

# การรักษาด้วยรังสีโปรตอน ในมะเร็งปอด (proton therapy in lung cancer)

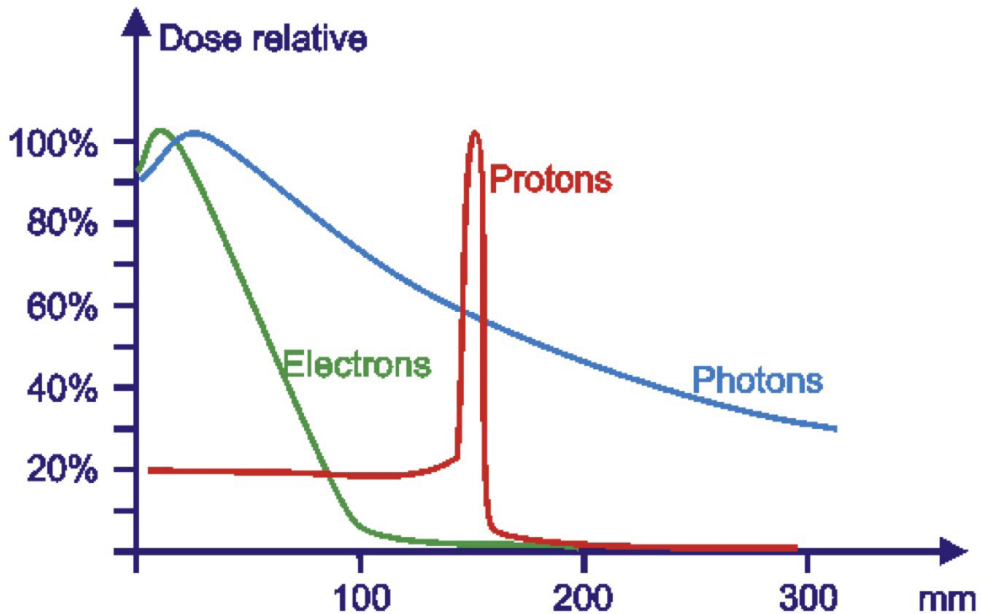
กาญจนา ไซติเลอศักดิ์

## บทนำ

Locally advanced non small cell lung cancer (LA-NSCLC) เป็นมะเร็งปอดที่พบได้บ่อย รังสีรักษาจัดเป็นการรักษาที่มีบทบาทสำคัญในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ ในปัจจุบันการรักษา มะเร็งปอดมีการพัฒนามากขึ้นทั้งในส่วนเคมีบำบัด ยาพุ่งเป้า หรือยาภูมิคุ้มกันบำบัด ทำให้ผล การรักษาดีขึ้น ลดการแพร่กระจายของโรคและเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย การควบคุมรอยโรค ในปอดจึงมีความสำคัญมากยิ่งขึ้น อย่างไรก็ตาม การรักษาด้วยรังสีในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีข้อจำกัด ในการให้ปริมาณรังสีที่ก่อนมะเร็ง เนื่องจากมีอวัยวะข้างเคียงที่สำคัญที่อาจได้รับรังสีร่วมด้วย เช่น หัวใจ หลอดอาหาร ไชสันหลัง รวมทั้งเนื้อปอดส่วนที่ดี ซึ่งอาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนจาก การรักษาได้ถึงแม้จะมีการใช้ advanced technique ของรังสีเอกซ์ที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบัน

## การรักษา LA-NSCLC ด้วยอนุภาคโปรตอน

รังสีโปรตอนเป็นอนุภาคที่มีคุณสมบัติทางฟิสิกส์ที่แตกต่างจากรังสีเอกซ์หรือรังสีแกมมา โดยที่สามารถกำหนดให้อนุภาคโปรตอนคายพลังงานที่ระดับความลึกของก้อนมะเร็งโดยเลือก อนุภาคโปรตอนที่มีพลังงานเหมาะสมกับตำแหน่งความลึกของก้อน เมื่ออนุภาคโปรตอนคาย พลังงานแล้วจะหยุด ทำให้เนื้อเยื่อปกติที่อยู่ด้านหลังก้อนมะเร็งได้รับปริมาณรังสีน้อยมากหรือไม่ ได้เลย ดังรูปที่ 1 ด้วยคุณสมบัติดังกล่าวทำให้สามารถที่จะให้รังสีที่ก้อนมะเร็งด้วยปริมาณที่ใช้ อยู่ในปัจจุบัน หรือเพิ่มปริมาณรังสีให้สูงขึ้น ในขณะที่มีปริมาณรังสีที่เนื้อเยื่อปกติลดลง ซึ่งจะส่งผลให้เพิ่มอัตราการควบคุมโรคและลดภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาได้ดีขึ้น



รูปที่ 1. กราฟแสดงปริมาณรังสีที่ระดับความลึกของรังสีโฟตอน อนุภาคอิเล็กตรอน และอนุภาคโปรตอน

การศึกษา phase II ด้วยอนุภาคโปรตอน ในผู้ป่วย NSCLC stage III 64 ราย ในปี ค.ศ. 2009-2011 พบว่าให้ผลการรักษาในการควบคุมโรค และผลข้างเคียงเป็นที่น่าพอใจ<sup>(1)</sup> และรายงานผลการศึกษาเปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งปอดด้วยรังสีเอกซ์และอนุภาคโปรตอน โดยนำข้อมูลจาก national cancer database ในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยโปรตอนมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีดีกว่าโดย 5-year overall survival ร้อยละ 22 (proton group) เทียบกับร้อยละ 16 (non proton group)<sup>(2)</sup> อย่างไรก็ตาม การศึกษาส่วนใหญ่ยังเป็น retrospective study มีจำนวนผู้ป่วยไม่มาก และผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีความแตกต่างกัน ทั้งนี้เนื่องจากผู้ป่วยที่เข้าถึงการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอนส่วนใหญ่จะเป็นผู้ป่วยที่มีเศรษฐกิจที่ดีกว่า ซึ่งอาจจะเป็นปัจจัยส่งผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย

ในปี ค.ศ. 2018 มีรายงานการศึกษา (randomized study) จาก MD Anderson Cancer Center (NCT00915005)<sup>(3)</sup> เปรียบเทียบการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอน passive scattering proton therapy (PSPT) กับรังสีเอกซ์ด้วยเทคนิค intensity modulated radiation therapy (IMRT) ใน LA-NSCLC โดยใช้ปริมาณรังสี 66-74 Gy (RBE) ในการศึกษาพบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของการกลับเป็นซ้ำของรอยโรคในปอด (local failure) ที่ 1 ปี (IMRT ร้อยละ 10.9 และ PSPT ร้อยละ 10.5) และพบว่าไม่มีความแตกต่างกันของ radiation pneumonitis ในทั้ง 2 กลุ่ม โดยมี radiation

pneumonitis  $\geq$  grade 3 ประมาณร้อยละ 8.1 (IMRT ร้อยละ 6.5 และ PSPT ร้อยละ 10.5) ทั้งนี้ อาจเกิดจากการใช้เทคนิคโปรตอนแบบเก่า PSPT และยังมีประสบการณ์ในการฉายรังสีโปรตอน สำหรับมะเร็งปอดไม่มากนัก ทำให้การควบคุมปริมาณรังสีในปอดยังไม่ดีเท่าที่ควร อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาที่ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับรังสีโปรตอนมีปริมาณรังสีที่หัวใจ น้อยกว่ากลุ่ม IMRT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งปริมาณรังสีที่หัวใจจัดเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับรังสีในการศึกษาก่อนหน้านี้ (RTOG 0617)<sup>(4)</sup> ปัจจุบันมีการใช้อินทกาศโปรตอนเทคนิค scanning beam ซึ่งสามารถทำเป็น intensity modulated proton therapy (IMPT) ในการรักษา LA-NSCLC และด้วยเทคนิคที่สามารถปรับความเข้มได้ ทำให้สามารถปรับปริมาณรังสีภายในตัว ก้อนมะเร็งให้สูงขึ้น โดยที่สามารถลดปริมาณรังสีที่เนื้อเยื่อปกติได้ดีกว่าเทคนิคแบบเก่า ในรายงาน การใช้เทคนิค IMPT ในผู้ป่วยมะเร็งปอด 51 รายจาก MDACC พบว่ามี local control rate ที่ 3 ปี ร้อยละ 78.3 มี median overall survival 33.9 เดือน และไม่พบ radiation pneumonitis  $\geq$  grade 3<sup>(5)</sup> อย่างไรก็ตาม ต้องติดตามผลการศึกษา randomized phase III ของ RTOG 1308 ที่ เปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิตระหว่างการฉายรังสีด้วยอินทกาศโปรตอนและรังสีเอกซ์ใน LA-NSCLC

ยังมีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการรักษาด้วยอินทกาศโปรตอนในมะเร็งปอดระยะเริ่มต้น โดย ทำเป็น stereotactic body proton therapy (SBPT) และยังมีบทบาทใน re-irradiation ในผู้ป่วย ที่มี locoregional recurrence อย่างไรก็ตาม การรักษามะเร็งปอดด้วยรังสีโปรตอนมีข้อจำกัดบาง ประการ เช่น เรื่องการเคลื่อนที่ของก้อนมะเร็งในปอดตามการหายใจ ซึ่งทำให้ต้องมีการใช้เทคนิค ต่าง ๆ ในการควบคุมการหายใจรวมด้วย เพื่อให้การให้รังสีมีความถูกต้องแม่นยำมากขึ้น ข้อ จำกัดที่สำคัญอีกประเด็นที่เป็นปัญหาสำคัญในทุกสถาบันทั่วโลกและทำให้การรักษาด้วยโปรตอน ยังไม่แพร่หลายมากนัก คือ ราคาการรักษาเพราะเครื่องมือมีความซับซ้อนและราคาที่สูง ทำให้มีการเข้าถึงของผู้ป่วยได้ค่อนข้างจำกัด การศึกษาข้อดี ข้อเสีย ตลอดจนข้อจำกัดของการ ใช้รังสี จะช่วยให้สามารถเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมที่จะได้รับการรักษาด้วยรังสีต่าง ๆ ได้ดียิ่งขึ้น

### สรุป

รังสีรักษามีการพัฒนาเทคโนโลยีอย่างต่อเนื่องในการให้การรักษาผู้ป่วย การรักษาด้วย อินทกาศโปรตอนมีบทบาทในการรักษามะเร็งหลายชนิดมากขึ้นเรื่อย ๆ รวมทั้งมะเร็งปอด และ ด้วยคุณสมบัติเฉพาะของอินทกาศโปรตอน จะทำให้สามารถให้รังสีที่ครอบคลุมก้อนมะเร็งได้ดีขึ้น ในขณะที่สามารถลดปริมาณรังสีที่เนื้อเยื่อปกติลงได้ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการควบคุมโรค และลดผลข้างเคียงจากการรักษาให้มากที่สุด เพื่อให้ผู้ป่วยมีโอกาสหายขาด และมีคุณภาพชีวิต ที่ดีขึ้น

## เอกสารอ้างอิง

1. Chang JY, Verma V, Li M, Zhang W, Komaki R, Lu C, et al. Proton beam radiotherapy and concurrent chemotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer: final results of a phase 2 study. *JAMA Oncol* 2017; 3: e172032
2. Higgins KA, O'Connell K, Liu Y, Gillespie TW, McDonald MW, Pillai RN, et al. National Cancer Database Analysis of Proton Versus Photon Radiation Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 97: 128-37
3. Liao Z, Lee JJ, Komaki R, Gomez DR, O'reilly MS, Fossella FV, et al. Bayesian adaptive randomization trial of passive scattering proton therapy and intensity-modulated photon radiotherapy for locally advanced Non-Small-Cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1813-22
4. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomized, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 187-99
5. Elhammali A, Blanchard P, Yoder A, Liao Z, Zhang X, Zhu RX, et al. Clinical Outcomes after Intensity-Modulated proton therapy with concurrent chemotherapy for inoperable non-small cell lung cancer. *Radiother and Oncol* 2019; 136: 136-42
6. Giaddui T, Chen W, Yu J, Lin L, Simone CB, Yuan L, et al. Establishing the feasibility of the dosimetric compliance criteria of RTOG 1308: phase III randomized trial comparing overall survival after photon versus proton radiochemotherapy for inoperable stage II-III NSCLC. *Radiat Oncol*. 2016; 11: 66