

การใช้โมเดลในการคัดเลือกผู้ป่วย เข้ารับการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอน

Normal tissue complication probability (NTCP)
model-based approach for patient selection for proton therapy

พญ. อนุสตรา ประยงค์รัตน์

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ฝ่ายรังสีวิทยา รพ.จุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ปัจจุบันเทคโนโลยีทางรังสีรักษาได้พัฒนาไปอย่างรวดเร็ว โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่มอัตราการควบคุมโรคมะเร็งและลดผลข้างเคียงจากการรักษา การรักษาโรคมะเร็งด้วยอนุภาคโปรตอน (proton therapy) เป็นการรักษาที่ทั่วโลกกำลังให้ความสนใจ และเป็นการรักษามาตรฐานใหม่ในหลายๆโรคในอารยประเทศ เนื่องด้วยคุณสมบัติทางด้านฟิสิกส์และชีววิทยาที่ดีกว่าการรักษาด้วยรังสีเอกซ์ (x-ray or photon therapy) กล่าวคือ เมื่อลำอนุภาคโปรตอนเคลื่อนที่ผ่านเนื้อเยื่อในร่างกายผู้ป่วย โปรตอนจะเข้าไปทำอันตรกิริยากับอิเล็กตรอนในวงโคจรและค่อยๆถ่ายเทพลังงานให้กับเนื้อเยื่อ จนกระทั่งเคลื่อนไปใกล้ระยะทางพิสัยของอนุภาค (end of range) โปรตอนจะถ่ายเทพลังงานจำนวนมาก เกิดเป็น Bragg peak ขึ้น จากนั้นจะหยุดลง จึงไม่มีปริมาณรังสีหลังจาก Bragg peak ทำให้อวัยวะปกติที่อยู่หลังก้อนมะเร็งไม่ได้รับรังสี^[1,2] แพทย์จึงสามารถเพิ่มปริมาณรังสีสูงสุดที่สามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้หมด และปัญหาผลข้างเคียงก็หมดไปด้วย

ประโยชน์ของการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอน

อนุภาคโปรตอนมีความเหมาะสมกับการใช้รักษาโรคมะเร็งหลายชนิด โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคมะเร็งในเด็ก ประมาณ 1 ใน 3 ของโรคมะเร็งในเด็กเกิดขึ้นในระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system) ซึ่งผู้ป่วยบางส่วนต้องได้รับฉายรังสีทั้งที่สมองและไขสันหลัง (craniospinal irradiation) ซึ่งเป็นบริเวณกว้างเกือบตลอดแนว

ลำตัว จากการศึกษาทางรังสีคณิต (dosimetric study) ในโรคมะเร็งชนิด meduloblastoma โดยใช้อนุภาคโปรตอนเปรียบเทียบกับการใช้รังสีเอกซ์ พบว่าการใช้รังสีเอกซ์มีการกระจายของรังสีปริมาณต่ำๆ บริเวณปอดและช่องท้องเป็นพื้นที่กว้างกว่า ขณะที่การใช้อนุภาคโปรตอนให้ปริมาณรังสีครอบคลุมเฉพาะไขสันหลังที่ต้องการรักษาเท่านั้น^[3] ซึ่งเป็นข้อดีอย่างยิ่งในผู้ป่วยเด็กที่มีความ

ไวต่อรังสีมากกว่าผู้ใหญ่ ทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงจากปริมาณรังสีที่กระจายไปยังอวัยวะต่างๆ เช่น สมอง ต่อมใต้สมอง ต่อมไทรอยด์ หัวใจ ปอด ลำไส้ กระดูกสันหลัง ทั้งผลข้างเคียงในระยะสั้น เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย และในระยะยาวทำให้ความสามารถในการเรียนรู้ หรือมี Intellectual Quotient (IQ) ลดลง การได้ยินลดลง (hearing loss) ลดลง มีความผิดปกติของระบบฮอร์โมนและการเจริญเติบโตทางร่างกาย นอกจากนี้ สืบเนื่องจากสามารถควบคุมโรคมะเร็งเริ่มต้น (primary malignancy) ได้ดี ทำให้ผู้ป่วยเด็กมีชีวิตรอดหลังการรักษาที่ยาวนานมากขึ้น จึงมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งชนิดที่สองหลังได้รับการรักษา (secondary malignancy) โดยมีการศึกษาพบว่าการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอนสามารถลดความเสี่ยงของการเกิด secondary malignancy 25-30% เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยรังสีเอกซ์^[4] สอดคล้องกับการศึกษาทางคลินิกที่ผ่านมา^[5-10]

สำหรับโรคมะเร็งในผู้ใหญ่ การรักษาด้วยอนุภาคโปรตอนช่วยลดผลข้างเคียงที่พบบ่อยจากการฉายรังสีเอกซ์ ได้แก่ ผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร เช่น เจ็บปาก เจ็บคอ ปากแห้งคอแห้ง ลำไส้อักเสบเรื้อรัง ถ่ายเป็นเลือด ผลข้างเคียงต่อระบบเม็ดเลือด เช่น ภาวะซีด เม็ดเลือดขาวต่ำ ติดเชื้อง่าย ผลข้างเคียงต่อระบบประสาทระยะสั้น เช่น ปวดศีรษะ ซึม ผม่วง ระยะยาว เช่น พัฒนาการช้า ความเฉื่อยฉะลาตทางสติปัญญา และความสามารถทางการเรียนรู้ลดลง ความจำเสื่อม ผลข้างเคียงระยะยาวต่ออวัยวะต่างๆ เช่น หูชั้นใน ทำให้มีความผิดปกติทางการได้ยิน ต่อม

ไทรอยด์ ฮอร์โมนต่ำเกิดความผิดปกติของระบบเผาผลาญและการเจริญเติบโตของร่างกาย หัวใจอาจเกิดการตีบตันของเส้นเลือดที่มาเลี้ยงหัวใจ ทำให้เกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน อวัยวะสืบพันธุ์ เกิดความผิดปกติของฮอร์โมนเพศ ส่งผลเสียต่อการเจริญเติบโตและทำให้เกิดภาวะมีบุตรยาก เป็นต้น จึงเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย และเป็นผลดีต่อผู้ป่วยโรคมะเร็งทุกโรค ทุกเพศ ทุกวัย การรักษาด้วยอนุภาคโปรตอนมีหลักฐานชัดเจนสำหรับโรคเนื้องอกและมะเร็งที่อยู่บริเวณฐานกะโหลก (base of skull tumor) และมะเร็งที่ตา เนื่องจากเป็นบริเวณที่มีอวัยวะสำคัญใกล้เคียงมากมาย ได้แก่ brain stem, optic nerve, temporal lobe จึงเป็นข้อจำกัดของการรักษาด้วยรังสีเอกซ์^[11-14] นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาในโรคมะเร็งในสมองอื่นๆ ด้วย^[15,16]

สำหรับการรักษาโรคมะเร็งศีรษะและลำคอด้วยรังสีเอกซ์ ปัจจุบันมีการรักษาด้วยเทคนิค 3 มิติ (three-dimension conformal radiotherapy, 3D-CRT) การฉายรังสีปรับความเข้ม (intensity modulated radiotherapy, IMRT) หรือ การฉายรังสีปรับความเข้มหมุนรอบตัว (volumetric modulated arc therapy, VMAT) ซึ่งแม้ว่าเป็นเทคนิคที่ทันสมัยมากขึ้น สามารถลดผลข้างเคียงเมื่อเปรียบเทียบกับ การฉายรังสีในอดีต แต่ยังคงพบอาการข้างเคียงที่สำคัญคือ อาการเจ็บปากเจ็บคอ ปากแห้ง กลืนลำบาก ต่อมาเมื่อมีการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอนในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ พบว่าช่วยลดปริมาณรังสีที่ช่องปากและลำคอ ต่อม น้ำลาย และกล้ามเนื้อการกลืน จึงช่วยให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นภายหลังการรักษา^[17-20]

นอกจากนี้ จากการศึกษา meta-analysis ในผู้ป่วยมะเร็งโพรงจมูก (nasal cavity) และโพรงไซนัส (paranasal sinus) พบว่าอนุภาคโปรตอนเพิ่มอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่เทียบกับการรักษาด้วยรังสีเอกซ์^[17] National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines ปี 2018 ระบุว่า การรักษาด้วยอนุภาคโปรตอนสามารถทำได้ในโรคมะเร็งบริเวณ ethmoid sinus, maxillary sinus, salivary gland, periorbital, nasopharynx และ mucosal melanoma ในกรณีที่การรักษาด้วยรังสีเอกซ์ไม่สามารถจำกัดปริมาณรังสีไปยังอวัยวะปกติได้อย่างเหมาะสม^[21]

สำหรับโรคมะเร็งในตับ อันได้แก่ มะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma, HCC) มะเร็งท่อน้ำดี (cholangiocarcinoma) และมะเร็งที่แพร่กระจายมาที่ตับ (liver metastases) พบได้บ่อยในคนไทยและเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญ โดยเฉพาะ HCC ผู้ป่วยมักมีภาวะ chronic liver disease ร่วมด้วยจาก alcohol หรือ viral hepatitis ทำให้เนื้อตับมีความไวต่อรังสี ในการรักษาด้วยรังสีเอกซ์ปริมาณรังสีที่ไปยังก้อนมะเร็งจะถูกจำกัดด้วยความทนทานต่อรังสีของเนื้อตับรอบๆ ดังนั้นอัตราการควบคุมโรคจึงไม่ดีเท่าที่ควร แต่การรักษาด้วยอนุภาคโปรตอนสามารถลดปริมาณรังสีไปยังเนื้อตับปกติได้ จึงสามารถเพิ่มปริมาณรังสีไปยังก้อนมะเร็งโดยที่เนื้อตับรอบๆ ไม่เป็นอันตราย^[22-28] นอกจากนี้ยังมีการศึกษาแสดงถึงประโยชน์ของการใช้ออนุภาคโปรตอนในโรคมะเร็งชนิดต่างๆ เช่น มะเร็งหลอดอาหาร^[29-31] มะเร็งตับอ่อน^[32] มะเร็งปอด^[33]

การคัดเลือกผู้ป่วยที่น่าจะได้ประโยชน์จากโปรตอนมากที่สุด

ในปัจจุบัน จากข้อมูลของ Particle Therapy Co-operative Group (PTCOG) มีสถาบันที่ให้การรักษาด้วยอนุภาคโปรตอนจำนวน 75 สถาบันทั่วโลก ซึ่งศูนย์โปรตอนสมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย จะเปิดให้บริการในปี พ.ศ. 2563 เป็นแห่งแรกในประเทศไทย ดังนั้น ด้วยข้อจำกัดด้านทรัพยากรและค่าใช้จ่ายของการรักษาที่ค่อนข้างสูงเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยรังสีเอกซ์ การคัดเลือกผู้ป่วยที่น่าจะได้ประโยชน์จากโปรตอนมากที่สุดจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่ง เพื่อให้เกิดความคุ้มค่าและประโยชน์สูงสุดแก่สังคมและประเทศไทย

บทความนี้แบ่งเนื้อหาเป็น 3 ส่วนหลัก ได้แก่ ข้อควรพิจารณาในการเลือกวิธีการรักษาด้วยรังสีในผู้ป่วยโรคมะเร็ง วิธีการใช้โมเดลในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้ารับการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอน และชนิดของโมเดลที่ทำนายความน่าจะเป็นในการเกิดผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยรังสี

ตอนที่ 1 การคัดเลือกชนิดของรังสีในการรักษาผู้ป่วย (Selection of radiotherapy modalities)

จากหลักฐานการศึกษาด้านรังสีชนิดที่กล่าวมา จะเห็นว่าการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอนมีข้อได้เปรียบกว่าการรักษาด้วยรังสีเอกซ์หลายประการ แต่การศึกษาเหล่านี้เป็นการแสดงถึงคุณสมบัติทางกายภาพของรังสีเท่านั้น ซึ่งไม่ได้

ยืนยันว่าการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอนจะมีผลทางคลินิกที่ดีกว่าเสมอไป เนื่องจากผู้ป่วยแต่ละรายมีความแตกต่างกันทางชีวภาพและปัจจัยอื่นๆ Shirato และคณะได้เสนอแนวทางในการพิจารณาเลือกชนิดของรังสี รวมถึงเทคนิคในการฉายรังสีรักษาโรคมะเร็งที่ครอบคลุมทุกแง่มุม^[34] ประกอบด้วย

1. คุณลักษณะด้านกายภาพ (Physical consideration) อันได้แก่ การกระจายปริมาณรังสีไปยังก้อนมะเร็งและอวัยวะสำคัญข้างเคียง ชนิดของรังสีและเทคนิคที่เหมาะสมต้องให้การกระจายรังสีไปยังก้อนมะเร็งอย่างแม่นยำและจำเพาะเจาะจงโดยอวัยวะปกติได้รับรังสีน้อยที่สุด (accurate tumor localization and better conformity) ซึ่งคุณสมบัตินี้เป็นข้อได้เปรียบของอนุภาคโปรตอนที่เหนือกว่ารังสีเอกซ์ เพราะมี Bragg peak นอกจากนี้ การตรวจสอบตำแหน่งก่อนและระหว่างการฉายรังสี หรือ image-guided radiotherapy (IGRT) ก็เป็นสิ่งจำเป็น และอาจต้องพิจารณาปรับเปลี่ยนลำรังสีและปริมาณรังสีระหว่างที่ฉายรังสีตามการเคลื่อนไหว เช่น ในโรคมะเร็งตับและปอดซึ่งก้อนมะเร็งมีการขยับตามการหายใจ รวมทั้งปรับตามการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพของบริเวณที่ได้รับรังสีด้วย (physical adaptation) เช่น ในโรคมะเร็งท่อน้ำนม เป็นต้น ซึ่งเป็นข้อพึงระวังในการใช้ออนุภาคโปรตอนที่มีความไวของการเปลี่ยนแปลงการกระจายรังสี ต่อความไม่สม่ำเสมอของเนื้อเยื่อ (tissue inhomogeneity) ดังนั้นหากไม่มีเทคนิค IGRT ที่เหมาะสมในการกำหนดตำแหน่งอย่างถูกต้องแม่นยำ อาจส่งผลเสียต่อผู้ป่วยมากกว่าผลดี

2. คุณลักษณะด้านชีวภาพ (Biological consideration) อันได้แก่ relative biological effectiveness (RBE) หรือประสิทธิภาพของรังสีชนิดหนึ่งๆเทียบกับรังสีมาตรฐาน โดยอนุภาคโปรตอนจะมีค่า RBE โดยเฉลี่ยเท่ากับ 1.1 เท่าของรังสีเอกซ์ แต่ข้อควรระวังคือ ที่ปลายพิสัย (distal range) ของอนุภาคโปรตอนจะมี RBE สูงถึง 1.5-1.8 เท่า ดังนั้นในการวางแผนการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอนจึงควรหลีกเลี่ยงการกำหนดทิศทางของลำอนุภาคที่ทำให้อวัยวะสำคัญอยู่หลังต่อก้อนมะเร็ง เนื่องจากหากมีการคลาดเคลื่อนเพียงเล็กน้อย ปลายพิสัยของอนุภาคโปรตอนอาจตกในอวัยวะสำคัญนั้นๆ ทำให้เกิดผลข้างเคียงรุนแรงได้ นอกจากนี้ในการเปรียบเทียบ regimen ของการฉายที่แตกต่างกัน จำเป็นต้องมีสื่อกลาง เช่น การฉายรังสีปริมาณ 50 เกรย์ โดยฉายครั้งละ 2 เกรย์ จำนวน 25 ครั้ง (2 เกรย์ x 25 ครั้ง) ก็ให้ผลแตกต่างกับการฉายครั้งละ 5 เกรย์ จำนวน 10 ครั้ง (5 เกรย์ x 10 ครั้ง) ซึ่งในปัจจุบันมีการใช้สมการ linear-quadratic (LQ) model เพื่อหา biological equivalent dose (BED) จากตัวอย่างข้างต้น การฉาย 2 เกรย์ x 25 ครั้ง จะมีค่า BED เท่ากับ 60 เกรย์¹⁰ สำหรับก้อนมะเร็งหรือ early responding tissue ที่มีค่า $\alpha/\beta=10$ และ 83.3 เกรย์³ สำหรับอวัยวะปกติหรือ late responding tissue ที่มีค่า $\alpha/\beta=3$ เปรียบเทียบกับ การฉาย 5 เกรย์ x 10 ครั้ง จะมีค่า BED เท่ากับ 75 เกรย์¹⁰ และ 133.3 เกรย์³ อย่างไรก็ตามวิธีนี้อาจมีความคลาดเคลื่อนเนื่องจากค่า α/β ratio ที่ใช้ในการคำนวณของแต่ละอวัยวะเป็นเพียงค่าประมาณ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่ใช้

hypofractionation และ stereotactic body radiotherapy (SBRT) ซึ่งได้รับความนิยมในการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอน

นอกจากนี้ ในปัจจุบัน การรักษาผู้ป่วยมุ่งเน้นการรักษาที่จำเพาะเจาะจง (personalized medicine) โดยพิจารณาคุณสมบัติทางคลินิก (clinical parameters) และข้อมูลทางกายวิภาค (anatomical information) ในทางรังสีรักษา การใช้เทคนิคการฉายอนุภาคโปรตอนนับว่าเป็นเทคโนโลยีที่เพิ่มความแม่นยำและจำเพาะเจาะจงอย่างหนึ่ง^[35] นอกจากนี้ในอนาคตอันใกล้นี้ คาดว่า จะมีการนำข้อมูลด้านพันธุกรรม (genomics) และ ข้อมูลภาพถ่ายทางรังสีที่ซับซ้อน (radiomics) มาประกอบการพิจารณาเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยมากขึ้นด้วย เช่น การใช้ imaging signatures หรือ radiomic features ทำนายลักษณะการดำเนินโรคและการตอบสนองต่อการรักษา และการตรวจหา single nucleotide polymorphisms (SNPs) เพื่อทำนายโอกาสการเกิดผลข้างเคียงจากการฉายรังสี เป็นต้น^[36,37] ดังนั้นในอนาคตอาจมี biological marker ที่บ่งชี้ว่าผู้ป่วยรายใด จะได้รับประโยชน์การรักษาด้วยอนุภาคโปรตอน มากกว่ารังสีเอกซ์

3. ประโยชน์ทางคลินิก (clinical consideration) แม้ว่าอนุภาคโปรตอนจะมีประโยชน์ด้านฟิสิกส์และชีววิทยาที่แน่ชัดด้านการกระจายปริมาณรังสี แต่ปัจจุบันยังไม่มีผลการศึกษาจาก randomized controlled trial (RCT) เปรียบเทียบระหว่างการรักษาด้วยรังสีเอกซ์ที่เป็นการรักษามาตรฐานกับอนุภาคโปรตอนที่เป็นการรักษาแบบใหม่ เนื่องจากข้อจำกัดของการศึกษาแบบ

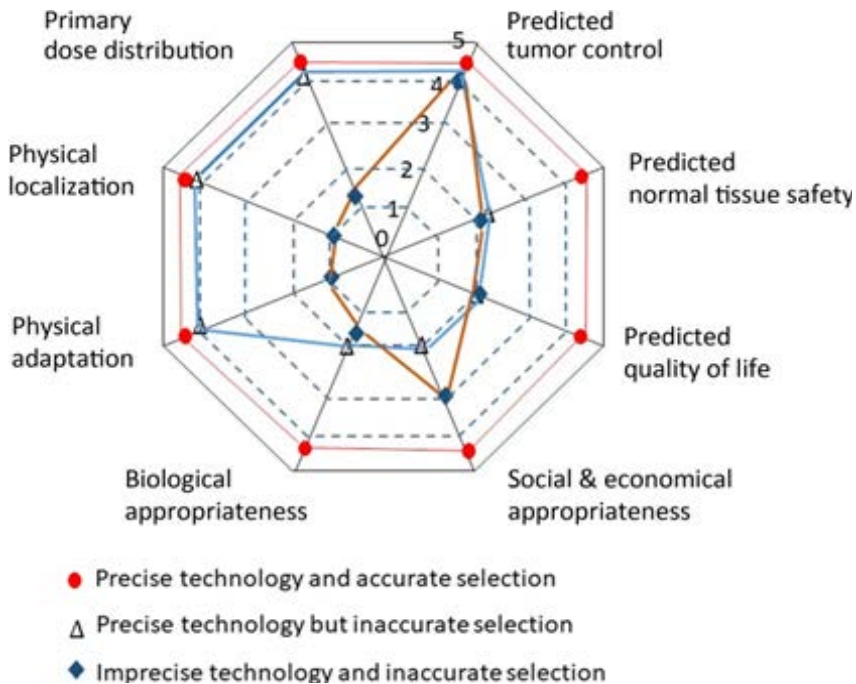
RCT หลายประการ กล่าวคือ ในแง่จริยธรรมงานวิจัย (ethical consideration) มีความไม่เสมอภาคกันระหว่างผู้ร่วมการทดลองสองกลุ่ม เรียกว่า equipoise เพราะอนุภาคโปรตอนมีข้อได้เปรียบด้านการกระจายของรังสีเหนือกว่ารังสีเอกซ์อย่างชัดเจน เช่น เมื่อกำหนดปริมาณรังสีที่ก่อนมะเร็งเท่ากัน การรักษาด้วยอนุภาคโปรตอนจะให้ปริมาณรังสีที่อวัยวะปกติน้อยกว่าจึงมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงจากการฉายรังสี (normal tissue complication probability, NTCP) ลดลง หรือเมื่อกำหนดให้ปริมาณรังสีที่อวัยวะปกติเท่ากัน การรักษาด้วยอนุภาคโปรตอนสามารถให้ปริมาณรังสีที่ก่อนมะเร็งมากกว่าจึงเพิ่มโอกาสการควบคุมโรค (tumor control probability, TCP) ที่สูงขึ้น ดังนั้นการสุ่มเลือกผู้ป่วยให้เข้ารับการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอนจึงดูเหมือนว่าได้เปรียบกว่ากลุ่มที่ได้รับรังสีเอกซ์ นอกจากนี้การศึกษาแบบ RCT ยังมีข้อจำกัดด้านเครื่องมือและค่าใช้จ่ายที่สูงมากซึ่งอาจส่งผลให้มีผู้เข้าร่วมงานวิจัยน้อย การทำวิจัยล่าช้า หรืออาจต้องปิดงานวิจัยก่อนกำหนด โดยเฉพาะอย่างยิ่ง RCT มักมีระยะเวลาในการศึกษาและติดตามผู้ป่วยยาวนาน สวนทางกับกระแสเทคโนโลยีทางรังสีรักษาที่มีการพัฒนาอย่างรวดเร็ว แม้ว่าในเวลาอีก 5-10 ปีข้างหน้าอาจมีผลของการศึกษาทางคลินิกชัดเจนแต่เทคโนโลยีก็จะล้าสมัยไปแล้ว ดังนั้นในกรณีที่มีเวลาและทรัพยากรจำกัด วิธีการศึกษาแบบ non-RCT ซึ่งเปรียบเทียบผลการรักษาแบบเดิมกับผลการรักษาแบบใหม่จึงได้รับความนิยมมากกว่า แต่ความน่าเชื่อถือจะน้อยกว่าเพราะไม่มีการควบคุมการกระจายของปัจจัยที่อาจมีผลต่อ outcome หรือ

confounding biases ให้เท่ากันระหว่างผู้ป่วยสองกลุ่ม วิธีการศึกษาอีกวิธีหนึ่งคือการใช้โมเดลทำนายผลการรักษา (model-based approach) ดังจะกล่าวต่อไป

4. เศรษฐศาสตร์สังคม (socioeconomics) แม้ว่าค่าใช้จ่ายในการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอนจะสูงเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้รังสีเอกซ์ แต่สามารถลดค่าใช้จ่ายในการดูแลผู้ป่วยระยะยาวได้เนื่องจากผลข้างเคียงหลังการฉายรังสีลดลง ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ไม่ต้องมีคิดูแลใกล้ชิด สามารถดูแลตนเองได้และกลับไปทำงานได้ตามปกติ รวมถึงอาจทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตที่ยาวนานขึ้น

ซึ่งเป็นผลดีอย่างยิ่งต่อตัวผู้ป่วย ครอบครัวของผู้ป่วย รวมถึงสังคมในภาพรวมด้วย

กล่าวโดยสรุป ในการพิจารณาเลือกวิธีการรักษาด้วยรังสีที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายอย่างถูกต้องและแม่นยำ ควรคำนึงทุกแง่มุม ดังแสดงในภาพที่ 1 ดังนั้นการศึกษาเพื่อตอบคำถามดังกล่าวหรือในที่นี้คือการพิจารณาเหตุผลและความจำเป็นในการใช้อนุภาคโปรตอนในผู้ป่วยโรคมะเร็งจึงควรให้ความสำคัญทั้งการเปรียบเทียบทางรังสีคณิตระหว่งการกระจายรังสีเอกซ์และอนุภาคโปรตอน การศึกษาทางคลินิกไปข้างหน้า และการศึกษาการวิเคราะห์ต้นทุนและ



ภาพที่ 1 ข้อควรคำนึงถึงในการประเมินเพื่อเลือกวิธีการรักษาด้วยรังสีอย่างถูกต้องและแม่นยำ^[34]
วงกลม (●) แสดงถึงการรักษาที่เหมาะสมในทุกๆ องค์ประกอบ สามเหลี่ยม (Δ) แสดงถึงการให้รังสีไปที่ก้อนมะเร็งได้อย่างแม่นยำ สามารถควบคุมโรคได้ดี แต่อาจเกิดผลข้างเคียงที่อันตรายแก่อวัยวะปกติโดยรอบ ทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่แย่ลง ส่งผลเสียต่อเศรษฐกิจสังคมตามมา สีเหลี่ยมข้าวหลามตัด (◆) แสดงถึงการรักษาที่ไม่ถูกต้องและไม่แม่นยำ

ประสิทธิผล^[38] เพื่อพิจารณาการใช้อนุภาคโปรตอนอย่างเหมาะสมในบริบทของสังคมไทยเพื่อก่อให้เกิดประสิทธิภาพและความคุ้มค่าสูงสุด

ตอนที่ 2: การใช้โมเดลในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้ารับการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอน (Model-based approach)

ในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานแสดงถึงประโยชน์ทางคลินิกของอนุภาคโปรตอนที่เหนือกว่ารังสีเอกซ์อย่างชัดเจน ประกอบกับข้อจำกัดของการศึกษาแบบ RCT ดังได้กล่าวมาแล้ว วิธี model-based approach เป็นวิธีหนึ่งที่น่าเชื่อถือและได้รับการยอมรับให้ใช้ในการศึกษาประสิทธิภาพของการรักษาด้วยวิธีใหม่ ๆ^[39] โดยใช้เทคโนโลยีทางคอมพิวเตอร์ที่ทันสมัย ที่เรียกว่า machine learning ในการจัดการข้อมูลขนาดใหญ่ผสมผสานกับความรู้สถิติทางการแพทย์เพื่อวิเคราะห์ข้อมูลการรักษาที่ผ่านมาแล้วสร้างเป็นโมเดลในการทำนายผลการรักษาสำหรับผู้ป่วยรายใหม่ ซึ่งข้อมูลที่น่ามาใช้มีความสำคัญต่อความถูกต้องและความน่าเชื่อถือของโมเดล เช่น การเก็บข้อมูลไปข้างหน้า (prospective) จะมีความน่าเชื่อถือมากกว่าการเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective) เพราะผู้วิจัยสามารถกำหนดแนวทางการรักษาโดยใช้แบบแผนการรักษาเดียวกันได้ มีการควบคุมคุณภาพการรักษา สามารถเก็บข้อมูลที่ต้องการได้ครบถ้วนทั้งข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโรคที่เป็นและการรักษา และสามารถติดตามผลข้างเคียงทั้งระยะสั้นและระยะยาว รวมทั้งคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้อย่างต่อเนื่อง นอกจากนี้ จากการศึกษาที่ผ่านมาสรุปได้ชัดเจนว่าการรักษาด้วย

อนุภาคโปรตอนมีข้อได้เปรียบคือลดปริมาณรังสีที่ไปยังเนื้อเยื่อปกติในขณะที่ปริมาณรังสีที่ไปยังก้อนมะเร็งเท่าเดิม (reduce normal tissue dose while maintain tumor dose) ในทางคลินิกจึงคาดว่า การรักษาด้วยอนุภาคโปรตอนจะมีผลข้างเคียงลดลงเมื่อเทียบกับรังสีเอกซ์ การเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างรังสีทั้ง 2 ชนิดด้วยวิธี model-based approach จึงใช้โมเดลทำนายโอกาสเกิดผลข้างเคียง หรือ NTCP model

ในประเทศเนเธอร์แลนด์ ทีมผู้วิจัยจาก University of Groningen ได้ศึกษาและพัฒนาวิธีโมเดลทำนายความน่าจะเป็นในการเกิดผลข้างเคียง (NTCP model-based approach) สำหรับใช้เป็นแนวทางการคัดเลือกผู้ป่วยสำหรับการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอน ซึ่งวิธีการนี้ได้รับการยอมรับและประยุกต์ใช้ในประเทศเนเธอร์แลนด์^[39]

กระบวนการพัฒนา NTCP model-based approach ประกอบไปด้วย 2 เฟส ดังนี้

Phase α : model-based indications ประกอบด้วย 3 ขั้นตอน อันได้แก่

(1) NTCP model development & validation

วัตถุประสงค์ของ NTCP model คือการ แสดง “ปริมาณรังสีที่อวัยวะหนึ่งๆ ได้รับ” ในรูปของ “โอกาสหรือความน่าจะเป็นที่จะเกิดผลข้างเคียงทางคลินิก” เช่น หากผู้ป่วยได้รับปริมาณรังสีเฉลี่ยที่เนื้อตับปกติ (mean dose to normal liver, MDNL) ไม่เกิน 42 เกรย์ จะมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงจากการฉายรังสีที่ตับ (radiation-induced liver disease, RILD) ไม่เกิน 50% และ

หาก MDNL ไม่เกิน 30-32 เกรย์ จะมีโอกาสเกิด RILD ไม่เกิน 5%^[40] ทั้งนี้ปริมาณรังสี ชนิดของรังสี ปริมาตรของอวัยวะที่ได้รับรังสี ชนิดของอวัยวะ รวมทั้งปัจจัยด้านผู้ป่วย เช่น โรคประจำตัว การสูบบุหรี่ และการรักษาที่ได้รับร่วมด้วย ล้วนแล้วมีผลต่อโอกาสเกิดผลข้างเคียงทั้งสิ้น เช่น ปริมาณรังสีที่ไปยังกล้ามเนื้อที่ใช้ในการกลืนและหลอดอาหาร การได้รับยาเคมีบำบัด อายุและเพศของผู้ป่วยมีผลต่อภาวะกลืนลำบาก (dysphagia)^[41] ปริมาณรังสีที่ไปยังต่อมน้ำลาย อายุของผู้ป่วย ภาวะน้ำลายแห้งก่อนการรักษา มีผลต่อภาวะปากแห้งน้ำลายแห้ง (xerostomia)^[42,43] เป็นต้น ดังนั้นจึงต้องมี NTCP model ที่ถูกพัฒนาขึ้นอย่างจำเพาะเจาะจงต่อผลข้างเคียงแต่ละชนิด ในการพัฒนา NTCP model (model development) ทำได้โดยการเก็บข้อมูลของผู้ป่วย ตัวโรค การรักษาที่ได้รับ ฯลฯ และการเกิดหรือไม่เกิดผลข้างเคียง แล้วนำมาวิเคราะห์โดยใช้คอมพิวเตอร์และสถิติทางการแพทย์เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดผลข้างเคียง โดยแสดงความสัมพันธ์ในรูปแบบของโมเดลทางคณิตศาสตร์ (mathematical model) จากนั้นตรวจสอบความถูกต้องของการทำนาย (model validation) ก่อนนำมาใช้จริง ซึ่ง NTCP model มีหลายชนิดดังจะกล่าวโดยละเอียดต่อไป

(2) in silico planning comparative studies

เป็นการวางแผนการรักษาในคอมพิวเตอร์ด้วยการรักษา 2 วิธีหรือ 2 เทคนิค เพื่อเปรียบเทียบปริมาณรังสีที่ไปยังอวัยวะปกติ ซึ่งใช้เปรียบเทียบได้ทั้งระหว่างรังสีชนิดเดียวกันที่ใช้เทคนิคต่างกัน เช่น 3D-CRT vs. IMRT vs. VMAT และระหว่าง

รังสีต่างชนิด เช่น photon vs. proton therapy ซึ่งโดยทั่วไปอนุภาคโปรตอนจะให้ปริมาณรังสีไปยังอวัยวะปกติน้อยกว่ารังสีเอกซ์ แต่ปริมาณรังสีที่ลดลงนี้ไม่ได้แปรผันตรงกับโอกาสการเกิดผลข้างเคียงที่ลดลงทางคลินิก เนื่องจากมีปัจจัยอื่นๆ เข้ามาเกี่ยวข้องดังได้กล่าวมาข้างต้น จึงต้องใช้ NTCP model ในการแสดงว่าปริมาณรังสีที่ลดลงนั้น ช่วยลดโอกาสการเกิดผลข้างเคียงมากน้อยเพียงใด

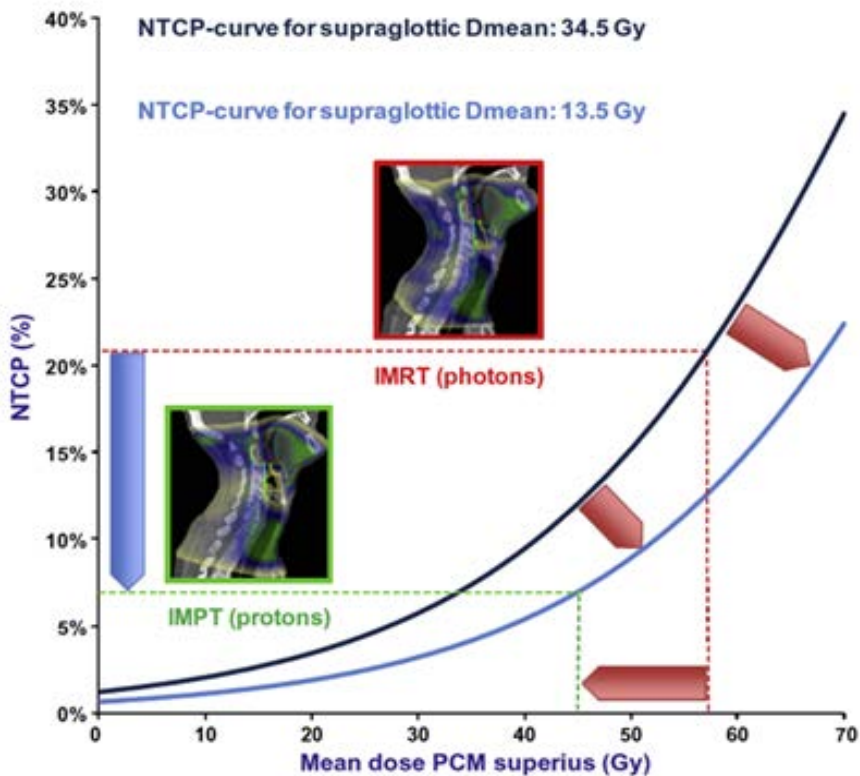
(3) estimation of the clinical benefit

เป็นการนำข้อมูลที่ได้จาก (2) มาเข้า NTCP model ที่ได้จาก (1) เพื่อประเมินหาความแตกต่างของความน่าจะเป็นในการเกิดผลข้างเคียงที่สนใจระหว่างการรักษาทั้งสองวิธี หรือในที่นี้คือความน่าจะเป็นที่ลดลงเมื่อใช้อินุภาคโปรตอน เปรียบเทียบกับรังสีเอกซ์ (NTCP reduction, Δ NTCP) เพื่อทำนายว่าผู้ป่วยรายใดน่าจะได้รับประโยชน์จากการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอน จากการศึกษาของ Langendijk และคณะ เปรียบเทียบภาวะกลืนลำบาก (swallowing dysfunction) RTOG grade 2-4 ระหว่างการรักษาด้วยรังสีเอกซ์ และอนุภาคโปรตอนในโรคมะเร็งหูดอกจมูก พบว่าโอกาสเกิดผลข้างเคียงสัมพันธ์กับปริมาณรังสีที่ไปยังกล้ามเนื้อที่ใช้ในการกลืน (pharyngeal constrictor muscles, PCM) และบริเวณเหนือกล่องเสียง (supraglottic area) จากกราฟในภาพที่ 2 จะเห็นว่า ปริมาณรังสีที่ไปยังอวัยวะสำคัญลดลงเมื่อใช้อินุภาคโปรตอน (Δ dose=12 เกรย์ สำหรับ PCM และ 21 เกรย์ สำหรับ supra-glottic area) ทำให้ NTCP ลดลงจาก 21% เหลือ 7% (Δ NTCP=14%)^[39]

Phase β: Clinical validation

การตรวจสอบความเที่ยงตรงของโมเดลในการทำนายในผู้ป่วยจริง สามารถทำได้หลายวิธี เช่น ใช้ข้อมูลชุดเดิมตรวจสอบโมเดลด้วยวิธีการทางสถิติ cross-validation, bootstrapping technique (internal validation) และใช้ข้อมูลชุดใหม่ รวมถึงข้อมูลจากต่างสถาบัน (external validation) ขั้นตอนนี้มีความจำเป็นอย่างมาก เพราะการสร้าง NTCP model ใช้ข้อมูลผู้ป่วยเพียงกลุ่มหนึ่งในสถาบันหนึ่งๆ อาจมีค่า

parameters ที่แตกต่างกันกับกลุ่มประชากรเนื่องด้วยปัจจัยทางกายภาพและชีวภาพที่ต่างกัน ดังจะเห็นว่ามีค่าความหลากหลายของค่า model parameter ที่รายงานในแต่ละการศึกษา รวมทั้งความถูกต้องของโมเดลในการทำนาย และ discrimination capability อาจลดลงเมื่อนำมาตรวจสอบด้วยข้อมูลผู้ป่วยต่างสถาบัน^[41,43-46] นอกจากนี้เนื่องจาก NTCP model ถูกสร้างจากข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีเอกซ์ ดังนั้นจึงควรตรวจสอบความเที่ยงตรงของโมเดลนั้นๆ



ภาพที่ 2 การทำนายความน่าจะเป็นในการเกิดภาวะกลืนลำบาก โดยใช้ปริมาณรังสีที่ไปยังกล้ามเนื้อการกลืน และบริเวณเหนือกช่องเสียง เปรียบเทียบระหว่างการรักษาด้วยรังสีเอกซ์ (สีเข้ม) และอนุภาคโปรตอน (สีอ่อน)^[39]

NTCP=normal tissue complication probability; PCM=pharyngeal constrictor muscles;

IMRT=intensity modulated radiotherapy; IMPT=intensity modulated proton therapy

โดยใช้ข้อมูลของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาจริงด้วยอนุภาคโปรตอน เพื่อยืนยันว่าโมเดลสามารถทำนายโอกาสเกิดผลข้างเคียงได้ถูกต้องไม่ว่าผู้ป่วยจะได้รับการรักษาด้วยรังสีชนิดใด ดังแสดงในการศึกษาของ Blanchard และคณะ จาก MD Anderson Cancer Center พบว่าการใช้ photon-derived NTCP model สามารถใช้ทำนายโอกาสเกิดผลข้างเคียงต่างๆ ในผู้ป่วยมะเร็งหูดอกจุกจำนวน 192 ราย ที่ได้รับการรักษาจริงด้วยอนุภาคโปรตอนได้ คือมี clinical validity โดยมีค่า area under the curve (AUC) จาก receiver operating characteristics curve มากกว่า 0.7^[44]

เมื่อได้โมเดลที่น่าเชื่อถือและเที่ยงตรง ประกอบกับข้อมูลปริมาณรังสีจากแผนการรักษาด้วยรังสีเอกซ์เปรียบเทียบกับอนุภาคโปรตอนแล้ว ขั้นตอนต่อไปคือการพิจารณาคัดเลือกผู้ป่วยโดยใช้ค่า Δ NTCP เป็นตัวตัดสิน หากการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอนสามารถลดโอกาสเกิดผลข้างเคียงได้มากกว่า Δ NTCP ที่กำหนดไว้ล่วงหน้า (predefined Δ NTCP threshold) ผู้ป่วยรายนั้นเหมาะสมที่จะได้รับการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอน การคัดเลือกผู้ป่วยด้วยวิธีนี้ ได้รับการยอมรับจาก Dutch Health Council และ Dutch Health Care Insurance Board ของประเทศเนเธอร์แลนด์ตั้งได้กล่าวมาแล้วข้างต้นโดย Dutch Society of Radiotherapy and Oncology (NVRO) consensus กำหนด Δ NTCP threshold $\geq 10\%$ สำหรับ grade II toxicity หรือ $\geq 5\%$ สำหรับ grade III toxicity หรือ $\geq 2\%$ สำหรับ grade 4 toxicity ในปี ค.ศ. 2015^[39,47]

ในประเทศญี่ปุ่น Tamura และคณะ ใช้

โมเดลของ Schneider เพื่อหา lifetime attributable risk ของการเกิดมะเร็งที่สอง (secondary cancer) ภายหลังการรักษาด้วยรังสีในผู้ป่วยมะเร็งเด็ก 242 ราย และแสดงให้เห็นว่าการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอนสามารถลดความเสี่ยงดังกล่าวได้โดยเหลือเพียง 1 ใน 3 เมื่อเทียบกับการใช้รังสีเอกซ์ (IMRT) ซึ่งจากการศึกษานี้ทำให้ Japanese national health insurance รับรองการใช้อนุภาคโปรตอนในโรคมะเร็งเด็ก ตั้งแต่ปี ค.ศ.2016 เป็นต้นมา^[48,49] แต่ยังไม่มีการกำหนด Δ NTCP threshold ที่ชัดเจน

ในโรคมะเร็งหูดอกจุก จากการศึกษา in silico biological effect analysis ของ Jakobi และคณะ เปรียบเทียบแผนการรักษาระหว่าง IMRT vs. IMPT พบว่าการใช้อนุภาคโปรตอนลดปริมาณรังสีไปยังอวัยวะปกติได้โดยยังคงปริมาณรังสีที่ก้อนมะเร็งเท่าเดิม สอดคล้องกับค่า NTCP ที่ลดลง โดยผลข้างเคียงที่มี Δ NTCP $\geq 10\%$ ได้แก่ ภาวะสำลัก (aspiration) ภาวะปากแห้ง (xerostomia) และภาวะกลืนลำบาก (dysphagia) และเมื่อพิจารณา patient subgroup ตามตำแหน่งของก้อนมะเร็ง ได้แก่ group A (upper region: oral cavity และ oropharynx), group B (lower region: hypopharynx และ larynx) และ group C (both regions) พบว่าผู้ป่วย group A ที่ได้รับอนุภาคโปรตอนจะมีค่า Δ NTCP xerostomia และ dysphagia $\geq 10\%$ ดังนั้นจึงแนะนำว่าผู้ป่วย group A หรือมะเร็งหูดอกจุกส่วน upper region เหมาะสมแก่การได้รับอนุภาคโปรตอน^[50] และจากคณะผู้วิจัยเดิม ทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการรักษาด้วยรังสีเอกซ์เพียง

อย่างเดียว (pure IMRT) อนุภาคโปรตอนเพียงอย่างเดียว (pure IMPT) และผสมผสาน (mixed IMRT-IMPT) พบว่ามีผู้ป่วยเพียง 15% ในกลุ่ม mixed IMRT-IMPT ที่มี Δ NTCP xerostomia และ dysphagia $\geq 10\%$ เมื่อเปรียบเทียบกับ pure IMRT แต่หากใช้ pure IMPT จะมีผู้ป่วยประมาณ 50% ที่มี Δ NTCP $\geq 10\%$ ^[51]

ในโรคมะเร็งตับ การศึกษาจาก University of Hokkaido เปรียบเทียบแผนการรักษา ระหว่าง IMRT vs. IMPT โดยใช้ NTCP model ทำนายโอกาสการเกิด RILD พบว่าผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งขนาดมากกว่า 6.3 เซนติเมตร มี Δ NTCP $\geq 10\%$ จึงเหมาะสมกับการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอน^[52,53] ซึ่งสอดคล้องกับความเห็นของ Dawson ที่แนะนำให้ใช้อนุภาคโปรตอนในผู้ป่วยมะเร็งตับที่ก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่^[54]

นอกจากการใช้ NTCP model-based approach ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้ารับการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอนโดยใช้ Δ NTCP threshold เป็นตัวตัดสินแล้ว ยังสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการคัดกรองผู้ป่วยเพื่อเข้าร่วมการศึกษาแบบ RCT ได้ กล่าวคือ ผู้ป่วยที่มี Δ NTCP $\geq \Delta$ NTCP threshold ที่กำหนด เช่น $\geq 10\%$ แสดงว่าน่าจะได้รับประโยชน์ชัดเจน ควรได้รับการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอน ส่วนผู้ป่วยที่มีค่า Δ NTCP น้อยมาก เช่น $< 5\%$ แสดงว่าอาจไม่ได้ประโยชน์จากการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอน ควรได้รับการรักษาด้วยรังสีเอกซ์ตามมาตรฐาน ส่วนผู้ป่วยที่มี Δ NTCP อยู่ในระหว่าง 5-10% ควรเข้าร่วมการศึกษาแบบ RCT เพื่อพิสูจน์ว่าการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอนจะได้ประโยชน์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้จริงหรือไม่^[55,56]

ตอนที่ 3: ชนิดของโมเดลที่ใช้ทำนายโอกาสเกิดผลข้างเคียงจากการฉายรังสี (NTCP model)

ที่ผ่านมา มีการใช้โมเดลทางคณิตศาสตร์หลากหลายรูปแบบในการทำนายความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณรังสีและผลของรังสี (dose-response relationship)^[40] หรือในที่นี้คือโอกาสเกิดผลข้างเคียงจากการฉายรังสี (radiation-induced complication probability) โดยใช้ข้อมูลทางรังสีจากแผนการรักษา (dosimetric parameters) เช่น ปริมาณรังสีที่อวัยวะนั้นๆ ได้รับตลอดการรักษา (total dose) ปริมาณรังสีต่อครั้ง (dose per fraction) ปริมาตรของอวัยวะส่วนที่ได้รับรังสี (volume) ชนิดของอวัยวะที่สนใจว่าเป็น serial organ หรือ parallel organ (tissue architecture) เป็นต้น ในปัจจุบันยังมีการนำปัจจัยทางคลินิก (clinical parameters) มาใช้ในการพัฒนาโมเดลที่จำเพาะกับผู้ป่วยแต่ละราย และในอนาคตคาดว่าจะมีการนำข้อมูลภาพถ่ายทางรังสีและข้อมูลทางพันธุกรรม (radiogenomics) มาร่วมพิจารณาด้วยเพื่อเพิ่มความแม่นยำมากยิ่งขึ้น

ชนิดของโมเดลที่ใช้ทำนายโอกาสเกิดผลข้างเคียงจากการฉายรังสี (NTCP model) ได้แก่

1. Dose-volume histogram (DVH) reduction models ซึ่งแปลงกราฟ DVH ที่มีความซับซ้อนทั้งในรูปของปริมาณรังสี (dose) และปริมาตรของอวัยวะที่ได้รับรังสี (volume) ให้เป็นตัวแปรเพียง 1 ตัว (single measure) แล้วแสดงความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรทางรังสีนี้กับโอกาสเกิดผลข้างเคียง (dose-response relation-

ship) ในลักษณะ sigmoid curve ด้วยสมการ S-shaped function หลายแบบ เริ่มแรกในปี ค.ศ. 1985 Lyman และคณะ ใช้สมมติฐานของการกระจายรังสีแบบเนื้อเดียวกันทั่วทั้งอวัยวะหรือบางส่วนของอวัยวะ (uniformly irradiated whole or part of organ) ในการอธิบายความสัมพันธ์ดังกล่าว^[57,58] แต่ในความเป็นจริงแล้ว แต่ละส่วนของอวัยวะได้รับปริมาณรังสีไม่เท่ากัน (non-uniformly irradiated) ต่อมา Kutcher และ Burman จึงเสนอวิธี effective volume method เพื่อแปลง non-uniform dose-volume histogram ให้เป็น uniform dose-volume histogram ซึ่งค่าที่ได้จะหมายถึงปริมาตรอวัยวะที่ได้รับปริมาณรังสีแบบ uniform แล้วเกิดผลข้างเคียง (NTCP) เทียบเท่ากับ non-uniform เรียกว่า “effective volume”^[59] จึงเรียกรวมกันว่า Lyman-Kutcher-Burman (LKB) model โดยมีสมการดังนี้

$$NTCP = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t e^{-x^2/2} dx \quad (1)$$

ซึ่ง

$$t = \frac{[D - TD_{50}(v)]}{m \cdot TD_{50}(v)} \quad (2)$$

$$TD_{50}(1) = TD_{50}(v) \times v^{-n} \quad (3)$$

$$v = \sum_i v_i (D_i/D)^{\frac{1}{n}} \quad (4)$$

โดย $TD_{50}(v)$ หมายถึง ปริมาณรังสีแบบ uniform radiation ที่ไปยังอวัยวะนั้นๆ ในปริมาตร v แล้วทำให้เกิดผลข้างเคียง 50%

$TD_{50}(1)$ หมายถึง ปริมาณรังสีแบบ uniform radiation ที่ไปยังอวัยวะนั้นๆ ทั่วอวัยวะแล้วทำให้เกิดผลข้างเคียง 50%

m หมายถึง ความชันของกราฟที่จุด $TD_{50}(1)$

n หมายถึง ผลของปริมาตร (volume effect) ซึ่งเป็นตัวแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง $TD_{50}(v)$ กับ $TD_{50}(1)$ ในลักษณะ power law relationship ดังแสดงในสมการที่ (3) ซึ่งค่า n นี้จะเข้าใกล้ 1 เมื่อเป็น parallel organ และลดลงเมื่อเป็น serial organ

v หมายถึง effective volume โดย v_i เท่ากับ irradiated volume ด้วยปริมาณรังสี D_i ที่ i^{th} dose bin และ D_r หมายถึง reference dose ซึ่งเท่ากับ maximum dose in DVH⁵⁹

ตัวแปรทางรังสีอีกตัวที่นิยมแปลงการกระจายรังสีจริง (true dose distribution) ซึ่งเป็น non-uniform ให้เป็น uniform DVH ได้แก่ generalized equivalent uniform dose หรือ gEUD ซึ่งหมายถึง ปริมาณรังสีที่เมื่ออวัยวะทั้งอวัยวะได้รับด้วยการกระจายที่สม่ำเสมอ (uniformly irradiated to the entire organ) จะให้ผลข้างเคียงหรือ NTCP ที่เท่ากับการกระจายรังสีจริง^[60,61] โดยมีสมการดังนี้

$$gEUD = \left(\sum_i v_i D_i^{\frac{1}{n}} \right)^n \quad (5)$$

โดย v_i เท่ากับ irradiated volume ด้วยปริมาณรังสี D_i ที่ i^{th} dose bin และ n หมายถึง volume effect

นอกจากนี้ เนื่องจากมีความแตกต่างของ dose fractionation protocol ซึ่งเป็นที่รู้กันว่า fraction size มีผลต่อ BED ในสมการ LQ

model ดังได้กล่าวมาแล้วข้างต้น Tome และคณะ จึงเสนอแนวทางในการแปลง DVH ที่มี fraction size ต่างๆ กันให้เป็นค่า fraction-size equivalent dose (FED)^[62] ดังสมการ

$$FED_{\alpha/\beta}^{f_s} = \frac{nd \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right)}{1 + \frac{f_s}{\alpha/\beta}} \quad (6)$$

$$Mean FED_{\alpha/\beta}^{f_s} = \sum_{n=1}^{N_b} \left[FED_{\alpha/\beta}^{f_s} \right] v_i \quad (7)$$

โดย f_s หมายถึง reference fraction size หรือ dose per fraction อ้างอิง โดยทั่วไป ใช้ 2 เกรย์/fraction หรือในกรณีที่เราต้องการ นำ NTCP model ของสถาบันอื่นมาประยุกต์ ใช้ ค่า f_s นี้ก็จะหมายถึง dose per fraction ที่สถาบันนั้นๆ ใช้ เช่น ในการทำนายโอกาสเกิด RILD ในผู้ป่วยมะเร็งตับ หากนำ NTCP model parameters ของ Dawson และคณะ มาใช้ ควรต้องแปลง dose to normal liver ให้อยู่ใน รูป $Mean FED_{2.0}^{1.5}$ เนื่องจากในการศึกษาของ Dawson ผู้ป่วยได้รับปริมาณรังสี 1.5 เกรย์ต่อครั้ง และใช้ α/β ratio for liver tissue=2.0 เกรย์

n หมายถึง total number of fractions และ d หมายถึง dose per fraction

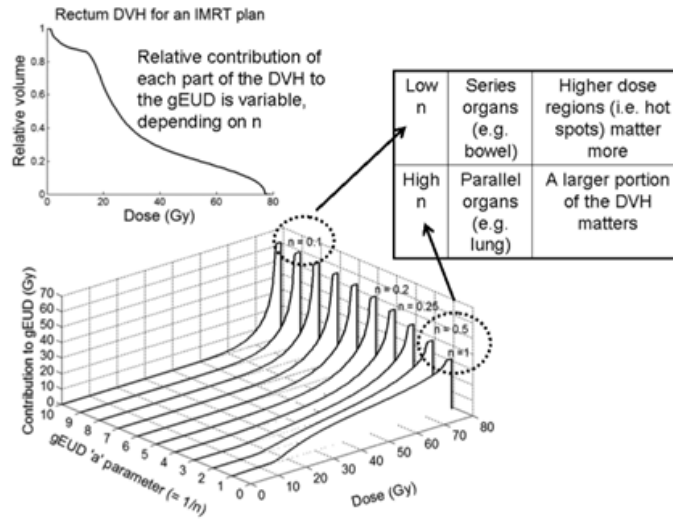
α/β หมายถึง ratio of the LQ model parameters ขึ้นอยู่กับชนิดของเนื้อเยื่อหรืออวัยวะที่สนใจ

$\left[FED_{\alpha/\beta}^{f_s} \right]_i$ ที่ได้จากสมการที่ 6 หมายถึง FED ของ i^{th} dose bin และเมื่อนำ มาคูณกับ v_i หรือ volume ใน dose bin นั้นๆ ผลรวมทั้งหมดของทุก dose bin (N_b) จะเท่ากับ $mean FED$

2. Serial vs. Parallel architecture model

ใน serial organ เช่น ไขสันหลัง เส้นประสาทตา หลอดอาหาร ลำไส้ ซึ่งมีการทำงานแบบต่อเนื่องเชื่อมโยงกันตั้งแต่ต้นถึงปลาย ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจะขึ้นอยู่กับปริมาณรังสีสูงๆ ที่ตกอยู่ในอวัยวะเหล่านั้น (hot spot) แม้ว่ามีเพียงส่วนเล็กๆ ได้รับปริมาณรังสีในระดับที่เป็นอันตรายแต่จะทำให้อวัยวะนั้นเสียการทำงานทั้งหมด ในทางกลับกัน parallel organ เช่น ตับ ปอด ไต ซึ่งแต่ละส่วนมีการทำงานแบบเป็นอิสระต่อกัน แม้ว่าอวัยวะบางส่วนได้รับปริมาณรังสีสูงในระดับที่เป็นอันตรายแต่หากยังมีปริมาตรของอวัยวะที่ปลอดภัยมากอยู่ก็ยังสามารถทำงานได้ต่อไป ซึ่งปริมาตรที่ต่ำที่สุดที่ทำให้อวัยวะนั้นๆ ยังคงทำงานได้ตามปกตินี้เรียกว่า critical volume หรือ functional reserve ดังนั้นจะเห็นได้ว่า ปริมาตรของอวัยวะที่ได้รับรังสีจะมีความสำคัญ ใน parallel organ จึงมีค่า volume effect (n) มาก หรือประมาณ 1 ใน LKB model ซึ่งเมื่อแทนค่าในสมการที่ (5) จะทำให้ค่า gEUD เท่ากับ mean dose จากภาพที่ 3 จะเห็นว่าเมื่อ (n) สูงๆ (parallel organ) ค่า gEUD จะได้รับอิทธิพลจากทั้งปริมาณรังสีและปริมาตรของอวัยวะที่ได้รับรังสีในทุกๆ ระดับของปริมาณรังสี แต่เมื่อ n ลดลงเรื่อยๆ (serial organ) ค่า gEUD จะได้รับอิทธิพลจากปริมาณรังสีสูงๆ เท่านั้น^[40,63]

Jackson และคณะ อธิบายความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณรังสีกับโอกาสเกิดความเสียหายต่ออวัยวะโดยใช้สมการของ parallel-architecture



ภาพที่ 3 The volume-effect parameters^[40]

NTCP model ซึ่งประกอบด้วยตัวแปรหลัก 4 ตัวแปร (v_{50} , σ_v , D_{50} , k) ดังนี้^[63,64]

$$H(f) = NTCP = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_v^2}} \int_0^f e^{-\frac{(v-v_{50})^2}{2\sigma_v^2}} dv \quad (8)$$

โดย f หมายถึง fraction of organ damaged by the treatment และ $H(f)$ หมายถึง cumulative distribution of functional reserves in the patient population

v และ v_{50} หมายถึง irradiated partial volume และ mean value of functional reserve ตามลำดับ

σ_v หมายถึง ความกว้าง (width) ของ functional reserve distribution

โอกาสเกิดความเสียหายในแต่ละ FSU เมื่อได้รับปริมาณรังสี d เกรย์ เท่ากับ $P(d)$ ซึ่งเมื่อใช้ Logit model ในการแสดงความสัมพันธ์ของ

dose-response ในลักษณะ sigmoid curve จะได้เป็น

$$P(d) = \frac{1}{[1+(D_{50}/d)^k]} \quad (9)$$

โดย D_{50} หมายถึง ปริมาณรังสีที่ทำให้เกิดความเสียหายต่อ 50% ของ FSUs และ k หมายถึง ความชันของกราฟ

จากสมการที่ 9 เราสามารถหาโอกาสเกิดความเสียหายของ FSUs ในแต่ละ dose bin จาก differential DVH ได้ ซึ่งผลรวมของค่านี้หมายถึงโอกาสเกิดความเสียหายต่อทั้งอวัยวะ หรือ f (fraction of organ damaged by the treatment) คือ

$$f = \sum v_i P(d_i) \quad (10)$$

โดย v_i เท่ากับ fraction volume ที่ได้รับปริมาณรังสี d_i เกรย์ ที่ i^{th} dose bin

ดังนั้นสมการที่ 8 อาจเขียนได้เป็น

$$NTCP = H(\sum v_i P(d_i)) \quad (11)$$

ตัวอย่างของ LKB และ parallel architecture model ในการทำนายโอกาสเกิดผลข้างเคียงที่ตบจากการฉายรังสีในผู้ป่วยมะเร็งตับ หรือ RILD ในการศึกษาต่างๆ มีค่า parameter แตกต่างกันดังแสดงในตารางที่ 1^[64-69] ซึ่งในการคัดเลือก parameter ที่เหมาะสมมาใช้ก็ควรมีการตรวจสอบความเที่ยงตรงก่อน เพราะกลุ่มประชากรและแนวทางการรักษามีความแตกต่างกันออกไปในแต่ละสถาบัน เช่น การศึกษาของ Dawson และคณะที่ University of Michigan ทำในผู้ป่วยมะเร็งตับและท่อน้ำดีในตับ (primary liver cancer) และมะเร็งที่แพร่กระจายมาที่ตับ (liver metastases) โดยให้รังสีเอกซ์ 1.5 เกรย์ b.i.d. (วันละสองครั้ง) รวม 33-66 เกรย์ (mean dose=48 เกรย์) ร่วมกับ concurrent hepatic arterial chemotherapy (bromodeoxyuridine and fluorodeoxyuridine)^[65] ส่วน Cheng และคณะ ศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma) โดยให้รังสีเอกซ์ 1.8-3 เกรย์ เป็นจำนวน 33-66 เกรย์ (mean dose=49.9 เกรย์)^[66] เป็นต้น นอกจากนี้ ข้อควรคำนึงถึงในการใช้โมเดลลักษณะนี้คือ เป็นโมเดลที่พัฒนาขึ้นโดยใช้ dosimetric variables เท่านั้น ยังขาดการพิจารณาองค์ประกอบทางคลินิกร่วมด้วย อย่างไรก็ดี มีความพยายามในการพัฒนาโมเดลที่จำเพาะเจาะจงโดยแบบผู้ป่วยเป็นกลุ่มย่อยตามปัจจัยชีวภาพ (subgroup stratification) เช่น ในการศึกษาของ Cheng และคณะ ในผู้ป่วยมะเร็งตับ

(hepatocellular carcinoma) จำนวน 89 ราย โดยพบว่าเมื่อแบ่งผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มย่อยตามภาวะตับแข็งและการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี จะได้ model parameter ที่แตกต่างกัน^[66] เช่นเดียวกับการศึกษาของ Kobashi และคณะ ในผู้ป่วยมะเร็งตับและท่อน้ำดีในตับจำนวน 239 ราย (article submitted for publication)

3. Multivariable NTCP model

ในทางปฏิบัติ เรามักใช้ตัวแปรทางรังสีตัวใดตัวหนึ่งในการประเมินและวางแผนการรักษา (treatment planning) เพื่อไม่ให้เกิดผลข้างเคียงที่เป็นอันตรายแก่ผู้ป่วย ซึ่งตัวแปรนี้มักเป็น single DVH cut-point เช่น จาก Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC) recommendation มักกำหนดค่า V20 (ปริมาตรของเนื้อปอดปกติที่ได้รับปริมาณรังสีมากกว่าหรือเท่ากับ 20 เกรย์) ไม่เกิน 30% เพื่อไม่ให้เกิดภาวะปอดอักเสบจากรังสี (radiation-induced pneumonitis) กำหนด mean dose ของต่อมน้ำลายไม่เกิน 25 เกรย์ สำหรับ bilateral parotid glands และไม่เกิน 20 เกรย์ สำหรับ unilateral parotid gland เพื่อป้องกันภาวะน้ำลายแห้ง (xerostomia) และ mean dose ของ normal liver ไม่เกิน 30-32 เกรย์ เพื่อหลีกเลี่ยงภาวะตับอักเสบจากรังสี (radiation-induced liver disease) เป็นต้น^[40] แต่อย่างไรก็ดี การใช้ตัวแปรเพียงตัวเดียวอาจมีความคลาดเคลื่อนเนื่องจากปัจจัยด้านตัวผู้ป่วยและตัวโรคที่มีความหลากหลายทางกายภาพและชีวภาพ ทำให้ผลการรักษาไม่เหมือนกัน เช่น ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่มีภาวะตับอักเสบรวมด้วยมักมี radiosensitivity สูงกว่าทำให้มีโอกาสเกิดผลข้าง

ตารางที่ 1 การศึกษา Lyman-Kutcher-Burman and parallel-architecture models สำหรับทำนายโอกาสเกิด radiation-induced liver disease

Lyman-Kutcher-Burman (LKB) model						
Study	No. of pt (No. of RILD)	Subgroup (n)	Parameters			
			TD50 (เกรย์)	m	n	f
Dawson ^[65]	203 (19)	Entire group (203) Primary liver cancer (84)	43.3 (41.9-52.8) 39.8 (38.8-41.1)	0.18 (0.14-0.24) 0.12 (0.07-0.25)	1.1 (0.88-1.6) 0.97 (0.69-2.3)	- -
Cheng ^[66]	89 (17)	Whole (89) HBV carriers (65) HBV-noncarriers (24)	49.4 (42-60.5) 50 (42-62) 46.1 (15->70)	0.39 (0.28-0.58) 0.4 (0.27-0.73) 0.31 (0.18-0.60)	0.35 (0.20-0.58) 0.26 (0.1-0.48) 0.86 (0.33->2)	- - -
		Child Pugh-A (68) Child Pugh-B (21) HBV+Child Pugh-A (51)	48.9 (42-59) 38.7 (33.9-45.1) 47.4 (42-57.2)	0.3 (0.22-0.45) 0.22 (0.10-1.52) 0.3 (0.20-0.52)	0.35 (0.21-0.58) 0.23 (0.14-0.36) 0.3 (0.17-0.50)	- - -
Xu ^[67]	109 (17)	Child Pugh-A (93) Child Pugh-B (16)	40.5 23	0.28 0.43	1.1 0.7	
Tal ^[68]	414 (57)	Child Pugh-A (336) Child Pugh-B (78)	40.3 ±8.4 23.9 ±5.3	0.36 ±0.09 0.41 ±0.15	1* 1*	0.156±0.074 0 ±0.04
Parallel architecture model						
Study	No. of pt (No. of RILD)	Subgroup (n)	Parameters			
			ν_{50}	σ_{ν}	D_{50}	k
Jackson ^[69]	93 (10)	-	0.497 ±0.043	0.047 ±0.027	41.62 ±33.5	1.95 ±0.77
Cheng ^[64]	151 (25)	Entire group (151) HBV carriers (76) HBV-noncarriers (75)	0.54 (0.51-0.58) 0.53 (0.51-0.55) 0.59 (0.52-0.63)	0.14 (0.11-0.16) 0.073 (0.05-0.15) 0.12 (0.08-0.13)	50 (24-110) 50 (0->100) 25 (21-29)	0.18 (0.11-0.27) 4.56x10 ⁻⁷ (<0-0.06) 59.8 (1->100)

RILD=Radiation-induced liver disease; HBV=Hepatitis B; S.E.=standard error; S.D.=standard deviation; CI=confidence interval

TD_{50} =whole liver dose associated with 50% probability of RILD; m=steepness of the dose-response at TD_{50} ; n=volume effect; f=fitting parameter for fraction size correction;

ν_{50} =mean functional reserve; σ_{ν} =width of the functional reserve distribution; D_{50} =dose at which 50% of subunits are damaged; k=slope parameter

เคียงมากกว่าแม้ค่า mean dose จาก treatment plan เท่ากัน^[66] รวมทั้งปัจจัยด้านเทคโนโลยีในการวางแผนการรักษา ที่สามารถ optimization ให้อวัยวะใดอวัยวะหนึ่งได้รับปริมาณรังสีไม่เกิน dose constraint ที่กำหนดไว้ ซึ่งอาจทำให้อวัยวะอื่นที่ไม่ได้สนใจได้รับปริมาณรังสีมากเกินไปจนเกิดผลข้างเคียงที่ไม่คาดคิดได้ ดังนั้น ในการทำนายผลและวางแผนการรักษานั้นจึงควรพิจารณาปัจจัยหลายๆปัจจัย ไม่ใช่เพียงปัจจัยเดียว

ในปี ค.ศ. 2006 El naqa และคณะ ได้นำแนวคิดของการใช้ “เหมืองข้อมูล” (data mining) และเทคโนโลยีคอมพิวเตอร์ด้าน machine learning มาพัฒนาโมเดลในการทำนายโอกาสเกิดผลข้างเคียงจากรังสี โดยวิเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วยเพื่อหาปัจจัยทั้งหมดที่อาจทำให้เกิดผลข้างเคียง ทั้ง patient-, disease-based prognostic factors และ dose-based metrics มาสร้างโมเดล แล้วเลือกโมเดลที่ทำนายโอกาสเกิดผลข้างเคียงได้ดีที่สุด ด้วยวิธีการทางสถิติ information theory และ data resampling approach เช่น bootstrap และ cross-validation methods โดยใช้สมการ logistic regression^[70] ดังนี้

$$NTCP = \frac{1}{1 + e^{-S(x)}} \quad (12)$$

$$S(x) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n \quad (13)$$

โดย β_0 เป็นค่าคงที่ และ β_i โดย $1 \leq i \leq n$ เป็นค่า regression coefficients สำหรับ covariate (x) ที่ i^{th}

ในปัจจุบัน multivariable NTCP model ชนิดนี้ได้รับความนิยมและมีการนำมา

ประยุกต์ใช้ร่วมกับวิธี model-based approach ในการคัดเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมแก่การรักษาด้วยอนุภาคโปรตอน^[39,50] อย่างไรก็ตาม ข้อควรพิจารณาที่สำคัญของการพัฒนาและประยุกต์ใช้โมเดลชนิดนี้คือการเก็บข้อมูลอย่างครบถ้วนในลักษณะ prospective study และการตรวจสอบความเที่ยงตรงของโมเดลด้วย clinical/external validation ด้วยเหตุผลดังได้กล่าวมาแล้วข้างต้น

ตารางที่ 2 แสดงตัวอย่างของ multivariable NTCP models สำหรับผลข้างเคียงทางรังสีต่างๆ^[42,43,71-77]

สรุป

ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้ารับการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอนซึ่งมีข้อจำกัดด้านทรัพยากรและค่าใช้จ่ายที่สูงเมื่อเทียบกับรังสีเอกซ์ ควรคำนึงถึงปัจจัยทางกายภาพและชีวภาพของรังสีแต่ละชนิด เทคนิคการฉายรังสี ความพร้อมของเครื่องมือและบุคลากรในแต่ละสถาบัน รวมถึงปัจจัยด้านผู้ป่วยและโรคมะเร็ง ประกอบกับประโยชน์ทางคลินิก ทั้งในแง่ของโอกาสควบคุมโรคเพิ่มขึ้นและโอกาสเกิดผลข้างเคียงที่ลดลง และปัจจัยทางเศรษฐศาสตร์ วิธี NTCP model-based approach ที่กล่าวถึงในบทความนี้เป็นทางเลือกหนึ่งที่ใช้ในการพิจารณาผู้ป่วยที่เหมาะสมกับการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอน โดยกำหนด $\Delta NTCP$ threshold ที่เหมาะสม อย่างไรก็ตาม เนื่องจาก NTCP model พัฒนาจากข้อมูลผู้ป่วยเพียงกลุ่มหนึ่งกลุ่มใด อาจมีความถูกต้องเที่ยงตรงลดลงเมื่อนำมาใช้ในกลุ่มประชากรอื่นเนื่องจากปัจจัยทางกายภาพและชีวภาพที่แตกต่างกัน เช่น เชื้อชาติ ปัจจัยของตัวผู้

ตารางที่ 2 ตัวอย่างของ multivariable NTCP models

Study	Patients (no. of pt)	Outcome	$NTCP = \frac{1}{1 + e^{-S(x)}}$ in which	AUC (95% CI)
Beetz ^[62]	HNC (167) 3D-CRT	EORTC QLQ: xerostomia at 6 months	$S(x) = -5.27 + (\text{mean dose parotid gland} \times 0.066) + (\text{age} \times 0.050) + (\text{baseline xerostomia score} \times 0.916)$	0.82 (0.76-0.89)
		EORTC QLQ: sticky saliva at 6 months	$S(x) = -10.70 + (\text{mean dose submandibular glands} \times 0.091) + (\text{age} \times 0.107) + (\text{baseline sticky saliva score} \times 1.218) + (\text{mean dose sublingual glands} \times -0.041)$	0.84 (0.78-0.90)
Beetz ^[63]	HNC (178) IMRT	EORTC QLQ: xerostomia at 6 months	$S(x) = -1.443 + (\text{mean dose contralateral parotid gland} \times 0.047) + (\text{baseline xerostomia score} \times 0.720)$	0.68 (0.60-0.76)
		EORTC QLQ: sticky saliva at 6 months	$S(x) = -3.243 + (\text{mean dose contralateral submandibular gland} \times 0.075) + (\text{mean dose sublingual glands} \times -0.060) + (\text{mean dose soft palate} \times 0.026)$	0.70 (0.61-0.78)
Christianen ^[71]	HNC (354)	Grade 2-4 RTOG late swallowing dysfunction	$S(x) = -6.09 + (\text{mean dose superior PCM} \times 0.057) + (\text{mean dose supraglottic larynx} \times 0.037)$	0.80 (0.75-0.85)
		EORTC QLQ: Problems with swallowing liquids	$S(x) = -5.98 + (\text{mean dose supraglottic larynx} \times 0.074) + (\text{radiation technique} \times -1.209)$	0.75 (0.68-0.83)
		EORTC QLQ: Problems with swallowing soft food	$S(x) = -5.83 + (\text{mean dose middle PCM} \times 0.061) + (\text{age} \times 1.203) + (\text{tumor site} \times 1.122) + (\text{radiation technique} \times -0.912)$	0.79 (0.72-0.86)
		EORTC QLQ: Problems with swallowing solid food	$S(x) = -6.89 + (\text{mean dose superior PCM} \times 0.049) + (\text{mean dose supraglottic larynx} \times 0.048) + (\text{age} \times 0.795)$	0.77 (0.70-0.84)
		EORTC QLQ: Problems with choking when swallowing	$S(x) = -7.07 + (V_{60} \text{ EIM} \times 0.020) + (\text{mean dose supraglottic larynx} \times 0.066)$	0.77 (0.67-0.86)
Wopken ^[72]	HNC (355)	Tube feeding dependence at 6 months	$S(x) = -11.70 + (\text{advanced T-stage} \times 0.43) + (\text{moderate weight loss} \times 0.95) + (\text{severe weight loss} \times 1.63) + (\text{accelerated radiotherapy} \times 1.20) + (\text{chemoradiation} \times 1.91) + (\text{radiotherapy plus cetuximab} \times 0.56) + (\text{mean dose superior PCM} \times 0.071) + (\text{mean dose inferior PCM} \times 0.034) + (\text{mean dose contralateral parotid} \times 0.006) + (\text{mean dose cricopharyngeal muscle} \times 0.023)$	0.88

ตารางที่ 2 (ต่อ) ตัวอย่างของ multivariable NTCP models

Study	Patients (no. of pt)	Outcome	$NTCP = \frac{1}{1 + e^{-S(x)}}$	AUC (95% CI)
Boomsma ^[73]	HNC (105)	Radiation-induced hypothyroidism	$S(x) = 0.011 + (\text{mean dose thyroid gland} \times 0.062) + (\text{thyroid gland volume} \times -0.19)$	0.85 (0.78-0.92)
Cella ^[74]	HL (53)	Radiation-induced hypothyroidism	Model 1: $S(x) = -1.83 + (\text{gender} \times -2.32) + (V_{30} \text{ thyroid gland} (\%) \times 0.038)$ Model 2: $S(x) = 1.94 + (\text{gender} \times -2.21) + (V_{30} \text{ thyroid gland} (\text{cc}) \times 0.26) + (\text{thyroid volume} (\text{cc}) \times -0.27)$	0.87 (0.79-0.95) 0.87 (0.75-0.95)
Ronjorn ^[75]	HNC (203)	Radiation-induced hypothyroidism	$S(x) = -2.019 + (\text{mean dose thyroid gland} \times 0.08) + (\text{thyroid volume} (\text{cc}) \times -0.189)$	NA
Luco ^[76]	NPC (174)	Radiation-induced hypothyroidism	$S(x) = -2.695 + (\text{gender} \times 1.28) + (V_{30} \text{ thyroid gland} (\%) \times 0.05) + (\text{Dmax pituitary gland} \times -0.026)$	0.79 (0.73-0.85)
Kindts ^[77]	BC (99)	Unfavorable aesthetic outcome	$S(x) = -2.68 + (V_{55} \text{ breast} \times 0.057) + (\text{seroma} \times 1.55) + (\text{ALND} \times 1.20)$	0.75 (0.64-0.85)

AUC=area under the receiver operating characteristic curve; 95%CI=95% confidence interval; NSCLC=non-small cell lung carcinoma; HN=head-and-neck; HL=Hodgkin's lymphoma; NPC=nasopharyngeal carcinoma; BC=breast cancer; 3D-CRT=three-dimension conformal radiotherapy; IMRT=intensity modulated radiotherapy; CTC=Common Toxicity Criteria; EORTC QLQ= European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; RTOG= Radiation Therapy Oncology Group; PCM=pharyngeal constrictor muscles; V_x =volume of organ receiving ≥x เกรย์; EIM=esophageal inlet muscle; ALND=axillary lymphadenectomy

ป่วยเองและตัวโรค ลักษณะและธรรมชาติของโรค สาเหตุของโรค เช่น โรคมะเร็งหลังโพรงจมูก (nasopharyngeal carcinoma) พบได้บ่อยในชาวเอเชียมากกว่ายุโรปและสัมพันธ์กับ Epstein-Bar virus (EBV) โรคมะเร็งตับในผู้ป่วยชาวไทยมักเกิดจากการติดเชื้อ Hepatitis B virus แต่ในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นมักสัมพันธ์กับการติดเชื้อ Hepatitis C virus และการดื่มแอลกอฮอล์ เป็นต้น รวมทั้งปัจจัยด้านการรักษาที่แตกต่างกัน เช่น เทคนิคในการฉายรังสี ปริมาณรังสีที่กำหนดในแต่ละสถาบัน และยาเคมีบำบัดหรือการรักษาอื่นๆ ที่ได้รับร่วมด้วย ดังนั้นจึงมีความจำเป็นต้องพัฒนา NTCP model

สำหรับผู้ป่วยชาวไทยเอง เพื่อให้สามารถทำนายความน่าจะเป็นได้อย่างถูกต้องที่สุด และเป็นไปตามบริบทของประเทศไทย นอกจากนี้ ยังสามารถประยุกต์ใช้โมเดลเหล่านี้ในการวางแผนทางการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอน (proton therapy regimen) ที่สามารถลดผลข้างเคียงโดยคงปริมาณรังสีไปยังก้อนมะเร็งได้เท่าเดิม (minimize NTCP while maintain same TCP) และ regimen ที่เพิ่มโอกาสการควบคุมโรคแต่ไม่เพิ่มผลข้างเคียง (maximize TCP while maintain same NTCP)

เอกสารอ้างอิง

1. Paganetti H, Niemierko A, Ancukiewicz M, Gerweck LE, Goitein M, Loeffler JS, et al. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53:407-21.
2. Gerweck L PH. Radiobiology of Charged Particles. In: Delaney TF KH e, editor. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
3. Cheng CW, Das IJ, Srivastava SP, Zhao L, Wolanski M, Simmons J, et al. Dosimetric comparison between proton and photon beams in the moving gap region in cranio-spinal irradiation (CSI). *Acta Oncol.* 2013;52:553-60.
4. Merchant TE. Proton beam therapy in pediatric oncology. *Cancer J.* 2009;15:298-305.
5. Eaton BR, Esiashvili N, Kim S, Patterson B, Weyman EA, Thornton LT, et al. Endocrine outcomes with proton and photon radiotherapy for standard risk medulloblastoma. *Neuro Oncol.* 2016;18:881-7.
6. Yock TI, Yeap BY, Ebb DH, Weyman E, Eaton BR, Sherry NA, et al. Long-term toxic effects of proton radiotherapy for paediatric medulloblastoma: a phase 2 single-arm study. *Lancet Oncol.* 2016;17:287-98.

7. Pulsifer MB, Sethi RV, Kuhlthau KA, MacDonald SM, Tarbell NJ, Yock TI. Early Cognitive Outcomes Following Proton Radiation in Pediatric Patients With Brain and Central Nervous System Tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;93:400-7.
8. Yock TI, Bhat S, Szymonifka J, Yeap BY, Delahaye J, Donaldson SS, et al. Quality of life outcomes in proton and photon treated pediatric brain tumor survivors. *Radiother Oncol.* 2014;113:89-94.
9. Bavle A, Tewari S, Sisson A, Chintagumpala M, Anderson M, Paulino AC. Meta-analysis of the incidence and patterns of second neoplasms after photon craniospinal irradiation in children with medulloblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65:e27095.
10. Sethi RV, Shih HA, Yeap BY, Mouw KW, Petersen R, Kim DY, et al. Second nonocular tumors among survivors of retinoblastoma treated with contemporary photon and proton radiotherapy. *Cancer.* 2014;120:126-33.
11. Weber DC, Badiyan S, Malyapa R, Albertini F, Bolsi A, Lomax AJ, et al. Long-term outcomes and prognostic factors of skull-base chondrosarcoma patients treated with pencil-beam scanning proton therapy at the Paul Scherrer Institute. *Neuro Oncol.* 2016;18:236-43.
12. Weber DC, Malyapa R, Albertini F, Bolsi A, Kliebisch U, Walser M, et al. Long term outcomes of patients with skull-base low-grade chondrosarcoma and chordoma patients treated with pencil beam scanning proton therapy. *Radiother Oncol.* 2016;120:169-74.
13. Feuvret L, Bracci S, Calugaru V, Bolle S, Mammar H, De Marzi L, et al. Efficacy and Safety of Adjuvant Proton Therapy Combined With Surgery for Chondrosarcoma of the Skull Base: A Retrospective, Population-Based Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95:312-21.
14. Zhou J, Yang B, Wang X, Jing Z. Comparison of the Effectiveness of Radiotherapy with Photons and Particles for Chordoma After Surgery: A Meta-Analysis. *World neurosurg.* 2018;117:46-53.

15. Vlachogiannis P, Gudjonsson O, Montelius A, Grusell E, Isacson U, Nilsson K, et al. Hypofractionated high-energy proton-beam irradiation is an alternative treatment for WHO grade I meningiomas. *Acta neurochir.* 2017;159:2391-400.
16. Wilkinson B, Morgan H, Gondi V, Larson GL, Hartsell WF, Laramore GE, et al. Low Levels of Acute Toxicity Associated With Proton Therapy for Low-Grade Glioma: A Proton Collaborative Group Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;96:E135.
17. Patel SH, Wang Z, Wong WW, Murad MH, Buckey CR, Mohammed K, et al. Charged particle therapy versus photon therapy for paranasal sinus and nasal cavity malignant diseases: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2014;15:1027-38.
18. Frank SJ, Cox JD, Gillin M, Mohan R, Garden AS, Rosenthal DI, et al. Multifield optimization intensity modulated proton therapy for head and neck tumors: a translation to practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;89:846-53.
19. Lewis GD, Holliday EB, Kocak-Uzel E, Hernandez M, Garden AS, Rosenthal DI, et al. Intensity-modulated proton therapy for nasopharyngeal carcinoma: Decreased radiation dose to normal structures and encouraging clinical outcomes. *Head Neck.* 2016;38 Suppl 1:e1886-95.
20. Barten DL, Tol JP, Dahele M, Slotman BJ, Verbakel WF. Comparison of organ-at-risk sparing and plan robustness for spot-scanning proton therapy and volumetric modulated arc photon therapy in head-and-neck cancer. *Med Phys.* 2015;42:6589-98.
21. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Head and neck cancers [December 19, 2018]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf.
22. Qi WX, Fu S, Zhang Q, Guo XM. Charged particle therapy versus photon therapy for patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2015;114:289-95.

23. Granovetter M. Proton radiotherapy for primary liver cancers. *Lancet Oncol.* 2016;17:e49.
24. Hong TS, Wo JY, Yeap BY, Ben-Josef E, McDonnell EI, Blaszkowsky LS, et al. Multi-Institutional Phase II Study of High-Dose Hypofractionated Proton Beam Therapy in Patients With Localized, Unresectable Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *J Clin.* 2016;34:460-8.
25. Kimura K, Nakamura T, Ono T, Azami Y, Suzuki M, Wada H, et al. Clinical results of proton beam therapy for hepatocellular carcinoma over 5 cm. *Hepatol Res.* 2017;47:1368-74.
26. Bush DA, Smith JC, Slater JD, Volk ML, Reeves ME, Cheng J, et al. Randomized Clinical Trial Comparing Proton Beam Radiation Therapy with Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: Results of an Interim Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95: 477-82.
27. Lee SU, Park JW, Kim TH, Kim YJ, Woo SM, Koh YH, et al. Effectiveness and safety of proton beam therapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Strahlenther Onkol.* 2014;190:806-14.
28. Mondlane G, Gubanski M, Lind PA, Henry T, Ureba A, Siegbahn A. Dosimetric Comparison of Plans for Photon- or Proton-Beam Based Radiosurgery of Liver Metastases. *Int J Part Ther.* 2016;3:277-84.
29. Hirano Y, Onozawa M, Hojo H, Motegi A, Zenda S, Hotta K, et al. Dosimetric comparison between proton beam therapy and photon radiation therapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol.* 2018;13:23.
30. Shiraishi Y, Xu C, Yang J, Komaki R, Lin SH. Dosimetric comparison to the heart and cardiac substructure in a large cohort of esophageal cancer patients treated with proton beam therapy or Intensity-modulated radiation therapy. *Radiother Oncol.* 2017;125:48-54.
31. Prayongrat A, Xu C, Li H, Lin SH. Clinical outcomes of intensity modulated proton therapy and concurrent chemotherapy in esoph

- ageal carcinoma: a single institutional experience. *Adv Radiat Oncol.* 2017;2:301-7.
32. Thompson RF, Mayekar SU, Zhai H, Both S, Apisarnthanarax S, Metz JM, et al. A dosimetric comparison of proton and photon therapy in unresectable cancers of the head of pancreas. *Med Phys.* 2014;41:081711.
33. Wu CT, Motegi A, Motegi K, Hotta K, Kohno R, Tachibana H, et al. Dosimetric comparison between proton beam therapy and photon radiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2016. [Epub ahead of print]
34. Shirato H, Le QT, Kobashi K, Prayongrat A, Takao S, Shimizu S, et al. Selection of external beam radiotherapy approaches for precise and accurate cancer treatment. *J Radiat Res.* 2018;59:i2-i10.
35. Baumann M, Krause M, Overgaard J, Debus J, Bentzen SM, Dartz J, et al. Radiation oncology in the era of precision medicine. *Nat Rev Cancer.* 2016;16:234-49.
36. Rosenstein BS. Radiogenomics: Identification of Genomic Predictors for Radiation Toxicity. *Semin Radiat Oncol.* 2017;27:300-9.
37. Wu J, Tha KK, Xing L, Li R. Radiomics and radiogenomics for precision radiotherapy. *J Radiat Res.* 2018;59:i25-i31.
38. Prayongrat A, Umegaki K, van der Schaaf A, Koong AC, Lin SH, Whitaker T, et al. Present developments in reaching an international consensus for a model-based approach to particle beam therapy. *J Radiat Res.* 2018;59:i72-i6.
39. Langendijk JA, Lambin P, De Ruyscher D, Widder J, Bos M, Verheij M. Selection of patients for radiotherapy with protons aiming at reduction of side effects: the model-based approach. *Radiother Oncol.* 2013;107:267-73.
40. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constone LS, Eisbruch A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:S10-S9.
41. Dehing-Oberije C, De Ruyscher D, Petit S, Van Meerbeeck J,

- Vandecasteele K, De Neve W, et al. Development, external validation and clinical usefulness of a practical prediction model for radiation-induced dysphagia in lung cancer patients. *Radiother Oncol.* 2010; 97:455-61.
42. Beetz I, Schilstra C, Burlage FR, Koken PW, Doornaert P, Bijl HP, et al. Development of NTCP models for head and neck cancer patients treated with three-dimensional conformal radiotherapy for xerostomia and sticky saliva: the role of dosimetric and clinical factors. *Radiother Oncol.* 2012;105:86-93.
43. Beetz I, Schilstra C, van der Schaaf A, van den Heuvel ER, Doornaert P, van Luijk P, et al. NTCP models for patient-rated xerostomia and sticky saliva after treatment with intensity modulated radiotherapy for head and neck cancer: the role of dosimetric and clinical factors. *Radiother Oncol.* 2012;105:101-6.
44. Blanchard P, Wong AJ, Gunn GB, Garden AS, Mohamed ASR, Rosenthal DI, et al. Toward a model-based patient selection strategy for proton therapy: External validation of photon-derived normal tissue complication probability models in a head and neck proton therapy cohort. *Radiother Oncol.* 2016; 121:381-6.
45. Chaikh A, Calugaru V. Impact of the NTCP modeling on medical decision to select eligible patient for proton therapy: the usefulness of EUD as an indicator to rank modern photon vs proton treatment plans. *Int J Radiat Biol.* 2018;94:789-97.
46. Beetz I, Schilstra C, van Luijk P, Christianen ME, Doornaert P, Bijl HP, et al. External validation of three dimensional conformal radiotherapy based NTCP models for patient-rated xerostomia and sticky saliva among patients treated with intensity modulated radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2012;105:94-100.
47. Grau C. The model-based approach to clinical studies in particle radiotherapy--a new concept in evidence based radiation oncology? *Radiother Oncol.* 2013;107:265-6.
48. Schneider U, Sumila M, Robotka J. Site-specific dose-response

- relationships for cancer induction from the combined Japanese A-bomb and Hodgkin cohorts for doses relevant to radiotherapy. *Theor Biol Med Model.* 2011;8:27.
49. Tamura M, Sakurai H, Mizumoto M, Kamizawa S, Murayama S, Yamashita H, et al. Lifetime attributable risk of radiation-induced secondary cancer from proton beam therapy compared with that of intensity-modulated X-ray therapy in randomly sampled pediatric cancer patients. *J Radiat Res.* 2017;58:363-71.
50. Jakobi A, Bandurska-Luque A, Stutzer K, Haase R, Lock S, Wack LJ, et al. Identification of Patient Benefit From Proton Therapy for Advanced Head and Neck Cancer Patients Based on Individual and Subgroup Normal Tissue Complication Probability Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92:1165-74.
51. Jakobi A, Stutzer K, Bandurska-Luque A, Lock S, Haase R, Wack LJ, et al. NTCP reduction for advanced head and neck cancer patients using proton therapy for complete or sequential boost treatment versus photon therapy. *Acta Oncol.* 2015;54:1658-64.
52. Toramatsu C, Katoh N, Shimizu S, Nihongi H, Matsuura T, Takao S, et al. What is the appropriate size criterion for proton radiotherapy for hepatocellular carcinoma? A dosimetric comparison of spot-scanning proton therapy versus intensity-modulated radiation therapy. *Radiat Oncol.* 2013;8:48.
53. Kobashi K, Prayongrat A, Kimoto T, Toramatsu C, Dekura Y, Katoh N, et al. Assessing the uncertainty in a normal tissue complication probability difference (NTCP): radiation-induced liver disease (RILD) in liver tumour patients treated with proton vs X-ray therapy. *J Radiat Res.* 2018;59:i50-i7.
54. Dawson LA. Protons or photons for hepatocellular carcinoma? Let's move forward together. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74:661-3.
55. Mee T, Kirkby NF, Kirkby KJ. Mathematical Modelling for Patient Selection in Proton Therapy. *Clin Oncol.* 2018;30:299-306.

56. Widder J, van der Schaaf A, Lambin P, Marijnen CA, Pignol JP, Rasch CR, et al. The Quest for Evidence for Proton Therapy: Model-Based Approach and Precision Medicine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016; 95:30-6.
57. Lyman JT. Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiat Res Supplement.* 1985;8:S13-9.
58. Lyman JT, Wolbarst AB. Optimization of radiation therapy, III: A method of assessing complication probabilities from dose-volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1987; 13:103-9.
59. Kutcher GJ, Burman C. Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989; 16:1623-30.
60. Niemierko A. Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose. *Med Phys.* 1997;24:103-10.
61. Luxton G, Keall PJ, King CR. A new formula for normal tissue complication probability (NTCP) as a function of equivalent uniform dose (EUD). *Phys Med Biol.* 2008;53:23.
62. Tome WA, Fenwick JD. Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model: in regard to Dawson et al. *IJROBP* 2002; 53:810-821. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58:1318-9; author reply 9-20.
63. Jackson A, Kutcher GJ, Yorke ED. Probability of radiation-induced complications for normal tissues with parallel architecture subject to non-uniform irradiation. *Med Phys.* 1993;20:613-25.
64. Cheng JC, Liu HS, Wu JK, Chung HW, Jan GJ. Inclusion of biological factors in parallel-architecture normal-tissue complication probability model for radiation-induced liver disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62:1150-6.
65. Dawson LA, Normolle D, Balter JM, McGinn CJ, Lawrence TS, Ten Haken RK. Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53:810-21.

66. Cheng JC, Wu JK, Lee PC, Liu HS, Jian JJ, Lin YM, et al. Biologic susceptibility of hepatocellular carcinoma patients treated with radiotherapy to radiation-induced liver disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60: 1502-9.
67. Xu ZY, Liang SX, Zhu J, Zhu XD, Zhao JD, Lu HJ, et al. Prediction of radiation-induced liver disease by Lyman normal-tissue complication probability model in three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65: 189-95.
68. Tai A, Erickson B, Li XA. Extrapolation of normal tissue complication probability for different fractionations in liver irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74:283-9.
69. Jackson A, Ten Haken RK, Robertson JM, Kessler ML, Kutcher GJ, Lawrence TS. Analysis of clinical complication data for radiation hepatitis using a parallel architecture model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31: 883-91.
70. El Naqa I, Bradley J, Blanco AI, Lindsay PE, Vicic M, Hope A, et al. Multivariable modeling of radiotherapy outcomes, including dose-volume and clinical factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64: 1275-86.
71. Christianen ME, Schilstra C, Beetz I, Muijs CT, Chouvalova O, Burlage FR, et al. Predictive modelling for swallowing dysfunction after primary (chemo) radiation: results of a prospective observational study. *Radiother Oncol.* 2012;105:107-14.
72. Wopken K, Bijl HP, van der Schaaf A, van der Laan HP, Chouvalova O, Steenbakkens RJ, et al. Development of a multivariable normal tissue complication probability (NTCP) model for tube feeding dependence after curative radiotherapy/chemo-radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol.* 2014;113:95-101.
73. Boomsma MJ, Bijl HP, Christianen ME, Beetz I, Chouvalova O, Steenbakkens RJ, et al. A prospective cohort study on radiation-induced hypothyroidism: development of an NTCP model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84:e351-6.

74. Cella L, Liuzzi R, Conson M, D'Avino V, Salvatore M, Pacelli R. Development of multivariate NTCP models for radiation-induced hypothyroidism: a comparative analysis. *Radiat Oncol.* 2012;7:224.
75. Ronjom MF, Brink C, Bentzen SM, Hegedus L, Overgaard J, Johansen J. Hypothyroidism after primary radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: normal tissue complication probability modeling with latent time correction. *Radiother Oncol.* 2013;109:317-22.
76. Luo R, Wu WWC, He B, Gao X, Xu Z, Wang D, et al. Development of a normal tissue complication probability (NTCP) model for radiation-induced hypothyroidism in nasopharyngeal carcinoma patients. *BMC cancer.* 2018;18:575.
77. Kindts I, Defraene G, Laenen A, Petillion S, Van Limbergen E, Depuydt T, et al. Development of a normal tissue complication probability model for late unfavourable aesthetic outcome after breast-conserving therapy. *Acta Oncol.* 2018;57:916-23.