

ความจำเป็นของการศึกษาวิจัยทางคลินิกระหว่างการฉายรังสีเอกซ์ เปรียบเทียบกับการฉายอนุภาคโปรตอนในโรคมะเร็งหลอดอาหาร ในประเทศไทย

คณะผู้เขียน

อาจารย์ ดอกเตอร์ แพทย์หญิงอนุสรรา ประยงค์รัตน์ (first author)

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์จักรพงษ์ จักกาบาตร์

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงคณิดา กานต์นฤนิมิต

อาจารย์ แพทย์หญิงสาริน กิจพาศิษย์

อาจารย์ ดอกเตอร์ สรจรส อุณหศิริ

ศาสตราจารย์ นายแพทย์ชวลิต เลิศบุษยานุกูล (corresponding author)

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทนำ

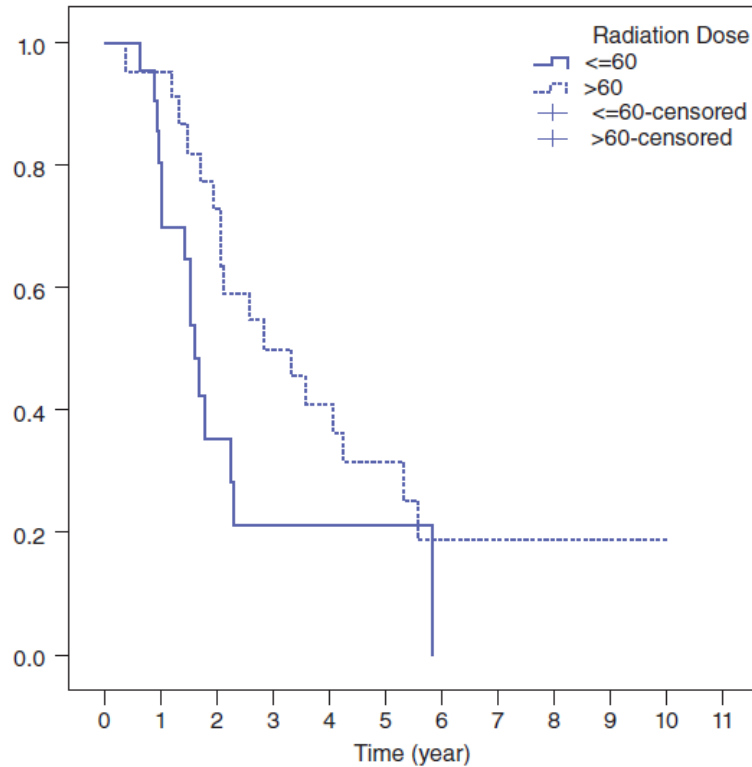
โรคมะเร็งหลอดอาหาร เป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยเป็นลำดับที่ 7 จากสถิติของ Global cancer statistics ในปีค.ศ. 2018 พบมีผู้ป่วยใหม่จำนวน 572,034 ราย คิดเป็นร้อยละ 3.2 ของจำนวนผู้ป่วยมะเร็งทั่วโลก⁽¹⁾ มะเร็งหลอดอาหาร มักพบในผู้ป่วยเพศชายมากกว่าเพศหญิง และมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี การรักษาหลักของโรคมะเร็งหลอดอาหารได้แก่การผ่าตัด แต่มีเพียงผู้ป่วยประมาณร้อยละ 30 เท่านั้น ที่สามารถผ่าตัดได้ สำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ บางส่วนต้องได้รับการรักษาด้วยรังสีและเคมีบำบัดก่อน (neoadjuvant chemoradiation) เพื่อให้ก้อนมะเร็งมีขนาดเล็กลงจนสามารถผ่าตัดได้ เรียกว่า trimodality treatment^(2,3) และบางส่วนต้องได้รับการรักษาด้วยรังสีและเคมีบำบัดเป็นการรักษาหลัก (definitive chemoradiation) แต่เนื่องจากโรคมะเร็งหลอดอาหารมีอัตราการกำเริบของโรคได้สูงถึงร้อยละ 56 ในรายที่ได้รับการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว^(4,5) จึงมีความจำเป็นต้องใช้รังสีปริมาณสูงเพื่อควบคุมโรค⁽⁶⁻¹²⁾ อย่างไรก็ตามตำแหน่งของหลอดอาหารมีอวัยวะสำคัญข้างเคียงซึ่งทนต่อปริมาณรังสีได้จำกัด อันได้แก่ ปอด หัวใจ ตับ และไขสันหลัง ดังนั้นจึงมีการพัฒนาเทคนิคทางรังสีรักษาเพื่อเพิ่มปริมาณรังสีไปยังก้อนมะเร็งได้อย่างปลอดภัย หลบเลี่ยงรังสีที่ไม่จำเป็นไปยังอวัยวะสำคัญเหล่านี้ เช่น การฉายรังสีแบบปรับความเข้มด้วยรังสีเอกซ์ และการฉายอนุภาคโปรตอน เป็นต้น

การฉายรังสีในโรคมะเร็งหลอดอาหาร

การฉายรังสีในโรคมะเร็งหลอดอาหาร นิยมใช้ปริมาณรังสีประมาณ 50 เกรย์ (Gy) ทั้งในกรณีของการฉายรังสีก่อนผ่าตัดและการฉายรังสีเพื่อเป็นการรักษาหลัก เนื่องจากมีการศึกษาในอดีตพบว่าการให้รังสีปริมาณสูงไม่เพิ่มอัตราการรอดชีวิต (overall survival) ในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหาร⁽⁵⁾ แต่การศึกษาดังกล่าว

ใช้เทคนิคการฉายรังสีแบบ 2 มิติ ซึ่งเป็นเทคนิคดั้งเดิมที่ต้องขยายขอบเขตของการฉายรังสีกว้างกว่าการฉายด้วยเทคนิคการฉายรังสีแบบ 3 มิติ หรือแบบปรับความเข้ม (intensity modulated radiotherapy, IMRT) ที่เป็นมาตรฐานในปัจจุบัน ทำให้มีผลข้างเคียงจากการฉายรังสีมาก และอาจเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ ต่อมาเมื่อเทคนิคการฉายรังสีได้พัฒนาขึ้น ได้มีการศึกษา ART DECO study ในผู้ป่วยโรคมะเร็งหลอดอาหารจำนวน 260 ราย เปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีแบบปรับความเข้มด้วยปริมาณรังสีมาตรฐาน (standard dose (SD) 50.4 Gy/28 Fractions) กับการฉายรังสีปริมาณสูง (high dose (HD) 61.6 Gy/28 Fractions) พบว่ามีอัตราการปลอดโรคเฉพาะที่ (local progression free survival, LPFS) เท่ากับร้อยละ 70 และ 76 ในกลุ่ม SD และ HD ตามลำดับ และเมื่อพิจารณาผู้ป่วยกลุ่มที่เป็นมะเร็งหลอดอาหารชนิด squamous cell carcinoma (SCC) (ร้อยละ 61) ซึ่งเป็นพยาธิสภาพที่พบได้บ่อยในคนเอเชียและคนไทย พบว่ากลุ่ม HD มี LPFS ดีกว่า กล่าวคือ 3-year LPFS เท่ากับร้อยละ 74 และ 81 ในกลุ่ม SD และ HD ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม ปรากฏการศึกษาในผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตประมาณร้อยละ 40 ไม่แตกต่างกันทั้งสองกลุ่ม อาจอธิบายได้จากอัตราการเกิดผลข้างเคียงระดับรุนแรงถึงแก่ชีวิตที่พบมากกว่าในกลุ่ม HD คือร้อยละ 10 เปรียบเทียบกับร้อยละ 4 ในกลุ่ม SD⁽¹³⁾ แต่ในการศึกษานี้ ผู้ป่วยกลุ่ม HD ได้รับปริมาณรังสีต่อครั้ง (dose per fraction) สูงกว่า คือ 2.2 Gy/fraction เทียบกับ 1.8 Gy/fraction ในกลุ่ม SD ดังนั้นจึงยังไม่สามารถสรุปสาเหตุของการเกิดผลข้างเคียงที่มากขึ้นได้ว่าเกิดจากการฉายรังสีปริมาณสูงหรือเกิดจากปริมาณรังสีต่อครั้งที่เพิ่มขึ้น

จากการศึกษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ การฉายรังสีปริมาณสูง (>60Gy) ด้วยเทคนิค IMRT ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด ตามด้วยการผ่าตัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งหลอดอาหารชนิด SCC จำนวน 44 ราย พบมีอัตราการตอบสนองแบบสมบูรณ์ (pathologic complete remission rate) สูงกว่าการฉายด้วยปริมาณรังสีต่ำกว่า 60 Gy (ร้อยละ 59 เปรียบเทียบกับร้อยละ 36) โดยผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับรังสีปริมาณสูงมีมัธยฐานการรอดชีวิต (median survival) เท่ากับ 25.6 เดือน และมีอัตราการรอดชีวิตเท่ากับร้อยละ 73 ที่ 2 ปี โดยพบมีอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัดเพียงร้อยละ 2 ได้แก่ แผลผ่าตัดติดเชื้อ ไตวายเฉียบพลัน และการตีบตันบริเวณรอยต่อหลอดอาหาร และจากการวิเคราะห์แบบ multivariate analysis พบว่าขอบเขตของการผ่าตัดหมด (R0 resection) และปริมาณรังสี >60Gy มีความสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตที่สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (hazard ratio เท่ากับ 0.290 และ 0.389 ตามลำดับ) ดังแสดงในรูปที่ 1⁽¹⁴⁾ ดังนั้นในปัจจุบัน การรักษาด้วยรังสีปริมาณสูงจึงเป็นการรักษามาตรฐานสำหรับโรคมะเร็งหลอดอาหารในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

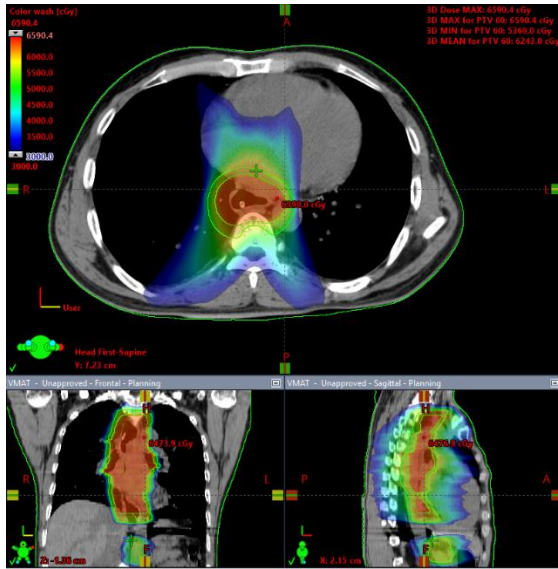


รูปที่ 1 กราฟแสดงอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยโรคมะเร็งหลอดอาหาร เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับรังสีปริมาณสูง (>60 Gy) และกลุ่มที่ได้รับรังสีปริมาณต่ำกว่า (<=60 Gy)

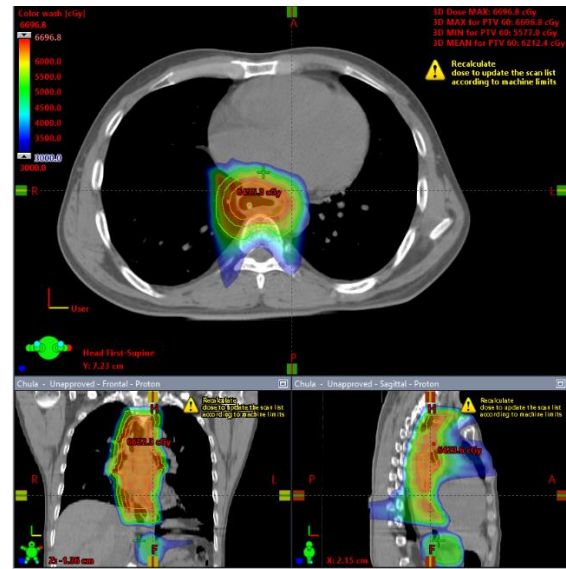
แหล่งที่มา Lertbutsayanukul C, Tharavej C, Klaikeaw N, Prayongrat A, Lowanitchai C, Sriuranpong V. High dose radiation with chemotherapy followed by salvage esophagectomy among patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. Thoracic cancer. 2017;8(3):219-28.

การฉายอนุภาคโปรตอนในโรคมะเร็งหลอดอาหาร

การฉายอนุภาคโปรตอน หรือ proton beam therapy (PBT) มีข้อดีเหนือกว่าการฉายด้วยรังสีเอกซ์ รวมถึงการฉายด้วยเทคนิคขั้นสูงหรือ IMRT ด้วย โดยเฉพาะในแง่ของการกระจายรังสีเนื่องจากคุณสมบัติทางฟิสิกส์ของอนุภาคโปรตอน⁽¹⁵⁾ ทำให้การฉายอนุภาคโปรตอนสามารถลดปริมาณรังสีไปยังอวัยวะสำคัญโดยรอบได้ดีกว่าการฉายรังสีเอกซ์ ดังแสดงในรูปที่ 2 ดังนั้นจึงสามารถเพิ่มปริมาณรังสีไปยังก้อนมะเร็งได้อย่างปลอดภัย



(ก)



(ข)

รูปที่ 2 การกระจายรังสีในการฉายรังสีโรคมะเร็งหลอดอาหาร ด้วยเทคนิค (ก) การฉายรังสีเอกซ์แบบปรับความเข้ม (intensity modulated radiotherapy, IMRT) และ (ข) การฉายอนุภาคโปรตอนแบบปรับความเข้ม (intensity modulated proton therapy, IMPT)

การศึกษาหลายการศึกษาแสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของการฉายอนุภาคโปรตอนในแง่ของการกระจายรังสี (dosimetric benefit) เมื่อเปรียบเทียบกับการฉายรังสีเอกซ์ด้วยเทคนิค 3 มิติ และเทคนิค IMRT โดยอนุภาคโปรตอนช่วยลดปริมาณรังสีที่ไปยังปอด หัวใจ ตับ และไขสันหลัง⁽¹⁶⁻²⁰⁾ ดังแสดงในตารางที่ 1 อย่างไม่กี่ การศึกษาเหล่านี้ใช้เทคนิคการฉายอนุภาคโปรตอนแบบ passive scattering proton therapy (PSPT) ซึ่งเป็นเทคนิคดั้งเดิมและมีข้อจำกัดในการควบคุมปริมาณรังสีที่อยู่หน้าต่อก้อนมะเร็ง ทำให้อวัยวะสำคัญที่อยู่หน้าต่อก้อนมะเร็ง เช่น ปอด หัวใจ ได้รับปริมาณรังสีใกล้เคียงกับตัวก้อน ซึ่งในปัจจุบัน เทคนิคการฉายอนุภาคโปรตอน ได้ถูกพัฒนาขึ้นเพื่อให้การกระจายรังสีไปยังก้อนมะเร็งทำได้อย่างแม่นยำและจำเพาะเจาะจงมากยิ่งขึ้น โดยใช้ pencil beam scanning หรือที่เรียกว่าเทคนิค intensity modulated proton therapy (IMPT) โดย พบว่าการฉายรังสีด้วยเทคนิค IMPT ในโรคมะเร็งหลอดอาหาร สามารถลดปริมาณรังสีที่ไปยังปอด หัวใจ ตับ และไขสันหลังได้ดีเช่นเดียวกัน (21, 22)

ตารางที่ 1 การศึกษาการกระจายรังสี (Dosimetric studies) เปรียบเทียบการฉายรังสีเอกซ์ด้วยเทคนิค 3 มิติ (three dimensional-conformal radiotherapy, 3D-CRT) เทคนิคปรับความเข้ม (intensity-modulated radiotherapy, IMRT) และการฉายอนุภาคโปรตอน (proton beam therapy, PBT) ในโรคมะเร็งหลอดอาหาร

Study	Ling ⁽¹⁷⁾			Hirano ⁽¹⁶⁾			Wang ⁽¹⁹⁾		Zhang ⁽²⁰⁾			Shiraishi ⁽¹⁸⁾	
	3D	IMRT	PBT	3D	IMRT	PBT	IMRT	PBT	IMRT	PBT-2F	PBT-3F	IMRT	PBT
Number of patients	10			27			55		15			477	250
Tumor location	lower, EGJ			upper, mid			upper, mid		lower, EGJ			mid, lower	
Squamous histology	0%			100%			NR		NR			11%	14%
Stage III-IV	70%			100%			NR		NR			62%	64%
Radiation dose	50.4Gy			60Gy			50.4Gy		50.4Gy			50.4Gy	
Lung V20 (%)	22.1	16.2	15.3	17	17.8	11.7	16.9	12.7	15.6	9.8	10.6	NA	NA
Mean lung dose (Gy)	9.4	9.5	6	8.2	9.5	5.8	9.3	6.4	9.6	4.5	6.6	NA	NA
Mean heart dose (Gy)	27.5	28.5	12.6	31	9.5	17.6	19.9	13	NA	NA	NA	23.7	13.3

Abbreviation: EGJ=esophagogastric junction; 3D= three dimensional-conformal radiotherapy; IMRT= intensity-modulated radiotherapy; PBT=proton beam therapy; 2F=2 fields; 3F=3 fields; V20=volume receiving at least 20 Gy; NR=not report

มีการศึกษาวิจัยทางคลินิกหลายการศึกษาได้แสดงถึงประโยชน์ของการฉายอนุภาคโปรตอนในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งหลอดอาหาร ดังจะเห็นได้จากการศึกษาแบบ retrospective study ของ Xi และคณะ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งหลอดอาหารระยะที่ 1-3 จำนวน 343 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอนมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีสูงกว่าผู้ป่วยที่รักษาด้วยการฉายรังสี IMRT กล่าวคือ อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีเท่ากับร้อยละ 42 เปรียบเทียบกับร้อยละ 32 ($p=0.011$) โดยอัตราการเกิดผลข้างเคียงรุนแรงต่อปอดและหัวใจ (pneumonitis, pleural effusion, pericardial effusion) น้อยกว่าร้อยละ 5⁽²³⁾ แต่ในการศึกษานี้ใช้เทคนิค PSPT เป็นส่วนใหญ่ มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 5 เท่านั้นที่ได้รับการฉายอนุภาคโปรตอนด้วยเทคนิค IMPT

นอกจากนี้ ในกรณีของการรักษาด้วยรังสีและเคมีบำบัดก่อนตามด้วยการผ่าตัด (trimodality treatment) พบมีผลข้างเคียงที่ปอดและระบบทางเดินอาหารหลังการผ่าตัด (postoperative lung and gastrointestinal tract complication) ได้สูงถึงร้อยละ 46 และ 24 ตามลำดับ ซึ่งอาจนำไปสู่การเสียชีวิตหลังการผ่าตัด (postoperative mortality) ได้^(24, 25) ในการศึกษาของ Wang และคณะ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งหลอดอาหารจำนวน 444 รายที่ได้รับการรักษาแบบ trimodality treatment พบว่าอัตราการเกิดผลข้างเคียงที่ปอดและระบบทางเดินอาหารหลังการผ่าตัดลดลงในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอน⁽²⁶⁾ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Lin และคณะ⁽²⁷⁾ ดังแสดงในตารางที่ 2

ในปัจจุบันมีการศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับการรักษาโรคมะเร็งหลอดอาหารด้วยอนุภาคโปรตอนหลายการศึกษาที่กำลังดำเนินอยู่ (ongoing clinical trials) ดังแสดงในตารางที่ 3 อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยโรคมะเร็งหลอดอาหารในการศึกษาที่กล่าวมาและในการศึกษาที่กำลังดำเนินอยู่นี้ เป็นผู้ป่วยในทวีปสหรัฐอเมริกาและยุโรป ซึ่งเป็นมักโรคมะเร็งหลอดอาหารชนิด adenocarcinoma และส่วนใหญ่พบในหลอดอาหารส่วนปลาย (distal esophagus) ซึ่งมีอัตราการผ่าตัดได้สูงกว่าในตำแหน่งอื่นๆ และแตกต่างจากผู้ป่วยโรคมะเร็งหลอดอาหารชาวไทยที่มักพบเป็นชนิด SCC และพบในตำแหน่งหลอดอาหารส่วนต้นหรือส่วนกลาง (upper to mid thoracic esophagus) ซึ่งมีอัตราการผ่าตัดได้ต่ำกว่าและตัวโรคมักมีความรุนแรงมากกว่า เนื่องจากอยู่ใกล้กับอวัยวะสำคัญ เช่น หลอดลม เป็นต้น นอกจากนี้การออกแบบทิศทางของลำรังสียังมีความแตกต่างกันตามตำแหน่งของก้อนมะเร็งด้วย ประกอบกับข้อจำกัดในแง่ของการเข้าถึงการรักษา เนื่องจากขณะนี้ไม่มีเครื่องฉายอนุภาคโปรตอนเพียงเครื่องเดียวในประเทศไทย ดังนั้นจึงมีความจำเป็นต้องมีการศึกษาเพื่อให้ได้แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งหลอดอาหารด้วยอนุภาคโปรตอนอย่างเหมาะสมในบริบทของประเทศไทย ทั้งในแง่ของการออกแบบทิศทางของลำรังสีและการกระจายรังสี (dosimetric study) ในแง่ของการรักษาทางคลินิก (clinical study) และแง่ของการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผลของการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอน (cost-effectiveness analysis)

สรุป

การฉายอนุภาคโปรตอนมีบทบาทสำคัญในการรักษาโรคมะเร็งหลอดอาหาร แต่ยังคงต้องการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมถึงประโยชน์ทางคลินิกที่ชัดเจนในผู้ป่วยชาวไทย รวมทั้งการศึกษาค่าคุ้มค่าของการรักษาด้วยอนุภาคโปรตอนในบริบทของประเทศไทย

ตารางที่ 2 การรักษาแบบ trimodality treatment ด้วยการฉายรังสีเอกซ์ด้วยเทคนิค 3 มิติ (three dimensional-conformal radiotherapy, 3D-CRT) เทคนิคปรับความเข้ม (intensity-modulated radiotherapy, IMRT) และการฉายอนุภาคโปรตอน (proton beam therapy, PBT) ในโรคมะเร็งหลอดอาหาร

Study		Wang ⁽²⁶⁾				Lin ⁽²⁷⁾			
		3D-CRT	IMRT	PBT	p-value	3D-CRT	IMRT	PBT	p-value*
Number of patients		208	164	72		214	255	111	
Tumor location	upper, mid	9%	7%	1%	0.163	12%	6%	2%	0.004,0.191
Squamous histology		10%	9%	7%	0.314	10%	6%	5%	0.112,0.671
Stage	III-IV	60%	64%	61%	0.319	63%	64%	64%	0.985,1.000
Radiotherapy		50.4Gy/ 28 fractions				50.4Gy/ 28 fractions			
Chemotherapy	Induction	61%	41%	38%	<0.001	4%	35%	39%	<0.001,0.511
Perioperative complications									
Pulmonary		30%	24%	14%	0.019	40%	24%	16%	<0.001
Gastrointestinal		28%	18%	18%	0.040	21%	23%	19%	0.656
Cardiac		NR	NR	NR	>0.050	27%	12%	12%	<0.001
Wound		NR	NR	NR	>0.050	15%	14%	5%	0.014
Postoperative mortality	Within 90 days	NR	NR	NR	NR	4%	4%	1%	0.264
Length of hospital stay		12 days	10 days	8 days	<0.001	13 days	12 days	9 days	<0.001

Abbreviation: 3D-CRT= three dimensional-conformal radiotherapy; IMRT= intensity-modulated radiotherapy; PBT=proton beam therapy; NR=not reported

*p-value with 2 numbers were p-value for PBT vs. 3D-CRT and PBT vs. IMRT, respectively

ตารางที่ 3 การศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับการรักษาโรคมะเร็งหลอดอาหารด้วยอนุภาคโปรตอนหลายการศึกษาที่กำลังดำเนินอยู่

	NCT01684904	NCT02213497	NCT02452021	NCT03482791	NCT03801876
Institution	Loma Linda	University of Florida	Mayo clinic	University of Washington	NRG oncology
Study	Phase II	Phase II	Observational	Phase II	Phase III
Intervention	Trimodality	Trimodality	Trimodality	Trimodality, definitive CCRT	Trimodality, definitive CCRT
N	38	30	30	40	300
Start	July, 2012	April, 2014	July, 2015	April, 2018	March, 2019
Tumor location	mid, distal, EGJ	distal to carina	mid, distal, EGJ	cervical, thoracic, EGJ	thoracic, EGJ
Histology	SCCA, ACA	ACA	SCCA, ACA	SCCA, ACA	SCCA, ACA
Stage	cT1N1-2, cT2-3N0-2	AJCC 7 th IIB-IIIC	cT1N1-3, cT2-4N0-2	AJCC 7 th II-III	AJCC 8 th I-IVA
Radiotherapy	PBT	PBT	PBS	PBT vs. IMRT	PBT vs. IMRT
Chemotherapy	carboplatin / paclitaxel	carboplatin/ paclitaxel	carboplatin/ paclitaxel	Any	carboplatin/ paclitaxel
Surgery	Yes	Yes	Yes	If feasible	If feasible
Primary outcome	Overall survival	Toxicity	Toxicity	Patient-reported outcomes	Overall survival

Abbreviation: CCRT=concurrent chemoradiation; EGJ=esophagogastric junction; SCCA=squamous cell carcinoma; ACA=adenocarcinoma; PBT=proton beam therapy; PBS=pencil beam scanning IMRT=intensity-modulated radiotherapy

เอกสารอ้างอิง

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. Pasquali S, Yim G, Vohra RS, Mocellin S, Nyanhongo D, Marriott P, et al. Survival After Neoadjuvant and Adjuvant Treatments Compared to Surgery Alone for Resectable Esophageal Carcinoma: A Network Meta-analysis. *Ann Surg.* 2017;265(3):481-91.
3. Vellayappan BA, Soon YY, Ku GY, Leong CN, Lu JJ, Tey JC. Chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy plus surgery for esophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8:Cd010511.
4. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA, Jr., Al-Sarraf M, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). *JAMA.* 1999;281(17):1623-7.
5. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol.* 2002;20(5):1167-74.
6. Suh YG, Lee IJ, Koom WS, Cha J, Lee JY, Kim SK, et al. High-dose versus standard-dose radiotherapy with concurrent chemotherapy in stages II-III esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2014;44(6):534-40.
7. Zhang Z, Liao Z, Jin J, Ajani J, Chang JY, Jeter M, et al. Dose-response relationship in locoregional control for patients with stage II-III esophageal cancer treated with concurrent chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Biol Oncol Phys.* 2005;61(3):656-64.
8. Chang CL, Tsai HC, Lin WC, Chang JH, Hsu HL, Chow JM, et al. Dose escalation intensity-modulated radiotherapy-based concurrent chemoradiotherapy is effective for advanced-stage thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol.* 2017;125(1):73-9.
9. Fan CY, Su YF, Huang WY, Chao HL, Lin KT, Lin CS. Definitive radiotherapy dose escalation with chemotherapy for treating non-metastatic oesophageal cancer. *Sci Rep.* 2018;8(1):12877.
10. Kim HJ, Suh YG, Lee YC, Lee SK, Shin SK, Cho BC, et al. Dose-Response Relationship between Radiation Dose and Loco-regional Control in Patients with Stage II-III Esophageal Cancer Treated with Definitive Chemoradiotherapy. *Cancer Res Treat.* 2017;49(3):669-77.
11. Deng Y, Bian C, Tao H, Zhang H. Improved survival with higher radiation dose for esophageal squamous cell carcinoma patients treated with definitive chemoradiotherapy. *Oncotarget.* 2017;8(45):79662-9.
12. Chen CY, Li CC, Chien CR. Does higher radiation dose lead to better outcome for non-operated localized esophageal squamous cell carcinoma patients who received concurrent chemoradiotherapy? A population based propensity-score matched analysis. *Radiother Oncol.* 2016;120(1):136-9.
13. Hulshof MCCM, Geijsen D, Rozema T, Oppedijk V, Buijsen J, Neelis KJ, et al. A randomized controlled phase III multicenter study on dose escalation in definitive chemoradiation for patients with locally advanced esophageal cancer: ARTDECO study. *J Clin Oncol.* 2020;38(4_suppl):281.
14. Lertbutsayanukul C, Tharavej C, Klaikeaw N, Prayongrat A, Lowanitchai C, Sriuranpong V. High dose radiation with chemotherapy followed by salvage esophagectomy among patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Thorac Cancer.* 2017;8(3):219-28.
15. แสงแห่งธรรม ท, สุริยาปี ศ. โปรตอน ในการรักษาโรคมะเร็งในประเทศไทยและฟิสิกส์ของโปรตอน. *J Thai Assoc Radiat Oncol.* 2018;24(1):35-44.
16. 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(1):23.
17. Ling TC, Slater JM, Nookala P, Mifflin R, Grove R, Ly AM, et al. Analysis of Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT), Proton and 3D Conformal Radiotherapy (3D-CRT) for Reducing Perioperative Cardiopulmonary Complications in Esophageal Cancer Patients. *Cancers.* 2014;6(4):2356-68.

18. 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(1):48-54.
19. Wang J, Palmer M, Bilton SD, Vu KN, Greer S, Frame R, et al. Comparing Proton Beam to Intensity Modulated Radiation Therapy Planning in Esophageal Cancer. *Int J Part Ther*. 2015;1(4):866-77.
20. Zhang X, Zhao KL, Guerrero TM, McGuire SE, Yaremko B, Komaki R, et al. Four-dimensional computed tomography-based treatment planning for intensity-modulated radiation therapy and proton therapy for distal esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(1):278-87.
21. Welsh J, Gomez D, Palmer MB, Riley BA, Mayankkumar AV, Komaki R, et al. Intensity-modulated proton therapy further reduces normal tissue exposure during definitive therapy for locally advanced distal esophageal tumors: a dosimetric study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(5):1336-42.
22. Warren S, Partridge M, Bolsi A, Lomax AJ, Hurt C, Crosby T, et al. An Analysis of Plan Robustness for Esophageal Tumors: Comparing Volumetric Modulated Arc Therapy Plans and Spot Scanning Proton Planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;95(1):199-207.
23. Xi M, Xu C, Liao Z, Chang JY, Gomez DR, Jeter M, et al. Comparative Outcomes After Definitive Chemoradiotherapy Using Proton Beam Therapy Versus Intensity Modulated Radiation Therapy for Esophageal Cancer: A Retrospective, Single-Institutional Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;99(3):667-76.
24. Bedenne L, Michel P, Bouche O, Milan C, Mariette C, Conroy T, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFC9102. *J Clin Oncol*. 2007;25(10):1160-8.
25. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Walz MK, Seeber S, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2310-7.
26. Wang J, Wei C, Tucker SL, Myles B, Palmer M, Hofstetter WL, et al. Predictors of postoperative complications after trimodality therapy for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86(5):885-91.
27. Lin SH, Merrell KW, Shen J, Verma V, Correa AM, Wang L, et al. Multi-institutional analysis of radiation modality use and postoperative outcomes of neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer. *Radiother Oncol*. 2017;123(3):376-81.