายงานการศึกษาแบบสุ่มด้วยการฉายรังสี hypofractionation รายงานแรกจาก Royal Marsden hospital<sup>(26)</sup> โดยการฉายรังสี รังสี 39 เกรย์ และ 42.9 เกรย์ ใน 13 ครั้ง เปรียบเทียบกับ 50 เกรย์ใน 25 ครั้ง โดยทั้งหมดให้การฉายรังสีใน 5 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้รับ 39 เกรย์มีอัตราการกำเริบแย่กว่า 50 เกรย์ (HR 1.81, 0.96-3.41) การศึกษานี้ปิดการศึกษาไปก่อนเพื่อหลีกเลี่ยงทางให้กับการศึกษา START A และไม่ได้รายงานถึงผลข้างเคียงระยะยาวตลอดจนความสวยงาม

การฉายรังสีทั้งเต้านมด้วย hypofractionation ได้รับการศึกษาเปรียบเทียบกับ การฉายรังสีทั้งเต้านมแบบปกติ (50 เกรย์ 25 ครั้งใน 5 สัปดาห์) ในหลายงานวิจัย ได้แก่ Ontario randomized trial<sup>(28, 29)</sup> ซึ่งให้ปริมาณรังสี 42.5 เกรย์ ใน 16 ครั้ง 3 สัปดาห์เปรียบเทียบกับ 50 เกรย์ ใน 25 ครั้ง 5 สัปดาห์ การศึกษานี้ไม่มีการให้รังสีเสริมบริเวณ tumor bed (tumor bed boost) และผู้ป่วยมีขนาดเต้านมไม่ใหญ่ (separation นับจากขอบ medial ถึง lateral ไม่เกิน 25 ซม.) พบว่าอัตราการเกิดการกำเริบที่ 10 ปีเท่ากับร้อยละ 6.2 และ 6.7 ตามลำดับ โดยที่ความสวยงามไม่ได้แยกว่ากัน (ร้อยละ 69.8 เปรียบเทียบกับร้อยละ 71.3 ของผู้ป่วยมีความสวยงามระดับดีถึงดีเยี่ยม) ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการฉาย hypofractionation ไม่ได้ดีน้อยกว่าการฉายรังสีแบบปกติ อย่างไรก็ตามเมื่อทำ subgroup analysis พบว่าผู้ป่วยที่เป็น high grade ที่ได้ hypofractionation มีอัตราการกำเริบเฉพาะที่ที่ 10 ปีร้อยละ 15.6 ซึ่งแยกว่ากลุ่มที่ได้การฉายรังสีปกติ (มีอัตราการกำเริบที่ 10 ปีเพียงร้อยละ 4.7) ( $p=0.01$ )

งานวิจัย START A (hypofractionation ซึ่งให้ปริมาณรังสี 39-41.6 เกรย์ 13 ครั้งใน 5 สัปดาห์)<sup>(30)</sup> และ START B (hypofractionation 40 เกรย์ 15 ครั้งใน 3 สัปดาห์)<sup>(31)</sup> ได้รายงานผลการรักษาที่ 10 ปี<sup>(25)</sup> ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะ pT1-3a, pN0-1, M0 ที่ได้รับการผ่าตัดสงวนเต้านม 2,236 ราย (START A) พบว่าอัตราการกำเริบเฉพาะที่ (local-regional relapse) ไม่แตกต่างกันระหว่าง 41.6 เกรย์ และ 50 เกรย์ [ร้อยละ 6.3 และร้อยละ 7.4, hazard ratio (HR) 0.91, 95% CI 0.59-1.38,  $p=0.65$ ] หรือระหว่าง 39 เกรย์ และ 50 เกรย์ (ร้อยละ 8.8 และร้อยละ 7.4 HR 1.18, 95% CI 0.79-1.76,  $p=0.41$ ) และไม่พบความแตกต่างกันทางสถิติในด้านอัตราการแพร่กระจายและอัตราการรอดชีวิต อัตราการเกิดผลข้างเคียงจากการฉายรังสีที่พบบ่อยที่สุดคือเต้านมบวม

ตั้งบริเวณ tumor bed และ telangiectasia โดยผลข้างเคียงในผู้ป่วยที่ได้รับรังสี 39 เกรย์น้อยกว่า 50 เกรย์ แต่กลุ่มที่ได้รับรังสี 41.6 เกรย์ไม่ได้แตกต่างจากกลุ่มที่ได้ 50 เกรย์

สำหรับผู้ป่วย 2,215 รายใน START B พบว่า อัตราการกำเริบเฉพาะที่ของกลุ่มที่ได้รับ 40 เกรย์ไม่แตกต่างจากกลุ่ม 50 เกรย์ (ร้อยละ 4.3 และร้อยละ 5.5 HR 0.77, 95% CI 0.51-1.16, p=0.21) แต่การฉายรังสีระยะสั้นมีอัตราการรอดชีวิต อัตราการปลอดโรค และอัตราการแพร่กระจายดีกว่ากลุ่มที่ได้รับรังสี 50 เกรย์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ภาวะเต้านมหดตัว เต้านมบวม และ telangiectasia ในกลุ่ม 40 เกรย์พบน้อยกว่ากลุ่ม 50 เกรย์อย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน สิ่งที่แตกต่างจาก Ontario randomized trial คือผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็ง high grade ไม่ได้มีความเสี่ยงต่อการเกิดการกำเริบเฉพาะที่สูงขึ้นจากการฉายรังสี hypofractionation และเมื่อทำ subgroup analysis ก็พบว่าผู้ป่วยทุกกลุ่มอายุ เกรด ขนาดเต้านม ชนิดของการผ่าตัดหรือการให้ tumor bed boost ได้รับประโยชน์จาก hypofractionation เหมือน ๆ กัน สิ่งที่น่าสนใจอีกอย่างคือในการศึกษา START A-B มีอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจเพียงร้อยละ 0.5-1.7 เท่านั้น รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 4

**ตารางที่ 4.** แสดงการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการรักษาด้วยรังสีที่แบ่งโดส hypofractionation และ conventional fractionation

งานวิจัย	Royal Marsden Hospital <sup>(26)</sup>	Ontario <sup>(26, 29)</sup>	START A <sup>(30)</sup>	START B <sup>(31)</sup>
จำนวนผู้ป่วย (คน)	1,410	1,234	2,236	2,215
Research design	different	non-inferiority	non-inferiority	non-inferiority
ปีที่วิจัย	1986-1998	1993-1996	1999-2002	1999-2001
primary outcome	local recurrence	local recurrence as first event	locoregional recurrence (chest wall, axilla, supraclavicular fossa)	locoregional recurrence (chest wall, axilla, supraclavicular fossa)
Median follow-up time	9.7 ปี	12 ปี	9.3 ปี	9.9 ปี
กลุ่มผู้ป่วย	T1-3, ≤ 1 positive node, M0	pT1-2 N0M0	pT1-3 pN0M0, invasive breast cancer, AC	pT1-3 pN0-1M0, invasive breast cancer, AC
Fractionation	42.9Gy/13Fx/ 5wks	42.5Gy/16Fx/ 3wks	41.6Gy/13Fx/ 5wks	40Gy/15Fx/ 3wks
จำนวนผู้ป่วย (คน)	466	622	750	1,110
ผลข้างเคียงตาม (%)	100	100	85.5	91.7
Sequential tumor bed boost	14Gy/7Fx	ไม่มี	10 Gy/5Fx	10 Gy/5Fx
boost (% of BCS)	75	ไม่มี	61	43.8
Fractionation	42.9Gy/13Fx/ 5wks	42.5Gy/16Fx/ 3wks	41.6Gy/13Fx/ 5wks	40Gy/15Fx/ 3wks
			50Gy/25Fx/ 5wks	50Gy/25Fx/ 5wks
			39Gy/13Fx/ 5wks	40Gy/15Fx/ 3wks
			749	1,105
			84.2	92.3
			60.4	41.4
			50Gy/25Fx/ 5wks	50Gy/25Fx/ 5wks



งานวิจัย	Royal Marsden Hospital <sup>(26)</sup>		Ontario <sup>(28, 29)</sup>		START A <sup>(30)</sup>		START B <sup>(31)</sup>		
T1 (%)			80	80	49.8	51.5	51.5	63.8	63.7
pN+			0	0	26.3	30.4	29.6	24	21.5
grade I-II			74	73	70.5	70.1	70.3	75.9	74.6
อายุ <50 ปี			25	24	23.9	23.1	21.3	18.8	22.4
Local recurrence (%)	10 ปี 9.6	10 ปี 14.8	10 ปี 6.2	10 ปี 6.7	10 ปี 5.6	10 ปี 8.1	10 ปี 6.7	10 ปี 3.8	10 ปี 5.2
Locoregional recurrence (%)					10 ปี 6.3	10 ปี 8.8	10 ปี 7.4	10 ปี 4.3	10 ปี 5.5
Distant relapse (%)					10 ปี 16.8	10 ปี 18.0	10 ปี 14.7	10 ปี 12.3	10 ปี 16
Any relapse (%)					10 ปี 22.7	10 ปี 24.3	10 ปี 22.6	10 ปี 18.3	10 ปี 22.2
OS (%)			10 ปี 84.6	10 ปี 84.4	10 ปี 81.6	10 ปี 79.7	10 ปี 80.2	10 ปี 84.1	10 ปี 80.8
Fractionation	42.9Gy/13Fx/5wks	39Gy/13Fx/5wks	42.5Gy/16Fx/3wks	50Gy/25Fx/3wks	41.6Gy/13Fx/5wks	39Gy/13Fx/5wks	50Gy/25Fx/5wks	40Gy/15Fx/3wks	50Gy/25Fx/5wks
cardiac death (%)			10 ปี 1.9	10 ปี 1.5	10 ปี 1.7	10 ปี 0.81	10 ปี 0.93	10 ปี 0.45	10 ปี 1.09
Ischemic heart disease (%)					10 ปี 1.5	10 ปี 1.1	10 ปี 1.9	10 ปี 1.5	10 ปี 2.1
Late skin gr.2+/telangiectasia (%)			10 ปี 8.9	10 ปี 7.7	10 ปี 7.1	10 ปี 3	10 ปี 7.2	10 ปี 4.2	10 ปี 5.8
Late subcutaneous gr.2+ (%)			10 ปี 11.9	10 ปี 10.4					

งานวิจัย	Royal Marsden Hospital <sup>(26)</sup>		Ontario <sup>(28, 29)</sup>		START A <sup>(30)</sup>			START B <sup>(31)</sup>	
					10 ปี 31.4	10 ปี 30	10 ปี 34.2	10 ปี 26.2	10 ปี 31.2
Breast shrinkage					10 ปี 11.8	10 ปี 7.3	10 ปี 13.5	10 ปี 5.1	10 ปี 9.0
Breast edema					10 ปี 28.2	10 ปี 21.6	10 ปี 27.1	10 ปี 14.3	10 ปี 17.4
Tumor bed induration									
Good+excellent cosmesis (%)			5 ปี 77.9	5 ปี 79.2					

การศึกษาเปรียบเทียบระยะที่ 3 จาก MD Anderson cancer center<sup>(32)</sup> ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 287 ราย เปรียบเทียบระหว่าง กลุ่มแรก WBRT 50 เกรย์/25 ครั้ง ต่อด้วย boost 10-14 เกรย์ใน 5-7 ครั้ง และกลุ่มที่ 2 ได้รับ hypofractionation (42.56 เกรย์ใน 16 ครั้ง) ต่อด้วย boost 10-12.5 เกรย์ใน 4-5 ครั้ง โดยการฉายรังสี 3 มิติ tangential field ด้วย forward หรือ inverse planning และ boost ด้วย electron หรือ photon พบว่ากลุ่มที่ได้รับ hypofractionation with SEQ boost มีผลข้างเคียงระยะเฉียบพลันน้อยกว่ากลุ่ม conventional fractionation ได้แก่ อาการคันเกรด 1 ขึ้นไป (ร้อยละ 54 เปรียบเทียบกับร้อยละ 81) ปวดเต้านมเกรด 1 ขึ้นไป (ร้อยละ 55 เปรียบเทียบกับร้อยละ 74) ผิวหนังอักเสบเกรด 2 ขึ้นไป (ร้อยละ 36 เปรียบเทียบกับร้อยละ 69) ผิวหนังสีคล้ำเกรด 2 ขึ้นไป (ร้อยละ 9 เปรียบเทียบกับร้อยละ 20) สำหรับผลข้างเคียงที่ 6 เดือนไม่แตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม สิ่งที่น่าสนใจคือผลข้างเคียงทั้งระยะสั้นและที่ 6 เดือนไม่ได้แย่งลงในผู้ป่วยน้ำหนักเกิน

การลดจำนวนครั้งของการฉายรังสีทั้งเต้านมได้รับการยืนยันใน meta-analysis<sup>(33, 34)</sup> ว่า อัตราการกำเริบเฉพาะที่ไม่แตกต่างกัน (HR 0.94, 95% CI 0.77-1.15) ช่วยลดผลข้างเคียงจากการฉายรังสีระยะสั้น (RR 0.32, 95% CI 0.22-0.45) แต่ผลข้างเคียงระยะยาวไม่แตกต่างกัน (RR 0.93, 95% CI 0.83-1.05) อัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านม (HR 0.91, 95% CI 0.78-1.06) และอัตราการปลอดการกำเริบไม่แตกต่างกัน (HR 0.93, 95% CI 0.82-1.05) เมื่อเปรียบเทียบกับ การฉายรังสีจำนวนครั้งปกติ

ASTRO guideline 2018<sup>(35)</sup> ได้แนะนำการฉายรังสีทั้งเต้านมระยะสั้น (whole breast hypofractionation radiation therapy) สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ทุกกลุ่มอายุ ทุกระยะ ทุกเกรด ไม่ว่าจะได้รับยาเคมีชนิดใด ๆ โดยมีข้อแม้ว่าฉายรังสีเฉพาะเต้านมและไม่ฉายต่อมน้ำเหลืองข้างเคียง (RNI) นักฟิสิกส์ควรจำกัดปริมาณเต้านมที่ได้รับรังสีเกินร้อยละ 105 ของปริมาณรังสีที่จะให้แกผู้ป่วย โดย dose fractionation ที่แนะนำคือ 40 เกรย์ใน 15 ครั้ง หรือ 42.5 เกรย์ใน 16 ครั้ง

### การลดจำนวนครั้งของการฉายรังสีเหลือสัปดาห์ละครั้ง (once-weekly hypofractionation)

การฉายรังสีสัปดาห์ละครั้งได้รับรายงานตั้งแต่ปี ค.ศ. 1987 ด้วยการฉายรังสีครั้งละ 6.5 เกรย์ จำนวน 5 ครั้ง ปริมาณรังสีรวม 32.5 เกรย์ ในผู้ป่วยสูงอายุ<sup>(36)</sup> มีรายงานสนับสนุนการรักษาด้วยวิธีดังกล่าวว่ามีอัตราควบคุมโรคเฉพาะที่สูงและผลข้างเคียงพอรับได้ รายงานต่าง ๆ เหล่านี้มักมีผู้ป่วยทั้งผู้ที่ได้รับการผ่าตัดเต้านมและผู้ที่ได้รับเพียงการตัดชิ้นเนื้อพิสูจน์เท่านั้น<sup>(37-39)</sup> ต่อมาจึงมีการศึกษาเปรียบเทียบกับการฉายรังสีปกติในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดสงวนเต้านม

ดังรายงานของ UK FAST trial<sup>(40)</sup> เป็นการศึกษาเปรียบเทียบในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการผ่าตัดสงวนเต้านมจำนวน 915 ราย โดยมีขนาดก้อนมะเร็ง <3 ซม. ไม่มีการลุกลามต่อมน้ำเหลืองอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 50 ปี ระหว่างการฉายรังสีทั้งเต้านมปริมาณ 28.5 หรือ 30 เกรย์ใน 5 ครั้ง (ฉายรังสีสัปดาห์ละครั้ง) เปรียบเทียบกับการฉายรังสีปกติ 50 เกรย์ใน 5 สัปดาห์ เมื่อติดตามการรักษา 2 ปีพบว่าผู้ป่วยที่ฉายรังสี 28.5 เกรย์มีความเปลี่ยนแปลงที่เต้านม (ประเมินจากภาพถ่ายเทียบกับหลังผ่าตัด) เห็นได้ชัดเจนร้อยละ 3.7 ในขณะที่ความเปลี่ยนแปลงในกลุ่มที่ได้รับ 30 เกรย์ และ 50 เกรย์ เท่ากับร้อยละ 9.3 และ 1.7 ตามลำดับ อัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนปานกลางและรุนแรงที่เต้านมที่ 3 ปีในกลุ่ม 28.5, 30 และ 50 เกรย์เท่ากับร้อยละ 11.1, 17.3 และ 9.5 ตามลำดับ โดยภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยที่สุดคือเต้านมหดตัว เต้านมตึง (induration) เต้านมบวม (edema) และ telangiectasia ตามลำดับ เมื่อติดตามผลการรักษา 10 ปี พบว่าเกิดการกำเริบที่เต้านมข้างเดียวกัน 11 ราย แบ่งเป็น 50 เกรย์ 3 ราย; 30 Gy 4 ราย และ 28.5 เกรย์ 4 ราย มีผู้เสียชีวิต 96 ราย แบ่งเป็น 50 เกรย์ 30 ราย 30 เกรย์ 33 ราย และ 28.5 เกรย์ 33 ราย ภาวะแทรกซ้อนต่อเนื่องเยื่อปอดอักเสบระดับปานกลางถึงมากในกลุ่ม 28.5 เกรย์ ไม่แตกต่างจากกลุ่ม 50 เกรย์ (ร้อยละ 10.3 และ 9 ตามลำดับ  $p=0.248$ )<sup>(41)</sup> รายละเอียดดังตารางที่ 5

Sanz<sup>(42)</sup> รายงานผลการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยอายุมากกว่า 70 ปีที่ไม่สะดวกในการเดินทางมาฉายรังสี ในเบื้องต้นฉายรังสี 37.5 เกรย์ใน 6 ครั้ง (ฉายรังสีสัปดาห์ละครั้ง) จำนวน 441 ราย ต่อมาจึงลดปริมาณรังสีเพื่อลดผลข้างเคียงระยะยาวเหลือ 30 เกรย์ใน 6 สัปดาห์อีกจำนวน 45 ราย ในจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดมีผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดสงวนเต้านมร้อยละ 79 และมีการฉายรังสีที่ต่อมน้ำเหลืองเหนือไหปลาร้าร้อยละ 15 พบว่าปริมาณรังสี 6.25 เกรย์ต่อสัปดาห์มีผลข้างเคียงเฉียบพลัน (ผิวหนังอักเสบ) และระยะยาว (fibrosis, hyperpigmentation) สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ 5 เกรย์ต่อสัปดาห์แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผลข้างเคียงระยะเฉียบพลันที่พบบ่อยคือผิวหนังอักเสบเกรด 2 ขึ้นไปพบร้อยละ 35 และ 46.3 ตามลำดับ อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยทั้งกลุ่มที่ 5 ปีเท่ากับร้อยละ 74.2 อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 5 ปีร้อยละ 96.5

ตารางที่ 5. แสดงการศึกษาการฉายรังสีเต้านม hypofractionation สัปดาห์ละครั้ง

งานวิจัย/ผู้วิจัย	UK FAST <sup>(40, 41)</sup>			Sanz (Spain) <sup>(42)</sup>	
	จำนวนผู้ป่วย (คน)	915			486
Research design	Different, prospective			Retrospective	
ปีที่วิจัย	2004-2007			1992-2016	
Primary outcome	2-year change in photographic breast appearance				
Median follow-up time	37.3 เดือน			51 เดือน	
กลุ่มผู้ป่วย	T <3 ซม., N0, M0 อายุ ≥50 ปี			ระยะ I-III, อายุ >70 ปี	
Fractionation	28.5Gy/5Fx/ 5 wks	30Gy/5Fx/ 5 wks	50Gy/25Fx/ 5 wks	30Gy/6Fx/ 6 wks	37.5Gy/6Fx/ 6 wks
N	305	308	302	45	441
ผ่าตัดสงวนเต้านม (%)	100%			79%	
Sequential tumor bed boost	ไม่มี			มี กรณี margin positive ฉายรังสีเพิ่มอีก 1-2 ครั้ง(สัปดาห์ละครั้ง)	
Fractionation	28.5Gy/5Fx/ 5 wks	30Gy/5Fx/ 5 wks	50Gy/25Fx/ 5 wks	30Gy/6Fx/ 6 wks	37.5Gy/6Fx/ 6 wks
Boost (% of BCS)				7.2	10.3
T1 (%)	81	80.9	84.8		
pN+	0	0	0		
Grade I-II	88.5	88.3	89.4	62.3	
อายุ 50-70 ปี	86.3	83.5	84.5		
Local recurrence (%)	10yr 1.7	10yr 1.4	10yr 0.7	5 ปี 3.5	
Distant relapse (%)	10yr 4.9	10yr 4.9	10yr 5.6	5 ปี 10	
OS (%)				5 ปี 74.2	
Acute dermatitis gr2+ (%)				35	46.3
Late skin gr.2+/ telangiectasia (%)	0.7	2.3	0.9	8.7%	

งานวิจัย/ผู้วิจัย	UK FAST <sup>(40, 41)</sup>			Sanz (Spain) <sup>(42)</sup>	
marked change ประเมินโดยรูปถ่าย (%)	5 yr 2.4	5 yr 3.8	5 yr 2		
Breast shrinkage (%)	26.5	34.2	22.9		
Breast edema (%)	8	13.2	4.6	3.3	
Tumor bed induration (%)	12.7	13.2	16.3		

\*RTOG/EORTC radiation morbidity scale

### การลดจำนวนครั้งของการฉายรังสีให้ครบภายใน 1 สัปดาห์ (1-week hypofractionation หรือ ultrahypofractionation)

UK-FAST forward trial<sup>(18)</sup> เป็นความพยายามที่จะลดระยะเวลาการฉายรังสีเหลือเพียง 5 ครั้งด้วยเทคนิค 3D opposing tangential field พลังงาน 6-10 MV (1 สัปดาห์) แทนที่จะฉายรังสีสัปดาห์ละครั้ง 5 สัปดาห์เหมือนใน UK-FAST trial ที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น เป้าหมายทางรังสีคณิตแสดงในตารางที่ 6 การศึกษานี้มีผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัย 4,096 ราย มีผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดสวนเต้านมร้อยละ 94 มีการแพร่กระจายต่อมน้ำเหลืองรักแร้ร้อยละ 18 ระยะ T1 ร้อยละ 70 ได้รับ tumor bed boost 10-16 เกรย์ใน 5-8 ครั้ง ร้อยละ 25

ในเบื้องต้นได้รายงานผลการศึกษาด้านผลข้างเคียงระยะสั้นต่อผิวหนังในผู้ป่วย 352 ราย พบว่าการฉายรังสี 26-27 เกรย์ใน 5 ครั้ง 1 สัปดาห์พบว่ามีอัตราการเกิด RTOG toxicity grade 3 ประมาณร้อยละ 5.8-9.8 ซึ่งไม่ได้แย่กว่ากลุ่มที่ได้รับรังสี 40 เกรย์ใน 15 ครั้ง 3 สัปดาห์ ซึ่งมีอัตราดังกล่าวที่ 13.6 และเมื่อประเมินด้วยเกณฑ์ CTCAE v4.03 พบว่าอัตราการเกิดผลข้างเคียง CTCAE grade 3 บริเวณผิวหนังอยู่ที่ร้อยละ 0-2.4 ในกลุ่มที่ฉายรังสี 26-27 เกรย์ใน 5 ครั้ง 1 สัปดาห์ ซึ่งไม่ได้แย่กว่าร้อยละ 0 ในกลุ่มที่ได้รับรังสี 40 เกรย์ใน 15 ครั้ง 3 สัปดาห์ เมื่อติดตามผลการรักษาไป 71.5 เดือน พบว่า ipsilateral breast tumor recurrence ที่ 5 ปีในกลุ่มที่ได้รับรังสี 40 เกรย์ใน 15 ครั้งเท่ากับร้อยละ 2.1 ในขณะที่ผู้ที่ได้รับการฉายรังสี 26-27 เกรย์ อยู่ที่ร้อยละ 1.4-1.7 ผลข้างเคียงบริเวณเต้านมระดับปานกลางถึงมากที่สุด 5 ปีในกลุ่ม 40 เกรย์พบร้อยละ 9.9 ในขณะที่กลุ่ม 26-27 เกรย์พบร้อยละ 11.9-15.4<sup>(43)</sup> โดยพบว่ากลุ่มที่ได้รับรังสี 26 เกรย์มีอัตราการเกิด breast induration นอก tumor bed (ร้อยละ 1.6 และร้อยละ 0.8, p=0.013) เกิด breast/chest wall edema (ร้อยละ 2.4 และร้อยละ 1.5, p=0.032) และผู้ป่วยรายงานว่าเต้านมแข็งขึ้นปานกลางถึงมากที่สุด (ร้อยละ 24.7 และร้อยละ 20.4, p=0.048) สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ 40 เกรย์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ข้อมูลจาก UK-FAST forward trial มีความสำคัญยิ่งในห้วงเวลาที่มีการระบาดของโรคโควิด-19 โดยมีคำแนะนำในการลดระยะเวลาการฉายรังสีเพื่อลดการติดเชื้อและลดการเดินทางในประเทศอังกฤษพบว่ามีการใช้ regimens น้อยกว่าหลายถึงร้อยละ 61 ในเดือนเมษายน พ.ศ. 2563<sup>(44)</sup>

**ตารางที่ 6.** เป้าหมายทางรังสีคณิต (dose volume constraint) ใน UK FAST forward trial

	40Gy/15Fx	26-27Gy/5Fx
PTV	D95% >95%	D95% >95%
	D5% <105%	D5% <105%
	D2% <107%	D2% <107%
ipsilateral lung	V12Gy < 15%	V8Gy <15% (17% acceptable)
Heart	V2Gy <30%	V1.5Gy <30%
	V10Gy <5%	V7Gy <5%

### การลดจำนวนครั้งของการฉายรังสีด้วยการฉายรังสีแบบ simultaneous integrated boost

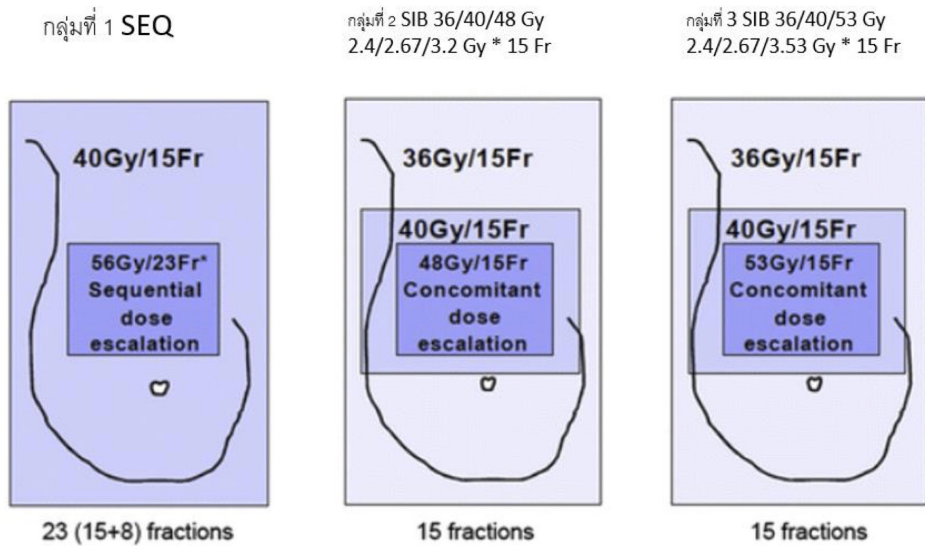
การศึกษาการใช้ hypofractionation WBRT ตามที่ได้กล่าวมาแล้วมักจะมีการ boost บริเวณ tumor bed ตามหลังการฉาย WBRT (sequential tumor bed boost, SEQ) ซึ่งทำให้จำนวนครั้งรวมจากการให้ WBRT +SEQ boost อยู่ที่ 20 ครั้งใน 4 สัปดาห์<sup>(26, 30, 31)</sup> การลดจำนวนครั้งของการฉายรังสียังมีอีกวิธีหนึ่งคือการ boost ไปพร้อม ๆ กับการฉายรังสีทั้งเต้านมหรือที่เรียกว่า simultaneous integrated boost (SIB) โดยสามารถช่วยลดจำนวนครั้งการฉายรังสีรวมเหลือไม่เกิน 15-16 ครั้งใน 3 สัปดาห์ เรียกว่า hypofractionation with SIBหรือลดจำนวนครั้งเหลือ 25-28 ครั้งใน 5 สัปดาห์เรียกว่า conventional fractionation with SIB การให้ SIB อาจใช้ลำอิลีคตรอน หรือโฟตอนก็ได้ ข้อมูลส่วนใหญ่ได้มาจากการศึกษาอ้อนหลังขนาดใหญ่ การศึกษาระยะที่ 2 หรือการศึกษาระยะที่ 3 ขนาดเล็ก ซึ่งส่วนใหญ่แสดงให้เห็นว่าการใช้ SIB มีความปลอดภัย มีผลข้างเคียงระยะสั้นน้อย ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือ radiation dermatitis โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่ได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อนหรือเต้านมมีขนาดใหญ่หรือปริมาตรที่ใช้ SIB มีขนาดใหญ่<sup>(21, 45)</sup> และเมื่อติดตามผลระยะยาวพบว่าความสวยงามของเต้านมส่วนใหญ่อยู่ในระดับดีถึงดีมากดังจะกล่าวในรายละเอียดต่อไป สำหรับการศึกษาระยะที่ 3 ขนาดใหญ่ที่กำลังรอรายงานผลคือ IMRT MC2, RTOG 1005 และ UK IMPORT HIGH

การศึกษาขนาดใหญ่ที่ศึกษาการให้ SIB ใน conventional fractionation WBRT คือ IMRT MC2<sup>(46)</sup> มีจุดประสงค์หลักในการเปรียบเทียบความสวยงามของเต้านมหลังการฉายรังสีที่ 6 สัปดาห์และ 2 ปีหลังฉายรังสี โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกฉายรังสี 3 มิติ WBRT 1.8 เกรย์ 28 ครั้งตามด้วย SEQ boost 16 เกรย์ ใน 8 ครั้ง กลุ่มที่ 2 ฉายรังสีปรับความเข้ม WBRT 50.4 เกรย์ ร่วมกับ SIB ที่ tumor bed 64.4 เกรย์ (0.5 เกรย์/ครั้ง) ใน 28 ครั้ง

RTOG 1005 เป็นการศึกษาระยะที่ 3 ในมะเร็งเต้านมระยะต้น เปรียบเทียบการฉายรังสีด้วย hypofractionation 2.67 เกรย์/ครั้ง 15 ครั้ง (รวม 40 เกรย์) ร่วมกับ SIB 0.53 เกรย์/ครั้ง 15 ครั้ง (รวมได้ 48 เกรย์ ใน 15 ครั้ง) เปรียบเทียบกับการฉายรังสีทั้งเต้านมด้วย conventional fractionation 2 เกรย์/ครั้ง 25 ครั้ง ตามด้วย boost ที่ tumor bed 12-14 เกรย์ใน 6-7 ครั้ง ซึ่งขณะนี้ยังรอผลการศึกษาอยู่ อย่างไรก็ตามมีผู้รายงาน dosimetric study ด้วยเทคนิคต่างๆ กัน กล่าวคือการฉายรังสี WBRT ด้วยเทคนิคต่าง ๆ กัน<sup>(47)</sup> ได้แก่ การฉายรังสี 3 มิติ การฉายรังสีปรับความเข้ม และการให้ SIB ต่าง ๆ กันด้วยการฉายรังสี 2 มิติ การใช้อิเล็กทรอนิกส์ การฉายรังสีปรับความเข้ม และสุดท้ายคือการฉาย WBRT และ tumor bed โดยใช้ SIB IMRT การศึกษาการฉาย WBRT ใช้ tangential fields เท่านั้น พบว่า การฉายรังสีปรับความเข้มมี uniformity index ต่อเต้านมดีกว่าการฉายรังสี 3 มิติ ไม่ว่าจะใช้เทคนิคใดสามารถทำให้ปริมาณรังสีบริเวณเต้านม และบริเวณ tumor bed เข้าเกณฑ์ (dosimetric constraint) ที่กำหนดได้อย่างไม่ยาก ยกเว้นในผู้ป่วยที่เต้านมขนาดใหญ่และ tumor bed อยู่ลึกและชิดอวัยวะปกติเช่น หัวใจ ซึ่งจะทำให้การวางแผนการรักษายากขึ้น ในกรณีดังกล่าวการฉายรังสีเต้านมในท่านอนคว่ำสามารถช่วยลดปริมาณรังสีต่อปอดและหัวใจได้

การศึกษา UK IMPORT HIGH<sup>(48-50)</sup> เป็นการศึกษาขนาดใหญ่อีกการศึกษาหนึ่งที่ใช้ SIB boost เปรียบเทียบ กลุ่มแรกกลุ่มควบคุมให้การฉายรังสีทั้งเต้านมด้วย hypofractionation 2.67 เกรย์/ครั้ง 15 ครั้ง (รวม 40 เกรย์) ตามด้วย boost ด้วย photon ที่ tumor bed 16 เกรย์ใน 8 ครั้ง กลุ่มที่ 2 และ 3 ฉายรังสี tangential IMRT บริเวณ WBRT 2.4 เกรย์/ครั้ง 15 ครั้ง (รวม 36 เกรย์) และฉายรังสีรอบ tumor bed 40 เกรย์ใน 15 ครั้ง ด้วย photon (เรียกว่า CTV partial breast ซึ่งเท่ากับ tumor bed + 1.5 ซม. และเพิ่มอีก 1 ซม. เป็น PTV partial breast) และ ฉายรังสีที่ tumor bed 48 และ 53 เกรย์/ 15 ครั้ง (PTV tumor bed=CTV tumor bed + 5 มม.) ตามรูปที่ 2 ซึ่งผลการศึกษายังไม่ได้ตีพิมพ์ การศึกษานี้ใช้การ boost tumor bed ด้วย IMRT





รูปที่ 2. แสดงขอบเขตและปริมาณรังสีรวมและต่อครั้งในการศึกษา UK IMPORT HIGH

### Conventional fractionation with SIB (5 สัปดาห์)

ได้แก่ให้ WBRT ด้วยปริมาณรังสี 2 เกรย์/ครั้งร่วมกับการให้ SIB ซึ่งทำให้ระยะเวลาการฉายรังสีอยู่ระหว่าง 25-28 ครั้ง แทนที่จะเป็น 30-33 ครั้งในรายที่ได้ SEQ มีการศึกษาที่น่าสนใจดังสรุปในตารางที่ 7 และมีรายละเอียดดังนี้

การศึกษาไปข้างหน้าในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นที่ รพ.จุฬาลงกรณ์<sup>(51)</sup> จำนวน 60 ราย เปรียบเทียบผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสี 3 มิติทั้งเต้านม 50 เกรย์ใน 25 ครั้ง โดยกลุ่มแรกได้ SEQ boost 15 เกรย์ใน 5 ครั้งและกลุ่มที่ 2 ได้ SIB boost 0.4 เกรย์ x 25 ครั้ง ด้วยอิลีคตรอน เมื่อติดตามผลหลังฉายรังสี 7 เดือนพบว่าผิวหนังแดงคล้ำเกรด 2 การเกิด fibrosis เกรด 2 ในกลุ่ม SIB สูงกว่ากลุ่ม SEQ เล็กน้อย แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ความสวยงามระดับดีถึงดีเลิศเท่ากับ ร้อยละ 94-97 (p=0.67)

Bentema-Joppe<sup>(52)</sup> รายงานการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะ I-III จำนวน 436 รายโดยการฉายรังสี 3 มิติ WBRT 1.8 เกรย์/ครั้ง และให้ SIB boost ที่ tumor bed ด้วยโฟตอน 3 ทิศทางปริมาณรังสี 0.5-0.6 เกรย์/ครั้ง ทั้งหมด 28 ครั้ง พบว่าที่ 3 ปีมีอัตราการเกิด fibrosis เกรด 2 ขึ้นไป บริเวณที่ boost ร้อยละ 8.5 บริเวณอื่นของเต้านมร้อยละ 49 ความสวยงามระดับดีถึงดีมากร้อยละ 60 และเมื่อติดตามไป 5 ปี<sup>(53)</sup> และมีผู้ป่วยเพิ่มเป็น 752 รายพบว่ามีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ 5 ปีเท่ากับร้อยละ 98.9 อัตราการควบคุมโรคบริเวณต่อมน้ำเหลืองร้อยละ 99.3 อัตราการปลอดการแพร่กระจายร้อยละ 94.2 กลุ่มผู้ป่วยที่เป็น triple negative มีอัตราการกำเริบสูงกว่ากลุ่ม Luminal หรือ HER 2 positive

McDonald<sup>(54)</sup> รายงานการศึกษาย้อนหลังผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะ 0-III จำนวน 354 ราย ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการฉายรังสีปรับความเข้ม WBRT 1.8 เกรย์/ครั้ง จำนวน 25 ครั้ง และ SIB boost ด้วยโฟตอน 2.14 เกรย์/ครั้ง จำนวน 28 ครั้ง (ปริมาณรังสีรวมที่ tumor bed 59.92 เกรย์) พบผิวหนังอักเสบเกรด 2-3 ระหว่างฉายรังสีร้อยละ 43 มีความสวยงามระดับดีถึงดีมากร้อยละ 96.5 อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่และต่อมน้ำเหลือง (locoregional control) ในผู้ป่วย invasive cancer ที่ 3 ปีเท่ากับร้อยละ 97.2

Fiorentino<sup>(21)</sup> รายงานผลการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 112 รายโดยใช้การฉายรังสีปรับความเข้ม 5-7 ล่ำรังสีบริเวณเต้านมและ tumor bed ปริมาณรังสีรวม 60-64 เกรย์ ใน 25 ครั้ง อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 2 ปี เท่ากับร้อยละ 100 ความสวยงามระดับดีถึงดีเลิศเท่ากับร้อยละ 98 พบผลข้างเคียงต่อผิวหนังเฉียบพลันเกรด 2 ขึ้นไปร้อยละ 21 และเมื่อติดตามที่ 12 เดือนและ 24 เดือนไม่พบผลข้างเคียงต่อผิวหนังเกรด 2 เลย

ในขณะที่ van der Laan<sup>(55)</sup> ศึกษาผู้ป่วย 90 ราย โดยใช้ conventional fractionation ร่วมกับใช้เทคนิค SIB โดยการให้รังสี WBRT โดย 3D-CRT ปริมาณรวม 50.68 เกรย์ (1.81 เกรย์/ครั้ง) ร่วมกับ boost 0.49 เกรย์/ครั้ง 28 ครั้ง (รวมได้ 64.4 เกรย์ใน 28 ครั้ง)พบว่ามียัตราการเกิดผิวหนังอักเสบระยะสั้นเกรด 2 ขึ้นไปร้อยละ 32

ตารางที่ 7. แสดงผลการศึกษากายรังสี WBRT with SIB ใน 5 สัปดาห์

	Bentema-Joppe <sup>(52)</sup>		McDonald <sup>(54)</sup>		Fiorentino <sup>(21)</sup>		รพ. จุฬาลงกรณ์ <sup>(51)</sup>	
	SIB	Retrospective	SIB + SEQ	Retrospective	SIB	SEQ	SEQ	SIB
จำนวนผู้ป่วย	436-752	354	33 เดือน	33 เดือน	112	30	30	30
Median follow-up	60 เดือน				28 เดือน		6 เดือน	
WBI (เกรย์ x ครั้ง = ปริมาณรังสีรวม)	1.8 x 28 = 50.4	1.8 x 25 = 45			2 x 25 = 50	2 x 25 = 50	2 x 25 = 50	
Tumor bed (เกรย์ x ครั้ง = ปริมาณรังสีรวม)	0.5 x 28 = 2.3	0.34 x 25 ตามด้วย 2.14 x 3			0.4 x 25 = 10	3 x 5 = 15	0.4 x 25 = 10	
	0.6 x 28 = 2.4				0.56 x 25 = 14			
ปริมาณรังสีต่อครั้งที่ tumor bed (เกรย์)	2.3-2.4	2.14			2.4-2.56	2	2.4	
ปริมาณรังสีรวมที่ tumor bed (เกรย์)	64.4-67.2	59.92			60-64	65	60	
เทคนิค	3DRT + photon boost	4 field tangential SIB IMRT			5-7 field SIB IMRT	3DRT + e boost		p-value
Gr2-3 acute dermatitis (%)		44			21			
Late skin toxicity (%)					1 ปี gr 1 30 2 ปี gr 1 29	7 เดือน 3%	7 เดือน 6%	
Late gr ≥ 2 fibrosis ที่ tumor bed	3 ปี 8.5%							

	Bentema-Joppe <sup>(52)</sup>	McDonald <sup>(54)</sup>	รพ.จุฬาลงกรณ์ <sup>(51)</sup>				
			SIB	SIB + SEQ	SIB	SEQ	SIB
Late fibrosis ที่เต้านม	Grade $\geq 2$ ที่ 3 ปี 49.4%				Grade $\geq 2$ ที่ 7 เดือน 7%	Grade $\geq 2$ ที่ 7 เดือน 10%	0.83
Pain	3 ปี 6.7%				7 เดือน 33%	7 เดือน 27%	0.78
Breast edema	3 ปี 11%				7 เดือน 0%	7 เดือน 0%	1
Good+excellent cosmesis (%)	3 ปี 60.3%	3 ปี 96.5%		98	7 เดือน 97%	7 เดือน 94%	0.67
Local control (%)	5 ปี 98.9%			2 ปี 100			
Locoregional control (%)	5 ปี 97.8%	3 ปี 97.1%					
Recurrence free survival (%)	5 ปี 93.1%						
Distant metastatic free (%)	5 ปี 94.2%	3 ปี 97.3%					
Overall survival	5 ปี 93.3%	3 ปี 97%		2 ปี 100			

### Hypofractionation with SIB (3-4 สัปดาห์)

การฉายรังสี hypofractionation with SIB ส่วนใหญ่ในงานวิจัยมีจำนวนผู้ป่วยไม่มากนัก การให้ SIB boost มักจะให้ทุกวันพร้อมกับที่ฉายรังสีบริเวณเต้านม แต่มีบางรายงาน SIB boost สัปดาห์ละครั้ง<sup>(56, 57)</sup> ผลข้างเคียงบริเวณผิวหนังเฉียบพลันในกลุ่มที่ได้รับ hypofractionation with SIB อยู่ระหว่างร้อยละ 8.5-38.7 ซึ่งมากกว่าผู้ที่ได้รับ conventional SEQ boost (4-6 สัปดาห์) อยู่เล็กน้อย การฉายรังสี hypofractionation with SIB IMRT ช่วยให้บริการบริเวณเต้านมได้รับปริมาณรังสีที่สม่ำเสมอ และช่วยลดผลข้างเคียงระยะสั้นต่อผิวหนังลดลง<sup>(58)</sup> สำหรับผลข้างเคียงที่ 1-2 ปี ต่อผิวหนังบริเวณเต้านม ภาวะเต้านมบวม การเกิด fibrosis ยังไม่มีข้อสรุปว่า SIB หรือ SEQ boost จะมีผลข้างเคียงน้อยกว่ากัน ทั้งนี้เป็นเพราะตารางการให้ SIB (dose fractionation) เกณฑ์ในการประเมินผลข้างเคียง และระยะเวลาที่ประเมินแตกต่างกันไปตามแต่งงานวิจัย สำหรับความสวยงามของเต้านมนั้นไม่แตกต่างจากการฉายรังสีแบบ SEQ boost ดังตารางที่ 8 และมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

การศึกษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ระยะที่ 2<sup>(59)</sup> ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 73 ราย ระหว่างกลุ่มแรกได้รับการฉายรังสีทั้งเต้านม 50 เกรย์ใน 25 ครั้งตามด้วย electron tumor bed boost 15-16 เกรย์ ใน 5-8 ครั้ง และกลุ่มที่ 2 ได้รับการฉายรังสีทั้งเต้านม 43.2 เกรย์ใน 16 ครั้ง ร่วมกับ electron SIB boost 0.6 เกรย์/ครั้ง ได้ปริมาณรังสีที่ tumor bed รวม 52.8 เกรย์ พบว่าที่ 3 สัปดาห์ หลังเริ่มฉายรังสี ผู้ป่วยมีอาการเต้านมบวมเกรด 1 เจ็บเต้านมเกรด 1 และ สีผิวคล้ำขึ้นเกรด 2 ในกลุ่ม SIB มากกว่ากลุ่ม SEQ เมื่อติดตามเวลาได้ 6 สัปดาห์หลังฉายรังสีพบว่าผู้ป่วยกลุ่ม SEQ กลับมีอาการเต้านมบวมเกรด 2 เจ็บเต้านมเกรด 1 และสีผิวคล้ำเกรด 2 สูงกว่ากลุ่ม SIB ซึ่งก็เป็นผลมาจากปริมาณรังสีที่สูงขึ้นตอนฉายรังสีครบนั่นเอง อย่างไรก็ตามเมื่อติดตามผู้ป่วยที่ 6 เดือน ความสวยงามระดับดีถึงดีเลิศในกลุ่ม SEQ และ SIB เท่ากันร้อยละ 76.9 และ 85.3 ตามลำดับ สอดคล้องกับรายงานของ Paris<sup>(60)</sup> ซึ่งเป็นรายงานผลการศึกษาระยะที่ 3 ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการผ่าตัดสงวนเต้านมหรือผ่าตัดเต้านมทั้งเต้า เบื้องต้นมีผู้ป่วย 69 ราย พบผลข้างเคียงต่อผิวหนังระยะเฉียบพลันเกรด 2 ขึ้นไปในกลุ่ม SEQ น้อยกว่ากลุ่ม SIB (ร้อยละ 28.2 และ 35.1 ตามลำดับ  $p=0.94$ ) ผลข้างเคียงระยะยาวที่ 2 ปีต่อหัวใจ (วัด ejection fraction) และปอด (วัด FEV1) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Zygianni<sup>(61)</sup> รายงานผลการศึกษาย้อนหลังพบว่าการฉายรังสี SEQ มีผลข้างเคียงต่อผิวหนังเฉียบพลันเกรด 2-3 ต่ำกว่ากลุ่ม SIB และเมื่อติดตามผลการรักษาไป 1 ปี ผลข้างเคียงต่อผิวหนังเกรด 1 ในกลุ่ม SIB ก็ยังคงสูงกว่ากลุ่ม SEQ (ร้อยละ 22.2 และ 3.7 ตามลำดับ) จนกระทั่งติดตามไป 2 ปีจึงพบว่าผลข้างเคียงต่อผิวหนังในทั้ง 2 กลุ่มลดลงมาเหลือเกรด 0 ทั้งหมด Paelinck<sup>(58)</sup> รายงานการศึกษาแบบสุ่มระยะที่ 2 ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการผ่าตัด

สงวนตำแหน่ง 167 รายโดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกได้ hypofractionation บริเวณตำแหน่ง  
ทั้งเต้า (40.05 เกรย์/ 15 ครั้ง 2.67 เกรย์/ครั้ง) ตามด้วย sequential boost (ปริมาณรังสี 10-14.88  
เกรย์/4-6 ครั้ง 2.48-2.5 เกรย์/ครั้ง) บริเวณ tumor bed ด้วยเทคนิค IMRT และกลุ่มที่ 2 ได้  
hypofractionation (40.05 เกรย์/ 15 ครั้ง 2.67 เกรย์/ครั้ง) พร้อมกับ SIB boost (0.45-0.66  
เกรย์/ครั้ง รวมได้ปริมาณรังสี 3.12-3.33 เกรย์ต่อครั้งที่ tumor bed หรือปริมาณรังสีรวม  
46.8-49.95 เกรย์/15 ครั้ง) พบว่ากลุ่ม hypofractionation SIB มีผลข้างเคียงต่อผิวหนังอันได้แก่  
ผิวหนังอักเสบ เกรด 2-3 อาการคันผิวหนัง เต้านมบวม น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ hypofractionation  
with sequential boost แต่อัตราการเกิด moist desquamation ใน 2 กลุ่มเท่ากันที่ร้อยละ 7.2

ตารางที่ 8. แสดงการศึกษารายงานวิจัย WBRT ตามด้วย SEQ boost เปรียบเทียบการฉายรังสี hypofractionation with SIB ภายใน 3 สัปดาห์

	Paelinck <sup>(58)</sup>			Parijs <sup>(60)</sup>			รพ. จุฬาลงกรณ์ <sup>(59)</sup>			Zygianni <sup>(61)</sup>		
	SEQ	SIB		SEQ	SIB		SEQ	SIB		SEQ	SIB	
	RCT phase II			RCT phase III			Phase II			Retrospective		
จำนวนผู้ป่วย	83	83		32	37		39	34		54	27	
Median follow-up							6 เดือน	6 เดือน			24 เดือน	
อายุ	59.5	55.7					50	49.8				
WB (เกรย์ x ครั้ง = ปริมาณรังสีรวม)	2.67 x 15 = 40.05	2.67 x 15 = 40.05		2 x 25 = 50	2.8 x 15 = 42		2 x 25 = 50	2.7 x 16 = 43.2		2.65 x 16 = 42.4	2.3 x 20 = 46	
Tumor bed (เกรย์ x ครั้ง = ปริมาณรังสีรวม)	2.5 x 4 = 10	0.45 x 15 = 6.75		2 x 8 = 16	0.6 x 15 = 9		3 x 5 = 15	0.6 x 16 = 9.6		2.65 x 4 = 10.6	0.4 x 20 = 8	
	2.48 x 6 = 14.88	0.66 x 15 = 9.9					2 x 8 = 16					
ปริมาณรังสีต่อครั้งที่ tumor bed (เกรย์)	2.48 - 2.5	3.12-3.33		2	3.4		2	3.3		2.65	2.7	
ปริมาณรังสีรวมที่ tumor bed (เกรย์)	50.05-54.93	46.8-49.95		66	51		65-66	52.8		53	54	
เทคนิค	2 field tangential IMRT + photon boost		p-value	2 field 3D + electron boost	tomotherapy SIB	p-value	2 field 3D + electron boost	electron boost	p-value	3DRT + photon boost		p-value
grade 2-3 acute dermatitis (%)	45.8	28.9	0.037	28.2	35.1	0.94	30.8/71.8*	38.7/58.8*	0.04/0.26*	9.3	33.3	<0.001
Acute pruritus (%)	61	43	0.015									

	Paelinck <sup>(58)</sup>			Parijs <sup>(60)</sup>			รพ.จุฬาลงกรณ์ <sup>(59)</sup>			Zygogianni <sup>(61)</sup>		
	SEQ	SIB		SEQ	SIB		SEQ	SIB		SEQ	SIB	
Acute edema (%)	81.9	71	0.071				28.2/74.3*	48.4/32.3*	0.05/0.002*			
Acute Pain (%)							Grade1 25.6/64.1*	Grade1 48.4/38.2*	0.05/0.03*			
Late skin toxicity (%)										1 ปี 3.7	1 ปี 22.2	0.008
Late fibrosis ที่ต่ำกว่า				Grade ≥1 ที่ 2 ปี 37.5	Grade ≥1 ที่ 2 ปี 25	0.267	Grade ≥1 ที่ 6 เดือน 53.8	Grade ≥1 ที่ 6 เดือน 55.9	0.86			
Breast edema							Grade ≥2 ที่ 6 เดือน 2.6	Grade ≥2 ที่ 6 เดือน 0	0.57			
Good+excellent cosmesis (%)							6 เดือน 76.9	6 เดือน 85.3				

\* at 3 weeks/6weeks



สำหรับการศึกษาค้นคว้าอื่น ๆ เกี่ยวกับ hypofractionation with SIB ที่ไม่ได้เปรียบเทียบกับ SEQ เป็นการศึกษาในระยะที่ 1-2 ขนาดเล็กและการศึกษาย้อนหลัง ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีการแพร่กระจายต่อมน้ำเหลืองและไม่ได้รับการฉายรังสีบริเวณต่อมน้ำเหลือง ผลการศึกษาส่วนใหญ่ให้ผลสอดคล้องกันกล่าวคือ มีผลข้างเคียงระยะเฉียบพลันต่อผิวหนังเกรด 2-3 ร้อยละ 5-34 มีอาการคันหรือปวดเต้านมระยะเฉียบพลันร้อยละ 2-9 ผิวหนังอักเสบระยะยาวเกรด 1 ร้อยละ 14-70 ภาวะ fibrosis เกรด 2 ร้อยละ 2-7 การควบคุมโรคเฉพาะที่ดีมากที่ร้อยละ 98 ขึ้นไป ความสวยงามระดับดีถึงดีมากร้อยละ 73-100 รายละเอียดแสดงในตารางที่ 9 และมีรายละเอียดที่น่าสนใจดังนี้

รายงานการศึกษาย้อนหลังของ Chadha<sup>(62)</sup> ในการรักษาผู้ป่วยระหว่างกลุ่มฉายรังสีด้วย SIB 50 ราย โดยให้ WBRT 40 เกรย์ (2.67 เกรย์/ครั้ง) ร่วมกับ SIB ด้วยอิเล็กตรอนหรือโฟตอน 0.3 เกรย์/ครั้ง 15 ครั้ง (รวมได้ 45 เกรย์ใน 15 ครั้ง) เปรียบเทียบกับกลุ่มฉายรังสีปกติ 74 ราย ซึ่งได้รับรังสี WBRT 46.8 เกรย์ใน 26 ครั้งต่อด้วย boost 14 เกรย์ใน 7 ครั้ง (รวมได้ 60.8 เกรย์ใน 33 ครั้ง) พบว่าการฉายรังสี SIB ช่วยลดผลข้างเคียงระยะสั้นต่อผิวหนังเกรด 2 ขึ้นไปจากร้อยละ 24 เหลือร้อยละ 4 และลดอาการปวดบริเวณเต้านมเกรด 1 ขึ้นไปจากร้อยละ 46 เป็นร้อยละ 32 ในการศึกษาในระยะที่ 2 จากผู้วิจัยท่านเดียวกัน<sup>(63)</sup> ซึ่งมีผู้ป่วยในงานวิจัย 160 ราย ตั้งแต่ระยะ DCIS-T2N0M0 พบว่ามีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 5 ปี ร้อยละ 99 อัตราการรอดชีวิตร้อยละ 90 และมีผลข้างเคียงระยะสั้นเกรด 2 ร้อยละ 5 เท่านั้น

Freedman<sup>(64)</sup> ทำการศึกษาระยะที่ 2 ในผู้ป่วย 75 ราย ใช้เทคนิค SIB โดยการให้รังสี WBRT ด้วย IMRT รวม 45 เกรย์ (2.25 เกรย์/ครั้ง) ร่วมกับ photon หรือ electron boost 0.55 เกรย์/ครั้ง 20 ครั้ง (รวมได้ 56 เกรย์ ใน 20 ครั้ง) พบว่ามีอัตราการเกิดผิวหนังอักเสบระยะสั้นเกรด 2 ขึ้นไปร้อยละ 23 โดยอัตราการเกิดผิวหนังอักเสบเพิ่มมากขึ้นเป็นร้อยละ 48 ในผู้ป่วยที่มีเต้านมขนาดใหญ่ และพบว่าความสวยงามที่ 6 สัปดาห์หลังฉายรังสีไม่ได้แตกต่างจากก่อนการฉายรังสี และเมื่อติดตามผู้ป่วยไป 5 ปีมีอัตราการกำเริบเฉพาะที่เพียงร้อยละ 2.7<sup>(65)</sup>

Dellas<sup>(66)</sup> รายงานผลการศึกษาในระยะที่ 2 ในผู้ป่วยระยะ T0-T3, N0-N1 จำนวน 141 ราย ใช้เทคนิค SIB โดยการให้รังสี WBRT ด้วย 3D หรือ IMRT รวม 40 เกรย์ (2.5 เกรย์/ครั้ง) ร่วมกับ electron boost 0.5 เกรย์/ครั้ง 16 ครั้ง (รวมได้ 48 เกรย์ใน 16 ครั้ง) พบว่ามีอัตราการเกิดผิวหนังอักเสบระยะสั้นเกรด 2 ขึ้นไปร้อยละ 8.5 โดยผลข้างเคียงบริเวณผิวหนังพบในผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสี 3 มิติมากกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีปรับความเข้ม ในขณะที่ปริมาณรังสีต่อหัวใจปอด เต้านมข้างตรงข้าม และหลอดเลือดหัวใจของทั้ง 2 เทคนิคไม่แตกต่างกัน

Cante<sup>(67)</sup> รายงานการศึกษาย้อนหลังการรักษาผู้ป่วยระยะ pTis-T2, PNO-N1 ระหว่างกลุ่มฉายรังสีด้วย SIB 463 รายโดยการฉายรังสี 3 มิติ WBRT 2.25 เกรย์/ครั้ง และให้ SIB boost

ที่ tumor bed ด้วยโฟตอน 1 ทิศทางปริมาณรังสี 0.25 เกรย์/ครั้ง ทั้งหมด 20 ครั้ง รวมได้ปริมาณรังสี 50 เกรย์ที่ tumor bed พบว่ามีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 100 พบผิวหนังอักเสบเฉียบพลันเกรด 2-3 ร้อยละ 32 ผิวหนังอักเสบเกรด 2 ขึ้นไปที่ 6 เดือนร้อยละ 2 ไม่พบผลข้างเคียงต่อปอดและหัวใจ ความสวยงามระดับดีถึงดีมากร้อยละ 100 ที่ 2 ปี

ตารางที่ 9. แสดงการศึกษา hypofractionation with SIB ใน 3-4 สัปดาห์

	Cante <sup>(67)</sup>	Dellas <sup>(66)</sup>	Chadha <sup>(63)</sup>	De Rose <sup>(68)</sup> , Scorsetti <sup>(20)</sup>	Formenti <sup>(69)</sup>	Freedman <sup>(65)</sup>	Teh <sup>(62)</sup>
	SIB	SIB	SIB	SIB	SIB	SIB	SIB
	Retrospective	Phase II	Phase II	Phase I-II	Phase I-II	Phase II	Phase I
จำนวนผู้ป่วย	463	141	160	144	90	75	15
Median follow-up	27 เดือน	N/A	3.5 ปี	37 เดือน	12 เดือน	69 เดือน	N/A
อายุ (ปี)	80% > 50 Yr	61.5	63	62	57.2	52	52.4
pTis-1 (%)	80	80.1	94.4	84	81.1	82	86.6
pNO (%)	75	90.8	100	84.7	80	71	86.7
WBI (เกรย์ x ครั้ง = ปริมาณรังสีรวม)	2.25 x 20 = 45	2.5 x 16 = 40	2.7 x 15 = 40.5	2.7 x 15 = 40.5	2.7 x 15 = 40.5	2.25 x 20 = 45	2.65 x 16 = 42.4
Tumor bed (เกรย์ x ครั้ง = ปริมาณรังสีรวม)	0.25 x 20 = 5	0.5 x 16 = 8	0.3 x 15 = 4.5	0.5 x 15 = 7.5	0.5 x 15 = 7.5	0.55 x 20 = 11	0.63 x 16 = 10.08
ปริมาณรังสีต่อครั้งที่ tumor bed (เกรย์)	2.5	3	3	3.2	3.2	2.8	3.28
ปริมาณรังสีรวมที่ tumor bed (เกรย์)	50	48	45	48	48	56	52.48
เทคนิค	3DRT + photon boost	3D CRT หรือ IMRT, photon หรือ electron boost	3D field-in-field RT + photon or electron boost	SIB VMAT	prone single IMRT plan	IMRT + electron boost	IMRT + photon boost

	Cante <sup>(67)</sup>	Dellas <sup>(66)</sup>	Chadha <sup>(63)</sup>	De Rose <sup>(68)</sup> , Scorsetti <sup>(20)</sup>	Formenti <sup>(69)</sup>	Freedman <sup>(65)</sup>	Teh <sup>(32)</sup>
	SIB	SIB	SIB	SIB	SIB	SIB	SIB
Gr2-3 acute dermatitis (%)	32	8.5	5	8	9	23	34
Acute pruritus (%)			Grade1 70%, Grade2 5%				
Acute edema (%)					Grade2 1.8		
Acute Pain (%)		Acute 9.2%			Grade1 0.9		
Late skin toxicity (%)				1 ปี Grade 1 14	Grade1 70		0
Late fibrosis ที่ไต (%)	Grade ≥2 ที่ 6 เดือน 2%				Grade1 48, Grade2 3		gr2 6.7
Breast edema (%)					Grade1 13		
Good+excellent cosmesis (%)	2 ปี 100%			100			73.4
Local control (%)			5 ปี 99			5 ปี 97.3	
Locoregional control (%)					1 yr 98.9		
Disease free survival (%)	5 ปี 93.1%**		5 ปี 97	99.3			
Distant metastatic free (%)						92*	
Overall survival (%)			5 ปี 90			91*	

\* crude rate

## การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสี SIB ระยะเวลา 3 และ 5 สัปดาห์ (ตารางที่ 10)

การลดระยะเวลาด้วยการฉายรังสีแบบ SIB ช่วยลดระยะเวลาการฉายรังสีและค่าใช้จ่ายของผู้ป่วย แต่ขณะนี้ยังไม่มีการศึกษาไปข้างหน้าแบบสุ่มเปรียบเทียบว่าระหว่างการฉายรังสี SIB 3 หรือ 5 สัปดาห์จะดีกว่ากัน มีเพียงผลการศึกษาแบบไม่สุ่มที่แสดงว่าการฉายรังสี hypofractionation with SIB 3 สัปดาห์มีผลข้างเคียงต่อผิวหนังเฉียบพลันเกรด 2-3 น้อยกว่าการฉายรังสีใน 5 สัปดาห์ ดังรายงานต่อไปนี้

Raza<sup>(70)</sup> การศึกษาไปข้างหน้าแบบไม่สุ่มซึ่งเปรียบเทียบผู้ป่วยระยะ I-II แบ่งเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มแรก SEQ ใน 6 สัปดาห์ กลุ่มที่ 2 SIB ใน 5 สัปดาห์ และกลุ่มที่ 3 SIB ใน 3 สัปดาห์ พบว่าผลข้างเคียงต่อผิวหนังเกรด 2-3 อาการเจ็บเต้านม และอ่อนเพลียในกลุ่ม SIB 3 สัปดาห์น้อยกว่าอีก 2 กลุ่มที่เหลือมาก (ร้อยละ 12 เปรียบเทียบกับร้อยละ 71-72) ในขณะที่ผลข้างเคียงระยะยาวเช่น fibrosis, induration, telangiectasia ไม่แตกต่างกัน เช่นเดียวกับรายงานของ Morganti<sup>(45)</sup> ทำการศึกษาระยะที่ 2 แบบไม่สุ่มแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มแรกเป็น historical control ในขณะที่กลุ่ม 2 และ 3 เป็น SIB โดยกลุ่มที่ 2 SIB ใน 3 สัปดาห์ (ปริมาณรังสีรวม 44 เกรย์ใน 16 ครั้ง) เลือกเฉพาะผู้ป่วยกลุ่ม low risk ได้แก่ผู้ป่วยหลังหมดประจำเดือนและขอบเขตการผ่าตัดมากกว่า 3 มม. ในขณะที่กลุ่มที่ 3 ได้รับ SIB 5 สัปดาห์ (ปริมาณรังสี 60 เกรย์ใน 25 ครั้ง) เป็น moderate risk ได้แก่ผู้ป่วย pT1-4 วิทยก่อนหมดประจำเดือน ขอบเขตการผ่าตัดชัดเจน หรือมีการลุกลามต่อมน้ำเหลืองรักแร้ ผลการศึกษารายงานอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 31 เดือนร้อยละ 100 และพบว่ากลุ่ม SIB 3 สัปดาห์มีผลข้างเคียงเฉียบพลันต่อผิวหนังเกรด 2-3 ต่ำสุดที่ร้อยละ 14.1 ซึ่งตัวเลขดังกล่าวใกล้เคียงกับการศึกษาของ Raza<sup>(70)</sup>

การศึกษาย้อนหลังเปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสี hypofractionation with SIB ใน รพ.จุฬาลงกรณ์ ซึ่งศึกษาในผู้ป่วย 114 ราย เปรียบเทียบระหว่าง 3 สัปดาห์ (C-SIB=57) และ 5 สัปดาห์ (H-SIB=57) โดยมีมาตรฐานการติดตามการรักษา 7.2 ปี พบว่าความสวยงามที่ประเมินโดยผู้ป่วยของกลุ่ม C-SIB เทียบกับ H-SIB มีดังนี้ ดีมาก ร้อยละ 40.3 เทียบกับร้อยละ 45.6 ดี ร้อยละ 33.3 เทียบกับร้อยละ 42.1 โดยผู้ป่วยระยะที่ 1 หรือสูงอายุ เป็นปัจจัยทำนายความสวยงามระดับดีถึงดีมาก และกลุ่ม H-SIB มีแนวโน้มที่จะมีความสวยงามดีกว่ากลุ่ม C-SIB<sup>(71)</sup> สำหรับข้อมูลด้านอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 7 ปี ของกลุ่ม C-SIB เปรียบเทียบกับ H-SIB (ร้อยละ 95.8 และร้อยละ 97.4, p-value=0.964) ข้อมูลโดยละเอียดอยู่ระหว่างการส่งตีพิมพ์

**ตารางที่ 10.** แสดงผลการศึกษารเปรียบเทียบการฉายรังสีเต้านมด้วยเทคนิค SEQ เปรียบเทียบกับ SIB ระยะเวลา 3 หรือ 5 สัปดาห์

	Raza <sup>(70)</sup>			Morganti <sup>(49)</sup>			รพ.จุฬาลงกรณ์ <sup>(71)</sup>	
	SEQ	SIB 3 wk	SIB 5 wk	SEQ	SIB 3 wk	SIB 5 wk	SIB 3 wk	SIB 5 wk
	Prospective non randomized			Prospective non randomized			Retrospective	
จำนวนผู้ป่วย	51	90	28	131	99	102	85	103
Median follow-up	61 เดือน			31 เดือน			87 เดือน	
อายุ (ปี)	52	57	54	55.4	65.8	52.1	55	46
T1 (%)	82.4	81.1	78.6	61.1	83.8	53.9	65.9	57.3
NO (%)	78.4	80	92.9	69.5	82.8	55.9	2.4	17.5
WBI (เกรย์ x ครั้ง = ปริมาณรังสีรวม)	2 x 23 = 46	2.7 x 15 = 40.5	2 x 25 = 50	1.8 x 28 = 50.4	2.5 x 16 = 40	2 x 25 = 50	2.7 x 16 = 43.2	2 x 25 = 50
Tumor bed (เกรย์ x ครั้ง = ปริมาณรังสีรวม)	2 x 7 = 14	0.5 x 15 = 7.5	0.25 x 25 = 6.25	2.5 x 4 = 10	0.25 x 16 = 4	0.4 x 25 = 10	0.6 x 16 = 9.6	0.6 x 15
ปริมาณรังสีต่อครั้งที่ tumor bed (เกรย์)	2	3.2	2.25	1.8-2.5	2.75	2.4	3.2	2.6
ปริมาณรังสีรวมที่ tumor bed (เกรย์)	60	48	56.25	60	44	60	52.8	65
เทคนิค	2 field 3D + electron boost	IMRT + photon boost position	photon boost, prone position	2 field 3D + electron boost	Tangential forward IMRT + photon boost,		2 field 3D + electron boost	

	Raza <sup>(70)</sup>			Morganti <sup>(45)</sup>			၁၅၅ နေရာတွင် (၇၁)	
	SEQ	SIB 3 wk	SIB 5 wk	SEQ	SIB 3 wk	SIB 5 wk	SIB 3 wk	SIB 5 wk
	Prospective non randomized			Prospective non randomized			Retrospective	
Gr2-3 acute dermatitis (%)	72.6	12.2	71.4	36.7	14.1	47.1	73.7%*	91.3%*
Acute edema (%)	Grade1 29.4	Grade1 15.6	Grade1 42.9					
Acute pain (%)	Grade2-3 41.2	Grade2-3 0	Grade2-3 17.9					
Late skin toxicity (%)	Grade2-3 2.2	Grade2-3 6.7	Grade2-3 8.7				Grade2 7%**	Grade2 8.8%** gr3 1.8
Late fibrosis အိမ်ခြံမြေ	Grade2 4.3	Grade2 8.9	Grade2 4.3				Grade2 5.3%	Grade2 1.8%
Local control (%)				100	100	100	7Yr 98.6 %	7Yr 95.8%
Locoregional control (%)				100	100	100	7Yr 97.4%	7Yr 95.8%

\*Grade 1-2 dermatitis, \*\*Grade 2-3 induration

## การลดจำนวนครั้งของการฉายรังสีบริเวณผนังหน้าอกหลังจากผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดเต้านมทั้งเต้า (hypofractionation radiation after mastectomy)

การลดจำนวนครั้งของการฉายรังสีหลังผ่าตัดเต้านมมีมานานแล้วในกลุ่มประเทศกำลังพัฒนาเนื่องจากข้อจำกัดด้านทรัพยากรทางรังสีรักษา ในซีกโลกตะวันตกหลังจากมีรายงานการศึกษาการฉายรังสี hypofractionation ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเต้านม โดยมีรายงานผู้ป่วยจำนวนร้อยละ 8-15 ในงานวิจัย START A และ B คิดเป็นจำนวนผู้ป่วยประมาณ 513 รายที่ได้รับการผ่าตัดเต้านมทั้งเต้าที่ได้รับ hypofractionation พบว่าอัตราการกำเริบที่ 10 ปีไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้ conventional fractionation<sup>(25)</sup> จึงมีความพยายามนำมาใช้ในกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดเต้านมทั้งเต้าโดยหวังผลเพื่อลดระยะเวลา และค่าใช้จ่าย ตลอดจนทรัพยากรทางรังสีรักษา รายงานส่วนใหญ่มีผู้ป่วยที่มีการลุกลามต่อมน้ำเหลือง มีการฉายรังสีบริเวณเหนือไหปลาร้า (เกณฑ์การฉายรังสีแตกต่างกันตามแต่ละงานวิจัย) ส่วนใหญ่ไม่มีการฉายรังสีบริเวณต่อมน้ำเหลือง internal mammary มีบางรายงานฉายรังสีในผู้ป่วยที่ได้รับ chest wall reconstruction รายละเอียดแสดงในตารางที่ 11-12 การศึกษาที่น่าสนใจมีดังนี้

Wang<sup>(72)</sup> รายงานการศึกษาแบบสุ่มระยะที่ 3 ที่มีจำนวนผู้ป่วย T3-4 หรือระยะ N2 ที่ได้รับการผ่าตัดเต้านมทั้งเต้ารวม 810 ราย แบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกได้รับรังสี 50 เกรย์ใน 25 ครั้ง กลุ่มที่ 2 ได้รับรังสี 43.5 เกรย์ใน 15 ครั้ง 3 สัปดาห์ (EQD2=50 Gy เมื่อใช้  $\alpha/\beta=4$ ) ฉายรังสีบริเวณผนังทรวงอกด้วยอิเล็กตรอน 6-9 Mev และบริเวณเหนือไหปลาร้าด้วยโฟตอน หรือ โฟตอนร่วมกับอิเล็กตรอน เมื่อติดตามผู้ป่วยไป 58.5 เดือนพบว่า อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 84-86 ในแต่ละกลุ่ม อัตราการกำเริบเฉพาะที่และต่อมน้ำเหลืองเท่ากับร้อยละ 8.1 และ 8.3 ตามลำดับ โดยการกำเริบส่วนใหญ่เกิดบริเวณต่อมน้ำเหลือง (44 ราย จาก 60 รายที่มีการกำเริบเฉพาะที่และต่อมน้ำเหลือง) พบผิวหนังอักเสบเฉียบพลันเกรด 3 ในกลุ่มที่ได้รับ hypofractionation น้อยกว่ากลุ่ม conventional fractionation (ร้อยละ 3 และ 8 ตามลำดับ  $p<0.0001$ ) ผลข้างเคียงระยะยาวเกรด 3 ต่อผิวหนัง การเกิด lymphedema และ ischemic heart disease ไม่แตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่มโดยพบผลข้างเคียงดังกล่าวร้อยละ 1 และไม่พบภาวะ brachial plexopathy

Shahid<sup>(73)</sup> รายงานผลการศึกษาแบบสุ่มในผู้ป่วยที่ตัดเต้านม T3-4 N+ จำนวน 300 ราย แบ่งเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มแรก ได้รับรังสี 27 เกรย์ใน 5 ครั้ง 1 สัปดาห์ กลุ่มที่ 2 ได้รับรังสี 35 เกรย์ใน 10 ครั้ง 2 สัปดาห์ กลุ่มที่ 3 ได้รับรังสี 40 เกรย์ใน 15 ครั้ง 3 สัปดาห์ พบว่าอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ ผลข้างเคียงต่อปอด (radiation pneumonitis) และหัวใจ (LVEF ลดลงมากกว่าร้อยละ 10) ไม่แตกต่างกัน แต่พบผิวหนังอักเสบเกรด 3-4 ร้อยละ 37, 28 และ 14 ตามลำดับ ในขณะที่ lymphedema grades II-III พบร้อยละ 21, 22 และ 27 ตามลำดับ น่าจะอธิบายได้จากสัดส่วน



ผู้ป่วยเป็นกลุ่ม pN2-3 ค่อนข้างมาก

Eldeeb<sup>(74)</sup> รายงานผลการศึกษาไปข้างหน้าแบบไม่สุ่มในผู้ป่วยที่ตัดเต้านม 107 ราย แบ่งเป็น กลุ่มแรกได้รังสี 50 เกรย์ใน 25 ครั้ง กลุ่มที่ 2 ได้รังสี 45 เกรย์ ใน 17 ครั้ง และกลุ่มที่ 3 ได้รังสี 40 เกรย์ใน 15 ครั้ง พบว่าผลข้างเคียงระยะเฉียบพลันคือผิวหนังอักเสบเกรด 2-3 ในกลุ่มที่ได้ hypofractionation สูงกว่ากลุ่มที่ได้ conventional fractionation อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีผลข้างเคียงระยะยาวสูงขึ้นได้แก่ อาการปวด telangiectasia, fibrosis แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ พบภาวะแขนบวมเกรด 2-3 ร้อยละ 15-17 ในทั้ง 3 กลุ่ม

งานวิจัยย้อนหลังที่ใหญ่ที่สุด ทำในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชาวไทยที่ได้รับการผ่าตัดเต้านมทั้งเต้า 1,640 รายที่มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ซึ่งได้รับการฉายรังสี 2.65 เกรย์/ครั้ง รวมรังสี 42.4-53 เกรย์ เปรียบเทียบกับฉายรังสีดั้งเดิม 2 เกรย์/ครั้ง รวม 50-60 เกรย์ เมื่อติดตามการรักษา 71.8 เดือน พบว่า อัตราการควบคุมโรคที่ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 96 และ 94 ตามลำดับ (p=0.373) อัตราการเกิดผลข้างเคียงระยะยาวเกรด 2 ขึ้นไปที่ผิวหนังเท่ากับร้อยละ 4 และ 1 ตามลำดับ ที่ไขมันใต้ผิวหนังเท่ากับร้อยละ 7 และ 2 ตามลำดับ<sup>(75)</sup>

Wu<sup>(76)</sup> รายงานผลการศึกษาในผู้ป่วยที่ตัดเต้านม แบ่งเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มแรก 149 รายได้รังสี 50 เกรย์ใน 25 ครั้ง กลุ่มที่สอง 177 รายได้รับรังสี 45 เกรย์ใน 15 ครั้ง 5 สัปดาห์ กลุ่มที่สาม 41 รายได้รับรังสี 23 เกรย์ใน 4 ครั้ง ใน 17 วัน ถึงแม้ว่ารายงานนี้ไม่ได้กล่าวถึงผลข้างเคียงระยะเฉียบพลันแต่พบว่าอัตราการกำเริบเฉพาะที่ที่ 5 ปี (ร้อยละ 2.7, 2.8 และ 2.4) อัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคที่ 5 ปี (ร้อยละ 90.8, 86.5 และ 84.6) ไม่แตกต่างกันในทั้ง 3 กลุ่ม

Yadev<sup>(77)</sup> รายงานการศึกษาระยะที่ 2 ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเต้านมทั้งเต้า 40 ราย โดยใช้ปริมาณรังสี 34 เกรย์ใน 10 ครั้ง และผ่าตัดสงวนเต้านม 10 ราย โดยใช้ปริมาณรังสี 34 เกรย์ใน 10 ครั้งตามด้วย boost 10 เกรย์ใน 5 ครั้ง เมื่อติดตามผลการรักษาไป 39 เดือนมีอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปีที่ร้อยละ 96 ผิวหนังอักเสบเฉียบพลันเกรด 2 ขึ้นไปร้อยละ 34 และเมื่อพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดสงวนเต้านมจะมีผิวหนังอักเสบเกรด 2 ร้อยละ 20 แขนบวมเกรด 2 ร้อยละ 10

มี 1 รายงาน<sup>(78)</sup> ที่กล่าวถึงผลของการฉายรังสีบริเวณผนังทรวงอกในผู้ป่วยที่ทำ chest wall reconstruction ว่าเกิดผลข้างเคียงต่อ temporary expander จนต้องมีการผ่าตัดเอา prosthesis ออกหรือผ่าตัดซ่อมบริเวณ reconstruction ร้อยละ 32

สำหรับการศึกษาระยะที่ 3 ซึ่งกำลังติดตามผู้ป่วยคือการศึกษา RTCHARM (Alliance A221505, NCT03414970) เป็นการศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วยผ่าตัดเต้านมทั้งเต้าที่ทำ reconstruction วัตถุประสงค์หลักคือภาวะแทรกซ้อนจากการทำ reconstruction ภายใน 2 ปี เปรียบเทียบระหว่าง conventional fractionation (50 เกรย์ใน 25 ครั้ง) และ hypofractionation

(42.56 เกรย์ใน 16 ครั้ง) โดยกำหนด dose volume constraint ตามตารางที่ 13 และรายงาน NCT03422003 ซึ่งมีการฉายรังสีบริเวณผนังทรวงอก และ/หรือต่อมน้ำเหลือง internal mammary ร่วมกับต่อมน้ำเหลืองเหนือไหปลาร้า และ/หรือบริเวณรักแร้ โดยเปรียบเทียบระหว่าง conventional fractionation (50 เกรย์ใน 25 ครั้ง) และ hypofractionation (42.56 เกรย์ที่ผนังทรวงอก และ 39.9 เกรย์ที่ต่อมน้ำเหลือง ใน 16 ครั้ง) โดยศึกษาคุณภาพชีวิตเป็นวัตถุประสงค์หลัก

ตารางที่ 11. แสดงงานวิจัยเปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีบริเวณผนังทรวงอกด้วย conventional fractionation และ hypofractionation

	Wang <sup>(72)</sup>	Shahid <sup>(73)</sup>	Eideeb <sup>(74)</sup>	มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ <sup>(75)</sup>
	Prospective randomized, non inferiority	Prospective randomized	Prospective non randomized	Retrospective
จำนวนผู้ป่วย	409 401	100 100	41 36 30	660 980
Median follow-up	58.5 เดือน	ไม่ได้กล่าวถึง	23 เดือน	71.8 เดือน
อายุ (ค่าเฉลี่ย, มัธยฐาน ปี)	49	ไม่ได้กล่าวถึง	52 54 51	57 51
WBI (เกรย์ x ครั้ง = ปริมาณรังสีรวม)	2 x 25 = 50 2.9 x 15 = 43.5	5.4 x 5 = 27 3.5 x 10 = 35	2 x 25 = 50 2.65 x 17 = 45	2 x 25-30 = 50-60 2.65 x 16-20 = 42.4-53
% LN+	N/A	ประมาณ 90	83 86 87	97 91
SPC field	ໃຫ້	ໃຫ້	70.70% 75% 66.70%	97% 98%
เทคนิค	6-9 MeV electron to chest wall, 2D, 3D or IMRT to SPC	2D tangential, cobalt	3D tangential, cobalt or Linac	2D tangential,
Bolus	40% of treatment fraction	ไม่ได้กล่าวถึง	ไม่ได้กล่าวถึง	50 % of treatment fraction
WBI (เกรย์ x ครั้ง = ปริมาณรังสีรวม)	2 x 25 = 50 2.9 x 15 = 43.5	5.4 x 5 = 27 3.5 x 10 = 35	2 x 25 = 50 2.65 x 17 = 45	2 x 25-30 = 50-60 2.65 x 16-20 = 42.4-53
Gr2-3 acute dermatitis (%)	Grade3 8	Grades2-4 67	Grades2-4 38	
Late Pain (%)			Grades2-3 12	Grades2-3 33

	Wang <sup>(2)</sup>		Shahid <sup>(3)</sup>		Eldeeb <sup>(4)</sup>			มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ <sup>(5)</sup>	
	Grades3 0	Grades3 <1			Grades2 17	Grades2 14	Grades2 20	Grades2-3 2	Grades2-3 4
Late skin toxicity (%)					Grades2-3 10	Grades2-3 22	Grades2-3 23		
Late telangiectasia (%)					Grades2-3 17	Grades2-3 33	Grades2-3 37	Grades2 2	Grades10
Late fibrosis ที่ตำแหน่ง (%)					Grades2-3 15	Grades2-3 17	Grades2-3 17	Grades2 1	Grades2 1
arm edema (%)	Grades3 1	Grades3 1	Grades2-3 21	Grades2-3 22	Grades2-3 27				
Local control (%)			89*	88*	92.7*	97.2*	93.3*		
Locoregional control (%)	5 ปี 91.9	5 ปี 91.7						5 ปี 94	5 ปี 96
Disease free survival (%)	5 ปี 70	5 ปี 74	5 ปี 71	5 ปี 72	5 ปี 71			5 ปี 72	5 ปี 70
Distant metastatic free (%)			74*	76*	72*				
Overall survival (%)	5 ปี 86	5 ปี 84	5 ปี 87	5 ปี 83	90.2*	94.4*	90*	5 ปี 74	5 ปี 73

\*crude rate

ตารางที่ 12. แสดงงานวิจัยการฉายรังสีบริเวณหนังทรวงอกด้วย hypofractionation

	Yadav <sup>(7)</sup>	Khan <sup>(8)</sup>	Ko <sup>(9)</sup>
	Phase II	Phase II	Retrospective
จำนวนผู้ป่วย	50	67	133
Median follow-up	39 เดือน	32 เดือน	5.03 ปี
อายุ (ค่าเฉลี่ย, มัธยฐาน ปี)	51	54	
WBI (เกรย์ x ครั้ง = ปริมาณรังสีรวม)	3,4 x 10 = 34	3.33 x 11 = 36.63	2.5 x 16 = 40
Tumor bed (เกรย์ x ครั้ง = ปริมาณรังสีรวม)	2 x 5 = 10 in BCS	Optional electron scar boost 3.33 x 4 = 13.32	
% MRM	80	100, 61% chest wall reconstruction	100
% LN+	44	50	84.2
SPC field	ໃຫ້ໃນ LN+ve	ໃຫ້	ໃຫ້ໃນ LN >4, 61.7%
เทคนิค	2D, cobalt or Linac	3D tangential, block heart	3D tangential 6, 10 MV
Bolus	Alternate day in MRM	อนุญาตให้ใช้	daily
Gr2-3 acute dermatitis (%)	34	24	10.7
Gr 2-3 acute pain (%)			4.4
Acute edema (%)	Grades2 10		
Late skin toxicity (%)	Grades2 10		

	Yadav <sup>(77)</sup>	Khan <sup>(78)</sup>	Ko <sup>(79)</sup>
Late fibrosis ที่ตีตามง (%)		1.4	
arm edema (%)	Grades2 10		
Reconstruction complication (%)		Grades3 8, Grades4 24	
Good+excellent cosmesis (%)	80		
Local control (%)	100*	3 ปี 89.2	5 ปี 97.6
Locoregional control (%)	3 ปี 94		
Disease free survival (%)	3 ปี 94		
Distant metastatic free (%)		3 ปี 90.3	
Overall survival (%)	3 ปี 96	3 ปี 92	5 ปี 74.7

\*crude rate

ตารางที่ 13. Dose volume constraint ตามงานวิจัย RTCHARM

PTV	42.56Gy/16Fx Dmax <115% V107% <10 cc
ipsilateral lung	V18Gy < 35% (<40% acceptable)
Heart	Mean < 3 Gy (<5Gy acceptable) V22.5Gy <10% (left-sided) V22.5Gy <2% (right-sided)

### การฉายรังสีบางส่วนของเต้านม (partial breast irradiation, PBI)

แม้ว่าการฉายรังสีทั้งเต้านมจะเป็นการรักษาเสริมมาตรฐานและใช้เวลาในการฉายรังสีตั้งแต่ 3-6 สัปดาห์ดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น การฉายรังสีบางส่วนของเต้านมคือการลดปริมาณของบริเวณที่ฉายรังสีเหลือเพียงตำแหน่งของ tumor bed และขอบเขตโดยรอบ โดยหลักการของ PBI มาจากข้อสังเกตที่ว่า การกำเริบของมะเร็งหลังผ่าตัดสงวนเต้านมมักจะเกิดขึ้นบริเวณ tumor bed นอกจากนี้ยังมีเป้าหมายเพื่อลดระยะเวลาการฉายรังสีรวม หากเลือกกลุ่มผู้ป่วยที่เหมาะสม น่าจะทำให้อัตราการกำเริบไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีเสริมทั้งเต้านม และอาจทำให้ผลข้างเคียงระยะยาวลดลงด้วย

การฉายรังสีบางส่วนของเต้านมมีการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของการกำเริบเฉพาะที่ต่ำ ได้แก่ผู้ป่วยอายุมาก ก่อนมะเร็งขนาดเล็ก เป็นมะเร็งระยะต้นเป็นต้น โดยเริ่มจากรายงานการใช้ mammosite ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2002<sup>(80-83)</sup> และการฝังแร่ระยะใกล้<sup>(84-88)</sup> จากนั้นจึงเริ่มมีการฉายรังสีจากภายนอกและการฉายรังสีในห้องผ่าตัด<sup>(89, 90)</sup> ในที่นี้จะขอกล่าวเฉพาะการฉายรังสีจากภายนอกเท่านั้น

### PBI ด้วยการฉายรังสีจากภายนอก (ตารางที่ 14)

#### Accelerated partial breast irradiation (APBI) โดยลดระยะเวลาการฉายรังสีเหลือ 3 สัปดาห์

UK IMPORT LOW<sup>(90)</sup> เป็นการศึกษาระยะ 3 เพื่อเปรียบเทียบการฉายรังสีจากภายนอก 2 opposing tangential forward IMRT ทั้งเต้านมด้วย 3 เทคนิค ได้แก่กลุ่มที่ 1 ฉายรังสีทั้งเต้านม 40 เกรย์ ใน 15 ครั้ง 3 สัปดาห์ กลุ่มที่ 2 ฉายรังสีทั้งเต้านม 36 เกรย์ และ tumor bed 40 เกรย์ ใน 15 ครั้ง 3 สัปดาห์ และกลุ่มที่ 3 APBI 40 เกรย์ ใน 15 ครั้ง 3 สัปดาห์ (ใช้ 2 opposing tangential field เท่านั้น) แพทย์รังสีรักษากำหนด tumor bed จาก surgical clip หรือภาพ CT

simulation โดยขยายขอบเขตออกไป 15 มม. เป็น CTV-tumor bed และขยายอีก 10 มม. เป็น PTV-tumor bed การศึกษานี้มีผู้ป่วยทั้งสิ้น 2,018 ราย โดยคัดเลือกผู้ป่วยที่มีก้อนขนาดเล็กกว่า 3 ซม. อายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป และผู้ป่วยเพียงร้อยละ 3 เท่านั้นเป็นระยะ pN1 และร้อยละ 95 มี estrogen receptor positive เมื่อติดตามการรักษา 72 เดือน พบว่าอัตราการกำเริบเฉพาะที่ที่ 5 ปีเท่ากับร้อยละ 1.1, 0.2 และ 0.5 ตามลำดับ ในขณะที่ผลข้างเคียงระยะยาวที่พบได้บ่อยคือเต้านมเล็กลง และติ่งบริเวณ tumor bed แต่การเกิดเต้านมบวมพบได้น้อยกว่ามาก ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า PBI ไม่ได้แย่ไปกว่าการฉายรังสีทั้งเต้านม การศึกษานี้ตัวแปรต้นคือ ปริมาตรเต้านมที่ฉายรังสี โดยไม่มีปัจจัยเรื่อง dose-time effect เนื่องจากใช้เวลากายรังสีเท่ากันคือ 3 สัปดาห์

### APBI และลดระยะเวลาการฉายรังสีเหลือน้อยกว่า 2 สัปดาห์

รายงานแรกที่จะกล่าวถึงคือการใช้การฉายรังสีจากภายนอกในการทำ APBI ซึ่งน่าสนใจเนื่องจาก non-invasive และใช้เครื่องมือเหมือนการฉายรังสีทั้งเต้านมปกติ RAPID trial<sup>(91, 92)</sup> เป็นการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีจากภายนอก กลุ่มแรกได้รับ whole breast hypofractionation (42.5 เกรย์ใน 16 ครั้ง 3 สัปดาห์) หรือ conventional whole breast 50 เกรย์ใน 25 ครั้ง 5 สัปดาห์ (ผู้ป่วยกลุ่มแรกนี้ได้ conventional fractionation ร้อยละ 18) และกลุ่มที่สอง APBI ฉายรังสี 38.5 เกรย์ใน 10 ครั้ง 5-8 วัน (ฉายวันละ 2 ครั้ง ห่างกัน 6 ซม. โดยใช้ 3-5 non coplanar photon beams) มีผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัย 2,135 ราย เมื่อติดตามผลการรักษานาน 8.6 ปี พบว่าอัตราการเกิดการกำเริบที่เต้านมข้างเดียวกันเท่ากับร้อยละ 3 และ 2.8 ในกลุ่ม APBI และ WBRT ตามลำดับ ผลข้างเคียงจากการฉายรังสีเฉียบพลันเกรด  $\geq 2$  ในกลุ่ม APBI พบน้อยกว่า WBRT (ร้อยละ 28 เทียบกับร้อยละ 45  $p < 0.0001$ ) ผลข้างเคียงระยะยาวเกรด  $\geq 2$  ในกลุ่ม APBI พบมากกว่า WBRT (ร้อยละ 32 เทียบกับร้อยละ 13) ความสวยงามระดับปานกลางถึงแย่ใน ผู้ป่วยกลุ่ม APBI พบน้อยกว่ากลุ่ม WBRT

การศึกษาจากอิตาลี<sup>(93)</sup> ให้ APBI ด้วยเทคนิค IMRT ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้น (T < 2.5 ซม.) ที่อายุมากกว่า 40 ปี ผู้ป่วยกลุ่มแรกได้รับ whole breast RT 50 เกรย์ใน 25 ครั้ง (tangential field) ต่อด้วย boost 10 เกรย์ใน 5 ครั้งเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ 2 ได้ PBI ด้วย IMRT 30 เกรย์ ใน 5 ครั้ง 2 สัปดาห์ โดยใช้ลำรังสี 4-5 coplanar fields มีผู้ป่วยเข้าร่วม 520 ราย เมื่อติดตามผลการรักษา 5 ปี พบอัตราการเกิดการกำเริบเฉพาะที่ร้อยละ 1.5 ในทั้งสองกลุ่ม อัตรารอดชีวิตที่ 5 ปีเท่ากับร้อยละ 96.6 ในกลุ่มที่ฉายรังสีทั้งเต้านม และเท่ากับร้อยละ 99.4 ในกลุ่ม APBI ผลข้างเคียงระยะสั้นที่พบบ่อยคือผิวหนังเป็นผื่นแดง (พบได้ร้อยละ 66.5 ในกลุ่มฉายรังสี



ทั้งเต้านม และร้อยละ 19.9 ในกลุ่ม APBI) ผลข้างเคียงระยะยาวที่พบบ่อยคือ skin fibrosis (พบได้ร้อยละ 11.2 ในกลุ่มฉายรังสีทั้งเต้านม และร้อยละ 4.5 ในกลุ่ม APBI) เมื่อประเมินคุณภาพชีวิตที่ 2 ปีพบว่ากลุ่มที่ได้ APBI มีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่ากลุ่ม WBRT<sup>(94)</sup> ความสวยงามของเต้านมที่ฉายรังสีตัดเทียบกันระหว่างการฉายรังสีทั้งเต้านมและ APBI ซึ่งต่างจากการศึกษา RAPID ที่พบว่ากลุ่ม APBI (3DCRT) มีความสวยงามแยกว่ากลุ่มฉายรังสีทั้งเต้านม ทั้งนี้อาจเป็นเพราะ conformality ของ APBI ด้วย 3DCRT แยกว่า IMRT หรือเกิดจากการฉายรังสีวันละ 2 ครั้ง หรือเกิดจากเกณฑ์การประเมินความสวยงามที่แตกต่างกันระหว่าง RAPID และการศึกษาจากอิตาลีนี้ก็เป็นได้

การศึกษาเปรียบเทียบที่น่าสนใจขนาดใหญ่ RTOG 0413<sup>(95, 96)</sup> ซึ่งมีผู้ป่วยเข้าร่วม 4,216 ราย ที่เป็นมะเร็งระยะที่ 0-II มีขนาดก้อนเล็กกว่า 3 ซม.และขอบเขตการผ่าตัดเพียงพอ เปรียบเทียบระหว่าง whole breast irradiation 50 เกรย์ 25 ครั้ง กับ APBI (ด้วย multi catheter brachytherapy, mammosite 34 เกรย์ ใน 10 ครั้ง หรือ conformal RT 38.5 เกรย์ ใน 10 ครั้ง ทั้งหมดฉายเข้า-เย็น) เบื้องต้นพบว่าผลข้างเคียงเกรด 3 น้อยกว่าร้อยละ 3 เมื่อติดตามการรักษาไป 10.2 ปี พบผลข้างเคียงเกรด 3 เท่ากับร้อยละ 7 และ 10 ในกลุ่มฉายรังสีทั้งเต้านม และ APBI ตามลำดับ แต่พบว่าอัตราการกำเริบเต้านมข้างเดียวกันที่ 10 ปี เท่ากับร้อยละ 3.9 และ 4.6 ในทางสถิติพบว่า APBI มีอัตราการกำเริบสูงกว่า WBRT แม้ว่าจะพบ absolute difference เพียงแค่ร้อยละ 0.7 (HR 1.29 (90% CI 0.99–1.69) ซึ่งไม่เข้าเกณฑ์ว่า APBI ดีเทียบเท่ากับ WBRT)

ในขณะที่ RTOG 0319<sup>(97)</sup> เป็นการศึกษาระยะที่ 1-2 ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้น 52 รายที่ได้รับ APBI ฉายรังสี 38.5 เกรย์ใน 10 ครั้ง 5-8 วัน (ฉายวันละ 2 ครั้ง ห่างกัน 6 ซม. โดยใช้ 3-5 non coplanar photon beams) เริ่มทำการศึกษาก่อน RAPID trial ได้รายงานอัตราการกำเริบเฉพาะที่เท่ากับร้อยละ 5.8 และ 7.7 ที่ 5 และ 7 ปีตามลำดับ อัตราการเกิดการกำเริบที่ต่อมน้ำเหลืองข้างเดียวกันร้อยละ 5.8 อัตราการเกิด locoregional failure เท่ากับร้อยละ 9.6 และ 11.5 ที่ 5 และ 7 ปีตามลำดับ อัตราการรอดชีวิตที่ 7 ปีเท่ากับร้อยละ 78.8 พบอัตราการเกิดผลข้างเคียงเกรด 3 ในผู้ป่วยเพียง 4 ราย (ร้อยละ 7.7)

ASTRO guideline ปี 2017<sup>(98)</sup> แนะนำว่า APBI เหมาะสมในผู้ป่วยดังต่อไปนี้ อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 50 ปี ขอบเขตการผ่าตัดอย่างน้อย 2 มม. ระยะ Tis หรือ T1 โดยกลุ่ม DCIS ควรเป็นผู้ป่วยที่มีเกณฑ์ดังต่อไปนี้ครบทุกข้อ ได้แก่ ก. Screen-detected ข. เกรด 1-2 ค. ขนาดน้อยกว่า/เท่ากับ 2.5 ซม. และ ง. ขอบเขตการผ่าตัดอย่างน้อย 3 มม. ในขณะที่ ESTRO<sup>(99)</sup> ให้คำแนะนำคล้ายกัน

ตารางที่ 14. การฉายรังสีเพียงบางส่วนของเต้านม

งานวิจัย	UK IMPORT LOW <sup>(90)</sup>	RAPID trial <sup>(91, 92)</sup>	หัตถ์ <sup>(93)</sup>	RTOG 0413 <sup>(95, 96)</sup>
จำนวนผู้ป่วย (คน)	2018	2135	520	4216
Research design	Prospective, phase III, non-inferiority	Prospective, phase III, non-inferiority	Prospective, phase III, non-inferiority	Prospective, Phase III, equivalence
ปีที่วิจัย	2007-2010	2006-2011	2005-2013	2005-2013
primary outcome	ipsilateral local relapse	ipsilateral breast tumor recurrence	ipsilateral local relapse	ipsilateral breast tumor recurrence
Median follow-up time	72.2 เดือน	8.6 ปี	5 ปี	10.2 ปี
กลุ่มผู้ป่วย	อายุ ≥ 50 ปี ผ่าตัดเต้านม, unifocal, T ≤ 3 ซม. pN0-1, margin ≥ 2 มม.	อายุ ≥ 40 ปี ผ่าตัดเต้านม, DCIS หรือ IDC, T ≤ 3 ซม. pN0, margin ≥ 2 มม.	อายุ ≥ 40 ปี ผ่าตัดเต้านม, DCIS หรือ IDC, T ≤ 2.5 ซม. pN0, margin ≥ 5 มม.	อายุ ≥ 18 ปี ผ่าตัดเต้านม ระยะ 0-II T ≤ 3 ซม., margin free, pN0-1
Fractionation	WBRT40 Gy/15Fx/3wks	WBRT36/ TBRT 40Gy 15Fx/3wk	WBRT50 Gy/25Fx/5wks ตามด้วย tumor bed boost 10 Gy/5Fx	WBRT 50Gy/25Fx/ 5wks
n	674	673	260	2109
Sequential tumor bed boost (%)		21	100	80
ขนาดก้อนมะเร็งเฉลี่ย (ซม.)	1.2	1.1		
				2107
				2109
				APBI 34-38.5 Gy/10Fx (bid) using brachytherapy, 3DCRT

งานวิจัย	UK IMPORT LOW <sup>(90)</sup>			RAPID trial <sup>(91, 92)</sup>		อิติล <sup>(93)</sup>		RTOG 0413 <sup>(95, 96)</sup>	
T < 1.5 ซม. (%)				62	62	< 2 ซม. = 94.2	< 2 ซม. = 94.6	< 2 ซม. = 82	< 2 ซม. = 84
pN+ (%)	4	3	2	1	<1	12.7	7.3	10	10
grade I-II (%)	90	89	91	82	84	87.3	90	63	65
Fractionation	WBRT40 Gy/15Fx/ 3wks	WBRT36/ TBRT 40Gy 15Fx/3wk	APBI 40Gy 15Fx/3wk	WBRT42.5 Gy/16Fx/3wks หรือ 50Gy/25Fx/ 5wks	APBI 38.5Gy/10Fx (bid)/5-8days	WBRT50 Gy/25Fx/5wks ตามด้วย tumor bed boost 10 Gy/5Fx	APBI 30Gy/5Fx/ 2weeks	WBRT 50Gy/25Fx/ 5wks	APBI 34-38.5 Gy/10Fx (bid) using brachytherapy, 3DCRT
อายุเฉลี่ย (ปี)	62	63	62	61	61				
อายุมากกว่า 50 ปี (%)				88	88	82.7	84.2	62	62
Estrogen receptor + (%)	95	95	95	89	91	95.8	95.4	81	81
Local recurrence (%)	5 ปี 1.1	5 ปี 0.2	5 ปี 0.5	8 ปี 2.8	8 ปี 3	5 ปี 1.5	5 ปี 1.4	10 ปี 3.9	10 ปี 4.6
Locoregional recurrence(%)	5 ปี 1.1	5 ปี 0.2	5 ปี 0.8	2.8	3.9	5 ปี 1.9	5 ปี 1.5		
Distant relapse (%)	5 ปี 1.4	5 ปี 1.5	5 ปี 1.6	1.7	1.9	5 ปี 1.8	5 ปี 1.5	10 ปี 2.9	10 ปี 3.3
Any relapse (%)	5 ปี 3.7	5 ปี 3.4	5 ปี 4.0					10 ปี 6.6	10 ปี 8.2

งานวิจัย	UK IMPORT LOW <sup>(90)</sup>			RAPID trial <sup>(91, 92)</sup>		อิติวิไล <sup>(93)</sup>		RTOG 0413 <sup>(95, 96)</sup>	
	5 ปี 95	5 ปี 95.9	5 ปี 96.3			5 ปี 96.6	5 ปี 99.4	10 ปี 91.3	10 ปี 90.6
OS (%)		2	2			5 ปี 3.2	5 ปี 1.6	3.4	3
contralateral breast cancer(%)	1	<1	<1	0.84	0.57				
cardiac death (%)	1.6	3	0.6	3.7	9.2	0.8	0		
Late skin gr.2+/ telangiectasia (%)	18.4	13.6	13.9						
Breast shrinkage (%)	4	3.2	1.7						
Breast edema (%)	12.7	8.4	10.8	Grades3 <0.5	Grades3 2.9				
Tumor bed induration (%)				7 ปี 85	7 ปี 69	99.2	100		
Good+excellent cosmesis (%)									

## การรักษามะเร็งเต้านมด้วยการฉายรังสีโปรตอน

ในประเทศไทยกำลังจะมีการใช้รังสีโปรตอน โดยขณะนี้มีการติดตั้งเครื่องฉายรังสีโปรตอนแห่งแรกในประเทศไทย ด้วยงบประมาณกว่า 1,200 ล้านบาท ที่ศูนย์โปรตอนสมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ ซึ่งจะแล้วเสร็จและเปิดให้บริการประมาณปลายปี พ.ศ. 2564 ในขณะนี้พบว่าทั่วโลกมีเครื่องฉายรังสีโปรตอนเพียง 97 เครื่องทั่วโลก (นับถึง เม.ย. 2564) โดยประเทศที่มีเครื่องฉายรังสีโปรตอนมากที่สุดคือ สหรัฐอเมริกา ญี่ปุ่น และเยอรมัน<sup>(31)</sup> [<https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation>]

บทบาทของรังสีโปรตอนในการรักษามะเร็งมีมากขึ้นเรื่อย ๆ ในมะเร็งหลายชนิด โดยโปรตอนเป็นรังสีชนิดอนุภาค มีจุดเด่นคือเมื่อผ่านตัวกลางจะมีการดูดกลืนปริมาณรังสีน้อยมาก ทำให้ตัวกลางหรือเนื้อเยื่อที่เป็นทางผ่านของลำรังสีได้รับปริมาณรังสีน้อยกว่าโฟตอน (การฉายรังสีด้วยเอกซเรย์พลังงานสูงที่มีการใช้อย่างแพร่หลายในปัจจุบัน) จนกระทั่งถึงปลายพิสัยที่อนุภาคโปรตอนหยุดเคลื่อนที่ในเนื้อเยื่อจะเป็นตำแหน่งที่เนื้อเยื่อได้รับปริมาณรังสีสูงสุด เรียกว่า Bragg's peak หลังจากนั้นปริมาณรังสีจะลดลงอย่างรวดเร็วบริเวณเนื้อเยื่อที่อยู่หลังก้อนมะเร็ง

ใน 2 ทศวรรษที่ผ่านมาการฉายรังสีโปรตอนส่วนใหญ่ใช้เทคนิค passively scattered proton therapy (PSPT) ซึ่งเปรียบเสมือนการฉายรังสี 3 มิติของโฟตอน โดยแพทย์และนักฟิสิกส์การแพทย์สามารถกำหนดให้จุดปลายพิสัยตรงกับตำแหน่งของก้อนมะเร็ง เรียกว่า Spread out of Bragg's peak (SOBP) รังสีโปรตอนทำให้ก้อนมะเร็งได้รับปริมาณรังสีสูงสุดในขณะที่เนื้อเยื่อโดยรอบได้ปริมาณรังสีต่ำกว่ามาก ต่อมาจึงมีการพัฒนาเทคนิคการฉายรังสีโปรตอนปรับความเข้ม [intensity modulated proton therapy (IMPT)] เพื่อทำให้ปริมาณรังสีเข้ารูป (conformality) กับก้อนมะเร็งมากกว่าเทคนิค PSPT โดยใช้เทคนิค spot-scanning proton therapy (SSPT) หรืออีกชื่อหนึ่งว่า pencil beam scanning proton therapy (PBSPT) ประโยชน์อีกข้อหนึ่งของโปรตอนคือมีค่า RBE (relative biologic effectiveness) เป็น 1.1 เท่าของโฟตอน<sup>(100)</sup>

การรักษามะเร็งเต้านมด้วยรังสีโปรตอนเริ่มมีรายงานในการฉายรังสีทั้งเต้านม และ/หรือต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียง การฉายรังสีเพื่อ boost ตำแหน่งของก้อนมะเร็ง การฉายรังสีบางส่วนของเต้านมแบบเร่งให้จบเร็ว (accelerated partial breast irradiation, APBI) และการฉายรังสีบริเวณผนังทรวงอกในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดเต้านมทั้งเต้า โดยมีจุดประสงค์ในการลดปริมาณรังสีต่อหัวใจเพื่อช่วยลดอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อหัวใจจากการฉายรังสี ลดปริมาณรังสีต่อปอด นอกจากนี้ยังช่วยลด integral dose ต่อร่างกายเนื่องจากรังสีโปรตอนมีทิศทางลำรังสีน้อยกว่าการฉายรังสีปรับความเข้ม (IMRT) ด้วยโฟตอน

## ข้อมูลทางรังสีคณิตเกี่ยวกับการใช้รังสีโปรตอนในการรักษา มะเร็งเต้านม (dosimetric study of proton therapy in breast cancer patients) (ตารางที่ 15)

การฉายรังสีด้วยโฟตอนบริเวณเต้านมมักจะมีปริมาณรังสีกระทบต่อหัวใจและปอด ข้อมูลใน รพ.จุฬาลงกรณ์พบว่าเมื่อฉายรังสีบริเวณเต้านมทั้งเต้าจะมีปริมาณรังสีเฉลี่ยต่อหัวใจ 5.3 เกรย์ และเพิ่มเป็น 10.5 เกรย์เมื่อมีการฉายรังสีบริเวณต่อมน้ำเหลือง internal mammary (IMN) ร่วมด้วย วิธีการหนึ่งที่จะช่วยลดปริมาณรังสีต่อหัวใจคือการฉายรังสีด้วยเทคนิคคลื่นหายใจในขณะหายใจเข้าสุด ซึ่งสามารถช่วยลดปริมาณรังสีเฉลี่ยต่อหัวใจเหลือ 2.9 เกรย์ (เมื่อฉายรังสีเต้านมอย่างเดียว) และ เหลือ 8.5 เกรย์เมื่อฉายรังสีต่อมน้ำเหลือง IMN ร่วมด้วย ในขณะที่ปริมาณของปอดข้างเดียวกันที่ได้รับรังสีมากกว่า 20 เกรย์ (ipsilateral V<sub>20Gy</sub>) เมื่อฉายรังสีทั้งเต้านมอยู่ที่ร้อยละ 22 และเมื่อฉายรังสีต่อมน้ำเหลือง internal mammary ร่วมด้วยอยู่ที่ร้อยละ 31 ถึงแม้ว่าจะฉายรังสีด้วยเทคนิคฉายรังสีแบบคลื่นหายใจเข้าสุดพบว่าสามารถลด V20Gy ได้เพียงเล็กน้อยเหลือร้อยละ 20 และร้อยละ 29 ตามลำดับซึ่งไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Ares รวบรวมสถิติทางรังสีคณิตจากหลายงานวิจัยโดยการฉายรังสีปรับความเข้มในผู้ป่วย มะเร็งเต้านมข้างซ้ายที่มีการฉายรังสีต่อมน้ำเหลือง IMN ร่วมด้วย โดยใช้ลำรังสีหลายทิศทางซึ่งตกกระทบต่อปอดและหัวใจ พบว่าค่าเฉลี่ยปริมาณรังสีต่อปอดข้างเดียวกันอยู่ระหว่าง 9.5-18 เกรย์ และ ipsilateral V20Gy อยู่ระหว่างร้อยละ 15-25 ในขณะที่ปริมาณรังสีต่อหัวใจเฉลี่ยอยู่ที่ 7.4-16 เกรย์<sup>(101)</sup> สิ่งที่วิตกกังวลก็คือปริมาณรังสีต่ำต่ออวัยวะข้างเคียงอาจก่อให้เกิดผลข้างเคียงระยะยาวและการเป็นมะเร็งแห่งที่สอง<sup>(102)</sup> ภาวะปอดอักเสบจากการฉายรังสีมักเกิดหลังจากฉายรังสีเสร็จแล้ว มีอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 1-5 โดยปกติการฉายรังสีด้วยโฟตอนจะทำให้ปอดได้รับปริมาณรังสี 20 เกรย์ประมาณร้อยละ 20-40 (lung V20Gy=ร้อยละ 20-40) การฉายรังสีโปรตอนสามารถลดปริมาณรังสีต่ำต่อเนื้อปอดได้

งานวิจัยทางรังสีคณิตชี้ให้เห็นถึงประโยชน์ของโปรตอนในด้านความสม่ำเสมอของการกระจายปริมาณรังสีต่อ PTV<sup>(101, 103)</sup> ในการลดค่าเฉลี่ยปริมาณรังสีต่อหัวใจเหลือเพียง 0-1 เกรย์<sup>(104-108)</sup> และลดปริมาณรังสีต่อปอด<sup>(103)</sup> ตลอดจนเต้านมข้างตรงข้าม<sup>(109)</sup> ทั้งในผู้ป่วยที่ผ่าตัดสงวนเต้านม ผ่าตัดเต้านมทั้งเต้า และในรายที่ได้รับการเสริมเต้านมหลังผ่าตัดเต้านมทั้งเต้า (implant reconstructed breast)<sup>(103)</sup> การลดปริมาณรังสีดังกล่าวจะเป็นประโยชน์อย่างยิ่งในกรณีที่ต้องฉายรังสีบริเวณต่อมน้ำเหลืองข้างเคียงเต้านม (regional nodal irradiation, RNI)

Lin<sup>(110)</sup> ทำการศึกษาทางรังสีคณิตในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมข้างซ้าย 10 ราย โดยฉายรังสีเฉพาะเต้านม ไม่รวมต่อมน้ำเหลือง เปรียบเทียบโปรตอนและการฉายรังสีปรับความเข้มโฟตอน โดยฉายรังสีในขณะหายใจเข้าสุด พบว่าสามารถลดปริมาณรังสีเฉลี่ยต่อหัวใจจาก 1.6 เกรย์เหลือ 0.01 เกรย์ และยังสามารถลดปริมาณรังสีต่อเส้นเลือด left anterior descending artery ได้ตลอด

ทั้งเส้นด้วย

MacDonald<sup>(111)</sup> รายงานการศึกษาทางรังสีคณิตเปรียบเทียบการฉายรังสีโปรตอนด้วยเทคนิค PSPT ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมข้างซ้ายที่ได้รับการตัดเต้านมแล้ว โดยกำหนดบริเวณการฉายรังสีที่ผนังทรวงอก ต่อมน้ำเหลืองเหนือไหปลาร้าและ IMN ด้วยปริมาณรังสี 50.4 เกรย์ พบว่า การฉายรังสีโปรตอนสามารถให้ความสม่ำเสมอของการกระจายปริมาณรังสี (dose homogeneity) และลดปริมาณรังสีสูงสุดที่ PTV ดีกว่าการฉายรังสีโฟตอนด้วยเทคนิค partially wide tangential field และเทคนิค mixed photon/electron โดยโปรตอนให้ปริมาณรังสีต่อหัวใจและปอดข้างเดียวกับมะเร็งน้อยกว่าการฉายรังสีโฟตอน ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Jimenez<sup>(103)</sup> จากสถาบันเดียวกันพัฒนามาใช้ IMPT ในการฉายรังสีผู้ป่วยตัดเต้านมที่ได้รับการผ่าตัดเสริมเต้านมดีกว่าการฉายรังสีโฟตอนเทคนิค wide tangent 3D ในขณะที่ Ares<sup>(101)</sup> พบว่าการใช้ IMPT สามารถลดปริมาณรังสีต่อปอดและหัวใจดีกว่าการฉายรังสีปรับความเข้มทั้งในผู้ป่วยที่ผ่าตัดเต้านมทั้งเต้านมและสงวนเต้านม โดยสามารถลดปริมาณรังสีต่อปอด (ipsilateral lung V5) และปริมาณรังสีต่อหัวใจได้อย่างมาก นอกจากนี้ยังลดปริมาณรังสีต่อปอดและเต้านมข้างตรงข้ามจนเกือบไม่มีรังสีตกกระทบด้วย ผู้ป่วยที่ได้รับประโยชน์มากที่สุดคือผู้ป่วยที่ฉายรังสีบริเวณต่อมน้ำเหลืองเหนือไหปลาร้าและ IMN พร้อมกับเต้านมหรือผนังทรวงอก

สำหรับความวิตกกังวลเกี่ยวกับการฉายรังสีโปรตอนเทคนิค IMPT เกี่ยวกับการหายใจเข้าออกขณะฉายรังสี และ range uncertainty ซึ่งโดยปกติยอมรับกันที่  $\pm$ ร้อยละ 3 Ares<sup>(101)</sup> พบว่ามีผลกระทบต่อการกระจายปริมาณรังสีน้อยมาก (<ร้อยละ 1) เมื่อลำรังสีตั้งฉากกับเต้านม

ในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีเพียงบางส่วนของเต้านม (accelerated partial breast proton therapy, APBPT) ก็ยังพบว่าโปรตอนสามารถลดปริมาณรังสีสะสมบริเวณเนื้อเยื่อเต้านมปกติข้างเดียวกันปอด และหัวใจเมื่อเทียบกับโฟตอน และยังพบว่าการใช้ลำรังสีตั้งฉากกับผิวหนังดีกว่าการฉายรังสีโปรตอนแบบ tangential เนื่องจากผลกระทบจากการหายใจมีน้อยกว่า<sup>(112)</sup> APBPT ยังมีข้อดีกว่าการใช้ interstitial needle-based brachytherapy และ balloon brachytherapy กล่าวคือ ผู้ป่วยไม่ต้องเจ็บตัว และยังมีควมสม่ำเสมอของปริมาณรังสี (dose homogeneity) สูงกว่าการใส่แร่ การเลือกผู้ป่วยมาทำ APBPT แทนที่จะใช้โฟตอน มักจะเลือกผู้ป่วยในรายที่การใช้โฟตอนทำให้มีรังสีตกกระทบต่อหัวใจมาก เช่นมะเร็งเต้านมด้านซ้ายหรือผู้ป่วยที่มี tumor bed cavity ใหญ่เมื่อเทียบกับขนาดเต้านม เนื่องจากกรณีดังกล่าวการใช้โฟตอนหลายลำรังสีอาจไม่สามารถลดปริมาณรังสีต่อ non target breast tissue ได้ดีเท่ากับการใช้โปรตอน<sup>(113)</sup>

**ตารางที่ 15.** แสดงงานวิจัยทางรังสีชนิดเต็มเปรี๊ยเปรียบเทียบระหว่างการรักษาด้วยรังสีโฟตอนและโปรตอน

	Lin <sup>(110)</sup>		MacDonald <sup>(111)</sup>		Jimenez <sup>(109)</sup>		Ares <sup>(101)</sup>	
	IMRT	PBSPT	PWTF	PSPT	3D	IMPT	IMRT	IMPT
N	10 left sided, early stage		11		10 postmastectomy and bilat implant reconstructed left and right breast		10 BCS, 10 MRM left sided	
Surgery	BCS		MRM				BCS and MRM	
PTV	whole breast (No RNI)		Chest wall and RNI (IMN, SPC, Axilla)		Chest wall and RNI (IMN, SPC, Axilla)		WB/CW + axilla + IMN	
	DIBH				Free breathing			
	PTV crop 3 mm from skin, 5 mm from lung/chestwall interface						PTV = CTV + 5mm, crop skin 5 mm	
Technique	2 fields IMRT	PBS, uniform scanning	2 F tangent	Single field LAO or matched LAO fields 235 MeV	Partially wide tangent, posterior axilla	2 F, AP and left/right anterior oblique (45 or 315 degree)	11 F IMRT	spot scanning, 138-160 MeV, 4F ranging from -20 to 75 degree
	enface angle, 7 cm range shifter		3.5% range uncertainty		1 cm bolus	7 cm range shifter, 1 cm bolus, 100-185 MeV, spot size 5 mm	3% Uncertainty	
PTV dose	50 Gy		50.4 Gy		50.4 Gy		50 Gy	



	Lin <sup>(110)</sup>		MacDonald <sup>(111)</sup>			Jimenez <sup>(103)</sup>		Ares <sup>(101)</sup>	
	IMRT	PBSPT	PWTF	PSPT	3D	IMPT	IMRT	IMPT	
D95% (Gy)	48.1	47.5					48.5/44***		48.5/49
D2% (Gy)					57.9	57.4	56/56		54.5/54.5
Contouring	RTOG guideline		NA			RTOG guideline		Dijkema's guideline (Radiother Oncol 2004;71:287)	
<b>Heart</b>									
mean (Gy)	1.6	0.011					8.5/10.5		2/1.5
V5 (%)	4.3	0	20.9	4.1	19.7/1.2	2.8/0.3**	63/73		8/7
V10 (%)	1.6	0	14.9	2.8	16.2/0.5	1/0.1			
V20 (%)	0.7	0	12	1.6	13.6/0.3	0.4/0.1	5/10****		3/2
V45 (%)			6.9	0.3					
<b>ipsilateral lung</b>									
mean (Gy)	7.3*	0.88					13/13.5		7/7.5
V5 (%)	25.2	4.7	33.2	25.2	49.2/53.2	14.9/13.5	81/80		28/29
V10 (%)			28.5	21.3	42.2/44.8	9.5/8.6			
V20 (%)	12.5	0	25.3	16.2	36.7/38.3	4.3/4.1	19/22		15/15
<b>LAD</b>									
D0.2cc (Gy)	10	0.052							

	Lin <sup>(110)</sup>		MacDonald <sup>(111)</sup>		Jimenez <sup>(103)</sup>		Ares <sup>(101)</sup>	
	IMRT	PBSPT	PWTF	PSPT	3D	IMPT	IMRT	IMPT
Mean (Gy)	5.6	0.031						
Max (Gy)	31.8	0.71						
	*bilateral lung					**Left/Right	***BCS/MRM	
	*						***Y22.5Gy	

คำย่อ: PWTF = partial wide tangential field, PSPT = passive scattering proton therapy, PBSPT = pencil beam scanning proton therapy, LAD = left anterior descending artery, IMRT = intensity modulated radiation therapy, IMPT = intensity modulated proton therapy, PTV = planning target volume, LAO = left anterior oblique, BCS = breast conserving surgery, MRM = modified radical mastectomy, RNI = regional nodal irradiation, CTV = clinical target volume, IMN = internal mammary node, SPC = supraclavicular lymph node, WB = whole breast, CW = chest wall, DIBH = deep inhalation breath hold, RTOG = radiation therapy oncology group, AP = antero-posterior

## ข้อมูลทางคลินิกเกี่ยวกับการฉายรังสีโปรตอน

### ข้อมูลทางคลินิกการฉายรังสีโปรตอนเพียงบางส่วนของเต้านม

นอกจากการฉายรังสีโปรตอนบริเวณเต้านมทั้งเต้า ยังมีรายงานเกี่ยวกับการฉายรังสีโปรตอนเฉพาะบางส่วนของเต้านม (APBPT) โดยมักจะใช้ในผู้ป่วยมะเร็งระยะต้น ดังรายงานของ Galland-Girodet ซึ่งทำการศึกษาระยะที่ 1 เปรียบเทียบระหว่างโปรตอนและโฟตอน โดยให้ปริมาณรังสี 4 เกรย์ เข้า-เย็น รวม 4 วันต่อกัน (32 เกรย์ 8 ครั้ง) พบว่าผู้ป่วย 19 รายที่ได้รับโปรตอนเทคนิค PSPT เมื่อติดตามผลการรักษาไป 7 ปี มีผลข้างเคียงระยะยาวต่อผิวหนังสูงกว่าผู้ป่วย 79 รายที่ได้โฟตอน โดยพบ telangiectasia 69%, สีผิวหนังเปลี่ยนร้อยละ 54 และมีระดับความสวยงามดีถึงดีมากร้อยละ 62 ซึ่งแยกว่ากลุ่มที่ได้โฟตอนมีความสวยงามระดับเดียวกันสูงถึงร้อยละ 94<sup>(114)</sup> อัตราการกำเริบเฉพาะที่ร้อยละ 11 ที่ 7 ปี เทียบกับโฟตอนพบเพียงร้อยละ 4 ( $p=0.22$ ) ผู้วิจัยเชื่อว่าสาเหตุที่เกิดผลข้างเคียงต่อผิวหนังสูงเกิดจากการใช้ลำรังสีเพียงลำเดียวต่อการฉายรังสีแต่ละครั้งทำให้ปริมาณรังสีบริเวณผิวหนังสูงขึ้น เมื่อเทียบกับการฉายรังสีโฟตอนซึ่งใช้ลำรังสีหลายทิศทาง ข้อสรุปนี้ได้รับการสนับสนุนจากงานวิจัยของเกาหลีซึ่งใช้โปรตอนเทคนิค PSPT ในผู้ป่วย 30 ราย ด้วยรังสี 6 เกรย์ 5 ครั้ง (รวม 30 เกรย์) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับลำรังสี 2 ทิศทางมีความสวยงามระดับดี-ดีมากที่ 3 ปีสูงถึงร้อยละ 66 ซึ่งดีกว่ากลุ่มที่ได้เพียงลำรังสีเดียวที่มีความสวยงามดังกล่าวเพียงร้อยละ 57<sup>(115)</sup>

Bush รายงานผลการศึกษาระยะที่สองโดยใช้ APBPT ปริมาณรังสี 40 เกรย์ ใน 10 ครั้ง 2 สัปดาห์พบว่า ผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 50 รายที่มีขนาดก้อนมะเร็งน้อยกว่า 3 ซม. และไม่มีกระจายต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ โดยให้ผู้ป่วยนอนคว่ำ ฉายลำรังสีวันละ 2 ทิศทางเป็นอย่างน้อย ไม่พบผลข้างเคียงต่อผิวหนังเกรด 3 ขึ้นไปทั้งในช่วงฉายรังสีและระยะยาว พบการกำเริบที่เต้านมข้างเดียวกัน (นอกบริเวณฉายรังสี) เพียง 1 รายที่ 5.5 ปีหลังฉายรังสี<sup>(116)</sup> ผู้วิจัยกลุ่มนี้ยังได้ทำแบบสำรวจความพึงพอใจและคุณภาพชีวิตเปรียบเทียบกับ การฉายรังสีเต้านมทั้งเต้าด้วยโฟตอน พบว่าผู้ป่วยที่ได้ APBPT ประเมินความสวยงามระดับดีถึงดีมากเท่ากับร้อยละ 82 เทียบกับโฟตอนร้อยละ 52 และมีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่า พึงระลึกว่างานวิจัยนี้ไม่ใช่งานวิจัยแบบสุ่ม<sup>(117)</sup>

งานวิจัยระยะที่ 2 จาก MD Anderson cancer center มีผู้ป่วยมะเร็งเต้านมเข้าร่วมงานวิจัย 100 ราย ที่มีก้อนขนาดน้อยกว่า 3 ซม. ฉายรังสี APBPT ด้วยเทคนิค passive scattered proton ปริมาณรังสี 34 เกรย์ ใน 10 ครั้ง (ฉาย เข้า-เย็น) พบว่าเมื่อติดตามผู้ป่วย 24 เดือน พบอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ร้อยละ 100 ความสวยงามระดับดี-ดีมากประเมินโดยแพทย์เท่ากับร้อยละ 87 ผลข้างเคียงระยะยาว telangiectasia พบร้อยละ 17 โปรตอนให้ปริมาณรังสีเฉลี่ยต่อหัวใจ 2 เซนติเกรย์ และปริมาณรังสีเฉลี่ยต่อปอดข้างเดียวกัน 19 เซนติเกรย์<sup>(113)</sup>

มีงานวิจัยเดียวที่ใช้โปรตอนแบบ pencil beam scanning โดย Mayo Clinic<sup>(118)</sup> ทำในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 76 ราย โดยการฉายรังสี 2 ลำรังสี ด้วยปริมาณรังสี 21.9 เกรย์ ใน 3 ครั้ง โดย CTV เท่ากับ tumor bed บวก 1 ซม. ตั้ง setup uncertainty  $\pm 3$  มม. และร้อยละ 3 beam range uncertainty โปรตอนให้ปริมาณรังสีเฉลี่ยต่อหัวใจ 0 เกรย์ และปริมาณรังสีเฉลี่ยต่อปอดข้างเดียวกัน 0.1 เกรย์ และปริมาณรังสีสูงสุดต่อผิวหนัง 20.6 เกรย์ เมื่อติดตามการรักษา 12 เดือน ไม่พบผลข้างเคียงเกรด 2 ขึ้นไปเลย ความสวยงามระดับดี-ดีมากเท่ากับร้อยละ 98

โดยสรุปการฉายรังสีโปรตอนต่อเต้านมเพียงบางส่วนสามารถให้อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ได้ดีมาก ควรเลือกผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ตาม ASTRO guideline โดยโปรตอนสามารถลดปริมาณรังสีต่อปอดและหัวใจ การเลือกใช้ลำรังสีตั้งแต่ 2 ลำรังสีขึ้นไป และระมัดระวังไม่ให้ CTV หรือ PTV ชิดผิวหนังมากเกินไปจะช่วยให้มีความสวยงามที่ดีขึ้น ลดภาวะแทรกซ้อนระยะยาวต่อผิวหนัง อย่างไรก็ตามยังไม่มีงานวิจัยเปรียบเทียบขนาดใหญ่ระหว่างการฉายรังสี APBI เทียบระหว่างโปรตอนและโฟตอน อีกทั้งยังคงต้องระมัดระวังค่าใช้จ่ายที่สูงขึ้นจากการฉายรังสีโปรตอน

### ข้อมูลทางคลินิกเกี่ยวกับการฉายรังสีโปรตอน (whole breast/chest wall proton therapy) หลังการผ่าตัดเต้านม

การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับโปรตอน ยังมีการศึกษาไม่มาก และแต่ละงานวิจัยมีผู้ป่วยจำนวนไม่มาก ส่วนใหญ่รายงานผลข้างเคียงเฉียบพลันต่อผิวหนัง หลอดอาหาร ดังนั้นยังคงต้องรอการศึกษาขนาดใหญ่ และมีระยะเวลาติดตามผู้ป่วยมากกว่านี้ต่อไปนี่คือการศึกษาที่น่าสนใจ

DeCesaris รายงานผลข้างเคียงบริเวณผิวหนังเฉียบพลันตั้งแต่เกรด 2 ขึ้นไปหลังฉายรังสีโปรตอน 50 เกรย์ด้วยเทคนิค PBSPT สูงกว่าการฉายรังสีโฟตอน (ร้อยละ 69.2 เทียบกับร้อยละ 29.8) เนื่องจากโปรตอนให้ปริมาณรังสีที่ผิวหนังสูงกว่าโฟตอน<sup>(119)</sup> ในขณะที่ MacDonald พบผิวหนังอักเสบเฉียบพลันตั้งแต่เกรด 2 ขึ้นไป ประมาณร้อยละ 75 ของผู้ป่วยที่รับการฉายรังสีโปรตอน<sup>(120)</sup>

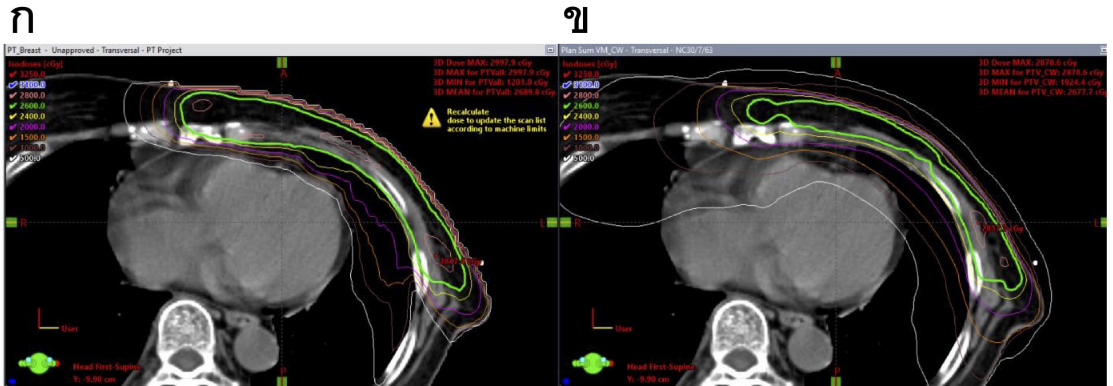
Jimenez<sup>(121)</sup> รายงานผลการศึกษาระยะที่ 2 ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่จำเป็นต้องได้รับการฉายรังสีบริเวณต่อมน้ำเหลือง (RNI) ด้วยปริมาณรังสี 50 เกรย์ใน 28 ครั้ง เทคนิคการฉายรังสีโปรตอนใช้ทั้งแบบ 3 มิติ และโปรตอนปรับความเข้ม ในรายงานไม่ได้ให้รายละเอียดการฉายโปรตอนว่าใช้ลำรังสีอย่างไร ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดเต้านมทั้งเต้า 64 ราย และ ผ่าตัดสงวนเต้านม 5 ราย มัชฐานอายุผู้ป่วย 45 ปี ผู้ป่วยร้อยละ 94 เป็นมะเร็งระยะที่ 2-3 และร้อยละ 91 เป็นมะเร็งเต้านมข้างซ้าย ปริมาณรังสีเฉลี่ยต่อปอดข้างเดียวกันเท่ากับ 7.7 เกรย์ และ ipsilateral lung V20 เท่ากับร้อยละ 14.5 ปริมาณรังสีเฉลี่ยต่อหัวใจเท่ากับ 0.5 เกรย์ ต่อ Left anterior descending

artery เท่ากับ 1.16 เกรย์ ผลการศึกษา มีภาวะผิวหนังอักเสบเฉียบพลันเกรด 2 ร้อยละ 83 และเกรด 3 ร้อยละ 3 พบภาวะหลอดเลือดอักเสบเฉียบพลันเกรด 2 ร้อยละ 7 ผลข้างเคียงระยะยาวพบภาวะปอดอักเสบเกรด 2 ร้อยละ 1 โดยไม่พบผู้ป่วยที่มีภาวะปอดอักเสบจากการฉายรังสีเกรด 3-5 เลยแม้แต่คนเดียว พบ telangiectasia เกรด 1 ร้อยละ 16 พบกระดูกซี่โครงหักเกรด 1 ในผู้ป่วย ร้อยละ 7 เมื่อติดตามผู้ป่วยเฉลี่ย 55 เดือน อัตราการเกิดการกำเริบเฉพาะที่และต่อมา น้ำเหลืองที่ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 1.5 อัตราการปลดการแพร่กระจายของโรคที่ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 86 และอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 91 และไม่พบความเปลี่ยนแปลงของ left ventricular ejection fraction หรือ cardiac marker

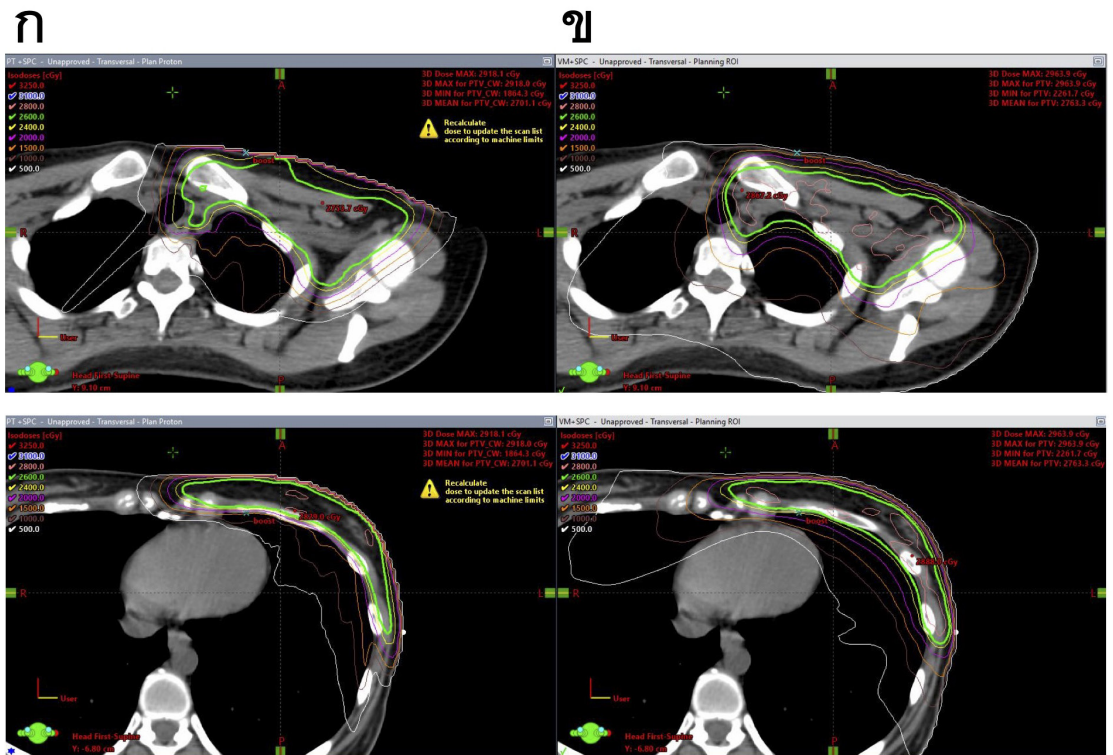
Cuaron<sup>(122)</sup> รายงานผลการฉายรังสีโปรตอน 50.4 เกรย์ 28 ครั้ง โดยใช้เทคนิค uniform scanning beam 4 ลำรังสี (anterior field บริเวณ chest wall และ RNI รวมกัน 1 isocenter และ บริเวณ supraclavicular อีก 1 isocenter) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 30 ราย ในจำนวนนี้เป็นผู้ป่วยตัดเต้านมทั้งเต้าร้อยละ 80, เป็นมะเร็งระยะ 2-3 ร้อยละ 93 เนื่องจากเทคนิค uniform scanning beam ทำให้ปริมาณรังสีที่ผิวหนังเท่ากับร้อยละ 100 ของปริมาณรังสีที่ PTV โดยไม่ต้องอาศัย bolus ทำให้พบ ภาวะผิวหนังอักเสบเฉียบพลันเกรด 2 พบร้อยละ 71.4 พบ moist desquamation ร้อยละ 28.6 เจ็บบริเวณผิวหนังเกรด 2 ร้อยละ 25 หลอดอาหารอักเสบเฉียบพลันเกรด 2 ร้อยละ 28.6 ปริมาณรังสีเฉลี่ยต่อหัวใจ 1 เกรย์ (ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมข้างซ้าย), ipsilateral lung V20 เท่ากับร้อยละ 16.5 ipsilateral lung V5 เท่ากับร้อยละ 34.4 Heart V5 เท่ากับร้อยละ 5 Heart V20 เท่ากับร้อยละ 1.16 การศึกษานี้ติดตามผู้ป่วยเพียง 9.3 เดือน ยังไม่พบการกำเริบของโรคเฉพาะที่ แต่มีผู้ป่วย 1 รายที่มีการแพร่กระจายไปดับหลังฉายรังสีครบ 10 เดือน

Bradley<sup>(123)</sup> รายงานผลการรักษผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะที่ 2-3 จำนวน 18 รายที่ได้รับการฉายรังสี RNI ด้วยโปรตอนอย่างเดียว (passive scattered proton therapy) หรือโปรตอนร่วมกับโฟตอน ด้วยปริมาณรังสี 50.4 เกรย์ ใน 28 ครั้ง พบว่าโปรตอนให้ Heart V5=ร้อยละ 2.7 (เต้านมซ้าย) ปริมาณรังสีเฉลี่ยต่อหัวใจเท่ากับ 0.6 เกรย์ (เต้านมซ้าย), Heart V20=ร้อยละ 1 (เต้านมซ้าย) ipsilateral lung V20=ร้อยละ 21.6, ipsilateral lung V5=ร้อยละ 35, ปริมาณรังสีเฉลี่ยต่อปอดข้างเดียวกันเท่ากับ 11 เกรย์ ระยะเวลาติดตามผู้ป่วย 20 เดือน พบภาวะผิวหนังอักเสบเกรด 3 ร้อยละ 22 ผิวหนังอักเสบเกรด 2 พบในผู้ป่วยทุกคน หลอดอาหารอักเสบร้อยละ 27

โดยสรุปการฉายรังสีโปรตอนในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมข้างซ้าย ได้รับประโยชน์มากที่สุด ในด้านการลดปริมาณรังสีต่อหัวใจ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ได้รับการฉาย RNI และบริเวณ IMN งานวิจัยส่วนใหญ่ยังไม่ยาวนานพอที่จะบอกผลข้างเคียง และอัตราการควบคุมโรคระยะยาวรูปที่ 3 เปรียบเทียบแสดงภาพการกระจายปริมาณรังสีเปรียบเทียบระหว่างโปรตอนและโฟตอน



รูปที่ 3. เปรียบเทียบแสดงภาพการกระจายปริมาณรังสีเปรียบเทียบระหว่าง ก. โปรตอน และ ข. โฟตอน ในการฉายรังสีหนังทรวงอกด้านซ้ายพบว่าโปรตอนให้ปริมาณรังสีในช่วงรังสีต่ำครอบคลุมบริเวณน้อยกว่าโฟตอน และสามารถเลี้ยงปริมาณรังสีต่อต่อหัวใจและปอดได้ดีกว่าโฟตอน



รูปที่ 4. เปรียบเทียบแสดงภาพการกระจายปริมาณรังสีเปรียบเทียบระหว่าง ก. โปรตอน และ ข. โฟตอน ในการฉายรังสีเต้านมด้านซ้ายพบว่าโปรตอนให้ปริมาณรังสีในช่วงรังสีต่ำครอบคลุมบริเวณน้อยกว่าโฟตอน และสามารถเลี้ยงปริมาณรังสีต่อต่อหัวใจ หลอดอาหาร เส้นประสาทไขสันหลังและปอดได้ดีกว่าโฟตอน

## การเลือกผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่จะได้ประโยชน์จากการฉายรังสีโปรตอน

ปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์มาตรฐานที่ได้รับการยอมรับว่าผู้ป่วยกลุ่มใดจะได้ประโยชน์จากการฉายรังสีโปรตอนมากกว่าการฉายรังสีโฟตอน การหาเหตุผลประกอบจากข้อมูลทางรังสีคณิต หรือการคำนวณ NTCP เช่นในประเทศเนเธอร์แลนด์หากคำนวณ NTCP ของการเกิดภาวะหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลันเมื่ออายุ 80 ปีมากกว่าร้อยละ 2 ผู้ป่วยสามารถส่งต่อมาฉายรังสีโปรตอนได้

ก่อนจะกล่าวถึงปริมาณรังสีจากโปรตอน ขอกล่าวถึงงานวิจัยทางรังสีคณิตของประเทศเดนมาร์กซึ่งรายงานการใช้โฟตอนฉายรังสีบริเวณเต้านม/ผนังทรวงอกร่วมกับ IMN ทั้งการฉายรังสี 3 มิติและปรับความเข้ม พบว่าการฉายรังสีโฟตอนเต้านมข้างซ้ายมีค่าเฉลี่ยปริมาณรังสีต่อหัวใจเท่ากับ 3 เกรย์ (2.8 เกรย์กรณีฉายรังสีแบบหายใจเข้ากลั้นใจ และ 5.2 เกรย์กรณีหายใจปกติ) และสำหรับเต้านมข้างขวามีค่าเฉลี่ยปริมาณรังสีต่อหัวใจ 1.4 เกรย์ ปริมาณรังสีเฉลี่ยต่อปอดข้างเดียวกับเท่ากับ 13.4 เกรย์ และ ipsilateral lung V20Gy เท่ากับร้อยละ 31<sup>(124)</sup> โดยผู้วิจัยแนะนำว่ากลุ่มผู้ป่วยที่จะถูกเลือกไปเข้างานวิจัยการฉายรังสีโปรตอนในมะเร็งเต้านมได้แก่ผู้ป่วยที่เมื่อวางแผนด้วยโฟตอนแล้วมีค่าปริมาณรังสีเฉลี่ยต่อหัวใจ  $\geq 4$  เกรย์ และ ipsilateral V20Gy/V17Gy  $\geq$  ร้อยละ 37

การคัดเลือกผู้ป่วยฉายรังสีโปรตอนอาจเลือกจากผู้ป่วยที่ฉายรังสีบริเวณต่อมน้ำเหลืองเหนือไหปลาร้าร่วมกับ IMN ไม่ว่าจะได้รับการผ่าตัดสงวนเต้านมหรือผ่าตัดเต้านมทั้งเต้า พบว่าโปรตอนช่วยลดปริมาณรังสีต่อปอดและหัวใจได้มากกว่าผู้ป่วยที่ฉายรังสีเฉพาะเต้านมหรือผนังทรวงอกอย่างเดียว<sup>(101)</sup>

ข้อพิจารณาในการฉายรังสีบริเวณผนังหน้าอกหรือเต้านมข้างซ้าย การใช้โปรตอนในกรณีดังกล่าวนี้น่าจะมีประโยชน์ในการลดผลข้างเคียงต่อหัวใจในระยะยาวและอาจคุ้มค่าต่อการลงทุน (cost effective)<sup>(125, 126)</sup> โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อมีความจำเป็นต้องฉายรังสีบริเวณ IMN หรือกรณี que tumor bed อยู่บริเวณ left lower inner quadrant และไม่สามารถใช้เทคนิคอื่นในการป้องกันรังสีบริเวณหัวใจ เช่นการหายใจเข้าสูดกลั้นใจในขณะที่ฉายรังสี การใช้ multileaf collimator บังบริเวณหัวใจ หรือเทคนิค IMRT/VMAT ในการลดปริมาณรังสีต่อหัวใจ

### การกำหนดเป้าหมายการฉายรังสี (CTV, PTV)

CTV-chest wall ได้แก่ผนังทรวงอกด้านที่ได้รับการผ่าตัดเต้านมทั้งเต้า

PTV=CTV+8-10 mm.

Range uncertainty 3.5%

ทิศทางลำรังสีคือ LAO อาจจำเป็นต้องต่อลำรังสีระหว่างผนังทรวงอกและต่อมน้ำเหลือง

เหนือไหล่ปลาร้าด้วย feathering บริเวณรอยต่อ ถ้าทำ IMPT สามารถใช้ลำรังสี 2 ทาง คือ เข้าทางด้านหน้า และ left/right anterior oblique ขึ้นอยู่กับว่า PTV อยู่ข้างซ้ายหรือขวา

การตรวจสอบตำแหน่งของผู้ป่วยบนเตียงฉายรังสีควรทำทุกวันอย่างน้อยด้วย orthogonal X-rays เพื่อเปรียบเทียบกับภาพ digitally reconstructed radiograph (DRR)

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ได้ทำการศึกษาทางรังสีคณิตโดยการเปรียบเทียบการฉายรังสีโปรตอนในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมได้ผลดังตารางที่ 16 และ 17 โดยให้ปริมาณรังสี 26 เกรย์ใน 5 ครั้ง ฉายรังสีวันเว้นวัน ข้อมูลดังกล่าวจะใช้เป็นแนวทางในการกำหนด dose volume constraint ในงานวิจัยการฉายรังสีโปรตอนในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์



ตารางที่ 16. แสดงการศึกษาทางรังสีคณิตในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดสงวนเต้านม

Organ	Criteria		Lt. Breast+SPC	Lt. Breast	Rt. Breast+SPC	Rt. Breast
			Proton	Proton	Proton	Proton
PTV Crop skin	Dmax	£28.6 Gy	28.87 ± 0.82	28.89 ± 1.1	28.19 ± 0.8	28.2 ± 0.91
	D90		25.72 ± 0.22	25.71 ± 0.41	25.45 ± 0.4	25.5 ± 0.37
	D95	24.7 Gy	24.83 ± 0.13	24.78 ± 0.18	24.73 ± 0.21	24.83 ± 0.43
Ipsi-lung	Dmean	£ 6 Gy	7.15 ± 1.96	6.24 ± 2.09	6.41 ± 1.83	5.41 ± 2.33
	V5	£35%	49.94 ± 11.72	43.28 ± 11.92	43.69 ± 11.61	36.15 ± 14.27
	V10		32.01 ± 11.52	26.83 ± 10.52	28.85 (21.44-36.25)	24.9 (10.15-30.65)
	V20	£15%	6.05 (1.85-9.4)	3.75 (1.3-5.8)	6.52 (1.39-9.85)	5.4 (0.37-8.95)
Contra-lung	Dmean		0.35 (0.18-0.54)	0.18 (0.09-0.27)	0.09 (0.05-0.31)	0.03 (0.02-0.06)
	V5		1.1 (0.6-2.05)	0.3 (0-0.9)	0 (0-0.27)	0 (0-0)
	V10		0.25 (0.05-0.4)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
	V20		0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
Heart	Dmax	< 5 Gy	12.45 (9.12-17.59)	13.62 (9.21-18.47)	6.29 (4.66-10.09)	4.68 (1.59-9.42)
	Dmean	< 1 Gy	0.64 (0.46-1.41)	0.76 (0.54-1.38)	0.31 (0.18-0.52)	0.21 (0.08-0.56)
	V5	£ 3%	6.43 (3.25-10.45)	5.15 (3.15-9.65)	1.5 (0.6-2.69)	0.65 (0-2.89)
	V10		1.57 (0.8-4.2)	2.2 (0.85-4.26)	0.17 (0-1.15)	0 (0-0.39)
	V20	< 1%	0.06 (0-0.5)	0 (0-0.49)	0 (0-0)	0 (0-0)
Surface	Dmax	<26 Gy	28.39 ± 1.04	28.2 ± 1.43	28.03 ± 1.02	27.95 ± 1.13
	Dmean		24.3 ± 0.82	23.71 ± 2.07	23.5 ± 5.54	24.43 ± 0.8
Esophagus	Dmax	<20.8 Gy	23.02 ± 3.63	0.88 (0.21-3.14)	17.16 ± 5.69	0.55 (0.08-2.57)
	Dmean		4.03 ± 1.48	0.07 (0.02-0.28)	2.51 ± 1.3	0.1 (0-0.22)
Thyroid	Dmax	<21.8	26.74 ± 1.69	1.23 (0.55-2.79)	24.33 ± 5.24	0.38 (0.05-1.52)
	Dmean		13.38 ± 4.52	0.2 (0.12-0.46)	11.71 ± 3.49	0.06 (0-0.22)
Liver	Dmax				16.31 ± 4.57	15.35 ± 4.71
	Dmean				1.03 ± 0.49	0.98 ± 0.49

SPC: supraclavicular, Lt: left, Rt: right

ตารางที่ 17. แสดงการศึกษาทางรังสีคณิตในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเต้านมทั้งเต้า

			Lt. CW+node	Lt. CW	Rt. CW+node	Rt. CW
Organ	Criteria		Proton	Proton	Proton	Proton
PTV Crop skin	Dmax	£28.6 Gy	29.03±1.01	29.33±1.43	28.08±0.79	28.30±1.12
	D90		25.77±0.29	25.82±0.56	25.30±0.51	25.43±0.50
	D95	24.7 Gy	24.81±0.14	24.75±0.24	24.62±0.24	24.77±0.53
Ipsi-lung	Dmean	£ 6 Gy	8.33±1.31	7.44±1.85	7.30±1.20	6.96±1.65
	V5	£35%	55.05±9.21	49.29±10.49	47.59±8.07	44.60±10.50
	V10		39.29 ±7.24	33.29±7.71	34.82±9.38	29.59±5.35
	V20	£15%	9.73±3.68	8.48±5.92	9.58±3.40	9.59±4.30
Contra-lung	Dmean		0.18 (0.11-0.34)	0.12 (0.06-0.23)	0.06 (0.03-0.07)	0.02 (0.02-0.05)
	V5		0.6 (0.2-1.2)	0.4 (0-0.9)	0 (0-0)	0 (0-0)
	V10		0.1 (0-0.3)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
	V20		0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
Heart	Dmax	< 5 Gy	16.87±6.96	16.92 (10.38-25.54)	10.64±4.75	8.45 (4.76-13.36)
	Dmean	< 1 Gy	1.05 (0.62-2.03)	1.22 (0.65-1.52)	0.4 (0.25-0.66)	0.52 (0.2-0.79)
	V5	£ 3%	7.51±4.01	8.6 (4.6-10.2)	2.3 (1.6-4.7)	2.25 (0.5-5.6)
	V10		3.5 (1-6.3)	4 (1.1-5.2)	1.15 (0.2-2.2)	0.15 (0-1.2)
	V20	< 1%	0.35 (0-0.8)	0.25 (0-0.6)	0 (0-0)	0 (0-0.1)
Surface	Dmax	<26 Gy	28.38±1.19	28.38±1.94	28.15±1.11	28.19±1.35
	Dmean		24.53±1.05	24.69±1.69	25.24±1.65	24.92±0.81
Esophagus	Dmax	<20.8 Gy	24.24±2.29	1.95 (0.6-3.78)	19.77±4.25	0.15 (0.07-2.37)
	Dmean		4.51±1.69	0.16 (0.05-0.37)	2.90±1.19	0 (0-0.16)
Thyroid	Dmax	<21.8	27.74±1.07	1.76 (1.23-2.79)	26.08±2.00	0.56 (0.04-1.64)
	Dmean		13.52±5.96	0.23 (0.13-0.31)	12.48±2.69	0.06 (0-0.25)

SPC: supraclavicular, Lt: left, Rt: right, CW: chest wall

## งานวิจัยที่กำลังดำเนินอยู่

การวิจัยระยะที่ 3 เปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีโปรตอนและโฟตอนในการฉายรังสีทั้งเต้านมหรือผนังทรวงอกมีการดำเนินการอยู่หลายงานวิจัยได้แก่

1. RadComp<sup>(127)</sup> (NCT02603341) ทำการศึกษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งที่ได้รับการผ่าตัดเต้านมทั้งเต้านม และสงวนเต้านม อายุมากกว่า 21 ปี เปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีโปรตอน และโฟตอน โดยต้องมีการฉายรังสีบริเวณเต้านม/ผนังทรวงอกร่วมกับต่อมน้ำเหลือง และต้องฉายรังสี IMN ร่วมด้วย โดยมีวัตถุประสงค์หลักคือการเปรียบเทียบการลดอุบัติการณ์เกิดภาวะหลอดเลือดหัวใจ และเปรียบเทียบ locoregional recurrence คุณภาพชีวิต และการพัฒนาเครื่องมือในการทำนายว่าผู้ป่วยกลุ่มใดจะได้ประโยชน์จากโปรตอนมากที่สุด งานวิจัยนี้คำนวณกลุ่มตัวอย่างได้ 1,278 รายจากสมมติฐานว่าโปรตอนจะลดอุบัติการณ์หลอดเลือดหัวใจที่ 10 ปีจากร้อยละ 6.3 เหลือร้อยละ 3.5

2. งานวิจัยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เป็นการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีระยะสั้น 5 ครั้ง วันเว้นวัน ด้วยปริมาณรังสีรวม 26 เกรย์ เปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีปรับความเข้มด้วยโฟตอนเทียบกับโปรตอน โดยมีวัตถุประสงค์หลักคือเปรียบเทียบผลข้างเคียงเฉียบพลัน เปรียบเทียบอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ และเปรียบเทียบปริมาณรังสีต่ออวัยวะปกติ ความสวยงาม และผลข้างเคียงระยะยาวจากการฉายรังสี โดยมีจำนวนผู้ป่วยเป้าหมาย 140 ราย

3. DBCG proton trial (NCT04291378) เป็นการศึกษาระยะที่ 3 เปรียบเทียบโปรตอน และโฟตอน ปริมาณรังสี 50 เกรย์ (25 ครั้ง) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะ DCIS, pTis-4, pNO-N3, MO อายุ 18 ปีขึ้นไป โดยผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์จะต้องได้รับการวางแผนการฉายรังสีแบบดั้งเดิมแล้ว มีค่าเฉลี่ยปริมาณรังสีต่อหัวใจเกิน 4 เกรย์และ ipsilateral lung V20 เกิน 37% วัตถุประสงค์หลักของงานวิจัยคือผลข้างเคียงต่อหัวใจและหลอดเลือดหัวใจระยะยาว มีจำนวนผู้ป่วยเป้าหมาย 1,502 ราย โดยการศึกษาจะฉายรังสีทั้งเต้านม ผนังทรวงอก และต่อมน้ำเหลือง (รวม IMN ด้วย)

4. NCT03270072 เป็นส่วนหนึ่งของผู้ป่วยในงานวิจัย RadComp แต่ศึกษาเฉพาะในรพ. Massachusetts General hospital โดยมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อศึกษา global longitudinal strain (GLS) ของหัวใจ เป้าหมายผู้ป่วย 100 ราย โดยมีสมมติฐานคือ ผู้ป่วยที่มี GLS ลดลงอย่างน้อยร้อยละ 2 ที่ 6-8 เดือนหลังฉายรังสีน่าจะมีผลต่อ GLS ในอนาคต

5. NCT04443413 ทำที่ Mayo Clinic ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการผ่าตัดเต้านมทั้งเต้านมหรือสงวนเต้านม ระยะ T1-4c, NO-3, MO วัตถุประสงค์หลักคือการเกิดผลข้างเคียงระยะยาวเกรด 3 ขึ้นไป หรือการผ่าตัดบริเวณเต้านมหรือ implant โดยไม่ได้คาดหมาย (unplanned surgery) ที่ 2 ปีหลังฉายรังสี โดยเปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีโปรตอน 50 เกรย์ (25 ครั้ง) กับการฉายรังสีโปรตอน 5 ครั้ง (ไม่ได้ระบุปริมาณรังสี) มีผู้ป่วยเป้าหมาย 98 ราย

## สรุป

โดยสรุปการฉายรังสีเพื่อลดจำนวนครั้งได้รับความนิยมน่าจะเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งช่วงสถานการณ์การระบาดของโรคโควิด-19 ทั่วโลก การเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมช่วยให้ลดภาระของทั้งฝั่งโรงพยาบาลและผู้ป่วย ช่วยประหยัดทรัพยากร และลดภาวะเสี่ยงต่อการติดเชื้อโควิด การเลือกเทคนิคการฉายรังสีที่เหมาะสม จะช่วยให้ผู้ป่วยได้รับรังสีบริเวณก้อนมะเร็ง บริเวณเต้านม ต่อมมน้ำเหลืองข้างเคียงในปริมาณรังสีที่เพียงพอในการป้องกันการกำเริบของมะเร็ง และสามารถป้องกันภาวะแทรกซ้อนต่อหัวใจและปอดได้ การฉายรังสีโปรตอนยังคงต้องรอการศึกษาขนาดใหญ่และติดตามผลระยะยาว อย่างไรก็ตามประเทศไทยมีเครื่องฉายรังสีโปรตอนจึงควรคัดเลือกผู้ป่วยที่มีความเหมาะสมเพื่อจะได้เป็นข้อมูลที่ดีในประเทศไทย

## เอกสารอ้างอิง

1. Khuhaprema T SP, Attasara P., Sriplung H WS, Sumitsawan Y. Cancer in Thailand Vol V, 2001-2003 Bangkok,. 2012.
2. Imsamran W, Chaiwerawattana A, Wiangnon S, Pongnikorn D, Suwanrungrung K, Sangrairang S, et al. Cancer in Thailand: Vol. VIII, 2010–2012. National Cancer Institute, Thailand 2015.
3. <http://www.chulacancer.net/service-statistics-inner.php?id=654>.
4. McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014;383:2127-35.
5. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378:1707-16.
6. Verma V, Vicini F, Tendulkar RD, Khan AJ, Wobb J, Edwards-Bennett S, et al. Role of Internal Mammary Node Radiation as a Part of Modern Breast Cancer Radiation Therapy: A Systematic Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:617-31.
7. Veronesi U. NIH consensus meeting on early breast cancer. *Eur J Cancer* 1990;26:843-4.
8. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1227-32.

9. Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, Rutgers E, Christiaens M-R, Van Limbergen E, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology* 2012;13:412-9.
10. Taylor ME, Perez CA, Halverson KJ, Kuske RR, Philpott GW, Garcia DM, et al. Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:753-64.
11. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Oswald MJ, Outlaw ED, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol* 2004;22:2303-12.
12. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Outlaw ED, Strom EA, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2005;103:689-95.
13. Mortimer JW, McLachlan CS, Hansen CJ, Assareh H, Last A, McKay MJ, et al. Use of hypofractionated post-mastectomy radiotherapy reduces health costs by over \$2000 per patient: An Australian perspective. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2016;60:146-53.
14. Deshmukh AA, Shirvani SM, Lal L, Swint JM, Cantor SB, Smith BD, et al. Cost-effectiveness Analysis Comparing Conventional, Hypofractionated, and Intraoperative Radiotherapy for Early-Stage Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2017;109.
15. Rudat V, Nour A, Hammoud M, Abou Ghaida S. Better compliance with hypofractionation vs. conventional fractionation in adjuvant breast cancer radiotherapy : Results of a single, institutional, retrospective study. *Strahlenther Onkol* 2017;193:375-84.
16. Smith BD, Bentzen SM, Correa CR, Hahn CA, Hardenbergh PH, Ibbott GS, et al. Fractionation for Whole Breast Irradiation: An American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Evidence-Based Guideline. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics* 2011;81:59-68.
17. Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R, Freedman G, Haffty B, Hahn C, et al. Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Practical Radiation Oncology* 2018;8:145-52.
18. Brunt AM, Wheatley D, Yarnold J, Somaiah N, Kelly S, Harnett A, et al. Acute skin toxicity associated with a 1-week schedule of whole breast radiotherapy compared with a standard 3-week regimen delivered in the UK FAST-Forward Trial. *Radiother Oncol* 2016;120:114-8.
19. Dewan A, Chufal KS, Dewan AK, Pahuja A, Mehrotra K, Singh R, et al. Simultaneous integrated boost by Intensity Modulated Radiotherapy (SIB-IMRT) in patients undergoing breast conserving surgery - A clinical and dosimetric perspective. *J Egypt Natl Canc Inst*

- 2018;30:165-71.
20. Scorsetti M, Alongi F, Fogliata A, Pentimalli S, Navarria P, Lobefalo F, et al. Phase I-II study of hypofractionated simultaneous integrated boost using volumetric modulated arc therapy for adjuvant radiation therapy in breast cancer patients: a report of feasibility and early toxicity results in the first 50 treatments. *Radiat Oncol* 2012;7:145.
  21. Fiorentino A, Mazzola R, Ricchetti F, Giaj Levra N, Fersino S, Naccarato S, et al. Intensity modulated radiation therapy with simultaneous integrated boost in early breast cancer irradiation. Report of feasibility and preliminary toxicity. *Cancer Radiother* 2015;19:289-94.
  22. Martin A, Murray L, Sethugavalur B, Buchan C, Williams GF, Sen M, et al. Changes in Patient-reported Swallow Function in the Long Term After Chemoradiotherapy for Oropharyngeal Carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2018;30:756-63.
  23. Son SH, Choi KH, Kim SW. Dosimetric comparison of simultaneous integrated boost with whole-breast irradiation for early breast cancer. *PLoS One* 2017;12:e0173552.
  24. Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, Titley J, Agrawal RK, Alhasso A, et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;390:1048-60.
  25. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2013;14:1086-94.
  26. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2006;7:467-71.
  27. Yarnold J, Ashton A, Bliss J, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial. *Radiother Oncol* 2005;75:9-17.
  28. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362:513-20.
  29. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, Levine M, Shelley W, Grimard L, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1143-50.
  30. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, et al. The UK

- Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2008;9:331-41.
31. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bentzen SM, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008;371:1098-107.
  32. Teh AY, Walsh L, Purdie TG, Mosseri A, Xu W, Levin W, et al. Concomitant intensity modulated boost during whole breast hypofractionated radiotherapy--a feasibility and toxicity study. *Radiother Oncol* 2012;102:89-95.
  33. Hickey BE, James ML, Lehman M, Hider PN, Jeffery M, Francis DP, et al. Fraction size in radiation therapy for breast conservation in early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:Cd003860.
  34. Valle LF, Agarwal S, Bickel KE, Herchek HA, Nalepinski DC, Kapadia NS. Hypofractionated whole breast radiotherapy in breast conservation for early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat* 2017;162:409-17.
  35. Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R, Freedman G, Haffty B, Hahn C, et al. Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2018;8:145-52.
  36. Rostom AY, Pradhan DG, White WF. Once weekly irradiation in breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:551-5.
  37. Ortholan C, Hannoun-Levi JM, Ferrero JM, Largillier R, Courdi A. Long-term results of adjuvant hypofractionated radiotherapy for breast cancer in elderly patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:154-62.
  38. Maher M, Campana F, Mosseri V, Dreyfus H, Vilcoq JR, Gautier C, et al. Breast cancer in elderly women: a retrospective analysis of combined treatment with tamoxifen and once-weekly irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:783-9.
  39. Courdi A, Ortholan C, Hannoun-Levi JM, Ferrero JM, Largillier R, Balu-Maestro C, et al. Long-term results of hypofractionated radiotherapy and hormonal therapy without surgery for breast cancer in elderly patients. *Radiother Oncol* 2006;79:156-61.
  40. Agrawal RK, Alhasso A, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, Bliss P, Bloomfield D, et al. First results of the randomised UK FAST Trial of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer (CRUKE/04/015). *Radiother Oncol* 2011;100:93-100.
  41. Brunt AM, Haviland JS, Sydenham M, Agrawal RK, Algurafi H, Alhasso A, et al. Ten-Year Results of FAST: A Randomized Controlled Trial of 5-Fraction Whole-Breast Radiotherapy

- for Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2020;38:3261-72.
42. Sanz J, Zhao M, Rodriguez N, Granado R, Foro P, Reig A, et al. Once-Weekly Hypofractionated Radiotherapy for Breast Cancer in Elderly Patients: Efficacy and Tolerance in 486 Patients. *Biomed Res Int* 2018;2018:8321871.
  43. Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, Sydenham MA, Alhasso A, Bloomfield DJ, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2020;395:1613-26.
  44. Lewis P, Brunt AM, Coles C, Griffin S, Locke I, Roques T. Moving Forward Fast with FAST-Forward. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2021;33:427-9.
  45. Morganti AG, Cilla S, Valentini V, Digesu C, Macchia G, Deodato F, et al. Phase I-II studies on accelerated IMRT in breast carcinoma: technical comparison and acute toxicity in 332 patients. *Radiother Oncol* 2009;90:86-92.
  46. Askoxylakis V, Jensen AD, Hafner MF, Fetzner L, Sterzing F, Heil J, et al. Simultaneous integrated boost for adjuvant treatment of breast cancer--intensity modulated vs. conventional radiotherapy: the IMRT-MC2 trial. *BMC Cancer* 2011;11:249.
  47. Chen GP, Liu F, White J, Vicini FA, Freedman GM, Arthur DW, et al. A planning comparison of 7 irradiation options allowed in RTOG 1005 for early-stage breast cancer. *Med Dosim* 2015;40:21-5.
  48. Donovan EM, Ciurlionis L, Fairfoul J, James H, Mayles H, Manktelow S, et al. Planning with intensity-modulated radiotherapy and tomotherapy to modulate dose across breast to reflect recurrence risk (IMPORT High trial). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:1064-72.
  49. Coles C, Yarnold J. The IMPORT trials are launched (September 2006). *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18:587-90.
  50. Tsang Y, Ciurlionis L, Kirby AM, Locke I, Venables K, Yarnold JR, et al. Clinical impact of IMPORT HIGH trial (CRUK/06/003) on breast radiotherapy practices in the United Kingdom. *Br J Radiol* 2015;88:20150453.
  51. Raiyawa T, Lertbutsayanukul C, Rojpornpradit P. Late effects and cosmetic results of simultaneous integrated boost versus sequential boost after conventional irradiation in breast-conserving therapy; out come of 7 months follow-up. *Medical journal of the Medical Association of Thailand* 2009;92:390.
  52. Bantema-Joppe EJ, Schilstra C, de Bock GH, Dolsma WV, Busz DM, Langendijk JA, et al. Simultaneous integrated boost irradiation after breast-conserving surgery: physician-rated



toxicity and cosmetic outcome at 30 months' follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:e471-7.

53. Bantema-Joppe EJ, Vredeveld EJ, de Bock GH, Busz DM, Woltman-van Iersel M, Dolsma WV, et al. Five year outcomes of hypofractionated simultaneous integrated boost irradiation in breast conserving therapy; patterns of recurrence. *Radiother Oncol* 2013;108:269-72.
54. McDonald MW, Godette KD, Whitaker DJ, Davis LW, Johnstone PA. Three-year outcomes of breast intensity-modulated radiation therapy with simultaneous integrated boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:523-30.
55. van der Laan HP, Dolsma WV, Maduro JH, Korevaar EW, Hollander M, Langendijk JA. Three-dimensional conformal simultaneously integrated boost technique for breast-conserving radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1018-23.
56. Guenzi M, Vagge S, Azinwi NC, D'Alonzo A, Belgioia L, Garelli S, et al. A biologically competitive 21 days hypofractionation scheme with weekly concomitant boost in breast cancer radiotherapy feasibility acute sub-acute and short term late effects. *Radiat Oncol* 2010;5:111.
57. Corvo R, Ricchetti F, Doino D, Torielli P, Agostinelli S, Cavagnetto F, et al. Adjuvant hypofractionated radiotherapy with weekly concomitant boost for women with early breast cancer: the clinical experience at Genoa university. *Anticancer Res* 2010;30:4749-53.
58. Paelinck L, Gulyban A, Lakosi F, Vercauteren T, De Gerssem W, Speleers B, et al. Does an integrated boost increase acute toxicity in prone hypofractionated breast irradiation? A randomized controlled trial. *Radiother Oncol* 2017;122:30-6.
59. Saksornchai K, Rojpornpradit P, Shotelersak K, Lertbutsayanukul C, Chakkabat C, Raiyawa T. Skin toxicity and cosmesis after hypofractionated whole breast irradiation for early breast cancer. *Journal of the Medical Association of Thailand* 2012;95:229.
60. Van Parijs H, Miedema G, Vinh-Hung V, Verbanck S, Adriaenssens N, Kerkhove D, et al. Short course radiotherapy with simultaneous integrated boost for stage I-II breast cancer, early toxicities of a randomized clinical trial. *Radiat Oncol* 2012;7:80.
61. Zygogianni A, Kouloulis V, Kyrgias G, Armpilia C, Antypas C, Theodorou K, et al. Comparison of two radiotherapeutic hypofractionated schedules in the application of tumor bed boost. *Clin Breast Cancer* 2013;13:292-8.
62. Chadha M, Vongtama D, Friedmann P, Parris C, Boolbol SK, Woode R, et al. Comparative acute toxicity from whole breast irradiation using 3-week accelerated schedule with concomitant boost and the 6.5-week conventional schedule with sequential boost for early-

- stage breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2012;12:57-62.
63. Chadha M, Woode R, Sillanpaa J, Lucido D, Boolbol SK, Kirstein L, et al. Early-stage breast cancer treated with 3-week accelerated whole-breast radiation therapy and concomitant boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:40-4.
  64. Freedman GM, Anderson PR, Goldstein LJ, Ma CM, Li J, Swaby RF, et al. Four-week course of radiation for breast cancer using hypofractionated intensity modulated radiation therapy with an incorporated boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:347-53.
  65. Freedman GM, Anderson PR, Bleicher RJ, Litwin S, Li T, Swaby RF, et al. Five-year local control in a phase II study of hypofractionated intensity modulated radiation therapy with an incorporated boost for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:888-93.
  66. Dellas K, Vonthein R, Zimmer J, Dinges S, Boicev AD, Andreas P, et al. Hypofractionation with simultaneous integrated boost for early breast cancer: results of the German multicenter phase II trial (ARO-2010-01). *Strahlenther Onkol* 2014;190:646-53.
  67. Cante D, Rosa La Porta M, Casanova-Borca V, Sciacero P, Girelli G, Pasquino M, et al. Accelerated hypofractionated adjuvant whole breast radiotherapy with concomitant photon boost after conserving surgery for early stage breast cancer: a prospective evaluation on 463 patients. *Breast J* 2011;17:586-93.
  68. De Rose F, Fogliata A, Franceschini D, Navarria P, Villa E, Iftode C, et al. Phase II trial of hypofractionated VMAT-based treatment for early stage breast cancer: 2-year toxicity and clinical results. *Radiat Oncol* 2016;11:120.
  69. Formenti SC, Gidea-Addeo D, Goldberg JD, Roses DF, Guth A, Rosenstein BS, et al. Phase I-II trial of prone accelerated intensity modulated radiation therapy to the breast to optimally spare normal tissue. *J Clin Oncol* 2007;25:2236-42.
  70. Raza S, Lymberis SC, Ciervide R, Axelrod D, Fenton-Kerimian M, Magnolfi C, et al. Comparison of Acute and Late Toxicity of Two Regimens of 3- and 5-Week Concomitant Boost Prone IMRT to Standard 6-Week Breast Radiotherapy. *Front Oncol* 2012;2:44.
  71. Lertbutsayanukul C, Pitak M, Ajcharyasongkram N, Rakkiet N, Seuree F, Prayongrat A. Long-term patient-rated cosmetic and satisfactory outcomes of early breast cancer treated with conventional versus hypofractionated breast irradiation with simultaneous integrated boost technique. *Breast J* 2020;26:1946-52.
  72. Wang SL, Fang H, Song YW, Wang WH, Hu C, Liu YP, et al. Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast

- cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:352-60.
73. Shahid A, Athar MA, Asghar S, Zubairi T, Murad S, Yunas N. Post mastectomy adjuvant radiotherapy in breast cancer: a comparison of three hypofractionated protocols. *J Pak Med Assoc* 2009;59:282-7.
  74. Eldeeb H, Awad I, Elhanafy O. Hypofractionation in post-mastectomy breast cancer patients: seven-year follow-up. *Med Oncol* 2012;29:2570-6.
  75. Chitapanarux I, Klunklin P, Pinitpatcharalert A, Sripan P, Tharavichitkul E, Nobnop W, et al. Conventional versus hypofractionated postmastectomy radiotherapy: a report on long-term outcomes and late toxicity. *Radiat Oncol* 2019;14:175.
  76. Wu JX, Hui ZG, Li YX, Yu ZH. [Post-mastectomy radiotherapy with different fractionated dose schemes in early breast cancer]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2003;25:285-8.
  77. Yadav BS, Sharma SC. A Phase 2 Study of 2 Weeks of Adjuvant Whole Breast/Chest Wall and/or Regional Nodal Radiation Therapy for Patients With Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100:874-81.
  78. Khan AJ, Poppe MM, Goyal S, Kokeny KE, Kearney T, Kirstein L, et al. Hypofractionated Postmastectomy Radiation Therapy Is Safe and Effective: First Results From a Prospective Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2017;35:2037-43.
  79. Ko DH, Norriss A, Harrington CR, Robinson BA, James ML. Hypofractionated radiation treatment following mastectomy in early breast cancer: the Christchurch experience. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2015;59:243-7.
  80. Shah NM, Wazer DE. The MammoSite balloon brachytherapy catheter for accelerated partial breast irradiation. *Semin Radiat Oncol* 2005;15:100-7.
  81. Scott AM, Callier MC, Lashley M, Cole DA, Dale PS. A 12-Year Single-Institution Experience with Accelerated Partial Breast Irradiation. *Am Surg* 2018;84:1261-3.
  82. Beitsch P, Vicini F, Keisch M, Haffty B, Shaitelman S, Lyden M. Five-year outcome of patients classified in the “unsuitable” category using the American Society of Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) Consensus Panel guidelines for the application of accelerated partial breast irradiation: an analysis of patients treated on the American Society of Breast Surgeons MammoSite(R) Registry trial. *Ann Surg Oncol* 2010;17 Suppl 3:219-25.
  83. Benitez PR, Keisch ME, Vicini F, Stoller A, Scroggins T, Walker A, et al. Five-year results: the initial clinical trial of MammoSite balloon brachytherapy for partial breast irradiation in early-stage breast cancer. *Am J Surg* 2007;194:456-62.

84. Polgar C, Major T, Fodor J, Sulyok Z, Somogyi A, Lovey K, et al. Accelerated partial-breast irradiation using high-dose-rate interstitial brachytherapy: 12-year update of a prospective clinical study. *Radiother Oncol* 2010;94:274-9.
85. Rabinovitch R, Winter K, Kuske R, Bolton J, Arthur D, Scroggins T, et al. RTOG 95-17, a Phase II trial to evaluate brachytherapy as the sole method of radiation therapy for Stage I and II breast carcinoma--year-5 toxicity and cosmesis. *Brachytherapy* 2014;13:17-22.
86. Hattangadi JA, Powell SN, MacDonald SM, Mauceri T, Ancukiewicz M, Freer P, et al. Accelerated partial breast irradiation with low-dose-rate interstitial implant brachytherapy after wide local excision: 12-year outcomes from a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:791-800.
87. Genebes C, Chand ME, Gal J, Gautier M, Raoust I, Ihrai T, et al. Accelerated partial breast irradiation in the elderly: 5-year results of high-dose rate multi-catheter brachytherapy. *Radiat Oncol* 2014;9:115.
88. Ferraro DJ, Garsa AA, DeWees TA, Margenthaler JA, Naughton M, Aft R, et al. Comparison of accelerated partial breast irradiation via multicatheter interstitial brachytherapy versus whole breast radiation. *Radiat Oncol* 2012;7:53.
89. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, Bulsara M, Wenz F, Saunders C, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:91-102.
90. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Saunders C, et al. An international randomised controlled trial to compare TARGeted Intraoperative radioTherapy (TARGIT) with conventional postoperative radiotherapy after breast-conserving surgery for women with early-stage breast cancer (the TARGIT-A trial). *Health Technol Assess* 2016;20:1-188.
91. Olivotto IA, Whelan TJ, Parpia S, Kim DH, Berrang T, Truong PT, et al. Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: a randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy. *J Clin Oncol* 2013;31:4038-45.
92. Whelan TJ, Julian JA, Berrang TS, Kim DH, Germain I, Nichol AM, et al. External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial. *Lancet* 2019;394:2165-72.
93. Livi L, Meattini I, Marrazzo L, Simontacchi G, Pallotta S, Saieva C, et al. Accelerated partial

- breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2015;51:451-63.
94. Meattini I, Saieva C, Miccinesi G, Desideri I, Francolini G, Scotti V, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: Health-related quality of life final analysis from the Florence phase 3 trial. *Eur J Cancer* 2017;76:17-26.
95. NSABP B-39, RTOG 0413: A Randomized Phase III Study of conventional whole breast irradiation versus partial breast irradiation for women with stage 0, I, or II breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006;4:719-21.
96. Vicini FA, Cecchini RS, White JR, Arthur DW, Julian TB, Rabinovitch RA, et al. Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet* 2019;394:2155-64.
97. Rabinovitch R, Moughan J, Vicini F, Pass H, Wong J, Chafe S, et al. Long-Term Update of NRG Oncology RTOG 0319: A Phase 1 and 2 Trial to Evaluate 3-Dimensional Conformal Radiation Therapy Confined to the Region of the Lumpectomy Cavity for Stage I and II Breast Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96:1054-9.
98. Correa C, Harris EE, Leonardi MC, Smith BD, Taghian AG, Thompson AM, et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Pract Radiat Oncol* 2017;7:73-9.
99. Polgar C, Van Limbergen E, Potter R, Kovacs G, Polo A, Lyczek J, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Europeen de Curietherapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol* 2010;94:264-73.
100. Pearlstein KA, Chen RC. Comparing dosimetric, morbidity, quality of life, and cancer control outcomes after 3D conformal, intensity-modulated, and proton radiation therapy for prostate cancer. *Semin Radiat Oncol* 2013;23:182-90.
101. Ares C, Khan S, Macartain AM, Heuberger J, Goitein G, Gruber G, et al. Postoperative proton radiotherapy for localized and locoregional breast cancer: potential for clinically relevant improvements? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:685-97.
102. Hall EJ. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. *Int*

- J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65:1-7.
103. Jimenez RB, Goma C, Nyamwanda J, Kooy HM, Halabi T, Napolitano BN, et al. Intensity modulated proton therapy for postmastectomy radiation of bilateral implant reconstructed breasts: a treatment planning study. *Radiother Oncol* 2013;107:213-7.
  104. Taghian AG, Kozak KR, Katz A, Adams J, Lu HM, Powell SN, et al. Accelerated partial breast irradiation using proton beams: Initial dosimetric experience. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2006;65:1404-10.
  105. Moon SH, Shin KH, Kim TH, Yoon M, Park S, Lee DH, et al. Dosimetric comparison of four different external beam partial breast irradiation techniques: Three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, helical tomotherapy, and proton beam therapy. *Radiotherapy and Oncology* 2009;90:66-73.
  106. Fagundes MA, Pankuch M, Hartsell W, Ward C, Fang LC, Cahlon O. Cardiac-sparing postmastectomy proton radiation therapy for women with stage III, loco-regional, breast cancer: a dosimetric comparison study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:S245.
  107. Mast ME, Vredeveld EJ, Credoe HM, van Egmond J, Heijnenbroek MW, Hug EB, et al. Whole breast proton irradiation for maximal reduction of heart dose in breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment* 2014;148:33-9.
  108. Lin LL, Vennarini S, Dimofte A, Ravanelli D, Shillington K, Batra S, et al. Proton beam versus photon beam dose to the heart and left anterior descending artery for left-sided breast cancer. *Acta Oncologica* 2015;54:1032-9.
  109. Jimenez RB, Goma C, Nyamwanda J, Kooy HM, Halabi T, Napolitano BN, et al. Intensity modulated proton therapy for postmastectomy radiation of bilateral implant reconstructed breasts: A treatment planning study. *Radiotherapy and Oncology* 2013;107:213-7.
  110. Lin LL, Vennarini S, Dimofte A, Ravanelli D, Shillington K, Batra S, et al. Proton beam versus photon beam dose to the heart and left anterior descending artery for left-sided breast cancer. *Acta Oncol* 2015;54:1032-9.
  111. MacDonald SM, Jimenez R, Paetzold P, Adams J, Beatty J, DeLaney TF, et al. Proton radiotherapy for chest wall and regional lymphatic radiation; dose comparisons and treatment delivery. *Radiat Oncol* 2013;8:71.
  112. Wang X, Amos RA, Zhang X, Taddei PJ, Woodward WA, Hoffman KE, et al. External-beam accelerated partial breast irradiation using multiple proton beam configurations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:1464-72.
  113. Choi JI, Fox J, Bakst R, Hasan S, Press RH, Chhabra AM, et al. Proton Therapy for Partial

- Breast Irradiation: Rationale and Considerations. *J Pers Med* 2021;11.
114. Galland-Girodet S, Pashtan I, MacDonald SM, Ancukiewicz M, Hirsch AE, Kachnic LA, et al. Long-term cosmetic outcomes and toxicities of proton beam therapy compared with photon-based 3-dimensional conformal accelerated partial-breast irradiation: a phase 1 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:493-500.
115. Chang JH, Lee NK, Kim JY, Kim YJ, Moon SH, Kim TH, et al. Phase II trial of proton beam accelerated partial breast irradiation in breast cancer. *Radiother Oncol* 2013;108:209-14.
116. Bush DA, Slater JD, Garberoglio C, Do S, Lum S, Slater JM. Partial breast irradiation delivered with proton beam: results of a phase II trial. *Clin Breast Cancer* 2011;11:241-5.
117. Teichman SL, Do S, Lum S, Teichman TS, Preston W, Cochran SE, et al. Improved long-term patient-reported health and well-being outcomes of early-stage breast cancer treated with partial breast proton therapy. *Cancer Med* 2018;7:6064-76.
118. Mutter RW, Jethwa KR, Gonuguntla K, Remmes NB, Whitaker TJ, Hieken TJ, et al. 3 fraction pencil-beam scanning proton accelerated partial breast irradiation: early provider and patient reported outcomes of a novel regimen. *Radiat Oncol* 2019;14:211.
119. DeCesaris CM, Rice SR, Bentzen SM, Jatczak J, Mishra MV, Nichols EM. Quantification of Acute Skin Toxicities in Patients With Breast Cancer Undergoing Adjuvant Proton versus Photon Radiation Therapy: A Single Institutional Experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;104:1084-90.
120. MacDonald SM, Patel SA, Hickey S, Specht M, Isakoff SJ, Gadd M, et al. Proton therapy for breast cancer after mastectomy: early outcomes of a prospective clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:484-90.
121. Jimenez RB, Hickey S, DePauw N, Yeap BY, Batin E, Gadd MA, et al. Phase II Study of Proton Beam Radiation Therapy for Patients With Breast Cancer Requiring Regional Nodal Irradiation. *J Clin Oncol* 2019;37:2778-85.
122. Cuaron JJ, Chon B, Tsai H, Goenka A, DeBlois D, Ho A, et al. Early toxicity in patients treated with postoperative proton therapy for locally advanced breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:284-91.
123. Bradley JA, Dagan R, Ho MW, Rutenberg M, Morris CG, Li Z, et al. Initial Report of a Prospective Dosimetric and Clinical Feasibility Trial Demonstrates the Potential of Protons to Increase the Therapeutic Ratio in Breast Cancer Compared With Photons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:411-21.
124. Stick LB, Lorenzen EL, Yates ES, Anandadas C, Andersen K, Aristei C, et al. Selection

- criteria for early breast cancer patients in the DBCG proton trial - The randomised phase III trial strategy. *Clin Transl Radiat Oncol* 2021;27:126-31.
125. Lundkvist J, Ekman M, Ericsson SR, Isacson U, Jönsson B, Glimelius B. Economic evaluation of proton radiation therapy in the treatment of breast cancer. *Radiother Oncol* 2005;75:179-85.
126. Austin AM, Douglass MJJ, Nguyen GT, Cunningham L, Le H, Hu Y, et al. Individualised selection of left-sided breast cancer patients for proton therapy based on cost-effectiveness. *J Med Radiat Sci* 2021;68:44-51.
127. Bekelman JE, Lu H, Pugh S, Baker K, Berg CD, de Gonzalez AB, et al. Pragmatic randomised clinical trial of proton versus photon therapy for patients with non-metastatic breast cancer: the Radiotherapy Comparative Effectiveness (RadComp) Consortium trial protocol. *BMJ Open* 2019;9:e025556.