

การรักษาด้วยการฝังแร่กัมมันตรังสีทางหลอดลม (Endobronchial Brachytherapy)

อภิชาติ สุวรรณจันทร์รัตน์ พ.บ.

ธิตินันท์ ศรีประสารณ์ พ.บ.

พ.อ. วิริสสร วงศ์ศรีชนาลัย พ.บ.

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

บทนำ

การผ่าตัดปอดออกทั้งกลีบ (lobectomy) เป็นมาตรฐานการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดในระยะเริ่มต้น¹ ร้อยละ 10 ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด lobectomy จำเป็นต้องได้รับการรักษาเสริมหลังการผ่าตัด (post-operative adjuvant therapy) เช่น การให้ยาเคมีบำบัด (chemotherapy) การฉายรังสี (radiation therapy) หรือการรักษาหลายวิธีร่วมกัน (combination protocol)

ประเภทของการฉายรังสี

การรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดด้วยการฉายรังสี (radiation therapy/radiotherapy) มีที่ใช้มาอย่างยาวนาน โดยอาจใช้เป็นการรักษาเดี่ยว ใช้เป็นการรักษาเสริมหลังการผ่าตัด หรือใช้เป็นการรักษาควบคู่ไปกับการให้เคมีบำบัด โดยประเภทของการฉายรังสีนั้นแบ่งออกได้เป็น 2 ประเภท ได้แก่

1. การฉายรังสีระยะไกล (External Beam Radiation Therapy; EBRT) คือการรักษาด้วยการฉายรังสี โดยที่ต้นกำเนิดรังสีอยู่ภายนอกร่างกายและอยู่ห่างจากบริเวณที่ต้องการรักษา การฉายรังสีประเภทนี้จะครอบคลุมพื้นที่ที่ต้องการรักษาเป็นบริเวณกว้าง

2. การฉายรังสีระยะใกล้หรือการฝังแร่กัมมันตรังสี (local radiation therapy or brachytherapy) คือการฉายรังสีโดยวางต้นกำเนิดรังสีไว้ภายในร่างกายในบริเวณที่ใกล้เคียงกับรอยโรคที่ต้องการรักษา รอยโรคซึ่งอยู่ใกล้กับแร่กัมมันตรังสีนั้นจะได้รับปริมาณรังสีในขนาดสูง ในขณะที่เนื้อเยื่อปกติข้างเคียงจะได้รับปริมาณรังสีที่ต่ำกว่าอย่างมาก ตามหลักการของ inverse square law โดย brachytherapy

สามารถใช้ในการรักษาโรคมะเร็งของหลากหลายอวัยวะ² เช่น มะเร็งระบบประสาท มะเร็งตา มะเร็งศีรษะและลำคอ มะเร็งเต้านม มะเร็งปอด มะเร็งระบบทางเดินอาหาร มะเร็งระบบทางเดินปัสสาวะ และมะเร็งของเนื้อเยื่ออ่อน เป็นต้น **ประวัติของการฝังแร่กัมมันตรังสี (brachytherapy)**

Brachytherapy มีรากศัพท์มาจากภาษากรีก “brachios” ซึ่งมีความหมายว่า “ระยะใกล้” รวมกับคำว่า therapy ซึ่งมีความหมายว่า “การรักษา” มีชื่อเรียกอื่นว่า internal radiotherapy, sealed source radiotherapy, curietherapy หรือ endocurietherapy

ในปี พ.ศ. 2465 Yankauer และคณะ³ ได้ทำการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งของหลอดลมด้วยวิธีการส่องกล้องหลอดลมเพื่อฝังแร่กัมมันตรังสีเรเดียมได้สำเร็จจำนวน 2 ราย ต่อมาในปี พ.ศ. 2506 Henschke⁴ เป็นผู้คิดค้นเทคนิคการวางท่อกลวง (afterloader) เพื่อเป็นช่องทางในการฝังแร่กัมมันตรังสีเข้าไปในหลอดลมได้สำเร็จ จนถึงปัจจุบัน มีเทคนิคการใช้ระบบภาพนำร่องเพื่อช่วยในการฝังแร่กัมมันตรังสี (image-guided brachytherapy) เช่น PET scan, CT scan และ MRI เพื่อช่วยให้แร่กัมมันตรังสีสามารถออกฤทธิ์ในบริเวณเนื้อปอดส่วนที่ต้องการรักษาได้อย่างแม่นยำมากยิ่งขึ้น

ประเภทของ endobronchial brachytherapy (EBB)⁵

ประเภทของการรักษาด้วยการฝังแร่กัมมันตรังสีในทรวงอก (thoracic brachytherapy) แบ่งออกได้เป็น 2 ประเภท ได้แก่

1. Interstitial brachytherapy เป็นการปักหรือฝังแร่กัมมันตรังสีเข้าไปในเนื้อปอดส่วนที่ต้องการรักษาโดยตรง

2. Endobronchial brachytherapy เป็นการใช้เทคนิคการวาง afterloader catheter โดยผ่านการส่องกล้องหลอดลม (flexible bronchoscopy) เพื่อวางในหลอดลมในตำแหน่งที่ใกล้เคียงกับเนื้อปอดส่วนที่ต้องการรักษาด้วยการฝังแร่กัมมันตรังสี ในที่นี้จะกล่าวถึงเฉพาะ endobronchial brachytherapy (EBB) ซึ่งสามารถแบ่งประเภทของ EBB ตามอัตราปริมาณรังสี (dose rate) ที่ให้ โดยขึ้นกับพลังงาน (energy) และอัตราการสลายตัว (rate of decay) ของแร่กัมมันตรังสีที่ใช้ ได้เป็น 3 ประเภท ดังนี้

1. High dose rate (HDR-EBB) คือ มี dose rate อยู่ที่ 10-12 Gy/hour

2. Low dose rate (LDR-EBB) คือ มี dose rate ต่ำกว่า 2 Gy/hour

3. Pulse dose rate (PDR-EBB) เป็นการประยุกต์ใช้ข้อดีของ HDR-EBB ในแง่ของการกระจายปริมาณแร่กัมมันตรังสี (isodose optimization) ร่วมกับข้อดีของ LDR-EBB ในแง่ของความปลอดภัย (radiation safety) ซึ่งจะเป็นการให้แร่กัมมันตรังสีในระยะเวลาสั้นๆ ติดต่อกันหลายครั้ง เพื่อให้ได้ปริมาณรังสีทั้งหมดที่ใกล้เคียงกับการรักษาโดยใช้ LDR-EBB ความแตกต่างของ HDR-EBB, LDR-EBB และ PDR-EBB แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1. แสดงความแตกต่างของ HDR-EBB, LDR-EBB และ PDR-EBB

	HDR-EBB	LDR-EBB	PDR-EBB
Dose rate per session	10-12 Gy/hour	Less than 2 Gy/hour	
Number of sessions	Multiple fractions (usually 3 fractions)	Single fraction	Single fraction
Duration	Few minutes	Few days (usually 3-4 days)	10-30 minutes
Interval	Every 1-2 weeks	-	1 hour
Brachytherapy alone Recommended dose ⁵ (prescribed as 1 cm)	10 Gy x 1 fraction 15 Gy x 1 fraction 14.2-20 Gy in 2 fractions 22.5 Gy in 3 fractions 24 Gy in 4 fractions 30 Gy in 6 fractions (high dose palliation)	30 Gy	30 Gy in one insertion (using pulses that offer biological equivalence to LDR)
Brachytherapy as a boost following EBRT Recommended dose ⁵ (prescribed as 1 cm)	10-15 Gy in 2-3 fractions (following up to 60 Gy in 30 fractions)	20 Gy	15-20 Gy in one insertion (using pulses that offer biologic equivalence to LDR)

ข้อพิจารณาในการเลือกใช้ HDR-EBB หรือ LDR-EBB แสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2. แสดงข้อพิจารณาในการเลือกใช้ HDR-EBB และ LDR-EBB

HRD-EBB	LDR-EBB
Out-patient procedure	In-patient procedure
Shortened treatment time	30-70 hours of continuous treatment time
Catheter needs to be left in place for few minutes	Catheter needs to be left in place for few days
Low risk of catheter displacement	Catheter displacement, patient discomfort
Reduced treatment cost	More costly
Manipulation of radionuclides using a machine	Manual manipulation of radionuclides
Minimized the need for hospitalization	Need radiation protection measure

ข้อบ่งชี้ (Indications for radical and palliative treatments)^{2,5}

1. ใช้เพื่อเป็น adjuvant treatment หลังการผ่าตัด ซึ่งผลการตรวจชิ้นเนื้อส่วนที่ตัดออกยังพบเซลล์มะเร็งที่ขอบของชิ้นเนื้อ

2. ใช้ร่วมกับ EBRT เพื่อเพิ่ม local control rate โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อก่อนมะเร็งมีขนาดใหญ่ (bulky disease) สามารถเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า boost dose EBB

3. ใช้เพื่อบรรเทาอาการที่เกิดจากภาวะอุดตันที่เกิดจากก้อนมะเร็ง (symptomatic endobronchial obstruction) เช่น อาการเหนื่อย (dyspnea) อาการไอ (cough) อาการไอเป็นเลือด (hemoptysis) และอาการที่เกิดจากภาวะปอดแฟบ (atelectasis) เป็นต้น

4. ใช้ร่วมกับวิธีอื่นๆ เช่น endobronchial resection, laser therapy, stenting และ photodynamic therapy (PDT)

ปัจจุบัน ยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนที่จะสนับสนุนการใช้ endobronchial brachytherapy เพื่อเป็น first-line palliative treatment ในผู้ป่วยที่มี endobronchial obstruction อย่างไรก็ดีตามหลังจากการศึกษาแบบ multicenter RCT ซึ่งตีพิมพ์ในปี พ.ศ. 2544⁶ ซึ่งศึกษาผู้ป่วย non-small cell lung cancer (NSCLC) และมี endobronchial tumor ที่ proximal airway จำนวน 95 ราย พบว่า การรักษาด้วย EBB ควบคู่

ไปกับการทำ EBRT สามารถช่วยลดอาการเหนื่อยและช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยที่มีภาวะปอดแฟบ (atelectasis) จากมะเร็งปอดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการทำ EBRT เพียงอย่างเดียว ดังนั้นจึงเป็นที่มาของคำแนะนำของ American Society of Radiation Oncology guidelines ในปี พ.ศ. 2559 ว่าแนะนำให้ใช้ brachytherapy ในกรณีที่ผู้ป่วยเคยได้รับ EBRT มาก่อน และมีภาวะ endoluminal obstruction หรือมีอาการ hemoptysis ดังนี้

1. Symptomatic endobronchial malignant lesion associated with cough, dyspnea, hemoptysis, or post-obstructive pneumonia

2. Patients who are unable to undergo surgery because of poor pulmonary function or metastasis

3. Patients who are unable to undergo EBRT because of poor pulmonary function or completed the maximum dose of EBRT

4. Tumors that protrude into the lumen are considered suitable

5. Patients with life expectancy more than 3 months

ข้อบ่งชี้อื่นๆ ซึ่งอาจมีที่ใช้ได้แก่

1. Sole therapy for small-sized peripherally located lung cancer in non-operable patients

2. Sole therapy for localized bronchial carcinoma

3. Small, central, and early lung carcinoma

4. Central carcinoma in situ or pre-cancerous lesions

5. Benign endobronchial lesion or hypertrophic lesions after lung transplant

ข้อห้าม (contraindications)^{2,5}

1. Patient is unable to undergo bronchoscopy

2. Significant endobronchial ulceration at the site of the lesion

- 3. Airway fistula to the surrounding organs
- 4. The lesion that involves a major vascular structure
- 5. Complete airway obstruction by the tumor, unless using other bronchoscopic interventional techniques to create a passage before the EBB

การคัดเลือกผู้ป่วยและการประเมินเบื้องต้น

แนะนำให้ใช้ flexible bronchoscopy เพื่อประเมินตำแหน่งของรอยโรค (anatomic site and location of the lesion) โดยเทียบกับตำแหน่งตายตัว (fixed landmark) ซึ่งนิยมใช้แขนงแรกของหลอดลม (main carina) นอกจากนี้ยังต้องประเมินความยาวของรอยโรค (length of the lesion) ตลอดจนประเมินระดับของการอุดตัน (degree of airway obstruction) โดยควรจะมีมองเห็นหลอดลมที่มีความกว้างเพียงพอ (adequate passage) ที่จะสามารถใช้เป็นช่องทางในการวาง afterloader ได้สำเร็จโดยไม่หักหรืองอ

ในปี พ.ศ. 2545 Speiser และคณะ⁷ มีคำแนะนำให้ใช้ scoring index เพื่อประเมินอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยที่มีภาวะ endobronchial obstruction ทั้งก่อนและหลังการรักษา และแนะนำให้ใช้ scoring index เพื่อประเมินนิยาม (definition) ของการอุดตัน ดังแสดงในตารางที่ 3 และตารางที่ 4 ตามลำดับ

ตารางที่ 3. แสดง Speiser’s symptomatic scoring index

Trachea	>50% = 10	<50% = 6	<10% = 2
Main bronchus	>50% = 6	<50% = 3	<10% = 1
Lobar bronchus	>50% = 2	<50% = 1	
Atelectasis	2 per lobe		
Pneumonia	2 per lobe		

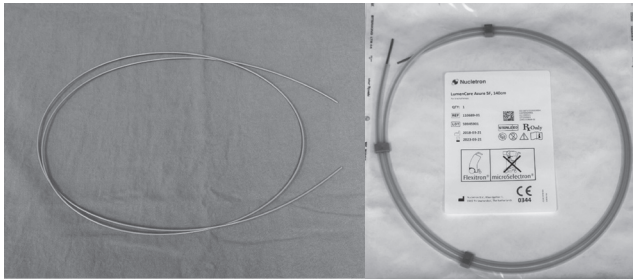
ตารางที่ 4. แสดง Speiser’s obstruction definition and scoring criteria

Score	Hemoptysis
0	None
1	Less than twice per week
2	Less than once daily but greater than twice per week
3	Daily, bright red blood or clot
4	Decrease of Hg or Hct more than 10%, greater than 150 ml. requiring hospitalization or leading to respiratory distress
Dyspnea	
0	None
1	Dyspnea on moderate exertion
2	Dyspnea with normal activity, walking on ground level
3	Dyspnea at rest
4	Requires supplemental oxygen
Cough	
0	None
1	Intermittent, no medication necessary
2	Intermittent, nonnarcotic medication
3	Constant or requiring narcotic medication
4	Constant or requiring narcotic medication but without relief
Pneumonia or elevated temperature	
0	Normal temperature, no infiltrate, WBC<10.000
1	Temperature > 38.5 and infiltrate, WBC<10.000
2	Temperature > 38.5 and infiltrate and/or WBC<10.000
3	Lobar consolidation on radiograph
4	Pneumonia or elevated temperature requiring hospitalization

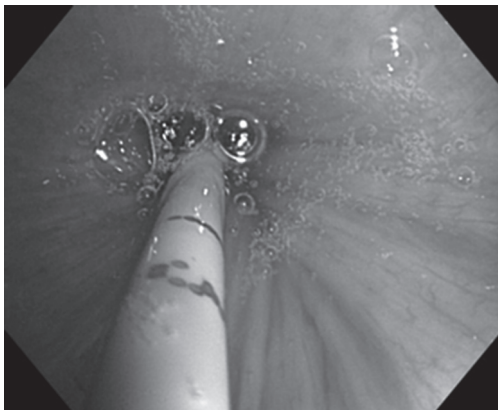
การวางท่อกลวงเพื่อเป็นช่องทางในการฝังแร่กัมมันตรังสีในหลอดลม (catheter placement)

แนะนำให้ใช้ flexible bronchoscopy ซึ่งมีขนาด working channel ที่เหมาะสม เพื่อวาง flexible catheter ซึ่งทำจากวัสดุโพลีเอทิลีน (ดังแสดงในรูปที่ 1) เข้าไปในหลอดลมส่วนที่ใกล้กับรอยโรค โดยแนะนำให้ส่องกล้องผ่านทางจมูก (transnasal approach) เพื่อลดการไอ โดยทั่วไปสามารถทำได้โดยให้ยาระงับความรู้สึกแบบการให้หลับสงบ (conscious sedation) ผู้ป่วยบางรายอาจมีความจำเป็นต้อง

ใช้การให้ยาระงับความรู้สึกทั่วร่างกาย (general anesthesia) เช่น ผู้ป่วยที่มีอาการไอมาก เป็นต้น หากหลอดลมมีความตีบมากอาจใช้ตัวนำ (guidewire) เป็นตัวช่วยในการวาง catheter ได้ การวาง catheter เข้าไปในหลอดลมแขนง (segmental bronchus) จะช่วยให้ catheter อยู่ในตำแหน่งมากขึ้น หลังจากนั้นให้ทำการยึด catheter ไว้กับจมูกของผู้ป่วย ดังแสดงในรูปที่ 1, 2 และรูปที่ 3



รูปที่ 1. แสดง EBB catheter ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 5 Fr ความยาว 140 เซนติเมตร ยี่ห้อ Nucleon



รูปที่ 2. แสดงการวาง EBB catheter เข้าไปใน right bronchus intermediate



รูปที่ 3. แสดงการยึด EBB catheter ไว้กับจมูกของผู้ป่วยด้วยเทป

การวางสาย catheter นั้น ควรให้ส่วนปลายสุดของ catheter อยู่ในตำแหน่งที่ไกลกว่าส่วนปลายสุดของรอยโรคไปอีกเป็นระยะประมาณ 1-2 เซนติเมตร หากรอยโรคมีขนาดใหญ่มาก อาจจำเป็นต้องวาง catheter มากกว่าหรือเท่ากับ 2 เส้น เพื่อให้ครอบคลุมพื้นที่ของรอยโรคตามที่ต้องการ เช่น ในกรณีที่มี bulky carina mass หรือ non-bulky subcarinal lesion อาจใช้การวาง catheter 2 เส้น โดยแยกใส่ลงในหลอดลมใหญ่ข้างขวา และหลอดลมใหญ่ข้างซ้าย ข้างละ 1 เส้น นอกจากนี้ flexible endobronchial catheter ยังสามารถวางเข้าไปในท่อค้ำยันหลอดลมชนิดโลหะ (metallic stent) ได้อย่างปลอดภัยอีกด้วย

หลังจากนั้นให้ใส่สายทดสอบ (dummy wire) ซึ่งเป็นสายพลาสติกดันเข้าไปใน catheter เพื่อทดสอบว่ามีการหักงอหรือการอุดตันของ catheter หรือไม่ โดยที่ dummy wire นี้จะมีจุดโลหะบอกตำแหน่งติดอยู่ทุกๆ 1 เซนติเมตร ซึ่งสามารถเห็นได้ชัดจาก X-ray หรือ CT scan ซึ่งจะช่วยในการระบุระยะและตำแหน่ง (localization) ของการฝังแร่กัมมันตรังสี (radionuclides) ในระหว่างการวางแผนการรักษา (treatment planning)

การถ่ายภาพรังสีเพื่อวางแผนการรักษา

นำผู้ป่วยไปทำ CT scan เพื่อระบุระยะและตำแหน่ง (localization) ของการฝังแร่กัมมันตรังสี (radionuclides) เพื่อวางแผนการรักษา (treatment planning) โดยในขั้นตอนนี้จะมีแพทย์รังสีร่วมรักษา (interventional radiologist) และนักรังสีเทคนิค (radiological technologist) เป็นผู้ช่วย

American Society of Radiation Oncology guidelines ปี พ.ศ. 2559⁵ แนะนำให้ใช้ CT scan เพื่อระบุตำแหน่งของ catheter มากกว่าการใช้ X-ray เนื่องจากมีข้อมูลจากหลายการศึกษา⁹⁻¹⁰ พบว่า CT scan สามารถช่วยระบุตำแหน่งของ catheter ว่ามีความใกล้เคียงกับอวัยวะที่สำคัญหรือไม่ (proximity of organs at risk) เช่น เส้นเลือดใหญ่ (major vessels) หรือหลอดอาหาร (esophagus) เป็นต้น ซึ่งจะช่วยให้ผู้วางแผนการรักษาสามารถกำหนดให้บริเวณดังกล่าวเป็นบริเวณที่ได้รับรังสีน้อย (avoidance area) ได้ ทั้งนี้เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อน (complications) ที่อาจเกิดขึ้นกับอวัยวะสำคัญดังกล่าว โดยเฉพาะอย่างยิ่งในการลดภาวะ massive hemoptysis ซึ่งอาจเกิดตามหลังการทำ EBB

การวางแผนการรักษา (treatment planning)

การแผนการรักษา สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ประเภท ได้แก่

1. Fixed prescription radius ใช้สำหรับรักษา รอยโรคใน trachea หรือ main bronchi โดยจะให้แร่กัมมันตรังสีเป็นบริเวณกว้าง 10 มิลลิเมตร นับจากจุดศูนย์กลางของ catheter

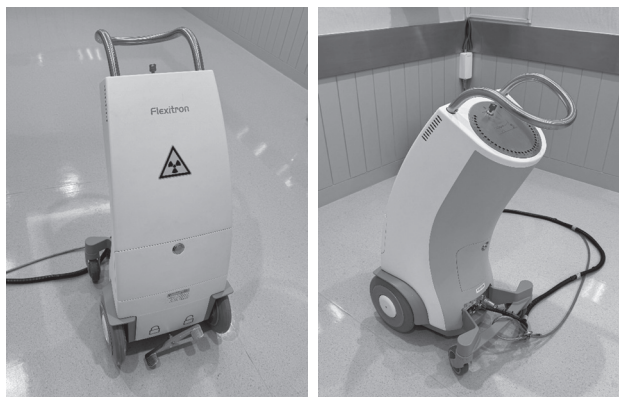
2. Various distance prescription radius ใช้สำหรับรักษา รอยโรคในหลอดลมที่มีขนาดเล็ก (smaller airways)

โดยจะให้แร่กัมมันตรังสีในปริมาณที่แตกต่างกันไปในเนื้อเยื่อแต่ละบริเวณ นิยมใช้บริเวณกว้างประมาณ 5-10 มิลลิเมตร นับจากจุดศูนย์กลางของ catheter

ในการระบุจุดศูนย์กลางของการให้แร่กัมมันตรังสี (prescription point) จะต้องมีการเทียบประโยชน์และโทษ กล่าวคือ ต้องการให้ได้ปริมาณของรอยโรคส่วนที่ต้องการรักษา (planning target volume ; PTV) สูงสุด ในขณะที่เดียวกันก็ต้องการให้มียาอันตรายต่อเนื้อเยื่อปกติใกล้เคียงน้อยที่สุด แนะนำให้ใช้ CT-based treatment planning เพื่อช่วยระบุจุดที่เป็นศูนย์กลางของการให้แร่กัมมันตรังสี (prescription point) โดยไม่แนะนำให้ใช้ fixed prescription radius⁵ เนื่องจากมีข้อมูลว่า การใช้ fixed prescription radius จะทำให้อวัยวะส่วนที่ต้องการรักษาได้รับปริมาณแร่กัมมันตรังสีน้อยกว่าที่ควรจะได้ เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ various distance prescription radius¹⁰

ภาพที่ได้จากการทำ CT scan จะถูกนำเข้าไปยังโปรแกรม treatment planning system (TPS) เพื่อสร้างแผนการรักษา (treatment plan) โดยใช้หมายเลขที่ถูกระบุใน dummy wire เพื่อแสดงถึงความลึกของ catheter (หน่วยเป็นเซนติเมตร) แนะนำให้ใช้การวางแผนการรักษาแบบ 3 มิติ (3D planning) มากกว่าการวางแผนการรักษาแบบ 2 มิติ (2D planning) เนื่องจากมีการศึกษาพบว่า การใช้ 3D planning จะช่วยให้แร่กัมมันตรังสีออกฤทธิ์ต่อเนื้อเยื่อบริเวณที่มีรอยโรคได้อย่างแม่นยำกว่า (more accurate) โดยได้รับปริมาณกัมมันตรังสีที่สูงกว่า (higher therapeutic dose) และมีอันตรายต่อเนื้อเยื่อปกติใกล้เคียงที่น้อยกว่า (minimizing any impact on critical organs) เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ 2D planning¹⁰

เมื่อกำหนด treatment planning สำเร็จ จะมีการนำ dummy wire ออกจาก catheter หลังจากนั้นจะใช้เครื่องสอดใส่สารกัมมันตรังสีชนิดอัตรารังสีสูง (HDR brachytherapy unit) (แสดงในรูปที่ 4) เพื่อฝังแร่กัมมันตรังสีลงไปใน catheter โดยให้ส่วนปลายสุดของ catheter อยู่ในตำแหน่งที่ไกลกว่าส่วนปลายสุดของรอยโรคไปอีกเป็นระยะประมาณ 1-2 เซนติเมตรเพื่อให้แน่ใจว่ารอยโรคจะได้รับแร่กัมมันตรังสีอย่างครอบคลุม โดย treatment planning system (TPS) แสดงในรูปที่ 5 และ 6



รูปที่ 4. แสดงเครื่องสอดใส่สารกัมมันตรังสีชนิดอัตราสูง ยี่ห้อ Elektra รุ่น Flexitron

	Patient name	Phinkaw, Lindarat	Sex	Female
	Patient ID	3886653		
	Birth date	22 Oct 1975		
	Case	2nd CT 26/10/23		
	Case saved	26 Oct 2023 15:07:31 by tanawat		
	Plan	2nd CT 26/10/23		
	Printed	26 Oct 2023 15:08:17 by nattha		
	Approved	26 Oct 2023 15:07:31 by tanawat		
	Time zone	SE Asia Standard Time (UTC+7:00)		
	Plan code	3882		

KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL

Treatment Unit

Treatment unit name: FlexHDR20ch c
 Treatment unit type: Flexitron HDR 192-Ir
 Source: Flexisource 192-Ir c
 Isotope: Ir-192
 Air kerma rate constant (cGy cm²/h / mCi): 4.037

Calibration data

Calibration date/time: 27 Sep 2023 09:07:00
 Air kerma strength (mGy m²/h): 49.82000
 Apparent source activity (Ci): 12.34176

Treatment data

Treatment date/time: 26 Oct 2023 14:56:23
 Air kerma strength (mGy m²/h): 37.85640
 Apparent source activity (Ci): 9.37806
 Interval between calibration date and time, and treatment date and time (days): 29.24
 Decay factor: 0.7599

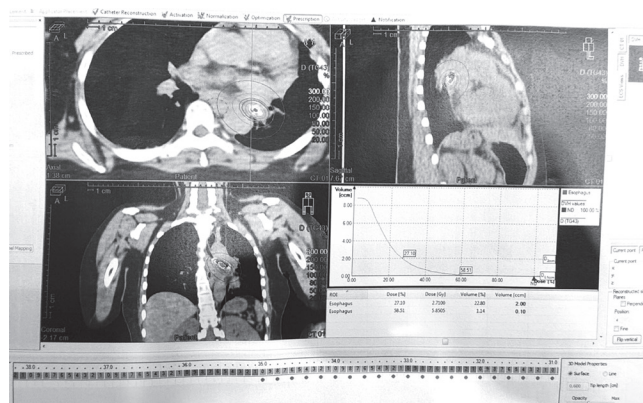
Dose Normalization, Optimization and Prescription

Normalization type: Normalized manual
 F Factor: 1.000
 Optimization type: Graphical
 Prescription dose per fraction/pulse (Gy): 10.0000
 Total Reference Air Kerma per fraction/pulse at 1 m (Gy): 0.00144
 Number of fractions: 1
 All dose values are calculated according to the AAPM TG-43 formalism: D (TG43)

Oncentra By Nucletron
 4.5.3
 [4.5.3.30]

Signed for approval _____ Signed for approval _____

รูปที่ 5. แสดงโปรแกรม treatment planning system (TPS)



รูปที่ 6. แสดงโปรแกรม treatment planning system (TPS)

ในผู้ป่วยที่ได้รับ HDR-EBB แบบครั้งเดียว (single fraction) โดยกำหนดให้ prescription radius ลึก 1 เซนติเมตร นับจากจุดศูนย์กลางของ catheter เส้นสีเหลืองที่แสดงถึงบริเวณเนื้อเยื่อทั้งหมดที่จะได้รับปริมาณกัมมันตรังสีตาม prescription dose

หากมีความจำเป็นต้องใส่ catheter มากกว่า 1 เส้น หรือมีการฝังแร่หลายครั้ง (multiple fractions) แนะนำให้ทำ CT scan ซ้ำทุกครั้งเพื่อให้แน่ใจว่าไม่มีการเคลื่อน (displacement) หรือการหักงอ (kinking) ของสาย endobronchial catheter

ปัจจุบัน ยังไม่มี protocol ที่เป็นมาตรฐานของการรักษาด้วยวิธี EBB แต่อย่างไรก็ตาม มีคำแนะนำของ American Society of Radiation Oncology guidelines ในปี พ.ศ. 2559⁵ ดังแสดงในตารางที่ 1

โดยทั่วไปการประเมินการตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธี EBB จะกระทำในช่วง 4-6 สัปดาห์หลังการรักษาสิ้นสุด โดยจะมีการประเมินอาการทางคลินิก ภาพถ่ายรังสี ตลอดจนการส่องกล้องหลอดลมเพื่อประเมินรอยโรค

ข้อมูลของการนำ EBB ไปใช้ในทางคลินิก

มีการศึกษาแบบ multicenter RCT ซึ่งทำในประเทศเนเธอร์แลนด์ ระหว่างปี พ.ศ. 2537-2541 ศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย non-small cell lung cancer (NSCLC) ระยะ I-IIIB ซึ่งมี endobronchial tumor ใน proximal airway ร่วมด้วย โดยที่ยังไม่ได้รับการรักษาใดมาก่อน จำนวน 95 ราย แบ่ง

ผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม กลุ่มแรกได้รับ EBRT เพียงอย่างเดียว ($n = 48$) และกลุ่มที่สองได้รับ EBRT ร่วมกับการทำ EBB (2 fractions of 7.5 Gy at 1 cm radius ในวันที่ 1 และวันที่ 8 ($n = 47$) ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับ add on EBB มีอาการเหนื่อยน้อยกว่า และมีคุณภาพชีวิตสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ EBRT เพียงอย่างเดียว โดย subgroup analysis พบว่า การ add on EBB ร่วมกับการทำ EBRT จะช่วยลดอาการทางระบบทางเดินหายใจ (respiratory symptoms) ได้อย่างชัดเจนในกลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยโรคอยู่ที่ mainstem bronchus และจะเริ่มเห็นผลของการรักษาได้ตั้งแต่ 2 สัปดาห์ขึ้นไป ผู้ศึกษาจึงแนะนำให้มีการ add on EBB ร่วมกับการทำ EBRT ในผู้ป่วยที่มีภาวะปอดแฟบ (atelectasis) ตั้งแต่แรกเริ่ม (first presentation) เพื่อช่วยเพิ่มอัตราการเกิด lung re-expansion

ต่อมา Aumont-le Guilcher M และคณะ¹¹ ทำการศึกษาในประเทศฝรั่งเศส ระหว่างปี พ.ศ. 2534- 2547 และตีพิมพ์ในปี พ.ศ. 2554 ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ retrospective study เกี่ยวกับ EBB ที่มีจำนวนประชากรมากที่สุด นำผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย NSCLC ในระยะเริ่มต้น จำนวน 266 ราย ซึ่งผู้ป่วยทุกรายจำเป็นต้องได้รับการทำ HDR-EBB เนื่องจากมีข้อห้ามในการผ่าตัด lobectomy และ/หรือการทำ EBRT โดยใช้ปริมาณรังสี 24-35 Gy แบ่งเป็น 4-6 fractions ที่ระยะ 1 เซนติเมตรจากจุดกึ่งกลาง ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้ปริมาณรังสีรวม < 30 Gy (ร้อยละ 71) และผู้ป่วยส่วนน้อยได้รับปริมาณรังสีรวมมากกว่าหรือเท่ากับ 30 Gy (ร้อยละ 29) ติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 30 เดือน (mean follow up time 30 ; range 9-116 เดือน) ผลการศึกษา พบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 93.6 มี local disease control ที่ 3 เดือนหลังการทำ HDR-EBB มีอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี (2-year survival) ร้อยละ 57 และมี overall survival ร้อยละ 28.6 หรือกล่าวอีกนัยหนึ่งคือมี 2-year local disease free rates ประมาณร้อยละ 70 subgroup analysis ของการศึกษานี้ พบว่า ผู้ป่วยที่มีรอยโรคที่อยู่บริเวณ distal airway จะมี local disease-free survival ที่สูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มีรอยโรคอยู่บริเวณ proximal airway อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.003$) เช่นเดียวกัน

กับ overall survival ซึ่งสูงกว่าในผู้ป่วยที่มีรอยโรคอยู่บริเวณ distal airway ($p < 0.001$) นอกจากนี้ยังพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการวาง EBB catheter มากกว่า 1 เส้น จะมี local disease-free survival ที่สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการวาง EBB catheter แค่ 1 เส้น อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.007$) โดยในระหว่างการติดตาม ผู้ป่วยจำนวน 126 รายเสียชีวิต (คิดเป็นร้อยละ 56) สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจาก local disease progression คิดเป็นร้อยละ 44 พบว่าประวัติเคยได้รับการรักษาด้วย EBRT มาก่อน เป็นปัจจัยเดียวที่เป็น predictive factor ที่มีนัยสำคัญทางสถิติทั้งในแง่ของ local disease free rate, overall survival และ cancer-specific survival สำหรับภาวะแทรกซ้อนที่พบ แบ่งเป็น early complication โดยพบ mucosal inflammation ร้อยละ 10 และพบ pneumothorax ร้อยละ 1.5 สำหรับ late complication ที่พบ ได้แก่ hemoptysis ร้อยละ 6 (ในจำนวนนี้ผู้ป่วยร้อยละ 5 เสียชีวิตจากภาวะ fatal hemoptysis) นอกจากนี้ยังพบ bronchitis ได้ร้อยละ 19.5 ตลอดจน mucosal necrosis ได้ร้อยละ 3.5

การศึกษาแบบ retrospective ของ Soror และคณะ¹² ซึ่งทำในประเทศเยอรมนี ระหว่างปี พ.ศ. 2538-2558 ได้ทำการศึกษาผู้ป่วย 126 รายที่มีภาวะ recurrent endobronchial tumor แต่มีข้อห้ามในการผ่าตัด lobectomy และ/หรือ EBRT เพื่อมาทำ HDR-EBB โดยใช้ปริมาณรังสี 15 Gy ที่ระยะ 5 มิลลิเมตรจากจุดกึ่งกลาง และมีการติดตามผู้ป่วยนานถึง 67 เดือน โดยผู้ส่วนใหญ่เป็นมะเร็งปอดชนิด squamous cell carcinoma (ร้อยละ 75.4) ส่วนใหญ่เป็นระยะ T1 (ร้อยละ 93.7) มีการอุดตันส่วนใหญ่ที่ mainstem bronchus (ร้อยละ 63.5) รองลงมา คือ lobular bronchus (ร้อยละ 29.4) ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 86.5 มี complete bronchoscopic response ที่ 3 เดือนหลังการทำ HDR-EBB โดยมี median survival 21.6 เดือน มี 2-year-overall survival ร้อยละ 50.2 และมี 5-year-overall survival ร้อยละ 23.6 ในขณะที่ 2-year-disease-free survival และ 5-year-disease-free survival เท่ากับร้อยละ 57.3 แสดงในรูปที่ 7

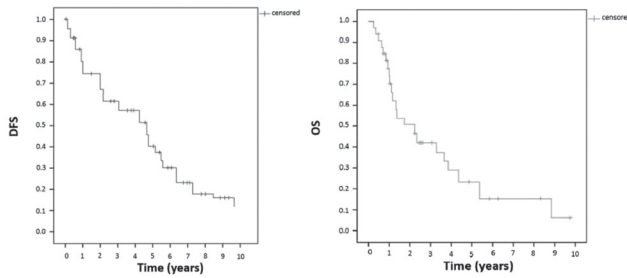


Fig. 2. Kaplan-Meier estimates of disease-free survival (DFS) and overall survival (OS).

รูปที่ 7. แสดง Kaplan-Meier estimates of disease-free survival (DFS) และ overall survival (OS) ของ ผู้ป่วยในการศึกษาของ Soror และคณะ¹²

A diagram of a patient's lung cancer
Description automatically generated

ข้อมูลของการนำ EBB ไปใช้ร่วมกับการรักษาอื่น ๆ (EBB in combination with other options)

ในผู้ป่วยที่มี endobronchial tumor ขนาดใหญ่ (bulky endobronchial disease) อาจต้องใช้การรักษาร่วมกันหลายวิธี เช่น cryotherapy, laser, electrocautery, photodynamic therapy เป็นต้น

ในปี พ.ศ. 2543 มีการศึกษาแบบ single center RCT ในประเทศอิตาลี ทำโดย Chella A. และคณะ¹⁴ นำผู้ป่วย NSCLC ที่มี central airway involvement จำนวน 29 ราย มาแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย Nd-YAG laser เพียงอย่างเดียว (n=15) และกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย Nd-YAG laser ร่วมกับ HDR-EBB (n=14) โดยมีจุดประสงค์เพื่อเปรียบเทียบ progression free, further endoscopic treatment, median survival, lung function, oxygenation และ Speiser's index ระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ผลการศึกษาพบว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย Nd-YAG laser เพียงอย่างเดียว ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย Nd-YAG laser ร่วมกับ HDR-EBB มีระยะเวลาของ disease progression free ที่นานกว่า (2.2 เดือน และ 7.5 เดือน, $p < 0.05$) และมีความต้องการใช้ further endoscopic treatment ที่น้อยกว่า (15 ราย และ 3 ราย, $p < 0.05$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ไม่พบว่ามี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในแง่ของ median

survival, lung function, oxygenation และ Speiser's index

แม้ว่าการใช้ EBB ร่วมกับ photodynamic therapy (PDT) นั้น อาจช่วยให้ได้ประสิทธิภาพในการ control local disease ได้เพิ่มขึ้น แต่คำแนะนำให้ใช้การรักษาทั้งสองร่วมกันนั้นยังไม่ชัดเจน อย่างไรก็ตาม ในปี พ.ศ. 2547 Freitag และคณะ¹⁵ ได้นำผู้ป่วย NSCLC ที่มี bulky endobronchial tumor จำนวน 32 ราย (โดยกำหนดนิยามคำว่า bulky คือ ก้อนที่มีขนาด 10-60 มิลลิเมตร) มาทำการรักษาด้วยการใช้ photodynamic therapy (PDT) ด้วย Photofrin ในขนาด 2 mg/kg ตามด้วยการทำ HDR-EBB โดยใช้ปริมาณรังสี 20 Gy แบ่งเป็น 4 fractions ทุก 1 สัปดาห์ ที่ระยะ 1 เซนติเมตร จากจุดกึ่งกลาง (5 fractions x 4 Gy, weekly) ติดตามผู้ป่วย นาน 24 เดือน พบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 87.5 มี residual tumor free และ local recurrence free ที่ 24 เดือน โดยมีผู้ป่วย 8 จาก 32 ราย คิดเป็นร้อยละ 25 ที่มีการดำเนินของโรค (disease progression) จนต้องใช่วิธีการรักษาอื่นเพิ่ม เช่น PDT, EBRT, EBB หรือ Nd-YAG laser ในขณะที่ไม่พบว่ามีภาวะ severe complication เกิดขึ้นเลย ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า การใช้ EBB ร่วมกับ photodynamic therapy (PDT) น่าจะมีความปลอดภัยและมี therapeutic efficacy ที่ดี

การใช้ EBB ร่วมกับ EBRT นั้นมีข้อมูลจากการศึกษาของ Mallick และคณะ¹⁶ ในปี พ.ศ. 2549 ซึ่งทำการศึกษ แบบ RCT ในผู้ป่วย advanced stage NSCLC จำนวน 45 ราย แบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่ได้รับ EBRT เพียงอย่างเดียว และกลุ่มที่ได้รับ EBRT ร่วมกับการทำ HDR-EBB ที่ระยะ 1 เซนติเมตรจากจุดกึ่งกลาง ผลการศึกษานี้ไม่พบว่ามี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในแง่ของอัตราการตอบสนองต่อการรักษา ไม่ว่าจะเป็นอาการเหนื่อย (dyspnea) อาการไอ (cough) อาการไอเป็นเลือด (hemoptysis) และการเกิดภาวะ obstructive pneumonia ตลอดจน duration of symptom response ระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มนี้ แต่อย่างไร ก็ตามพบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ EBRT เพียงอย่างเดียวจะมี duration free of hemoptysis ที่สั้นกว่ากว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ EBRT ร่วมกับ EBB อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) นอกจากนี้ยังพบว่า การ add on EBB ร่วมกับ EBRT มีแนวโน้มที่จะช่วยเพิ่ม quality of life ของผู้ป่วยได้ แม้จะไม่พบ

ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลการศึกษานี้จึงแสดงให้เห็นว่า การรักษาด้วย EBB มีความปลอดภัยและน่าจะมีประโยชน์ในการใช้เป็น palliative therapy ในผู้ป่วย advanced stage NSCLC ทั้งที่ใช้เป็นการรักษาเดี่ยว หรือใช้เป็นการรักษาร่วมกับ EBRT

สำหรับในแง่ของการเลือกจำนวนครั้งของการฝังแร่กัมมันตรังสีที่ต่างกัน (fewer vs. multiple fractions) มีหลายการศึกษา^{17,19} ที่พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในแง่ของ local control, local remission, duration of symptom relief ตลอดจน survival rates จากการใช้ fractionation schedule ที่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตาม ในปี พ.ศ. 2556 Niemoeller และคณะ¹⁹ ทำการศึกษาแบบ RCT ในผู้ป่วย advanced lung cancer ที่มี central airway endobronchial lesion จำนวน 142 ราย แบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่ได้รับ HDR-EBB โดยใช้ปริมาณรังสี 3.8 Gy จำนวน 4 fractions ทุก 1 สัปดาห์ ที่ระยะ 1 เซนติเมตรจากจุดกึ่งกลาง (higher dose with fewer fractions, n=60) และกลุ่มที่ได้รับ HDR-EBB โดยใช้ปริมาณรังสี 7.2 Gy จำนวน 2 fractions ทุก 1 สัปดาห์ ที่ระยะ 1 เซนติเมตรจากจุดกึ่งกลาง (lower dose with multiple fraction, n=82) ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ higher dose with fewer fractions จะมีระยะเวลาของ local tumor control ที่ยาวนานกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ lower dose with multiple fraction (median 12 weeks vs. 6 weeks; $p = 0.015$) แต่ในแง่ของ survival rates นั้นไม่พบว่ามี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ higher dose with fewer fractions HDR-EBB มีแนวโน้มที่จะเกิด fatal hemoptysis มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ lower dose with multiple fraction (12.2 % vs. 18.3 % $p = 0.345$) และยังพบว่า histologic cell type ที่มีความเสี่ยงสูงสุดในการเกิด bleeding ได้แก่ squamous cell carcinoma (SCCA) กล่าวคือ SCCA พบอัตราการเกิด bleeding สูงถึงร้อยละ 21.9 เมื่อเปรียบเทียบกับ cell type ที่เป็น non-squamous cell carcinoma ซึ่งพบอัตราการเกิด bleeding เพียงร้อยละ 9 ($p = 0.035$)

อย่างไรก็ตาม ข้อมูลที่ได้จาก meta-analysis ของ Cochrane review ซึ่งตีพิมพ์ในปี พ.ศ. 2555²⁰ ซึ่งรวบรวม RCTs จำนวน 14 การศึกษา มีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการทำ EBB ทั้งในแง่ที่ใช้เป็นการรักษาเดี่ยว และ/หรือใช้เป็นการรักษาร่วมกับวิธีการรักษาอื่นๆ ทั้งสิ้นรวม 953 ราย พบว่า ผลของการ add on EBB ร่วมกับ EBRT ในแง่ของการช่วยลดอาการ (symptom relief) นั้นไม่ได้ดีไปกว่าการทำ EBRT เพียงอย่างเดียว นอกจากนี้ ยังไม่พบว่าการรักษาด้วย EBB จะมี survival advantage ที่ดีกว่าการรักษาด้วย Nd-YAG อีกทั้งยังพบว่า การเลือกจำนวนครั้งของการฝังแร่กัมมันตรังสีที่ต่างกัน (different fractionation schedules) ไม่มีผลชัดเจนในแง่ของ survival advantage

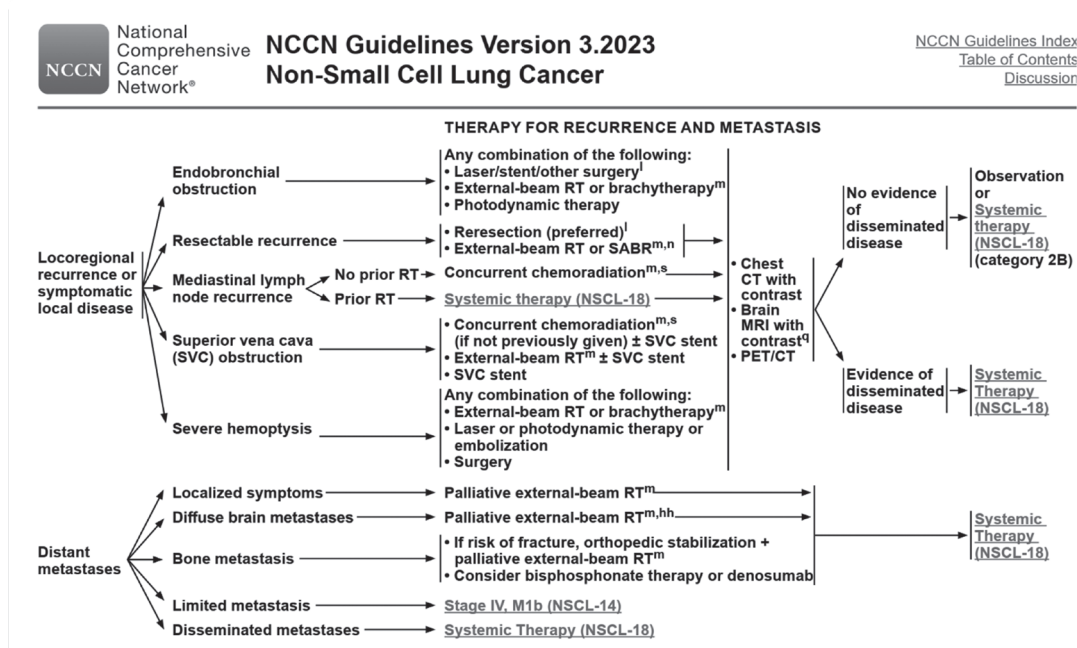
สำหรับประสบการณ์การรักษาผู้ป่วยด้วยการฝังแร่กัมมันตรังสีทางหลอดลม ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ได้เริ่มทำการรักษาผู้ป่วยรายแรกในเดือนกันยายน พ.ศ. 2566 จนถึงปัจจุบัน มีผู้ป่วย advanced NSCLC จำนวนทั้งสิ้น 3 รายซึ่งมีภาวะ symptomatic endobronchial obstruction กล่าวคือ ผู้ป่วยทุกรายมีอาการเหนื่อยซึ่งเกิดจากภาวะปอดแฟบ (atelectasis) และผู้ป่วยบางรายมีภาวะ post-obstructive pneumonia เกิดขึ้นซ้ำๆ โดยมีผู้ป่วย 1 รายได้รับการรักษาด้วย HDR-EBB ในขณะที่มีท่อค้ำยันหลอดลมชนิดโลหะ (metallic stent) อยู่ก่อนแล้ว หลังจากรักษาด้วย single fraction HDR-EBB พบว่า ผู้ป่วย 2 ใน 3 ราย มีอาการเหนื่อยลดลง มีอาการไอลดลง มีภาพถ่ายทรวงอกที่แสดงให้เห็นว่าภาวะปอดแฟบดีขึ้น และมีการเปิดขยายของหลอดลมที่มากขึ้นอย่างชัดเจนเมื่อตรวจด้วยการส่องกล้องหลอดลม โดยเริ่มเห็นผลได้ตั้งแต่ 2 สัปดาห์หลังการรักษาเสร็จสิ้น ทั้งนี้หลังจากติดตามผู้ป่วยทุกรายนาน 90 วัน ยังไม่พบว่ามีภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากการรักษาด้วยวิธีดังกล่าว

ดังนั้น หลักฐานจากการศึกษาต่างๆ จนถึงปัจจุบันนี้สรุปได้ว่า การ add on EBB ร่วมกับ therapeutic options อื่น อาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยบางรายที่มีภาวะ symptomatic endobronchial obstruction ในขณะที่ยังไม่มีข้อมูลชัดเจนว่าการวางแผนการฉายรังสีแบบใดจะเป็นแผนที่ดีที่สุด

สำหรับผู้ป่วย (best fractionation) ซึ่งยังต้องอาศัยข้อมูลจากการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป โดยแพทย์ผู้ทำการรักษาควรพิจารณาถึงประโยชน์และโทษในแง่ของ efficacy, side effects และ treatment durations เพื่อวางแผนการรักษาให้แก่ผู้ป่วยแต่ละราย สำหรับที่ใช้ของ EBB ตามคำแนะนำของ American Society of Radiation Oncology ปี พ.ศ. 2554²¹ และ American Brachytherapy Society consensus guidelines for thoracic brachytherapy for lung cancer ปี พ.ศ. 2559⁵ และ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology ปี พ.ศ. 2566¹ แสดงในตารางที่ 5 และรูปที่ 8

ตารางที่ 5. แสดงคำแนะนำในการใช้ endobronchial brachytherapy ตาม American Society of Radiation Oncology ปี พ.ศ. 2554²¹ และ American Brachytherapy Society consensus guidelines for thoracic brachytherapy for lung cancer ปี พ.ศ. 2559⁵

ASTRO 2011 Recommendation	ABS 2016 Recommendation
No evidence to support the routine use of EBB as a first-line palliative treatment of endobronchial obstruction	Symptomatic endobronchial malignant lesion associated with cough, dyspnea, hemoptysis, or post-obstructive pneumonia
No defined role for EBB in the routine initial palliative treatment of chest disease	Patients who are unable to undergo surgery because of poor pulmonary function or metastasis
EBB can be a reasonable option for the palliation of endobronchial lesions causing obstructive symptoms including atelectasis, or hemoptysis after EBRT failure	Patients who are unable to undergo EBRT because of poor pulmonary function or completed the maximum dose of EBRT Tumors that protrude into the lumen are considered suitable
Studies suggest that higher dose/fractionation palliative EBRT regimens (> 30 Gy/10 fraction equivalent) are associated with modest improvements in survival and symptoms, especially in patients with good PS	Patients with life expectancy more than 3 months



รูปที่ 8. แสดงคำแนะนำของการใช้ endobronchial brachytherapy ตาม NCCN guidelines ปี พ.ศ. 2566¹

ภาวะแทรกซ้อน (complications)

ภาวะแทรกซ้อนของการทำ endobronchial brachytherapy พบได้ประมาณร้อยละ 3-30²² โดยในบางภาวะอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ (fatal complications)

1. Tracheobronchial ulceration เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยที่สุด ซึ่งทำให้เกิด tissue necrosis และนำไปสู่การเกิด hemoptysis มีการศึกษาแบบ retrospective ในปี พ.ศ. 2540²² พบว่าอุบัติการณ์ของการเกิด fatal hemoptysis พบได้ประมาณร้อยละ 7 และพบบ่อยในรอยโรคที่อยู่ในตำแหน่งของ upper lobe ซึ่งเป็นตำแหน่งที่มักจะมีการวาง endobronchial catheters เข้าไปในบริเวณที่ใกล้กับ pulmonary artery ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลจากการศึกษาแบบ RCT หลายการศึกษา^{5,9} ที่พบว่าอัตราการเกิด fatal hemoptysis ตามหลังการทำ EBB อยู่ประมาณร้อยละ 7-22 โดยปัจจัยที่เป็น predictive risk factors ที่ทำให้เกิด fatal hemoptysis ได้แก่ การเกิดภาวะ treatment failure with persistent malignant lung lesions และการที่รอยโรคอยู่ใกล้กับบริเวณ major thoracic vessels โดยพบว่าหากตำแหน่งของ endobronchial catheter ไม่ได้อยู่บริเวณศูนย์กลางของ airway lumen จะมีโอกาสเกิดอันตรายต่อ major blood vessels ได้มากขึ้น มีคำแนะนำเพื่อลดโอกาสของการเกิด hemoptysis²² คือ การวาง catheter ให้เข้าไปอยู่ในจุดศูนย์กลางของ airway lumen โดยอาจวางให้ปลาย catheter เข้าไปอยู่ใน segmental bronchus และควรใช้ individualized dose prescription มากกว่าการใช้ fixed dose description อย่างไรก็ตาม หากมีความจำเป็นต้องใช้ fixed dose prescription แนะนำให้ใช้ระยะของการฉายรังสี (prescription radius) ที่ 4 มิลลิเมตร แทน

2. Radiation bronchitis และ bronchial stenosis เป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยเช่นกัน เกิดได้ทั้งในระหว่างการทำ EBB session นั้นๆ หรืออาจเกิดตามหลังจากการทำ EBB เสร็จสิ้นแล้ว โดยแนะนำให้มีการใช้ grading score⁵ ซึ่งคิดค้นโดย Speiser และคณะ²³ เพื่อประเมินและจำแนกความรุนแรงของการเกิดภาวะ radiation bronchitis และ bronchial stenosis ดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6. แสดงการประเมินและจำแนกความรุนแรงของภาวะ radiation bronchitis และ bronchial stenosis²³

Grade I	Mild mucosal inflammation with swelling, with thin whitish circumferential membrane without endoscopic or clinical evidence
Grade II	Greater exudation from the membrane, which might require endoscopic debridement, or steroid therapy, bronchodilator
Grade III	Severe inflammatory response with marked membranous exudate Multiple debridement or other interventions required to reestablish full lumen of airway
Grade IV	Significant fibrosis requiring balloon or bougie dilation, photoresection, stent placement
Grade V	Necrosis, tracheal, or bronchial malacia or massive hemorrhage related to the treatment without any evidence of invasion of the tumor

การรักษาภาวะ radiation bronchitis และ bronchial stenosis ตามหลังการทำ EBB ดังแสดงในตารางที่ 7 โดยทั่วไปหากมีความรุนแรงไม่มาก อาศัยการติดตาม และ/หรือการใช้สเตียรอยด์ในรูปแบบรับประทานหรือแบบพ่นร่วมกับยาขยายหลอดลม แต่หากมีความรุนแรงมาก อาจต้องทำการ bronchoscopic debridement, airway dilation, laser ablation หรือการใส่ท่อค้ำยันหลอดลม (stenting) เป็นต้น

ตารางที่ 7. แนวทางการรักษาภาวะ radiation bronchitis และ bronchial stenosis²⁴

Grade I	Observation
Grade II	Steroid: oral and/or aerosol fluconazole Saline diluted bronchodilator Narcotic cough suppressants
Grade III	Multiple bronchoscopic debridements
Grade IV	Balloon or bougie dilatation Laser photoresection Debridement Stents

3. Transient endobronchial narrowing ซึ่งเชื่อว่าเกิดจาก post-therapy edema

4. Pneumothorax และ pneumomediastinum
5. Bronchospasm
6. Tracheoesophageal fistula และ bronchomediastinal fistula
7. Pulmonary artery pseudoaneurysm เป็น late complication ที่อาจเกิดขึ้นได้ และทำให้เกิด fatal hemoptysis ได้เช่นเดียวกัน

สรุป

การรักษาด้วยการฝังแร่กัมมันตรังสีทางหลอดลม (endobronchial brachytherapy) มีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการจากภาวะอุดตันที่เกิดจากก้อนมะเร็ง (symptomatic endobronchial obstruction) เช่น อาการเหนื่อย (dyspnea) อาการไอ (cough) อาการไอเป็นเลือด (hemoptysis) และอาการที่เกิดจากภาวะปอดแฟบ (atelectasis) เป็นต้น สามารถช่วยเพิ่มสมรรถภาพปอด (pulmonary function) และเพิ่มความทนทานในการออกกำลังกาย (exercise tolerance) ได้ และอาจใช้เป็นการรักษาเดี่ยว (EBB monotherapy) หรือใช้เป็นการรักษาควบคู่ไปกับการรักษาด้วยวิธีอื่นๆ (other endobronchial interventions) โดยประเภทของ endobronchial brachytherapy ที่นิยมใช้มากที่สุด คือ high-rate dose (HDR-EBB) ซึ่งมีข้อดีที่สามารถทำการรักษาแบบผู้ป่วยนอกได้ (outpatient procedure) ใช้ระยะเวลาการรักษาที่สั้น (short treatment time) อย่างไรก็ตาม การรักษาด้วยวิธีนี้ จำเป็นต้องใช้ทีมรักษาที่มีสหสาขาวิชาชีพ (multidisciplinary team) อันประกอบไปด้วย pulmonologist และ radiation oncologist เพื่อที่จะร่วมกันวางแผนการรักษา (treatment plan) และวางแผนการตรวจติดตามผล (follow-up protocol plan) ทั้งนี้ เพื่อให้ได้มาซึ่งผลการรักษาที่ดีต่อผู้ป่วย (favorable therapeutic outcomes)

เอกสารอ้างอิง

1. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, *et al.* NCCN guidelines® insights: non-small cell lung cancer, version 2.2023. J Natl Compr Canc Netw 2023; 21:340-50. doi:10.6004/jnccn.2023.0020
2. Ernst A, Herth FJF, editors. Principles and practice of interventional pulmonology. Berlin, Germany : Springer Science & Business Media; 2013.
3. Yankauer S. Two cases of lung tumor treated bronchoscopically. NY Med J1922; 21:741.
4. Henschke UK. "Afterloading" applicator for radiation therapy of carcinoma of the uterus. Radiology1960; 74:834.
5. Stewart A, Parashar B, Patel M, *et al.* American Brachytherapy Society consensus guidelines for thoracic brachytherapy for lung cancer. Brachytherapy 2016; 15:1-11.
6. Langendijk H, de Jong J, Tjwa M, *et al.* External irradiation versus external irradiation plus endobronchial brachytherapy in inoperable non-small cell lung cancer: a prospective randomized study. Radiother Oncol 2001; 58:257-68.
7. Celebioglu B, Gurkan OU, Erdogan S, *et al.* High dose rate endobronchial brachytherapy effectively palliates symptoms due to inoperable lung cancer. Jpn J Clin Oncol 2002; 32:443-8.
8. Díaz-Jiménez JP, Rodríguez AN, Interventions in pulmonary medicine. 3rd ed. Switzerland: Springer Cham; 2023.
9. Hara R, Itami J, Aruga T, *et al.* Risk factors for massive haemoptysis after endobronchial brachytherapy in patients with tracheobronchial malignancies. Cancer 2001; 2001; 92:2623-7.
10. Lyczek J, Kazalski D, Kowalik L, *et al.* Comparison of the GTV coverage by PTV and isodose of 90% in 2D and 3D planning during endobronchial brachytherapy in the palliative treatment of patients with advanced lung cancer. Pilot study. J Contemp Brachytherapy 2012; 4:113-5.
11. Aumont-le Guilcher M, Prevost B, Sunyach MP, *et al.* High-doserate brachytherapy for non-small-cell lung

- carcinoma: A retrospective study of 226 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79:1112-6.
12. Soror T, Kovács G, Fürschke V, Ismail M, Badakhshi H. Salvage treatment with sole high-dose-rate endobronchial interventional radiotherapy (brachytherapy) for isolated endobronchial tumor recurrence in non-small-cell lung cancer patients: a 20-year experience. *Brachytherapy* 2019; 18:727-32.
 13. Chella A, Ambrogi MC, Ribechini A, *et al.* Combined Nd-YAG laser/HDR brachytherapy versus Nd-YAG laser only in malignant central airway involvement: A prospective randomized study. *Lung Cancer* 2000; 27:169-75.
 14. Freitag L, Ernst A, Thomas M, Prenzel R, Wahlers B, Macha, H-N. Sequential phototherapy (PDT) and high dose brachytherapy for endobronchial tumor control in patients with limited bronchogenic carcinoma. *Thorax* 2004; 59:790-3.
 15. Mallick I, Sharma SC, Behera D, Ghoshal S, Oinam AS. Optimization of dose and fractionation of endobronchial brachytherapy with or without external radiation in the palliative management of non-small cell lung cancer: a prospective randomized study. *J Cancer Res Ther* 2006; 2:119-25.
 16. Huber RM, Fischer R, Hautmann H, *et al.* Palliative endobronchial brachytherapy for central lung tumors. A prospective, randomized comparison of two fractionation schedules. *Chest* 1995; 107:463-70.
 17. Skowronek J, Kubaszewska M, Kanikowski M, *et al.* HDR endobronchial brachytherapy (HDRBT) in the management of advanced lung cancer-- comparison of two different dose schedules. *Radiother Oncol* 2009; 93:436-40.
 18. Niemoeller OM, Pollinger B, Niyazi M, *et al.* Mature results of a randomized trial comparing two fractionation schedules of high dose rate endoluminal brachytherapy for the treatment of endobronchial tumors. *Radiat Oncol* 2013; 8:8.
 19. Reveiz L, Rueda JR, Cardona AF. Palliative endobronchial brachytherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12:CD004284. Published 2012 Dec 12. doi:10.1002/14651858.CD004284.pub3
 20. Rodrigues G, Videtic GM, Sur R, *et al.* Palliative thoracic radiotherapy in lung cancer: an American Society for Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol* 2011; 1:60-71.
 21. Raben A, Mychalczak B. Brachytherapy for non-small cell lung cancer and selected neoplasms of the chest. *Chest* 1997; 112(4 Suppl):276S-86S. doi:10.1378/chest.112.4_supplement.276s
 22. Speiser B, Spratling L. Intermediate dose rate remote afterloading brachytherapy for intraluminal control of bronchogenic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18:1443-8. doi:10.1016/0360-3016(90)90320-j
 23. Speiser BL, Spratling L. Remote afterloading brachytherapy for the local control of endobronchial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25:579-87.