



Journal of Thai Association of Radiation Oncology

Volume 26 Issue 2 July – December 2020

Review Articles

- Multigene assay as a prognostic and predictive tool for chemotherapy treatment in early breast cancer
- Palliative radiation 2Gy x 2Fx in indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma stage 3-4
- Monitor unit calculation verification in radiotherapy for non-IMRT irradiation

Original Articles

- Dosimetric comparison of three-field conformal spinal radiation and single posterior spinal field in craniospinal irradiation
- The study of characteristics of optically stimulated luminescence NanoDot dosimeter for 6 megavoltage x-ray energy in radiotherapy
- Evaluation of survival time and assessment of prognostic factors in patients with brain metastases treated with different radiation schedules
- Analysis of using the ArcCHECK diode array for verifying tomotherapy HDATM patient-specific delivery quality assurance
- Dosimetric comparison between volumetric modulated arc therapy and helical tomotherapy in prostate cancer treatment planning
- Dosimetric study of craniospinal irradiation in children: intensity modulated radiation therapy vs. volumetric modulated arc therapy
- The impact of the variation of parameters on image quality and patient dose from computed tomography simulator
- A dosimetric comparison study of 3-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT), intensity-modulated radiotherapy (IMRT), and volumetric-modulated arc therapy (VMAT) in complete-resection pediatric abdominal neuroblastoma
- Comparison of substitute support cushion materials used for patient treatment in radiation therapy
- Investigation of the dosimetric and volumetric changes using DIR method based on CT-CBCT images in nasopharyngeal cancer patients
- Survival and prognostic factor of breast cancer patients with brain metastasis after radiotherapy in Ubonratchathani Cancer Hospital

ISSN 2730-177X (Online)

สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย



Thai Association of Radiation Oncology



รายชื่อคณะกรรมการบริหาร

สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

วาระปี 2561-2563

คณะกรรมการบริหาร

ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง สมใจ	แดงประเสริฐ	โรงพยาบาลรามารามิบัติ	นายกสมาคม
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ชลเกียรติ	ขอประเสริฐ	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	อุปนายก
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง ชมพร	สีตะธนี	โรงพยาบาลรามารามิบัติ	เลขาธิการ
พันเอกหญิง ศิริทิพย์	ทรงวุฒิวิชัย	โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า	เหรัญญิก
ว่าที่ร้อยตรีนายแพทย์ ปิยะ	ประทีปเสนา	โรงพยาบาลราชวิถี	นายทะเบียน
น.อ.แพทย์หญิงหม่อมหลวง อภิรตี	กฤดากร	โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช	ปฎิคม
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง จันจิรา	เพชรสุขศิริ	โรงพยาบาลศิริราช	ประธานฝ่ายวิชาการ
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง มณฑนา	ธนะไชย	โรงพยาบาลรามารามิบัติ	ผู้ช่วยฝ่ายวิชาการ
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง นันทกานต์	อภิวิโรตมภ์	โรงพยาบาลศิริราช	ผู้ช่วยฝ่ายวิชาการ
นายแพทย์ จักรพงษ์	จักกาทบตร	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	ผู้ช่วยฝ่ายวิชาการ
ศาสตราจารย์แพทย์หญิง อัมใจ	ชิตาพนารักษ์	โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนครเชียงใหม่	ประธานฝ่ายวิจัยและ
			ประธานฝ่ายวิเทศสัมพันธ์
รองศาสตราจารย์นายแพทย์ ขวลิศ	เลิศบุษยานุกูล	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	ประธานฝ่ายวารสาร
รองศาสตราจารย์นายแพทย์ เต็มศักดิ์	พึงรัศมี	โรงพยาบาลสงขลานครินทร์	ประธานฝ่ายสารสนเทศ
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง กาญจนา	โชติเลอศักดิ์	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	กรรมการกลาง
รองศาสตราจารย์นายแพทย์ ศรีชัย	ครุสันธิ์	โรงพยาบาลศรีนครินทร์	กรรมการกลาง
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง ธนาทิพย์	ตันติวัฒน์	วชิรพยาบาล	กรรมการกลาง
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง ปฐมพร	ศิริประภาศิริ	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	กรรมการกลาง
นายแพทย์ จิรศักดิ์	สุชาบุรณ์	โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงศศิภาญจน์	จำจด	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงชลศณีย์	คล้ายทอง	โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏวชิร	กรรมการกลาง
นายแพทย์ ขวลิศ	หลักดี	โรงพยาบาลพุทธชินราช	กรรมการกลาง
นายแพทย์ ธราธร	ตุ่งคะสมิต	โรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี	กรรมการกลาง

คณะอนุกรรมการฝ่ายวิชาการ

รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง จันจิรา	เพชรสุขศิริ	โรงพยาบาลศิริราช	ประธานฝ่ายวิชาการ
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง มณฑนา	ธนะไชย	โรงพยาบาลรามารามิบัติ	ผู้ช่วยฝ่ายวิชาการ
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง นันทกานต์	อภิวิโรตมภ์	โรงพยาบาลศิริราช	ผู้ช่วยฝ่ายวิชาการ
นายแพทย์ จักรพงษ์	จักกาทบตร	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	ผู้ช่วยฝ่ายวิชาการ

คณะอนุกรรมการฝ่ายวิจัย

ศาสตราจารย์แพทย์หญิง อัมใจ	ชิตาพนารักษ์	โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนครเชียงใหม่	ประธานฝ่ายวิจัย
ผศ.แพทย์หญิง กันยรัตน์	กตัญญู	วชิรพยาบาล	ผู้ช่วยฝ่ายวิจัย
นายแพทย์ อรรถพล	พินิจพัชรเลิศ	โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ	ผู้ช่วยฝ่ายวิจัย

คณะอนุกรรมการฝ่ายปฎิคม

น.อ.แพทย์หญิงหม่อมหลวง อภิรตี	กฤดากร	โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช	ปฎิคม
นายแพทย์ เพชร	อลิสาณท์	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	ผู้ช่วยปฎิคม



สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย Thai Association of Radiation Oncology

ที่ปรึกษา

สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย
ปี พ.ศ. 2561 – 2563

คณะกรรมการฝ่ายวารสาร

รองศาสตราจารย์นายแพทย์ ขวลิต แพทย์หญิง พิมพ์ขวัญ ดร. พวงเพ็ญ ดร. ทวีป	เลิศบุษยานุกุล กำเนิดศุภผล ตั้งบุญดวงจิตร์ แสงแห่งธรรม	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ โรงพยาบาลรามารัตน์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	ประธานฝ่ายวารสาร ผู้ช่วยฝ่ายวารสาร ผู้ช่วยฝ่ายวารสาร ผู้ช่วยฝ่ายวารสาร
--	---	---	---

คณะกรรมการฝ่ายสารสนเทศ

รองศาสตราจารย์นายแพทย์ เต็มศักดิ์ แพทย์หญิง กิตติวดี	พิงรัศมี ศักดิ์ศรีชัย	โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	ประธานฝ่ายสารสนเทศ ผู้ช่วยฝ่ายสารสนเทศ
---	--------------------------	---	---

รายชื่อที่ปรึกษา

ศาสตราจารย์เกียรติคุณนายแพทย์ ไพรัช เทพมงคล
ศาสตราจารย์เกียรติคุณแพทย์หญิง พวงทอง ไกรพิบูลย์
ศาสตราจารย์เกียรติคุณนายแพทย์ วิชาญ หล่อวิทยา
ศาสตราจารย์เกียรติคุณแพทย์หญิง ลักษณา โพชนุกูล
พลอากาศตรีนายแพทย์ เอกชัย วิเศษศิริ
ศาสตราจารย์เกียรติคุณแพทย์หญิง วิมล สุขธมยา

นายแพทย์ ยงยุทธ คงธนรัตน์
รองศาสตราจารย์พลตรีแพทย์หญิง พรศรี คัดชอบ
รองศาสตราจารย์พลตรีนายแพทย์ ประมุข พรหมรัตน์พงค์
ศาสตราจารย์นายแพทย์พิทยภูมิ ภัทรนุชาพร
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ นพดล อัสวเมธา
รองศาสตราจารย์นายแพทย์ ประเสริฐ เลิศสงวนสินชัย

อาจารย์อาวุโส สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

ศาสตราจารย์เกียรติคุณแพทย์หญิง พิศมัย อร่ามศรี
ศาสตราจารย์เกียรติคุณแพทย์หญิง สายสงวน อุณหนันทน์
นายแพทย์ สิริศักดิ์ ภูมิพัฒน์
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ภิญโญ กำภู ณ อยุธยา
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง สุรีย์ ลีตะฐาน
รองศาสตราจารย์นายแพทย์ วิสสุทธิ์ วุฒิพิทยกุล
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง ประภัสสร รัชตะปิติ
นายแพทย์ พิเศษฐ์ ศิริสุข
รองศาสตราจารย์นายแพทย์ จงดี สุขธมยา
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ อนันต์ โทณูสิน

รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง สุพัตรา แสงรุจิ
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ไรจน์รุ่ง สุวรรณสุทธิ
นายแพทย์ สมชาย วัฒนาอาภรณ์ชัย
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ประยุทธ์ ไรจน์พรประดิษฐ์
นายแพทย์ ณรงค์พล เทียนทอง
แพทย์หญิง สายพิน ตั้งศรีชัย
นายแพทย์ ธนเดช สินธุเสก
นายแพทย์ สมคิด เพ็ญพันธ์กุล
นายแพทย์ ศักดิ์พิสิษฐ์ นวสิริ

Content

มะเร็งวิวัฒน์

วารสารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย
ปีที่ 26 ฉบับที่ 2 กรกฎาคม - ธันวาคม 2563

- 03 คณะกรรมการบริหารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทยปี 2561 - 2563
04 ที่ปรึกษาสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทยปี 2561 - 2563
07 บรรณาธิการแถลง

- O1 การตรวจการแสดงผลของยีนเพื่อบอกการพยากรณ์โรคและพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดในมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น
Multigene assay as a prognostic and predictive tool for chemotherapy treatment in Early breast cancer
ภาวิณี อรรถพรพรชัย
- O19 การรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma ระยะที่ 3-4 ด้วยรังสีรักษา 2 เกรย์ จำนวน 2 ครั้ง
Palliative radiation 2Gy x 2Fx in indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma stage 3-4
ทัศนพงศ์ รวยยาว
- O28 การตรวจสอบการคำนวณ monitor unit ของการฉายรังสีในแผนการรักษาที่ไม่ได้ปรับความเข้ม
Monitor unit calculation verification in radiotherapy for non-IMRT irradiation
พันทิพา อุณหศิริ
- R1 การศึกษาเปรียบเทียบปริมาณรังสีระหว่างการฉายรังสีบริเวณไขสันหลังด้วย 3 ลำรังสี และ 1 ลำรังสี ในการฉายรังสีบริเวณสมองและไขสันหลัง
Dosimetric comparison of three-field conformal spinal radiation and single posterior spinal field in craniospinal irradiation
ณัชชา เสนาวิน, ทัศนพงศ์ รวยยาว
- R14 การศึกษาคุณลักษณะของอุปกรณ์วัดรังสีโอเอสแอล ชนิดนาโนดอท สำหรับพลังงานรังสีเอกซ์ 6 เมกะโวลต์ในงานรังสีรักษา
The study of characteristics of optically stimulated luminescence NanoDot dosimeter for 6 megavoltage x-ray energy in radiotherapy
ดวงกมล วรรณวิกรม, พวชน โพทพ, คณนันท อุทิศสาร และศุภาวิฑู สุขเพ็ง
- R30 การศึกษาเปรียบเทียบระยะเวลาการรอดชีวิตและปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับระยะเวลาการรอดชีวิต ในผู้ป่วยที่มีมะเร็งกระจายมายังสมองและได้รับการฉายรังสีทั้งสมองที่แตกต่างกัน
Evaluation of survival time and assessment of prognostic factors in patients with brain metastases treated with different radiation schedules
ณัชชา เสนาวิน, ลิทธิพันธ์ รุ่งจรัสศิริ
- R42 การวิเคราะห์หัววัดรังสีรูบอาร์เคเช็คเพื่อการทวนสอบแผนการรักษาสำหรับเครื่องฉายรังสีโทโมเธอราปี รุ่น HDA™
Analysis of using the ArcCHECK Diode Array for Verifying Tomotherapy HDA™ Patient-specific Delivery Quality Assurance
ณัฐชานา วงศ์อินทร์, ศุภลักษณ์ ขจรคำ, พิมลพรรณ ช่างแก้ว, พวงเพ็ญ ตั้งบุญดวงจิตร, นวลจันทร์ สท้านสุข
- R56 การเปรียบเทียบเชิงรังสีคณิตของแผนรังสีปรับความเข้มเชิงปริมาตรและแผนรังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุนในมะเร็งต่อมลูกหมาก
Dosimetric Comparison between Volumetric Modulated Arc Therapy and Helical Tomotherapy in Prostate Cancer Treatment Planning
ณัฐพงษ์ หงษ์คำ, เอกสิทธิ์ ธราวิจิตรกุล, สมศักดิ์ วรรณวิไลรัตน์

Content

มะเร็งวิวัฒน์

วารสารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย
ปีที่ 26 ฉบับที่ 2 กรกฎาคม - ธันวาคม 2563

- R68 การศึกษาเปรียบเทียบปริมาณรังสีของการฉายรังสีบริเวณสมองและไขสันหลังในเด็กระหว่างการฉายรังสีปรับความเข้มและการฉายรังสีปรับความเข้มเชิงปริมาตร
Dosimetric study of craniospinal irradiation in children: intensity modulated radiation therapy vs. volumetric modulated arc therapy
วิศรา รงค์ทอง, ศิวาล เปลี่ยนอารมย์, นันทน์ สุนทรพงศ์, อีรณีย์ ตริชัยรัตน์, กุลธร เทพมงคล
- R77 ผลของการเปลี่ยนแปลงค่าพารามิเตอร์ที่มีต่อคุณภาพของภาพและปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับจากเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์จำลองการรักษา
The impact of the variation of parameters on image quality and patient dose from computed tomography simulator
ศศิประภา เนียมสุวรรณ, คมกริช ครองเกียรติเลิศ, พวชน โพทัพ, ศุภวิทู สุขเพ็ง
- R89 การศึกษาเปรียบเทียบทางรังสีคณิตระหว่างวิธีการฉายรังสีสามมิติ, การฉายรังสีปรับความเข้ม และการฉายรังสีปรับความเข้มเชิงปริมาตรในผู้ป่วยเด็กนิวโรบลาสโตมาในช่องท้องภายหลังได้รับการผ่าตัดได้หมด
A dosimetric comparison study of 3-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT), intensity-modulated radiotherapy (IMRT), and volumetric-modulated arc therapy (VMAT) in complete-resection pediatric abdominal neuroblastoma
อีรณีย์ ตริชัยรัตน์, นันทน์ สุนทรพงศ์, กุลธร เทพมงคล, พรทิพย์ เอี้ยวพงษ์ไพบุลย์, วิศรา รงค์ทอง
- R106 การเปรียบเทียบคุณสมบัติของวัสดุทดแทนแผ่นรองผู้ป่วยขณะฉายรังสี
Comparison of substitute support cushion materials used for patient treatment in radiation therapy
มนัสวี ชูติภรณ์กุล, วิรภัทร โออ่อนศรี, บัญชา พันธุ์แดง, ทวีป แสงแห่งธรรม
- R115 การประเมินปริมาณรังสีและปริมาตรที่เปลี่ยนแปลงจากการซ้อนทับภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์และภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์โคน빔แบบยืดหยุ่นในผู้ป่วยโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก
Investigation of the dosimetric and volumetric changes using DIR method based on CT-CBCT images in nasopharyngeal cancer patients
บุณณภา วีระพงษ์, นลินพันธุ์ บุรณวนิชวงศ์, ศักดา กิ่งแก้ว, ลัคนา อภิปัญญาโสภณ
- R127 อัตราการรอดชีวิตและปัจจัยที่มีผลต่อการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมแพร่กระจายไปที่สมองที่ได้รับการฉายรังสีในโรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี
Survival and prognostic factor of breast cancer patients with brain metastasis after radiotherapy in Ubonratchathani Cancer Hospital
อัจฉริยาพร ทองเถาว์, โสภิต ทับทิมหิน



เจ้าของ

สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

วัตถุประสงค์

1. เพื่อส่งเสริมการวิจัยทางการแพทย์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคมะเร็ง
2. เพื่อแลกเปลี่ยนข้อคิดเห็นทางวิชาการ ด้านการแพทย์ การสาธารณสุข และวิทยาศาสตร์สุขภาพของประเทศไทย โดยเฉพาะด้านโรคมะเร็ง
3. เพื่อเผยแพร่และประชาสัมพันธ์ความรู้ทางวิชาการแพทย์ และวิทยาศาสตร์สุขภาพ เกี่ยวกับโรคมะเร็ง
4. เพื่อเป็นวารสารเผยแพร่กิจกรรมของสมาคม รังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

นโยบายการพิจารณาบทความ

บทความทุกบทความจะต้องผ่านการพิจารณาโดยผู้ทรงคุณวุฒิในสาขาที่เกี่ยวข้องอย่างน้อย 2 ท่าน แบบผู้ทรงคุณวุฒิและผู้แต่งไม่ทราบชื่อผู้ประเมิน (double-blind review)

กำหนดออก

วารสารตีพิมพ์เผยแพร่ 2 ฉบับต่อปี ฉบับที่ 1 มกราคม - มิถุนายน และ ฉบับที่ 2 กรกฎาคม - ธันวาคม

สำนักงานกองบรรณาธิการ

สาขาวิชารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
โทรศัพท์ : 66-2-2564334 โทรสาร : 66-2-2564590
E-mail : thairedjournal@gmail.com
Webpage : <https://www.tci-thaijo.org/index.php/jtaro/index>

ที่ปรึกษา

ศส.พญ.สมใจ แดงประเสริฐ
ศส.พ.ชลเกียรติ ขอบประเสริฐ
ศส.พญ.ชมพร สีตะธนี

บรรณาธิการ

รศ.พ.ชวลิต เลิศบุษยานุกุล

รองบรรณาธิการ

อ.พญ.ชนมณีกา นันทวิทยา
อ.พญ.ฐิติพร ทวีสกุลวัชร
อ.ดร.ทวีป แสงแห่งธรรม
อ.ดร.พวงเพ็ญ ตั้งบุญดวงจิต
รศ.พญ.พิมพ์ขวัญ กำเนิดศุภผล

กองบรรณาธิการ

รศ.นพ. เอกสิทธิ์ อรวาจิตรกุล ศส.ดร.สมศักดิ์ วรรณวิไลรัตน์
ศส.นพ.ธนาพันธุ์ พิรวงศ์ รศ.พญ.พุดผพรรณ ทวีทวีพงศ์
อ.นิภา ชุมสุวรรณ ศส.พญ.จิราพร เสตกรณกุล
รศ.ลลิตา ตันติภูมิอมร อ.ธง โชติชุตินันท์
อ.แสงอุทิศ ทองสวัสดิ์

ผู้ประสานงานกองบรรณาธิการ

ธันย์รัศมี ตีวรรณวงศ์

ฝ่ายศิลปกรรม

วรัญญา อาศัยศาสน์

Journal of Thai Association of Radiation Oncology ฉบับนี้นับเป็นฉบับที่ 2 ของปีที่ 26 นับตั้งแต่ออกวารสารเดิมในชื่อภาษาไทยว่ามะเร็งวิวัฒน์ กองบรรณาธิการมีความมุ่งหวังให้วารสารมีคุณภาพมากขึ้นเพื่อจะได้เข้าจัดกลุ่มวารสารทางการแพทย์เป็นกลุ่มที่ 1 ในอนาคตอันใกล้

บรรณาธิการขอขอบคุณผู้ทรงคุณวุฒิจากสหสาขาวิชาชีพ และ สหสถาบันในการช่วยตรวจสอบ ทบทวนบทความที่ส่งเข้ามา เพื่อให้ได้บทความที่มีคุณภาพ ผู้สนใจส่งบทความสามารถดูรายละเอียดได้ที่ <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/jtaro/about/submissions> หรือสามารถส่งข้อคิดเห็น ดิชม ได้ที่ Thairedjournal@gmail.com

การตรวจการแสดงออกของยีนเพื่อบอกการพยากรณ์โรคและพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดในมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น

Multigene assay as a prognostic and predictive tool for chemotherapy treatment in Early breast cancer

ภาวิณี อรรถนพพรชัย¹, จตุรงค์ กิจตระกูลรัตน์², อธิศพันธุ์ จุลกัทธัพพะ³, กาญจนา โชติเลอศักดิ์⁴

¹สาขาศัลยศาสตร์ตกแต่งและเสริมสร้าง ฝ่ายศัลยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

²ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

³ศูนย์สิริกิต์บรมราชินีนาถเพื่อโรคมะเร็งเต้านม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

⁴สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้พิมพ์ประสานงาน

ภาวิณี อรรถนพพรชัย

สาขาศัลยศาสตร์ตกแต่งและเสริมสร้าง ฝ่ายศัลยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

1873 ถ.พระราม 4 แขวงปทุมวัน เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330

อีเมล: freeze_bell@hotmail.com

Pavinee Annopornchai¹, Jathurong Kittrakulrat², Adhisabandh Chulakadabba³, Kanjana Shotelersuk⁴

¹*Division of Plastic surgery, Department of surgery, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society*

²*Department of Medicine, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society*

³*Queen Sirikit Center for Breast Cancer, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society*

⁴*Division of Radiation Oncology, Department of Radiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University*

Corresponding Author

Pavinee Annopornchai

Division of Plastic surgery, Department of surgery, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross

1873, Rama 4 Rd., Lumpini, Bangkok 10330, Thailand

Email: freeze_bell@hotmail.com

Submitted: Feb 28, 2020

Revised: April 23, 2020

Accepted: May 5, 2020

บทคัดย่อ

การรักษามะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น สำหรับกลุ่มที่มี ER+ HER2- นอกจากการผ่าตัด การฉายรังสี และการให้ยาต้านฮอร์โมนแล้ว ยังต้องพิจารณาประโยชน์และโทษของการให้ยาเคมีบำบัด ในอดีตนิยมใช้ข้อมูลทางพยาธิวิทยา และคลินิกในการตัดสินใจ ปัจจุบันเริ่มมีการนำเครื่องมือตรวจการแสดงออกของยีนมาช่วยในการตัดสินใจของแพทย์ผู้รักษามากขึ้น เครื่องมือเหล่านี้ใช้หลักการตรวจการแสดงออกของยีนที่สัมพันธ์กับโอกาสการกำเริบเหมือนกัน แต่แตกต่างกันที่จำนวนและชนิดของยีน รวมถึงกระบวนการตรวจวัด การเลือกใช้จำเป็นต้องเข้าใจที่มา รวมถึงหลักฐานทางการศึกษาที่สำคัญ ทั้งหมดมีผลต่อการเลือกใช้ของแพทย์ และความคุ้มค่าทางสาธารณสุขระดับประเทศ

คำสำคัญ: การตรวจการแสดงออกของยีน, มะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น, ยาเคมีบำบัด

Abstract

Treatment of ER+ HER2- early breast cancer composes not only surgery, radiation and hormonal therapy, but also chemotherapy. Weighing side effect versus benefit of chemotherapy should be considered. In the past, decision was made from clinicopathological risk factors. Nowadays, gene expression assays can represent chemotherapy benefit in individual tumor and can be used to determine if chemotherapy should be given or not. Even though all multigene assays reflect risk of recurrence, they differ substantially in the technological platform, i.e. the number and identity of genes assessed, the patient populations that were used for development and validation, and the level of evidence supporting clinical utility. These differences could impact physicians' decision regarding to cost-effectiveness in different scenarios.

Keyword: Multigene assay, Early breast cancer, Chemotherapy

J Thai Assoc Radiat Oncol 2020; 26(2): O1-O18

บทนำ

โรคมะเร็งเต้านมเป็นโรคมะเร็งที่พบได้บ่อยที่สุดในผู้หญิงทั่วโลก รวมถึงในประเทศไทย^[1] การรักษา มะเร็งเต้านมในปัจจุบันมีทั้งการรักษาเฉพาะที่ซึ่งประกอบไปด้วยการผ่าตัด การฉายรังสี และ การรักษาแบบทั้งร่างกาย ได้แก่ การให้ยาเคมีบำบัด (chemotherapy)

ยาต้านฮอร์โมน (hormonal therapy) และการให้ยารักษาแบบมุ่งเป้าหมาย(targeted therapy) สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นที่มี estrogen receptor positive (ER+) และ Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 negative (HER2-) นอกจากการให้ยาต้านฮอร์โมนแล้ว พบว่าการให้ยาเคมีบำบัดจะสามารถ

ลดโอกาสเกิดการกำเริบของมะเร็ง (cancer recurrence) และ ลดการเสียชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ แต่เมื่อพิจารณาจำนวนผู้ป่วยที่ต้องได้รับยาเคมีบำบัดทั้งหมด กับ ประโยชน์ที่ได้เพิ่มขึ้นไม่มากหรือ ได้แค่เพียงบางคนเท่านั้น แลกกับผลข้างเคียง (adverse effects) ที่เกิดขึ้นและค่าใช้จ่ายในการรักษาอาจไม่คุ้มค่ากัน การพัฒนาข้อมูลเกี่ยวกับโอกาสการกำเริบ (prognostic risk) และการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด (predictive benefit) จะช่วยในการเลือกผู้ป่วยที่น่าจะได้ประโยชน์มากที่สุด และ หลีกเลี่ยงการให้ในกลุ่มที่มีโอกาสการกำเริบน้อย ซึ่งน่าจะ ได้ประโยชน์ไม่มากจากการให้ยาเคมีบำบัด แต่สามารถลดผลข้างเคียงต่างๆ เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ผื่นร่วน ภาวะเม็ดเลือดต่ำ เป็นต้น ช่วยลดรายจ่ายทั้งค่ายาเคมีบำบัด และค่าใช้จ่ายจากการรักษาผลข้างเคียงต่างๆ ที่เกิดขึ้น^[2]

ตั้งแต่อดีตจนถึงช่วง 10 ปีที่ผ่านมา มีการใช้ดัชนีบ่งชี้พยากรณ์โรคมาช่วยในการตัดสินใจเลือก การรักษาแบบทั้งร่างกาย ได้แก่ อายุ ขนาดของก้อนมะเร็ง การแพร่กระจายเซลล์มะเร็งไปต่อมน้ำเหลือง ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา การแสดงออกของยีน HER2 การกลูกลามของเซลล์มะเร็งไปยังหลอดเลือดหรือทางเดินน้ำเหลือง ปัจจุบันพบว่ายีนต่าง ๆ เป็นตัวควบคุมการพัฒนาและการแสดงออกของเซลล์มะเร็ง ร่วมกับมีเทคโนโลยีที่ช่วยให้การตรวจการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกันหลายๆ ยีนพร้อมกัน (Gene expression assays) จึงนำมาใช้ประเมินการกำเริบ และแนวโน้มที่จะได้ประโยชน์จากการให้ยาเคมีบำบัด โดยมีพื้นฐานมาจากการแสดงออกของยีนที่ศึกษาพบว่าเกี่ยวกับการแพร่กระจายและการกำเริบในก้อนมะเร็งของผู้ป่วยแต่ละคน การนำ assay เหล่านี้มาใช้จำเป็นต้องมีการศึกษาวิจัยสนับสนุน (validation) ความถูกต้องแม่นยำ (accuracy) ความน่าเชื่อถือ (reliability) และ สามารถนำไปใช้ในผู้ป่วยลักษณะเดียวกันได้ (re-reproducibility)

จากการลงความเห็นของผู้เชี่ยวชาญทั่วโลกใน St. Gallen international breast cancer conference ^[3,4]

ตั้งแต่ปี 2017 มีมติว่า multigene assay ทั้งหมดให้ข้อมูลด้านการพยากรณ์โรคและความเสี่ยงของการแพร่กระจายเพื่อใช้พิจารณาการให้ยาเคมีบำบัด ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นที่มี ER positive (ER+) และ HER2 negative (HER2-) โดยได้รับการยอมรับในกลุ่ม ไม่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง [lymph node, LN (-)] มากกว่ากลุ่มมีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง [LN (+)] ต่อมาแนวทางการรักษาล่าสุดทั้งฝั่งสหรัฐอเมริกา และ ฝั่งยุโรป เช่น National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019, American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2019, European Society for Medical Oncology (ESMO) 2019, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018 เริ่มแนะนำให้ใช้ multigene assay ช่วยพิจารณาการให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวด้วย^[5-8]

บทความนี้จึงได้รวบรวมข้อมูลทางด้านชีวโมเลกุลจนถึงการนำไปใช้ทางคลินิก และทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับ multigene assay ที่มีการศึกษา และใช้ในปัจจุบัน ได้แก่ Oncotype Dx[®], MammaPrint[®], Prosigna[®] และ Endopredict[®]

การวิเคราะห์การแสดงออกของยีน (Gene expression analysis)

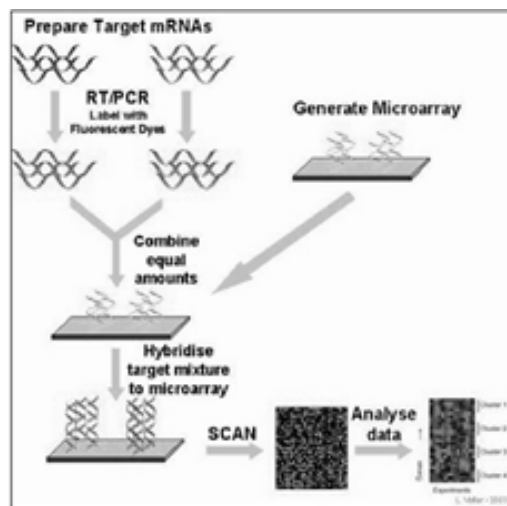
หลักการทำงานของ multigene assay อาศัยการศึกษาทางชีวโมเลกุลจากการแสดงออกของยีนโดยเริ่มต้นจากการถอดรหัส DNA (DNA transcription) จากนั้นรหัสของยีน จะถูกส่งออกมาเป็นนิวคลีอิกในรูปของ messenger RNA (mRNA) และเข้าสู่กระบวนการแปลรหัส (translation) เพื่อที่จะสร้างโปรตีนต่อไป ดังนั้นการใช้ mRNA ในการจำแนกความแตกต่างทางชีวภาพของเนื้อเยื่อจึงมีความถูกต้องแม่นยำสูง สามารถประเมินการตอบสนองต่อฮอร์โมน เช่น ตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน (ER) ตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน (PR) และใช้ในการระบุตัวตนของยีนที่เกี่ยวข้องกับชีววิทยาของเนื้องอกได้นอกจากนี้ยังสามารถนำมาใช้แยกชนิดย่อย (subtype)

และบอกการพยากรณ์โรค การตอบสนองต่อการรักษา ต่างๆ ได้ ส่วนมากการตรวจนี้ต้องการ Fresh tissue หรือ Fresh frozen tissue มาสกัดแยก RNA เนื่องจากมีความคงตัวของ RNA สูงกว่า Formalin Fixed Paraffin Embedded (FFPE) tissue จากนั้นจึงใช้เทคนิคต่างๆ ในการวิเคราะห์ RNA ต่อไป

DNA microarray เกิดจากการสังเคราะห์ DNA ขึ้นมาจำนวนหนึ่งเพื่อเป็นตัวแทนของยีนทั้งหมดที่ทราบจากเซลล์ของมนุษย์ โมเลกุล DNA เหล่านี้จะถูกหยอดด้วยตำแหน่งที่แน่นอนเรียงกันอยู่บนแผ่นแก้วบางๆ และเป็นตัวแทนของยีนนับพันได้ใน microarray หนึ่งแผ่นจะบรรจุข้อมูลของ DNA นับล้าน ซึ่งแต่ละจุดจะมีการจับคู่กันที่จำเพาะกับ complementary DNA (cDNA) ของ gene ที่เข้าคู่กัน การใช้งานขั้นแรกต้องนำ mRNA ต้นแบบจาก gene ที่กำลังทำงานอยู่มาสร้างเป็น DNA ด้วยกระบวนการ reverse transcription ได้เป็น cDNA ซึ่งมีความคงทนกว่า แล้วติดฉลากด้วยสารเรืองแสงสีต่างกันเพื่อใช้เป็นเซลล์เป้าหมายและอ้างอิง จากนั้นนำไปเคลือบบนแผ่น microarray โดยใช้หลักการ hybridization และวัดอัตราความเข้มแสงโดยใช้อุปกรณ์สแกนต่อ

เข้ากับคอมพิวเตอร์เพื่อนำมาใช้ในการวิเคราะห์ต่อไป^[9,10]
ดังแสดงในภาพที่ 1

Real-time PCR หรือ quantitative PCR (qPCR) ตัวอย่างที่ใช้อาจเป็นเนื้อเยื่อ สารคัดหลั่ง หรือ ชิ้นเนื้อ FFPE tissue ที่นำมาสกัด mRNA และผ่านกระบวนการ reverse transcription PCR (RT-PCR) โดยใช้ enzyme reverse transcriptase สร้าง cDNA จาก mRNA จากนั้นจึงเพิ่มจำนวน cDNA อย่างจำเพาะและสามารถติดตามวัดปริมาณที่เพิ่มขึ้นในทุกๆ รอบของปฏิกิริยาได้ เทคนิคนี้อาศัยการตรวจวัดสัญญาณสารเรืองแสงที่ถูกปล่อยออกมา ปริมาณแสงที่วัดได้จะเป็นสัดส่วนโดยตรงกับปริมาณ DNA ที่เพิ่มขึ้นจากปฏิกิริยาในแต่ละรอบ โดยทั่วไป DNA ที่เพิ่มจากการทำปฏิกิริยา PCR จะเพิ่มเป็นลักษณะกราฟรูปตัว S (sigmoid หรือ exponential curve) โดยแกน Y แสดงสัญญาณการเรืองแสง และแกน X แสดงจำนวนรอบของการเพิ่มจำนวน การทำ real-time PCR เพื่อที่จะให้ได้ข้อมูลที่ถูกต้องแม่นยำ การตรวจวัดผลผลิต PCR ในเวลาที่เกิดขึ้นจะทำเฉพาะในช่วง exponential phase ซึ่งเป็นช่วงที่ระดับสัญญาณสารเรืองแสงสูงเหนือระดับ threshold และมีแนวโน้มการเพิ่มจำนวนแบบทวีคูณ (exponential) เท่านั้น^[11-13]



ภาพที่ 1 แสดงขั้นตอนของ DNA microarray^[43]

การค้นพบในช่วงแรกมักจะใช้วิธี expression array แต่เมื่อเราค้นพบและระบุยีนที่ต้องการได้แล้ว เราจะใช้ RT-PCR ในการเพิ่มจำนวนยีนกลุ่มเล็กๆ ที่ต้องการมีข้อดีคือ สามารถใช้ FFPE tissue ได้ เมื่อวิเคราะห์ยีนจำนวนจำกัด

เครื่องมือวิเคราะห์การแสดงออกของยีน (Multigene analysis assay)

1. Oncotype Dx[®]

1.1. เทคโนโลยีที่ใช้วิเคราะห์และการพัฒนาเครื่องมือ ถูกพัฒนา และสร้างขึ้นโดย Genomic Health laboratory^[14] เพื่อประเมิน ความเสี่ยงของการแพร่กระจาย (distant recurrence) โอกาสการกำเริบเฉพาะที่^[15] และประเมินแนวโน้มที่จะได้ประโยชน์จากการได้รักษาเคมีบำบัด ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะที่ 1 และ 2 ทั้งวัยก่อนหมดประจำเดือน (premenopause) และวัยหลังหมดประจำเดือน (post menopause) ที่มีลักษณะสำคัญทางคลินิก ดังนี้ LN(-), LN(+), 1-3 node, ER(+), HER2(-) ได้ตรวจวัดการแสดงออกของ 21 ยีน ซึ่งเป็นยีนที่สัมพันธ์กับมะเร็ง 16 ยีน โดยยีนเหล่านี้เกี่ยวข้องกับ

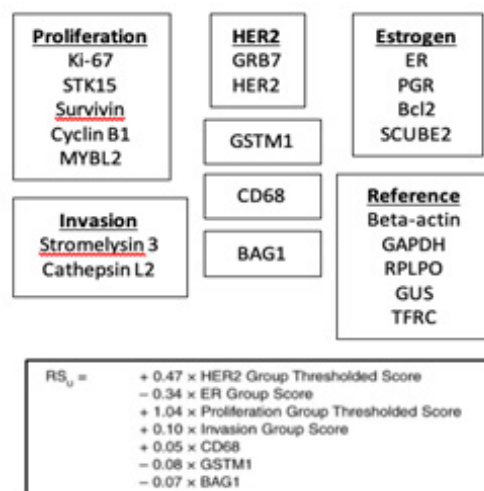
กับการเพิ่มจำนวนเซลล์ (proliferation), การลุกลาม (invasion), HER2, estrogen เป็นต้น โดยเทียบกับยีนอ้างอิง 5 ยีน ดังแสดงในภาพที่ 2

การวิเคราะห์จะใช้ FFPE sample หรือ unstained slide 15 แผ่นส่งมาที่ห้องปฏิบัติการส่วนกลาง (central lab) ประเทศสหรัฐอเมริกาซึ่งได้รับการรับรองมาตรฐานแล้ว เพื่อนำการแสดงออกของทั้ง 21 ยีน มาเพิ่มจำนวนโดยใช้วิธี RT-qPCR สุดท้ายจึงนำค่าที่ได้มาคำนวณเป็น Recurrence Score (RS)^[16] Recurrence Score ที่คำนวณได้เป็น continuous data ตั้งแต่ 0-100 โดยจะนำมาใช้ประเมินความเสี่ยงของการแพร่กระจายที่ 9 ปี และความเป็นไปได้ที่จะได้ประโยชน์จากยาเคมีบำบัด^[6] โดยแบ่งผลเป็นกลุ่ม ความเสี่ยงต่ำ, ความเสี่ยงปานกลาง และ ความเสี่ยงสูง ตามตารางที่ 1 และ ตารางที่ 2

1.2. clinical validation study

มะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นที่มี ER(+)HER2(-) และ LN(-)

การศึกษาของ Paik และคณะ^[16] โดยใช้ฐานข้อมูลจาก the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14 ศึกษาแบบ prospective study



ภาพที่ 2 21-gene Recurrent score และ recurrence score

ตารางที่ 1 แสดงการแปลผล Oncotype DX จากคะแนนการกำเริบ (Recurrent score) ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น ที่มี ER(+), HER2 (-), LN (-)^[16, 17, 18]

อายุ	คะแนนการกำเริบ	ความเสี่ยงของการแพร่กระจายที่ 9 ปี	ประโยชน์จากยาเคมีบำบัด
> 50 ปี	0 - 25	ต่ำ	ไม่มี (<1%)
	26 - 100	สูง	มี (>15%)
< 50 ปี	0 - 15	ต่ำ	ไม่มี (<1%)
	16 - 20	ปานกลาง	มีประโยชน์เล็กน้อย (1.6%)
	21 - 25	ปานกลาง	มีประโยชน์เล็กน้อย (6.5%)
	26 - 100	สูง	มี (>15%)

คำย่อ: ER = estrogen receptor, HER2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor-2, LN = lymph node

ตารางที่ 2 แสดงการแปลผล Oncotype DX จากคะแนนการกำเริบในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นที่มี ER(+), HER2(-), LN(+)^[20-22]

คะแนนการกำเริบ	ความเสี่ยงของการแพร่กระจายที่ 9 ปี	ประโยชน์จากยาเคมีบำบัด
<18	ต่ำ	ไม่มี
18-30	ปานกลาง	มีประโยชน์เล็กน้อย
>30	สูง	มี

คำย่อ: ER = estrogen receptor, HER2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor-2, LN = lymph node

ในผู้ป่วย LN(-) 668 คน พบว่า การแพร่กระจายที่ 10 ปี ของกลุ่ม ความเสี่ยงต่ำ (คะแนน < 18), ความเสี่ยงปานกลาง (คะแนน 18-30) และ ความเสี่ยงสูง (คะแนน >30) มีความเสี่ยงเป็น 6.8% (95% CI 4.0 - 9.6), 14.3% (95% CI 8.3 - 20.3) และ 30.5% (95% CI 23.6 - 37.4) ตามลำดับ กลุ่มความเสี่ยงต่ำ มี อัตราการแพร่กระจายที่ 10 ปี น้อยกว่ากลุ่มความเสี่ยงสูง อย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.001$) ถือเป็นการศึกษาแรกที่ยืนยันถึงความสามารถของ RS ในการบอกความเสี่ยงของการแพร่กระจาย ของกลุ่มผู้ป่วยที่ LN(-) ต่อมาเขาได้ทำการศึกษาผู้ป่วยกลุ่ม LN(-) 651 คน จาก NSABP B-20^[17] 227 คน ได้ tamoxifen และ

424 คนได้ tamoxifen ร่วมกับยาเคมีบำบัด พบความสัมพันธ์ของ RS ในการบอกโอกาสที่จะได้ประโยชน์จากการได้ยาเคมีบำบัด (predictive outcome) โดยกลุ่ม ความเสี่ยงต่ำ ($RS < 18$) จะมีโอกาสได้ประโยชน์จากการได้รับยาเคมีบำบัดน้อย (RR 1.31, 95% CI 0.46 - 3.78) ในขณะที่กลุ่ม ความเสี่ยงสูง ($RS > 30$) ได้ประโยชน์จากการได้รับเคมีบำบัดมากกว่า (RR 0.26, 95% CI 0.13 - 0.53) นอกจากนี้ยังมีการศึกษานำเอา RS ไปใช้พิจารณาระยะเวลาการให้ยาต้านฮอร์โมนอีกด้วย

Trial Assigning Individualized Options for Treatment (TAILORx) เป็นการศึกษาล่าสุดที่เป็น

randomized control trial (RCT) ขนาดใหญ่และมีหลักฐานทางคลินิกระดับ 1A ระหว่างการได้รับยาต้านฮอร์โมนอย่างเดียวยเปรียบเทียบกับ การได้รับยาเคมีบำบัดร่วมด้วย เริ่มเก็บข้อมูลตั้งแต่ ปี 2006 – 2010 ได้ทั้งหมด 9,719 คน ติดตามผลมาจนถึงปัจจุบันและกำลังติดตามต่อไปจนครบ 20 ปี แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่มตาม RS และการรักษา พบว่ากลุ่ม A (ความเสี่ยงต่ำ, RS<11) สามารถรักษาโดยใช้ยาต้านฮอร์โมนอย่างเดียวได้อย่างปลอดภัย 5-year distant recurrent free survival (DRFS) 99.3% (95% CI 98.7 - 99.6)^[23] สำหรับในกลุ่ม ความเสี่ยงปานกลาง (RS 11-25) ได้รับการตีพิมพ์ใน NEJM ปี 2018^[18] พบว่ากลุ่มที่ได้ ยาต้านฮอร์โมนอย่างเดียว (กลุ่ม B) เมื่อเทียบกับ กลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย (กลุ่ม C) ที่ 9 ปี พบว่ามี DRFS 94.5% และ 95.0% ตามลำดับ และ overall survival (OS) 93.9% และ 93.8% ตามลำดับ ไม่แตกต่างกัน เมื่อวิเคราะห์กลุ่มย่อยพบว่า กลุ่มที่อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 50 ปี และมี RS 16 - 25 อาจได้ประโยชน์จากการรับยาเคมีบำบัด 9-year DRFS เพิ่มขึ้น 1.6% ในกลุ่ม RS 16-20 และ 6.5% ในกลุ่ม RS 21-25 สำหรับ secondary analysis ของกลุ่ม D (RS >25) ได้รับการตีพิมพ์ใน JAMA 2019 พบว่าผู้ป่วย 1,300 คนที่ได้ยาต้านฮอร์โมนร่วมกับยาเคมีบำบัด (docetaxel/ cyclophosphamide 42%, anthracycline alone 24%, anthracycline และ taxane 18%, cyclophosphamide/methotrexate/5-fluorouracil 4%) มี 5-year DRFS 93.0% และ 9-year DRFS 86.8% ซึ่งพบว่าผลสอดคล้องกับการศึกษาเดิมข้างต้นใน NSABP B-20 trial^[24]

สรุปได้ว่ามีหลักฐานที่ยืนยันการนำ RS มาใช้ในผู้ป่วย มะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นที่มี ER(+) HER2(-) และ LN(-) โดยกลุ่มคะแนนความเสี่ยงต่ำและความเสี่ยงปานกลางที่ อายุมากกว่า 50 ปี สามารถให้ยาต้านฮอร์โมนอย่างเดียวได้อย่างปลอดภัย ในขณะที่กลุ่มคะแนนความเสี่ยงสูงควรให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย

มะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นที่มี ER(+)HER2(-) และ LN(+)

การศึกษาของ Dowset และคณะ ปี 2010^[20] ใน secondary analysis จาก Arimidex Tamoxifen Alone or in Combination (ATAC) trial ช่วยสนับสนุนว่า RS สามารถใช้กับผู้ป่วยกลุ่ม LN(+) ได้เช่นกัน โดยศึกษาจาก เนื้อมะเร็งจากผู้ป่วยวัยหลังหมดประจำเดือนที่มี ER(+) ในกลุ่มที่ได้ยาต้านฮอร์โมนอย่างเดียว พบว่ากลุ่มคะแนน ความเสี่ยงต่ำมี 9-year distant recurrent rate น้อยกว่า กลุ่มคะแนนความเสี่ยงสูง ทั้งกลุ่ม LN(-) และ LN(+) (P < 0.001 และ P = 0.002 ตามลำดับ)

การศึกษาของ Albain และคณะ ศึกษาแบบ retrospective จาก Southwest Oncology Group (SWOG) 8814 trial เปรียบเทียบกลุ่มที่ได้ cyclophosphamide, doxorubicin และ fluorouracil ก่อน tamoxifen (CAF-T) กับ tamoxifen alone (T alone) ในผู้ป่วยกลุ่ม LN(+) พบว่า กลุ่มคะแนนความเสี่ยงต่ำ (RS<18) ไม่ได้ ประโยชน์จากการรับยาเคมีบำบัด โดยเทียบ 10-year DFS ของกลุ่ม CAF-T กับ T alone พบว่า hazard ratio (HR) 1.02 (95% CI 0.54–1.93) และกลุ่มคะแนนความ เสี่ยงสูง (RS >30) จะได้รับประโยชน์จากการรับยาเคมี บำบัดมากกว่า โดยพบว่า HR 0.59 (95% CI 0.35–1.01)^[21]

Petkov และคณะทำการศึกษาแบบ retrospective โดยใช้ฐานข้อมูลทางชีวโมเลกุลขนาดใหญ่ และสามารถ ใช้ยืนยันได้ว่า RS สามารถนำไปใช้กับกลุ่มผู้ป่วย LN(+) ได้ โดยมี 5-year breast cancer specific mortality rate (BCSM) 1.0% (n = 2,694, 95% CI, 0.5–2.0%), 2.3% (n = 1,669, 95% CI, 1.3–4.1%) และ 14.3% (n = 328, 95% CI, 8.4– 23.8) ในกลุ่ม RS<18, 18–30 และ >30 ตามลำดับ (P <0.001) โดยให้ผลเป็นไปในทาง เดียวกับ TAILORx Trial^[22]

การศึกษา Rx for Positive Node Endocrine Responsive Breast Cancer (PONDER) trial เป็นการ ศึกษาแบบ RCT ของกลุ่ม LN(+) ที่เริ่มเก็บข้อมูลตั้งแต่ปี 2011 และมีแนวโน้มจะเสร็จในปี 2022 ศึกษาผลของการ

ให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับยาต้านฮอร์โมนในกลุ่ม LN(+) 1-3 node ที่มี RS < 26

สรุปได้ว่ามีการศึกษาที่สนับสนุนการนำ RS มาใช้ใน กลุ่ม LN(+) โดยสามารถบอกโอกาสการแพร่กระจาย และ ประโยชน์จากการได้รับยาเคมีบำบัดได้ แต่ยังเป็น การศึกษาแบบ retrospective ทั้งหมดและยังไม่มีข้อสรุปใน กลุ่มความเสี่ยงปานกลาง ซึ่งคาดว่าจะมีความชัดเจน มากขึ้นในอนาคต

2. MammaPrint®

2.1. เทคโนโลยีที่ใช้วิเคราะห์และการพัฒนาเครื่องมือ

ได้รับการพัฒนาโดย Agendia's Amsterdam facility จากการศึกษาการแสดงออกของยีนโดย The Netherlands Cancer Institute สร้างเครื่องมือเพื่อ วิเคราะห์ความเสี่ยงการแพร่กระจายที่ 5 และ 10 ปี และ ประเมินประโยชน์จากการได้ยาเคมีบำบัดใช้ใน กลุ่มผู้ป่วย มะเร็งเต้านมระยะที่ 1 และ 2 ทั้งวก่อนหมดประจำเดือน และวัยหลังหมดประจำเดือนโดยมีลักษณะสำคัญทาง คลินิก ดังนี้ ขนาดก้อนมะเร็ง < 5 ซม., LN (-), LN(+) 1-3 node โดยไม่ได้เจาะจงผลของ ER และ HER2

ตรวจวัดการแสดงออกของทั้งหมด 70 ยีน หรือ Amsterdam profile โดยยีนเหล่านี้มีความเกี่ยวข้องกับ เส้นทางของการกระจายของมะเร็ง (metastatic pathway) ได้แก่ 1. การเจริญเติบโต และเพิ่มจำนวนเซลล์ (growth and proliferation) 2. การสร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenesis) 3. การลุกลามเฉพาะที่ (local invasion) 4. การแพร่กระจายเข้าสู่ระบบน้ำเหลือง (entering the circulation) 5. การอยู่รอดของเซลล์มะเร็งในร่างกาย (survival in the circulation) 6. การลุกลามเข้าไปใน อวัยวะอื่น (entering organs from the circulation) 7. การปรับตัวอยู่รอดในอวัยวะอื่น (adaption to the microenvironment at a secondary site)^[25,26] การ วิเคราะห์จะใช้ตัวอย่างที่เป็น FFPE นำมาสกัดแยก mRNA สร้างเป็น cDNA แล้วนำมาเพิ่มจำนวน พร้อมติดฉลาก

(label) ก่อนนำไป hybridization บนแผ่น microarray หลังจากนั้นจึงล้าง แล้วนำไปอ่านผลโดยเครื่องสแกน เฉพาะ ออกมาเป็นข้อมูลสำหรับ Agendia software เพื่อ ประมวลผลออกมาเป็น MammaPrint® Index^[27]

MammaPrint® Index มีค่าตั้งแต่ -1.000 ถึง +1.000 โดยใช้ cut off ที่ 0.000 ใช้บอกพบว่า การแพร่ กระจายที่ 10 ปีโดยไม่ได้รับการรักษาเสริมแบบทั้งร่างกาย ดังตารางที่ 3 โดยจากตารางจะพบว่ากลุ่มที่มีดัชนีทาง คลินิกและพยาธิวิทยาเป็นความเสี่ยงสูง แต่มี Mamma Print® Index เป็นกลุ่มความเสี่ยงต่ำ ไม่ได้ประโยชน์เพิ่ม จากการให้ยาเคมีบำบัดหรือได้ประโยชน์เพิ่มโดยไม่มี นัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังสามารถบอก 5-year distant metastasis free survival rate (DMFS) ในกลุ่ม ดัชนีทางคลินิกและพยาธิวิทยาความเสี่ยงต่ำ และ ความเสี่ยงสูงที่ได้แต่ ยาต้านฮอร์โมนเป็นเวลา 5 ปี เทียบกับ กลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย

2.2. Clinical validation study

การศึกษาของ Buyse และคณะ^[28] แบบ retrospec- tive ในสถาบันหลักของยุโรป 5 แห่ง เลือกกลุ่มผู้ป่วยที่มี LN(-) และไม่ได้รับการรักษาเสริมแบบทั้งร่างกายเลย พบว่า MammaPrint® สามารถบอกพยากรณ์โรคได้ ดีกว่าการใช้ดัชนีทางคลินิกและพยาธิวิทยา จากการ เปรียบเทียบ HR ของกลุ่มความเสี่ยงสูงและความเสี่ยงต่ำ ระหว่างการใช้ MammaPrint® และ Adjuvant online ที่ใช้เป็นตัวแทนของดัชนีทางคลินิกและพยาธิวิทยา พบว่า 10-year OS มี HR 2.79 (95% CI 1.6-4.8) และ HR 1.67 (95% CI 0.93-2.98) ตามลำดับ ถึงแม้ว่าการศึกษานี้จะ สามารถสรุปว่า MammaPrint® มี validity ในการนำไป ใช้ได้ แต่ก็ยังเป็นการศึกษาแบบ retrospective และ ผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาเสริมเลยซึ่งไม่ตรงกับแนวทางการ รักษาในปัจจุบัน

นอกจากนี้ยังมีอีกหลายการศึกษาที่สนับสนุนผล ดังกล่าวและมีผลจากการศึกษาที่น่าสนใจใน MicroarRAY PrognOSTics in Breast CancER (RASTER) trial^[29]

ตารางที่ 3 ตารางแสดงการแปลผล MammaPrint® Index^[28,29] (ดัดแปลงจากใบรายงานผลการตรวจด้วย Mamma Print®)

MammaPrint® Index	ความเสี่ยงการแพร่กระจาย	ความเสี่ยงการแพร่กระจายที่ 10 ปี ถ้าไม่ได้รับการเสริมแบบทั้งร่างกาย	ดัชนีทางคลินิก และพยาธิวิทยา	5-year distant metastasis free survival rate (DMFS)	
< 0.000	ความเสี่ยงสูง	29 %	ความเสี่ยงสูง	HT + CMT	90.6%
			ความเสี่ยงต่ำ	HT	95.0%
				HT+ CMT	95.8%
				(+0.8%, P=0.66)	
> 0.000	ความเสี่ยงต่ำ	10 %	ความเสี่ยงสูง	HT	94.4%
				HT+CMT	95.9%
				(+1.5%, P=0.27)	
			ความเสี่ยงต่ำ	HT	97.6%

คำย่อ: HT = hormonal treatment, CMT = chemotherapy

รวมถึงการศึกษาของ van de Vijver และคณะ^[30] พบว่าในผู้ป่วยกลุ่มเดียวกัน เมื่อใช้ MammaPrint® เทียบกับ ดัชนีทางคลินิกและพยาธิวิทยา เช่น St.Gallen criteria หรือ Adjuvant online มาประเมิน พบว่า ผลบางส่วนมีความไม่สอดคล้องกัน (discordance) โดยกลุ่มที่มีดัชนีทางคลินิกและพยาธิวิทยาความเสี่ยงสูง แต่ MammaPrint® ความเสี่ยงต่ำโดยเฉลี่ยมากกว่า 30 เปอร์เซ็นต์ ดังนั้นการนำ MammaPrint® มาใช้น่าจะสามารถลดจำนวนผู้ป่วยที่ได้ยาเคมีบำบัดโดยไม่จำเป็นลงได้

จากปัญหาดังกล่าวจึงมีการจัดทำ Microarray In Node negative Disease may Avoid Chemo Therapy (MINDACT) trial ศึกษาแบบ randomized controlled trial (RCT) ตีพิมพ์ใน NEJM 2016^[31] ผู้ป่วย 6,693 คน แบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามความเสี่ยงทางคลินิก และ ความเสี่ยงจาก MammaPrint® โดยนำกลุ่มที่ผลไม่สอดคล้องกันมาสู่การรักษาหว่านไถ่ยาต้านฮอร์โมนอย่างเดียว หรือไถ่ยาต้านฮอร์โมนร่วมกับยาเคมีบำบัด ผลการติดตามเป็นระยะเวลา 5 ปีพบว่าในกลุ่มที่มีความเสี่ยง

ทางคลินิกสูง แต่ความเสี่ยงจาก MammaPrint® ต่ำ และไม่ได้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วยจะมี 5-yr DRFS เป็น 94% (95%CI 92.5-96.2) ซึ่งถือว่ามีความปลอดภัยเพียงพอเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วยแล้วพบว่ามีผลการรักษาที่ด้อยกว่าแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับ secondary analysis ที่นำมาใช้ในใบรายงานผลของ MammaPrint® ตามที่ได้กล่าวไปข้างต้นพบว่ากลุ่มที่มีความเสี่ยงทางคลินิกสูง แต่ความเสี่ยงจาก MammaPrint® ต่ำ ที่ได้ยาเคมีบำบัด มี 5-year DMFS เพิ่มขึ้นเพียง 1.5% ซึ่งไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่เดียวกันกลุ่มที่มีความเสี่ยงทางคลินิกต่ำแต่ความเสี่ยงจาก MammaPrint® สูงก็พบว่าไม่ได้ประโยชน์จากการไถ่ยาเคมีบำบัดเช่นกัน จาก subgroup analysis พบว่าผลลัพธ์เป็นไปในทางเดียวกันทั้งกลุ่ม LN(-) และ LN(+)-1-3 node

สรุปได้ว่า MammaPrint® ศึกษาจากยีนจำนวนมาก และเกี่ยวข้องกับการเกิดการแพร่กระจายของมะเร็งโดยตรง สามารถบอกพยากรณ์โรคหรือโอกาสเกิดการแพร่กระจายได้ทั้งกลุ่ม LN(-) และ LN(+) โดยไม่มีกลุ่มความเสี่ยงปานกลาง ถึงแม้ว่าจะไม่มีการเจาะจงผลของ ER และ

HER2 แต่จากการศึกษาพบว่า การนำมาใช้สามารถลดจำนวนผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับยาเคมีบำบัดลงได้ โดยพบว่ากลุ่มที่มีความเสี่ยงทางคลินิกสูงแต่ ความเสี่ยงทาง MammaPrint® ต่ำ สามารถรักษาโดยให้ยาต้านฮอร์โมนอย่างเดียวได้อย่างปลอดภัย

3. Prosigna® (PAM50)

3.1. เทคโนโลยีที่ใช้วิเคราะห์และการพัฒนาเครื่องมือ

ถูกพัฒนาโดย Nanostring technology จากเดิมศึกษาเพื่อใช้ในการแยกชนิดย่อยของมะเร็งเต้านม^[32] จากการแสดงออกของยีน แต่ถูกนำมาพัฒนาต่อจนสามารถใช้ประเมิน 10-year DRFS ได้ โดยใช้กับกลุ่มผู้ป่วยวัยหลังหมดประจำเดือนที่เป็นมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น และมีลักษณะสำคัญทางคลินิกดังนี้ LN(-), LN(+) 1-3node, ER(+), HER2(-)

วิเคราะห์บนพื้นฐานของ Prediction Analysis of Microarray 50 (PAM50) gene เป็นตัวแทนของ luminal A, luminal B, HER2-enriched, basal-like and normal-like นำมาใช้แบ่งมะเร็งเต้านมเป็น 4 ชนิดย่อย

และยังนำมาคำนวณร่วมกับ 8 housekeeping gene, 6 positive control และ 8 negative control คัดออกมาเป็น Risk of recurrent score (ROR score) สามารถส่งตรวจกับห้องปฏิบัติการท้องถิ่น (local laboratory) ที่ใช้เครื่องที่ออกแบบเพื่อนับจำนวนและวิเคราะห์ข้อมูล (nCounter) ได้^[33]

Prosigna® assay เริ่มจากการสกัด RNA จาก FFPE ของชิ้นเนื้อที่ผ่านการตรวจสอบแล้วว่าเป็นบริเวณที่มีเซลล์มะเร็งจริง เพื่อให้ได้ RNA จำนวนพอเพียงพอหลังจากสกัด RNA ออกมาแล้วนำไป hybridization กับ fluorescence probe ที่เลือกจับกับ PAM 50 genes และ 8 housekeeping genes พร้อมๆกัน หลังจากล้าง probe ที่เกินออกแล้ว จะถูกนำไปเข้าเครื่อง nCounter เพื่อเพิ่มจำนวนด้วยวิธี RT-qPCR ก่อนนำไปวัด และคำนวณออกมาเป็น ROR score มีค่าตั้งแต่ 0-100 ใช้แบ่งกลุ่มผู้ป่วย เป็นกลุ่มความเสี่ยงต่ำ ความเสี่ยงปานกลาง และความเสี่ยงสูง เพื่อประเมินความเสี่ยงการแพร่กระจาย และบอกชนิดย่อยของมะเร็งเต้านม ตามตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ตารางแสดงการแปลผล Prosigna® ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นตามกลุ่มตามจำนวน LN

LN status	ROR score	ความเสี่ยงการแพร่กระจาย	ชนิดย่อย
LN(-)	0 - 40	ต่ำ	Luminal A
	41-60	ปานกลาง	Luminal B
	61-100	สูง	HER2- enriched
LN(+) 1-3 node	0 - 40	ต่ำ	Basal- like
	41-100	สูง	

คำย่อ: LN = lymph node, HER2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

3.2. clinical validation study

หลังจากที่มีการพัฒนา Prosigna® ก็มีหลายการศึกษาที่เกี่ยวกับความสามารถในการพยากรณ์โรคของ ROR score การใช้ประเมินความเสี่ยงการแพร่กระจายที่ 10 ปี พบว่ามีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทั้งในกลุ่ม LN(-) และ LN(+)-1-3 node^[34,35] ถึงแม้ว่า multigene analysis ที่มีก่อนหน้านี้จะได้รับการศึกษามากกว่า แต่ยังคงอาศัยการส่งตรวจที่ห้องปฏิบัติการส่วนกลางและมีราคาค่อนข้างสูง ไม่สามารถรองรับได้ในทุกระบบสาธารณสุข ในขณะที่ IHC4® ที่ใช้ข้อมูลทาง immunohistochemistry และ Prosigna® สามารถทำได้ในห้องปฏิบัติการท้องถิ่นที่มีมาตรฐาน ร่วมกับมีการควบคุมคุณภาพที่ดี โดยให้ข้อมูลด้านการพยากรณ์โรคได้พอๆกันแต่ราคาถูกกว่า

Dowsett และคณะ^[35] จึงได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบ Prosigna® กับ Oncotype Dx® และ IHC4® ในการบอกความเสี่ยงการแพร่กระจายโดยใช้ฐานข้อมูลขนาดใหญ่จาก ATAC study ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นที่มี ER(+) จำนวน 1,007 คน พบว่า ROR score สามารถบอกพยากรณ์โรคได้ดีกว่า โดยมี concordance score ของ ROR, RS และ IHC เป็น 0.78, 0.76 และ 0.73 ตามลำดับ นอกจากนี้การใช้ ROR score ยังทำให้ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มความเสี่ยงปานกลางจำนวนน้อยกว่าการใช้ RS อีกด้วย จำนวน 180 และ 243 รายตามลำดับ

การศึกษาของ Gnant และคณะ^[36] ในผู้ป่วยกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นวัยหมดประจำเดือนที่มี ER(+) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ tamoxifen 2 ปี ต่อด้วย anastrozole 3 ปี กับ กลุ่มที่ได้ tamoxifen 5 ปี พบว่าในกลุ่มที่ ROR score ความเสี่ยงต่ำจะมี 10-year DRFS 96% ในขณะที่กลุ่มความเสี่ยงสูงจะมี 10-year DRFS 80% เมื่อพิจารณาาร่วมกับการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าสามารถเพิ่ม clinical validity ในการบอกความเสี่ยงการแพร่กระจายที่ 10 ปีของกลุ่มผู้ป่วยวัยหลังหมดประจำเดือนได้ นอกจากนี้ยังพบว่าชนิดย่อยของมะเร็งยังให้ข้อมูลด้านการพยากรณ์โรคเพิ่มเติมจากข้อมูลทางคลินิก โดยในกลุ่ม luminal A จะมีการพยากรณ์โรค

ดีกว่า luminal B และพบว่า ROR score ในกลุ่ม luminal A น้อยกว่า luminal B อย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.001$) สำหรับการใช้ในกลุ่มวัยก่อนหมดประจำเดือนพบว่าฮอร์โมนยังมีการเปลี่ยนแปลงมาก ทำให้ความน่าเชื่อถือของเครื่องมือมีน้อยกว่ากลุ่มวัยหลังหมดประจำเดือน และยังพบว่าการใช้ ROR score ช่วยทำให้ผู้ป่วยมีความกังวลน้อยลงอีกด้วย

สรุปได้ว่า ROR score นอกจากจะสามารถใช้บอกการพยากรณ์โรค หรือความเสี่ยงการแพร่กระจายได้แล้ว ยังสามารถระบุชนิดย่อยได้อีกด้วย ถึงแม้ว่าจะพัฒนามาทีหลัง และยังไม่มีการศึกษาด้านประโยชน์ที่ได้รับจากการรับยาเคมีบำบัดโดยตรง แต่เป็นเครื่องมือที่ราคาไม่แพงสามารถทำได้ในห้องปฏิบัติการท้องถิ่น ทำให้มีโอกาสมามากศึกษาวิจัยในกลุ่มผู้ป่วยที่จำเพาะกับแต่ละระบบสาธารณสุขได้ในอนาคต

4. EndoPredict®

4.1. เทคโนโลยีที่ใช้วิเคราะห์และการพัฒนาเครื่องมือ

ถูกพัฒนาโดย Myriad Laboratory center ออกแบบขึ้นเพื่อประเมินความเสี่ยงการแพร่กระจายที่ 10 ปี จากกลุ่มผู้ป่วยวัยก่อนและหลังหมดประจำเดือนที่เป็นมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น และมีลักษณะสำคัญทางคลินิกดังนี้ LN (-) , LN(+) 1-3 node ,ER(+), HER2(-)

ตรวจวัดการแสดงออกของ 12 ยีน ทำได้ที่ห้องปฏิบัติการท้องถิ่น โดยใช้เครื่อง VERSANT® kPCR Amplification Detection Module หรือ ส่งตัวอย่างมาที่ห้องปฏิบัติการกลางประเทศเยอรมนี สำหรับยีนที่ตรวจวัดประกอบด้วย 8 ยีนหลัก ซึ่งเกี่ยวกับการเพิ่มจำนวนของเซลล์ 3 ยีน, ตัวรับฮอร์โมน (hormone receptor) 5 ยีน, ยีนอ้างอิง 3 ยีน และ ยีนควบคุม 1 ยีน

กระบวนการวิเคราะห์ใช้ตัวอย่าง FFPE นำมาทำ RT-qPCR เพื่อเพิ่มจำนวน mRNA จนได้ข้อมูลดิบออกมา หลังจากนั้นส่งเข้าโปรแกรมเฉพาะ (EndoPredict® Report Generator) เพื่อตรวจสอบคุณภาพและความถูกต้อง รายงานออกมาเป็นค่า EndoPredict® score (EP

score) และ EndoPredict® clinical score (EPclin score)^[37]

EP score อาจใช้กับตัวอย่างที่ได้มาจากการทำ biopsy^[38] โดยที่ยังไม่รู้จำนวนต่อมน้ำเหลืองและขนาดของก้อนมะเร็งทั้งหมด ค่าที่คำนวณได้เป็น 0 – 15 จะใช้แบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็น ความเสี่ยงสูง และ ความเสี่ยงต่ำ ตาม

ตารางที่ 5 ในขณะที่ EPclin score ใช้เมื่อทราบข้อมูลเรื่องขนาดของก้อนมะเร็งและจำนวนLNแล้ว ซึ่งจะถูกนำมาคำนวณร่วมกัน โดยมี cut off point ที่ 3.3 สามารถบอกทั้ง กลุ่มความเสี่ยง และ ความเสี่ยงการแพร่กระจายที่ 10 ปี ตาม **ตารางที่ 6**

ตารางที่ 5 แสดงการแปลผล EP risk score ที่ได้จากการตรวจการแสดงออกของยีนอย่างเดียว

EP risk score	ความเสี่ยงการแพร่กระจายที่ 10 ปี
0.0 – 4.9	ต่ำ
5.0 – 15.0	สูง

ตารางที่ 6 แสดงการแปลผล EPclin risk score ที่ได้จากการคำนวณข้อมูลทางคลินิกร่วมกับการตรวจการแสดงออกของยีน

EPclin risk score	ความเสี่ยงการแพร่กระจายที่ 10 ปี และที่ 5-15 ปี	ประโยชน์ที่ได้จากการรับยาเคมีบำบัด
1.0 – 3.3	ต่ำ	น้อย
3.4 – 6.0	สูง	มาก
< 1.0, > 6.0	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล

4.2.clinical validation study

จากการศึกษาของ Filipits และคณะ^[39] เป็นการศึกษาแบบ cohort โดยใช้ Endopredict® พบว่าสามารถบอก ความเสี่ยงการแพร่กระจายได้ โดยศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยจาก Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG)-6 จำนวน 378 คน และ ABCSG-8 จำนวน 1,324 คน ผู้ที่เข้าร่วมการศึกษานี้ ทั้งกลุ่มความเสี่ยงต่ำ และความเสี่ยงสูงจะได้รับยาต้านฮอร์โมนรวม 5 ปี (อาจได้ยาต้านฮอร์โมนต่างชนิดกัน) ติดตามจนครบ 10 ปี พบว่ากลุ่มความเสี่ยงต่ำ มีความเสี่ยงการแพร่กระจายที่ 10 ปี น้อยกว่ากลุ่มความเสี่ยงสูงทั้งใน

ABCSG- 6 อยู่ที่ 4% (1%–8%) และ 28% (20%–36%) ตามลำดับ (P<0.001) และ ABCSG-8 อยู่ที่ 4% (2%–5%) และ 22% (15%–29%) ตามลำดับ (P < 0.001) นอกจากนี้ Filipits และคณะ^[40] ยังศึกษาความสามารถในการบอก ความเสี่ยงการแพร่กระจายในระยะยาวโดยติดตามผู้ป่วยกลุ่มเดิมเป็นระยะเวลา 15 ปี พบว่า EPclin score กลุ่มความเสี่ยงต่ำ เมื่อเทียบกับกลุ่มความเสี่ยงสูงแล้ว มี 10-year distant recurrent free rate (DRFR) ที่มากกว่า ทั้งกลุ่ม LN(-) 95.5% และ 87.0% ตามลำดับ และ LN(+)/1-3 node 95.6% และ 80.9% ตามลำดับ และ ผลเป็นไปในทางเดียวกันเมื่อติดตามไปจนครบ 15 ปี HR 4.52 (2.65–7.72) (P < 0.001)

การศึกษาของ Dubsky และคณะ^[41] ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยวัยหลังหมดประจำเดือน 1,702 คนที่มี ER(+) HER2(-) พบว่าในกลุ่มความเสี่ยงทางคลินิกสูงและปานกลาง เมื่อใช้ EPclin score มาช่วยร่วมประเมิน อาจสามารถลดผู้ป่วยที่ได้รับประโยชน์น้อยจากการรับยาเคมีบำบัดได้ ต่อมา Sestak และคณะ^[42] ศึกษาแบบ comparative non-randomized analysis จากผู้ป่วย 3,746 คน ได้รับการตีพิมพ์ปี 2019 ศึกษาผู้ป่วย 2,630 คนจาก ABCSG-6,8 และ TransATAC ได้รับยาต้านฮอโมนอย่างเดียวก่อนที่เหลือ 1,116 คนจาก Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM) ได้รับยาต้านฮอโมนร่วมกับยาเคมีบำบัดจากการติดตามไปเป็นเวลา 10 ปี ดูความสัมพันธ์ของ EPclin และ อัตราการแพร่กระจายพบว่ากลุ่มความเสี่ยงต่ำไม่ได้ประโยชน์เพิ่มจากการรับยาเคมีบำบัด แต่กลุ่มความเสี่ยงสูงได้รับประโยชน์จากการรับยาเคมีบำบัดมากกว่า

สรุปได้ว่า EPclin score ถึงแม้ว่าจะศึกษาจากยีนจำนวนน้อยกว่าเครื่องมือตรวจอื่นๆ แต่สามารถทำได้ในห้องปฏิบัติการท้องถิ่น และมีการศึกษาในแหล่งข้อมูลขนาดใหญ่ที่สนับสนุนความสามารถในการพยากรณ์โรครวมถึงประโยชน์ที่ได้จากการรับยาเคมีบำบัดทั้งกลุ่ม LN(-) และ LN(+) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่ติดตามผล

ระยะยาวอีกด้วย แต่อย่างไรก็ตามการศึกษายังคงเป็นเพียงแค่การศึกษาแบบ prospective เท่านั้น

สรุปการเปรียบเทียบการตรวจ gene expression profiling โดยวิธีต่างๆ ตามตารางที่ 7

สรุป

การรักษามะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นนอกจากการรักษาเฉพาะที่แล้ว ยังต้องพิจารณาถึงการรักษาแบบทั้งร่างกายที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละคน สำหรับกลุ่มที่มี ER(+) HER2(-) นอกจากการได้ยาต้านฮอโมนแล้ว ยังต้องพิจารณาเรื่องการให้ยาเคมีบำบัดทั้งผลประโยชน์ที่ได้ และผลข้างเคียงจากยา แต่เดิมนิยมใช้ ดัชนีบ่งชี้พยากรณ์โรคจากข้อมูลทางคลินิกและพยาธิวิทยาในการประเมิน ปัจจุบันเริ่มมีการใช้ multigene assay มาช่วยในการตัดสินใจของแพทย์ผู้รักษามากขึ้น นอกจากนี้ยังสามารถใช้สื่อสารกับผู้ป่วยเพื่อร่วมตัดสินใจวางแผนการรักษาได้ดีขึ้นอีกด้วย การวิเคราะห์ของเครื่องมือแต่ละตัวนั้นใช้จำนวนและชนิดของยีน รวมถึงกระบวนการตรวจที่แตกต่างกัน การเลือกใช้จำเป็นต้องเข้าใจที่มาของการตรวจ รวมถึง clinical validity ที่สำคัญ เพื่อให้เราสามารถเลือกใช้ที่เหมาะสมกับผู้ป่วย และสามารถแปลผลได้อย่างถูกต้อง

ตารางที่ 7 เปรียบเทียบการตรวจ gene expression profiling โดยวิธีต่างๆ

ลักษณะ	Oncotype Dx®	MammaPrint®	Prosigna® (PAM50)	EndoPredict®
บริษัท	Genomic Health	Agendia	NanoString Technologies	Myriad Genetics
วิธีการตรวจ	qT-PCR	Microarray	เครื่องวัดจำนวน mRNA (nCounter)	qRT-PCR
จำนวนยีนที่ตรวจ (ยีนที่เกี่ยวข้องมะเร็ง/ ยีนควบคุม)	21 ยีน (16 ยีน/5 ยีน)	70 ยีน	50 ยีน (50 ยีน/8 ยีน)	12 ยีน (8 ยีน/4 ยีน)
ตัวอย่างเนื้อเยื่อ	FFPE	Fresh frozen, FFPE	FFPE	FFPE
ผลการตรวจ	Recurrent score (RS)	MammaPrint® Index	ROR score	EP risk score EPclin risk score
กลุ่มความเสี่ยง	ต่ำ, ปานกลาง, สูง	ต่ำ, สูง	ต่ำ, ปานกลาง, สูง	ต่ำ, สูง

ลักษณะ	Oncotype Dx®	MammaPrint®	Prosigna® (PAM50)	EndoPredict®
ข้อมูลในการพยากรณ์โรคและพิจารณาการรักษา	- ความเสี่ยงการแพร่กระจายที่ 9 ปี - ประโยชน์จากการได้ยาเคมีบำบัด	- ความเสี่ยงการการแพร่กระจายที่ 10 ปี - 5-year DMFS ของกลุ่มที่ได้ยาต้านฮอริโมนอย่างเดี่ยวและกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดรวมด้วย	- ความเสี่ยงการการแพร่กระจายที่ 10 ปี - ชนิดย่อยของมะเร็ง	- ความเสี่ยงการการแพร่กระจายที่ 10 ปี และที่ 15 ปี - ประโยชน์จากการได้ยาเคมีบำบัดที่ 10 ปี
ปีที่ได้รับการ validated	2004	2002	2009	2011
กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการ validate	N = 668 cases LN(-) ER(+) ได้ยาต้านฮอริโมน	N = 97 cases LN(-) ขนาดก้อน < 5 ซม อายุ < 55 ปี	N = 189 cases LN(-), LN(+) ทุกชนิดย่อย วัยหลังหมดประจำเดือน	N = 964 cases LN(-), LN(+) HER2(-), อายุ > 55 ปี ได้ยาต้านฮอริโมน วัยหลังหมดประจำเดือน
ผู้ป่วยที่เหมาะสมในการส่งตรวจ	มะเร็งเต้านมชนิดลุกลาม ขนาดก้อน < 5 ซม. LN(-), LN(+) 1-3 node ER(+), HER2(-)	มะเร็งเต้านมชนิดลุกลาม ขนาดก้อน < 5 ซม. LN(-), LN(+) 1-3 node อายุ < 55 ปี	มะเร็งเต้านมชนิดลุกลาม ขนาดก้อน < 5 ซม. LN(-), LN(+) 1-3 node ER(+) วัยหลังหมดประจำเดือน	มะเร็งเต้านมชนิดลุกลาม ขนาดก้อน < 5 ซม. LN(-), LN(+) 1-3 node ER(+), HER2(-) วัยหลังหมดประจำเดือน
สถานที่ส่งตรวจ	ห้องปฏิบัติการกลาง (ประเทศสหรัฐอเมริกา)	ห้องปฏิบัติการกลาง (ประเทศเนเธอร์แลนด์)	ห้องปฏิบัติการกลาง (ประเทศอังกฤษ) ห้องปฏิบัติการท้องถิ่น (รพ.จุฬาฯ, รพ.ศิริราช)	ห้องปฏิบัติการกลาง (ประเทศเยอรมนี) ห้องปฏิบัติการท้องถิ่น (ออสเตรีย, สเปน, ฝรั่งเศส, อิตาลี, อิสราเอล, กรีซ, เลบานอน, สวิตเซอร์แลนด์)
ตรวจที่ประเทศไทย	ไม่ได้	ไม่ได้	ได้	ไม่ได้
ระยะเวลาดำเนินการ	14 วันทำการ (ขนส่ง 3 วันทำการ)	14 วันทำการ (ขนส่ง 2 วันทำการ)	5 วันทำการ	7 วันทำการ
ราคา*	190,000 บาท/ ตัวอย่าง	154,000 บาท/ ตัวอย่าง	72,000 บาท / ตัวอย่าง	ไม่มีข้อมูล
สถาบันในประเทศไทยที่ส่งตรวจ	รพ.จุฬาลงกรณ์, รพ.ศิริราช, รพ.พระมงกุฎเกล้า, รพ.รามธิบดี, รพ.บำรุงราษฎร์, รพ.กรุงเทพ	รพ.บำรุงราษฎร์, รพ.กรุงเทพ	รพ.จุฬาลงกรณ์, รพ.ศิริราช, รพ.บำรุงราษฎร์, รพ.กรุงเทพ	ไม่มีข้อมูล

*หมายเหตุ ข้อมูลราคา ณ วันที่ 1 เมษายน 2563 เทียบกับราคาเคมีบำบัดสำหรับรักษาเสริมในโรคมะเร็งเต้านมของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ คิดเป็นประมาณ 5,000 – 20,000 บาท/คอร์ส/คน

คำย่อ: LN = lymph node, ER = estrogen receptor, HER2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor-2, ROR = Risk of Recurrent score, FFPE = Formalin Fixed Paraffin Embedded, qT-PCR = quantitative PCR

เอกสารอ้างอิง

1. National Cancer Institute. Hospital-based cancer registry. Bangkok: Porsup Printing; 2018.
2. American Cancer Society. Chemotherapy for breast cancer [Internet]. 2019 [cited 2019 Nov 15]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/chemotherapy-for-breast-cancer.html#references>.
3. Balic M, Thomssen C, Würtle R, Gnant M, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2019: A brief summary of the consensus discussion on the optimal primary breast cancer treatment. *Breast Care* 2019;14: 1-8.
4. Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen/Vienna 2017: A brief summary of the consensus discussion about escalation and de-escalation of primary breast cancer treatment. *Breast Care (Basel)* 2017;12:102-7.
5. Goetz MP, Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, Aft R, Allison KH, et al. NCCN Guidelines insights: Breast cancer, Version 3.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17:118-26.
6. Henry NL, Somerfield MR, Abramson VG, Ismaila N, Allison KH, Anders CK, et al. Role of patient and disease factors in adjuvant systemic therapy decision making for early-stage, operable breast cancer: update of the ASCO endorsement of the Cancer Care Ontario Guideline. *J Clin Oncol* 2019;37:1965-77.
7. Harnan S, Tappenden P, Cooper K, Stevens J, Bessey A, Rafia R, et al. Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer: a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2019;23: 1-328.
8. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30:1674.
9. Shalon D, Smith SJ, Brown PO. A DNA microarray system for analyzing complex DNA samples using two-color fluorescent probe hybridization. *Genome Res* 1996; 6:639-45.
10. Schena M, Shalon D, Davis RW, Brown PO. Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. *Science* 1995;270:467-70.
11. Huggett J, Dheda K, Bustin S, Zumla A. Real-time RT-PCR normalisation; strategies and considerations. *Genes Immun* 2005; 6:279.
12. Bustin S, Benes V, Nolan T, Pfaffl M. Quantitative real-time RT-PCR—a perspective. *J Mol Endocrinol* 2005;34:597-601.
13. Nolan T, Hands RE, Bustin SA. Quantification of mRNA using real-time RT-PCR. *Nat Protoc* 2006;1:1559.
14. Genomic Health. Oncotype DX [Internet]. 2019 [cited 2019 Oct 10]. Available from: <https://www.oncotypeiq.com/en-US/breast-cancer/healthcare-professionals/>

oncotype-dx-breast-recurrence-score/about-the-test.

15. Mamounas EP, Tang G, Fisher B, Paik S, Shak S, Costantino JP, et al. Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *J Clin Oncol* 2010;28:1677-83.
16. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:2817-26.
17. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:3726-34.
18. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379:111-21.
19. Nitz U, Gluz O, Christgen M, Kates RE, Clemens M, Malter W, et al. Reducing chemotherapy use in clinically high-risk, genomically low-risk pN0 and pN1 early breast cancer patients: five-year data from the prospective, randomised phase 3 West German Study Group (WSG) PlanB trial. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165: 573-83.
20. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, Forbes J, Mallon EA, Salter J, et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. *J Clin Oncol* 2010;28:1829-34.
21. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh IT, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11:55-65.
22. Petkov VI, Miller DP, Howlader N, Gliner N, Howe W, Schussler N, et al. Breast-cancer-specific mortality in patients treated based on the 21-gene assay: a SEER population-based study. *NPJ Breast Cancer* 2016;2:16017.
23. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Prospective validation of a 21-Gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:2005-14.
24. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Albain KS, Saphner TJ, Badve SS, et al. Clinical Outcomes in Early Breast Cancer With a High 21-Gene Recurrence Score of 26 to 100 Assigned to Adjuvant Chemotherapy Plus Endocrine Therapy: A Secondary Analysis of the TAILORx Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019.

25. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AAM, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415:530-6.
26. Agendia. MammaPrint [Internet]. 2019 [cited 2019 Oct 11]. Available from: <https://www.agendia.com/our-tests/mammaprint>.
27. Tibshirani R, Hastie T, Narasimhan B, Chu G. Diagnosis of multiple cancer types by shrunken centroids of gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99: 6567-72.
28. Buyse M, Loi S, van't Veer L, Viale G, Delorenzi M, Glas AM, et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1183-92.
29. Bueno-de-Mesquita JM, van Harten WH, Retel VP, van 't Veer LJ, van Dam FSAM, Karsenberg K, et al. Use of 70-gene signature to predict prognosis of patients with node-negative breast cancer: a prospective community-based feasibility study (RASTER). *Lancet Oncol* 2007;8: 1079-87.
30. Van De Vijver MJ, He YD, Van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1999-2009.
31. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375:717-29.
32. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, Leung S, Voduc D, Vickery T, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009;27: 1160-7.
33. Nanostring. Prosigna [Internet]. 2018 [cited 2019 Oct 11]. Available from: <https://www.nanostring.com/diagnostics/prosigna-uk>.
34. Filipits M, Nielsen TO, Rudas M, Greil R, Stöger H, Jakesz R, et al. The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20:1298-305.
35. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, Sidhu K, Dunbier AK, Cowens JW, et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2013;31: 2783-90.
36. Gnant M, Filipits M, Greil R, Stoeger H, Rudas M, Bago-Horvath Z, et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol* 2014;25:339-45.
37. Myriad Genetic Laboratories. EndoPredict [Internet]. 2019 [cited 2019 Oct 11]. Available from: <https://endopredict.com>.

38. Muller BM, Brase JC, Haufe F, Weber KE, Budzies J, Petry C, et al. Comparison of the RNA-based EndoPredict multigene test between core biopsies and corresponding surgical breast cancer sections. *J Clin Pathol* 2012;65:660-2.
39. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsky P, Fitzal F, Singer CF, et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res* 2011;17:6012-20.
40. Filipits M, Dubsky P, Rudas M, Greil R, Balic M, Bago-Horvath Z, et al. Prediction of distant recurrence using EndoPredict among women with ER(+), HER2(-) Node-positive and Node-negative breast cancer treated with endocrine therapy only. *Clin Cancer Res* 2019;25:3865-72.
41. Dubsky P, Filipits M, Jakesz R, Rudas M, Singer CF, Greil R, et al. EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer. *Ann Oncol* 2013;24:640-7.
42. Sestak I, Martin M, Dubsky P, Kronenwett R, Rojo F, Cuzick J, et al. Prediction of chemotherapy benefit by EndoPredict in patients with breast cancer who received adjuvant endocrine therapy plus chemotherapy or endocrine therapy alone. *Breast Cancer Res Treat* 2019;176:377-86.
43. Mlakar V, Glavac D. DNA microarrays and their use in dermatology. *Acta Dermatoven APA* 2007;16:7.

การรักษาบรรเทาอาการผู้ป่วยมะเร็งชนิด indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma ระยะที่ 3-4 ด้วยรังสีรักษา 2 เกรย์ จำนวน 2 ครั้ง

Palliative radiation 2Gy x 2Fx in indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma stage 3-4

ทัศนพงศ์ รวยยาว

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ฝ่ายรังสีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

1873 ถ.พระราม 4 แขวงปทุมวัน เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330

อีเมล: t_a_s_s_a@hotmail.com

Tassapong Raiyawa

Division of Radiation Oncology, Department of Radiology, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society

Email: t_a_s_s_a@hotmail.com

Submitted: Apr 3, 2020

Revised: May 7, 2020

Accepted: May 14, 2020

บทคัดย่อ

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองบีเซลล์ที่ไม่ใช่ฮอดจกินชนิดที่โตช้าๆ ตอบสนองดีต่อการรักษาทั้งรังสีรักษาและเคมีบำบัด แต่ข้อเสียคือพบการกำเริบได้บ่อย โดยเฉพาะอย่างยิ่งมะเร็งในระยะที่ 3-4 ส่งผลให้อัตราการรอดชีวิตจากโรคที่ 10-15 ปีค่อนข้างต่ำ กรณีที่ร่อยโรคมากแต่ไม่สามารถรักษาด้วยเคมีบำบัดได้ เนื่องจากสาเหตุต่างๆ การรักษาบรรเทาอาการด้วยปริมาณรังสี 2 เกรย์ จำนวน 2 ครั้ง ได้ผลการรักษาที่ดี คือ มีการตอบสนองที่สมบูรณ์ (complete response) 61% และมีการตอบสนองบางส่วน (partial response) 27% โดยมีผลข้างเคียงน้อย ไม่จำเป็นต้องใช้เทคนิคฉายรังสีที่ซับซ้อนเนื่องจากปริมาณรังสีต่ำ สะดวกสำหรับผู้ป่วยและผู้ปฏิบัติงานในสถาบันที่มีทรัพยากรจำกัด นอกจากนี้ยังสามารถยืดระยะเวลาควบคุมโรคเฉพาะที่ได้นานประมาณ 2 ปี

คำสำคัญ: มะเร็งต่อมน้ำเหลือง, 2 เกรย์ จำนวน 2 ครั้ง

Abstract

Indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma is highly responsive to chemotherapy and radiotherapy. However, many patients experience multiple relapse, especially in stage III-IV. Therefore, 10-year and 15-year overall survival are very low. In case of high tumor burden but not suitable for chemotherapy, palliative low-dose radiotherapy using 2 Gray for 2 fractions produces promising results (complete response 61% and partial response 27%). Side effects of radiotherapy are sparse. Sophisticated radiotherapy techniques are unnecessary due to low-dose radiation. This radiotherapy schedule is convenient for patients and technicians, especially in the limited-resource institutions. Furthermore, the schedule prolongs time to local progression for about 2 years.

Keywords: lymphoma, 2 Gray for 2 fractions

J Thai Assoc Radiat Oncol 2020; 26(2): O19-O27

บทนำ

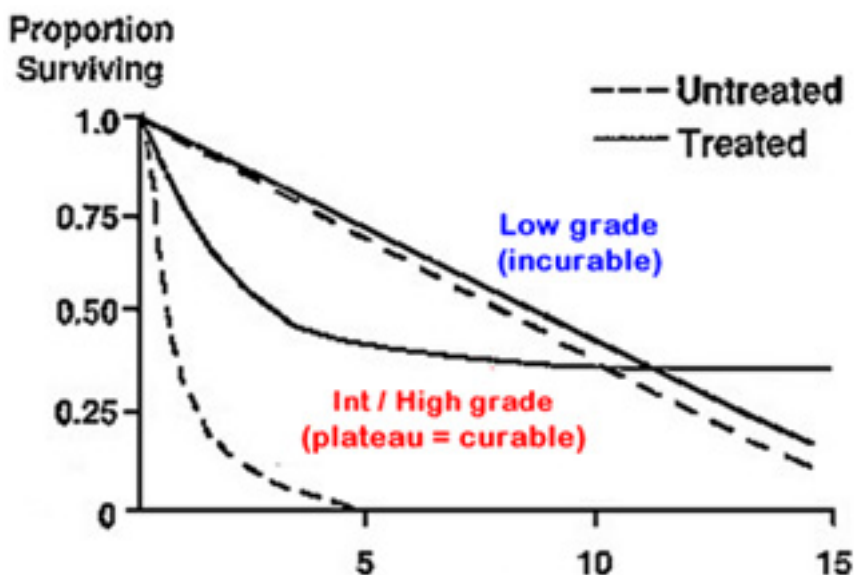
Non-Hodgkin lymphoma (NHL) แบ่งเป็นหลาย subtypes ประกอบไปด้วย B-cell และ T-cell ดังการแบ่งประเภทของ REAL (1994) และ WHO (2001, 2008, 2016)^[1] ซึ่งการรักษาโรคขึ้นกับพยาธิวิทยาของแต่ละรายการรักษาประกอบไปด้วยเคมีบำบัด ยารักษาแบบมุ่งเป้า (targeted therapy) และการฉายรังสี ในปี ค.ศ.1995 Longo DL ได้เสนอให้แบ่ง subtypes เป็นกลุ่มตามลักษณะการดำเนินโรค โดยประกอบไปด้วย indolent มีอัตราการรอดชีวิตเป็นหลัก aggressive มีอัตราการรอดชีวิตเป็นหลักเดือน และ very aggressive มีอัตราการรอดชีวิตเป็นหลักสัปดาห์^[2] ถึงแม้ว่าจะผ่านมา 25 ปีแล้ว การแบ่ง subtypes ดังกล่าวก็ยังเป็นที่นิยมใช้ในการรักษาโรค Indolent B-cell NHL เป็นมะเร็งชนิดที่โตช้าๆ ตอบสนองดีต่อการรักษาทั้งรังสีรักษาและเคมีบำบัด แต่ข้อเสียคือพบเกิดการกำเริบได้บ่อย ส่งผลให้อัตราการรอดชีวิตจากโรคที่ 10-15 ปีก่อนข้างต่ำในยุคนก่อน Rituximab

ดังภาพที่ 1^[3] แต่มีอัตราการรอดชีวิตจากโรคที่ 5-10 ปีสูงขึ้นในยุค Rituximab ดังภาพที่ 2^[4] จากภาพพบว่าในผู้ป่วย follicular lymphoma (ทุกระยะ) จะมีผู้ป่วยบางส่วนหายขาดได้จากการรักษา กราฟมีลักษณะ plateau เช่นเดียวกับ diffuse large B-cell lymphoma (ทุกระยะ) ในขณะที่ marginal zone lymphoma (ระยะที่ 3-4) จะไม่มีลักษณะ plateau แต่อย่างไรก็ตาม ถ้ามาน วิจัยนี้ติดตามผลการรักษาต่อไปอาจพบผู้ป่วยบางส่วนในระยะที่ 3-4 หายขาดได้ เนื่องจากการรักษาที่ดีขึ้น ทั้งสูตรเคมีบำบัด ยารักษาแบบมุ่งเป้า และการฉายรังสี

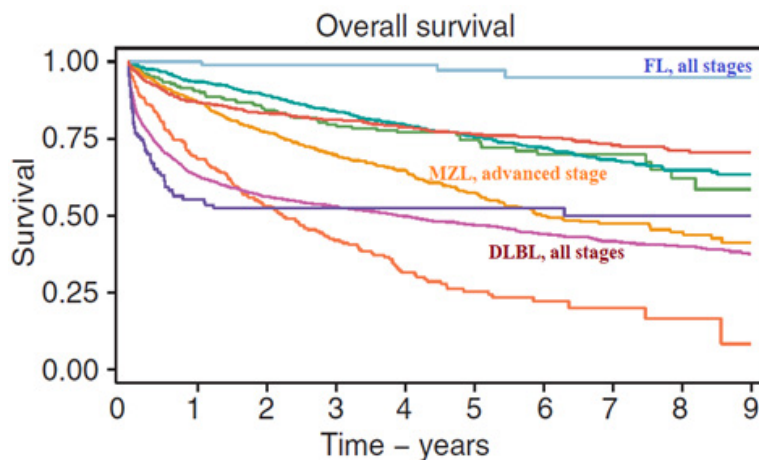
NCCN guidelines version 1.2020 แนะนำให้ฉายรังสีเพื่อบรรเทาอาการในผู้ป่วย indolent B-cell NHL ระยะที่ 3-4 ด้วยปริมาณรังสี 2 เกรย์ จำนวน 2 ครั้ง หรือ 4 เกรย์ จำนวน 1 ครั้ง หรืออาจพิจารณาให้ปริมาณรังสีสูงถึง 30 เกรย์ได้ในบางกรณี ซึ่งการใช้ปริมาณรังสีต่ำนั้นได้ผลการรักษาดี มีผลข้างเคียงน้อย ไม่จำเป็นต้องใช้เทคนิคฉายรังสีที่ซับซ้อน และสะดวกสำหรับผู้ป่วยและ

ผู้ปฏิบัติงานในสถาบันที่มีทรัพยากรจำกัด แต่เนื่องจากมีผู้ป่วยกลุ่มนี้จำนวนน้อย แพทย์รังสีรักษาจึงไม่คุ้นเคยและ

ไม่แน่ใจในประสิทธิภาพของการรักษาด้วยปริมาณรังสีต่ำ จึงเป็นวัตถุประสงค์ของการเขียนบทฟื้นฟูวิชาการนี้



ภาพที่ 1 อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย NHL เมื่อได้รับการรักษา ในยุคก่อน Rituximab^[3]



ภาพที่ 2 Rituximab era: อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย NHL เมื่อได้รับการรักษา^[4]

ตัวย่อ: FL = follicular lymphoma; MZL = marginal zone lymphoma; DLBL = diffuse large B-cell lymphoma

ชนิดของ Indolent B-cell NHL^[2]

ประกอบไปด้วย localized characteristics และ disseminated characteristics

Localized characteristics

1. Follicular lymphoma grade 1 – 3A (low-grade FL)
2. Marginal zone lymphoma
 - Mucosal-associated lymphoid (MALT) lymphoma
 - Nodal marginal zone lymphoma (NMZL)
3. Small lymphocytic lymphoma (SLL) stage I

Disseminated characteristics

1. Splenic marginal zone lymphoma
2. Small lymphocytic lymphoma stage II-IV, Chronic lymphocytic leukemia
3. Lymphoplasmacytic lymphoma

ในปีค.ศ. 2007-2009 Bunworasate U รายงานผู้ป่วยใหม่ NHL 939 ราย จาก 11 สถาบันในประเทศไทย พบผู้ป่วย indolent B-cell NHL ชนิด MALT lymphoma 7% และ low-grade FL 6%^[5]

แนวทางการรักษา Indolent B-cell NHL ระยะที่ 3-4

เนื่องจากพบการกำเริบได้บ่อย โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีปัจจัยต่างๆ ดังนี้ ต่อม้าน้ำเหลืองโตกว่า 6 เซนติเมตร มีรอยโรคในไขกระดูก อายุเกิน 60 ปี beta2-micro globulin สูงกว่าปกติ และฮีโมโกลบินต่ำกว่า 12 g/dl^[6] ส่งผลให้อัตราการรอดชีวิตค่อนข้างต่ำ ดังนั้นการเฝ้าติดตามอาการโดยยังไม่เริ่มการรักษาจะทำให้ผู้ป่วยไม่ได้รับผลข้างเคียงจากการรักษาโดยไม่จำเป็น

ในปี 2012 Solal-Céligny P^[7] ได้รายงานผลการวิจัยแบบ retrospective ในผู้ป่วยใหม่โรค low-grade FL จำนวน 349 คน โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ 80% เป็นผู้ป่วยระยะที่ 3-4 แต่มีรอยโรคไม่มากนัก ทำการศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วย 2 กลุ่ม คือ กลุ่มเฝ้าตรวจติดตามอาการ และกลุ่ม

ที่ได้รับการรักษาด้วยยา Rituximab พบว่า 4-year freedom from treatment failure rate ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (79% และ 69% ตามลำดับ, p=.103) ส่วนการเฝ้าตรวจติดตามอาการผู้ป่วยสามารถยืดระยะเวลาที่เริ่มให้การรักษาผู้ป่วยด้วยยาเคมีบำบัดได้ โดย median time คือ 55 เดือน ในปี 2014 Ardeshna KM^[8] ได้รายงานผลการวิจัยแบบ randomize ในผู้ป่วยใหม่โรค low-grade FL ระยะที่ 2-4 จำนวน 379 คนโดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ 80% เป็นผู้ป่วยระยะที่ 3-4 แต่มีรอยโรคไม่มากนัก ทำการศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วย 3 กลุ่ม คือ กลุ่มเฝ้าตรวจติดตามอาการ กลุ่ม induction Rituximab และกลุ่ม induction+maintenance Rituximab พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในด้านอัตราการรอดชีวิต แต่กลุ่มเฝ้าตรวจติดตามอาการมี time to start of new treatment ต่ำกว่าอีกสองกลุ่ม ส่วนการเฝ้าตรวจติดตามอาการผู้ป่วยสามารถยืดระยะเวลาที่เริ่มให้การรักษาผู้ป่วยด้วยยาเคมีบำบัดได้ โดย median time คือ 31.1 เดือน ดังนั้นในกรณีที่รอยโรคไม่มากนักตามหลักเกณฑ์ของ Groupe D'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF criteria)^[9] ดังภาพที่ 3 การเฝ้าตรวจติดตามอาการผู้ป่วยจึงเป็น ทางเลือกสำหรับผู้ป่วยระยะที่ 3-4 ที่ไม่มีอาการ แต่อาจมีข้อด้อยในด้านคุณภาพชีวิตและความวิตกกังวลของผู้ป่วย

กรณีที่รอยโรครุนแรง การเฝ้าตรวจติดตามอาการผู้ป่วยอาจไม่ใช่ทางเลือกที่เหมาะสม เพราะอาจไม่สามารถยืดระยะเวลาที่เริ่มให้การรักษาผู้ป่วยด้วยยาเคมีบำบัดได้นานเท่างานวิจัยที่ได้กล่าวไป และรอยโรคอาจก่อให้เกิดอาการต่างๆ สร้างความทุกข์ทรมานและลดคุณภาพชีวิตผู้ป่วยได้ ยาเคมีบำบัดที่นิยมใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ได้แก่

1. Rituximab, Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisolone (R-CVP)^[10]
2. Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisolone (R-CHOP)^[11]
3. Rituximab, Bendamustine (R-B)^[12]

Low tumor burden
- Nodal or extranodal tumor mass with a diameter less than 7 cm
- Involvement of fewer than three nodal sites with a diameter greater than 3 cm
- Absence of systemic symptoms
- No substantial splenic enlargement
- No serous effusion
- Absence of local risk of compression (epidural, ureteral, etc)
- No leukemia or blood cytopenia

ภาพที่ 3 Low tumor burden ตาม GELF criteria^[9]

กรณีที่มีรอยโรคมามาก แต่ไม่สามารถรักษาด้วยเคมีบำบัดได้ เนื่องจากสาเหตุต่างๆ เช่น โรคต่อยาเคมีบำบัดหลายสูตร (refractory), ผู้ป่วยสูงอายุ, ผู้ป่วยมีสภาพร่างกายไม่เหมาะกับการรักษาด้วยเคมีบำบัด, ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวที่อันตราย, ผู้ป่วยที่ปฏิเสธการรักษาด้วยเคมีบำบัด รวมถึงผู้ป่วยที่มีรอยโรคไม่มากนักตาม GELF criteria แต่ผู้ป่วยและแพทย์เห็นสมควรให้ได้รับการรักษาด้วยวิธีการที่มีผลข้างเคียงน้อย การฉายรังสีปริมาณต่ำเพียง 2 เกรย์ จำนวน 2 ครั้ง จะมีบทบาทในกรณีดังกล่าวเพื่อบรรเทาอาการ และยืดระยะเวลาการเติบโตของก้อนมะเร็งเฉพาะที่ (local progression) ได้ โดยมีผลข้างเคียงน้อย

ความเป็นมาของการรักษาด้วยปริมาณรังสี 2 เกรย์ จำนวน 2 ครั้ง

เม็ดเลือดขาวเป็นเซลล์ที่ตอบสนองต่อรังสีได้ไวที่สุดในร่างกาย ปริมาณรังสี 5 roentgen (ประมาณ 0.05 เกรย์ ในเนื้อเยื่อ) ก็สามารถสลายพันธะ DNA ของเซลล์เม็ดเลือดขาวได้ด้วยกระบวนการ apoptosis ในขณะที่ DNA ของเซลล์อื่นๆยังอยู่ในสภาพปกติ^[13] Sellins KS^[14] พบว่า thymocyte ในต่อมไทมัส มีอัตราส่วนการสลายพันธะ DNA เพิ่มขึ้น เมื่อได้รับการฉายรังสีปริมาณเพิ่มขึ้น จาก 100 rad เป็น 600 rad แต่อัตราส่วนการสลายพันธะ

DNA จะไม่เพิ่มขึ้นอีกเมื่อเพิ่มปริมาณรังสีจาก 600 rad เป็น 2,000 rad กลไกการเกิด apoptosis จากปริมาณรังสีต่ำอาศัย intrinsic pathway คือกระตุ้น p53 ซึ่งทำหน้าที่ยับยั้งมะเร็ง ยับยั้ง bcl-2 ที่ปกป้องเซลล์มะเร็ง FL และเพิ่ม mitochondrial membrane permeabilization นอกจากนั้นยังอาศัย extrinsic pathway คือมีการเพิ่มขึ้นของ immune-modulated genes และ cell membrane death receptors^[15]

งานวิจัยเกี่ยวกับการรักษามะเร็ง indolent B-cell NHL ระยะที่ 3-4 หรือ refractory / relapse ด้วยปริมาณรังสี 2 เกรย์ จำนวน 2 ครั้ง เพื่อบรรเทาอาการ และยืดระยะเวลาการเติบโตของก้อนมะเร็งเฉพาะที่ได้ถูกตีพิมพ์เป็นครั้งแรกในปี ค.ศ.1994 โดย Ganem G^[16] หลังจากนั้นก็มีงานวิจัยออกมารวมทั้งสิ้น 9 งานวิจัยใน indolent B-cell NHL^[17-24] ทำในผู้ป่วย 10-127 คน โดยมี overall response rate (ORR) 81-96% ผู้นิพนธ์ได้รวบรวมงานวิจัยและสรุปไว้ในตารางที่ 1 มีผู้ป่วยรวมทั้งสิ้น 441 คน จุดที่ได้รับการฉายรังสี 842 จุด พบ ORR 745 จุด (88%) จำแนกเป็น complete response (CR) 512 จุด (61%) และ partial response (PR) 233 จุด (27%) นอกจากนั้นการฉายรังสียังสามารถยืดระยะเวลาการเติบโตของก้อนมะเร็งเฉพาะที่ได้ประมาณ 2 ปี ซึ่งสามารถฉายรังสี

เพิ่มเติมในจุดดังกล่าวได้โดยมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับการฉายรังสีครั้งแรกและมีผลข้างเคียงน้อย ดังงานวิจัยของ Saleh K^[25] ในผู้ป่วย 33 คน ที่ได้รับการฉายรังสี 2 เกรย์ จำนวน 2 ครั้ง เป็นจำนวนมากกว่า 1 คอร์ส พบ ORR 96% (CR 84%, PR 12%) จากการฉายรังสีคอร์สแรก และ 88% (CR 73%, PR 15%) จากการฉาย

รังสีคอร์สที่สอง (p=.31) โดย 1-year local control ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (94% และ 91% ตามลำดับ, p=.39) ในปีค.ศ.2020 Imber BS^[26] ทำงานวิจัยในผู้ป่วย FL grade 3A 10 ราย พบ ORR 100% (CR 60%, PR 40%) ซึ่งใกล้เคียงกับงานวิจัยอื่นๆ ใน indolent B-cell NHL

ตารางที่ 1 การรักษามะเร็ง indolent B-cell NHL ระยะที่ 3-4 หรือ refractory / relapse ด้วยปริมาณรังสี 2 เกรย์ จำนวน 2 ครั้ง

Authors	Year	Patients	Sites	OR sites (%)	CR sites (%)	PR sites (%)	Median time to local progression
Ganem ^[16]	1994	27	27	24 (89%)	10 (37%)	14 (52%)	-
Sawyer ^[17]	1997	11	16	15 (94%)	6 (38%)	9 (56%)	-
Girinsky ^[18]	2001	48	135	109 (81%)	77 (57%)	32 (24%)	46 months
Johannson ^[19]	2002	22	31	27 (87%)	20 (65%)	7 (22%)	22 months
Haas ^[20]	2003	109	304	293 (96%)	203 (66%)	90 (30%)	25 months
Ng ^[21]	2006	10	14	13 (93%)	11 (79%)	2 (14%)	-
Luthy ^[22]	2008	33	43	41 (95%)	36 (84%)	5 (11%)	-
Chan ^[23]	2011	54	85	69 (81%)	42 (49%)	27 (32%)	24 months
Russo ^[24]	2013	127	187	154 (82%)	107 (57%)	47 (25%)	-
Total		441	842	745 (88%)	512 (61%)	233 (27%)	ประมาณ 2 ปี

ตัวย่อ: OR = overall response, CR = complete response, PR = partial response

เนื่องจาก ORR สูงจากการฉายรังสีปริมาณต่ำ และการฉายรังสีรักษา indolent B-cell NHL ระยะที่ 1-2 ในบางบริเวณ เช่น ตา และปอด ด้วยปริมาณรังสี 24-30 เกรย์ อาจเกิดผลข้างเคียง เช่น ตาแห้ง ต้อกระจก ปอดอักเสบได้ มีรายงานการฉายรังสีด้วยปริมาณรังสีต่ำ 3 งานวิจัยใน MALT lymphoma ที่ตา พบ CR 85-100% และ 2-year local progression-free survival 75-100%^[27-29] และ 1 งานวิจัยใน MALT lymphoma

ที่ปอด พบ CR 60% และ 5-year progression-free survival 87.5%^[30] อย่างไรก็ตามการรักษาโรคระยะที่ 1-2 นั้นหวังผลการรักษาหายขาด สมควรได้รับการฉายรังสีอย่างน้อย 24 เกรย์ จากงานวิจัย FORT trial ซึ่งเป็นงานวิจัยแบบ randomize พบว่าการฉายรังสี 24 เกรย์ มี progression-free survival ที่ดีกว่าการฉายรังสี 4 เกรย์ แต่ overall survival ไม่แตกต่างกัน^[31] การรักษาโรคระยะที่ 1-2 จะไม่ได้กล่าวละเอียดในบทความนี้

สรุป

เนื่องจากผู้ป่วย indolent B-cell NHL ระยะที่ 3-4 หรือ refractory / relapse มีปริมาณไม่มาก ดังนั้นจึงไม่สามารถทำงานวิจัยแบบ randomize ได้ แต่อย่างไรก็ตามงานวิจัยแบบ

retrospective ทั้ง 9 เรื่อง ก็ให้ผลคล้ายคลึงกัน เห็นสมควรให้การฉายรังสีด้วยปริมาณรังสี 2 เกรย์ จำนวน 2 ครั้ง เป็นทางเลือกสำหรับโรคนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Jiang M, Bennani NN, Feldman AL. Lymphoma classification update: B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Expert Rev Hematol*. 2017;10:405-415.
2. Longo DL. The REAL Classification of lymphoid neoplasms: one clinician's view. In: Rosenberg S, editors. *PPO Updates*. Philadelphia: Lippincott, 1995. P. 1-12.
3. Grogan TM, Miller TP, Fisher RI. A South west Oncology Group perspective on the Revised European-American Lymphoma classification. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1997;11:819-46.
4. Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D, et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. 2015;112:1575-84.
5. Bunworasate U, Siritanaratanakul N, Khuhapinant A, Lekhakula A, Rujirojindakul P, Sirijerachai C, et al. A Nationwide Prospective Multicenter Study of Clinical Features and Outcomes of Non-Hodgkin Lymphoma in Thailand: An Analysis of 939 Cases. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2011;118:2064.
6. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol*. 2009;27:4555-62.
7. Solal-Céligny P, Bellei M, Marcheselli L, Pesce EA, Pileri S, McLaughlin P, et al. Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: results of an F2-study database. *J Clin Oncol*. 2012;30:3848-53.
8. Ardeschna KM, Qian W, Smith P, Braganca N, Lowry L, Patrick P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:424-35.
9. Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haïoun C, Moreau P, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol*. 1997;1:1110-7.

10. Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood*. 2005;105:1417-23.
11. Federico M, Luminari S, Dondi A, Tucci A, Vitolo U, Rigacci L, et al. R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol*. 2013;31:1506-13.
12. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;381:1203-10.
13. Cohen JJ, Duke RC, Chervenak R, Sellins KS, Olson LK. DNA fragmentation in targets of CTL: An example of programmed cell death in the immune system. *Adv Exp Med Biol* 1985;184: 493–508.
14. Sellins KS, Cohen JJ. Gene induction by gamma-irradiation leads to DNA fragmentation in lymphocytes. *J Immunol*. 1987;139:3199-206.
15. Knoop L, Haas R, de Kemp S, Majoor D, Broeks A, Eldering E, et al. In vivo p53 response and immune reaction underlie highly effective low-dose radiotherapy in follicular lymphoma. *Blood*. 2007;110: 1116-22.
16. Ganem G, Lambin P, Socié G, Girinsky T, Bosq J, Pico JL, et al. Potential role for low dose limited-field radiation therapy (2 x 2 grays) in advanced low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *Hematol Oncol*. 1994;12:1-8.
17. Sawyer EJ, Timothy AR. Low dose palliative radiotherapy in low grade non-Hodgkin's lymphoma. *Radiother Oncol*. 1997;42:49-51.
18. Girinsky T, Guillot-Vals D, Koscielny S, Cosset JM, Ganem G, Carde P, et al. A high and sustained response rate in refractory or relapsing low-grade lymphoma masses after low-dose radiation: analysis of predictive parameters of response to treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51:148-55.
19. Jóhannsson J, Specht L, Mejer J, Jensen BA. Phase II study of palliative low-dose local radiotherapy in disseminated indolent non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;54:1466-70.
20. Haas RL, Poortmans P, de Jong D, Aleman BM, Dewit LG, Verheij M, et al. High response rates and lasting remissions after low-dose involved field radiotherapy in indolent lymphomas. *J Clin Oncol*. 2003;21:2474-80.
21. Ng M, Wirth A, Ryan G, MacManus M, Davis S. Value of low-dose 2 x 2 Gy palliative radiotherapy in advanced

- low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Australas Radiol.* 2006;50:222-7.
22. Luthy SK, Ng AK, Silver B, Degnan KO, Fisher DC, Freedman AS, et al. Response to low-dose involved-field radiotherapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2008;19:2043-7.
 23. Chan EK, Fung S, Gospodarowicz M, Hodgson D, Wells W, Sun A, et al. Palliation by low-dose local radiation therapy for indolent non-Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:e781-6.
 24. Russo AL, Chen YH, Martin NE, Vinjamoori A, Luthy SK, Freedman A, et al. Low-dose involved-field radiation in the treatment of non-hodgkin lymphoma: predictors of response and treatment failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86:121-7.
 25. Saleh K, Michot JM, Schernberg A, Lazarovici J, Chahine C, Danu A, et al. Repeated courses of low-dose 2 × 2 Gy radiation therapy in patients with indolent B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Cancer Med.* 2020. doi: 10.1002/cam.4.2796. [Epub ahead of print]
 26. Imber BS, Chau K, Goldberg E, Joffe E, Yahalom J. Grade 3A follicular lymphoma can be effectively controlled with very low-dose radiation therapy. *Leuk Lymphoma.* Epub 2020 Feb 9:1-4. doi: 10.1080/10428194.2020.1716222.
 27. Fasola CE, Jones JC, Huang DD, Le QT, Hoppe RT, Donaldson SS. Low-dose radiation therapy (2 Gy × 2) in the treatment of orbital lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86:930-5.
 28. König L, Stade R, Rieber J, Debus J, Herfarth K2. Radiotherapy of indolent orbital lymphomas: Two radiation concepts. *Strahlenther Onkol.* 2016;192: 414-21.
 29. Pinnix CC, Dabaja BS, Milgrom SA, Smith GL, Abou Z, Nastoupil L, et al. Ultra-low-dose radiotherapy for definitive management of ocular adnexal B-cell lymphoma. *Head Neck.* 2017;39:1095-1100.
 30. Girinsky T, Paumier A, Ferme C, Hanna C, Ribrag V, Leroy-Ladurie F, et al. Low-dose radiation treatment in pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a plausible approach? A single-institution experience in 10 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83:e385-9.
 31. Hoskin PJ, Kirkwood AA, Popova B, Smith P, Robinson M, Gallop-Evans E, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:457-63.

การตรวจสอบการคำนวณ monitor unit ของการฉายรังสี ในแผนการรักษาที่ไม่ได้ปรับความเข้ม (Monitor unit calculation verification in radiotherapy for non-IMRT irradiation)

พันทิวา อุนห์ศิริ

สาขาวิชาศึกษาและมะเร็งวิทยา ฝ่ายรังสีวิทยาโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

1873 ถนน พระราม 4 เขตปทุมวัน แขวงปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330

อีเมล: nim_1000d@hotmail.com

Puntiwa Oonsiri

Division of Radiation Oncology, King Chulalongkorn Memorial Hospital, The Thai Red Cross Society

1873 Rama IV road, Prathumwan, Bangkok, Thailand

E-mail: nim_1000d@hotmail.com

Submitted: May 8, 2020

Revised: July 9, 2020

Accepted: July 14, 2020

บทคัดย่อ

การตรวจสอบการคำนวณระยะเวลาการฉายรังสี หรือ monitor unit (MU) ของแผนการรักษาด้วยรังสี เป็นกระบวนการประกันคุณภาพที่สำคัญกระบวนการหนึ่งในการรักษาด้วยรังสี ผู้ทำหน้าที่ในการตรวจสอบการคำนวณนี้ควรเป็นนักฟิสิกส์การแพทย์ที่ไม่ได้เกี่ยวข้องกับการวางแผนการรักษานั้น ๆ ซึ่งการตรวจสอบการคำนวณสามารถทำได้ตั้งแต่วิธีอย่างง่าย ได้แก่ คำนวณมือจากตารางของค่าพารามิเตอร์และแฟคเตอร์ค่าแกต่าง ๆ จนกระทั่งถึงการใช้โปรแกรมคำนวณที่มีความซับซ้อนของอัลกอริทึมรวมถึงการแก้ค่าความแตกต่างของเนื้อเยื่อด้วย โดยเป็นกระบวนการที่ควรทำก่อนที่จะเริ่มการรักษาด้วยรังสีให้กับผู้ป่วยเพื่อให้มั่นใจว่าแผนการรักษานั้นมีความถูกต้องและปลอดภัย บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อให้ความรู้และความเข้าใจ รวมทั้งเป็นแนวทางสำหรับการกำหนด action levels ของหน่วยงานในการตรวจสอบการคำนวณระยะเวลาของการฉายรังสี

คำสำคัญ: การประกันคุณภาพ, หน่วยมอไนเตอร์, การตรวจสอบการคำนวณแบบอิสระ, การฉายรังสี

Abstract

The calculation verification of irradiation time or monitor units (MU) plays an important part in radiation oncology quality assurance. The method is performed by an independent physicist

who does not involve in the planning procedure. It could be basically calculated by hand using look-up tables of parameters and correction factors or more modern processes using complex calculation algorithms and heterogeneity correction software. The calculation should be verified prior to the treatment to ensure that the dose is accurately and safely delivered. The purpose of this article is to clarify the process of MU calculation verification in radiotherapy and provide guidance for the action levels.

Keywords: quality assurance, monitor units, independent calculation verification check, radiation therapy

J Thai Assoc Radiat Oncol 2020; 26(2): O28-O37

บทนำ

เครื่องฉายรังสีโคบอลต์-60 สามารถกำหนดการให้ปริมาณรังสีรักษาผู้ป่วยได้จากระยะเวลาในการฉายรังสี ส่วนเครื่องฉายรังสีชนิดเครื่องเร่งอนุภาค (linear accelerator, Linac) จะกำหนดให้ปริมาณรังสีด้วยค่า monitor unit (MU) การประเมินเหตุการณ์ความผิดพลาดของกระบวนการฉายรังสีมากกว่า 10 ปี จากหน่วยงานด้านรังสีรักษาพบว่า การตรวจสอบแผนการรักษาด้วยการตรวจสอบ MU (MU verification) เป็นกระบวนการที่มีประสิทธิภาพในการตรวจจับความผิดพลาดในการฉายรังสีได้^[1,2] ดังนั้น International Commission on Radiation Protection (ICRP) รายงานที่ 112 ได้ระบุไว้อย่างชัดเจนว่า “ให้การตรวจสอบ MU เป็นหนึ่งในกระบวนการประกันคุณภาพของแผนการรักษา”^[3] นอกเหนือจากการประกันคุณภาพของเครื่องฉายรังสีด้านอื่น ๆ ได้แก่ เครื่อง Linac^[4,5], ระบบภาพนำวิถี^[6], ระบบจุดหมุน^[7] เป็นต้น ซึ่ง The American Association of Physicist in Medicine (AAPM) รายงานที่ 114^[8] ได้แบ่งประเภทของ MU ออกเป็น 2 ประเภท ได้แก่

1. MU ปฐมภูมิ (primary MU) หมายถึง MU ที่คำนวณได้จากคอมพิวเตอร์วางแผนการรักษา และใช้ในการตั้งค่าเครื่องฉายรังสีเพื่อทำการรักษาผู้ป่วยจริง

2. MU ตรวจสอบ (MU verification) หมายถึง การวัด หรือการคำนวณเพื่อยืนยันความถูกต้องของ MU ปฐมภูมิ แต่จะไม่นำมาตั้งค่าในเครื่องฉายรังสี เพื่อการรักษาให้กับผู้ป่วย โดย AAPM รายงานที่ 53^[9] แสดงให้เห็นว่า MU ตรวจสอบ เป็นการตรวจสอบการคำนวณปริมาณรังสีอย่างอิสระ (Independent verification) เพียงจุดสนใจเพียงจุดเดียวของแผนการรักษานั้น ๆ ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของการประกันคุณภาพแผนการรักษาซึ่งทำภายหลังกระบวนการการตรวจสอบแผนการรักษา (plan review) เรียบร้อยแล้ว

เดิมการคำนวณปริมาณรังสีเป็นเพียงการคำนวณด้วยมือจากสมการที่ไม่ซับซ้อน อาจจะมีการใช้คอมพิวเตอร์ช่วยเพิ่มความสะดวกบ้าง แต่การป้อนข้อมูลในการคำนวณยังคงไม่ได้เป็นแบบอัตโนมัติ ซึ่งก่อให้เกิดความผิดพลาดจากการป้อนข้อมูลที่ผิดได้ ปัจจุบันเทคนิคการฉายรังสีมีการพัฒนาและเปลี่ยนแปลงไปมาก ดังนั้น การ

ตรวจสอบการคำนวณ MU อย่างอิสระ (independent MU verification) ถือเป็นกระบวนการหนึ่งของการประกันคุณภาพการฉายรังสีที่มีความจำเป็นอย่างยิ่งเพื่อป้องกันความผิดพลาดในการฉายรังสีได้

บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อให้ความรู้และความเข้าใจ รวมทั้งเป็นแนวทางสำหรับการกำหนด action levels ของหน่วยงานในการตรวจสอบการคำนวณ monitor unit ของการฉายรังสี

1. ลักษณะทั่วไปของการตรวจสอบการคำนวณ MU

มีการให้คำนิยาม คำว่า “การตรวจสอบ MU อย่างอิสระ” หมายถึง การใช้วิธีการ (methodology) และ/หรือ โปรแกรมที่ต่างไปจากการคำนวณด้วยคอมพิวเตอร์วางแผนการรักษาหลัก บางหน่วยงานสามารถพัฒนาโปรแกรมคอมพิวเตอร์เพื่อใช้ตรวจสอบการคำนวณ MU หรืออาจจะใช้คอมพิวเตอร์วางแผนการรักษาหลัก ระบบอื่นที่ต่างไปจากคอมพิวเตอร์วางแผนการรักษาหลักก็ได้ ซึ่งชุดข้อมูลลำรังสีและชุดจำลองข้อมูลผู้ป่วย (patient model) ที่ใช้ในโปรแกรมตรวจสอบการคำนวณ MU ควรเป็นอิสระจากชุดข้อมูลสำหรับคอมพิวเตอร์

วางแผนการรักษาหลัก เพื่อป้องกันความผิดพลาดที่อาจเกิดจากความผิดพลาดของข้อมูล ในกรณีที่ชุดข้อมูลของลำรังสีที่ใช้ในโปรแกรมตรวจสอบการคำนวณ MU เหมือนกับของคอมพิวเตอร์วางแผนการรักษาหลัก ชุดอัลกอริทึมที่ใช้ในการคำนวณควรต่างออกไป ปัจจุบันมีซอฟต์แวร์ที่จำหน่ายตามท้องตลาดซึ่งในแต่ละบริษัทก็จะมีรายละเอียดเกี่ยวกับอัลกอริทึมที่ใช้ในการคำนวณที่แตกต่างกัน โดยทั่วไปแล้วโปรแกรมตรวจสอบการคำนวณ MU อาจจะใช้อัลกอริทึมอย่างง่าย และมีความซับซ้อนในการคำนวณน้อยกว่าคอมพิวเตอร์วางแผนการรักษาหลัก หากหน่วยงานใดมีระบบคอมพิวเตอร์วางแผนการรักษามากกว่า 1 ระบบ AAPM รายงานที่ 114^[8] แนะนำว่าควรใช้โปรแกรมตรวจสอบ MU แบบอิสระแยกต่างหาก มากกว่าการใช้ชุดข้อมูลของเครื่องหลายชุดบนระบบคอมพิวเตอร์วางแผนการรักษาเดียวกัน จึงเป็นที่มาของโปรแกรมตรวจสอบ MU อิสระที่วางขายตามท้องตลาดมีความหลากหลาย ตัวอย่างโปรแกรมคำนวณตรวจสอบ MU แบบอิสระที่มีวางจำหน่ายและอัลกอริทึมที่ใช้ แสดงได้ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ตัวอย่างอัลกอริทึมที่ใช้ในโปรแกรมตรวจสอบ MU ที่มีขายในท้องตลาด

ชื่อทางการค้า	อัลกอริทึม	บริษัท
Diamond	Modified Clarkson	PTW
ImSure	Modified Clarkson	Standard imaging
MUCheck	Annular Clarkson	Oncology Data Systems
RadCalc	Annular Clarkson	Lifeline Software

จากการศึกษาของ Tuazon และคณะ^[10] แสดงให้เห็นว่าอัลกอริทึมชนิด Annular Clarkson จากโปรแกรม RadCalc ให้ผลการตรวจสอบการคำนวณ MU เปรียบเทียบกับคอมพิวเตอร์วางแผนการรักษา Phillips Pinnacle³ มีความแม่นยำ และถูกต้องมากกว่าจาก

โปรแกรม MUCheck, Diamond, และ ImSure ตามลำดับ

นอกจากเกี่ยวกับข้อมูลที่ใช้ในการคำนวณแล้ว AAPM รายงานที่ 114^[8] ยังแนะนำเกี่ยวกับการส่งผ่านข้อมูลผู้ป่วยจากระบบคอมพิวเตอร์วางแผนการรักษาเพื่อใช้ใน

การตรวจสอบการคำนวณ MU คือ ควรเป็นระบบส่งผ่านข้อมูลโดยตรง หรือผ่านระบบบันทึกและตรวจสอบ (record and verify system) เพื่อป้องกันการเกิดความผิดพลาดในการป้อนข้อมูลด้วยมือ อีกทั้งการส่งผ่านข้อมูลควรได้รับการตรวจสอบจนมั่นใจแล้วว่าส่งผ่านข้อมูลได้อย่างถูกต้อง และไม่ก่อให้เกิดความผิดพลาดเพิ่มเติม

2. การเก็บข้อมูลและการประกันคุณภาพสำหรับระบบตรวจสอบการคำนวณ MU

โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำหรับตรวจสอบการคำนวณ MU ที่ใช้ในทางคลินิกกับผู้ป่วย จะต้องทำการเก็บข้อมูลลำรังสี รวมถึงต้องทำการประกันคุณภาพเพื่อให้มั่นใจว่าเป็นระบบการคำนวณที่มีความถูกต้อง ปลอดภัย และมีประสิทธิภาพเช่นเดียวกับการตรวจสอบความถูกต้องในการคำนวณของคอมพิวเตอร์วางแผนการรักษา ก่อนนำมาใช้งาน ซึ่งรายละเอียดข้อมูลที่ต้องเก็บอาจจะแตกต่างกันออกไปในแต่ละบริษัท โดยวิธีการประกันคุณภาพก่อนการใช้งานสามารถประยุกต์ได้จาก AAPM รายงานที่ 53^[9] และ International Atomic Energy Agency Technical Report Series (IAEA TRS) รายงานที่ 430^[11] นอกจากนี้แล้วผลการตรวจสอบการคำนวณ MU ที่ได้ ควรเทียบกับการวัดและระบบการคำนวณที่ทราบความถูกต้องที่แน่นอนด้วยอีกทางหนึ่ง เช่น ข้อมูลของหน่วยงานที่ผ่านการตรวจสอบ หรือวัดจากหน่วยงานห้องปฏิบัติการมาตรฐานภายนอก เป็นต้น

ระบบตรวจสอบการคำนวณ MU ต้องตรวจสอบการทำงานที่ไม่สัมพันธ์กับปริมาณรังสีด้วย เช่น การกำหนดค่าส่วนประกอบของเครื่อง (geometry configuration) รวมถึงการส่งผ่านข้อมูลจากระบบคอมพิวเตอร์วางแผนการรักษาหลักไปยังระบบตรวจสอบการคำนวณ MU เป็นต้น

3. วิธีการตรวจสอบ MU

การคำนวณค่า MU ปฐมภูมิจากระบบคอมพิวเตอร์วางแผนการรักษาได้มาจากการคำนวณการคำนวณถึงขนาดของลำรังสี และรูปร่างของผู้ป่วย (patient geometry) โดย

เฉพาะระบบคอมพิวเตอร์วางแผนการรักษารุ่นใหม่ได้คำนึงถึงรังสีกระเจิงในตัวผู้ป่วยตามลักษณะรูปร่างของลำรังสี รังสีกระเจิงที่เปลี่ยนแปลงตามเค้าโครงลำตัวผู้ป่วย (contour) รวมถึงผลอื่นเนื่องจากความแตกต่างของเนื้อเยื่อภายในร่างกาย ในขณะที่การคำนวณของระบบตรวจสอบการคำนวณ MU ไม่ได้คำนึงเกี่ยวกับรายละเอียดส่วนนี้ ดังนั้นจึงเป็นที่มาของความแตกต่างระหว่างค่า MU ปฐมภูมิที่คำนวณได้จากคอมพิวเตอร์วางแผนการรักษา และจากระบบตรวจสอบการคำนวณ MU ซึ่งผู้ใช้งานควรเข้าใจในรายละเอียด เพื่อกำหนดเกณฑ์การยอมรับเกี่ยวกับการประกันคุณภาพแผนการรักษาเกี่ยวกับการตรวจสอบการคำนวณ MU

การตรวจสอบการคำนวณ MU สามารถประเมินโดยกำหนดให้ MU เท่ากัน ทั้งระบบคอมพิวเตอร์วางแผนการรักษาหลัก และระบบตรวจสอบการคำนวณ MU เพื่อหาความแตกต่างของปริมาณรังสีในจุดเดียวกัน หรือกำหนดให้ปริมาณรังสีเท่ากันของทั้งสองระบบเพื่อดูความแตกต่างของ MU ที่คำนวณได้ แต่ต้องยึดพารามิเตอร์ให้เหมือนตามคอมพิวเตอร์วางแผนการรักษาหลัก

การตรวจสอบการคำนวณ MU สามารถแบ่งได้เป็น 3 ประเภท ดังนี้

ก.) การตรวจสอบซ้ำด้วยมือ (Manual method) เป็นการใส่ค่าพารามิเตอร์จากตารางที่สมบูรณ์ของข้อมูลพื้นฐานรังสีสำหรับการคำนวณ MU ตัวอย่างข้อมูลที่ใช้ในการคำนวณรังสีระยะไกล ได้แก่ อัตราปริมาณรังสีอ้างอิง (reference dose rate), output ratios, ค่าแก้การดูดกลืนของอุปกรณ์ประกอบ (accessory attenuation factors), off-axis ratios และการเปลี่ยนแปลงปริมาณรังสีตามความลึกในเนื้อเยื่อ (depth dose) เป็นต้น โดยสมการคำนวณพื้นฐานสำหรับการคำนวณ MU ด้วยเทคนิค source to surface distance (SSD) แสดงได้ดังสมการที่ 1 และเทคนิค source to axis distance (SAD) แสดงได้ดังสมการที่ 2 สามารถดูรายละเอียดเพิ่มเติมได้จากเอกสาร

อ้างอิง^[8,12] นอกจากนี้ข้อมูลเหล่านี้สามารถบรรจุอยู่ในโปรแกรม Excel บนระบบคอมพิวเตอร์ได้ เพื่อความสะดวกในการใช้งาน อย่างไรก็ตามจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้อง

มีการป้องกันการเปลี่ยนแปลงข้อมูลโดยผู้ที่ไม่เกี่ยวข้อง และมีการตรวจเช็คความถูกต้องของข้อมูลอยู่เสมอ

$$MU = \frac{D \cdot 100\%}{D_0 \cdot S_c(r_c) \cdot S_p(r_{d_0}) \cdot PDD_N(d, r_{d_0}, SSD) \cdot OAR(d, x) \cdot TF \cdot WF(d, r, x) \cdot CF} \cdot \left(\frac{SSD + d_0}{SSD_0 + d_0} \right)^2 \quad (1)$$

$$MU = \frac{D}{D_0 \cdot S_c(r_c) \cdot S_p(r_d) \cdot TPR(d, r_d) \cdot OAR(d, x) \cdot TF \cdot WF(d, r, x) \cdot CF} \cdot \left(\frac{SAD}{SSD_0 + d_0} \right)^2 \quad (2)$$

เมื่อ D คือ prescription dose

D_0 คือ output calibration โดยทั่วไปแล้วจะเท่ากับ 1 cGy/MU ที่ความลึก (depth) และขอบเขตลำรังสี (field size) อ้างอิง

S_c คือ collimator scatter factor เป็นอัตราปริมาณรังสีในอากาศตามขนาดของลำรังสีที่เปิดด้วย collimator ขนาดใด ๆ ต่อลำรังสีที่เปิดด้วย collimator ขนาดอ้างอิง

S_p คือ phantom scatter factor เป็นอัตราปริมาณรังสีในเนื้อเยื่อตามขนาดของลำรังสีที่เปิดด้วย collimator ขนาดใด ๆ ต่อลำรังสีที่เปิดด้วย collimator ขนาดอ้างอิง ณ ความลึกเดียวกัน

PDD คือ percentage depth dose เป็นอัตราส่วนของปริมาณรังสีที่ความลึกใด ๆ ต่อที่ความลึกอ้างอิง เมื่อกำหนดให้ SSD และขนาดลำรังสีเท่ากัน

OAR คือ off-axis ratio เป็นอัตราส่วนของปริมาณรังสีที่ห่างไปจาก central axis ต่อปริมาณรังสีที่ central axis

TF คือ tray factor ซึ่งเป็นค่าแก้เนื่องจากการลดทอนของปริมาณรังสีเมื่อผ่าน tray ออกมา

WF คือ wedge factor เป็นค่าแก้เนื่องจากการลดทอนของปริมาณรังสีเมื่อผ่าน wedge ออกมา

CF คือ inhomogeneity correction factor หาได้จากอัตราส่วนของปริมาณรังสีใน heterogeneous

medium ต่อปริมาณรังสีใน homogeneous medium ณ จุดเดียวกัน

TPR คือ tissue phantom ratio เป็นอัตราส่วนของปริมาณรังสีที่ความลึกใด ๆ ต่อที่ความลึกอ้างอิง เมื่อกำหนดให้ SAD และขนาดลำรังสีเท่ากัน

ข.) การตรวจสอบด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ (Computer-based programs) การตรวจสอบการคำนวณ MU โดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์มักได้จากการดูตารางข้อมูลเช่นเดียวกับการคำนวณด้วยมือดังกล่าวมาแล้วก่อนหน้านี้ แต่มีความซับซ้อนเพิ่มมากขึ้น คือ มีการใช้อัลกอริทึมที่แตกต่างออกไป เช่น pencil beam หรือ convolution/super position เป็นต้น ซึ่งข้อมูลทั้งหมดได้มาจากการจำลองเหตุการณ์ด้วยสมการทางคณิตศาสตร์ ซึ่งการตรวจสอบการคำนวณ MU จำเป็นต้องตรวจสอบความถูกต้องของสมการด้วย โดยเฉพาะในขั้นตอนการเก็บข้อมูล ควรตรวจสอบความต่อเนื่องของชุดข้อมูล เพื่อยืนยันความถูกต้องของอัลกอริทึมที่นำมาใช้งาน

ค.) การตรวจสอบด้วยการวัด (measurement method) การวัดปริมาณรังสี ณ จุดใด ๆ ถือได้ว่าเป็นหนึ่งในการตรวจสอบความถูกต้องของการคำนวณ MU ได้เช่นกัน โดยเฉพาะการวางแผนการรักษาชนิดที่ไม่มีการปรับแต่งลำรังสี (non-modulated fields) หรืออาจใช้การวัดเพื่อตรวจสอบความถูกต้องในกรณีที่มีความแตกต่างของการคำนวณ MU ปฐมภูมิ และ MU ตรวจ

สอบมากเกินไปเกณฑ์การยอมรับ รวมถึงใช้การวัดเพื่อตรวจสอบปริมาณรังสีจริงในผู้ป่วยสำหรับการฉายรังสีครั้งแรกด้วยเทคนิคการฉายรังสีแบบพิเศษ เช่น การฉายรังสีทัวล้าตัว หรือการฉายอิเล็กตรอนทัวล้าตัว เป็นต้น อย่างไรก็ตาม ข้อควรคำนึงถึงในการวัดเพื่อตรวจสอบ MU ได้แก่

- การเลียนแบบการวัดให้เหมือนรูปร่างของผู้ป่วยจริงเป็นไปได้ยาก โดยเฉพาะเกี่ยวกับความไม่สม่ำเสมอของพื้นผิวผู้ป่วย (non-flash surface)
- การวัดใช้เวลาานมากกว่าการตรวจสอบการคำนวณซ้ำด้วยมือ หรือโปรแกรมคอมพิวเตอร์
- การวางแผนการรักษาอย่างง่าย สามารถทำการวัดได้ง่าย และสะดวก เพื่อช่วยตรวจสอบการคำนวณด้วยมือได้เช่นกัน

4. แผนการปฏิบัติการ (Action level)

โดยปกติแล้วเกณฑ์ยอมรับความถูกต้องรวมทุกกระบวนการของการฉายรังสีต้องอยู่ภายในร้อยละ 5 ของปริมาณรังสีที่กำหนด^[13] ดังนั้นหนึ่งในเป้าหมายของการตรวจสอบการคำนวณ MU คือ เพื่อให้มั่นใจว่าอย่างน้อย

มีจุดใดจุดหนึ่งของแผนการรักษานั้น ๆ เป็นไปตามเป้าหมายที่กำหนด อย่างไรก็ตามยังขาดการรายงานข้อมูลเกี่ยวกับการกำหนดเกณฑ์ยอมรับความถูกต้องระหว่างการคำนวณ MU ปฐมภูมิ และ MU ตรวจสอบสำหรับการวางแผนการรักษาด้วยระบบคอมพิวเตอร์วางแผนการรักษาแบบ 3 มิติ (image-based 3D planning system)^[14] ดังนั้น AAPM รายงานที่ 114^[8] ได้กำหนด action level ของการตรวจสอบความถูกต้องของแผนการรักษาที่เกี่ยวข้องกับการคำนวณปริมาณรังสีสำหรับแผนการรักษาอย่างง่ายให้อยู่ภายใน $\pm 2\%$ ซึ่งเป็นไปในทิศทางเดียวกับ AAPM รายงานที่ 53^[9] และเป็นจุดเริ่มต้นในการกำหนด action level ให้ยืดหยุ่นมากขึ้นตามความเหมาะสมกับความซับซ้อนของแผนการรักษา โดย ตารางที่ 2 และ 3 แสดง action level สำหรับการตรวจสอบความถูกต้องของการคำนวณแผนการรักษาซึ่งแนะนำจาก AAPM รายงานที่ 114^[8] ในกรณีที่ไม่มีความแตกต่าง (homogeneous conditions) และมีความแตกต่างของเนื้อเยื่อ (heterogeneous conditions) ตามลำดับ

ตารางที่ 2 เกณฑ์การยอมรับสำหรับการตรวจสอบความถูกต้องของการคำนวณแผนการรักษากรณีที่ไม่มี ความแตกต่างของเนื้อเยื่อ^[8]

	Similar calculation algorithms			Different calculation algorithms		
	Same patient geometry (%)	Approx. patient geometry (%)	Uniform cube phantom approx. (%)	Same patient geometry (%)	Approx. patient geometry (%)	Uniform cube phantom approx. (%)
Primary calculation geometry						
Minimal field shaping	2	2.5	3	2.5	3	3
Substantial field shaping and/or contour change	2.5	3	4	3	3.5	4
Wedge fields, off axis	2	2.5	3	3.5	4	5

ตารางที่ 3 เกณฑ์การยอมรับสำหรับการตรวจสอบความถูกต้องของการคำนวณแผนการรักษากรณีที่มีความแตกต่างของเนื้อเยื่อ^[8]

	Similar calculation algorithms		Different calculation algorithms	
	Same patient geometry (%)	Approx. patient geometry (%)	Same patient geometry (%)	Approx. patient geometry (%)
Primary calculation geometry				
Large field	2	3	2.5	3.5
Wedge fields, off axis	2	3	3.5	4.5
Small field and/or low-density heterogeneity	3	3.5	4	5

จากตารางที่ 2 และ 3 เห็นได้ว่า action level สามารถแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มหลัก ๆ คือ กรณีที่ไม่มี และ มีความแตกต่างความแตกต่างของเนื้อเยื่อ ถ้าการคำนวณ MU ปฐมภูมิมีการแก้ค่าความแตกต่างของเนื้อเยื่อร่วมด้วย ดังนั้นระบบตรวจสอบการคำนวณ MU ควรต้องมีการแก้ค่าในส่วนนี้ด้วยเช่นกัน เพื่อลด uncertainty ที่เกิดจากระบบการคำนวณทั้งสอง

ในกรณีที่แผนการรักษานั้นกำหนดให้ปริมาณรังสีต่ำ และ MU น้อย เกณฑ์ร้อยละความแตกต่างของการคำนวณจากตารางที่ 2 และ 3 จึงไม่เหมาะสม เนื่องจากแผนการรักษาทำให้ MU น้อย ส่งผลให้ความต่างของ MU เพียงเล็กน้อยกลายเป็นค่าร้อยละความแตกต่างที่มีค่าสูง ดังนั้น AAPM รายงานที่ 114^[8] จึงแนะนำให้การตรวจสอบการคำนวณ MU และ MU ปฐมภูมิที่ได้ควรแตกต่างกันไม่เกิน 3 MU หรือปริมาณรังสีในจุดที่สนใจต่างกันไม่เกิน 3 cGy แทนการพิจารณาจากร้อยละความแตกต่าง อย่างไรก็ตาม action level นี้เป็นเพียงข้อเสนอแนะ ไม่ได้เป็นข้อกำหนดบังคับสำหรับสถาบันการรักษาด้วยรังสี ซึ่งนักฟิสิกส์การแพทย์ประจำหน่วยงานควรเป็นผู้ประเมินค่าที่สามารถยอมรับได้ของหน่วยงานตนเอง

เนื่องจาก AAPM รายงานที่ 114^[8] นี้เป็นการออกรายงานเพื่อแนะนำเกี่ยวกับการตรวจสอบ MU สำหรับ

การฉายรังสีด้วยเทคนิคพื้นฐาน โดยไม่ครอบคลุมถึงการฉายรังสีปรับความเข้ม กล่าวคือ เน้นเฉพาะการวางแผนการรักษาแบบพื้นฐาน (conventional) แต่สำหรับเทคนิค field in field (FIF) บางสถาบันยังไม่ถือว่าเป็นการฉายรังสีปรับความเข้ม เพราะเป็นการวางแผนการรักษาแบบไปข้างหน้า (forward planning) ดังนั้นการวางแผนการรักษาด้วยเทคนิค FIF จึงต้องทำการตรวจสอบการคำนวณ MU ด้วยเช่นกัน แต่จำเป็นต้องเพิ่มจุดในการเปรียบเทียบการคำนวณ MU เพื่อให้เพียงพอในการประเมินผลที่ครอบคลุมทุก sub-field ซึ่งในแต่ละสถาบันจะกำหนดเกณฑ์ยอมรับเป็นจำนวน sub-field ที่ผ่านเกณฑ์จากจำนวน sub-field ทั้งหมดก็ได้

หากผลการตรวจสอบ MU เกินเกณฑ์ยอมรับที่กำหนด สิ่งที่น่าพิลึกกึ่งการแพทย์ผู้ตรวจสอบสามารถทำได้ คือ ตรวจสอบค่าต่าง ๆ ที่ใช้การคำนวณอีกครั้ง ดังนี้

- พารามิเตอร์ที่ใช้ในการตรวจสอบการคำนวณ MU
- ปริมาณรังสีที่กำหนดในการตรวจสอบการคำนวณ MU ตรงตามแผนการรักษาที่วางไว้
- การแก้ค่าอุปกรณ์ดูดกลืนรังสี เช่น wedge ซึ่งจะส่งผลให้เกิดความแตกต่างของ MU ตรวจสอบและ MU ปฐมภูมิสูงมากกว่าการลิ้มแก้ค่า bolus หรือ block tray
- จุดที่ใช้ในการเปรียบเทียบการคำนวณ MU เนื่องจาก

การเลือกจุดภายในบริเวณลำรังสีเพื่อใช้เป็นจุดอ้างอิงเพื่อเปรียบเทียบปริมาณรังสีมีความสำคัญ ซึ่งส่งผลโดยตรงต่อความถูกต้องของผลการคำนวณ อีกทั้งส่งผลต่อการกำหนดเกณฑ์การยอมรับ โดยปกติจุดที่กำหนดให้เป็นจุดอ้างอิงในการเปรียบเทียบ MU ปฐมภูมิ และ MU ตรวจสอบ ควรเป็นไปตาม ICRU แนะนำ^[15,16] ส่วนการเปรียบเทียบปริมาณรังสีในจุดที่ไม่เกิดความสมดุลของการถ่ายเทพลังงานของอนุภาค (charge particle disequilibrium) จะก่อให้เกิดความผิดพลาดมากขึ้น จึงควรหลีกเลี่ยงบริเวณนี้เป็นจุดเปรียบเทียบในการตรวจสอบการคำนวณ MU เช่น จุดที่อยู่ใกล้กับขอบของลำรังสีหรือจุดที่ใกล้กับรอยต่อของเนื้อเยื่อ เป็นต้น

- ความแตกต่างของรูปร่างผู้ป่วย (patient geometry) ระหว่างการคำนวณ MU ปฐมภูมิ และ MU ตรวจสอบ เช่น การคำนวณสำหรับแผนการรักษาแบบเร่งเต้านมที่มีทิศทางทางเข้าของลำรังสีในแนวทแยงลำตัวผู้ป่วยในทิศทางตรงกันข้าม (two opposing tangential fields) โดยโปรแกรมตรวจสอบ MU ได้ใช้การคำนวณในแผนทอมทรวงอกบุคคลที่ไม่มีความแตกต่างจากเนื้อเยื่อ จะทำให้ผลการคำนวณได้เป็นแบบ overestimate เนื่องจากมีรังสีกระเจิงมากกว่าเมื่อเทียบกับการคำนวณในแนวทแยงลำตัวผู้ป่วยจากระบบคอมพิวเตอร์วางแผนการรักษาหลัก ซึ่งใช้ข้อมูลภาพผู้ป่วยจากเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในการคำนวณ^[8]

- การแก้ค่าความแตกต่างของเนื้อเยื่อ ซึ่งเป็นปัจจัยหนึ่งที่สำคัญที่นักฟิสิกส์ต้องคำนึงถึงและเข้าใจเกี่ยวกับข้อจำกัดนี้สำหรับการคำนวณ MU ปฐมภูมิ และการตรวจสอบการคำนวณ MU ของระบบที่ใช้ในหน่วยงาน เพราะส่งผลต่อการกำหนด action level ที่ใช้ในทางคลินิก โดยเฉพาะเรื่องของการคำนวณการจำลองการเคลื่อนที่ของรังสีผ่านตัวกลาง (radiation transport modeling) ของระบบการคำนวณทั้งสอง

5. ผู้รับผิดชอบในการตรวจสอบ MU

AAPM รายงานที่ 114^[8] กำหนดให้การตรวจสอบ MU ควรเป็นหน้าที่ของนักฟิสิกส์การแพทย์หรือผู้ดูแลได้

การควบคุมของนักฟิสิกส์การแพทย์ โดยจะต้องไม่เป็นผู้ที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการคำนวณแผนการรักษาอันมาก่อน ในทางปฏิบัติผู้ทำการวางแผนการรักษาสามารถเป็นผู้ส่งข้อมูลแผนการรักษานั้นเข้าสู่โปรแกรมตรวจสอบ MU อิสระได้ แต่การประเมินผลต้องทำโดยนักฟิสิกส์การแพทย์หรือผู้ดูแลภายใต้การควบคุมของนักฟิสิกส์การแพทย์อิสระที่ไม่เกี่ยวข้องกับการวางแผนการรักษานั้น ๆ

จาก AAPM รายงานที่ 40^[17] ได้กำหนดให้การตรวจสอบ MU เป็นองค์ประกอบหนึ่งของการประกันคุณภาพแผนการรักษา ซึ่งทำโดยนักฟิสิกส์การแพทย์ เพื่อให้มั่นใจว่าแผนการรักษานั้นมีความถูกต้อง โดยผู้ทำการตรวจสอบการคำนวณ MU จำเป็นต้องตรวจสอบความถูกต้องของพารามิเตอร์ที่ใช้ในการคำนวณ MU ให้เป็นไปตามที่รังสีแพทย์ได้กำหนดไว้ ซึ่ง AAPM รายงานที่ 114^[8] ได้แนะนำให้การตรวจสอบการคำนวณ MU ควรจะเสร็จสิ้นก่อนที่จะเริ่มทำการรักษาให้กับผู้ป่วยในครั้งแรก ในกรณีที่ไม่สามารถทำได้ ก็ให้การตรวจสอบการคำนวณ MU ทำตามภายหลังให้เร็วที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ โดยต้องไม่ฉายรังสีให้กับผู้ป่วยแล้วเกินกว่าร้อยละ 10 ของปริมาณรังสีที่รังสีแพทย์กำหนด^[17] ในแต่ละหน่วยงานควรกำหนดเกณฑ์เวลา สำหรับการตรวจสอบการคำนวณ MU ภายหลังจากการรักษาได้เริ่มไปก่อนแล้วให้เหมาะสม เพื่อมั่นใจว่าการรักษาเป็นไปอย่างถูกต้อง

6. ข้อจำกัดของการตรวจสอบ MU

6.1 การตรวจสอบ MU ไม่ใช่การตรวจสอบความถูกต้องของการคำนวณที่แสดงผลในรูปของเส้นกระจายปริมาณรังสี (isodose distribution) เป็นเพียงการตรวจสอบการคำนวณ MU ณ จุดใดจุดหนึ่งของก้อนมะเร็ง เพื่อเปรียบเทียบกับค่าคำนวณจากคอมพิวเตอร์วางแผนการรักษาหลัก ซึ่งจุดนั้นอาจจะหมายถึงจุดศูนย์กลางการหมุน (isocenter) หรือจุดกำหนดปริมาณรังสี (prescription point) เป็นต้น ถึงแม้ว่าขณะนี้จะมีโปรแกรมการตรวจสอบแผนการรักษาของผู้ป่วยแบบอิสระ (independent software) วางจำหน่ายตามท้องตลาดมากขึ้น โดยสามารถนำข้อมูลการเคลื่อนที่ของ

ซึ่งกำบังลำรังสี (Multileaf collimator: MLC) จาก log files เพื่อตรวจสอบการคำนวณดูเป็นเส้นการกระจายของปริมาณรังสี^[18,19] แต่ยังไม่มียางานเกี่ยวกับข้อกำหนดการใช้งานออกมาอย่างเป็นทางการ บทความครั้งนี้จึงไม่ได้กล่าวครอบคลุมถึงส่วนนั้น

6.2 ตรวจสอบการคำนวณ MU นี้ ถือว่าเป็นส่วนหนึ่งของการตรวจสอบแผนการรักษาโดยนักฟิสิกส์การแพทย์เท่านั้น ไม่สามารถทดแทนการกระบวนการตรวจสอบแผนการรักษาทั้งหมดได้ เพราะไม่ได้มีการส่งผ่านข้อมูลไปยังเครื่องฉายรังสี และกรณีที่ใช้การตรวจสอบการคำนวณ MU ด้วยระบบโปรแกรมคอมพิวเตอร์ก็ไม่ได้มีการวัดปริมาณรังสีโดยตรง

สรุป

การตรวจสอบการคำนวณ MU เป็นหนึ่งในการประกันคุณภาพของแผนการรักษาโดยนักฟิสิกส์การแพทย์เพื่อให้มั่นใจว่าได้ทำการรักษาให้ปริมาณรังสีแก่ผู้ป่วยถูกต้อง และตรงตามแผนการรักษาที่วางไว้ ซึ่งเป็นกระบวนการหนึ่งที่มีประสิทธิภาพในการตรวจจับความผิดพลาดในการฉายรังสีได้ ในอุดมคติควรทำก่อนการฉายรังสีให้แก่ผู้ป่วยจะเริ่มขึ้น อย่างไรก็ตามถือว่าการตรวจสอบการคำนวณ MU เป็นเพียงองค์ประกอบหนึ่งของการประกันคุณภาพแผนการรักษา ไม่สามารถใช้ทดแทนการตรวจสอบแผนการรักษาทั้งหมดได้

เอกสารอ้างอิง

1. Yeung TK, Bortolotto K, Cosby S, Hoar M, Lederer E. Quality assurance in radiotherapy: evaluation of errors and incidents recorded over a 10 year period. *Radiother Oncol.* 2005;74:283-91.
2. Miften M, Olch A, Mihailidis D, Moran J, Pawlicki T, Molineu A, et al. Tolerance limits and methodologies for IMRT measurement-based verification QA: recommendations of AAPM Task Group No. 218. *Med Phys.* 2018;45:e53-e83.
3. ICRP I. Preventing accidental exposures from new external beam radiation therapy technologies, ICRP 112. *Ann ICRP* 2009;39.
4. Klein EE, Hanley J, Bayouth J, Yin FF, Simon W, Dresser S, et al. Task Group 142 report: Quality assurance of medical accelerators a. *Med Phys.* 2009;36: 4197-212.
5. พันทิวา อุณหศิริ. การประกันคุณภาพเครื่องฉายรังสีรุ่น TrueBEAM ด้วยวิธี Machine Performance Check (MPC). *J Thai Assoc Radiat Oncol.* 2018;24:45-52.
6. Bissonnette JP, Balter PA, Dong L, Langen KM, Lovelock DM, Miften M, et al. Quality assurance for image-guided radiation therapy utilizing CT-based technologies: a report of the AAPM TG-179. *Med Phys.* 2012;39:1946-63.
7. พันทิวา อุณหศิริ. การใช้ IsoCal ในการประเมินระบบจุดหมุนของเครื่องฉายรังสียี่ห้อ Varian รุ่น C-series และ รุ่น TrueBeam. *J Thai Assoc Radiat Oncol.* 2019;25:19-27.
8. Stern RL, Heaton R, Fraser MW, Goddu SM, Kirby TH, Lam KL, et al. Verification of monitor unit calculations for non-IMRT clinical radiotherapy: report of AAPM Task Group 114. *Med Phys.* 2011;38:504-30.
9. Fraass B, Doppke K, Hunt M, Kutcher G, Starkschall G, Stern R, et al. AAPM

Radiation Therapy Committee Task Group 53: Quality assurance for clinical radiotherapy treatment planning. *Med Phys*. 1998;25:1773-829.

10. Tuazon B, Narayanasamy G, Papanikolaou N, Kirby N, Mavroidis P, Stathakis S. Evaluation and comparison of second-check monitor unit calculation software with Pinnacle3 treatment planning system. *Phys Medica*. 2018;45:186-91.
11. Jamema S, Upreti R, Sharma S, Deshpande D. Commissioning and comprehensive quality assurance of commercial 3D treatment planning system using IAEA Technical Report Series—430. *Australas Phys Eng S*. 2008;31:207-15.
12. Khan FM, Gibbons J, Mihailidis D, Alkhatib H. Khan's Lectures: Handbook of the physics of radiation therapy: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
13. Radiology ACo. Practice guideline for 3D external beam radiation planning and conformal therapy. 2011.
14. Kay I, Meyer T. Verifying monitor unit calculations for tangential whole-breast fields in three-dimensional planning. *J Appl Clin Med Phys*. 2008;9:47-53.
15. International Commission on Radiation Units. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy: ICRU Report No. 50. 1993.
16. International Commission on Radiation Units. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy: ICRU Report No. 62. 1999
17. Kutcher GJ, Coia L, Gillin M, Hanson WF, Leibel S, Morton RJ, et al. Comprehensive QA for radiation oncology: report of AAPM radiation therapy committee task group 40. *Med Phys*. 1994;21:581-.
18. Vazquez-Quino LA, Huerta-Hernandez CI, Rangaraj D. Clinical experience with machine log file software for volumetric-modulated arc therapy techniques. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2017;30:276-279.
19. Au IWL, Ciurlionis L, Campbell N, Goodwin D. Validation of the Mobius system for patient-specific quality assurance using introduced intentional errors. *Australas Phys Eng S*. 2017;40:181-9.

Dosimetric comparison of three-field conformal spinal radiation and single posterior spinal field in craniospinal irradiation

การศึกษาเปรียบเทียบปริมาณรังสีระหว่างการฉายรังสีบริเวณไขสันหลังด้วย 3 ลำรังสี และ 1 ลำรังสี ในการฉายรังสีบริเวณสมองและไขสันหลัง

Natcha Senawin¹, Tassapong Raiyawa¹

¹Division of Radiation Oncology, Department of Radiology, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society

Corresponding author

Tassapong Raiyawa

Division of Radiation, Oncology Department of Radiology, King Chulalongkorn Memorial Hospital. Thai Red Cross Society

Email: t_a_s_a@hotmail.com

ณัชชา เสนาวิน¹, ทศน์พงศ์ ร้ายยาวา¹

¹สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ฝ้ายรังสีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ผู้นิพนธ์ประสานงาน

ทศน์พงศ์ ร้ายยาวา

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ฝ้ายรังสีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

อีเมล: t_a_s_a@hotmail.com

Submitted: Apr 4, 2020

Revised: May 23, 2020

Accepted: May 29, 2020

ABSTRACT

Background: Craniospinal irradiation (CSI) is technically challenging because of the need to cover complex clinical target volume. There are innovative techniques improving target volume coverage such as intensity-modulated radiotherapy (IMRT), tomotherapy, and proton therapy. However, 3D conformal radiotherapy (3D-CRT) is still used in limited-resource institutions.

Objectives: To compare the radiation dose to organs at risk (OARs), conformation number (CN), and homogeneity index (HI) between 3-field conformal spinal radiation (3F-SPINE) and single posterior spinal field (1F-SPINE).

Material and methods: From June 2011 to December 2012, 10 patients with high risk of craniospinal involvement underwent CT simulation with supine position and replanned CSI with 3F-SPINE and 1F-SPINE. Prescription dose was 36 Gy to 95% of the PTV. The parameters were V25Gy of heart, V20Gy of lung, mean lung dose, V20Gy of kidneys, mean liver dose, CN, and HI.

Results: 3F-SPINE showed a significant reduction of V25Gy of heart within QUANTEC threshold compared to 1F-SPINE (3.03% vs 42.48%). However, doses to other OARs were within QUANTEC threshold in both techniques. 3F-SPINE showed better results in V20Gy of lung and CN than 1F-SPINE (V20Gy of lung of 9.83% vs 12.59%; and CN of 0.75 vs 0.70, respectively). In contrast, 1F-SPINE showed better results in mean lung dose, V20Gy of kidneys, and HI than 3F-SPINE (mean lung dose of 6.27 Gy vs 8.53 Gy, V20Gy kidneys of 11.24% vs 13.02%, and HI of 1.16 vs 1.17, respectively). There was no significant difference between 3F-SPINE versus 1F-SPINE for mean liver dose (9.03 Gy vs 9.16 Gy).

Conclusion: 3F-SPINE reduced V25Gy of heart to be within QUANTEC threshold. Doses to other OARs were within QUANTEC threshold in both techniques.

Keywords: 3D conformal radiotherapy, craniospinal irradiation, three-field conformal spinal radiation

บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล: การฉายรังสีบริเวณสมองและไขสันหลังใช้เทคนิคซับซ้อน ปัจจุบันมีเทคนิคที่มุ่งเป้าได้ดี เช่น ฉายรังสีปรับความเข้ม ฉายรังสีเกลียวหมุน ฉายโปรตอน แต่การฉายรังสีสามมิติยังใช้ในหลายสถาบันที่ขาดแคลนเครื่องมือ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาเปรียบเทียบปริมาณรังสีที่อวัยวะข้างเคียงได้รับ conformation number (CN) และ homogeneity index (HI) ระหว่างการฉายรังสีบริเวณไขสันหลังด้วย 3 ลำรังสี และ 1 ลำรังสี

วัสดุและวิธีการ: ตั้งแต่มีถุนายน 2554 ถึงธันวาคม 2555 มีผู้ป่วยที่ต้องฉายรังสีบริเวณสมองและไขสันหลังจำนวน 10 คน ผู้ป่วยรับการผ่าตัดเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในท่านอนหงาย และนำภาพมาวางแผนฉายรังสีด้วย 3 ลำรังสี เปรียบเทียบกับ 1 ลำรังสี ด้วยปริมาณรังสี 36 Gy โดยตัวแปรที่วิเคราะห์ในงานวิจัยประกอบด้วย V25Gyของหัวใจ V20Gyของปอด รังสีเฉลี่ยของปอด V20Gyของไต รังสีเฉลี่ยของตับ CN HI

ผลการศึกษา: การฉายรังสีด้วย 3 ลำรังสีลด V25Gyของหัวใจได้ตามเกณฑ์ของ QUANTEC เมื่อเทียบกับ 1 ลำรังสี (3.03% เทียบกับ 42.48%) ส่วนอวัยวะอื่นได้รับรังสีตามเกณฑ์ของ QUANTEC ในทั้ง 2 เทคนิค โดย 3 ลำรังสีได้ผลดีกว่า 1 ลำรังสีด้าน V20Gyของปอด (9.83% เทียบกับ 12.59%) และ CN (0.75 เทียบกับ 0.70) ขณะที่รังสีเฉลี่ยของปอด (8.53 Gy เทียบกับ 6.27 Gy) V20Gyของไต (13.02% เทียบกับ 11.24%) และ HI (1.17 เทียบกับ 1.16) ของ 1 ลำรังสีได้ผลดีกว่า 3 ลำรังสี ส่วนรังสีเฉลี่ยของตับไม่แตกต่างกันในทั้ง 2 เทคนิค (9.03 Gy เทียบกับ 9.16)

ข้อสรุป: 3F-SPINE ลด V25Gyของหัวใจได้ ส่วนอวัยวะอื่นได้รับรังสีตามเกณฑ์ของ QUANTEC ในทั้ง 2 เทคนิค

คำสำคัญ: รังสีสามมิติ การฉายรังสีบริเวณสมองและไขสันหลัง การฉายรังสีบริเวณไขสันหลังด้วย 3 ลำรังสี

J Thai Assoc Radiat Oncol 2020; 26(2): R1-R13

Introduction

Craniospinal irradiation (CSI) has been used as an important part of brain tumors treatment. It is indicated in group of patients with high risk of craniospinal axis involvement such as medulloblastoma, ependymblastoma, pineal-oblastoma, atypical teratoid/rhabdoid tumors (AT/RT), and supratentorial primitive neuroectodermal tumors. The current standard of care consists of maximal safe resection followed by radiotherapy and chemotherapy. Although survival rate is continuously improved, there is a growing concern regarding long-term treatment-related side effects.

CSI is technically challenging because of the need to cover a complex clinical target volume (CTV) including whole brain, whole length of spinal axis, and covering meninges. In most radiotherapy departments, CSI is delivered to

patients in prone position using lateral opposed fields to cover whole brain and direct posterior fields to cover spinal axis. The junctions between the fields are feathered during the course of treatment. The supine position provides numerous advantages such as comfort and reproducibility. For the patients who need anesthesia, airway protection is easily monitored by supine position.^[1,2]

The standard CSI technique is three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT). The use of CT simulation decreases simulation time and increases planning accuracy.^[1, 2] There are many innovative techniques such as intensity-modulated radiotherapy (IMRT), volumetric modulated arc therapy (VMAT), tomotherapy, and proton therapy to improve target volume coverage, dose homogeneity, and conformity.^[3] The estimated risks of all adverse effects by IMRT technique were less than 3D-CRT technique. For

example, the estimated risk of heart failure was lower because IMRT had multiple fields and delivered tightly-focused radiation beams to target volume. However, the estimated risk of secondary cancer was increasing by IMRT technique. Proton therapy was better than 3D-CRT and IMRT in term of adverse effects and secondary cancer.^[4]

Because of restricted access to IMRT in many institutions, this study mimicked IMRT by planning 3D-CRT with multiple spine fields. Three-field conformal spinal radiation (3D-SPINE) was compared to single posterior field (1F-SPINE) to avoid organs at risk (OARs) such as heart, lung, kidneys, and liver. Furthermore, this study compared homogeneity index (HI) and conformation number (CN) between 3F-SPINE and 1F-SPINE.

Materials and methods

This study was approved by the Research Ethics Review Committee of the faculty of medicine, Chulalongkorn university. A retrospective study was conducted by retrieving the information of dosimetry from CT simulator database from June 2011 to December 2012. Patients with high risk of craniospinal involvement who underwent CT simulation in supine position, neck extension, and shoulder depression were included. CSI was replanned with 6 MV photon, using Eclipse Planning System Version 11 (Varian Medical System, Palo Alto, CA), to compare between 3F-SPINE and 1F-SPINE.

Radiation volume included CTV of brain and spine. CTV of brain was defined as brain and

meninges down to foramen Magnum which included meninges around optic nerve and disc. CTV of spine was defined as spinal cord and meninges down to thecal sac, including meninges in neural foramen. Planning target volume (PTV) of brain and spine were defined as CTV of brain plus 0.5 cm and CTV of spine plus 1 cm, respectively. The radiation dose from 3F-SPINE and 1F-SPINE covered whole vertebra. OARs included heart, lung, liver, and bilateral kidneys.

Each treatment plan consisted of brain fields, upper spine fields, and lower spine fields. Feathering technique was used to match brain fields and upper spine fields at C-spine level 5 to 7 and match upper spine fields and lower spine fields at L-spine level 2 to 3. Junctions were shifted 1 cm everyday as shown in **figure 1**. Brain fields utilized lateral opposing beams and rotated collimators to match with divergence of superior border of upper spine beams as shown in **figure 1**. Upper spine fields and lower spine fields were planned in both technique. 3F-SPINE utilized gantry with 150, 180, and 210 degrees and 1F-SPINE utilized gantry with 180 degrees as shown in **figure 2**.

For embryonal tumors with high risk of craniospinal involvement, the standard CSI dose is 36 Gy. Therefore, the prescription dose in this study was 36 Gy to 95% of the PTV (1.8 Gy per fraction per day). The data was collected in data record form and analyzed the difference between two techniques in aspect of dose to OARs, HI, and CN. QUANTEC studies and COG long-term follow-up guidelines reported complication from radiation.^[5] The parameters

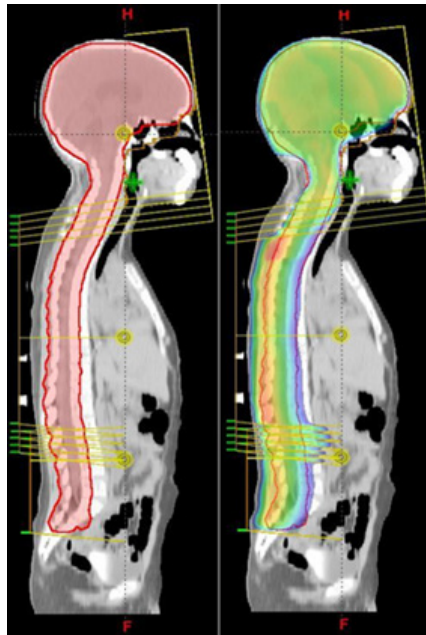


Figure 1: Feathering technique and collimator rotation of brain fields to match with divergence of superior border of upper spine fields

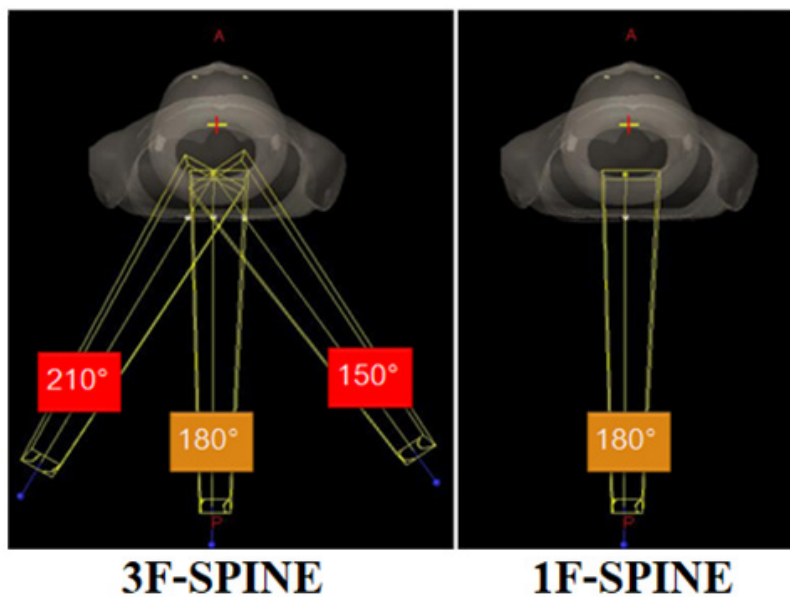


Figure 2: Spine fields using 3 beams compared to single posterior beam

from 2 studies were quite similar but QUANTEC studies had clear-cut threshold dose as shown in **table 1**. HI and CN were other parameters in this study. RTOG defined HI as maximum isodose in the target divided by reference isodose. van't Riet A defined CN as following equation.^[6] $CN = (TVRI / TV) * (TVRI / VRI)$

TVRI = target volume covered by the reference isodose

TV = target volume

VRI = volume of the reference isodose

Wilcoxon matched-pair signed-rank test was used to compare the results between 3F-SPINE and 1F-SPINE. All tests were two-sided with p-value $\leq .05$ for significant level. Statistical analysis was processed using SPSS version 20.0. This study was approved by the Research Ethics Review Committee of the faculty of medicine, Chulalongkorn university.

Results

There were 10 patients enrolled in the period

Table 1: The parameters of organs at risk from QUANTEC^[5]

Organs at risk	Parameters	Toxicities
Heart	V25Gy < 10 %	Long term mortality < 1 %
Lung	V20Gy $\leq$ 30 % Mean < 13 Gy	Symptomatic pneumonitis < 20 % Symptomatic pneumonitis 10 %
Kidneys	V20Gy $\leq$ 32 %	Clinical dysfunction < 5 %
Liver	Mean < 30 Gy	Radiation-induced liver disease < 5 %

of this study. Median age was 9 years (range 5-33 years old). Embryonal tumors consisted of high-risk medulloblastoma 80%, pinealoblastoma 10%, and AT/RT 10%. There were 6 males (60%) and 4 females (40%). The median PTV length was 55.15 cm and mean PTV length was 57.46 cm

(range 46.57- 77.18 cm) as shown in **table 2**. The PTV dose was 36 Gy in all patients. The volume and dose to OARs, HI, and CN were shown in **table 3**.

Table 2: Patients characteristics

Patients characteristics (N = 10)		
Age (years)	Median	9
	Mean $\pm$ SD	12.10 $\pm$ 8.49
	Range	5 - 33
Disease	High-risk medulloblastoma	8 (80 %)
	Pinealoblastoma	1 (10 %)
	Atypical teratoid/rhabdoid tumor	1 (10 %)
Sex	Male	6 (60 %)
	Female	4 (40 %)
Length of planning	Median	55.15
Target volume (cm)	Mean $\pm$ SD	57.46 $\pm$ 9.97
	Range	46.57 – 77.18

Table 3: The volume and dose to organs at risk, homogeneity index, conformation number

Parameter	3F-SPINE (mean $\pm$ SD)	1F-SPINE (mean $\pm$ SD)	p value
Heart: V_{25Gy} (%)	3.04 $\pm$ 1.58	42.48 $\pm$ 6.91	< .005
Lung: V_{20Gy} (%)	9.83 $\pm$ 2.48	12.59 $\pm$ 4.36	< .005
Mean dose (Gy)	8.53 $\pm$ 1.43	6.27 $\pm$ 1.43	< .005
Kidneys: V_{20Gy} (%)	13.02 $\pm$ 6.03	11.23 $\pm$ 5.43	< .005
Liver: Mean dose (Gy)	9.03 $\pm$ 1.09	9.16 $\pm$ 1.18	.169
Homogeneity index	1.17 $\pm$ 0.04	1.16 $\pm$ 0.04	.014
Conformation number	0.75 $\pm$ 0.08	0.70 $\pm$ 0.11	< .005

Abbreviations: 3F-SPINE = 3-field conformal spinal radiation, 1F-SPINE = single posterior spinal field

V_{25Gy} of the heart in 3F-SPINE was decreased and within the QUANTEC threshold while V_{25Gy} of heart in 1F-SPINE was over the QUANTEC threshold ($3.03 \pm 1.58\%$ vs $42.48 \pm 6.91\%$; $p < .005$) as shown in figure 3.

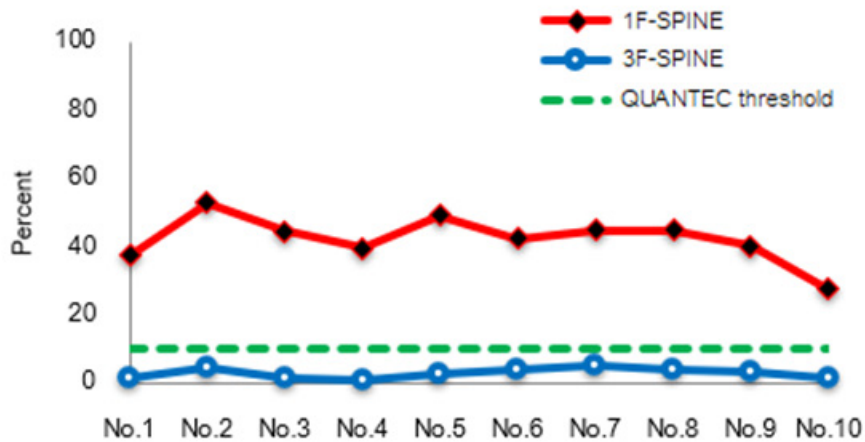


Figure 3: V_{25Gy} of heart

Abbreviations: 3F-SPINE = 3-field conformal spinal radiation, 1F-SPINE = single posterior spinal field

V_{20Gy} of the lungs in 3F-SPINE was less than 1F-spine ($9.83 \pm 2.48\%$ vs $12.59 \pm 4.36\%$; $p < .005$) but mean lung dose was higher (8.53 ± 1.43 Gy vs 6.27 ± 1.43 Gy; $p < .005$) as shown in figure 4 and 5.

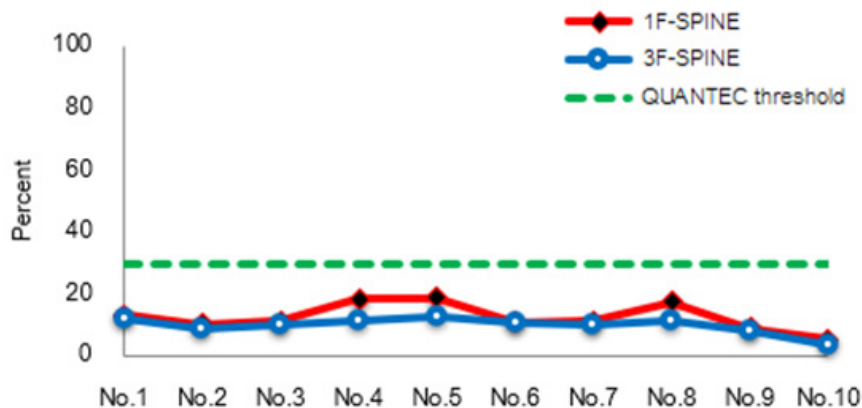


Figure 4: V_{20Gy} of the lungs

Abbreviations: 3F-SPINE = 3-field conformal spinal radiation, 1F-SPINE = single posterior spinal field

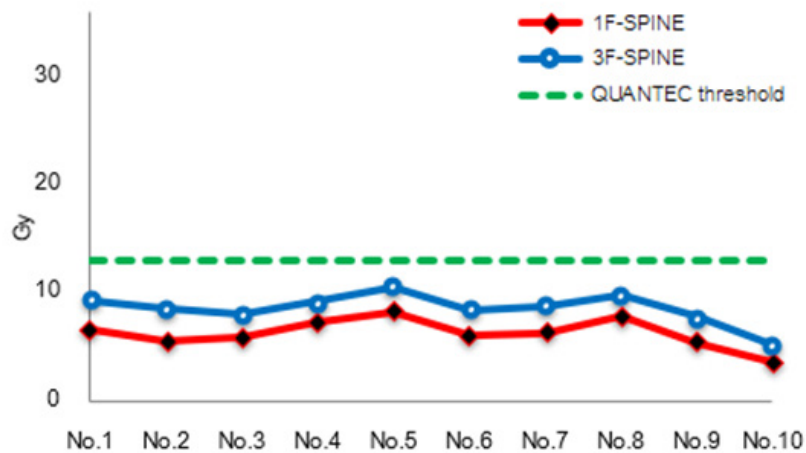


Figure 5: Mean lung dose (Gy)

Abbreviations: 3F-SPINE = 3-field conformal spinal radiation, 1F-SPINE = single posterior spinal field

V_{20Gy} of kidneys in 3F-SPINE was increased (13.02 ± 6.03 % vs 11.23 ± 5.43 %; $p < .005$) as shown in figure 6.

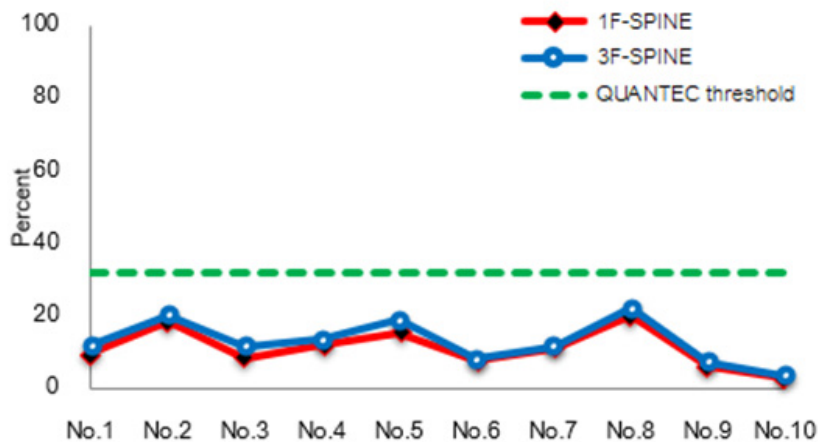


Figure 6: V_{20Gy} of kidneys

Abbreviations: 3F-SPINE = 3-field conformal spinal radiation, 1F-SPINE = single posterior spinal field

Mean liver dose was not significantly different between two study arms (9.03 ± 1.09 Gy vs 9.16 ± 1.18 Gy; $p = .169$) as shown in **figure 7**.

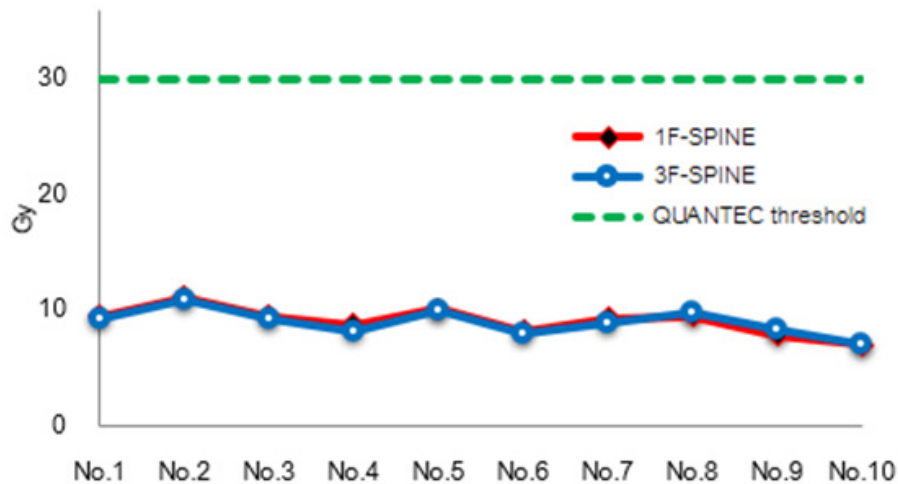


Figure 7: Mean liver dose (Gy)

Abbreviations: 3F-SPINE = 3-field conformal spinal radiation, 1F-SPINE = single posterior spinal field

HI in 3F-SPINE was worse (1.17 ± 0.04 vs 1.16 ± 0.04 %; $p = .014$) but HI was better (0.75 ± 0.08 vs 0.70 ± 0.11 %; $p < .005$) as shown in **figure 8 and 9**. The best CN and HI values were 1.

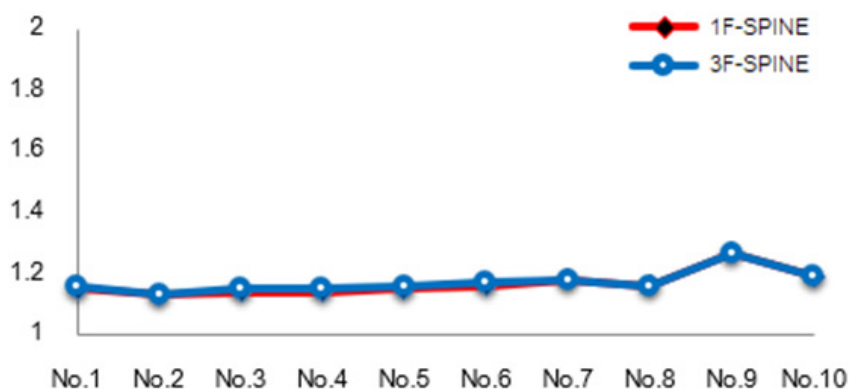


Figure 8: Homogeneity index

Abbreviations: 3F-SPINE = 3-field conformal spinal radiation; 1F-SPINE = single posterior spinal field

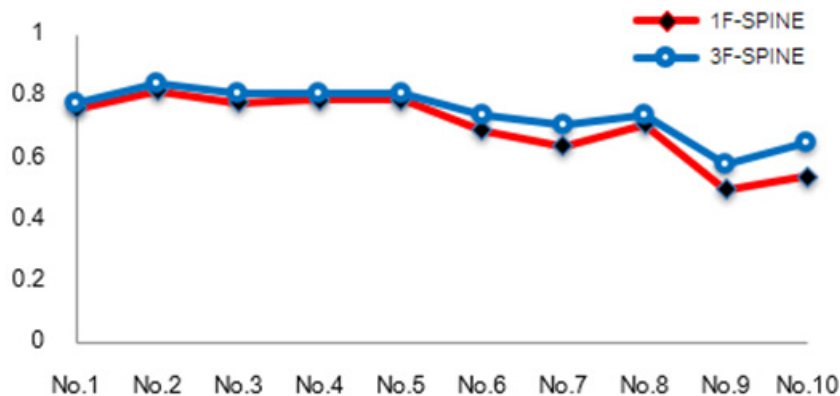


Figure 9: Conformation number

Abbreviations: 3F-SPINE = 3-field conformal spinal radiation, 1F-SPINE = single posterior spinal field

Discussion

CSI has been used as an important part of brain tumors treatment. It is indicated in group of patients with high risk of craniospinal axis involvement. This study used CT simulation in supine position with customized thermoplastic mask immobilization, neck extension, and shoulder depression. The advantage of supine position was more comfortable and reproducible.^[1,2] Some pediatric patients required sedation, therefore airway protection was necessary. Delineation, fields placement, organ shielding, tumor boost, and 3D dose-calculation were accurately done under CT simulation.^[7] Matching fields with feathering technique is required in our institution.^[7] Tatcher et al. reported that feathering might be considered as a safety margin against spinal cord damage, overdosage, and underdosage.^[8] Meanwhile, Tinkler et al. reported that stationary junction did not increase relapse or myelopathy when

compared to other centers where feathering was used.^[9]

Many studies concerned about long-term radiation-related complications. Single posterior spinal field increased risk of heart failure because mean heart dose increased, while IMRT and proton therapy reduced mean heart dose.^[4] IMRT and tomotherapy reduced dose heterogeneity and exit doses along the spinal column.^[10] Because of restricted access to sophisticated machines in many institutions, this study mimicked IMRT by planning 3D-CRT with multiple spinal fields instead of single posterior spinal field in order to decrease high dose to OARs. 3F-SPINE was compared to 1F-SPINE in the aspects of OARs, HI, and CN. Experimental arm was 3F-SPINE technique utilizing gantries of 150, 180, and 210 degrees. Standard arm was 1F-SPINE technique utilizing gantry of 180 degrees.^[7] Cranial fields which consisted of lateral opposing fields were similar in both study groups.

Feathering technique for matching fields was used with the same junctions in both study groups. Therefore, cranial doses and gap doses were not reported in this study.

Radiation complication is deterministic effect. The severity varies with radiation dose and threshold. COG long-term follow-up guidelines for pediatric patients reported the parameters which were slightly different from QUANTEC.^[5] Because QUANTEC had clear-cut threshold dose, this study used QUANTEC threshold to predict the risk of normal tissue injury. This study showed that 3F-SPINE reduced V_{25Gy} of heart to be within QUANTEC threshold. Therefore, the clinical symptoms were expected to be decreased. From QUANTEC data, if V_{25Gy} of heart was less than 10%, long-term mortality was less than 1%. This result was similar to the data reported by Brodin et al. that mean heart dose was significantly lower in IMRT compared to posterior single posterior spinal field technique (7.3 Gy vs 18.9 Gy). The estimated risk of heart failure increased 5 times in single posterior spinal field technique as compared to IMRT.^[4] Sharma DS also

reported that single posterior spinal field technique increased exit doses along the spinal column as compared to IMRT and tomotherapy. [10] Doses to other OARs were within QUANTEC threshold in both techniques, therefore the clinical symptoms might be sparse. V_{20Gy} of lung, mean lung dose, V_{20Gy} of kidneys, HI, and CN were minimally different.

Limitation of this study was dosimetric study. The results of these dose distribution might be surrogate markers for the estimated risks. The further clinical trials are necessary to calculate estimated risks and confirm this hypothesis. Results from patients treated with IMRT, VMAT, or tomotherapy may be different from this study.

Conclusion

This study showed that 3F-SPINE reduced V_{25Gy} of heart to be within QUANTEC threshold while 1F-SPINE increased V_{25Gy} of heart to be 32% over QUANTEC threshold. Doses to other OARs were within QUANTEC threshold in both techniques.

References

1. Parker WA, Freeman CR. A simple technique for craniospinal radiotherapy in the supine position. *Radiother Oncol.* 2006;78:217-22.
2. Michalski JM, Klein EE, Gerber R. Method to plan, administer, and verify supine craniospinal irradiation. *J Appl Clin Med Phys.* 2002;3:310-6.
3. Seravalli E, Bosman M, Lassen-Ramshad Y, Vestergaard A, Oldenburger F, Visser J, et al. Dosimetric comparison of five different techniques for craniospinal irradiation across 15 European centers: analysis on behalf of the SIOP-E-BTG (radiotherapy working group). *Acta Oncol.* 2018;57:1240-9.

4. Brodin NP, Munck Af Rosenschold P, Aznar MC, Kiil-Berthelsen A, Vogelius IR, Nilsson P, et al. Radiobiological risk estimates of adverse events and secondary cancer for proton and photon radiation therapy of pediatric medulloblastoma. *Acta Oncol.* 2011;50:806-16.
5. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, Eisbruch A, Jackson A, Marks LB, et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:S3-9.
6. van't Riet A, Mak AC, Moerland MA, Elders LH, van der Zee W. A conformation number to quantify the degree of conformality in brachytherapy and external beam irradiation: application to the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37:731-6.
7. Tongwan D, Peerawong T, Oonsiri S, Shotelersuk K. Craniospinal irradiation in the supine position: a dosimetric analysis. *Asian Biomedicine.* 2009;3:699-708.
8. Thatcher M, Glicksman AS. Field matching considerations in craniospinal irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;17:865-9.
9. Tinkler SD, Lucraft HH. Are moving junctions in craniospinal irradiation for medulloblastoma really necessary? *Br J Radiol.* 1995;68:736-9.
10. Sharma DS, Gupta T, Jalali R, Master Z, Phurailatpam RD, Sarin R. High-precision radiotherapy for craniospinal irradiation: evaluation of three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiation therapy and helical TomoTherapy. *Br J Radiol.* 2009;82:1000-9.

การศึกษาคุณลักษณะของอุปกรณ์วัดรังสีไอเอสแอล ชนิดนาโนดอท สำหรับพลังงานรังสีเอกซ์ 6 เมกะโวลต์ในงานรังสีรักษา

The study of characteristics of optically stimulated luminescence NanoDot dosimeter for 6 megavoltage x-ray energy in radiotherapy

ดวงกมล วรรณวิกรม¹, พาชื่น โพทัพ¹, คณนันท อุทิศสาร² และศุภวิทู สุขเพ็ง¹

¹ภาควิชารังสีเทคนิค คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร จ.พิษณุโลก 65000

²กลุ่มงานรังสีรักษา โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี จ.ลพบุรี 15000

ผู้นิพนธ์ประสานงาน

ศุภวิทู สุขเพ็ง

ภาควิชารังสีเทคนิค คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร จ.พิษณุโลก 65000

อีเมล: supawitoos@nu.ac.th

Duangkamol Wannawikorn¹, Pachuen Potup¹, Kananan Utitsarn², Supawitoo Sookpeng¹

¹Department of Radiological Technology, Faculty of Allied Health Sciences, Naresuan University

²Department of Radiotherapy, Lopburi Cancer Hospital

Corresponding author

Supawitoo Sookpeng

Department of Radiological Technology, Faculty of Allied Health Sciences, Naresuan University, Phitsanulok, 65000

E-mail: supawitoos@nu.ac.th

Submitted: May 13, 2020

Revised: Jun 1, 2020

Accepted: Jun 2, 2020

บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล: งานรังสีรักษาใช้รังสีพลังงานสูงในการทำลายเซลล์มะเร็ง การตรวจสอบปริมาณรังสีเป็นขั้นตอนที่สำคัญเพื่อที่จะมั่นใจได้ว่าปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยจะได้รับนั้นถูกต้อง อุปกรณ์วัดรังสีโอเอสแอล ชนิดนาโนดอท ถูกนำมาใช้ในการวัดปริมาณรังสี การศึกษาลักษณะของอุปกรณ์วัดรังสีโอเอสแอล ชนิดนาโนดอท จึงเป็นสิ่งจำเป็นก่อนจะนำมาใช้ในทางคลินิก

วัตถุประสงค์: เพื่อประเมินประสิทธิภาพของอุปกรณ์วัดรังสีโอเอสแอล ชนิดนาโนดอท สำหรับโฟตอน 6 เมกะโวลต์

วัสดุและวิธีการ: ทำการวัดด้วยอุปกรณ์วัดรังสีโอเอสแอล ชนิดนาโนดอท (Landauer Inc., Glenwood, IL, USA) โดยใช้โฟตอน 6 เมกะโวลต์ เพื่อประเมินคุณลักษณะอุปกรณ์ในการนับวัดปริมาณรังสีในหัวข้อดังต่อไปนี้ การจางหายของสัญญาณ ผลการวัดปริมาณรังสีซ้ำ การสูญเสียสัญญาณต่อการอ่านค่า ความเป็นเชิงเส้นต่อปริมาณรังสี การตอบสนองต่อทิศทางของลำรังสี การตอบสนองต่ออัตราปริมาณรังสี และการตอบสนองต่อระยะทางที่ได้รับรังสี วัดปริมาณรังสีโดยทำการการติดตั้งอุปกรณ์ทั้งเทคนิคระยะทางจากแหล่งกำเนิดไปยังอุปกรณ์วัดรังสี โอเอสแอล ชนิดนาโนดอท (SAD) และเทคนิคระยะทางจากแหล่งกำเนิดไปหุ่นจำลองพลาสติกเทียบเท่าเนื้อเยื่อชนิดแข็ง (SSD) การตั้งค่าการทดลองและพารามิเตอร์เป็นไปตามการใช้งานทางคลินิก หลังจากการฉายรังสีทำการอ่านค่าอย่างน้อย 5 ครั้งเพื่อหาค่าเฉลี่ย

ผลการศึกษา: ผลการจางหายของสัญญาณของอุปกรณ์วัดรังสีโอเอสแอล ชนิดนาโนดอท มีค่ามากกว่า 15% หลังการฉายรังสีทันทีหลังจากฉายรังสีวันที่ 5 เป็นต้นไป อุปกรณ์วัดรังสีโอเอสแอล ชนิดนาโนดอท มีผลการวัดปริมาณรังสีซ้ำ $\pm 2.5\%$ และการสูญเสียสัญญาณต่อการอ่านค่า 0.05%/ครั้ง อุปกรณ์วัดรังสีนี้มีความสัมพันธ์กับปริมาณรังสีอ้างอิงแบบเชิงเส้น โดยมีค่า R^2 คือ 0.9991 อุปกรณ์วัดรังสีมีการตอบสนองต่อทิศทางของลำรังสีที่มุมตั้งฉากกับอุปกรณ์เท่านั้น อุปกรณ์วัดรังสีโอเอสแอล ชนิดนาโนดอทไม่ขึ้นกับอัตราปริมาณรังสีต่าง ๆ แต่การตอบสนองของอุปกรณ์วัดรังสีมีค่าลดลงเมื่อเพิ่มระยะทาง SSD

ข้อสรุป: การศึกษาคุณลักษณะและคุณสมบัติของอุปกรณ์วัดรังสีก่อนการใช้งานต้องทำโดยผู้ใช้งาน เพื่อการวัดและตรวจสอบรังสีที่ถูกต้องแก่ผู้ป่วย โดยการศึกษาคุณสมบัติต่าง ๆ นี้จะนำไปสู่การรักษาที่มีคุณภาพและลดความผิดพลาดในการรักษาได้

คำสำคัญ: อุปกรณ์วัดรังสี, โอเอสแอล, นาโนดอท, รังสีรักษา

Abstract

Background: Radiation therapy uses high energy photon beams to damage cancer cell. Dose verification is an important step to ensure that dose delivered to patient is accurate. Optically stimulated luminescence dosimeters (OSL) NanoDot has been used for beam dosimetry. The study of dosimetric characteristic of OSL NanoDot is necessary before using it for clinical practice.

Objective: To evaluate the performance of the OSL NanoDot for 6 MV photon beams.

Materials and Methods: Measurements were carried out with OSL nanoDot (Landauer Inc., Glenwood, IL, USA) using 6 MV photon beam to evaluate the dosimetric characteristic such as

fading characteristics, reproducibility, signal depletion per read out, angular dependence, dose linearity, dose rate dependence and source to surface distance dependence. Measurements were performed with source axis distance (SAD) and source to surface distance (SSD) technique. The experimental set-up and dose parameter were according to the clinical practice. After irradiation, individual OSL NanoDots were read out and repeated at least five times and the values were averaged.

Results: The fading result of NanoDot showed more than 15% signal loss after irradiation then. The signal is stable after five minutes after irradiation. The reproducibility $\pm 2.5\%$ and signal depletion per read out 0.05% signal per read out. The detector exhibited linearity with the R2 of 0.9991. The angular dependency when the beam was irradiated perpendicular to the detector. NanoDot is independence with dose rate. However, the signal was decreased when increased the source to surface distance.

Conclusions: The detector properties must be studied by the user before apply in dose verification for accurate determination of the entire dose on the patient. The investigation possible lead to excellent treatment quality and prevention of any dose errors.

Keywords: radiation dosimeter, OSL, NanoDot, radiotherapy

J Thai Assoc Radiat Oncol 2020; 26(2): R14-R29

บทนำ

รังสีรักษามีบทบาทสำคัญในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งซึ่งมีหลักสำคัญคือ ให้ปริมาณรังสีสูงสุดเพื่อทำลายเซลล์มะเร็งได้หมด ในขณะที่เนื้อเยื่อปกติในบริเวณใกล้เคียงได้รับปริมาณรังสีน้อยที่สุด^[1] ทั้งนี้ในปัจจุบันวิธีการวางแผนการรักษาด้วยเทคนิคขั้นสูงต่าง ๆ เพื่อปรับปริมาณรังสีให้เป็นไปตามหลักการข้างต้นได้อย่างเหมาะสม เช่น การฉายรังสีปรับความเข้ม (Intensity modulated radiation therapy: IMRT) และการฉายรังสีปรับความเข้มหมุนรอบตัวผู้ป่วย (Volumetric modulated arc therapy: VMAT) เนื่องจากแผนการรักษาที่มีความซับซ้อน การตรวจสอบแผนการฉายรังสีก่อนการรักษาจึงเป็นขั้นตอนที่สำคัญ เพื่อนำไปสู่การรักษาที่แม่นยำปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ^[2]

โดยทั่วไปการตรวจสอบแผนการฉายรังสีจะตรวจสอบทั้งปริมาณรังสีแบบจุดและการกระจายปริมาณรังสีในระนาบ 2 มิติ การวัดการกระจายปริมาณรังสีในระนาบ 2 มิติ สามารถใช้อุปกรณ์วัดรังสีชนิด อาร์เรย์ 2 มิติแบบไอออนไนเซชันหรือไดโอด เช่น MapCHECK และ MatriXX^[3, 4] อุปกรณ์วัดรังสีเหล่านี้มีข้อดี คือ ใช้งานง่าย สะดวกในการติดตั้งและสามารถทราบค่ารังสีได้ทันที แต่ยังมีข้อจำกัดเรื่องความละเอียดเชิงพื้นที่โดยคุณลักษณะของ MapCHECK และ MatriXX ได้มีการศึกษาแล้วจาก Spezi^[4] EBT3 फिल्म เป็นอุปกรณ์วัดรังสีที่มีความละเอียดเชิงพื้นที่สูงและมีคุณสมบัติเทียบเท่าเนื้อเยื่อมนุษย์ แต่มีความซับซ้อนในการใช้งาน อีกทั้งต้องใช้เวลาในการวิเคราะห์และแปลผลการนับวัดรังสี^[5, 6]

การวัดปริมาณรังสีแบบปริมาณรังสีแบบจุดสามารถวัดรังสีได้จากอุปกรณ์หลายชนิด เช่น อุปกรณ์วัดรังสีชนิดไอออนไนเซชันแคมเบอร์ อุปกรณ์วัดปริมาณรังสีชนิดสารกึ่งตัวนำ และอุปกรณ์วัดรังสีเทอร์โมลูมิเนสเซนส์ ไอออนไนเซชันแคมเบอร์ เป็นหนึ่งในอุปกรณ์นับวัดรังสีมาตรฐานที่ใช้สำหรับวัดปริมาณรังสีแบบจุด ซึ่งในเทคนิคการฉายรังสีปรับความเข้ม จะประกอบไปด้วยทิศทางการเข้าของลำรังสีการฉายรังสีเล็ก ๆ ซึ่งทิศทางการเข้าของลำรังสีนั้น ๆ อาจมีขนาดเล็ก เช่น 1x1 ตารางเซนติเมตร ดังนั้นไอออนไนเซชันแคมเบอร์ ที่มีปริมาตรใหญ่ อาจเกิดปัญหาการวัดค่ารังสีไม่ถูกต้องเนื่องจากปรากฏการณ์ volume averaging^[7] อุปกรณ์วัดรังสีชนิดสารกึ่งตัวนำมีความไวต่อรังสีสูง มีขนาดเล็ก ใช้งานง่ายแต่ผลการวัดขึ้นกับพลังงานปริมาณรังสี อุณหภูมิ และอัตราปริมาณรังสี^[4, 7-9] อุปกรณ์วัดรังสีเทอร์โมลูมิเนสเซนส์ เป็นอุปกรณ์วัดรังสีที่มีคุณสมบัติเทียบเท่าเนื้อเยื่อ สามารถนำมาใช้นับวัดปริมาณรังสีภายในหุ่นจำลอง โดยที่ไม่ขึ้นกับทิศทางของลำรังสีและอัตราปริมาณรังสี แต่ข้อจำกัดคือ ระยะเวลาการวิเคราะห์ข้อมูลทีนาน ซึ่งอาจส่งผลต่อสัญญาณที่นับวัดได้ในการอ่านค่านับวัด อีกทั้งการอ่านค่านับวัดสามารถอ่านค่าได้เพียงครั้งเดียว (zeroed)^[10, 11]

อุปกรณ์วัดรังสีโอเอสแอล ได้ถูกพัฒนาขึ้นในช่วงระยะเวลา 10 ปี ที่ผ่านมามีเริ่มแรกถูกใช้งานในทางรังสีวินิจฉัยและสิ่งแวดล้อม^[12] ต่อมาได้มีการพัฒนาให้มีขนาดเล็กลง หรือเรียกว่า โอเอสแอล ชนิดนาโนดอท (OSL NanoDot) ซึ่งมีคุณสมบัติและกระบวนการอ่านค่าปริมาณรังสีคล้ายคลึงกับอุปกรณ์วัดรังสีเทอร์โมลูมิเนสเซนส์ และสามารถอ่านค่าได้โดยการใช้แสงในการกระตุ้น นอกจากนี้ยังสามารถนำกลับมาใช้งานและอ่านค่านับวัดซ้ำได้^[13] จากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่า การศึกษาคุณลักษณะของอุปกรณ์วัดรังสี เป็นสิ่งสำคัญเพื่อให้ผู้ใช้งานเข้าใจลักษณะขอบเขตการใช้งาน ข้อจำกัดในการใช้งานของอุปกรณ์วัดรังสีนั้น ๆ และเพื่อเลือกใช้อุปกรณ์วัดรังสีที่เหมาะสมงานมีคณะผู้วิจัยในหลายสถาบันได้ทำการศึกษาคุณลักษณะอุปกรณ์วัดรังสีโอเอสแอล ชนิดนาโนดอท ในงานรังสีรักษา

อาทิ คุณสมบัติในการวัดปริมาณรังสีซ้ำ (Reproducibility) ความเป็นเชิงเส้นต่อปริมาณรังสี (Dose linearity) การตอบสนองต่อทิศทางของลำรังสี (Angular dependence) และตอบสนองต่ออัตราปริมาณรังสี (Dose rate dependence)^[14-18] อย่างไรก็ตามยังขาดการศึกษาคุณลักษณะในบางหัวข้อ

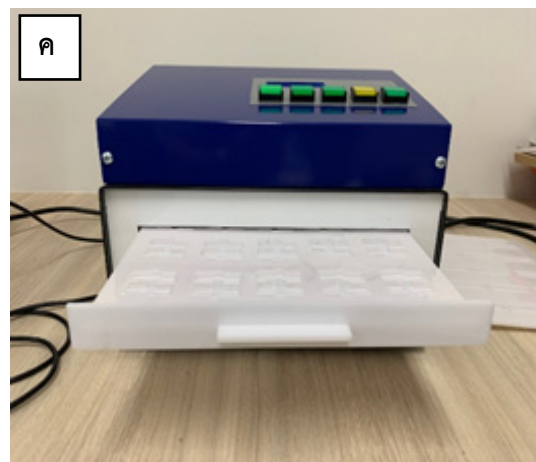
งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์ในการศึกษาคุณลักษณะและประสิทธิภาพการนับวัดรังสีของอุปกรณ์วัดรังสีโอเอสแอล ชนิดนาโนดอท สำหรับรังสีรักษาพลังงาน 6 เมกะโวลต์ ในหัวข้อคุณสมบัติการจางหายของสัญญาณ (Fading characteristics) ผลการวัดปริมาณรังสีซ้ำ (Reproducibility) การสูญเสียสัญญาณต่อการอ่านค่า (Signal depletion per read out) ความเป็นเชิงเส้นต่อปริมาณรังสี (Dose Linearity) การตอบสนองต่อทิศทางของลำรังสี (Angular dependence) การตอบสนองต่ออัตราปริมาณรังสี (Dose rate dependence) และการตอบสนองต่อระยะทางที่ได้รับรังสี (Source to surface distance dependence) ทั้งนี้เพื่อนำข้อมูลที่ได้ไปใช้ประโยชน์ด้านการตรวจสอบค่าปริมาณรังสีต่อไป

วัสดุและวิธีการ

ชุดอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีโอเอสแอล ชนิดนาโนดอท (Landauer Inc., Glenwood, IL, USA) ขนาด 10x10 ตารางมิลลิเมตรหนา 2 มิลลิเมตร ภายในเป็นผลึกของสารประกอบ $Al_2O_3:C$ (Aluminium oxide doped with carbon) มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 5 มิลลิเมตรหนา 0.3 มิลลิเมตร ดังภาพที่ 1 (ก) พร้อมเครื่องอ่านค่านับวัด รุ่น micro Star (Landauer Inc., Glenwood, IL, USA) ดังภาพที่ 1 (ข) และเครื่องล้างข้อมูลการนับวัด Annealer รุ่น InLight (Landauer Inc., Glenwood, IL, USA) ดังภาพที่ 1 (ค) ทำการศึกษาโดยใช้เครื่องเร่งอนุภาคเชิงเส้น (Linear accelerator) รุ่น VitalBeam ยี่ห้อ Varian (Varian Medical System. Inc., Palo Alto, CA, USA) ซึ่งสามารถปรับเปลี่ยนพลังงานของรังสีเอกซ์ได้ 6 และ 10 เมกะโวลต์ ส่วนพลังงานของรังสีเอกซ์ความเข้มสูง 6 เม

กะโวลต์ ไม่ใช้ตัวกรองปรับเรียบ (Flattening filter free) ซึ่งการปรับเปลี่ยนอัตราปริมาณรังสี สามารถปรับได้ตั้งแต่ 5 - 600 มอนิเตอร์ยูนิต/นาที่ สำหรับพลังงานของรังสีเอกซ์และ 400 - 1400 มอนิเตอร์ยูนิต/นาที่ พลังงานของรังสีเอกซ์ความเข้มสูง ส่วนพื้นที่ลำรังสีสามารถปรับได้ตั้งแต่ 0.5×0.5 ถึง 40×40 ตาราง

เซนติเมตร นอกจากนี้ยังใช้หุ่นจำลองพลาสติกเทียบเท่าเนื้อเยื่อชนิดแข็ง (Solid water phantom) ขนาด 30×30 ตารางเซนติเมตร หน้า 2 และ 5 เซนติเมตร และวัสดุสมมูลเนื้อเยื่อ (SuperFlab bolus) ขนาด 30×30 ตารางเซนติเมตร หน้า 1 เซนติเมตร



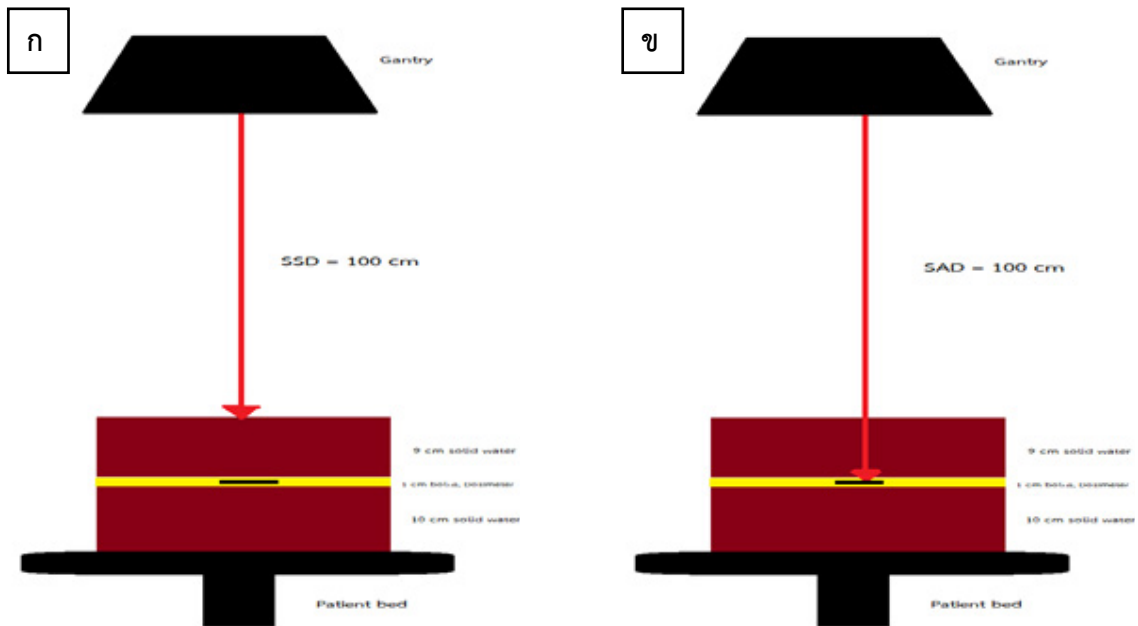
ภาพที่ 1 ชุดอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีไอเอสแอล ชนิดนาโนดอท (Landauer Inc., Glenwood, IL, USA) (ก) แผ่นนาโนดอท (ข) เครื่องอ่านค่านับวัด รุ่น micro Star (ค) เครื่องล้างข้อมูลการนับวัด Annealer รุ่น InLight

การศึกษาในครั้งนี้เป็นการศึกษาในรังสีเอกซ์พลังงาน 6 เมกกะโวลต์ทุกการทดสอบ โดยทำการจัดตั้งอุปกรณ์วัดรังสีไอเอสแอล ชนิดนาโนดอท บนหุ่นจำลองพลาสติกเทียบเท่าเนื้อเยื่อชนิดแข็ง 10 เซนติเมตร จากนั้นวางวัสดุสมมูลเนื้อเยื่อหนา 1 เซนติเมตรและหุ่นจำลองพลาสติกเทียบเท่าเนื้อเยื่อชนิดแข็ง หนา 9 เซนติเมตร จัดระยะจาก

แหล่งกำเนิดรังสีถึงหุ่นจำลองพลาสติกเทียบเท่าเนื้อเยื่อชนิดแข็ง 100 เซนติเมตร (SSD) ดังแสดงในภาพที่ 2 (ก) หรือระยะจากแหล่งกำเนิดรังสีถึงอุปกรณ์วัดรังสีไอเอสแอล ชนิดนาโนดอท 100 เซนติเมตร (SAD) ดังแสดงในภาพที่ 2 (ข) โดยทำการศึกษาทั้งหมด 7 หัวข้อ ได้แก่ การจางหายของสัญญาณ ผลการวัดปริมาณรังสีซ้ำ

การสูญเสียสัญญาณต่อการอ่านค่า ความเป็นเชิงเส้นต่อปริมาณรังสี การตอบสนองต่อทิศทางของลำรังสี การตอบสนองต่ออัตราปริมาณรังสี และการตอบสนองต่อระยะทางที่ได้รับรังสี ซึ่งแต่ละการทดสอบจะทำการทดสอบซ้ำ

3 ครั้ง และในการอ่านค่านับวัดทำการอ่านค่าซ้ำ 5 ครั้ง จากนั้นนำค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ในการศึกษาแต่ละหัวข้อจะมีรายละเอียดดังนี้



ภาพที่ 2 การติดตั้งตำแหน่งของอุปกรณ์วัดรังสีในการศึกษา ที่ตำแหน่ง central axis (ก) การติดตั้งอุปกรณ์ในเทคนิค SSD (ข) การติดตั้งอุปกรณ์ในเทคนิค SAD

1. การจางหายของสัญญาณ (Fading characteristics)

เพื่อศึกษาการจางหายของสัญญาณของอุปกรณ์วัดรังสีไอเอสแอล ชนิดนาโนดอท หลังจากได้รับปริมาณรังสี และเพื่อหาเวลาที่เหมาะสมในการอ่านค่านับวัดรังสี โดยจัดตั้งอุปกรณ์ด้วยเทคนิค SAD ตั้งหัวเครื่องฉายรังสีที่ 0 องศา เปิดพื้นที่ลำรังสี 10×10 ตารางเซนติเมตร อัตราปริมาณรังสี 400 มอนิเตอร์ยูนิท/นาที่ ฉายรังสี 200 เซนติเกรย์ อ่านค่านับวัดหลังฉายรังสีตามเวลาดังนี้ 1, 2, 5, 8, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 120, 240, 360, 480 นาที่

และทุก ๆ วัน โดยวัดจนครบทั้งหมด 30 วัน และผลของเวลาที่เหมาะสมในการอ่านค่านับวัดที่ได้จากการศึกษานี้ จะนำไปใช้อ่านค่าปริมาณรังสีกับการศึกษาในหัวข้ออื่น ๆ

2. ผลการวัดปริมาณรังสีซ้ำ (Reproducibility)

เพื่อวิเคราะห์การนำกลับมาใช้ซ้ำของอุปกรณ์วัดรังสีไอเอสแอล ชนิดนาโนดอท หลังจากทำการลบสัญญาณนับวัดปริมาณรังสีและนำกลับมาใช้ซ้ำอีกรอบ การทดสอบทำการจัดตำแหน่งของอุปกรณ์วัดรังสี ไอเอสแอล ชนิดนาโนดอท ที่ระยะ SSD 100 เซนติเมตร

ตั้งหัวเครื่องฉาย 0 องศา เปิดพื้นที่ลำรังสี 10×10 ตารางเซนติเมตร อัตราปริมาณรังสี 400 มอนิเตอร์ยูนิท/นาที่ ฉายรังสี 200 เซนติเกรย์ โดยเมื่อฉายรังสีทำการอ่านค่านับวัดจากนั้นล้างข้อมูล และนำกลับมาฉายรังสีซ้ำแบบเดิมทั้งหมด 5 ครั้ง

3. การสูญเสียสัญญาณต่อการอ่านค่า (Signal depletion per read out)

เพื่อวิเคราะห์การสูญเสียของสัญญาณซึ่งเป็นผลของการอ่านค่าการนับวัดปริมาณรังสีซ้ำ ๆ โดยทำการจัดตำแหน่งของอุปกรณ์วัดรังสีไอเอสแอล ชนิดนาโนดอท ที่ระยะ SSD 100 เซนติเมตร ตั้งหัวเครื่องฉาย 0 องศา เปิดพื้นที่ลำรังสี 10×10 ตารางเซนติเมตร อัตราปริมาณรังสี 400 มอนิเตอร์ยูนิท/นาที่ ฉายรังสี 200 เซนติเกรย์ อ่านค่านับวัดซ้ำจำนวน 100 ครั้ง โดยอ่านค่านับวัดห่างกันครั้งละ 5 นาที

4. ความเป็นเชิงเส้นต่อปริมาณรังสี (Dose linearity)

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของค่าการนับวัดปริมาณรังสีของอุปกรณ์วัดรังสีไอเอสแอล ชนิดนาโนดอท และความเป็นเชิงเส้น โดยทำการจัดตำแหน่งของอุปกรณ์วัดรังสีไอเอสแอล ชนิดนาโนดอท ที่ระยะ SSD 100 เซนติเมตร ตั้งหัวเครื่องฉาย 0° เปิดพื้นที่ลำรังสี 10×10 ตารางเซนติเมตร อัตราปริมาณรังสี 400 มอนิเตอร์ยูนิท/นาที่ ฉายรังสีตั้งแต่ 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 เซนติเกรย์

5. การตอบสนองต่อทิศทางของลำรังสี (Angular dependence)

เพื่อศึกษาการตอบสนองของอุปกรณ์วัดรังสีไอเอสแอล ชนิดนาโนดอท เมื่อมีการปรับเปลี่ยนทิศทาง การเข้าของลำรังสีในมุมต่าง ๆ โดยทำการจัดตำแหน่งของอุปกรณ์วัดรังสีไอเอสแอล ชนิดนาโนดอท ที่ระยะ SAD 100 เซนติเมตร เปิดพื้นที่ลำรังสี 10×10 ตารางเซนติเมตร อัตราปริมาณรังสี 400 มอนิเตอร์ยูนิท/นาที่ ฉายรังสี 200 เซนติเกรย์ ปรับค่าหัวเครื่องฉายตั้งแต่ 0 ถึง 360 องศา โดยปรับเพิ่มขึ้นครั้งละ 10 องศา

6. การตอบสนองต่ออัตราปริมาณรังสี (Dose rate dependence)

เพื่อตรวจสอบอุปกรณ์วัดรังสีไอเอสแอล ชนิดนาโนดอท ความเป็นอิสระต่ออัตราปริมาณรังสีหรือไม่ เมื่อมีการปรับเปลี่ยนอัตราปริมาณรังสี โดยทำการจัดตำแหน่งของอุปกรณ์ ที่ระยะ SSD 100 เซนติเมตร ตั้งหัวเครื่องฉาย 0 องศา เปิดพื้นที่ลำรังสี 10×10 ตารางเซนติเมตร ฉายรังสี 200 เซนติเกรย์ เปลี่ยนอัตราปริมาณรังสีตั้งแต่ 100, 200, 300, 400, 500 และ 600 มอนิเตอร์ยูนิท/นาที่

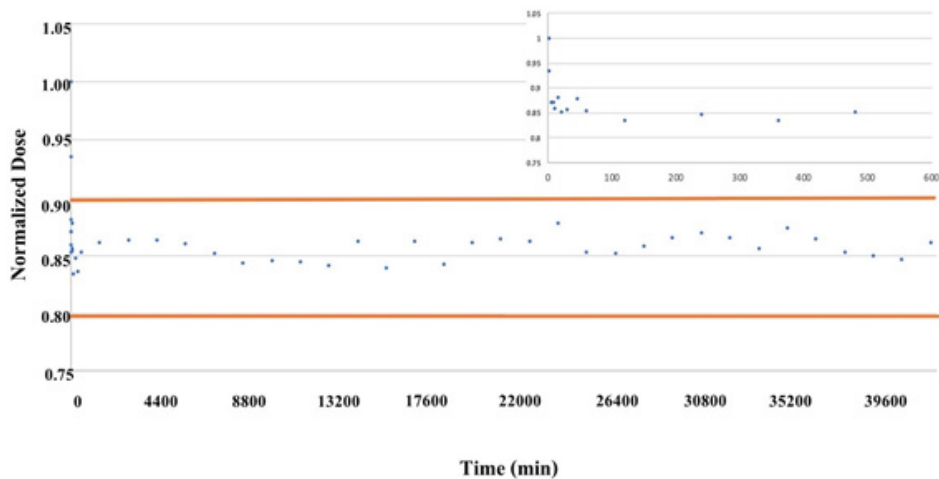
7. การตอบสนองต่อระยะทางที่ได้รับรังสี (Source to surface distance dependence)

เพื่อตรวจสอบอุปกรณ์วัดรังสีไอเอสแอล ชนิดนาโนดอท ความเป็นอิสระต่อระยะทางที่ได้รับรังสีหรือไม่ ทั้งนี้ทำการปรับเปลี่ยนระยะทางจากแหล่งกำเนิดรังสีถึงพื้นผิวของหุ่นจำลองพลาสติกเทียบเท่าเนื้อเยื่อชนิดแข็ง โดยทำการจัดตั้งหัวเครื่องฉาย 0 องศา เปิดพื้นที่ลำรังสี 10×10 ตารางเซนติเมตร อัตราปริมาณรังสี 400 มอนิเตอร์ยูนิท/นาที่ ฉายรังสี 200 เซนติเกรย์ จัดตำแหน่งของอุปกรณ์ ที่ระยะ SSD ต่าง ๆ ดังนี้ 70, 80, 90, 95, 100, 105, 110, 120, 130 เซนติเมตร

ผลการศึกษา

1. การจางหายของสัญญาณ (Fading characteristics)

ภาพที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลา หลังการฉายรังสีและค่าปริมาณรังสีสัมพัทธ์ (Normalized dose) โดยทำการ Normalized dose จากปริมาณรังสีของการอ่านค่าการนับวัดหลังฉายรังสี 1 นาที่ พบการจางหายของสัญญาณในช่วงระยะเวลา 5 นาที่แรก โดยค่าการนับวัดปริมาณรังสีจะลดลงร้อยละ 15 จากปริมาณรังสีของการอ่านค่าการนับวัดหลังฉายรังสี 1 นาที่ ซึ่งค่าปริมาณรังสีมีความแตกต่างกันน้อยลงและเริ่มเสถียรในนาที่ที่ 5 ไปจนถึงวันที่ 30 ของฉายรังสี ซึ่งหลังจากฉายรังสี 5 นาที่ที่เริ่มเสถียรจนถึง 30 วันหลังจากฉายรังสีมีความแตกต่างอยู่ในช่วง $\pm 2\%$

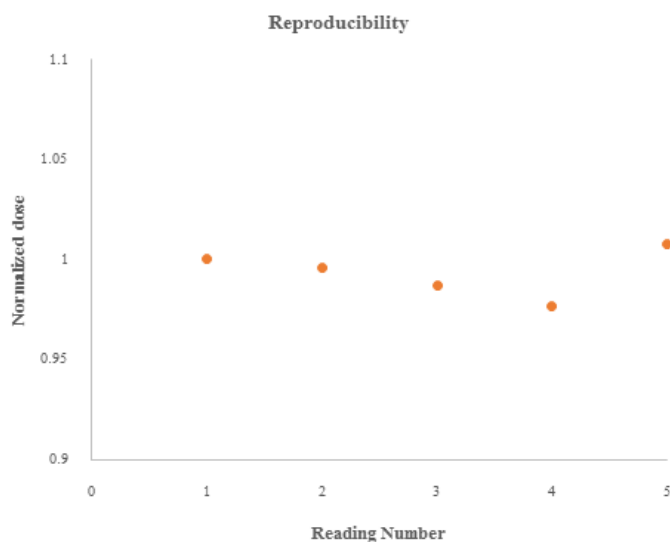


ภาพที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาหลังการฉายรังสี (minutes) และค่าปริมาณรังสีสัมพัทธ์ (Normalized dose)

2. ผลการวัดปริมาณรังสีซ้ำ (Reproducibility)

ผลการทดสอบการนำกลับมาใช้ซ้ำของอุปกรณ์วัดรังสีไอเอสแอล ชนิดนาโนดอท แสดงดังภาพที่ 4 ทำการ Normalized dose จากปริมาณรังสีของการอ่านค่านับ

วัดในครั้งแรก ซึ่งหลังจากนำอุปกรณ์วัดรังสีไอเอสแอล ชนิดนาโนดอท ทำการล้างข้อมูลการนับวัดจากนั้นนำมาใช้ซ้ำและวัดปริมาณรังสีอีกครั้ง พบว่ามีค่าความแตกต่างของปริมาณรังสีในช่วง $\pm 2.5 \%$

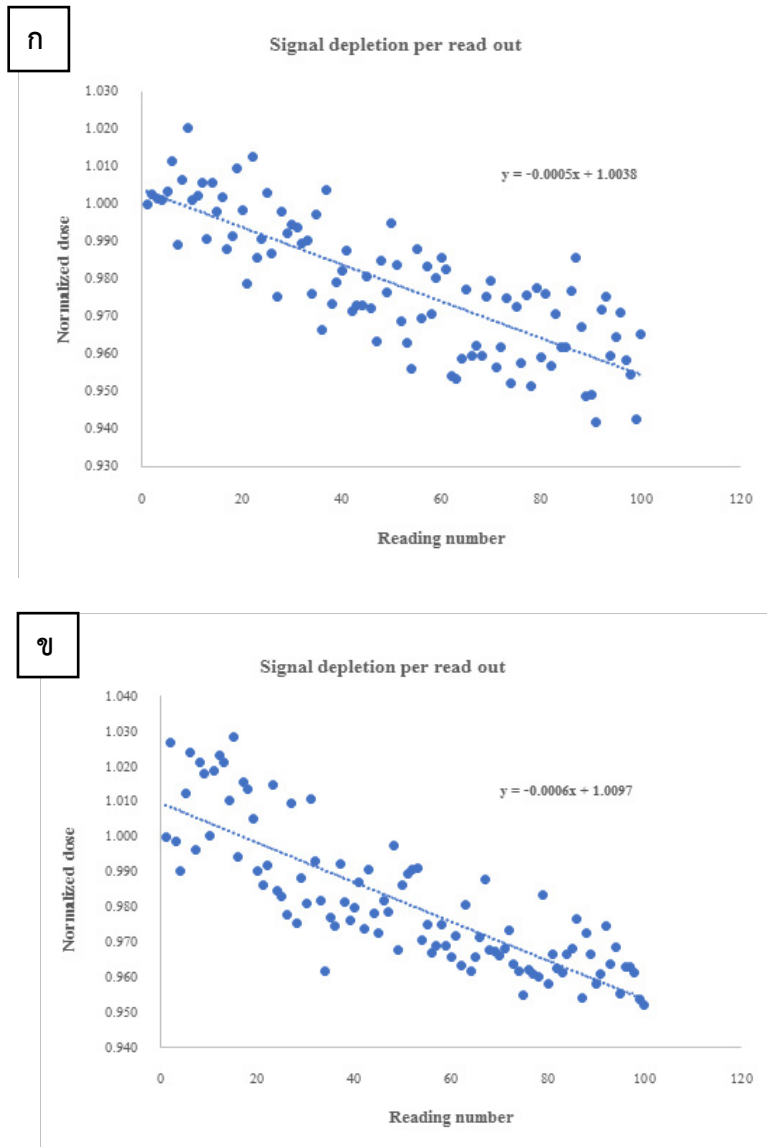


ภาพที่ 4 ความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนการอ่านค่านับวัดของอุปกรณ์วัดรังสีและค่าปริมาณรังสีสัมพัทธ์ (Normalized dose)

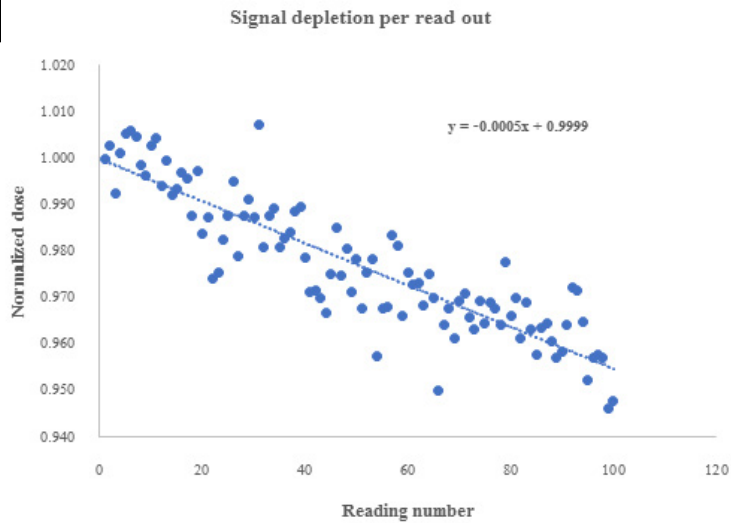
3. การสูญเสียสัญญาณต่อการอ่านค่า (Signal depletion per read out)

ผลการทดสอบการอ่านค่าซ้ำของอุปกรณ์วัดรังสีไอเอสแอล ชนิดนาโนคอป พบว่าในช่วง 20 ครั้งแรก จะไม่มีการสูญเสียของสัญญาณการนับวัด หลังจากนั้นมีการสูญเสียสัญญาณ 0.05%/ครั้ง เมื่อเทียบกับการอ่าน

ค่านับวัดครั้งแรก ซึ่งการสูญเสียสัญญาณของอุปกรณ์วัดรังสีไอเอสแอล ชนิดนาโนคอป ทั้ง 3 ตัว เป็นไปในแบบเส้นตรงตามลำดับ ดังนี้ $y = -0.0005x + 1.0038$, $y = -0.0006x + 1.0097$ และ $y = -0.0005x + 0.9999$ ดังแสดงในภาพที่ 5



ค

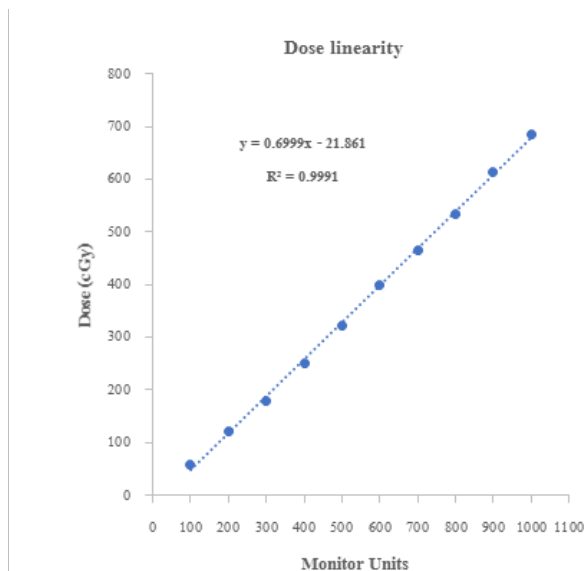


ภาพที่ 5 ความสัมพันธ์ระหว่างการอ่านค่านับวัดซ้ำทั้งหมด 100 ครั้งและค่าปริมาณรังสีสัมพัทธ์(Normalized dose)
(ก) การทดสอบอุปกรณ์วัดรังสีตัวที่ 1 (ข) การทดสอบอุปกรณ์วัดรังสีตัวที่ 2 และ(ค) การทดสอบอุปกรณ์วัดรังสีตัวที่ 3

4. ความเป็นเชิงเส้นต่อปริมาณรังสี (Dose Linearity)

ผลการเปรียบเทียบปริมาณรังสีที่กำหนดให้และ
ปริมาณรังสีที่ได้รับ อุปกรณ์วัดรังสีไอเอสแอล ชนิด

นาโนดอท มีความสัมพันธ์กันเป็นเชิงเส้นโดยมีค่า
 $R^2 = 0.9991$ ดังแสดงในภาพที่ 6

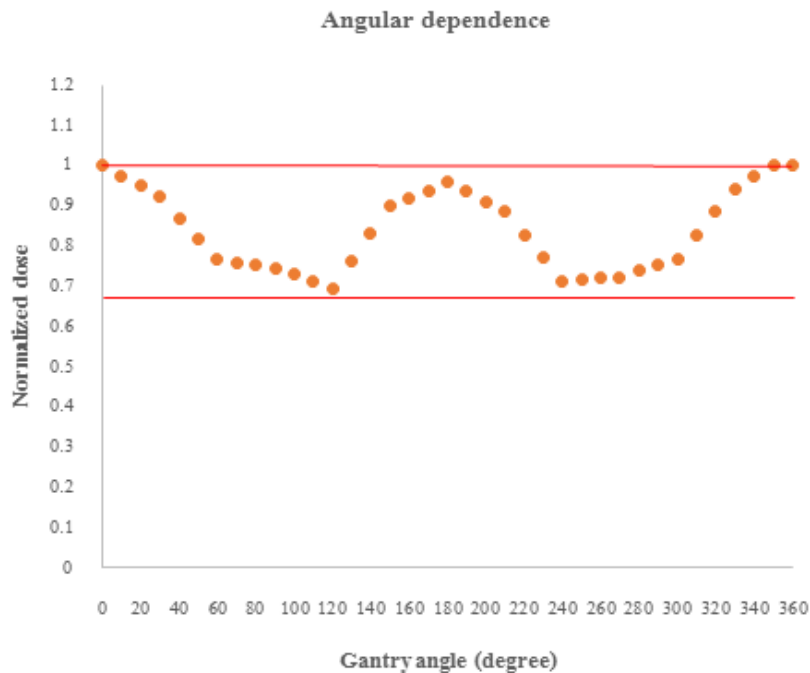


ภาพที่ 6 ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณรังสีที่ให้ (MU) และปริมาณรังสีที่ได้รับ (cGy)

5. การตอบสนองต่อทิศทางของลำรังสี (Angular dependence)

ผลการตอบสนองต่อทิศทางของลำรังสี อุปกรณ์วัดรังสีไอเอสแอล ชนิดนาโนดอท พบว่า เมื่อมุมของทิศทางลำรังสีน้อยกว่า ± 10 องศา ค่าความแตกต่างของการตอบสนองต่อรังสีมีค่า 3% เมื่อเทียบกับที่มุม 0° และค่าความแตกต่างจะเพิ่มมากขึ้น เมื่อมีการปรับเปลี่ยนมุม

ของทิศทางลำรังสีมากกว่า ± 10 องศา นอกจากนี้ยังพบว่า อุปกรณ์วัดรังสีไอเอสแอล ชนิดนาโนดอท มีการตอบสนองต่อรังสีน้อยที่สุดที่มุม ± 120 องศา โดยมีค่าความแตกต่างอยู่ที่ 31% ดังแสดงในภาพที่ 7 โดยทำการ Normalized dose จากปริมาณรังสีที่นับวัดได้ในมุม 0 องศา

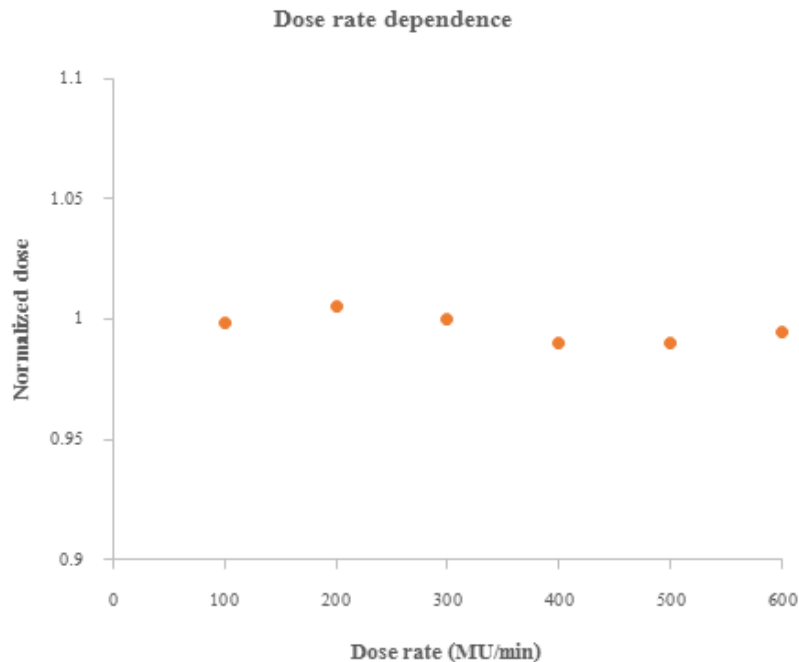


ภาพที่ 7 ความสัมพันธ์ระหว่างมุมของแขนหมุน (degree) และปริมาณรังสีสัมพันธ์ (Normalized dose)

6. การตอบสนองต่ออัตราปริมาณรังสี (Dose rate dependence)

ผลการทดสอบการตอบสนองของอัตราปริมาณรังสี โดยทำการ Normalized dose จากอัตราปริมาณรังสี

300 MU/min พบว่า อุปกรณ์วัดรังสีไอเอสแอล ชนิดนาโนดอท มีความแตกต่างของการนับวัดอยู่ในช่วงอัตราปริมาณรังสีต่าง ๆ $0.9962 \pm 0.0060\%$ ดังแสดงในภาพที่ 8



ภาพที่ 8 ความสัมพันธ์ระหว่างอัตราปริมาณรังสี (MU/min) และปริมาณรังสีสัมพัทธ์ (Normalized dose)

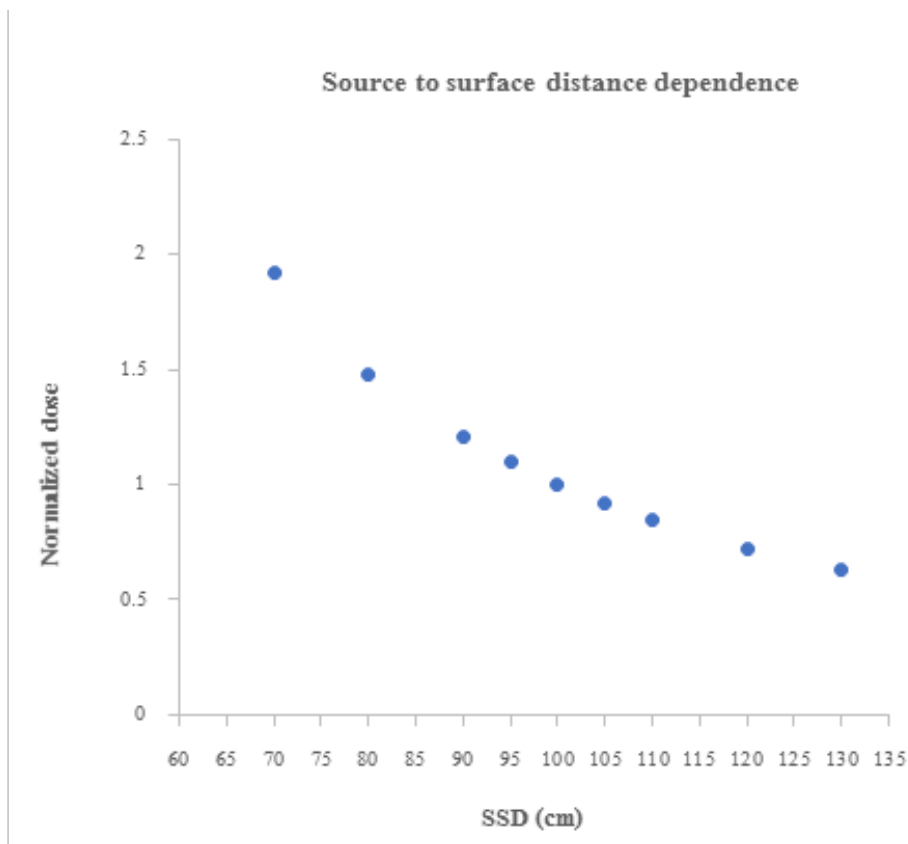
7. การตอบสนองต่อระยะทางที่ได้รับรังสี (Source to surface distance dependence)

ผลการทดสอบการตอบสนองของระยะจากแหล่งกำเนิดถึงพื้นผิว พบว่า เมื่อระยะทางที่ได้รับรังสีเปลี่ยนแปลงไป ปริมาณรังสีจะเปลี่ยนแปลงตามไปด้วย โดยอุปกรณ์วัดรังสีไอเอสแอล ชนิดนาโนดอท ตอบสนองต่อรังสีน้อยสุดที่ระยะ 130 เซนติเมตร (62.63%) และตอบสนองต่อรังสีมากที่สุดที่ระยะ 70 เซนติเมตร (191.65%) ดังแสดงในภาพที่ 9 โดยทำการ Normalized dose จากปริมาณรังสีที่นับวัดได้ในระยะทางที่ได้รับรังสี 100 เซนติเมตร

บทวิจารณ์

จากการศึกษาคุณลักษณะของอุปกรณ์วัดรังสีไอเอสแอล ชนิดนาโนดอท เพื่อใช้ในงานรังสีรักษาด้วยการใช้รังสีเอกซ์ 6 เมกะโวลต์ แสดงให้เห็นว่า อุปกรณ์วัดรังสี

ไอเอสแอล ชนิดนาโนดอท ไม่สามารถอ่านค่านับวัดได้ทันทีหลังจากทำการฉายรังสี เนื่องจากยังไม่เกิดการเสถียรของชั้นอิเล็กตรอน โดยกระบวนการดูดกลืนปริมาณรังสีของอุปกรณ์วัดรังสีไอเอสแอล ชนิดนาโนดอท มีหลักการคือ ต้องให้อิเล็กตรอนภายในตกลงไปยังชั้นของกักตักอิเล็กตรอนจนเสถียร จากนั้นจึงนำไปอ่านค่าโดยการกระตุ้นด้วยแสงจะได้ค่าการนับวัดที่แม่นยำ การศึกษานี้พบว่า การอ่านค่านับวัดจะเริ่มเสถียรและเหมาะสมในอ่านค่านับวัดที่ระยะเวลา 5 นาทีหลังจากการฉายรังสี ซึ่งผลลัพธ์ที่ได้สอดคล้องกับการศึกษาของ Jursinic^[16] และ Ponmalar^[17] แต่เนื่องจากข้อจำกัดในการใช้อุปกรณ์ซึ่งผู้ทำการวิจัยไม่มีเครื่องอ่านค่านับวัด รุ่น micro Star จึงส่งอุปกรณ์ไปทำการอ่านค่านับวัด การศึกษานี้จึงทำการอ่านค่านับวัดหลังจากการฉายรังสีไปแล้ว 48 ชั่วโมง โดยค่าความแตกต่างของการจางหายของสัญญาณภายใน 30 วันหลังการฉายรังสีอยู่ในช่วง $\pm 2\%$ ในการ



ภาพที่ 9 ความสัมพันธ์ระยะที่ได้รับรังสี (cm) และปริมาณรังสีสัมพัทธ์ (Normalized dose)

ตอบสนองต่อการวัดปริมาณรังสีซ้ำนั้น มีความเชื่อมั่นในการใช้อุปกรณ์วัดรังสีไอเอสแอล ชนิดนาโนดอท ซ้ำอยู่ที่ 97 % โดยส่วนหนึ่งอาจเพราะสภาพแวดล้อมหรืออุปกรณ์วัดรังสีไอเอสแอล ชนิดนาโนดอท มีการเปลี่ยนแปลงจึงทำให้การนับวัดมีข้อผิดพลาดเกิดขึ้น อย่างไรก็ตามอุปกรณ์วัดรังสีไอเอสแอล ชนิดนาโนดอท ผลลัพธ์สอดคล้องกับการทดสอบของ Ponmalar^[17] สำหรับการตอบสนองต่อการอ่านค่านับวัดซ้ำ อัตราการสูญเสียสัญญาณสามารถอธิบายทางคณิตศาสตร์ได้ โดยเป็นไปตามความสัมพันธ์แบบเส้นตรง จากการศึกษาี้แสดงให้เห็นการสูญเสียสัญญาณต่อการอ่านคือ 0.0005 มิลลิเกรย์ (0.05%) ของสัญญาณปัจจุบันและในการอ่าน

ค่านับวัดซ้ำในช่วง 20 ครั้งแรกไม่สูญเสียสัญญาณการนับวัด ผลการศึกษานี้คล้ายกับ Jursinic^[16] และ Ponmalar^[17] ส่วนการตอบสนองต่อขนาดปริมาณรังสี มีการตอบสนองอย่างเป็นเชิงเส้นโดยมีค่า $R^2 = 0.9991$ (Linearity) ซึ่งมีการตอบสนองอย่างเป็นเชิงเส้นถึง 600 เซนติเกรย์ โดยผลการทดสอบที่ได้เป็นในแนวทางเดียวกันกับการทดสอบที่ผ่านมาของ Jain^[15], Jursinic^[16], Ponmalar^[17] และ Viamonte^[18] จึงมีความเหมาะสมที่จะนำมาใช้ในทางรังสีรักษาได้ สำหรับการตอบสนองต่อทิศทางของลำรังสี พบว่า อุปกรณ์วัดรังสีไอเอสแอล ชนิดนาโนดอท ไม่เป็นอิสระเชิงมุม ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา ๆ มาของ Jursinic^[16] และ Viamonte^[18] ซึ่งใน

ช่วงที่ G100-G160 และ G320-G340 จะเป็นช่วงที่ไม่สามารถนับวัดค่าปริมาณรังสีได้ เนื่องจากมีความแตกต่างมากกว่า 31% อุปกรณ์วัดรังสีไอเอสแอล ชนิดนาโนดอทจึงขึ้นกับทิศทางเข้าของรังสี สามารถนับวัดปริมาณรังสีได้ถูกต้องที่สุดเมื่อให้อุปกรณ์วางตั้งฉากกับลำรังสี G0 ส่วนในการนับวัดที่มุมอื่น ๆ จำเป็นที่ต้องหาค่าแก้เรื่องมุมการเข้านั้น ๆ ในการศึกษาการตอบสนองต่ออัตราปริมาณรังสีที่ได้รับ การทดสอบนี้สอดคล้องกับการทดสอบที่ผ่านมาของ Jain^[15], Ponmalar^[17] และ Viamonte^[18] โดยมีผลลัพธ์ที่เหมือนกันดังนี้ ซึ่งชี้ให้เห็นว่าอุปกรณ์วัดรังสีไอเอสแอล ชนิดนาโนดอท เป็นอิสระต่ออัตราปริมาณรังสี สามารถสังเกตได้จากข้อมูลที่นับวัดโดยมีความคลาดเคลื่อนอยู่ที่ 1.5% ซึ่งความคลาดเคลื่อนที่เกิดขึ้นนั้นเกิดจากการเพิ่มของจำนวนของอิเล็กตรอน ที่กลับมายังชั้นกับดักที่มีอัตราปริมาณรังสีที่สูงขึ้น ทำให้มีสัญญาณเพิ่มขึ้นเนื่องจากในชั้นกับดักมีอิเล็กตรอนที่มากขึ้น และในการตอบสนองต่อระยะที่ได้รังสี ซึ่งเป็นระยะทางจากแหล่งกำเนิดรังสี อุปกรณ์วัดรังสีไอเอสแอล ชนิดนาโนดอท ขึ้นกับระยะทางที่เปลี่ยนแปลงไป โดยเมื่อระยะทางเพิ่มขึ้นปริมาณรังสีที่นับวัดได้จะลดลง ซึ่งเป็นไปตามกฎผกผันกำลังสอง (Inverse square law) โดยการทดสอบที่เป็นมีความสัมพันธ์คล้ายกับการทดสอบของ Ponmalar^[17]

จากการศึกษาจะเห็นว่า การเข้าใจลักษณะคุณสมบัติ และข้อจำกัดของอุปกรณ์วัดรังสีไอเอสแอล ชนิดนาโนดอทเป็นสิ่งสำคัญ เพื่อการนำไปใช้งานที่เหมาะสม การใช้อุปกรณ์วัดรังสีชนิดนี้ในการประกันคุณภาพหรือยืนยันปริมาณรังสีให้แก่ผู้ป่วยในทางรังสีรักษาจึงเป็นไปได้ เพื่อเป็นการยืนยันว่าผู้ป่วยได้รับปริมาณรังสีที่

เหมาะสมและสามารถนำมาใช้ในกระบวนการตรวจสอบการฉายรังสีก่อนนำไปฉายแก่ผู้ป่วยได้

สรุป

การวิจัยนี้พบว่าอุปกรณ์วัดรังสีไอเอสแอล ชนิดนาโนดอท มีคุณลักษณะการตอบสนองต่อรังสีอย่างเป็นเชิงเส้นในช่วงปริมาณรังสีของรังสีรักษา เป็นอิสระต่ออัตราปริมาณรังสีแต่ขึ้นกับระยะทางในการวางอุปกรณ์จากแหล่งกำเนิด ซึ่งระยะเวลาในการอ่านค่านับวัดที่เหมาะสม คือช่วงระยะเวลาหลังฉายรังสี 5 นาที นอกจากนี้ อุปกรณ์วัดรังสีไอเอสแอล ชนิดนาโนดอท สามารถนำกลับมานับวัดซ้ำได้ ดังนั้นอุปกรณ์ชนิดนี้สามารถนำมาใช้ในงานรังสีรักษาได้ การศึกษาคุณลักษณะของอุปกรณ์วัดรังสีมีความจำเป็นในการตรวจสอบค่าปริมาณรังสีที่ใช้ฉายกับผู้ป่วย

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนการวิจัยทุนพัฒนาบัณฑิตศึกษา จากสำนักงานการวิจัยแห่งชาติ ประจำปีงบประมาณ 2563 คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณบุคลากรกลุ่มงานรังสีรักษา โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี สำหรับความอนุเคราะห์สถานที่และเครื่องมือ ขอขอบคุณคุณสิริชัย เจริญรัตนกุล Senior Sales Executive/ Technical Personal Radiation Monitoring Service บริษัทนาคาเซ ประเทศไทย และขอขอบคุณบริษัทนาคาเซ ประเทศไทย สำหรับการเอื้อเฟื้อชุดอุปกรณ์วัดรังสีไอเอสแอล ชนิดนาโนดอท และคณะสหเวชศาสตร์มหาวิทยาลัยนเรศวร สำหรับสถานที่ในการวิเคราะห์ข้อมูล

เอกสารอ้างอิง

1. โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์. หลักการรักษาด้วยรังสี. [cited 2020 10 march]; Available from: <https://www.chulacancer.net/patient-list-page.php?id=420>.
2. Agazaryan N. Patient specific quality assurance for the delivery of intensity modulated radiotherapy. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. 2003;4(1):40.
3. Son J, Baek T, Lee B, Shin D, Park SY, Park J, et al. A comparison of the quality assurance of four dosimetric tools for intensity modulated radiation therapy. *Radiology and oncology*. 2015 Sep;49(3): 307-313.
4. Spezi E, Angelini AL, Romani F, Ferri A. Characterization of a 2D ion chamber array for the verification of radiotherapy treatments. *Physics in medicine and biology*. 2005 Jul 21;50(14):3361-3373.
5. Campajola L, Casolaro P, Capua FD. Absolute dose calibration of EBT3 Gafchromic films. *Journal of Instrumentation*. 2017;12(08):P08015-P.
6. Devic S, Tomic N, Lewis D. Reference radiochromic film dosimetry: Review of technical aspects. *Physica medica : PM : an international journal devoted to the applications of physics to medicine and biology : official journal of the Italian Association of Biomedical Physics*. 2016 Apr;32(4):541-556.
7. Syam Kumar SA, Sukumar P, Sriram P, Rajasekaran D, Aketi S, Vivekanandan N. A patient-specific quality assurance study on absolute dose verification using ionization chambers of different volumes in RapidArc treatments. *Medical dosimetry : official journal of the American Association of Medical Dosimetrists*. 2012 Winter;37(4):436-441.
8. Carlino A, Stock M, Zagler N, Marrale M, Osorio J, Vatnitsky S, et al. Characterization of PTW-31015 PinPoint ionization chambers in photon and proton beams. *Physics in medicine and biology*. 2018 Sep 19;63(18):185020.
9. Low DA, Parikh P, Dempsey JF, Wahab S, Huq S. Ionization chamber volume averaging effects in dynamic intensity modulated radiation therapy beams. *Medical physics*. 2003 Jul;30(7):1706-1711.
10. ศุภวิทู สุขเพ็ง. เครื่องมือวัดปริมาณรังสีเอกซ์: สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยนเรศวร; 2016:67 - 91.
11. Alvarez P, Kry SF, Stingo F, Followill D. TLD and OSLD dosimetry systems for remote audits of radiotherapy external beam calibration. *Radiat Meas*. 2017 Nov;106:412-425.
12. จินดา ทองเรือง สิริชัย, เขียวรัตนกุล และวีรชัย ดิษฐ์พัฒน์. คุณลักษณะของอุปกรณ์วัดรังสีไอเอสแอล ชนิดนาโนดอท สำหรับงานรังสีวินิจฉัย. *กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์*. 2016; 158(3):141-148.
13. Landauer N. OSL Dosimeters. [cited 2020 10 march]; Available from: <https://www.nagase-landauer.co.jp/english/inlight/dosimeters.html>.

14. Dunn L, Lye J, Kenny J, Lehmann J, Williams I, Kron T. Commissioning of optically stimulated luminescence dosimeters for use in radiotherapy. *Radiation Measurements*. 2013;51-52: 31-39.
15. Jain GK, Chougule A, Kaliyamoorthy A, Akula SK. Study of dosimetric characteristics of a commercial optically stimulated luminescence system. *Journal of Radiotherapy in Practice*. 2017;16(4): 461-475.
16. Jursinic PA. Characterization of optically stimulated luminescent dosimeters, OSLDs, for clinical dosimetric measurements. *Medical physics*. 2007 Dec;34(12): 4594-4604.
17. Ponmalar R, Manickam R, Ganesh KM, Saminathan S, Raman A, Godson HF. Dosimetric characterization of optically stimulated luminescence dosimeter with therapeutic photon beams for use in clinical radiotherapy measurements. *Journal of cancer research and therapeutics*. 2017 Apr-Jun;13(2):304-312.
18. Viamonte A, da Rosa LA, Buckley LA, Cherpak A, Cygler JE. Radiotherapy dosimetry using a commercial OSL system. *Medical physics*. 2008 Apr;35(4): 1261-1276.

การศึกษาเปรียบเทียบระยะเวลาการรอดชีวิตและปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับระยะเวลาการรอดชีวิต ในผู้ป่วยที่มีมะเร็งกระจายมายังสมองและได้รับการฉายรังสีทั้งสมองที่แตกต่างกัน

Evaluation of survival time and assessment of prognostic factors in patients with brain metastases treated with different radiation schedules

ณัชชา เสนาวิน¹, สิทธิพันธ์ รุ่งจรัสศิริ¹

¹งานรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา กลุ่มงานรังสีวิทยา โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์

ผู้พิมพ์ประสานงาน

ณัชชา เสนาวิน

งานรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา กลุ่มงานรังสีวิทยา โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ ตำบลกลางแดด

อำเภอเมือง จังหวัดนครสวรรค์ 60000

อีเมล: natchas889@gmail.com

Natcha Senawin¹, Sitthinon Rungjarassiri¹

¹Division of radiation oncology, Department of radiology, Sawanpracharak Hospital

Corresponding author

Natcha Senawin

Division of radiation oncology, Department of radiology, Sawanpracharak Hospital

Klang Daet, Mueang Nakhon Sawan District, Nakhon Sawan 60000

Email: natchas889@gmail.com

Submitted: Apr 20, 2020

Revised: May 29, 2020

Accepted: June 12, 2020

บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล: การฉายรังสีทั้งสมอง (whole brain radiotherapy) เป็นหนึ่งในการรักษาหลักในผู้ป่วยที่มีมะเร็งกระจายมายังสมอง ซึ่งมีการกระจายได้จากมะเร็งหลายชนิด ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายด้าน ทั้งปัจจัยด้านผู้ป่วย ปัจจัยด้านโรคมะเร็ง และปัจจัยด้านการรักษาของโรค รวมถึงเทคนิคที่ใช้ในการฉายรังสีที่สมองปริมาณรังสีและจำนวนครั้งในการฉายรังสีที่สมองที่แตกต่างกัน

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับระยะเวลาการรอดชีวิต และเปรียบเทียบระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่มีมะเร็งกระจายมายังสมองในกลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีด้วยปริมาณรังสีแตกต่างกัน

วัสดุและวิธีการ: ศึกษาแบบ retrospective cohort study โดยคัดเลือกผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีมะเร็งกระจายมายังสมอง และเข้ารับการรักษาดูแลด้วยการฉายรังสีที่โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ ได้รับการรักษาโดยการฉายรังสีที่สมองแบบ 2 มิติ ครอบคลุมแผนการรักษาด้วยปริมาณรังสี 30 เกรย์ ใน 10 ครั้ง หรือ 20 เกรย์ ใน 5 ครั้ง

ผลการศึกษา: มีผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาโดยการฉายรังสีที่สมองแบบ 2 มิติ ครอบคลุมแผนการรักษาตามเกณฑ์การศึกษาทั้งหมด 41 ราย ได้รับการฉายรังสีด้วยปริมาณ 30 เกรย์ใน 10 ครั้งจำนวน 12 ราย (ร้อยละ 29.26) และ 20 เกรย์ ใน 5 ครั้งจำนวน 29 ราย (ร้อยละ 70.74) มาตรฐานการรอดชีวิตเท่ากับ 3.0 เดือนในผู้ป่วยทั้งหมดและเท่ากับ 1 เดือนและ 4 เดือนในผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีด้วยปริมาณ 30 เกรย์ ใน 10 ครั้งและ 20 เกรย์ ใน 5 ครั้ง ตามลำดับแต่ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(HR 0.60, 95% CI 0.29-1.25, $p = 0.17$) ปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิต (median survival time) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) เมื่อแยกตาม อายุ <65 ปี หรือ ≥ 65 ปี (HR 1.04, 95% CI 0.29-2.05, $p = 0.91$) เพศหญิงหรือชาย(HR 0.60, 95% CI 0.30-1.21, $p = 1.60$) Karnofsky Performance Score <70 หรือ ≥ 70 (HR 0.86, 95% CI 0.42-1.78, $p = 0.69$) extracranial disease (HR 1.20, 95% CI 0.60-2.40, $p = 0.61$) number of brain metastases (HR 0.86, 95% CI 0.42-1.76, $p = 0.62$)

ข้อสรุป: ปัจจัยด้านผู้ป่วย ปัจจัยด้านโรคมะเร็ง ปัจจัยด้านการรักษาของโรค และปริมาณรังสีที่ได้รับไม่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่มีมะเร็งกระจายมายังสมอง

คำสำคัญ: การฉายรังสีที่สมอง, มะเร็งกระจายมายังสมอง, ปัจจัยที่เกี่ยวข้องปริมาณรังสี, ระยะเวลาการรอดชีวิต

Abstract

Background: Whole brain radiotherapy (WBRT) is one of treatment modalities for newly diagnosed brain metastases from various primary malignancies. Several prognostic factors associated with survival time include patient's factors, patient's disease and treatment factors such as radiation technique and radiation dose.

Objective: To evaluate survival time and to assess factors associated with survival outcome between different WBRT schedules in patients with brain metastases.

Materials and Methods: Brain metastatic patients who underwent 2D-WBRT at Sawanpracharak Hospital from December 2016 to October 2018 were retrospectively analyzed. The schedule of radiation dose were 30 Gy in 10 fractions and 20 Gy in 5 fractions.

Results: A total of 41 patients completed course of radiation. 2D-WBRT 30 Gy in 10 fractions were prescribed in 12 patients (29.26 %) while 20 Gy in 5 fractions were given in 29 patients (70.74 %). Median overall survival was 3.0 months, 1 month vs 4 months in 30 Gy in 10 fractions group and 20 Gy in 5 fractions group, respectively (HR 0.60, 95% CI 0.29-1.25, $p = 0.17$). Univariate analysis showed no survival difference in each prognostic group as followings: age <65 or ≥ 65 years (HR 1.04, 95% CI 0.29-2.05, $p = 0.91$), gender female or male (HR 0.60, 95% CI 0.30-1.21, $p = 1.60$), Karnofsky Performance Score <70 or ≥ 70 (HR 0.86, 95% CI 0.42-1.78, $p = 0.69$), extracranial disease (HR 1.20, 95% CI 0.60-2.40, $p = 0.61$), number of brain metastases (HR 0.86, 95% CI 0.42-1.76, $p = 0.62$).

Conclusion: Survival time in patients with brain metastases was not significantly correlated with patient's factor, disease factors and treatment factors. The schedule of radiation dose had no significant impact on survival time.

Keywords: whole brain radiotherapy, brain metastases, prognostic factors, radiation dose, median survival time

J Thai Assoc Radiat Oncol 2020; 26(2): R30-R41

บทนำ

โรคมะเร็ง เป็นสาเหตุการตายอันดับ 1 ของประเทศไทย โดยพบผู้ป่วยรายใหม่เพิ่มขึ้นทุกปี (เอกสารอ้างอิงจากศูนย์มะเร็ง) การรักษาโรคมะเร็งมีการพัฒนาก้าวหน้าและทันสมัยมากขึ้น ทั้งการวินิจฉัยโรคระดับโมเลกุล การรักษาด้วยการผ่าตัด เคมีบำบัด ยาพุ่งเป้า ภูมิคุ้มกันบำบัดรวมทั้งการการรักษาด้วยรังสี^[1] มะเร็งที่มีการกระจายมายังสมองนั้นเป็นภาวะที่พบได้บ่อยถึง ร้อยละ 20-40 ของผู้ป่วยมะเร็ง^[2] ซึ่งทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตลดลง และส่งผลเสียต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและครอบครัว โดยพบการกระจายมาจากโรคมะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งปอด มะเร็งเต้านม และมะเร็งของระบบทางเดินอาหารเป็นต้นอาการแสดงที่พบบ่อย คือ ปวด

ศีรษะ อ่อนแรงแขนขา คลื่นไส้ อาเจียน เดินเซ ชักเกร็ง หรือมีการรับรู้ที่เปลี่ยนแปลงไป การวินิจฉัยมักใช้ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computerized tomography scan, CT Scan) หรือ ภาพเอ็มอาร์ (magnetic resonance imaging, MRI) โดยร้อยละ 85 พบในตำแหน่งสมองใหญ่ (cerebrum) และ ร้อยละ 10-20 พบที่สมองน้อยส่วนซีรีเบลลัม (cerebellum)^[2] ผู้ป่วยที่มีมะเร็งกระจายมายังสมองนั้นมีการพยากรณ์ของโรคที่ไม่ดี และมีระยะเวลาการรอดชีวิตแตกต่างกันออกไป มีฐานของระยะเวลาการรอดชีวิต (median survival time) อยู่ระหว่าง 3-14.8 เดือน ขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายด้าน ทั้งปัจจัยด้านผู้ป่วย ปัจจัยด้านโรคมะเร็ง และปัจจัยด้านการรักษาของโรค^[3-6]

การฉายรังสีทั้งสมอง (whole brain radiotherapy, WBRT) เป็นหนึ่งในการรักษาหลักสำหรับผู้ป่วยที่มีมะเร็งกระจายมายังสมอง^[2] ซึ่งอาจฉายรังสีเพียงอย่างเดียวหรือใช้ร่วมกับการรักษาอื่น เช่นการผ่าตัดและเคมีบำบัดก็ได้ เทคนิคการฉายรังสีและการใช้ปริมาณรังสีที่ใช้มีความแตกต่างกันตามพยาธิสภาพและระยะของโรค การตอบสนองต่อการรักษา และความชำนาญของแพทย์ผู้รักษา^[7] โดยพบว่ามัธยฐานการรอดชีวิตของผู้ป่วยอยู่ที่ 3-16 เดือน^[3]

ปัจจุบันโรงพยาบาลสวรงค์ประชารักษ์ มีการรักษาผู้ป่วยที่มีมะเร็งกระจายมายังสมอง โดยการฉายรังสีทั้งสมองแบบ 2 มิติ (2D) มีวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิต และเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยให้ดีขึ้น แต่การศึกษาส่วนใหญ่ของโรคมะเร็งที่มีกระจายมายังสมองมักทำในสถาบันที่มีความเจริญก้าวหน้าด้านการฉายรังสี เช่น การฉายรังสีแบบ 3 มิติ การฉายรังสีปรับความเข้ม การฉายรังสีศัลยกรรม เป็นต้น ดังนั้นจึงอาจไม่สามารถนำผลการศึกษาของสถาบันเหล่านั้นมาประยุกต์ใช้ในผู้ป่วยของโรงพยาบาลสวรงค์ประชารักษ์ ได้ การศึกษานี้จึงต้องการศึกษาระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่มีมะเร็งกระจายมายังสมอง รวมถึงปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับระยะเวลาการรอดชีวิต ในผู้ป่วยมะเร็งที่เข้ารับการรักษารังสีที่โรงพยาบาลสวรงค์ประชารักษ์ และเปรียบเทียบระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับปริมาณรังสีที่แตกต่างกันในการฉายรังสีทั้งสมองแบบ 2D คือ การฉายรังสี 30 เกรย์ ใน 10 ครั้ง และ 20 เกรย์ ใน 5 ครั้ง^[2, 7, 8] เพื่อนำผลจากการศึกษานี้ไปพัฒนาต่อยอดการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งได้อย่างเหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละคนตามชนิดของโรคมะเร็งต่อไป

วัสดุและวิธีการ

การศึกษานี้ผ่านการพิจารณาด้านจริยธรรมการวิจัยในคน โดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน โรงพยาบาลสวรงค์ประชารักษ์ โดยศึกษาผู้ป่วยมะเร็ง

ที่เข้ารับการรักษารังสีที่โรงพยาบาลสวรงค์ประชารักษ์ ตั้งแต่เดือนธันวาคม พ.ศ. 2559 ถึง เดือนตุลาคม พ.ศ.2562 และเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective cohort study)

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วย

1. ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีมะเร็งกระจายมายังสมอง
2. ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยการฉายรังสีทั้งสมองแบบ 2 มิติครบตามแผนการรักษา คือฉายรังสี 30 เกรย์ ใน 10 ครั้ง หรือ 20 เกรย์ ใน 5 ครั้ง

เกณฑ์คัดออก

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดสำหรับมะเร็งที่กระจายมายังสมองก่อนฉายรังสี
2. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถฉายรังสีครบตามแผนการรักษา จากนั้น ศึกษาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับระยะเวลาการรอดชีวิต ได้แก่ อายุ เพศ ชนิดของโรคมะเร็งปฐมภูมิ (primary cancer) การแพร่กระจายของโรคไปยังอวัยวะส่วนอื่นๆ นอกสมอง (extracranial disease) ระดับความสามารถทางร่างกายของผู้ป่วย (Karnofsky performance score, KPS) จำนวนของการกระจายของมะเร็งในสมอง (number of brain metastases) ปริมาณรังสีที่ได้รับ (radiation doses) รวมทั้งเปรียบเทียบระยะเวลาการรอดชีวิตระหว่างผู้ป่วยที่ปริมาณรังสีทั้งสมองที่แตกต่างกันระหว่าง 30 เกรย์ ใน 10 ครั้ง กับ 20 เกรย์ ใน 5 ครั้ง

การวิเคราะห์ข้อมูลประมวลผลข้อมูลทางสถิติด้วยโปรแกรม SPSS (IBM) version 20 ใช้สถิติ Chi-square test ทดสอบความแตกต่างกันของปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตระหว่างผู้ป่วยที่ปริมาณรังสีทั้งสมองที่แตกต่างกันทั้งสองกลุ่ม ศึกษาระยะเวลาการรอดชีวิตโดยใช้ Kaplan-Meier method และใช้สถิติ Cox regression เพื่อทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตโดยใช้ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 (p-value < 0.05)

ผลการศึกษา

การศึกษานี้รวบรวมผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาโดยการฉายรังสีที่สมองแบบ 2 มิติครบตามแผนการรักษาตามเกณฑ์การศึกษาทั้งหมด 41 ราย มีผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีด้วยปริมาณ 30 เกรย์ ใน 10 ครั้ง จำนวน 12 ราย (ร้อยละ 29.26) และ 20 เกรย์ ใน 5 ครั้ง จำนวน 29 ราย (ร้อยละ 70.74) ปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลารอดชีวิต ได้แก่ ปัจจัยด้านผู้ป่วย ประกอบด้วย อายุ เพศ ความสามารถทางร่างกายของผู้ป่วย (KPS) ปัจจัยด้านโรคมะเร็ง ประกอบด้วย ชนิดของโรคมะเร็ง การกระจายของโรคในส่วนต่างๆ ของร่างกายนอกสมอง (extracranial disease) จำนวนและขนาดการกระจายของมะเร็งในสมอง (number of brain metastases) รายละเอียดใน **ตารางที่ 1** ซึ่งพบว่าปัจจัยดังกล่าวไม่มีผลต่อระยะเวลารอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับระยะเวลารอดชีวิตในกลุ่มผู้ป่วยที่ปริมาณรังสีที่สมองทั้งสองกลุ่ม ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) รายละเอียดดัง **ตารางที่ 2** มีระยะเวลารอดชีวิตเท่ากับ 3.0 เดือนในผู้ป่วยทั้งหมด ผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีด้วยปริมาณ 30 เกรย์ ใน 10 ครั้ง เท่ากับ 1 เดือน และ 20 เกรย์ ใน 5 ครั้ง เท่ากับ 4 เดือน โดยระยะเวลารอดชีวิตของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR 0.60, 95% CI 0.29-1.25, $p = 0.17$) ดังที่แสดงใน **ภาพที่ 1** และ **ภาพที่ 2**

ความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อระยะเวลารอดชีวิตพบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) รายละเอียดดัง **ตารางที่ 3**

บทวิจารณ์

การฉายรังสีที่สมอง (WBRT) เป็นหนึ่งในการรักษาหลักของผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีการกระจายมายังสมอง^[1,9] ซึ่งการรอดชีวิตของผู้ป่วยแต่ละรายมีความแตกต่างกันตามปัจจัย ทั้งด้านผู้ป่วย ด้านโรคมะเร็ง และด้านการรักษาของโรค^[3-6] จึงทำให้มีแนวทางการรักษาผู้ป่วยที่มีมะเร็งกระจายมายังสมอง โดยพิจารณาปัจจัย

ต่างๆ เหล่านี้ เช่น การประเมินตาม Recursive Partitioning Analysis (RPA) class^[10] ซึ่งมีระยะการรอดชีวิตประมาณ 2-7 เดือน และการประเมินตาม Diagnosis-Specific Graded Prognostic Score (DS-GPA) ซึ่งมีความจำเพาะกับโรคมะเร็ง มีระยะการรอดชีวิตประมาณ 3-16 เดือน^[3]

จากการศึกษานี้พบว่ามัธยฐานระยะเวลารอดชีวิตของผู้ป่วยทั้งหมดเท่ากับ 3.0 เดือน ซึ่งสอดคล้องกับในหลายการศึกษา แต่ปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลารอดชีวิต ได้แก่ อายุ เพศ KPS extracranial disease และ number of brain metastases มีผลต่อระยะเวลารอดชีวิตไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

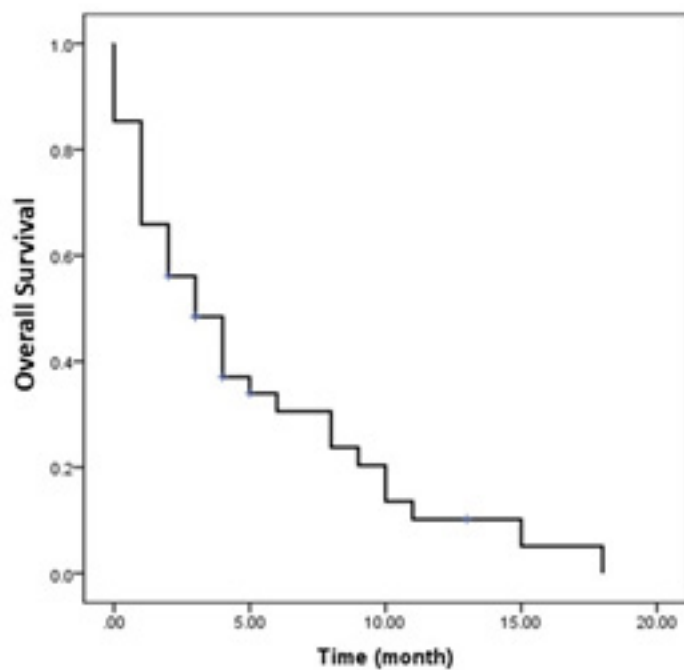
รวมทั้งปริมาณรังสีที่แตกต่างกันระหว่าง 30 เกรย์ ใน 10 ครั้ง และ 20 เกรย์ ใน 5 ครั้ง มีผลต่อระยะเวลารอดชีวิตไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในอดีตหลายการศึกษาที่พบว่าปริมาณรังสีและจำนวนครั้งในการฉายรังสีที่สมองให้ผลการรักษาไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ^[2, 7, 8] ดังนั้น การวางแผนการฉายรังสีถึงปริมาณรังสีและจำนวนครั้งของการฉายรังสีในผู้ป่วยแต่ละราย จึงต้องพิจารณาถึงสภาวะผู้ป่วยเป็นสำคัญ หากผู้ป่วยมีสภาวะทางร่างกายไม่ดีหรือการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี สามารถใช้ปริมาณรังสีและจำนวนครั้งที่ใช้เวลาในการรักษาสั้นกว่าผู้ป่วยสภาวะและการพยากรณ์โรคที่ดี นอกจากนี้ยังต้องพิจารณาถึงปัจจัยทางสังคมด้วย เช่น การเดินทาง สถานะทางการเงิน ซึ่งเป็นปัจจัยที่สำคัญในเข้ารับการรักษาอย่างต่อเนื่องและครบตามที่วางแผนไว้ หากผู้ป่วยไม่สะดวกในการเดินทางมาโรงพยาบาล อาจพิจารณาเลือกการรักษาที่สั้นเพื่อให้ผู้ป่วยได้กลับไปใช้ชีวิตตามปกติได้เร็วที่สุดและได้รับความสะดวกสบายสูงสุด นอกจากนี้ผู้ป่วยที่อายุมากหรือมีการพยากรณ์การรอดชีวิต (expected survival) น้อยกว่า 3 เดือนหรือมีการกระจายของโรคในส่วนต่างๆ ของร่างกายนอกสมอง อาจพิจารณาการรักษาแบบประคับประคอง (best supportive care) ที่เหมาะสมกับผู้ป่วยมากที่สุด^[1, 11]

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย (จำนวน 41 ราย)

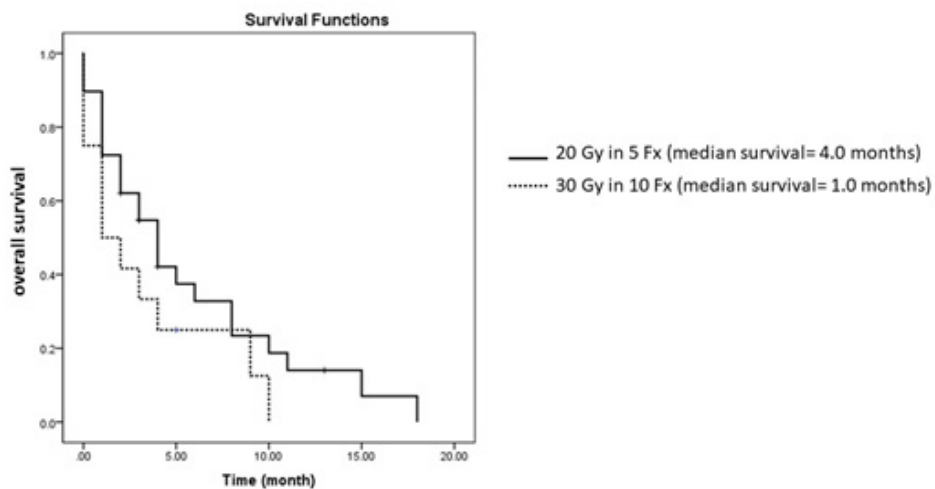
	จำนวนผู้ป่วย (ราย)	ร้อยละ
อายุ (ปี)		
ค่าเฉลี่ย (mean $\pm$ standard deviation)	63 $\pm$ 10	
ค่ามัธยฐาน (median)	63	
อายุน้อยที่สุด	43	
อายุมากที่สุด	81	
เพศ		
หญิง	21	51.2
ชาย	20	48.8
ระดับความสามารถทางร่างกายของผู้ป่วย (Karnofsky performance score, KPS)		
1-3 lesion	16	39
>3 lesions	25	61
แพร่กระจายของโรคไปยังอวัยวะอื่นนอกสมอง (extracranial disease)		
มี	24	58.6
ไม่มี	17	41.4

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับระยะเวลารอดชีวิตในกลุ่มผู้ป่วยที่ปริมาณรังสีที่สมองที่แตกต่างกัน

ปัจจัย	ปริมาณรังสีและจำนวนครั้ง		P-value
	30Gy/10 Fractions	20Gy/5 Fractions	
	(N=12)	(N=29)	
	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	
กลุ่มอายุ (ปี)			0.51
<65	6 (50.0)	18 (62.1)	
≥65	6 (50.0)	11 (37.9)	
เพศ			0.51
หญิง	5 (41.7)	16 (55.2)	
ชาย	7(58.3)	13 (44.8)	
ระดับความสามารถทางร่างกายของผู้ป่วย (Karnofsky performance score, KPS)			0.25
<70	6 (50.0)	20 (69.0)	
≥70	6 (50.0)	9 (31.0)	
จำนวนของการกระจายของมะเร็งในสมอง (number of brain metastases)			0.45
1-3 lesion	4 (33.3)	12 (41.4)	
>3 lesions	8 (67.7)	17 (58.6)	
แพร่กระจายของโรคนอกสมอง (extracranial disease)			0.73
มี	8 (66.7)	16 (55.2)	
ไม่มี	4 (33.3)	13 (48.8)	



ภาพที่ 1 กราฟแสดงอัตราการรอดชีวิต



ภาพที่ 2 กราฟแสดงอัตราการรอดชีวิตแยกโดยตารางการฉายรังสี

ตารางที่ 3 แสดงอัตราส่วนอันตราย (Hazard ratio) ของปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับระยะเวลารอดชีวิต

ปัจจัย	จำนวน (ร้อยละ)	HR (95% Confidence interval)	P-value
กลุ่มอายุ (ปี)			
<65	24 (58.5)	1.00	
≥65	17 (41.5)	1.04 (0.29-2.05)	0.91
เพศ			
หญิง	21 (51.2)	1.00	
ชาย	20 (48.8)	0.60 (0.30-1.21)	0.16
ระดับความสามารถทางร่างกายของผู้ป่วย (Karnofsky performance score, KPS)			
<70	26 (63.4)	1.00	
≥70	15 (36.6)	0.86 (0.42-1.78)	0.69
จำนวนของการกระจายของมะเร็งในสมอง (number of brain metastases)			
1-3 lesion	16 (39.9)	1.00	
>3 lesions	25 (60.1)	0.86 (0.42-1.76)	0.62
แพร่กระจายของโรคนอกสมอง (extracranial disease)			
ไม่มี	17 (41.5)	1.00	
มี	24 (58.5)	1.20 (0.60-2.40)	0.61
ปริมาณรังสีที่สมอง			
30 เกรย์ ใน 10 ครั้ง	12 (29.3)	1.00	
20 เกรย์ ใน 5 ครั้ง	29 (70.7)	0.60 (0.29-1.25)	0.17

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ การเก็บรวบรวมข้อมูลจากสถานพยาบาลเพียงแห่งเดียวทำให้มีจำนวนประชากรค่อนข้างน้อยและมีอคติในการคัดเลือกผู้ป่วยและแผนการรักษาตามสภาวะผู้ป่วยขึ้นกับวิจารณ์ของแพทย์แต่ละคน รวมทั้งเทคนิคการฉายรังสีทั้งสมอง (WBRT) ในการศึกษานี้เป็นแบบ 2 มิติ เท่านั้น ซึ่งการรักษาในสถาบันอื่นๆ ส่วนใหญ่เป็นการใช้เทคนิคแบบ 3 มิติขึ้นไป แต่อย่างไรก็ตามผลจากการศึกษานี้มีความสอดคล้องกับการทบทวนวรรณกรรมหรือการศึกษาก่อนหน้านี้ที่มีการศึกษาในกลุ่มประชากรขนาดใหญ่

จากการศึกษานี้สามารถใช้ผลการศึกษาที่ได้เป็นข้อมูลพื้นฐานสำหรับการศึกษาในอนาคตในประชากรกลุ่มใหญ่ขึ้นซึ่งต้องอาศัยการเก็บรวบรวมข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับปัจจัยทางด้านผู้ป่วยและสังคม ปัจจัยโรคมะเร็งระดับโมเลกุล^[12, 13] ซึ่งจำเป็นต้องศึกษาและพัฒนาต่อยอดพัฒนาการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งได้อย่างเหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายแต่ละชนิดของโรคมะเร็งนอกจากนี้ปัจจัยด้านการรักษา ได้แก่ เทคนิคการฉายรังสีที่ทันสมัยที่มีความจำเพาะต่อก้อนมะเร็งมากขึ้น หรือการนำยามาใช้ร่วมกับการฉายรังสีที่สมอง เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนจาก

การฉายรังสีที่สมอง เช่น ด้านความจำ เพื่อเพิ่มการรอดชีวิตและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและญาติที่เพิ่มขึ้น^[14, 15] ทั้งนี้เพื่อพัฒนาให้เป็นศูนย์เชี่ยวชาญด้านโรคมะเร็งโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ต่อไป

ข้อสรุป

ปัจจัยด้านผู้ป่วย ปัจจัยด้านโรคมะเร็ง และ ปัจจัยด้านการรักษาของโรค และปริมาณรังสีที่ได้รับไม่มีผลกระทบต่อระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่มีมะเร็งกระจายมายังสมอง

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยนี้สำเร็จสมบูรณ์ตามเป้าหมายโดยได้รับการสนับสนุนและคำแนะนำเป็นอย่างดีเกี่ยวกับด้านงานวิจัยนี้ จากบุคคลต่อไปนี้

ผู้อำนวยการโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ และหัวหน้ากลุ่มงานรังสีวิทยา

บุคลากรและเจ้าหน้าที่ในหน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา กลุ่มงานรังสีวิทยา โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์
อาจารย์นายแพทย์ทัศนพงศ์ รวยยาว
นางสาวบุญทิพา เนตรสว่าง

เอกสารอ้างอิง

1. Tsao MN, Rades D, Wirth A, Lo SS, Danielson BL, Gaspar LE, et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat oncol.* 2012;2:210-25.
2. Tsao MN, Lloyd N, Wong RK, Chow E, Rakovitch E, Laperriere N, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metas-

tases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;Cd003869.

3. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol.* 2012;30:419-25.
4. Rades D, Hansen HC, Schild SE, Janssen S. A New Diagnosis-Specific Survival Score for Patients to be Irradiated for Brain Metastases from Non-small Cell Lung Cancer. *Lung.* 2019;197:321-6.

5. Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, Eijkenboom WM, Hanssens PE, Schmitz PI. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43:795-803.
6. Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ, Morris DE, Hayman JA, Flickinger JC, et al. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63:37-46.
7. Li Z, Shen D, Zhang J, Zhang J, Yang F, Kong D, et al. Relationship between WBRT total dose, intracranial tumor control, and overall survival in NSCLC patients with brain metastases - a single-center retrospective analysis. *BMC Cancer.* 2019;19:1104.
8. Rades D, Bohlen G, Dunst J, Lohynska R, Veninga T, Stalpers L, et al. Comparison of Short-Course versus Long-Course Whole-Brain Radiotherapy in the Treatment of Brain Metastases. *StrahlentherOnkol.* 2008;184:30-5.
9. Jenkinson MD, Haylock B, Shenoy A, Husband D, Javadpour M. Management of cerebral metastasis: Evidence-based approach for surgery, stereotactic radio-surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer.* 2011;47:649-55.
10. Nieder C, Nestle U, Motaref B, Walter K, Niewald M, Schnabel K. Prognostic factors in brain metastases: should patients be selected for aggressive treatment according to recursive partitioning analysis (RPA) classes? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46:297-302.
11. Nieder C, Norum J, Dalhaug A, Aandahl G, Engljahring K. Best supportive care in patients with brain metastases and adverse prognostic factors: development of improved decision aids. *Support Care Cancer.* 2013;21:2671-8.
12. Sperduto PW, Yang TJ, Beal K, Pan H, Brown PD, Bangdiwala A, et al. Estimating Survival in Patients With Lung Cancer and Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Lung Cancer Using Molecular Markers (Lung-molGPA). *JAMA Oncol.* 2017;3: 827-31.
13. Sperduto PW, Jiang W, Brown PD, Braunstein S, Sneed P, Wattson DA, et al. Estimating Survival in Melanoma Patients With Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Melanoma Using Molecular Markers (Melanoma-molGPA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;99:812-6.
14. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, Caine C, Corn B, Kanner A, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol.* 2014;32:3810-6.

15. Brown PD, Pugh S, Laack NN, Wefel JS, Khuntia D, Meyers C, et al. Memantin for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving

whole-brain radio-therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol.* 2013;15:1429-37.

Analysis of using the ArcCHECK Diode Array for Verifying Tomotherapy HDA™ Patient-specific Delivery Quality Assurance

การวิเคราะห์หัววัดรังสีรูนอาร์คเช็คเพื่อการทวนสอบแผนการรักษาสำหรับ เครื่องฉายรังสีโทโมเทอราปี รูน HDA™

Natchana Wongin¹, Suphaluck Khachonkham², Pimolpun Changkaew², Puangpen Tangboonduangjit¹, Nauljun Stansook¹

¹Master of Science Program in Medical Physics, Department of Diagnostic and Therapeutic Radiology, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University

²Division of Radiation Oncology, Department of Diagnostic and Therapeutic Radiology, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Corresponding author

Nauljun Stansook

Ramathibodi Hospital, 270 Thanon Rama VI, Thung Phaya Thai, Ratchathewi, Bangkok 10400

Email: comet2522@gmail.com

ณัฐนา วงศ์อินทร์¹, ศุภลักษณ์ ขจรคำ², พิมลพรรณ ช่างแก้ว², พวงเพ็ญ ตั้งบุญดวงจิต¹, นवलจันทร์ สท้านสุข¹

¹วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิชาฟิสิกส์การแพทย์ ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

²หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้พิมพ์ประสานงาน

นवलจันทร์ สท้านสุข

โรงพยาบาลรามาธิบดี 270 ถนนพระรามที่ 6 แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร 10400

อีเมล: comet2522@gmail.com

Submitted: May 28, 2020

Revised: June 24, 2020

Accepted: June 25, 2020

Abstract

Background: The ArcCHECK cylindrical diode array, which is real time analysis and reusable tool, has been introduced as a patient QA device for Tomotherapy plan.

Objective: The aim of this study was to investigate the dosimetric characteristics of ArcCHECK for Tomotherapy including the clinical usage as a dose verification tool.

Materials and Methods: The dosimetric characteristics of the ArcCHECK in terms of short-term reproducibility, dose linearity, field size dependence, including sensitivity of cylindrical diode array to variation of the Tomotherapy planning parameters i.e., field width (FW) and pitch were investigated. The clinical tests were used on twenty prostate cancers. The measured dose distributions using ArcCHECK and dose measurement from EBT3 films were compared with dose calculation from Tomotherapy treatment planning. The results were evaluated following the gamma criteria of 3%/3mm. The clinical action level was established by given a higher percentage of gamma passing than (100-CL) while CL was $[(100-\text{mean}) + 1.96\sigma]$.

Results: The sensitivity of diode showed linearity with dose delivery in the range from 5s to 300s ($R^2=1$) and the variations of repeatedly measured in the short-term period was within $\pm 1.52\%$. The field size dependence exhibited the same response as the ionization chamber (CC13) except for 1 cm field width; the diodes exhibited 14.81% over-response when compared with the CC13, which may result from volume averaging of the CC13. The influence of planning parameters on sensitivity of ArcCHECK showed no difference of gamma passing rate with higher passing rate than 97% for all various FW and pitch plans. For clinical plans, ArcCHECK measurements demonstrated in the similar trend of EBT3 films analysis with a moderate positive correlation ($r=0.59$). The clinical action level of our institution was found 97% when using ArcCHECK as a verification tool.

Conclusion: The detector achieves the efficient dosimetric characteristics and ArcCHECK response is independent of Tomotherapy planning parameters. The percent gamma passing for patient-specific QA evaluation shows moderate positive correlation with the film. The ArcCHECK system can be considered as a reliable and an effective QA tool for patient verification of the Tomotherapy.

Keywords: ArcCHECK, Patient-specific QA, Tomotherapy

บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล: หัววัดรังสีรุ่นอาร์คเซ็คสามารถอ่านค่าได้ทันทีได้ ถูกนำเสนอเพื่อใช้สำหรับการทวนสอบแผนการรักษาในเครื่องโทโมเทอราปี

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาผลของหัววัดรังสีรุ่นอาร์คเซ็คต่อรังสีจากเครื่องโทโมเทอราปี รวมถึงการทวนสอบแผนการรักษาผู้ป่วย

วัสดุและวิธีการ: การทดสอบความสามารถนับวัดรังสีของอาร์คเซ็ค ประกอบด้วยการทดสอบความแม่นยำในการวัดซ้ำ ความสัมพันธ์เชิงเส้นของการนับวัดรังสี ความสัมพันธ์ของพื้นที่รังสีต่อการนับวัด และการตอบสนองต่อพารามิเตอร์ที่ใช้ในการวางแผนการรักษาด้วยเครื่องโทโมเทอราปี ได้แก่ field width (FW) และ pitch จากนั้นทดสอบการใช้อาร์คเซ็คทวนสอบแผนการรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมาก 20 ราย โดยเปรียบเทียบกับค่านับวัดจากอาร์คเซ็คและฟิล์มรุ่น EBT3 กับค่าจากเครื่องวางแผนการรักษา และวิเคราะห์ผลด้วยอัตราค่าผ่านแกมมาที่เกณฑ์มากกว่า 100-CL เมื่อ CL เท่ากับ $[(100-\text{ค่าเฉลี่ย}) + 1.96\sigma]$

ผลการศึกษา: อาร์คเซ็คสามารถทำการวัดซ้ำในระยะสั้นได้ มีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน $\pm 1.52\%$ นับวัดปริมาณรังสีเป็นสัดส่วนโดยตรงกับเวลาในช่วง 5 ถึง 300 วินาที ($R^2=1$) การทดสอบขนาดพื้นที่รังสีต่อการนับวัดพบว่าอาร์คเซ็คมีผลการนับวัดเช่นเดียวกับหัววัดรังสี CC13 ยกเว้นสำหรับ field width 1 ซม. ที่แสดงค่านับวัดมากกว่าหัววัด CC13 ถึง 14.81% ทั้งนี้อาจเกิดจากการเคลื่อนที่ของหัววัดรังสี CC13 สำหรับการทดสอบการตอบสนองต่อการปรับเปลี่ยนพารามิเตอร์ในการวางแผนการรักษา พบว่ามีอัตราค่าผ่านแกมมาไม่แตกต่างกันคือมากกว่า 97% ในทุก FW และ pitch และการทดสอบทางคลินิกพบว่า อัตราค่าผ่านแกมมาจากอาร์คเซ็คสอดคล้องกับฟิล์มมีความสัมพันธ์เชิงบวกปานกลาง ($r=0.59$) มีค่าอัตราค่าผ่านแกมมาต่ำสุดที่ยอมรับได้ที่ 97%

ข้อสรุป: อาร์คเซ็คมีความสามารถในการนับวัดรังสีที่ดี ไม่ขึ้นกับพารามิเตอร์ที่ใช้ในการวางแผนการรักษาสำหรับเครื่องโทโมเทอราปี มีอัตราค่าผ่านแกมมาที่มีความสัมพันธ์เชิงบวกปานกลางกับฟิล์ม สามารถสรุปได้ว่าอาร์คเซ็คมีความเหมาะสมและสามารถนำไปใช้ในการทวนสอบแผนการรักษาสำหรับเครื่องโทโมเทอราปี

คำสำคัญ: หัววัดรังสีรุ่นอาร์คเซ็ค, การทวนสอบแผนการรักษา, เครื่องโทโมเทอราปี

J Thai Assoc Radiat Oncol 2020; 26(2): R42-R55

Introduction

Helical Tomotherapy is a modality that was developed to deliver intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in radiation oncology^[1]. A linear accelerator is attached to a ring-shaped gantry that allows the delivery of the intensity of radiation beam and modulated the beam by a binary multi-leaf collimator to a patient while the couch is moving through the gantry rotation^[1]. The sophisticated and complexities

delivery technique make this possible delivery errors^[2], i.e., mismatches between delivered and planned doses. To minimize an inaccuracy of dose delivery, the pre-treatment patient verification is strongly recommended for each helical-IMRT patient plan.

Currently, most Tomotherapy users perform delivery quality assurance (DQA) using the radiochromic film (EBT3)^[3, 4]. The EBT3 film is a gold standard for performing as a plan verification

tool with its high spatial resolution, less energy dependence, almost dose rate independence, and near tissue-equivalent features^[5-7]. However, the EBT3 film shows that its measurement protocol is still time-consuming. The scanning of post-irradiation EBT3 film has to be waiting for the film darkening to be stabilized, generally scanned at least 24 hours after exposure^[8-10]. This has led to a necessity to implement an effective pre-treatment verification protocol. The real-time dose-distribution detector such as diode or ionization chamber array has been introduced to use for more effectively^[11, 12].

The performances of the ArcCHECK cylindrical diode array (Sun Nuclear, Melbourne, FL) are related to an ideal detector array for the verification of radiotherapy as follows; it shows dose linearity response and dose rate independence, it is a robust system, which has good short-term reproducibility. Moreover, it is easy to calibrate and it can perform real-time measurements and provides instant results^[7]. Therefore, the ArcCHECK has been widely used for verifying the VMAT plan that delivered by LINAC-based for a decade^[13-18].

Previously, few studies intended to evaluate ArcCHECK cylindrical diode array to use for Tomotherapy patient-specific DQA^[2, 19]. Yue Q. et al. (2014) evaluated the necessary functional characteristics test of the ArcCHECK, including short-term reproducibility, linearly diode response, and dose per pulse dependence. The ArcCHECK provided stable and consistent measurement outcomes with helical

Tomotherapy. Hence it is considered as an accurate device, which was implemented clinically for Tomotherapy DQA^[2]. More recently, in 2016, Bresciani S. et al. supported Yue Q. et al. that the ArcCHECK could be used as a pre-treatment verification tool for Tomotherapy with the following recommendation: new agreement criteria of the percent gamma passing rate needed to be established^[19].

This study aimed to validate the dosimetric characteristics of the ArcCHECK diode array and implement the device for Tomotherapy HDATM plan verification. The proper evaluation of a QA dosimeter could inform the variations and response in dose measurement, minimizing the errors and building the user's confidence before using the device for QA properties. In order to achieve accurate measurement protocol and ensure that ArcCHECK is suitable as a pre-treatment verification tool for Tomotherapy HDATM, the plan parameters effect and retrospective of 20 prostate cancer patients who treated by Tomotherapy HDATM at Ramathibodi hospital were investigated. The gamma passing rate of retrospective patients was also evaluated, including finding a suitable gamma criteria and action level for Ramathibodi hospital Delivery Quality Assurance (DQA)

Materials and Methods

A three-dimensional array of 1,386 N-type diode detectors (0.019 mm³) has been developed by Sun Nuclear Corporation (Sun Nuclear, Melbourne, FL). All diode detectors are arranged in a spiral pattern around PMMA

phantom surface (2.9 cm thickness or 3.3 cm water equivalent depth) with 10 mm spacing and 10 mm distance from each detector. The ArcCHECK phantom geometry is cylindrical with 21 cm diameter and array length.

Before performing any test, the absolute dose calibration of ArcCHECK detector was carried out against the CC13 ionization chamber

(IBA Dosimetry GmbH, Schwarzenbruck, Germany) inserted in solid water phantom (Gammex, Inc., Middleton, WI). The setup condition was followed the Sun Nuclear Corporation's recommendation, as shown in **Figure 1**. Finally, the absolute dose calibration data file was added in Sun Nuclear patient software and set as the default dose calibration.

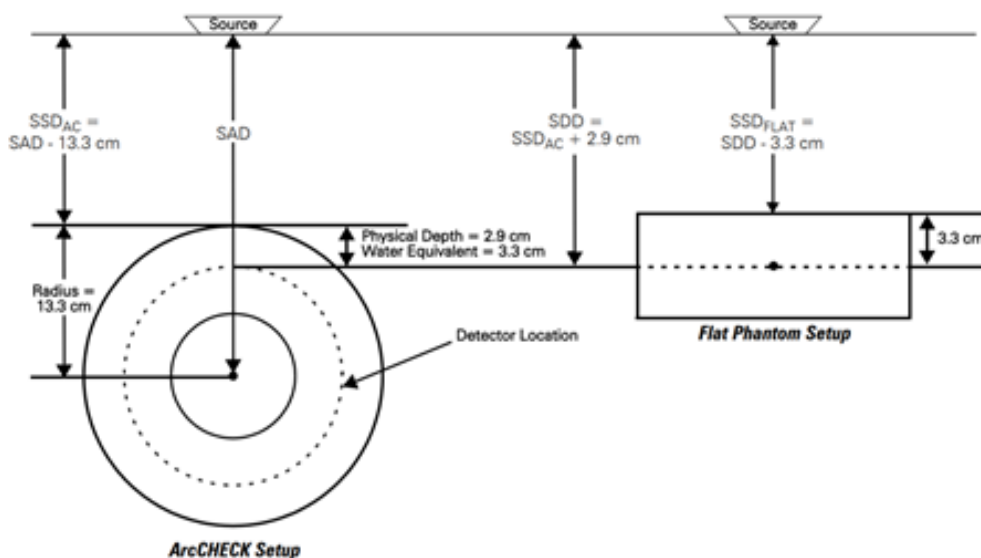


Figure 1 The configuration of ArcCHECK and the solid water phantom setup for dose calibration.

The dosimetric characteristics test

The dosimetric characteristics of the ArcCHECK were examined in terms of short-term reproducibility, dose linearity, and field size dependence. All tests were performed with the Tomotherapy HDA™ system (Accuray, Sunnyvale, CA), which provided a flattening filter-free 6 MV photon energy, 870 MU/min dose rate and equipped with a binary 64 multileaf collimator.

The central of the ArcCHECK was aligned to the isocenter of the machine, 85 cm SAD geometry. Besides, the CC13, 0.13 cm³ was inserted in the central cavity within the cavity plug of the ArcCHECK in order to monitor the stability of photon beams output (**Figure 2**).

The short-term reproducibility test was purposed to ensure that ArcCHECK could be performed consecutive dose measurements. The

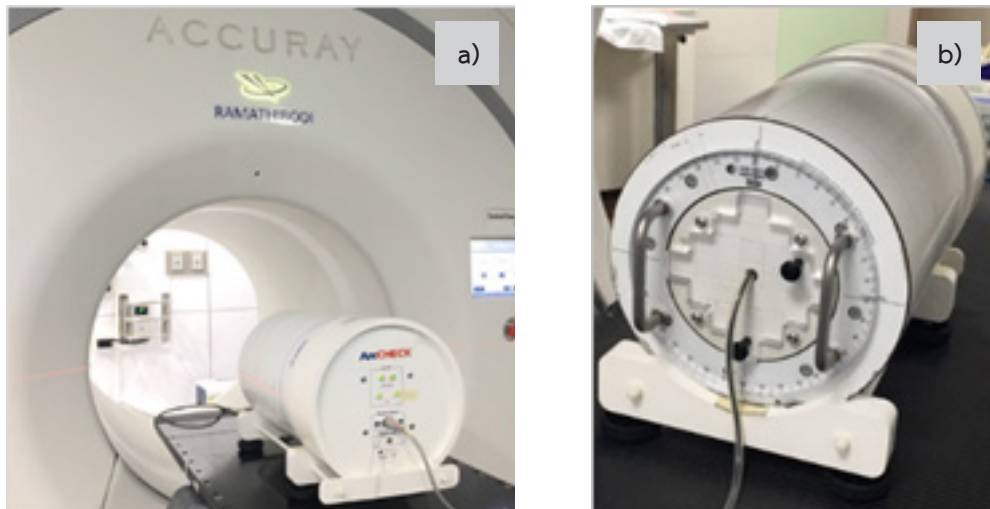


Figure 2 a) The experimental setup of the ArcCHECK combination for the Tomotherapy HDA™ system.
b) The insertion part of the ArcCHECK (with the CC13 inserted).

measurements were conducted with a $5 \times 10 \text{ cm}^2$ field size (reference field size for Tomotherapy^[20]) for ten times consecutive measurements with less than a minute interval. The beam on time was set at 10 seconds. The readings from the six central diodes were averaged, and then the short-term reproducibility of ArcCHECK was evaluated by calculating the standard deviation (SD).

The dose linearity test was performed by varying delivery time from 5, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 120, 180, 240, and 300 seconds based on clinical application in order to prove that ArcCHECK readings were directly proportional to the actual dose with a linear function. The measurements were conducted with a $5 \times 10 \text{ cm}^2$ field size. The six central diodes readings were averaged.

Field size dependence test was purposed to quantify the response of ArcCHECK diodes which are known to provide the over-response to low-energy scattered photons, so that the diode readings may deviate from the reading of the ionization chamber^[21]. This test was done by measuring beam deliveries of varied field width (Y) of 1, 2.5, 5 cm with different X of 5, 10, 15, 20, 30, 40 cm. The measurements were conducted with 10 seconds of beam-on time. Due to the small field width of 1 and 2.5 cm covered only the two central diodes on Y-axis, the two central diodes readings were averaged for all field sizes in order to simplify the comparison of diode ability between each field size. Finally, the measured ArcCHECK dose were compared with the measured dose by the CC13, which inserted in slab solid water

phantom a 3.3 cm-thick (relate to diode detectors depth) and irradiated under the same conditions including field size and beam-on time setting.

The planning parameters dependence test

The planning parameters affecting the sensitivity evaluation test was done by creating 15 treatment plans of 5 cm diameter sphere PTV, which simplified to the prostate size. The plans optimized using different parameters by varying the FW of 1, 2.5, 5 cm for fixed jaw, and FW of 2.5 and 5 cm for dynamic jaw for each pitch selected, i.e., 0.215, 0.287, and 0.43. For all created plans, the PTV was prescribed with a dose of 2 Gy per fraction and then optimized 100% dose for 95% PTV. Finally, the pitch and FW dependence were evaluated by determining the gamma passing rate of gamma analysis, which provided on Sun Nuclear patient software (Sun Nuclear, Melbourne, FL) and calculated a one-way ANOVA to statistically analyze the data. According to AAPM TG No.119 and No.148 report, the gamma passing rate of at least 90% with 3% DD/ 3mm DTA with 10% threshold was set as a criterion.

The clinical-used test

Routinely, the DQA of Tomotherapy HDA™ in Ramathibodi hospital was performed by using EBT3 film. The film was positioned between two semi-cylinders of cheese phantom while performed measurement. The Exradin A1SL ionization chamber (0.053 cm³) was also inserted below the film for point dose

measurement. After DOA process, the film needs long time for processing, especially post irradiation waiting time (usually at least 24 hours) for being stabilized. After that, the film was scanned. All data was collected in the film analysis software, including film calibration file, film-measured file and calculated-plan file. Finally, the film was analyzed by the gamma analysis for a comparison between measured dose and calculated plan.

In the clinical-term, 20 retrospectives of prostate cancer patients who treated using Tomotherapy HDA™ at Ramathibodi hospital were randomly selected including both only prostate gland cases and prostate with node cases. The averaged PTV size of all plans was 6.06±3.39 cm (3.10-18.00 cm).

The gamma passing rate of at least 90% using 3% DD/ 3mm DTA with 10% threshold was set as a criterion following AAPM TG No.119^[22] and No.148^[25] report. The gamma passing rate of each DQA plan was analyzed by the correlation analysis to find the strength of a correlation between ArcCHECK-measured analysis and the retrospective data of EBT3 films measurement analysis. Finally, the clinical action level was established by following: the treatment plan DQA must be given a higher percentage of gamma passing than (100-CL) as the confidence limit was obtained using the equation of $CL = [(100 - \text{mean}) + 1.96\sigma]^{[22]}$.

It should be noted that the relative dose measurement mode was used for ArcCHECK measurement in this study. In addition, the global normalization was used for the dose

difference normalization of the ArcCHECK measurement since the global normalization is suitable for more clinically relevant than local normalization^[23].

Results

The dosimetric characteristics test

The short-term reproducibility of ArcCHECK on the Tomotherapy HDA™ system was $178.39 \pm 1.52\%$ as shown in **Figure 3**.

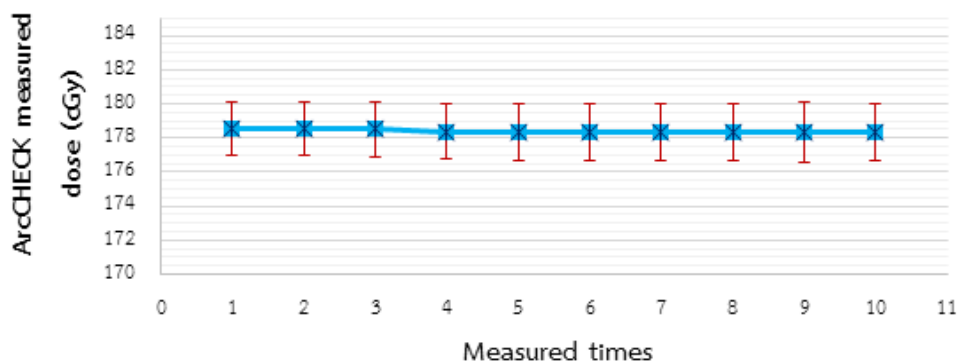


Figure 3 The short-term reproducibility of average six central diodes of the ArcCHECK with error bars of $\pm 1SD$.

The dose linearity was presented as a straight function graph of a relationship between ArcCHECK dose measurements (cGy) and varying beam on time (s). For beam-on time increments from 5s to 300s, the dose linearity response with a straight function ($R^2=1$), as shown in **Figure 4**, which indicated that the diodes readings were proportional to the actual dose.

The field size dependence of the ArcCHECK is shown in **Figure 5a**). The diodes exhibited the same response with the CC13 by increasing response with increasing field size and the sensitivity variations deviated from the CC13 within $\pm 0.71\%$ and $\pm 0.24\%$ for all different X and field width of 2.5, and 5 cm, respectively. For field width 1 cm, the diodes exhibited

higher response than the CC13, which deviated within $\pm 14.81\%$. The percent differences between ArcCHECK readings and CC13 readings are shown in **Figure 5b**)

The planning parameters dependence test

The field width and pitch dependence are shown in **Table 1**. The fifteen plans optimized with various pitches, which performed measurements by ArcCHECK, obtained similar results. The percent gamma passing rate (%GP) of the plans were more than 97% (98.80-100.00%). The average percent passing rate of 3%/3mm criterion for each pitch and all FWs used were $99.73 \pm 0.60\%$, $99.71 \pm 0.84\%$, and $99.86 \pm 0.24\%$ for 0.43, 0.287, and 0.215, respectively.

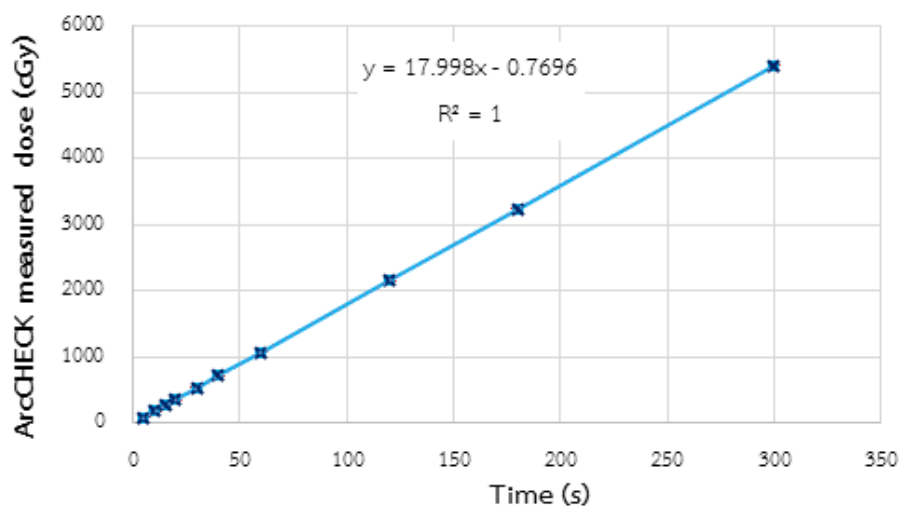


Figure 4 The Dose linearity response of ArcCHECK. The SDs of all diodes readings are too narrow to show on this chart.

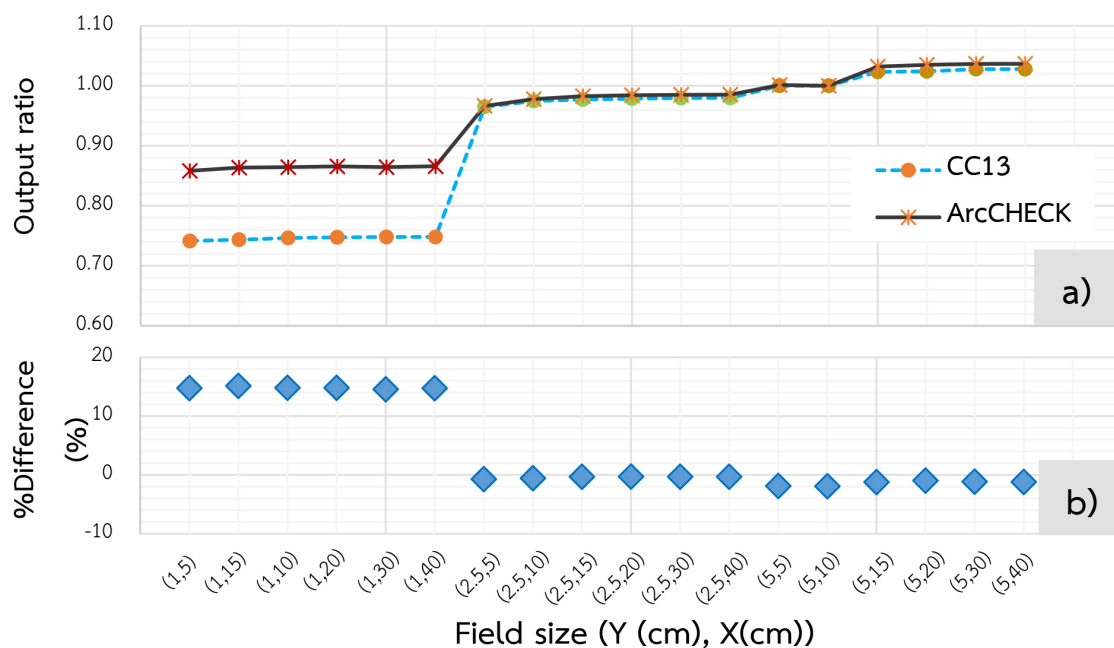


Figure 5 a) The output factors measured by ArcCHECK normalized to a 5x10 cm² in comparison with the measured by the ionization chamber (CC13) for Tomotherapy. b) The percent differences between the ArcCHECK readings and the CC13 readings for the field size dependence test.

Table 1 The percent gamma passing rate for each field width and pitch dependence plan with criterion of 3%/3mm.

Field width (cm)	Pitch		
	0.430	0.287	0.215
1.048	99.93	99.73	99.43
2.512 Dynamic	99.93	100.00	99.90
2.512 Fixed	99.97	100.00	99.97
5.048 Dynamic	99.97	100.00	100.00
5.048 Fixed	98.83	98.80	100.00
Average	99.73±0.60	99.71±0.84	99.86±0.24

The clinical-used test

For the clinical-term, according to the experience of the AAPM TG-148 report established QA for helical tomotherapy supports the AAPM TG No.119 with the recommended gamma passing rate of at least 90% with 3%/3mm criterion^[24], the percent gamma passing of all plans in this study was higher than 95% (96.10-100.00%) gamma passing of 3%/3mm criterion. The average percent gamma passing in this study was 99.46% ± 1.09. Our study also reported the correlation between the percent gamma passing rate of ArcCHECK measurement and retrospective data of the measurements of the EBT3 film, which was a positive correlation, as shown in **Figure 6**.

The absolute value of correlation coefficient (r) was 0.59, which between 0.40-0.59; this r indicated that this correlation was moderate. The strength of the correlation was described by using the guide that Evans suggested^[25].

Discussion

The critical dosimetric characteristics of the ArcCHECK in the Tomotherapy HDATM system was evaluated and provided satisfactory results. For field size dependence test, the diodes exhibited 14.81% higher response than the CC13 for field width 1 cm due to volume averaging of the CC13. Although the CC13 did not appropriate to use for small field measurement^[26], it was selected with a limitation of chamber holder for the ArcCHECK cavity plug. However, the CC13 was proper to use for clinical-used test of the averaged PTV size (6.06±3.39 cm).

The results of each pitch and all FWs used for planning parameters dependence test were non-significant difference since P-value is greater than 0.05 (P-value = 0.84). Hence, it is indicated that there is no significant difference between each pitch with all FWs. Therefore, the results of this study could also be supported that the

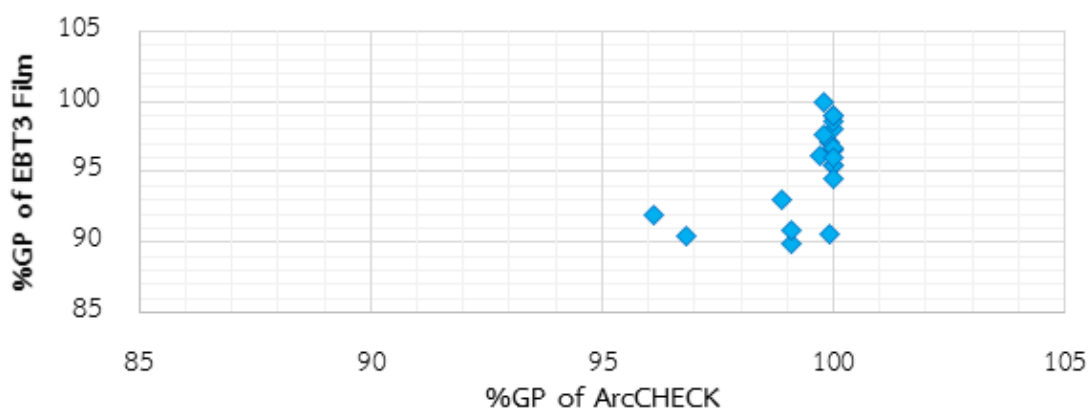


Figure 6 The correlational relationship between the percent gamma passing rate of ArcCHECK-measured analysis and the retrospective data of EBT3 films measurement analysis

ArcCHECK is accurate for any pitch and FW of the Tomotherapy treatment plan while using 3%/3mm criterion which use as a criteria for clinical patient verification.

In term of clinical-used, the analysis results of percent gamma passing cannot be directly compared between two devices (ArcCHECK vs. EBT3 film) owing to differences configuration, resolution, and number of detectors per area^[21]. However, we determined the moderate correlational relationship between the ArcCHECK and EBT3 films, which is the gold standard and also used as a routine measurement device in Ramathibodi hospital.

Previously, Yue Q. et al. recommended every institutes to investigate their own action level, which related to the universal agreement criteria[2]. Based on the statistical analysis for the twenty cases analyzed with 3%/3mm criterion, the suggested clinical action level of

our institution is 97%. Nevertheless, more data collection was also recommended.

Consequently, all ArcCHECK performances evaluated in this study demonstrated that this detector device is suitable to perform as a patient-specific QA verification tool for the Tomotherapy HDATM system.

Conclusion

The detector achieves the efficient dosimetric characteristics and the ArcCHECK responses are independent of Tomotherapy planning parameters.

As a results of percent gamma passing for evaluate patient-specific QA in this study that show moderate positive correlation with the EBT3 film, the ArcCHECK system can be considered as a reliable and an effective QA tool for patient verification of the Tomotherapy HDATM.

Further study will be considered on the suitable action level of gamma passing rate for each clinical region use in Ramathibodi hospital.

Acknowledgments

We wish to express my sincere appreciation to my advisor, co-advisor, and all staffs from the

division of Radiation Oncology, Department of Diagnostic and Therapeutic Radiology, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, who provided me the invaluable assistance during my study. This thesis is partially supported by the Graduate Studies of Mahidol University Alumni Association

References

1. Mackie TR, Holmes T, Swerdloff S, Reckwerdt P, Deasy JO, Yang J, et al. Tomotherapy: A new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy. *Med Phys*. 1993;20:1709-1719.
2. Yue Q, Duan J, Li R, Yang J. Systematic Analysis of the ArcCheck Diode Arrays for Tomotherapy Delivery Verification. *Int J Med Phys Clin Eng Rad Oncol*. 2014;3: 218-225.
3. Sterpin E, Dumont D. Application of GAFchromic™ films for TomoTherapy®: Role and Applications in Radiation Dosimetry. 2017: 227-232.
4. Tessonnier T, Dorenlot A, Nomikosoff N. Patient quality controls with gafchromic EBT3 for tomotherapy HI-ART 2: Analysis of the calibration's condition to achieve an absolute dosimetry. *Phys Medica*. 2013;29:e45.
5. Devic S, Tomic N, Lewis D. Reference radiochromic film dosimetry: review of technical aspects. *Phys Medica*. 2016;32: 541-556.
6. Massillon-JL G, Chiu-Tsao S-T, Domingo-Muñoz I, Chan MF. Energy dependence of the new Gafchromic EBT3 film: dose response curves for 50 kV, 6 and 15 MV x-ray beams. *Int J Med Phys Clin Eng Rad Oncol*. 2012;1:60-65.
7. Hussien M. Evaluation of detector array technology for the verification of advanced intensity-modulated radiotherapy: PhD Thesis, University of Surrey. 2015.
8. Low DA, Moran JM, Dempsey JF, Dong L, Oldham M. Dosimetry tools and techniques for IMRT. *Med Phys*. 2011;38: 1313-1338.
9. Niroomand-Rad A, Blackwell CR, Coursey BM, Gall KP, Galvin JM, McLaughlin WL, et al. Radiochromic film dosimetry: Recommendations of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 55. *Med Phys*. 1998;25:2093-2115.
10. Shimohigashi Y, Araki F, Maruyama M, Nakaguchi Y, Kuwahara S, Nagasue N, et al. Evaluation of a single-scan protocol for radiochromic film dosimetry. *J Appl Clin Med Phys*. 2015;16:412-424.

11. Bladh-Johansson C. Patient-specific quality assurance for helical tomotherapy An evaluation of two different detector systems. PhD Thesis, Lund University. 2010.
12. Myers P, Stathakis S, Gutiérrez A, Esquivel C, Mavroidis P, Papanikolaou N. Evaluation of PTW Seven29 for tomotherapy patient-specific quality assurance and comparison with Scandi-Dos Delta2012. 72-80
13. Breslin AJ. Guidance for air sampling at nuclear facilities. Energy Research and Development Administration; 1976.
14. ArcCHECK & 3DVH [Internet]. Sun Nuclear Corporation. Available from: <https://www.sunnuclear.com/documents/datasheets/arccheck3dvh.pdf>.
15. Chaswal V, Weldon M, Gupta N, Chakravarti A, Rong Y. Commissioning and comprehensive evaluation of the ArcCHECK cylindrical diode array for VMAT pretreatment delivery QA. J Appl Clin Med Phys. 2014;15:212-225.
16. Létourneau D, Publicover J, Kozelka J, Moseley DJ, Jaffray DA. Novel dosimetric phantom for quality assurance of volumetric modulated arc therapy. Med Phys. 2009;36:1813-1821.
17. Li G, Zhang Y, Jiang X, Bai S, Peng G, Wu K, et al. Evaluation of the ArcCHECK QA system for IMRT and VMAT verification. Phys Medica. 2013;29:295-303.
18. Thiyagarajan R, Nambiraj A, Sinha SN, Yadav G, Kumar A, Subramani V, et al. Analyzing the performance of ArcCHECK diode array detector for VMAT plan. Rep Pract Oncol Radiother. 2016;21:50-56.
19. Bresciani S, Dia Amalia D, Maggio A, Cutaia C, Miranti A, Infusino E, et al. Tomotherapy treatment plan quality assurance: The impact of applied criteria on passing rate in gamma index method. Med Phys. 2016;40:121711.
20. Thomas S, Aspradakis M, Byrne J, Chalmers G, Duane S, Rogers J, et al. Reference dosimetry on TomoTherapy: An addendum to the 1990 UK MV dosimetry code of practice. Phys Med Biol. 2014;59:1339-52.
21. Feygelman V, Zhang G, Stevens C, Nelms BE. Evaluation of a new VMAT QA device, or the “X” and “O” array geometries. J Appl Clin Med Phys. 2011;12:146-68.
22. Gary A, Ezzell JWB, Nesrin D, Thomas J, LoSasso, James G, et. al. IMRT commissioning: Multiple institution planning and dosimetry comparisons, a report from AAPM Task Group 119. Med Phys. 2009;36: 5360-5372.
23. Moyed Miften PD. AAPM TG218: Measurement Methods and Tolerance Levels for Patient-Specific IMRT Verification QA. 2016 AAPM Annual Meeting; Alexandria, VA: AAPM; 2016.

24. Langen KM, Papanikolaou N, Balog J, Crilly R, Followill D, Goddu SM, et al. QA for helical tomotherapy: Report of the AAPM Task Group 148. *Med phys.* 2010;37:4817-4853.
25. Evans JD. *Straightforward statistics for the behavioral sciences*. Belmont, CA, US: Thomson Brooks/Cole Publishing Co; 1996. xxii, 600-xxii.
26. Tas B, Durmus IF. Small field out-put factors comparison between ion chambers and diode detectors for different photon energies. *AIP Conference Proceedings*. 2018;1935:170002.

การเปรียบเทียบเชิงรังสีคณิตของแผนรังสีปรับความเข้มเชิงปริมาตรและ
แผนรังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุนในมะเร็งต่อมลูกหมาก
Dosimetric Comparison between Volumetric Modulated Arc Therapy and
Helical Tomotherapy in Prostate Cancer Treatment Planning

ณัฐพงษ์ หงษ์คำ¹, เอกสิทธิ์ ธาราวิชิตกุล², สมศักดิ์ วรรณวิไลรัตน์²

¹สาขาวิชาฟิสิกส์การแพทย์ ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

²หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ผู้นิพนธ์ประสานงาน

ณัฐพงษ์ หงษ์คำ

สาขาวิชาฟิสิกส์การแพทย์ ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

อ.เมือง จ.เชียงใหม่ 50200

อีเมล: hongkham.nattapong@gmail.com

Nattapong Hongkham¹, Ekkasit Tharavichitkul², Somsak Wanwilairat²

¹Medical Physics Program, Department of Radiology, Chiang Mai University

²Division of Radiation Oncology, Department of Radiology, Faculty of Medicine Chiang Mai University

Corresponding author

Nattapong Hongkham

Medical Physics Program, Department of Radiology, Chiang Mai University, Muang, Chiang Mai, 50200

Email: hongkham.nattapong@gmail.com

Submitted: March 23, 2020

Revised: July 10, 2020

Accepted: July 13, 2020

บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล: โรคมะเร็งต่อมลูกหมากพบมากในเพศชาย การฉายรังสีมีบทบาทอย่างมาก ทั้งเทคนิครังสีปรับความเข้มเชิงปริมาตร (Volumetric Modulated Arc Therapy: VMAT) และเทคนิครังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุน (Helical Tomotherapy: HT) สามารถใช้รักษาได้อย่างถูกต้องแม่นยำและลดผลแทรกซ้อนกับอวัยวะปกติข้างเคียง

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบคุณภาพเชิงรังสีคณิตและประสิทธิภาพระหว่างแผนรังสีรักษาเทคนิค VMAT และเทคนิค HT สำหรับการฉายรังสีผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมาก

วัสดุและวิธีการ: การศึกษาแบบย้อนหลัง ผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมาก 16 ราย ที่ได้รับการฉายรังสีด้วยเทคนิค HT Simultaneous Integrated Boost (SIB) ปริมาตร PTV ประกอบด้วย ต่อมลูกหมากและต่อมน้ำเหลืองในช่องเชิงกราน ได้รับปริมาณรังสี 70 และ 50.4 เกรย์ ใน 28 ครั้ง ตามลำดับ นำมาวางแผนใหม่ด้วยเทคนิค VMAT แบบ Single-arc และ Double-arc แล้วเปรียบเทียบกับแผนรังสีรักษา HT สำหรับปริมาตรเป้าหมายเปรียบเทียบด้วยค่าดัชนีความเข้ารูป (Conformity Number: CN) และค่าดัชนีความสม่ำเสมอ (Homogeneity Index : HI) สำหรับอวัยวะปกติข้างเคียง ได้แก่ กระเพาะปัสสาวะ ลำไส้ตรง หัวกระดูกต้นขา ส่วนต้นขององคชาตและลำไส้ เปรียบเทียบปริมาณรังสีที่ปริมาตรร้อยละ 50, 10, 2 ได้รับ (D_{50} , D_{10} , D_2) และปริมาณรังสีเฉลี่ย (Mean dose) ตามเกณฑ์ของ RTOG0415 และ ICRU83 รวมทั้งเปรียบเทียบระยะเวลาฉายรังสี (Beam-on Time)

ผลการศึกษา: พบว่าแผนรังสีรักษาทั้งสามให้ปริมาณรังสีต่อปริมาตรเป้าหมายตามเกณฑ์ ICRU83 และค่า CN ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่า HI ของแผนรังสีรักษา HT มีค่าที่ดีกว่าแผนรังสีรักษา VMAT Double-arc และ Single-arc อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แผนรังสีรักษา HT ให้ปริมาณรังสีที่กระเพาะปัสสาวะ ลำไส้ตรง และหัวกระดูกต้นขาทั้งสองข้างน้อยกว่า แต่ที่ส่วนต้นขององคชาตมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แผนรังสีรักษา VMAT Double-arc ให้ปริมาณรังสีที่กระเพาะปัสสาวะและลำไส้เล็กน้อยกว่า แต่ที่ส่วนต้นขององคชาตมากกว่าแผนรังสีรักษา VMAT Single-arc อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แผนรังสีรักษา VMAT Single-arc ใช้ระยะเวลาฉายรังสีน้อยกว่าแผนรังสีรักษา VMAT Double-arc และ HT ตามลำดับ

ข้อสรุป: แผนรังสีรักษา HT ให้ความสม่ำเสมอของปริมาณรังสีได้ดีที่สุดและสามารถลดปริมาณรังสีที่ให้กับอวัยวะปกติข้างเคียงได้ แต่ใช้ระยะเวลาฉายรังสีมากที่สุด

คำสำคัญ: การเปรียบเทียบเชิงรังสีคณิต, แผนรังสีปรับความเข้มเชิงปริมาตร, แผนรังสีตัดขวางแบบเกลียวหมุน, มะเร็งต่อมลูกหมาก

Abstract

Background: Prostate cancer is common in Thai males. The two major radiation therapy advance techniques, volumetric modulated arc therapy (VMAT) and helical tomotherapy (HT), provide high-precision radiation dose to planning target volume (PTV) while sparing organs at risk (OARs) in prostate radiotherapy.

Objectives: To compare the dosimetric parameters and treatment efficiency between VMAT and HT treatment plan for prostate cancer.

Materials and Methods: This is a retrospective study of sixteen prostate cancer patients who were treated with Simultaneous integrated boost (SIB) technique using HT. The PTV includes the prostate (PTV-P) and pelvic lymph nodes (PTV-LN). The prescription doses for PTV-P and PTV-LN were 70 Gy and 50.4 Gy in 28 fractions, respectively. These patient images data were used to generated Single-arc (SA) and Double-arc (DA) VMAT plan by Monaco planning system. The same computed tomography images and structure contours data sets were used. Target volumes were constrained according to the criteria of the International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) report no.83 and the OAR doses were evaluated by following the criteria of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0415 report and ICRU 83. The plan quality assessment indexes were the conformity number (CN) and the homogeneity index (HI). The OAR (bladder, rectum, femoral heads, penile bulb and bowels) doses were evaluated by following criteria of RTOG 0415 and ICRU 83 (D_{50} , D_{10} , Mean dose and D_2). The beam-on time was also compared for the treatment efficiency assessment.

Results: The SA and DA VMAT achieved clinically acceptable dosimetric goals. There was no statistically significant difference ($p>0.05$) between these plans and the previous HT plan. CN showed no statistically significant difference between these plans. HT provided significantly better HI than DA VMAT and SA VMAT ($p<0.05$). For the OAR dose, HT had significantly lower bladder, rectum and femoral heads dose but higher penile bulb dose. DA VMAT had significantly lower bladder and bowels dose but higher penile bulb dose than SA VMAT. SA VMAT and DA VMAT had shorter beam-on time than HT.

Conclusion: All three plans achieved clinically acceptable dosimetric quality goals. HT provided better homogeneous dose distribution and lower dose to OARs. HT had the longest beam-on time.

Keywords: Dosimetric Comparison, Volumetric Modulated Arc Therapy, Helical Tomotherapy, Prostate cancer

J Thai Assoc Radiat Oncol 2020; 26(2): R56-R67

บทนำ

มะเร็งต่อมลูกหมาก (Prostate cancer) เป็นโรคที่พบบ่อยในเพศชาย สำหรับประเทศไทยจำนวนผู้ป่วยรายใหม่มีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้น^[1,2,3] การฉายรังสีจากภายนอก (External beam radiation therapy) มีบทบาทอย่างมากในทางรังสีรักษา เทคนิคการฉายรังสีปรับ

ความเข้ม (Intensity-modulated radiation therapy: IMRT) เป็นเทคนิคสมัยใหม่ที่สามารถปรับความเข้มของลำรังสีตามรูปร่างและความหนาของรอยโรค ทำให้การฉายรังสีมีความถูกต้องแม่นยำ การกระจายของปริมาณรังสีมีความเข้ารูปต่อปริมาตรเป้าหมาย เพิ่มโอกาสในการควบคุมโรค ในขณะที่เนื้อเยื่อปกติบริเวณโดยรอบ

ได้รับปริมาณรังสีน้อยที่สุด ลดโอกาสการเกิดผลข้างเคียง แต่เดิมเทคนิครังสีรักษาแบบเป็นแบบแขนหมุนอยู่นิ่ง (Fixed Gantry IMRT) ต่อมาได้มีการพัฒนาเป็นเทคนิค รังสีรักษาแบบแขนหมุนเคลื่อนที่รอบตัวผู้ป่วย (Arc-Based IMRT) คือ เทคนิคการปรับความเข้มเชิงปริมาตร (Volumetric Modulated Radiation Therapy: VMAT)^[4] เป็นการฉายรังสีที่มีการปรับความเข้มของลำรังสีควบคุมด้วยตัวแปร ได้แก่ ความเร็วของแขนหมุน (Gantry rotation speed) อัตราปริมาณรังสี (Dose rate) และความเร็วของซี่ก้างรังสี (MLC Speed) ในขณะที่แขนฉายรังสีกำลังหมุนไปรอบผู้ป่วย พร้อมกับซี่ก้างรังสี (Multileaf Collimator: MLC) ที่มีการเคลื่อนที่อย่างต่อเนื่องตามรูปร่างของรอยโรค โดยเตียงผู้ป่วยอยู่นิ่ง ลำรังสีมีลักษณะเป็นรูปโคน (Cone beam) ให้รังสีครอบคลุมรอยโรคได้ทั้งหมดในครั้งเดียว ช่วยลดระยะเวลาฉายรังสี สามารถให้รังสีเพียงบางส่วน 1 รอบ หรือมากกว่า 1 รอบ เพื่อช่วยเพิ่มคุณภาพของแผนรังสีรักษา แต่จะเพิ่มระยะเวลาการฉายรังสีมากขึ้นด้วย^[5,6] และอีกเทคนิคคือเทคนิคการฉายรังสีแบบเกลียวหมุน (Helical Tomotherapy: HT)^[7] ลำรังสีมีลักษณะเป็นรูปพัด (Fan beam) เช่นเดียวกับเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (Computed Tomography: CT) ชุดซี่ก้างรังสี ปรับตามรูปร่างของรอยโรค ฉายรังสีรอบผู้ป่วย 360 องศา ขณะที่เตียงผู้ป่วยเคลื่อนที่เข้าสู่ลำรังสีอย่างต่อเนื่อง ทำให้มีจำนวนของ segment มาก ส่งผลให้รังสีมีความเข้ารูปกับรอยโรคที่มีความซับซ้อนและช่วยลดปริมาณรังสีแก่อวัยวะปกติข้างเคียงได้ดียิ่งขึ้น^[8,9,10] ด้วยความแตกต่างของเทคนิคการฉายรังสีทั้งสอง การวิจัยต้องการศึกษาคุณภาพของแผนรังสีรักษาทั้งสองแบบนี้ โดยเปรียบเทียบค่าตัวแปรเชิงรังสีคณิต ที่ปริมาณเป้าหมายและอวัยวะปกติข้างเคียง ระยะเวลาของการฉายรังสีของแผนรังสีรักษา VMAT ทั้งแบบ Single-arc และ Double-arc และแผนรังสีรักษา HT ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมาก

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากจำนวน 16 ราย อายุเฉลี่ย 71 ปี (ช่วงอายุ 46-77 ปี) ที่ได้รับการวางแผนและฉายรังสีด้วยเทคนิคการฉายรังสีแบบเกลียวหมุน ในระหว่างปี พ.ศ. 2558-2559 ที่หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ผู้ป่วยอยู่ในท่านอนหงาย ใช้อุปกรณ์ยึดตรึง Wing board และหมอนรองคอ เตรียมตัวก่อนการจำลองการฉายรังสีและฉายรังสีด้วย Bladder protocol โดยให้ผู้ป่วยปัสสาวะออกให้หมด แล้วดื่มน้ำ 200 มล. จากนั้นรอ 20 นาที เพื่อให้กระเพาะปัสสาวะขยายตัว ชุดข้อมูลภาพรังสีตัดขวางรังสีแพทย์วาดรอยโรค ปริมาตรเป้าหมาย CTV ได้แก่ prostate และ pelvic lymph nodes โดย CTV ถูกขยายออกไป 6 มม. เพื่อสร้างเป็นปริมาตรเป้าหมาย PTV ได้แก่ PTV-prostate (PTV-P) และ PTV-pelvic lymph nodes (PTV-LN) วาดอวัยวะปกติข้างเคียง ได้แก่ กระเพาะปัสสาวะ ลำไส้ตรง หัวกระดูกต้นขา ส่วนต้นขององคชาตและลำไส้ กำหนดให้ปริมาณเป้าหมาย PTV-P ได้รับปริมาณรังสีรวม เท่ากับ 70 Gy และ PTV-LN ได้รับรังสีรวม เท่ากับ 50.4 Gy ได้รับรังสีครั้งละ 2.5 Gy ทั้งหมด 28 ครั้ง ตามเกณฑ์ของ ICRU 83^[11]

การวางแผนรังสีรักษา

นำชุดข้อมูลภาพรังสีตัดขวางที่รังสีแพทย์วาดรอยโรคและอวัยวะปกติข้างเคียง ที่ได้รับการวางแผนและฉายรังสีด้วยเทคนิค HT มาวางแผนรังสีรักษาใหม่ด้วยเทคนิค VMAT ให้รังสีแบบเทคนิค Simultaneous Integrated Boost (SIB)^[12] บนโปรแกรมวางแผนรังสีรักษา Monaco เวอร์ชัน 5.11.01 อัลกอริทึม Monte Carlo ใช้รังสีโฟตอน พลังงาน 6 MV แขนหมุนเคลื่อนที่ทิศทางทวนเข็มนาฬิกาเป็นมุม 360 องศา ระยะของ Increment 30 องศา และตำแหน่งของ Collimator ที่ 0 องศา วางแผนรังสีรักษา VMAT สองแบบ คือ

Single-arc VMAT (SA VMAT) และ Double-arc VMAT (DA VMAT) สำหรับการฉายรังสีด้วยเครื่อง Elekta linear accelerator รุ่น Synergy (Elekta AB, Stockholm, Sweden) แผนรังสีรักษา VMAT ทั้งหมดวางแผนโดยนักฟิสิกส์การแพทย์คนเดียวกัน ขณะที่แผนรังสีรักษา HT วางแผนด้วยเทคนิค SIB บนโปรแกรม Tomo Therapy HiArt เวอร์ชัน 4.2.3 (TomoTherapy, Inc., Madison, WI, USA) อัลกอริทึม Convolution/Superposition รังสีโฟตอน พลังงาน 6 MV ใช้ Field Width (FW) เท่ากับ 5.02 ซม. ตั้งค่า Pitch เท่ากับ 0.287 และ Modulation Factor (MF) เท่ากับ 2.8-3.5

การประเมินและเปรียบเทียบแผนรังสีรักษา

ประเมินแผนรังสีรักษา VMAT ทั้งสองแผน โดยพิจารณาตามเกณฑ์ของ ICRU 83^[11] และ RTOG 0415^[13] เช่นเดียวกับที่ใช้ประเมินแผนรังสีรักษา HT เกณฑ์กำหนดแสดงในตารางที่ 1 โดยกำหนดให้ค่าตัวแปรเชิงรังสีคณิต ได้แก่ ปริมาณรังสีที่ปริมาตรของเป้าหมายร้อยละ 50 ได้รับ (D_{50}), ปริมาตรที่ได้รับปริมาณรังสีร้อยละ 95 ของปริมาณรังสีที่กำหนด (V_{95}) และ ปริมาตรที่ได้รับปริมาณรังสีร้อยละ 107 ของปริมาณรังสีที่กำหนด (V_{107}) โดยวางแผนรังสีรักษาให้ปริมาตรเป้าหมาย (PTV70) ของแผนรังสีทั้งสามแผนมีค่าดังกล่าวใกล้เคียงกัน ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

ตารางที่ 1 เกณฑ์ปริมาณรังสีที่ปริมาตรเป้าหมายและอวัยวะปกติข้างเคียง^[11,13]

Structure	Dose Objective
PTV70	$D_{50} \geq \text{Prescription dose}$ $V_{95} \geq 98\% \text{ of PTV}$ $V_{107} \leq 2\% \text{ of PTV}$
Bladder	$D_{50} < 64 \text{ Gy}$ $D_2 \leq 79 \text{ Gy}$
Rectum	$D_{50} < 59 \text{ Gy}$ $D_2 \leq 79 \text{ Gy}$
Femoral heads	$D_{10} < 50 \text{ Gy}$ $D_2 \leq 53 \text{ Gy}$
Penile Bulb	Mean dose $< 51 \text{ Gy}$
Bowels	$D_2 < 60\text{-}66 \text{ Gy}$

คำย่อ: D_{50} = ปริมาณรังสีที่ปริมาตรร้อยละ 50 ได้รับ, D_{10} = ปริมาณรังสีที่ปริมาตรร้อยละ 10 ได้รับ, D_2 = ปริมาณรังสีที่ปริมาตรร้อยละ 2 ได้รับ, V_{95} = ปริมาตรที่ได้รับปริมาณรังสีร้อยละ 95 ของปริมาณรังสีที่กำหนด, V_{107} = ปริมาตรที่ได้รับปริมาณรังสีร้อยละ 107 ของปริมาณรังสีที่กำหนด

การเปรียบเทียบคุณภาพระหว่างแผนรังสีรักษา VMAT ทั้งแบบ Single-arc และ Double-arc และแผนรังสีรักษา HT ที่ปริมาตรเป้าหมายด้วยค่าตัวแปรเชิงรังสีคณิต ดังนี้

1. ค่าดัชนีความเข้ารูป (Conformity Number: CN)^[14]

$$CN = \frac{TV_{RI}}{TV} \times \frac{TV_{RI}}{V_{RI}}$$

TV คือ ปริมาตรเป้าหมาย

TV_{RI} คือ ปริมาตรเป้าหมายที่ถูกครอบคลุมด้วยปริมาณรังสีที่กำหนด

V_{RI} คือ ปริมาตรทั้งหมดที่ถูกครอบคลุมด้วยปริมาณรังสีที่กำหนด

ค่าที่ติดจะต้องมีค่าเข้าใกล้หรือเท่ากับ 1

2. ค่าดัชนีความสม่ำเสมอ (Homogeneity Index: HI)^[11]

$$HI = \frac{D_2 - D_{98}}{D_{50}}$$

D₂ คือ ปริมาณรังสีที่ปริมาตรเป้าหมายร้อยละ 2 ได้รับ

D₉₈ คือ ปริมาณรังสีที่ปริมาตรเป้าหมายร้อยละ 98 ได้รับ

D₅₀ คือ ปริมาณรังสีที่ปริมาตรเป้าหมายร้อยละ 50 ได้รับ

ค่าที่ติดจะต้องมีค่าเข้าใกล้หรือเท่ากับ 0

ที่อวัยวะปกติข้างเคียงประเมินด้วยค่าตัวแปรเชิงรังสีคณิต ดังนี้

1. ปริมาณรังสีที่ปริมาตรร้อยละ 50 ได้รับ (D₅₀) สำหรับกระเพาะปัสสาวะและลำไส้ตรง

2. ปริมาณรังสีที่ปริมาตรร้อยละ 10 ได้รับ (D₁₀) สำหรับหัวกระดูกต้นขา

3. ปริมาณรังสีเฉลี่ย (Mean dose) สำหรับส่วนต้นขององคชาต

4. ปริมาณรังสีที่ปริมาตรร้อยละ 2 ได้รับ (D₂) สำหรับกระเพาะปัสสาวะ ลำไส้ตรง หัวกระดูกต้นขา และลำไส้ และเปรียบเทียบประสิทธิภาพของแผนรังสีรักษาจากระยะเวลาที่ใช้ในการฉายรังสี (Beam-on Time)

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติแบบ paired t-test (two-tailed) ด้วยโปรแกรม SPSS statistics version 17.0 พิจารณาความมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อค่า p-value < 0.05

ผลการศึกษา

แผนรังสีรักษา HT และแผนรังสีรักษา SA VMAT และ DA VMAT ให้ปริมาตรเป้าหมายได้รับปริมาณรังสีตามเกณฑ์ที่ ICRU 83 กำหนดทั้งสามแผน โดยมีค่าใกล้เคียงกันและไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงผลในตารางที่ 2 สำหรับค่าดัชนีความเข้ารูป (CN) พบว่าแผนรังสีรักษา DA VMAT มีค่าเข้าใกล้ 1 มากที่สุด แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p > 0.05) และแผนรังสีรักษา HT มีค่าดัชนีความสม่ำเสมอของปริมาณรังสี (HI) เข้าใกล้ 0 มากที่สุดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 2 ค่าปริมาณรังสีเฉลี่ย ค่าดัชนีความเข้ารูปเฉลี่ย (CN) และค่าดัชนีความสม่ำเสมอเฉลี่ยของปริมาณรังสี (HI) ที่ปริมาตรเป้าหมาย (PTV70)

Dosimetric Parameters	Pair t-test p-value					
	HT Mean ± SD	SA Mean ± SD	DA Mean ± SD	HT vs. SA	HT vs. DA	SA vs. DA
PTV						
D ₅₀ (Gy)	70.10 ± 0.12	70.19 ± 0.25	70.18 ± 0.16	0.156	0.089	0.892
V ₉₅ (%)	98.54 ± 0.37	98.59 ± 0.34	98.60 ± 0.43	0.221	0.131	0.863
V ₁₀₇ (%)	0.00 ± 0.000	0.01 ± 0.013	0.00 ± 0.003	0.066	0.333	0.095
CN	0.528 ± 0.060	0.547 ± 0.078	0.549 ± 0.049	0.271	0.135	0.912
HI	0.065 ± 0.010	0.077 ± 0.007	0.073 ± 0.007	0.001	0.041	0.114

คำย่อ: HT= Helical Tomotherapy, SA = Single-arc VMAT, DA= Double-arc VMAT, CN = Conformity Number, HI= Homogeneity Index, SD = standard deviation

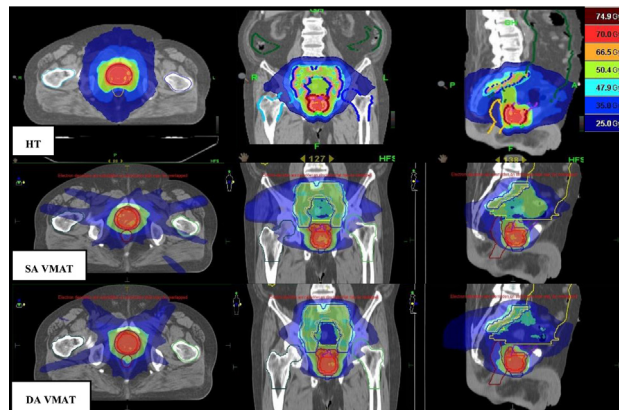
ตารางที่ 3 ปริมาณรังสีเฉลี่ยที่อวัยวะปกติข้างเคียง (OARs)

Dosimetric Parameters	Pair t-test p-value					
	HT Mean ± SD	SA Mean ± SD	DA Mean ± SD	HT vs. SA	HT vs. DA	SA vs. DA
Bladder						
D ₅₀	49.53 ± 8.37	55.96 ± 3.43	52.61 ± 5.55	0.001	0.033	0.001
D ₂	70.51 ± 0.54	70.76 ± 0.48	70.78 ± 0.64	0.102	0.017	0.897
Rectum						
D ₅₀	41.50 ± 5.06	45.84 ± 5.68	45.60 ± 6.22	0.033	0.084	0.826
D ₂	69.02 ± 2.43	68.96 ± 2.77	68.68 ± 2.99	0.889	0.588	0.472
Right femoral head						
D ₁₀	26.43 ± 5.00	33.05 ± 5.05	32.48 ± 4.08	0.006	0.004	0.718
D ₂	31.84 ± 5.52	39.01 ± 4.74	39.03 ± 3.66	0.001	0.001	0.985
Left femoral head						
D ₁₀	26.53 ± 4.97	37.00 ± 3.66	33.13 ± 4.24	< 0.001	0.001	0.016
D ₂	32.34 ± 5.70	41.10 ± 3.47	39.36 ± 4.08	< 0.001	< 0.001	0.201
Penile Bulb						
Mean dose	45.44 ± 5.56	27.41 ± 11.39	28.86 ± 11.23	< 0.001	< 0.001	0.001
Bowels						
D ₂	53.36 ± 4.35	55.17 ± 4.43	53.36 ± 4.06	0.065	0.998	0.030

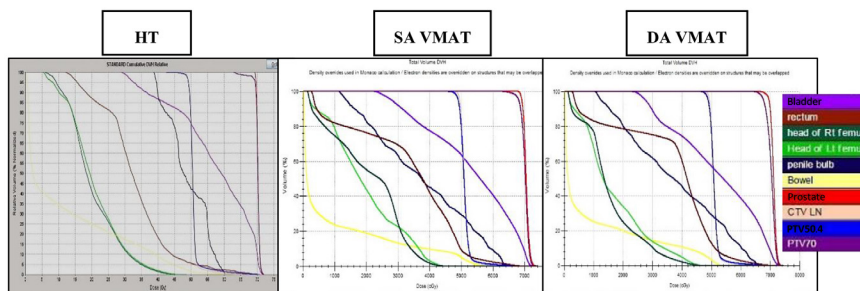
คำย่อ: HT= Helical Tomotherapy, SA = Single-arc VMAT, DA= Double-arc VMAT, SD = standard deviation

จากตารางที่ 3 แสดงปริมาณรังสีที่อวัยวะปกติข้างเคียงได้รับ พบว่าที่กระเพาะปัสสาวะ แผนรังสีรักษา HT ให้ค่า D_{50} น้อยกว่าแผนรังสี DA VMAT และ SA VMAT และให้ค่า D_2 น้อยกว่าแผนรังสี DA VMAT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ส่วนที่ลำไส้ตรง แผนรังสีรักษา HT ให้ค่า D_{50} น้อยกว่าแผนรังสีรักษา SA VMAT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) แผนรังสีรักษา HT และแผนรังสีรักษา VMAT ทั้งสองให้ค่า D_2 ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ปริมาณรังสีที่หัวกระดูกต้นขาข้างทั้งสองข้าง (Femoral heads) แผนรังสีรักษา HT ให้ค่า D_{10} และ D_2 น้อยกว่า

แผนรังสี VMAT ทั้งสองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) และแผนการรักษา DA VMAT ให้ค่าน้อยกว่า SA VMAT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ส่วนต้นขององคชาต (Penile Bulb) แผนรังสีรักษา HT ให้ค่า Mean dose มากที่สุดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) และที่ลำไส้ (Bowels) แผนรังสีรักษา SA VMAT ให้ค่า D_2 มากกว่าแผนรังสีรักษา DA VMAT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ภาพที่ 1 และ 2 แสดงตัวอย่างของการกระจายปริมาณรังสีและกราฟ dose volume histogram เปรียบเทียบแผนการรักษา HT, SA VMAT และ DA VMAT



ภาพที่ 1 การกระจายปริมาณรังสี (Dose distribution) ของแผนรังสีรักษา HT, SA VMAT และ DA VMAT



ภาพที่ 2 กราฟ Dose Volume Histogram (DVH) ของแผนรังสีรักษา HT, SA VMAT และ DA VMAT

แผนรังสีรักษา SA VMAT ใช้ระยะเวลาของการฉายรังสีเฉลี่ยน้อยกว่าแผนรังสีรักษา DA VMAT และแผนรังสี

รักษา HT ตามลำดับ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ระยะเวลาการฉายรังสีเฉลี่ย (Beam-on time)

Parameters	Pair t-test p-value					
	HT	SA	DA	HT vs. SA	HT vs. DA	SA vs. DA
	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD			
Beam-on Time (Min)	4.38 $\pm$ 0.53	2.37 $\pm$ 0.18	3.11 $\pm$ 0.21	< 0.001	< 0.001	< 0.001

ตัวย่อ: HT= Helical Tomotherapy, SA = Single-arc VMAT, DA= Double-arc VMAT, SD = standard deviation

บทวิจารณ์

การวิจัยเปรียบเทียบเทคนิค VMAT กับเทคนิค HT ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมาก แสดงให้เห็นว่าแผนรังสีรักษา HT และแผนรังสีรักษา VMAT ทั้งแบบ SA และ DA เป็นแผนรังสีที่สามารถให้ปริมาณรังสีครอบคลุมปริมาตรเป้าหมายและควบคุมปริมาณรังสีที่อวัยวะปกติข้างเคียงให้อยู่ในเกณฑ์ที่กำหนดได้ สอดคล้องกับการศึกษาของ Tsai CL.^[15] Pasquier D.^[16] และ Davidson MT.^[17] การวิจัยนี้วางแผนรังสีรักษา VMAT ให้มีตัวแปรเชิงรังสีคณิต ได้แก่ D_{50} , V_{95} และ V_{107} ผ่านตามเกณฑ์ของ ICRU 83 และมีค่าใกล้เคียงกันกับแผนรังสีรักษา HT โดยไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าค่าดัชนีความเข้ารูป (CN) ของแผนรังสีรักษา HT แผนรังสีรักษา SA และ DA VMAT มีค่าใกล้เคียงกัน ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แตกต่างกับการศึกษาของ Tsai CL.^[15] ที่ทำการเปรียบเทียบแผนรังสีรักษา HT และ VMAT ซึ่งใช้ค่าดัชนีความเข้ารูป (CI) และมีสมการคำนวณที่ต่างจากการวิจัยนี้ พบว่าแผนรังสีรักษา HT มี CI เข้าใกล้ 1 มากกว่าแผนรังสีรักษา VMAT การใช้วิธีการคำนวณที่ต่างกัน ทำให้สามารถนำมาเปรียบเทียบกันโดยตรงได้ยาก ค่าดัชนีความสม่ำเสมอ (HI) ของแผนรังสีรักษา HT มีค่าเข้าใกล้ 0 มากกว่าแผนรังสีรักษา DA VMAT และ SA VMAT ตามลำดับ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการศึกษาของ Pasquier

D.^[16] ที่ทำการเปรียบเทียบแผนรังสีรักษา VMAT และ HT พบว่าแผนรังสีรักษา HT ให้ค่าการกระจายของปริมาณรังสีที่สม่ำเสมอบริเวณเป้าหมายดีกว่าแผนรังสีรักษา VMAT

สำหรับอวัยวะปกติข้างเคียง แผนรังสีรักษา HT ให้ปริมาณรังสี D_{50} ที่กระเพาะปัสสาวะน้อยที่สุดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการศึกษาของ Pasquier D.^[16] ที่ทำการเปรียบเทียบแผนรังสีรักษา HT และ VMAT ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมาก พบว่าแผนรังสีรักษา HT ให้ Bladder wall sparing ที่ดีกว่าแผนรังสีรักษา VMAT แผนรังสีรักษา HT ให้ปริมาณรังสี D_{50} ที่ลำไส้ตรงน้อยกว่าแผนรังสีรักษา SA VMAT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการศึกษาของ Tsai CL.^[15] ที่ทำการเปรียบเทียบแผนรังสีรักษา HT และ VMAT พบว่าแผนรังสีรักษา HT ให้ปริมาณรังสีที่ลำไส้ตรงน้อยที่สุด แผนรังสีรักษา HT ให้ปริมาณรังสี D_2 และ D_{10} ที่หุ้มกระดูกต้นขาทั้งสองข้างมีค่าน้อยที่สุด อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจากแผนรังสีรักษา HT บางแผน มีการใช้ directional block บริเวณหุ้มกระดูกต้นขาทั้งสองข้างในการวางแผนทำให้ได้รับปริมาณรังสีที่ต่ำ ส่งผลให้ค่าเฉลี่ยปริมาณรังสีที่กระดูกต้นขาทั้งสองข้างมีค่าน้อยกว่าแผนรังสีรักษา VMAT ทั้งสองแบบ แผนรังสีรักษา HT ให้ปริมาณรังสี Mean dose ที่ส่วนต้นขององคชาตมากที่สุด อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจากลักษณะการฉายรังสี

ของเทคนิค Fix jaw HT ด้วยลำรังสี Fan beam ที่เปิด Collimator ด้วยความกว้างคงที่ ขณะฉายรังสีให้ครอบคลุมขอบล่างของต่อมลูกหมาก ทำให้ขอบบนของส่วนต้นขององคชาตซึ่งเป็นอวัยวะที่อยู่ล่างต่อต่อมลูกหมากในแนว longitudinal อยู่ในพื้นที่ของลำรังสีและได้รับรังสีไปด้วย ส่งผลให้ได้รับปริมาณรังสีที่มากกว่าแผนรังสีรักษา SA VMAT และ DA VMAT นอกจากนี้แผนรังสีรักษา SA VMAT ให้ปริมาณรังสี D2 ที่ต่ำที่สุด และมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างแผนรังสีรักษา SA VMAT กับ DA VMAT เนื่องจากการวางแผนต้องการให้ปริมาณรังสีที่ปริมาตรเป้าหมาย (PTV70) ของทั้งสามแผนรังสีรักษา ได้รับปริมาณรังสีที่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่แผนรังสีรักษา SA VMAT ได้รับปริมาณรังสีที่ปริมาตรเป้าหมาย (PTV70) ต่ำกว่าแผนอื่น จึงต้องปรับลดค่า constraints ส่งผลให้แผนรังสีรักษา SA VMAT ให้ปริมาณรังสีที่ต่ำได้มากที่สุด การเพิ่มจำนวนรอบของการหมุนของแผนรังสีรักษา VMAT จากการหมุน 1 รอบ (SA) เป็น 2 รอบ (DA) ช่วยเพิ่มคุณภาพของแผนรังสีรักษา มีการกระจายของปริมาณรังสีที่ปริมาตรเป้าหมายได้ดีขึ้นและช่วยลดปริมาณรังสีที่อวัยวะปกติข้างเคียงได้รับ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีรอยโรคซับซ้อนและมีหลายปริมาตรเป้าหมาย^[18] จากการเปรียบเทียบแผนรังสีรักษา SA VMAT กับ DA VMAT ของการวิจัยนี้พบว่า ปริมาณรังสี D₅₀ ที่กระเพาะปัสสาวะได้รับลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในแผนรังสีรักษา DA VMAT สอดคล้องกับการศึกษาของ Guckenberger M.^[19] ที่ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากพบว่าแผนรังสีรักษา DA VMAT มีปริมาตรของกระเพาะปัสสาวะที่ได้รับรังสีน้อยกว่าแผนรังสีรักษา SA VMAT นอกจากนี้ยังพบค่า CN และ HI ของแผนรังสีรักษา VMAT ทั้งสองมีค่าใกล้เคียงกัน ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัย

สำคัญทางสถิติ อาจเนื่องจากมะเร็งต่อมลูกหมากมีความซับซ้อนของรอยโรคไม่มาก

ระยะเวลาการฉายรังสี (Beam-on Time) ของแผนรังสีรักษา SA VMAT และ DA VMAT น้อยกว่าแผนรังสีรักษา HT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการศึกษาของ Tsai CL.^[15] และ Pasquier D.^[16] ที่ทำการเปรียบเทียบระยะเวลาฉายรังสีระหว่างแผนรังสีรักษา HT กับ VMAT พบว่าแผนรังสีรักษา VMAT ใช้เวลาฉายรังสีน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แผนรังสีรักษา DA VMAT ใช้เวลาฉายรังสีมากกว่าแผนรังสีรักษา SA VMAT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการศึกษาของ Guckenberger M.^[19] แสดงให้เห็นว่าการเพิ่มจำนวนรอบของการหมุนของแผนรังสีรักษา VMAT จะเพิ่มเวลาฉายรังสี

ข้อสรุป

แผนรังสีรักษา HT และแผนรังสีรักษา SA VMAT และ DA VMAT ให้ปริมาณรังสีที่ปริมาตรเป้าหมายได้รับตามเกณฑ์กำหนดและอวัยวะปกติข้างเคียงได้รับปริมาณรังสีอยู่ในเกณฑ์กำหนด แผนรังสีรักษา HT ให้ความสม่ำเสมอของปริมาณรังสีได้ดีที่สุดและสามารถลดปริมาณรังสีที่ให้กับอวัยวะปกติข้างเคียงได้ แต่ใช้ระยะเวลาฉายรังสีมากที่สุด การศึกษาเพิ่มเติมที่มีจำนวนผู้ป่วยมากขึ้น รวมถึงการวางแผนรังสีรักษา VMAT การปรับค่า parameters เช่น ค่า Increment ค่า Collimator หรือจำนวนรอบของการหมุน และค่า Constraints ซึ่งมีผลต่อแผนรังสีรักษาควรทำการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อให้ได้ผลที่ชัดเจนมากยิ่งขึ้น ปัจจุบันเทคนิค HT สามารถวางแผนและฉายรังสีด้วยเทคนิค Dynamic jaw HT จึงควรที่จะทำการศึกษาเปรียบเทียบกับเทคนิค VMAT ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ. 2558. กรุงเทพมหานคร: บริษัท พรทรัพย์การพิมพ์ จำกัด; 2558.
2. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ. 2559. กรุงเทพมหานคร: บริษัท พรทรัพย์การพิมพ์ จำกัด; 2559.
3. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ. 2560. กรุงเทพมหานคร: บริษัท พรทรัพย์การพิมพ์ จำกัด; 2560.
4. Min R, Wensha Y, Fan C, Ke S, Jinsong Y, Vivek M, et al. Comparison of Elekta VMAT with helical tomotherapy and fixed field IMRT: Plan quality, delivery efficiency and accuracy. *Med Phys.* 2010;37:1350-59.
5. Rana¹ S, Cheng C.Y. Feasibility of the partial-single arc technique in RapidArc planning for prostate cancer treatment. *Chin J Cancer.* 2013;32:546-52
6. Sze HC, Lee MC, Hung WM, Yau TK, Lee AW. RapidArc Radiotherapy Planning for Prostate Cancer: Single-Arc and Double-Arc Techniques vs. Intensity-Modulated Radiotherapy. *Med Dosim.* 2012;37:87-91.
7. Langen K.M, Papanikolaou N, Balog J, Crilly R, Followill D, Goddu S.M, et al. QA for helical tomotherapy: Report of the AAPM Task Group 148. *Med Phys.* 2010; 37:4817-53.
8. Kinhikar RA, Pawar AB, Mahantshetty U, Murthy V, Dheshpande DD, Shrivastava SK. Rapid Arc, Helical Tomotherapy, Sliding Window Intensity Modulated Radiotherapy and Three Dimensional Conformal Radiation for Localized Prostate Cancer: A Dosimetric Comparison. *J Cancer Res Ther.* 2014;10:575-82.
9. Scobioala S, Kittel C, Wissmann N, Haverkamp U, Channaoui M, Habibeh O, et al. A Treatment Planning Study Comparing Tomotherapy, Volumetric Modulated Arc Therapy, Sliding Window and Proton Therapy for Low-Risk Prostate Carcinoma. *Radiat Oncol.* 2016;11:128.
10. Lin J.C, Tsai J.T, Chen L.J, Li M.H, Liu W.H. Compared planning dosimetry of TOMO, VMAT and IMRT in rectal cancer with different simulated positions. *Oncotarget.* 2017;8:42020-29.
11. International Commission on Radiation Units and Measurements Report 83. Prescribing, recording, and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT). *J ICRU.* 2010;10.
12. Chawapun N. IsoBED: Biologically Equivalent Fractionation Schedules in Radiotherapy Using IMRT with a Simultaneous Integrated Boost (SIB) Technique. *J Thai Soc Ther Radiat Oncol* 2015;21:11-7.
13. NRG Oncology RTOG 0415. A Phase III Randomized Study of Hypofractionated 3D-CRT/IMRT versus Conventionally Fractionated 3D-CRT/IMRT in Patients with Favorable-Risk Prostate Cancer.

[internet]. [cited 2019 Feb 8]. Available from: <https://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?action=openFile&FileID=4624>.

14. Van't Riet A, Mak AC, Moerland MA, Elders LH, van der Zee W. A conformation number to quantify the degree of conformality in brachytherapy and external beam irradiation: application to the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37:731–6.
15. Tsai CL, Wu JK, Chao HL, Tsai YC, Cheng JC. Treatment and dosimetric advantages between VMAT, IMRT, and helical tomotherapy in prostate cancer. *Med Dosim.* 2011;36:264-71.
16. Pasquier D, Cavillon F, Lacornerie T, Touzeau C, Tresch E, Lartigau E. A dosimetric comparison of tomotherapy and volumetric modulated arc therapy in the treatment of high-risk prostate cancer with pelvic nodal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85:549-54.
17. Davidson MT, Blake SJ, Batchelar DL, Cheung P, Mah K. Assessing the role of volumetric modulated arc therapy (VMAT) relative to IMRT and helical tomotherapy in the management of localized, locally advanced, and post-operative prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80:1550-8.
18. Yampolsky H, Martyn B, Squire D, Hartwick T, Botnick M, Botnick L, et al. Comparison of Plan Quality Provided by Volumetric Modulated Arc Therapy and Helical Tomotherapy. *J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75:728
19. Guckenberger M, Richter A, Krieger T, Wilbert J, Baier K, Flentje M. Is a single arc sufficient in volumetric-modulated arc therapy (VMAT) for complex-shaped target volumes? *Radiother Oncol.* 2009;93:259-65.

**Dosimetric Study of Craniospinal Irradiation in Children:
Intensity Modulated Radiation Therapy vs. Volumetric Modulated Arc Therapy**
การศึกษาเปรียบเทียบปริมาณรังสีของการฉายรังสีบริเวณสมองและไขสันหลังในเด็ก
ระหว่างการฉายรังสีปรับความเข้มและการฉายรังสีปรับความเข้มเชิงปริมาตร

Warissara Rongthong¹, Siwadol Pleanarom¹, Nan Suntornpong¹, Teeradon Treechairusame¹, Kullathorn Thephamongkhon¹

¹Division of Radiation Oncology, Department of Radiology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University

วริศรา รงค์ทอง¹, ศิวาดล เปเรียนอารมย์¹, นันทน์ สุนทรพงศ์¹, วีรตนย์ ตรีชัยรัมย์¹, กุลธร เทพมงคล¹

¹สาขาวิชารังสีรักษา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

Corresponding author

Warissara Rongthong

Division of Radiation Oncology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital

2 Wanglang Road, Bangkoknoi, Bangkok 10700, Thailand

Email: warissara.ron@mahidol.ac.th

ผู้สนับสนุนผลงาน

วริศรา รงค์ทอง

สาขาวิชารังสีรักษา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

2 ถนน วังหลัง เขตบางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700

อีเมล: warissara.ron@mahidol.ac.th

Submitted: May 14, 2020

Revised: June 30, 2020

Accepted: July 7, 2020

Abstract

Background: Long-term craniospinal irradiation (CSI)-related toxicities are the major concern in pediatric medulloblastoma. To reduce the risk to normal structures, the more conformal radiation therapy is preferred.

Objective: To evaluate and compare the dosimetric parameters of CSI between intensity modulated radiation therapy (IMRT) and volumetric modulated radiation therapy (VMAT) in terms of target coverage and normal tissue sparing in pediatric patients with standard risk medulloblastoma.

Materials and Methods: Ten children with medulloblastoma previously treated with three-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT) CSI were included in this study. All the planning computed tomography (CT) scans were performed in the supine position with a customized thermoplastic mask on a head rest set. CSI was performed with IMRT and VMAT for each child. Both plans were compared.

Results: IMRT achieved better target coverage. However, more than 95% of the volume of the planning target volume (PTV) was covered by 95% of the prescribed dose for both plans. VMAT achieved better dose homogeneity and conformity. Doses to the OARs complied with the institutional protocol except for the doses to the eyes, lens, and thyroid for both IMRT and VMAT. Due to the lack of an institutional protocol for plan optimization at the time of study, the doses to these organs did not get enough concern. No difference in mean dose to non-target tissues was found between IMRT and VMAT ($p = 0.101$). The mean monitor units (MU) value of VMAT was significantly lower than that of IMRT ($p < 0.05$).

Conclusions: With the same protocol compliance of target coverage and dose to OARs, VMAT is preferred due to its higher conformity, better dose homogeneity, and use of lower MU.

Keywords: Craniospinal Irradiation, Pediatrics, Radiation Therapy, Volumetric Modulated Arc Therapy, Intensity Modulated Radiation Therapy

บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล: นอกจากการเพิ่มผลตอบสนองต่อการรักษาแล้ว สิ่งที่ต้องให้ความสำคัญอย่างยิ่งในการรักษาโรคเมดัลโลบลาสโตมาในเด็ก คือ การลดผลข้างเคียงระยะยาวจากการฉายรังสีที่สมองและไขสันหลัง (CSI)

วัตถุประสงค์: เพื่อประเมินและเปรียบเทียบค่าตัวแปรเชิงรังสีคณิตของ CSI ระหว่างการฉายรังสีปรับความเข้ม (IMRT) และการฉายรังสีปรับความเข้มเชิงปริมาตร (VMAT) ทั้งในแง่ของการครอบคลุมรอยโรคและการหลีกเลี่ยงอวัยวะปกติข้างเคียงในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นเมดัลโลบลาสโตมากลุ่มความเสี่ยงมาตรฐาน

วัตถุประสงค์และวิธีการ: การศึกษานี้ใช้ข้อมูลผู้ป่วยเด็ก 10 รายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเมดัลโลблаสโตมาและได้รับการรักษาด้วย CSI โดยนำภาพจำลองการรักษาด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของผู้ป่วยทุกรายอยู่ในท่านอนหงาย วางศีรษะบนชุดอุปกรณ์ยึดศีรษะร่วมกับใส่น้ำหนักเทอร์โมพลาสติก ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการวางแผนการรักษา CSI ใหม่ ทั้ง IMRT และ VMAT แผนการรักษาทั้ง 2 แบบจะถูกนำมาเปรียบเทียบกัน

ผลการศึกษา: IMRT สามารถครอบคลุมรอยโรคได้ดีกว่า อย่างไรก็ตาม >95% ของปริมาตร planning target volume (PTV) ได้รับปริมาณรังสี >95% ของปริมาณรังสีที่กำหนดในทั้ง 2 แผนการรักษา และ VMAT มีค่า homogeneity index และ conformity index ที่ดีกว่า แผนการรักษาทั้ง 2 แบบมีปริมาณรังสีต่ออวัยวะปกติข้างเคียงสอดคล้องกับเกณฑ์ของสถาบันยกเว้นปริมาณรังสีที่ต่ำกว่า เลนส์ และต่อมไทรอยด์ เนื่องจากขณะที่ทำการศึกษานี้ทางสถาบันยังไม่มีเกณฑ์สำหรับ plan optimization อวัยวะเหล่านี้จึงไม่ได้รับความใส่ใจเท่าที่ควร ปริมาณรังสีเฉลี่ย (mean dose) ต่อ non-target tissues ไม่แตกต่างกันระหว่างแผนการรักษาทั้ง 2 แบบ ($p = 0.101$) ค่าเฉลี่ยของ monitor units (MU) ของ VMAT ต่ำกว่า IMRT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

ข้อสรุป: แผนการรักษาทั้ง 2 แบบมีความสอดคล้องกับเกณฑ์ของสถาบันเหมือนกันทั้งในแง่ของการครอบคลุมรอยโรคและการหลีกเลี่ยงอวัยวะปกติข้างเคียง แนะนำให้ใช้ VMAT สำหรับฉายรังสีที่สมองและไขสันหลังเนื่องจากรังสีครอบคลุมและกระชับกับรอยโรรมากกว่า มีความสม่ำเสมอของรังสีดีกว่า และใช้ MU ต่ำกว่า

คำสำคัญ: การฉายรังสีที่สมองและไขสันหลัง, มะเร็งในเด็ก, รังสีรักษา, การฉายรังสีปรับความเข้มเชิงปริมาตร, การฉายรังสีปรับความเข้ม

J Thai Assoc Radiat Oncol 2020; 26(2): R68-R76

Introduction

Medulloblastoma is an embryonal tumor that has a high propensity of spinal drop metastasis. The standard treatment of this tumor is combined modalities of surgery, radiation therapy, and chemotherapy. After surgery, craniospinal irradiation (CSI) is given to every child patient older than 3 years old.^[1] The role of CSI can be either treatment or for prophylaxis neuraxis dissemination. In standard risk medulloblastoma, the aim of CSI is to prevent spinal drop metastasis. However, the side

effects of CSI in children are a major concern, especially the long-term toxicities.^[2] The common long-term CSI-related toxicities in children include neurocognitive impairment, hearing loss, a short stature, endocrine abnormalities, cerebrovascular disease, pulmonary dysfunction, and secondary cancer. These complications affect childhood cancer survivors' quality of life for the rest of their lives.^[1, 3-5]

To reduce these CSI-related toxicities, proton therapy, a highly precise and more conformal radiation therapy with limited dose

to normal structures, is usually adopted to treat pediatric patients in high-income countries.^[2, 6] In contrast, three-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT) CSI has been adopted to treat pediatric patients in middle-income countries, such as Thailand, for decades now. Nowadays intensity modulated radiation therapy (IMRT), volumetric modulated radiation therapy (VMAT), and TomoTherapy® are widely available in Thailand, and these techniques have also been adopted for CSI in pediatric patients. Theoretically, VMAT could reduce the risk to normal structures from using lower monitor units (MU) and a shorter treatment time compared to IMRT. In dosimetric studies, VMAT showed better target coverage and more homogeneity, while IMRT reduced the volume received a dose of 2 Gy (V2) and the volume received a dose of 5 Gy (V5) to the body.^[7, 8] The organs at risk (OARs) were spared differently between techniques. Neither IMRT nor VMAT could meet the criteria of dose constraint for the eyes, lens, and cochleae.^[7] Currently, there is no clinical data supporting that VMAT is better than IMRT or vice versa. In our institute, VMAT is routinely used for CSI in pediatric patients due to its convenience compared to IMRT. We previously explored and published the benefits of IMRT over 3D-CRT CSI in terms of providing a homogeneous dose in target coverage and a minimized radiation dose to the OARs.^[9]

The aim of this study was to evaluate and compare the dosimetric parameters of CSI between IMRT and VMAT in terms of target

coverage and normal tissue sparing in pediatric patients with standard risk medulloblastoma.

Materials and Methods

Patients

After the approval by the Institution's Ethics Committee (Si 661/2559), ten children with medulloblastoma previously treated with 3D-CRT CSI at Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand, between 2006 and 2016 were included in this study. Following the CSI protocol at Siriraj Hospital, all the planning computed tomography (CT) simulations were performed in the supine position with a customized thermoplastic mask on the head rest set and CT axial images were obtained from the vertex to coccyx with a 3 mm contiguous slice thickness.

Delineation of the target and OARs

Both the target and OARs were delineated as follows: the clinical target volume (CTV) included the entire brain, meninges, and entire spinal canal down to the end of the thecal sac covering the cerebrospinal extension to the spinal ganglia. No CTV boost was created. The planning target volume (PTV) was generated with a 5 mm margin from the CTV in all directions. The OARs were contoured, including the eyes, lens, optic nerves, optic chiasm, cochleae, thyroid, lungs, heart, liver, and kidneys. Non-target tissue was created by subtracting the PTV and OARs from the whole-body volume.

Treatment planning

Two separate treatment plans (IMRT and

VMAT) were performed for each child by the second author and reviewed by the first author. The CSI dose was 23.4 Gy in 13 fractions (1.8 Gy per fraction), which represents the common dose for standard risk medulloblastoma. All the plans were optimized and calculated by Eclipse version 13.6. The dose calculation was performed with Anisotropic Analytical Algorithm (AAA). The CSI plan used 2–3 isocenters depending on the patient length. IMRT used 5 fixed coplanar beams (angle: 0, 45, 130, 230, and 315 degrees) for the brain and 3 fixed coplanar beams (angle: 130, 180, and 230 degrees) for the spine. VMAT used 2 coplanar full rotations (360 degrees) for the brain and one complete arc for the spine. Both IMRT and VMAT used 6 MV photons at a dose rate of 600 MU/min. The priority and optimization were individualized for each plan without the standard protocol. In the initial step, the PTV dose coverage was the first priority in the optimization process. More than 95% of the volume of the PTV was covered by 95% of the prescribed dose and the maximum dose did not exceed 107%.

Plan evaluation

Both VMAT and IMRT were compared in terms of target coverage, homogeneity, and OARs sparing. PTV coverage was assessed as the volume of the PTV receiving at least 95% (PTV95%) and 107% of prescribed dose (PTV107%). The dose homogeneity was determined by the homogeneity index (HI) and conformal index (CI) as follows.^[10]

HI = Maximum isodose in the target/reference isodose.

CI = Volume of the reference isodose/target volume.

The OARs were evaluated by the max dose (Dmax) or mean dose (Dmean). Dmax was used for evaluating the dose to the lens, optic nerves, and optic chiasm. Dmean was used for evaluating the dose to the eyes, cochleae, thyroid, lungs, heart, liver, kidneys, and non-target tissue.

Statistical analysis

The paired t test was used to compare the means. A p-value of < 0.05 was considered statistically significant. SPSS (version 21, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for the statistical analysis.

Results

Ten patients' CT data sets were available for dose calculation and evaluation. All the dosimetric data are shown in **Table 1**. IMRT had a larger volume of target coverage by 95% of the prescribed dose without significant difference in the hot spot volume (PTV107%). VMAT achieved better CI and HI, close to 1. The eyes and thyroid received lower doses with VMAT compared to IMRT. The lungs, livers, and kidneys received lower doses with IMRT compared to VMAT. The other OARs, including the lens, optic nerves, optic chiasm, cochleae, and heart, received negligible differences in doses between both plans. The mean dose to non-target tissue also showed no difference between IMRT and VMAT. The dose limit for each

OAR was created as shown in **Table 1**, based on the published pediatric normal tissue effects in the clinical (PENTEC) and institutional protocol.^[11] Doses to the OARs were complied with the protocol, except for the doses to

the eyes, lens, and thyroid for both IMRT and VMAT. The mean MU of VMAT was significantly lower than for IMRT (1756.99 ± 293.99 in IMRT vs. 723.98 ± 170.23 in VMAT, $p < 0.05$).

Table 1 Dosimetric comparison between IMRT and VMAT

Parameters	IMRT (mean $\pm$ SD, %*)	VMAT (mean $\pm$ SD, %*)	P	Dose limit (Gy)	Endpoint
PTV95% (cc)	1982.96 $\pm$ 189.95	1953.24 $\pm$ 191.28	0.002	NA	
PTV107% (cc)	93.27 $\pm$ 176.98	18.39 $\pm$ 19.47	0.197	NA	
CI	0.85 $\pm$ 0.06	0.88 $\pm$ 0.04	0.086	NA	
HI	1.12 $\pm$ 0.02	1.09 $\pm$ 0.01	0.009	NA	
Right eye (Dmean, Gy)	19.70 $\pm$ 1.68, 0	17.57 $\pm$ 2.80, 0	0.014	<10†	Blindness, double vision, dry eyes
Left eye (Dmean, Gy)	19.86 $\pm$ 2.06, 0	17.66 $\pm$ 2.92, 0	0.018	<10†	Blindness, double vision, dry eyes
Right lens (Dmax, Gy)	18.51 $\pm$ 2.29, 0	16.33 $\pm$ 4.03, 0	0.132	<7†	Cataract
Left lens (Dmax, Gy)	18.46 $\pm$ 2.85, 0	16.08 $\pm$ 3.56, 0	0.117	<7†	Cataract
Right optic nerve (Dmax, Gy)	24.65 $\pm$ 0.66, 100	24.35 $\pm$ 0.24, 100	0.084	<54†	Blindness
Left optic nerve (Dmax, Gy)	24.54 $\pm$ 0.75, 100	24.47 $\pm$ 0.29, 100	0.799	<54†	Blindness
Optic chiasm (Dmax, Gy)	24.68 $\pm$ 0.39, 100	24.44 $\pm$ 0.33, 100	0.127	<54†	Blindness
Right cochlea (Dmean, Gy)	24.33 $\pm$ 0.75, 100	23.79 $\pm$ 0.73, 100	0.070	<35	Hearing loss
Left cochlea (Dmean, Gy)	24.27 $\pm$ 0.66, 100	23.94 $\pm$ 0.36, 100	0.099	<35	Hearing loss
Thyroid (Dmean, Gy)	15.84 $\pm$ 2.58, 0	13.33 $\pm$ 1.95, 0	0.001	<10	Hypothyroidism

Table 1 Continue

Parameters	IMRT (mean±SD, %*)	VMAT (mean±SD, %*)	P	Dose limit (Gy)	Endpoint
Right lung (Dmean, Gy)	5.75±1.00, 100	6.50±0.74, 100	0.045	<10	Radiation pneumonitis
Left lung (Dmean, Gy)	5.36±1.03, 100	6.22±0.64, 100	0.033	<10	Radiation pneumonitis
Heart (Dmean, Gy)	6.34±1.23, 100	6.23±1.35, 100	0.808	<10	Heart failure
Liver (Dmean, Gy)	4.70±0.69, 100	5.52±0.68, 100	0.005	<10	Veno-occlusive disease
Right kidney (Dmean, Gy)	5.41±1.25, 100	7.39±1.15, 100	0.009	< 17.8	Kidney injury
Left kidney (Dmean, Gy)	5.29±1.00, 100	6.86±1.37, 100	0.016	< 17.8	Kidney injury
Non-target tissue (Dmean, Gy)	5.38±0.60, 100	5.53±0.51, 100	0.101	NA	

NOTE. *p* values calculated by paired t-test.

* Percent of patient received dose per protocol for OARs dose limitation.

† Dose limitations were based on pediatric normal tissue effects in the clinical (PENTEC) except for the remark based on the institutional protocol.

Abbreviations: CI = conformity index; Dmax = maximum dose; Dmean = mean dose; HI = homogeneity index; IMRT = intensity-modulated radiotherapy; PTV = planning target volume; PTVx% = volume of PTV receiving ≥ x% of prescribed dose; VMAT = volumetric-modulated arc therapy; NA = not applicable

Discussion

In our study, IMRT achieved better target coverage. The non-significant larger volume of PTV107% in IMRT cannot be ignored as this larger high dose volume may transfer to a better target coverage. However, both plans were evaluated as achieving more than 95% of the volume of PTV covered by 95% of the prescribed dose. Interestingly, VMAT had better

CI and HI values, and gave a lower dose to the OARs in the head and neck region, while IMRT could better limit the dose to those OARs in the body below the neck level.

Al-Wassia et al. compared IMRT and VMAT for CSI in pediatric medulloblastoma. They performed a dosimetric study in ten children and found that IMRT had superior target coverage, while VMAT had superior HI values,

which is the same result as ours. However, no difference of CI values was detected and the doses to the normal structures were not consistent. They found that IMRT had better dose reduction to the optic chiasm, liver, and lungs, whereas VMAT had better dose reduction to the eyes, lens, optic nerves, heart, cochleae, thyroid, and kidneys.^[7] This may result from differences in the optimization criteria between their plans and ours.

Seravalli E et al. compared five different techniques for CSI, including 3D-CRT, IMRT, VMAT, TomoTherapy®, and proton pencil beam scanning (PRT), as utilized in 15 institutes across Europe for one example pediatric patient. They found that the modern photon techniques (IMRT, VMAT, and TomoTherapy®) decreased the mean dose to the thyroid, parotid glands, heart, esophagus, and pancreas compared to 3D-CRT. A further reduction of the mean dose to the OARs was found when comparing PRT to modern photon techniques. Focusing on modern photon techniques, they observed a wide range in the mean dose to the OARs among the institutes with each technique. They suspected that differences in the optimization criteria due to the lack of international guidelines for dosage constraints for OARs attributed to the difference in the OARs sparing, thus reflecting the inter-center variation in daily practice.^[12]

From our study, both IMRT and VMAT were acceptable for CSI in pediatric patients with standard risk medulloblastoma. All PTV coverage was more than 95% of the volume by 95% of

the prescribed dose. The dose to the OARs did not exceed the institutional dose limit, except for the dose to the eyes, lens, and thyroid for both techniques. Some normal structures were better spared with IMRT, whereas some were better spared with VMAT, as shown in Table 1. These may result from the plan optimization as there was no standardization between each plan and each patient. Institutional dose limits for OARs were created after the study was done. The dose to the OARs may be reduced by developing an institutional protocol for plan optimization to meet the institutional dose-constraints for OARs. Considering the risk of late complications and patient convenience, VMAT is preferred due to the indifference in the mean dose to the non-target tissue and as it uses lower MU. In addition, VMAT also had better dose conformity and dose homogeneity.

Conclusion

With the same protocol compliance of target coverage and dose to OARs, VMAT was preferred for CSI due to its higher conformity, better dose homogeneity, and use of lower MU. It is recommended that an institutional plan as an optimization protocol for the use of CSI should be developed and this needs to be consistent with the institutional guideline of dose-constraints for OARs.

Conflict of Interest

None

References

1. McGovern SL, Grosshans D, Mahajan A. Embryonal brain tumors. *Cancer J*. 2014;20:397-402.
2. Chhabra A, Mahajan A. Treatment of common pediatric CNS malignancies with proton therapy. *Chin Clin Oncol*. 2016;5:49.
3. Huang TT, Chen Y, Dietz AC, Yasui Y, Donaldson SS, Stokes DC, et al. Pulmonary outcomes in survivors of childhood central nervous system malignancies: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61:319-25.
4. Christopherson KM, Rotondo RL, Bradley JA, Pincus DW, Wynn TT, Fort JA, et al. Late toxicity following craniospinal radiation for early-stage medulloblastoma. *Acta Oncol*. 2014;53:471-80.
5. Ribi K, Rely C, Landolt MA, Alber FD, Boltshauser E, Grotzer MA. Outcome of medulloblastoma in children: long-term complications and quality of life. *Neuropediatrics*. 2005;36:357-65.
6. Mahajan A. Proton Craniospinal Radiation Therapy: Rationale and Clinical Evidence. *Int J Part Ther*. 2014;1:399-407.
7. Al-Wassia RK, Ghassal NM, Naga A, Awad NA, Bahadur YA, Constantinescu C. Optimization of Craniospinal Irradiation for Pediatric Medulloblastoma Using VMAT and IMRT. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015;37:e405-11.
8. Lee YK, Brooks CJ, Bedford JL, Warrington AP, Saran FH. Development and evaluation of multiple isocentric volumetric modulated arc therapy technique for craniospinal axis radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82:1006-12.
9. Suntornpong N, Tuntipumiamorn L, lampongpaiboon P, Liammookda P. Pilot Study: A Comparison of Dose Distribution between 3-Dimensional Conformal and Intensity Modulated Radiation Therapy for Craniospinal Irradiation in Medulloblastoma. *ASEAN-JR*. 2012;18:137-44.
10. Feuvret L, Noel G, Mazon JJ, Bey P. Conformity index: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64:333-42.
11. Constine LS, Ronckers CM, Hua CH, Olch A, Kremer LCM, Jackson A, et al. Pediatric Normal Tissue Effects in the Clinic (PENTEC): An International Collaboration to Analyse Normal Tissue Radiation Dose-Volume Response Relationships for Paediatric Cancer Patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2019;31:199-207.
12. Seravalli E, Bosman M, Lassen-Ramshad Y, Vestergaard A, Oldenburger F, Visser J, et al. Dosimetric comparison of five different techniques for craniospinal irradiation across 15 European centers: analysis on behalf of the SIOP-E-BTG (radiotherapy working group). *Acta Oncol*. 2018;57:1240-9.

ผลของการเปลี่ยนแปลงค่าพารามิเตอร์ที่มีต่อคุณภาพของภาพและ
ปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับจากเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์จำลองการรักษา
The impact of the variation of parameters on image quality and
patient dose from computed tomography simulator

ศศิประภา เนียมสวรรณ¹, คมกริช ครองเกียรติเลิศ², พาชน โพทพ³, ศุภวิฑู สุขเพ็ง³

¹สาขาวิชาฟิสิกส์การแพทย์ ภาควิชารังสีเทคนิค คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

²กลุ่มงานรังสีรักษา โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี

³ภาควิชารังสีเทคนิค คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

ผู้นิพนธ์ประสานงาน

ศุภวิฑู สุขเพ็ง

ภาควิชารังสีเทคนิค คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

อ.เมือง จ.พิษณุโลก 65000

อีเมล : supawitoos@nu.ac.th

Sasiprapa Niamsawan¹, Komkrit Krongkietlearts², Pachuen Potup³, Supawitoo Sookpeng³

¹*Medical Physics Program, Department of Radiological Technology, Faculty of Allied Health Sciences, Naresuan University*

²*Department of Radiation Oncology, Lopburi Cancer Hospital*

³*Department of Radiological Technology, Faculty of Allied Health Sciences, Naresuan University*

Corresponding author

Supawitoo Sookpeng

Department of Radiological Technology, Faculty of Allied Health Sciences, Naresuan University,

Muang, Phitsanulok, Thailand, 65000

Email : supawitoos@nu.ac.th

Submitted: May 22, 2020

Revised: Aug 5, 2020

Accepted: Aug 7, 2020

บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล: ภาพจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่ใช้ในงานรังสีรักษาควรมีคุณภาพเพียงพอสำหรับใช้ในการวางแผนการรักษาโรคมะเร็ง ในขณะที่ปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับควรมีค่าน้อยที่สุดเท่าที่สามารถทำได้ โดยคุณภาพของภาพมีผลกระทบต่อการกำหนดตำแหน่งของก้อนมะเร็งและเนื้อเยื่อปกติโดยรอบ ดังนั้นคุณภาพของภาพที่ไม่ได้มาตรฐานอาจส่งผลกระทบต่อผลการกำหนดตำแหน่งของก้อนมะเร็งและประสิทธิภาพในการรักษาโรคมะเร็งผิดพลาดได้

วัตถุประสงค์: การวิจัยในครั้งนี้เพื่อศึกษาผลกระทบของการเปลี่ยนแปลงพารามิเตอร์ในส่วน of ค่าความต่างศักย์ ค่ากระแสหลอด และขอบเขตภาพ ที่มีผลต่อคุณภาพของภาพและปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับ ตามมาตรฐานของคุณภาพของภาพที่แนะนำโดยสมาคมฟิสิกส์การแพทย์อเมริกัน ฉบับที่ 66 เพื่อนำไปใช้เป็นแนวทางในงานรังสีรักษา

วัสดุและวิธีการ: สแกนหุ่นจำลองแคทแพน (CATPHAN) โดยใช้โปรโตคอลที่แตกต่างกันของเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์จำลองการรักษา รวม 36 โปรโตคอล โดยเปลี่ยนแปลงพารามิเตอร์การสแกนในช่วง 80 - 135 กิโลโวลต์, 100 - 300 มิลลิแอมแปร์ และขอบเขตภาพ 400 - 700 มิลลิเมตร คุณภาพของภาพเชิงปริมาณในแง่ของรายละเอียดภาพ ค่าความสม่ำเสมอ และ อัตราส่วนความคมชัดของภาพต่อสัญญาณรบกวน ที่ได้จากการสแกนในแต่ละครั้งทำการประเมินโดยใช้ รหัส ซอฟต์แวร์ เวอร์ชัน 6.8.64 และบันทึกค่าดัชนีการกระจายของปริมาณรังสีของเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แบบปริมาตร

ผลการศึกษา: ขนาดของขอบเขตภาพที่เพิ่มมากขึ้น กระแสหลอด และค่าความต่างศักย์ที่สูงขึ้นส่งผลให้ค่าดัชนีการกระจายของปริมาณรังสีของเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แบบปริมาตรมีค่าสูงขึ้น และมี 5 โปรโตคอลที่ผ่านเกณฑ์ตามมาตรฐานคุณภาพของภาพ โดยโปรโตคอลเหล่านี้มาจากการตั้งค่าความต่างศักย์ ที่ 120 และ 135 กิโลโวลต์ ค่ากระแสหลอด 200 และ 300 มิลลิแอมแปร์ และขอบเขตภาพขนาด 400 มิลลิเมตร และที่ค่าความต่างศักย์ 135 กิโลโวลต์ ค่ากระแสหลอด 300 มิลลิแอมแปร์ และขอบเขตภาพขนาด 550 มิลลิเมตร

ข้อสรุป: ค่าความต่างศักย์ ค่ากระแสหลอด และขอบเขตภาพ มีผลต่อคุณภาพของภาพและปริมาณรังสีของผู้ป่วย โดยโปรโตคอลที่ผู้วิจัยแนะนำ คือ ค่าความต่างศักย์ ที่ 120 กิโลโวลต์ ค่ากระแสหลอด 200 มิลลิแอมแปร์ และขอบเขตภาพ 400 มิลลิเมตร

คำสำคัญ: เครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์จำลองการรักษา, คุณภาพของภาพ, ค่าดัชนีการกระจายของปริมาณรังสีของเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แบบปริมาตร

Abstract

Background: Radiographic images from computed tomography simulator (CT sim) used in radiotherapy should have sufficient quality to be used for cancer treatment planning while the radiation received by the patients should be kept as low as possible. Image quality had an impact on the ability to identify locations of tumor and organs at risk, therefore poor image quality may result in tumor mislocalization and also the efficiency of cancer treatment.

Objective: This study aimed to examine the impact of variation of parameters such as tube voltage, tube current, field of view (FOV) on image quality and patient radiation dose according to the standard criteria of image quality recommended by the American Association of Physicists in Medicine (AAPM) TG 66 to be used as a guideline for radiotherapy.

Materials and Methods: The CATPHAN phantom was scanned by using 36 different CT sim protocols, of which the scanning parameters were changed (80 - 135 kV, 100 - 300 mA and 400 - 700 mm FOV). Quantitative image qualities in terms of the spatial resolution, uniformity, and contrast to noise ratio (CNR) obtained from individual scans were assessed using the RIT software version 6.8.64. Values of volume computed tomography dose index (CTDIvol) were recorded.

Results: The larger FOV, higher tube current and tube voltage resulted in higher CTDIvol. There were five protocols that passed the standard criteria of image quality. These were from the tube voltage settings of 120 kV and 135 kV, tube current settings of 200 mA and 300 mA and FOV setting of 400 mm; as well as tube voltage setting of 135 kV, tube current setting of 300 mA and FOV setting of 550 mm.

Conclusion: Tube voltage, tube current and FOV had an impact on the image quality and patient radiation dose. The protocol recommended by the researcher is the tube voltage setting of 120 kV, tube current setting of 200 mA and FOV setting of 400 mm.

Keywords: Computed Tomography Simulator, Image Quality, Volume Weighted Computed Tomography Dose Index

J Thai Assoc Radiat Oncol 2020; 26(2): R77-R88

บทนำ

ในปัจจุบันเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์จำลองการรักษา (Computed Tomography Simulator: CT sim) มีบทบาทสำคัญในการจำลองการรักษาให้แก่ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาด้วยเทคนิคการฉายรังสีแบบ 3 มิติ^[1] โดยภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ถูกนำมาใช้ในการกำหนดขอบเขตของรอยโรคและเนื้อเยื่อปกติข้างเคียง เพื่อวางแผนทิศทางการเข้าของลำรังสีให้มีความถูกต้องแม่นยำ ครอบคลุมบริเวณรอยโรค ตามมาตรฐานการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งตามข้อกำหนดของคณะกรรมการวิชาการระหว่างประเทศด้านหน่วยและการวัดทางรังสี (International

Commission on Radiological Units and Measurements: ICRU) ฉบับที่ 50 ซึ่งกำหนดให้รอยโรคต้องได้รับปริมาณรังสีอย่างถูกต้องและครอบคลุมไม่น้อยกว่าร้อยละ 95^[2] โดยภาพที่ใช้ในการวางแผน การรักษาต้องมีคุณภาพเพียงพอในการกำหนดขอบเขตของรอยโรคและอวัยวะข้างเคียงได้อย่างถูกต้องแม่นยำ หากคุณภาพของภาพไม่เหมาะสมอาจทำให้การกำหนดตำแหน่งของรอยโรคผิดพลาดส่งผลให้การรักษาไม่เป็นไปตามแผนการรักษาที่แพทย์กำหนดไว้^[3, 4] ดังนั้นสมาคมฟิสิกส์การแพทย์อเมริกัน (The American Association of Physicists in Medicine: AAPM) TG 66. จึงได้กำหนดเกณฑ์ในการ

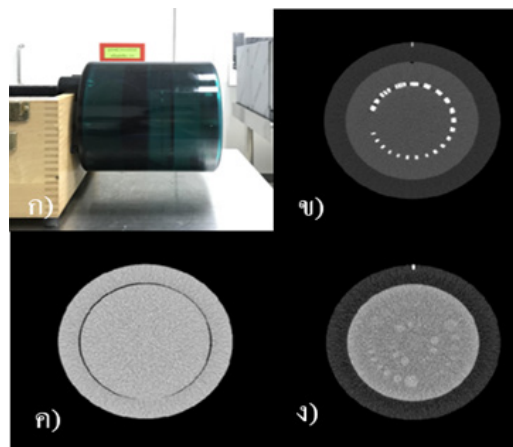
ประเมินคุณภาพของภาพเครื่อง CT sim ขึ้น^[1] และเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงพารามิเตอร์ในการสแกนจะทำให้ปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับมีการเปลี่ยนแปลงไปด้วย ถึงแม้ว่าปริมาณรังสีที่ได้จากการจำลองการรักษาด้วยเครื่อง CT sim เมื่อเทียบกับปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับจากการฉายรังสีจะมีค่าน้อยมาก อย่างไรก็ตามผู้ป่วยควรได้รับปริมาณรังสีน้อยที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ โดยที่คุณภาพของภาพเพียงพอต่อการวางแผนการรักษา^[5] จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าปัจจัยหลายอย่างที่มีผลต่อคุณภาพของภาพและปริมาณรังสี อาทิเช่น การศึกษาของ Davis AT และคณะ พบว่าเมื่อ ค่ากระแสหลอด (Tube current) และ ขอบเขตภาพ (Fields of view: FOV) มีค่าเพิ่มขึ้นจะส่งผลให้คุณภาพของภาพในส่วนอัตราส่วนความคมชัดของภาพต่อสัญญาณรบกวน (Contrast to Noise Ratio: CNR) และค่าดัชนีการกระจายของปริมาณรังสีของเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แบบปริมาตร (Volume Weighted Computed Tomography Dose Index: CTDIvol) เพิ่มขึ้นด้วยซึ่งสำหรับการกำหนดค่าพารามิเตอร์ทำให้ได้ค่า CTDIvol ที่คงที่ โดยไม่ขึ้นกับขนาดของผู้ป่วยและความยาวของการสแกน ดังนั้น CTDIvol จึงไม่ได้เป็นการระบุถึงปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับโดยตรง แต่เป็นเพียงการระบุความเข้มของรังสีที่เข้าสู่ตัวผู้ป่วยเท่านั้น และพบว่าขนาดของ FOV มีผลอย่างมากต่อรายละเอียดภาพ

(Spatial resolution)^[6] สอดคล้องกับการศึกษาของ Tomic N และคณะ ที่พบว่า FOV ที่มีขนาดเล็กจะส่งผลให้มีค่า Spatial resolution สูงกว่า FOV ที่มีขนาดใหญ่^[7] นอกจากนี้จากการศึกษาของ Pauwels R และคณะ ที่พบว่า ค่าความต่างศักย์ (Tube voltage) ที่เพิ่มขึ้นส่งผลให้ค่า CNR เพิ่มขึ้นด้วย^[8] จากการศึกษาจะเห็นได้ว่า Tube voltage, Tube current และ FOV มีผลต่อคุณภาพของภาพและปริมาณรังสีที่ได้จากเครื่อง CT Sim ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อหาผลของการเปลี่ยนแปลง Tube voltage, Tube current และ FOV ที่มีต่อคุณภาพของภาพและปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับจากเครื่อง CT sim ตามข้อกำหนดของ AAPM TG 66. ทั้งนี้เพื่อช่วยในการกำหนดโปรโตคอลที่เหมาะสมสำหรับการถ่ายภาพเพื่อจำลองการรักษาต่อไป

วัสดุและวิธีการ

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา

1. หุ่นจำลองแคทแพน (CATPHAN) 600 (The Phantom Laboratory. Inc., NY, USA)[9] โมดูล CTP528, CTP486 และ CTP515 สำหรับทดสอบคุณภาพของภาพ ในส่วน Spatial resolution (lp/cm), Uniformity (HU) และ CNR ตามลำดับ **แสดงดังภาพที่ 1**



ภาพที่ 1 แสดงถึง ก) CATPHAN 600, ข) Spatial resolution (CTP528),
ค) Uniformity (CTP486) และ ง) CNR (CTP515)

2. เครื่อง CT Sim ยี่ห้อ Toshiba (Toshiba medical systems corporation. Inc., Tochigi , Japan) รุ่น Aquilion LB ณ งานรังสีรักษา โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี ที่มีขนาดความกว้างของอุโมงค์ 90 เซนติเมตร ปรับค่า Tube voltage ได้ที่ 80, 100, 120 และ 135 kV ปรับช่วงของ Tube current ระหว่าง 10 และ 500 mA โดยสามารถปรับขนาดของ FOV ได้ทั้ง 240, 320, 400, 550 และ 700 มิลลิเมตร ความหนาสไลด์ (slice thickness) ที่ 0.5, 1, 2, 3, 5, 8 และ 10 มิลลิเมตร ค่าพิทซ์ที่ 0.625 ถึง 1.5 และขนาดของเมทริกซ์ (matrix size) เท่ากับ 512x512 พิกเซล^[6]

3. โปรแกรม ริท ซอฟต์แวร์ เวอร์ชัน 6.8.64 (Radio-logical Imaging Technology. Inc., Colorado Springs, CO, USA)

การเก็บข้อมูล

ใช้หุ่นจำลอง CATPHAN 600 ในการประเมินคุณภาพของภาพจากเครื่อง CT Sim โดยจัดระยะของ isocenter

ให้ตรงกับบริเวณที่ต้องการสแกนในแต่ละโมดูล และทำการกำหนดพารามิเตอร์ในการสแกน ได้แก่ เวลาสแกนของรอบการหมุน (rotation time) เท่ากับ 1 วินาที slice thickness 2 มิลลิเมตร Tube voltage ที่ 80, 100, 120 และ 135 kV Tube current ที่ 100, 200 และ 300 mA FOV ที่ 400, 550 และ 700 มิลลิเมตร โดยแต่ละค่า Tube voltage มีการปรับค่า Tube current และ FOV ร่วมด้วย ทำให้ได้โปรโตคอลรวมทั้งสิ้น 36 โปรโตคอล ทำการสแกนแบบตัดขวาง (axial) ในโมดูล ของ Spatial resolution, Uniformity และ CNR โดยแต่ละโปรโตคอลทำการสแกนต่อเนื่อง 3 ครั้ง เพื่อนำไปหาค่าเฉลี่ยและวิเคราะห์ พร้อมทั้งบันทึกค่า CTDIvol จากหน้าจอภาพหลังการสแกนในแต่ละโปรโตคอล ในส่วนของการประเมินผลคุณภาพของภาพใช้การนำภาพจากเครื่อง CT Sim ในรูปแบบไฟล์ DICOM ที่ไม่มีการบีบอัดมาทำการวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม ริท ซอฟต์แวร์ ที่ให้ผลการวิเคราะห์โดยอัตโนมัติ โดยอาศัยข้อกำหนดตาม AAPM TG 66. แสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 เกณฑ์การประเมินคุณภาพของภาพ โดยอิงตามเกณฑ์มาตรฐานของ AAPM TG 66.

พารามิเตอร์	มาตรฐานกำหนด
Spatial resolution	≥ 6 lp/cm
Uniformity	center $\pm$ 5HU
CNR	≥ 1.2

คำย่อ: CNR = Contrast to Noise Ratio; lp/cm = line pairs per centimeter; HU = Hounsfield Units

วิธีวิเคราะห์ข้อมูล

การประเมินคุณภาพของภาพ

1) Spatial resolution เป็นการประเมินความสามารถในการแยกรายละเอียดหรือวัตถุที่มีขนาดเล็ก 2 จุดออกจากกัน โดยใช้ภาพจากโมดูล CTP528 มา

วิเคราะห์ผลด้วย ริท ซอฟต์แวร์

2) Uniformity เป็นการประเมินความสม่ำเสมอของเลขซีทีจากภาพที่ได้จากวัสดุชนิดเดียว โดยใช้ภาพจากโมดูล CTP486 โดยประเมินค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของจุดกึ่งกลางหุ่นจำลอง ($\text{Mean}_{\text{center}}$) กับค่าเฉลี่ยของ

พื้นที่โดยรอบ (Meanperiphery) เท่ากับ “ ± 5 HU” ดังสมการที่ 1 ทั้ง 4 ตำแหน่ง ได้แก่ บน ล่าง ซ้าย และ ขวา ของหุ่นจำลอง โดยพิจารณาจากค่าความแตกต่างที่มากที่สุดระหว่าง $\text{Mean}_{\text{center}}$ และ $\text{Mean}_{\text{periphery}}$

$$\text{Mean}_{\text{center}} - \text{Mean}_{\text{periphery}} \leq \pm 5 \text{ HU} \quad (1)$$

3) Contrast to noise ratio (CNR) เป็นการประเมินความสามารถในการแยกรายละเอียดของภาพที่มีเลขซีทีของเนื้อเยื่อที่แตกต่างกันต่อสัญญาณรบกวน โดยใช้โมดูล CTP515 วิเคราะห์ด้วยโปรแกรม ริท ซอฟต์แวร์ ซึ่งทำการประเมินในบริเวณที่ระดับความคมชัด 1.0% ที่ Supra-slice 15 มิลลิเมตร และบริเวณพื้นหลัง (Background) ด้วย Region of interest (ROI) ขนาด 1 เซนติเมตร ดังสมการที่ 2

$$\text{CNR} = 2 \frac{|\bar{\mu}_s - \bar{\mu}_b|}{\sigma_s + \sigma_b} \quad (2)$$

เมื่อ $\bar{\mu}_s$ คือ ค่าเฉลี่ยของเลขซีทีภายใน ROI ของบริเวณที่ต้องการทดสอบสัญญาณ

$\bar{\mu}_b$ คือ ค่าเฉลี่ยของเลขซีทีภายใน ROI ของพื้นหลัง

σ_s คือ ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของเลขซีทีภายใน ROI ของบริเวณที่ต้องการทดสอบสัญญาณ

σ_b คือ ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของเลขซีทีภายใน ROI ของพื้นหลัง

ผลการศึกษา

ผลการประเมินคุณภาพของภาพ

1) Spatial resolution ผลของการทดสอบ แสดงดังตารางที่ 2-5 พบว่ามี 24 โปรโตคอลที่ผ่านเกณฑ์ โดยขนาดของ FOV มีผลกระทบโดยตรงต่อ Spatial

resolution โดยเฉพาะที่ FOV ขนาด 700 มิลลิเมตร ไม่ว่าจะใช้ Tube voltage หรือ Tube current เท่าใด พบว่าไม่มีโปรโตคอลที่ผ่านเกณฑ์ที่กำหนด ในขณะที่โปรโตคอลที่มีขนาดของ FOV ที่เล็กกว่า 700 มิลลิเมตร ได้แก่ 400 และ 550 มิลลิเมตรสามารถผ่านเกณฑ์ที่ตั้งไว้ นอกจากนี้ค่า Tube voltage ที่ 80 kV ขนาด FOV 400 มิลลิเมตร เมื่อใช้ Tube current 100, 200 และ 300 mA มีค่า Spatial resolution เท่ากับ 6.33, 7 และ 7 lp/cm ตามลำดับ และที่ FOV ขนาด 550 มิลลิเมตร Tube current ที่ 100, 200 และ 300 mA มีค่า Spatial resolution เท่ากับ 6 lp/cm

2) Uniformity ผลของการทดสอบ แสดงดังตารางที่ 2-5 พบว่ามีจำนวน 19 โปรโตคอลที่ผ่านเกณฑ์ โดยค่า Tube voltage เท่ากับ 120 และ 135 kV ผ่านเกณฑ์ทุกโปรโตคอล ในขณะที่ Tube voltage 80 kV นั้นมีค่าความแตกต่างระหว่างค่า $\text{Mean}_{\text{center}}$ กับ $\text{Mean}_{\text{periphery}}$ มากกว่า $\pm 5 \text{ HU}$ ทำให้ไม่ผ่านตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้ จึงเห็นได้ว่าค่า Tube voltage ที่สูงนั้นส่งผลต่อความสม่ำเสมอของเลขซีที หรือ Uniformity มีค่าดีขึ้น

3) CNR ผลของการทดสอบ แสดงดังตารางที่ 2-5 พบว่าโปรโตคอลที่ผ่านเกณฑ์มี 6 โปรโตคอล โดยโปรโตคอลที่ผ่านเกณฑ์คือโปรโตคอลที่ค่า Tube voltage ที่ 120 kV ขนาด FOV 400 มิลลิเมตร Tube current 200 และ 300 mA และค่า Tube voltage ที่ 135 kV FOV 400, 550 และ 700 มิลลิเมตร Tube current เท่ากับ 300 mA และ Tube voltage ที่ 135 kV FOV 400 Tube current เท่ากับ 200 mA ซึ่งเห็นได้ว่าค่าเฉลี่ยของ CNR เพิ่มขึ้นตาม Tube current ที่เพิ่มขึ้น เช่น ค่า Tube voltage ที่ 80 kV FOV 400 มิลลิเมตร นั้นมีค่า CNR เมื่อใช้ Tube current 100, 200 และ 300 mA เท่ากับ 0.3, 0.6 และ 0.7 ตามลำดับ

ผลการประเมินปริมาณรังสี

จากการบันทึกค่าปริมาณรังสีจากทุกโปรโตคอลพบว่าเมื่อ Tube voltage, Tube current และ FOV มีค่าเพิ่มขึ้นจะส่งผลให้ CTDIvol มีค่าเพิ่มขึ้น โดยในการศึกษานี้พบว่าค่า CTDIvol มีค่าต่ำสุดและสูงสุด เท่ากับ 10.3 และ 126.1 mGy ที่ 80 kV 100 mA FOV 400 มิลลิเมตรและที่ 135 kV 300 mA ในทุก FOV ตามลำดับ และเมื่อใช้ Tube voltage ต่างกัน โดยที่ Tube current และ FOV คงที่ พบว่า เมื่อตั้งค่า Tube

voltage 100, 120 และ 135 kV จะได้ค่า CTDIvol เท่ากับ 1.76, 2.64 และ 3.51 เท่า ตามลำดับ เมื่อเทียบกับ Tube voltage ที่ 80 kV เมื่อตั้งค่า Tube current ที่ 100, 200 และ 300 mA โดยที่ค่า Tube voltage และ FOV คงที่ พบว่า CTDIvol เพิ่มขึ้นเป็น 1, 2 และ 3 เท่า ตามลำดับ และเมื่อใช้ FOV ที่ 550 และ 700 มิลลิเมตร พบว่า CTDIvol เพิ่มขึ้นเท่ากับ 1.19 เท่า เมื่อเทียบกับ FOV ที่ 400 มิลลิเมตร แสดงดังตารางที่ 2-5

ตารางที่ 2 ผลการประเมินคุณภาพของภาพและปริมาณรังสี ที่ค่าความต่างศักย์ 80 kV

โปรโตคอล		Spatial resolution (lp/cm	Uniformity (HU)	CNR	CTDI _{vol} (mGy)
80 kV					
mA	FOV (mm)				
100	400	6.33*	-6.36	0.30	10.30
200	400	7.00*	-6.39	0.60	20.60
300	400	7.00*	-6.79	0.70	30.90
100	550	6.00*	-22.48	0.60	12.20
200	550	6.00*	-23.01	0.80	24.40
300	550	6.00*	-20.60	1.00	36.70
100	700	4.67	-22.74	0.60	12.20
200	700	4.33	-22.81	0.60	24.40
300	700	5.00	-20.80	1.00	36.70

หมายเหตุ: สัญลักษณ์ * แสดงถึง ค่าที่ผ่านเกณฑ์ AAPM TG 66.

คำย่อ: kV = kilovolt; mA = milliamper; FOV = Fields of view; mm = millimetre; lp/cm = line pairs per centimeter; HU = Hounsfield Units; CNR = Contrast to Noise Ratio; CTDIvol = Volume Weighted Computed Tomography Dose Index; mGy = milligray

ตารางที่ 3 ผลการประเมินคุณภาพของภาพและปริมาณรังสี ที่ค่าความต่างศักย์ 100 kV

โปรโตคอล		Spatial resolution (lp/cm	Uniformity (HU)	CNR	CTDI _{vol} (mGy)
100 kV					
mA	FOV (mm)				
100	400	6.00*	-5.84	0.70	18.10
200	400	6.00*	-5.84	1.00	36.10
300	400	6.00*	-5.90	1.10	54.20
100	550	6.00*	-5.43	0.40	21.50
200	550	6.00*	-5.03	0.70	42.90
300	550	6.00*	-5.34	0.90	64.40
100	700	5.00	-5.05	0.50	21.50
200	700	4.67	-5.86	0.50	42.90
300	700	4.33	-4.69*	1.10	64.40

หมายเหตุ: สัญลักษณ์ * แสดงถึง ค่าที่ผ่านเกณฑ์ AAPM TG 66.

คำย่อ: kV = kilovolt; mA = milliamper; FOV = Fields of view; mm = millimetre; lp/cm = line pairs per centimeter; HU = Hounsfield Units; CNR = Contrast to Noise Ratio; CTDI_{vol} = Volume Weighted Computed Tomography Dose Index; mGy = milligray

ตารางที่ 4 ผลการประเมินคุณภาพของภาพและปริมาณรังสี ที่ค่าความต่างศักย์ 120 kV

โปรโตคอล		Spatial resolution (lp/cm	Uniformity (HU)	CNR	CTDI _{vol} (mGy)
120 kV					
mA	FOV (mm)				
100	400	6.00*	-0.87*	0.90	27.20
200	400	6.00*	-0.77*	1.20*	54.40
300	400	6.00*	-1.07*	1.60*	81.60
100	550	6.00*	-1.24*	–	32.30
200	550	6.00*	0.30*	–	64.60
300	550	6.00*	0.79*	–	96.90
100	700	–	0.69*	–	32.30
200	700	–	0.98*	–	64.60
300	700	–	0.40*	–	96.90

หมายเหตุ: สัญลักษณ์ – แสดงถึง ไม่สามารถนับวัดได้, สัญลักษณ์ * แสดงถึง ค่าที่ผ่านเกณฑ์ AAPM TG 66.

คำย่อ: kV = kilovolt; mA = milliamper; FOV = Fields of view; mm = millimetre; lp/cm = line pairs per centimeter; HU = Hounsfield Units; CNR = Contrast to Noise Ratio; CTDI_{vol} = Volume Weighted Computed Tomography Dose Index; mGy = milligray

ตารางที่ 5 ผลการประเมินคุณภาพของภาพและปริมาณรังสี ที่ค่าความต่างศักย์ 135 kV

โปรโตคอล		Spatial resolution (lp/cm	Uniformity (HU)	CNR	CTDI _{vol} (mGy)
135 kV					
mA	FOV (mm)				
100	400	6.00*	-2.86*	0.90	35.40
200	400	6.00*	-1.94*	1.20*	70.80
300	400	6.00*	-3.61*	1.50*	126.10
100	550	6.00*	-1.12*	0.80	42.00
200	550	6.00*	1.31*	1.10	84.10
300	550	6.00*	1.13*	1.40*	126.10
100	700	–	1.99*	0.60	42.00
200	700	–	1.01*	0.80	84.10
300	700	–	2.08*	1.40*	126.10

หมายเหตุ: สัญลักษณ์ – แสดงถึง ไม่สามารถนับวัดได้, สัญลักษณ์ * แสดงถึง ค่าที่ผ่านเกณฑ์ AAPM TG 66.

คำย่อ: kV = kilovolt; mA = milliamper; FOV = Fields of view; mm = millimetre; lp/cm = line pairs per centimeter; HU = Hounsfield Units; CNR = Contrast to Noise Ratio; CTDI_{vol} = Volume Weighted Computed Tomography Dose Index; mGy = milligray

จากการประเมินคุณภาพของภาพทั้ง 36 โปรโตคอล พบว่า โปรโตคอลที่ผ่านเกณฑ์ Spatial resolution, Uniformity และ CNR ตามเกณฑ์การประเมินคุณภาพ

ของภาพของ AAPM TG 66. จำนวน 5 โปรโตคอล แสดงดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 โปรโตคอลที่ผ่านเกณฑ์การประเมินคุณภาพของภาพตามข้อกำหนดของ AAPM TG 66. และ ค่า CTDI_{vol} ที่ค่าพารามิเตอร์ต่างๆ

ลำดับที่	โปรโตคอล			
	kV	mA	FOV (mm)	CTDI _{vol} (mGy)
1	120	200	400	54.40
2	120	300	400	81.60
3	135	200	400	70.80
4	135	300	400	126.10
5	135	300	550	126.10

คำย่อ: kV = kilovolt; mA = milliamper; FOV = Fields of view; mm = millimetre; CTDI_{vol} = Volume Weighted Computed Tomography Dose Index; mGy = milligray

บทวิจารณ์

ในการศึกษานี้คณะผู้วิจัยต้องการศึกษาผลของการเปลี่ยนแปลงค่าพารามิเตอร์ ได้แก่ Tube voltage, Tube current และ FOV ที่มีผลต่อคุณภาพของภาพและปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับจากเครื่อง CT Sim โดยภาพที่ได้ต้องมีคุณภาพเพียงพอต่อการใช้ในการกำหนดตำแหน่งของรอยโรคในกระบวนการวางแผนการรักษา โดยใช้การตรวจสอบ Spatial resolution, Uniformity และ CNR เป็นเกณฑ์ในการวิเคราะห์ พบว่า เมื่อ FOV มีขนาดใหญ่ขึ้นส่งผลให้ ค่า Spatial resolution มีค่าลดลง โดยหากต้องการให้ค่า Spatial resolution ดีขึ้น จะต้องทำการเพิ่มค่า Tube voltage ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Davis AT และงานวิจัยของ Tomic N และคณะ ที่ระบุว่า FOV ส่งผลต่อ Spatial resolution เป็นอย่างมาก^[6, 7] โดยในส่วนของ Uniformity พบว่า ค่า Tube voltage ที่สูงขึ้นจะส่งผลให้ค่า Uniformity เพิ่มมากขึ้น อย่างไรก็ตาม จากผลการศึกษาพบว่าการเพิ่มขนาดของ FOV ส่งผลให้ Uniformity เพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยเท่านั้น ในขณะที่ Tube voltage ที่ 80 kV FOV 550 และ 700 มิลลิเมตร จะเห็นได้ว่า Uniformity มีค่าต่ำมากเมื่อเทียบกับโปรโตคอลอื่นๆ เนื่องจากขนาดของ FOV ที่ใหญ่ร่วมกับค่า Tube voltage ที่น้อย ส่งผลให้ตำแหน่งกึ่งกลางของหุ่นจำลองได้รับปริมาณรังสีน้อยกว่าบริเวณขอบของหุ่นจำลอง จึงทำให้ Uniformity บนภาพมีความแตกต่างกันมาก ดังนั้นจึงควรเพิ่มค่า Tube current เพื่อให้ปริมาณของรังสีบนภาพเพิ่มมากขึ้น ประกอบกับงานวิจัยของ Goldman LW พบว่าการเพิ่มค่า Tube voltage ให้สูงขึ้นทำให้จำนวนรังสีเอกซ์ทะลุผ่านตัวผู้ป่วยแล้วถึงตัวรับภาพได้มากขึ้น ดังนั้นการเพิ่ม Tube voltage จะช่วยลดสัญญาณรบกวนของภาพลง^[10] จึงทำให้ค่า CNR เพิ่มมากขึ้นและ Uniformity ของภาพดีขึ้นด้วย และถึงแม้ว่า CNR จะขึ้นกับ Tube voltage แต่จากผลการศึกษาพบว่า CNR จะมีค่าเพิ่มขึ้นเมื่อทำการเพิ่ม Tube current และลดขนาดของ FOV ร่วมด้วย^[11] เนื่องจากเมื่อเพิ่ม Tube current ทำให้จำนวนรังสีเอกซ์

เพิ่มขึ้น ในขณะที่ลดขนาดของ FOV ร่วมด้วยจึงทำให้รังสีกระเจิงลดลง สัญญาณรบกวนบนภาพจึงลดลงเป็นผลให้ CNR นั้นเพิ่มสูงขึ้น และจากงานวิจัยของ Davis AT และ Goldman LW ยังพบว่า การเปลี่ยนแปลงของ Tube current นั้นส่งผลต่อความเข้มของลำรังสีและสัดส่วนของจำนวนโฟตอน^[6, 10] ดังนั้นเมื่อ Tube current และค่า Tube voltage ที่เพิ่มขึ้น ทำให้ค่า CNR เพิ่มขึ้นด้วย ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Pauwels R และคณะ^[8] จากการศึกษาในครั้งนี้พบว่า โปรโตคอลที่ให้คุณภาพของภาพที่เหมาะสมของเครื่อง CT Sim ยี่ห้อ Toshiba รุ่น Aquilion LB ณ งานรังสีรักษา โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี คือ ค่า Tube voltage ที่ 120 และ 135 kV Tube current ที่ 200 และ 300 mA ที่ FOV ขนาด 400 มิลลิเมตร และที่ค่า Tube voltage ที่ 135 kV Tube current ที่ 300 mA ที่ FOV ขนาด 550 มิลลิเมตร ที่ให้คุณภาพของภาพทั้ง spatial resolution, Uniformity และ CNR ผ่านเกณฑ์การประเมินคุณภาพของภาพตามข้อกำหนดของ AAPM TG 66. โดยการศึกษาในครั้งนี้ใช้ช่วงของ Tube voltage และ Tube current ที่กว้างเพื่อให้เห็นความสัมพันธ์ในเรื่องของคุณภาพของภาพที่ชัดเจนมากยิ่งขึ้น และในส่วนของปริมาณรังสีที่ได้จากเครื่อง CT sim หรือ CT DIvol นั้น พบว่า CT DIvol เพิ่มขึ้นเมื่อ Tube current และ FOV มีค่าเพิ่มขึ้นด้วย ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Davis AT และคณะ ที่พบว่า ค่า CT DIvol เพิ่มขึ้นเป็นสัดส่วนกับ Tube current ที่เพิ่มขึ้น^[6] โดยในการศึกษานี้ พบว่า โปรโตคอลที่ผ่านเกณฑ์การประเมินคุณภาพของภาพนั้นทั้ง 5 โปรโตคอล โปรโตคอลที่ 4 และ 5 จะเห็นได้ว่าปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับนั้นมากกว่าโปรโตคอลที่ 1-3 เท่ากับ 1.55 – 2.32 เท่า ดังนั้นโปรโตคอลที่ทางผู้วิจัยแนะนำ จึงเป็นโปรโตคอลที่ 1 ซึ่งมีปริมาณรังสีน้อยที่สุด และคุณภาพของภาพเพียงพอต่อการนำมาใช้ในการกำหนดรอยโรคและใช้ในการคำนวณปริมาณรังสีได้อีกด้วย

อย่างไรก็ตามจะเห็นได้ว่าข้อจำกัดของงานวิจัยนี้คือการประเมินคุณภาพของภาพบางโปรโตคอลไม่สามารถ

นับวัดได้เมื่อใช้โปรแกรม ริท ซอฟต์แวร์ ดังนั้นในการทำวิจัยครั้งต่อไปอาจมีการนำโปรแกรมอื่นเข้ามาช่วยในการวิเคราะห์ผลร่วมด้วย และในการปฏิบัติงานจริงนั้น บางสถานการณ์เราอาจต้องการคุณภาพของภาพใน Spatial resolution ที่ดี, Uniformity ที่ดี หรือ CNR ที่ดี โดยไม่จำเป็นที่จะต้องได้ทั้ง 3 พารามิเตอร์ที่ดีพร้อมกันทั้งหมด ดังนั้นการเลือกใช้โปรโตคอลที่เหมาะสมจึงเป็นสิ่งสำคัญ นอกจากนี้คุณภาพของภาพและปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับ จากการศึกษานี้ครั้งนี้ก็นำมาใช้ในการเปรียบเทียบกับเครื่อง CT Sim ยี่ห้ออื่นๆ เพื่อต่อยอดองค์ความรู้ในการทำวิจัยต่อไปได้ในอนาคต

ข้อสรุป

จากการศึกษานี้ พบว่าผลกระทบของการเปลี่ยนแปลงของพารามิเตอร์ต่างๆ ในส่วนของ Tube voltage, Tube current และ FOV ที่มีผลต่อคุณภาพของภาพและปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับสามารถสรุปได้ว่า Spatial resolution ขึ้นกับ FOV ในขณะที่ Tube voltage และ Tube current มีผลเพียงเล็กน้อย ในส่วนของ Uniformity นั้นขึ้นอยู่กับ Tube voltage เป็นหลัก แต่อย่างไรก็ตาม FOV ยังส่งผลต่อ Uniformity แต่เพียงเล็กน้อยเท่านั้น ในส่วนของ CNR ขึ้นกับ Tube

voltage และ Tube current ในขณะที่ FOV มีผลเพียงเล็กน้อย และในส่วนของปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับนั้นพบว่า เมื่อ Tube voltage, Tube current และ FOV เพิ่มขึ้นจะส่งผลให้ CT DIvol เพิ่มขึ้นอีกด้วย ดังนั้นจากการศึกษาในครั้งนี้ผู้วิจัยจึงแนะนำให้เลือกใช้โปรโตคอลที่มีค่า Tube voltage 120 kV, Tube current 200 mA และ FOV 400 mm ใช้ในการถ่ายภาพทางรังสีกับผู้ป่วยเนื่องจากมีคุณภาพของภาพเพียงพอต่อการนำมาใช้ในการกำหนดขอบเขตของรอยโรค ในขณะที่ปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับน้อยที่สุด

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณสำนักงานการวิจัยแห่งชาติ ที่สนับสนุนงบประมาณสำหรับการวิจัย ขอบพระคุณคณาจารย์ภาควิชารังสีเทคนิค คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร ที่ให้การสนับสนุนและคำปรึกษาในการทำวิจัยเป็นอย่างดี และขอบพระคุณผู้อำนวยการและนักฟิสิกส์การแพทย์จากกลุ่มงานรังสีรักษา โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี สำหรับความอนุเคราะห์สนับสนุนและอำนวยความสะดวกทั้งเรื่องอุปกรณ์ อาคารสถานที่ตลอดระยะเวลาการดำเนินงานวิจัย จนทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Mutic S, Palta JR, Butker EK, Das IJ, Huq MS, Loo LN, et al. Quality assurance for computed-tomography simulators and the computed-tomography-simulation process: report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 66. Med Phys. 2003;30:2762-92.
2. ICRU Report 50 Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. [cited 2020 17 march]; Available from:

<https://doi.org/10.1093/jicru/os26.1.Report50>

3. Nelms BE, Tome WA, Robinson G, Wheeler J. Variations in the contouring of organs at risk: test case from a patient with oropharyngeal cancer. Int J Radiat Oncol. 2012;82:368-78.
4. Brouwer CL, Steenbakkers RJ, Bourhis J, Budach W, Grau C, Gregoire V, et al. CT-based delineation of organs at risk in the head and neck region: DAHANCA,

- EORTC, GORTEC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology and TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol.* 2015;117:83-90.
5. Sanklaa K, Sanghangthum T, Chongsan T. Evaluation of effective doses in CT simulation using CTDLw calculation. *J Assoc Med Sci.* 2017; 50:417-23.
 6. Davis AT, Palmer AL, Pani S, Nisbet A. Assessment of the variation in CT scanner performance (image quality and Hounsfield units) with scan parameters, for image optimisation in radiotherapy treatment planning. *Phys Medica.* 2018;45:59-64.
 7. Tomic N, Papaconstadopoulos P, Aldelaijan S, Rajala J, Seuntjens J, Devic S. Image quality for radiotherapy CT simulators with different scanner bore size. *Phys Medica.* 2018;45:65-71.
 8. Pauwels R, Silkosessak O, Jacobs R, Bogaerts R, Bosmans H, Panmekiate S. A pragmatic approach to determine the optimal kVp in cone beam CT: balancing contrast-to-noise ratio and radiation dose. *Dentomaxillofac Rad.* 2014;43: 20140059.
 9. Catphan500 600 manual. [cited 2019 12 October]; Available from: <https://www.uio.no/studier/emner/matnat/fys/nedlagte-emner/FYS4760/h07/Catphan500-600manual.pdf>.
 10. Goldman LW. Principles of CT: radiation dose and image quality. *J Nucl Med Technol.* 2007;35:213-25.
 11. Lindfors N, Lund H, Johansson H, Ekestubbe A. Influence of patient position and other inherent factors on image quality in two different cone beam computed tomography (CBCT) devices. *Eur J Radiol Open.* 2017;4:132-7.

A Dosimetric Comparison Study of 3-Dimensional Conformal
Radiotherapy (3D-CRT), Intensity-Modulated Radiotherapy (IMRT), and
Volumetric-Modulated Arc Therapy (VMAT) in Complete-Resection
Pediatric Abdominal Neuroblastoma

การศึกษาเปรียบเทียบทางรังสีคณิตระหว่างวิธีการฉายรังสีสามมิติ,
การฉายรังสีปรับความเข้ม และการฉายรังสีปรับความเข้มเชิงปริมาตรในผู้ป่วยเด็ก
นิวโรบลาสโตมาในช่องท้องภายหลังได้รับการผ่าตัดได้หมด

*Teeradon Treechairusame¹, Nan Suntornpong¹, Kullathorn Thephamongkhon¹, Porntip leumpongpaibool¹,
Warissara Rongthong¹*

*¹Division of Radiation Oncology, Department of Radiology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University,
Bangkok 10700*

Corresponding author

Teeradon Treechairusame

Division of Radiation Oncology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital 2, Wanglang Road, Bangkoknoi, Bangkok 10700

Email: tympanicice@gmail.com

ธีรदनย์ ตรีชัยรัศมี¹, นันทน์ สุนทรพงศ์¹, กุลธร เทพมงคล¹, พรทิพย์ เอี้ยวพงษ์ไพบูลย์¹, วริศรา รงค์ทอง¹

¹สาขาวิชารังสีรักษา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ 10700

ผู้สนับสนุนผลงาน

ธีรदनย์ ตรีชัยรัศมี

สาขาวิชารังสีรักษา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

2 ถนนวังหลัง เขตบางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700

อีเมล: tympanicice@gmail.com

Submitted: April 7, 2020

Revised: Aug 17, 2020

Accepted: Sep 18, 2020

ABSTRACT

Background: Advanced radiotherapy techniques—intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and volumetric-modulated arc therapy (VMAT)—deliver low peripheral radiation doses but full doses to desired target volumes and shortening treatment. However, potential late effects related to integral doses and secondary malignancy risks are concerned.

Objective: To compare the dosimetries of 3-Dimensional Conformal Radiotherapy (3D-CRT), IMRT and VMAT in terms of tumor coverage and organ-at-risk (OAR) sparing in neuroblastoma.

Materials and Methods: Patients aged 1 month–15 years, had completely resected high-risk abdominal neuroblastoma, and received radiotherapy. Treatment planning was reperformed for 3D-CRT, IMRT, and VMAT. Patients were divided into 2 subgroups; radical nephrectomy and non-radical nephrectomy groups then dosimetric data were analyzed.

Results: Among 3D-CRT, IMRT and VMAT, $V_{95\%}$ constraint, mean homogeneity indexes and integral doses were not significantly different. Conformity indexes were statistically lower for IMRT and VMAT than 3D-CRT. In the non-radical-nephrectomy group, IMRT and VMAT were superior to 3D-CRT in terms of V18Gy to ipsilateral kidneys and contralateral kidneys. In the radical-nephrectomy group, V18Gy of contralateral kidneys was within dose constraint for 3/4 patients with 3D-CRT but all patients with IMRT and VMAT. Mean V15Gy of liver volume were significantly different among 3 techniques, but V8Gy did not show significant difference. The means for $D_{80\%}$ of the spine were not significantly different. Overall passing rates were 12.55% (3D-CRT), 62.5% (IMRT) and 87.5% (VMAT).

Conclusions: IMRT and VMAT had superior OAR sparing (especially the kidneys), without compromising target coverage, than 3D-CRT in all cases.

Keywords: pediatric neuroblastoma, dosimetric study, 3D-CRT, IMRT, VMAT

บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล: การฉายรังสีปรับความเข้มและปรับความเข้มเชิงปริมาตรสามารถลดปริมาณรังสีบริเวณข้างเคียง และให้รังสีในบริเวณรอยโรคได้ตามต้องการ ทั้งสามารถลดเวลาการฉายรังสี แต่มีโอกาสเกิดผลข้างเคียงระยะยาวที่สัมพันธ์กับ integral dose และการเกิดมะเร็งทุติยภูมิ

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบค่าทางรังสีคณิตของการฉายรังสีระหว่างการฉายรังสีสามมิติ, การฉายรังสีปรับความเข้มและการฉายรังสีปรับความเข้มเชิงปริมาตร ในแง่ของการครอบคลุมรอยโรคและหลีกเลี่ยงอวัยวะใกล้เคียงในผู้ป่วยเด็กนิวโรบลาสโตมา

วัตถุประสงค์และวิธีการ: ผู้ป่วยเด็กอายุ 1 เดือนถึง 15 ปีที่เป็นนิวโรบลาสโตมาบริเวณช่องท้อง ได้รับการผ่าตัดหมดและได้รับการฉายรังสี โดยผู้ป่วยจะได้รับการวางแผนการรักษาใหม่ด้วยเทคนิคการฉายรังสี 3 วิธี และแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดไตและกลุ่มที่ไม่ได้รับการผ่าตัดไต แล้วนำแผนการรักษาทั้ง 3 แบบมาเปรียบเทียบกัน

ผลการศึกษา: การฉายรังสีทั้ง 3 เทคนิค มีค่า $V_{95\%}$ ของรอยโรค ดัชนีความสม่ำเสมอของปริมาตรและ integral dose ไม่ต่างกัน แต่การฉายรังสีปรับความเข้มทั้ง 2 แบบมีค่าดัชนีความเข้ารูปของปริมาตรดีกว่าการฉายรังสีสามมิติ ในกลุ่มที่ไม่ได้รับการผ่าตัดไตการฉายรังสีปรับความเข้มทั้ง 2 แบบลด $V18Gy$ ของไตทั้ง 2 ข้างได้ดีกว่าในกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดไตการใช้การฉายรังสีสามมิติมีค่า $V18Gy$ ของไตด้านตรงข้ามผ่านเกณฑ์ได้ 3/4 ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา ในขณะที่การฉายรังสีอีก 2 แบบผ่านเกณฑ์ได้ทั้งหมด ในแง่ของดัชนีการฉายรังสีปรับความเข้มทั้ง 2 แบบสามารถช่วยลด $V15Gy$ เฉลี่ยได้อย่างมีนัยสำคัญ ค่าเฉลี่ย $D_{80\%}$ ของกระดูกสันหลังไม่ต่างกัน เมื่อประเมินทุกข้อกำหนดพบว่าอัตราการผ่านเกณฑ์ของการฉายรังสีสามมิติ, การฉายรังสีปรับความเข้มและการฉายรังสีปรับความเข้มเชิงปริมาตรดังนี้ 12.55%, 62.5%, 87.5%

ข้อสรุป: การฉายรังสีปรับความเข้มทั้ง 2 แบบมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยมากกว่าการฉายรังสีสามมิติในการหลีกเลี่ยงปริมาณรังสีบริเวณอวัยวะข้างเคียงโดยไม่กระทบต่อรอยโรคในทุกกรณี

คำสำคัญ: มะเร็งนิวโรบลาสโตมาในเด็ก, การศึกษาทางรังสีคณิต, การฉายรังสีสามมิติ, การฉายรังสีปรับความเข้ม, การฉายรังสีปรับความเข้มหมุนรอบตัวผู้ป่วย

J Thai Assoc Radiat Oncol 2020; 26(2): R 89-R105

Introduction

Neuroblastoma is the most common solid tumor outside the brain in children. The prognosis of the disease is based on age, histopathology, molecular subtype, and the amplification of the MYCN gene. The International Neuroblastoma Risk Group staging system classifies patients into 3 risk groups^[1-2]: high, intermediate, and low. The high-risk group requires multimodality treatment: chemotherapy, surgery, radiotherapy (RT), stem cell transplantation, and immunotherapy. The traditional RT approach for pediatric neuroblastoma patients is delivery to the site of the primary

disease with an additional boost to the gross residual disease. Patients whose primary site has completely responded at the end of the induction therapy receive 21.6 Gy to the site of the primary locoregional disease, while the areas with gross residual disease is treated with an additional boost of 14.4Gy (making a total of 36Gy), in accordance with the COG 3891 trial. However, serious, long-term, side effects—such as abnormal body growth and bone development, as well as nephrotoxicity—could develop in long-term survivor.^[3]

Advanced RT techniques—intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and volumetric-modulated

arc therapy (VMAT)—deliver much lower peripheral doses of radiation than the conventional, three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) while still delivering full doses to the desired target volume and shortened treatment times. However, pediatric practitioners should consider the higher integral doses and risks of secondary malignancy associated with the advanced techniques^[4-10].

The objective of this study was to compare the dosimetries of 3D-CRT, IMRT, and VMAT in neuroblastoma. The outcomes would facilitate the selection of RT techniques which are capable of providing high radiation doses to the area of a tumor while decreasing the doses to organs-at-risk (OARs), thereby reducing the incidences of long-term complications and secondary malignancies.

Materials and Methods

This retrospective cohort study drew upon data retrieved from the Siriraj Hospital registry data base. We reviewed 8 pediatric abdominal

neuroblastoma patients who had received postoperative RT at the Division of Radiation Oncology, Department of Radiology, Siriraj Hospital, January 2011–March 2018. The study was approved by the Ethics Committee of the Siriraj Institutional Review Board.

Participants

The study enrolled pediatric patients with abdominal neuroblastoma who had received a combination treatment (induction chemotherapy followed by a complete-resection and RT), in accordance with the Thai Pediatric Oncology Group's NB-13 protocol for neuroblastoma. The specific inclusion criteria for the patients were as follows: confirmed histologically or cytologically as having pediatric, high-risk, locoregional abdominal neuroblastoma; aged from 1 month to 15 years; and received pretreatment and/or posttreatment computed tomography (CT) imaging of the whole abdomen. High risk criteria for pediatric neuroblastoma is showed in a **Table1**.

Table 1 The criteria to define high risk patient from ThaiPOG guideline

INRG	Age	Tumor histology	Tumor differentiation	MYCN	Shimada histology
L1	Any	Any, except GN maturing or GNB intermixed	Any	Amp	Any
L2	Any	Any	Any	Amp	Any
M	<18	Any	Any	Amp	Any
M	≥18	Any	Any	Any	Any
MS	<18	Any	Any	Amp	Any

Abbreviation: INRG = International Neuroblastoma Risk Group; GN = Ganglioneuroma; GNB= Ganglioneuroblastoma; Amp= MYCN amplified

Treatment planning

All patients underwent CT simulations using an Eclipse network/treatment planning system and a 16-slice Brilliance Big Bore CT simulator (Philips Healthcare, Andover, MA, USA). The CT-simulation imaging series that were reviewed for each patient in accordance with the ANBL 0532 protocol^[6] were the target volumes and OAR delineations, which were contoured for the different planning techniques used by 3D-CRT, IMRT and VMAT as shown in **Figure 1**. The tumor bed was defined as the visible volume of a tumor on a CT and/or a magnetic resonance imaging (MRI) scan both prior to the attempted surgical resection and after the induction of chemotherapy. An additional 1.5 cm margin was added to generate the clinical target volume;

the margin was adjusted for anatomic barriers. The planning target volume (PTV) was expanded from the clinical target volume by a margin of about 0.5 cm. Finally, the prescription dose for delivery to the target was 21.6 Gy. The OARs comprised both kidneys, the liver, and the spine. The treatment planning was performed using a 3D-radiotherapy planning system by (Eclipse, version 13.6 (Varian Medical Systems Inc., Palo Alto, CA, USA). The 3 planning techniques for 3D-CRT, IMRT, and VMAT were based on the use of 6 MV photon beams. Calculations were made for each patient to enable comparisons of 5 aspects: tumor coverage, OAR sparing, conformity index (CI), homogeneity index (HI), and integral dose

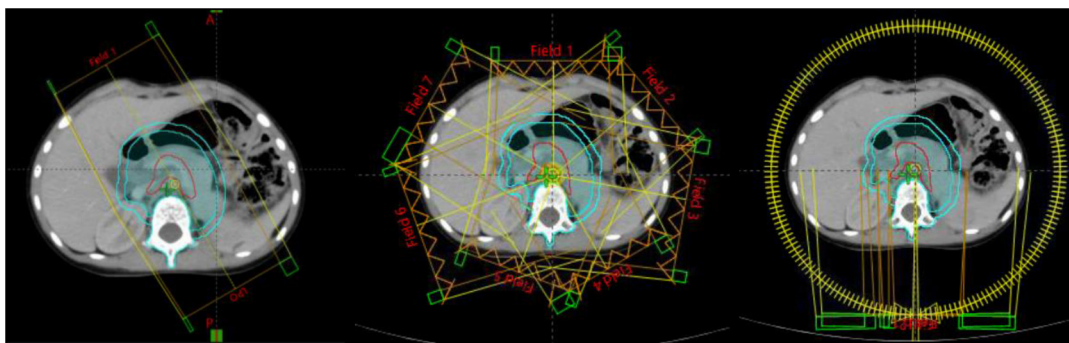


Figure 1 From left to right, the beam direction of 3-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT), intensity-modulated radiotherapy (IMRT), and volumetric-modulated arc therapy (VMAT).

In the case of 3D-CRT, the plan was created by using 2–4 angled photon fields with a multi-leaf collimator in order to preserve the OARs. For IMRT, the plan was developed by using the “sliding window” technique with seven coplanar beams (gantry angles 0°, 50°, 100°, 150°, 200°, 250°, and 300°). The plan was calculated

with a 0.25 x 0.25 cm beam resolution for all patients. As to VMAT, the plan was made by using one isocenter with two full rotations (gantry angles 181° to 179°, and 179° to 181°). The plan optimization used a 0.25 x 0.25 cm beam resolution for all patients.

For the dosimetric evaluations, comparisons were made of the tumor coverage, OAR sparing, CI, HI, and integral dose of each treatment plan. Tumor coverage was assessed by considering the maximal dose (D_{max}) as well as $V_{95\%}$ and $V_{107\%}$ (the proportion of the PTV which received 95% and 107% of the prescription dose, respectively).

$CI^{[8]}$ is an objective tool to evaluate the adaptation of the shape of a high-isodose envelop to the exact shape of the target volume. In this study, we used two CI formulas, Paddick conformity (PCI) and RTOG conformity (CI). VT, PI is the target volume within the volume of the prescription isodose line, VPI is the volume of the prescription isodose line, and TV is the target volume.

$$PCI = \frac{V_{T,PI}^2}{V_{PI} \times TV}$$

$$CI_{RTOG} = \frac{V_{PI}}{TV}$$

In general, a CI equal to 1 corresponds with the ideal conformation. CI values that are greater than 1 demonstrate that the irradiated area is appreciably larger than the target area; in other words, it signals over-treatment. On the other hand, CI values less than 1 indicate that only part of the target area is irradiated (that is, there is under-treatment). A Paddick CI is alternative CI which was built on the criticism of RTOG CI index due to the overlap of the volume receiving the prescription isodose. A maximal $CI_{Paddick}$ value equal to 1 corresponds

with ideal conformation. $CI_{Paddick}$ values are less than 1 demonstrate that only some parts of the target area is overlapping with target volume

The $HI^{[8]}$ provides an indication of the uniformity of the distribution of a dose in the target volume. The ideal value is zero; higher values signify progressively decreasing degrees of homogeneity. D5 and D95 are the minimum doses to 5% and 95% of the target volume, respectively, and D_p is the prescribed dose.

$$HI = \frac{(D_5 - D_{95})}{D_p} \times 100$$

Integral dose^[9-10] is a calculation of the total dose absorbed by a patient's body.

$$\text{Integral dose (Gy/L)} = \frac{\text{mean dose of (the total body - PTV)}}{\text{non-invaded body volume - volume of PTV}}$$

OAR sparing used 3 parameters: the mean dose (Dmean), Dmax, and dose constraint, in accordance with recommendations made by the Children's Oncology Group ANBL 1531 (NCT03126916) and the study by Beneyton et al.^[11] Optimisation priorities were defined before planning to achieve consistency between IMRT and VMAT. $V_{95\%} > 95\%$ of PTV was first priority in this study following by constraints for the OARs and parameters of PTV in **Table 2**

Statistical analysis

Statistical comparisons of the study plans were made using repeated measurement ANOVA. P-values less than 0.05 were considered to be statistically significant. The subgroup analyses were calculated using pairwise comparisons (Friedman test).

Table 2 Target volume constraints for PTV and OARs following priority in treatment planning

Volume	Constraint
PTV	V95% > 95% of PTV volume Dmax < 108% of prescribed dose
Ipsilateral kidney	V18Gy < 75% of volume of ipsilateral kidney V14Gy < 100% of volume of ipsilateral kidney
Contralateral kidney	V18Gy < 25% of volume of contralateral kidney
Liver	Mean dose < 15Gy V15Gy < 25% of volume of liver V8Gy < 50% of volume of liver
Vertebrae	80% of prescribed dose delivered to at least 80% of irradiated vertebral body D80% > 16.8 Gy
CI	CI = 1
HI	HI = 0

Abbreviation: PTV = planning target volume; Vx% = volume of PTV receiving ≥ x% of prescribed dose; Dmax = maximum dose; VxGy = percent of volume of organ receiving x Gy; Dx% = dose of organ receiving ≥ x% of total volume; CI = conformity index; HI = homogeneity index

Results

The patient characteristics are detailed in **Table 3**. At the time of starting RT, the mean age of the patients was 4.32 years. There were 5 males and 3 females. All were International Neuroblastoma Risk Group stage L2. The tumor beds were located in the midline of 4 of the patients but were lateralized in the other four. Four patients underwent radical nephrectomy, while the remainder received non-radical nephrectomy. The mean PTV was 466.66 ml (248.7–825.4 ml).

The targeted volume comparisons for the 3 techniques are presented in **Tables 4 and 5**. In 3D-CRT technique included 2 fields, 3 fields, 4

fields for 1, 4, and 3 patients, respectively. The mean values of D_{max} were 106.66%±0.99, 107.31%±1.17, and 107.23%±0.76 of prescription dose for 3D-CRT, IMRT, and VMAT, respectively. PTV-V95 were 99.14%, 98.24%, and 96.60% for 3D-CRT, IMRT, and VMAT, respectively. Both D_{max} and PTV-V95 were reached target criteria in all patients without significant difference among techniques. The mean values of the CIs were superior for IMRT and VMAT (1.28±0.17 and 1.21±0.2) than 3D-CRT (2.33±0.59). Although there were statistically significant differences in the distributions of the mean values for 3D-CRT and IMRT ($p < 0.05$) and for 3D-CRT and VMAT ($p < 0.05$), there was no statistical difference

Table 3 Patient characteristics

Patient	Age at diagnosis (years)	Gender	Localization	Nephrectomy	PTV volume (cm3)
1	$5\frac{10}{12}$	F	Left	No	589.91
2	$2\frac{9}{12}$	F	Right	Upper pole nephrectomy	248.7
3	$5\frac{9}{12}$	F	Midline	Yes	594.6
4	$2\frac{7}{12}$	M	Left	Yes	443.8
5	$3\frac{10}{12}$	M	Midline	Yes	351
6	5	M	Midline	No	386.6
7	$5\frac{9}{12}$	M	Left	No	825.4
8	$3\frac{1}{12}$	M	Midline	Yes	293.3
Mean	4.32±1.41				466.66±192.02

Abbreviations: PTV = planning target volume

between the values for IMRT and VMAT ($p=0.643$). The respective mean values of PCI were 0.45 ± 0.12 , 0.77 ± 0.09 , and 0.78 ± 0.10 for 3D-CRT, IMRT, and VMAT. The difference in the distribution of the mean values for 3D-CRT and IMRT was statistically significant ($p < 0.05$), as was that for 3D-CRT and VMAT ($p < 0.05$); however, the difference for IMRT and VMAT was not significant ($p= 1.00$). All 3 mean PCI values corresponded with CI. The mean values of HI were 0.08 ± 0.02 , 0.08 ± 0.02 , and 0.11 ± 0.02 for 3D-CRT, IMRT, and VMAT, respectively. The differences in the distributions of those mean values were not

statistically significant for 3D-CRT and IMRT ($p=1.00$), 3D-CRT and VMAT ($p= 0.06$), and IMRT and VMAT ($p=0.06$). Finally, the differences in the distributions of the mean integral doses were not statistically significant for 3D-CRT and IMRT ($p=0.69$), 3D-CRT and VMAT ($p=0.33$), and IMRT and VMAT ($p=0.18$).

The patients were divided into 2 groups: the first comprising the 4 patients without radical nephrectomy, and the second with the 4 cases with radical nephrectomy. Summaries of the related dosimetric parameters for PTV, integral dose and OARs are presented in **Tables 5, 6 and 7**.

Table 4 Summary of the dosimetric parameters for PTV (Dmax, V95%, V107%, CI, PCI, and HI) and integral dose

Parameters (mean)	3D-CRT	IMRT	VMAT	P-value		
				3DCRT vs. IMRT	3DCRT vs. VMAT	IMRT vs VMAT
Target volume						
D _{max} (%)	106.66±0.99	107.31±1.17	107.23±0.76	< 0.05	0.51	1.00
V _{95%} (%)	99.14±1.11	98.29±1.40	96.60±1.07	0.76	< 0.05	0.08
V _{107%} (%)	0.00005±0.00014	0.50±1.41	0.005±0.01	1.00	0.72	1.00
CI	2.33±0.59	1.28±0.17	1.21±0.2	< 0.05	< 0.05	0.64
PCI	0.45±0.12	0.77±0.09	0.78±0.103	< 0.05	< 0.05	1.00
HI	0.08±0.02	0.08±0.02	0.11±0.02	1.00	0.06	0.06
Integral dose	1.06±0.81	0.96±0.62	0.89±0.56	0.69	0.33	0.18

Abbreviations: Dmax = percent of maximal dose per prescription dose; PTV= planning target volume; Vx% = volume of PTV receiving ≥ x% of prescribed dose; CI = conformity index; PCI = Paddick conformity index; HI = homogeneity index; 3D-CRT = 3-dimensional conformal radiotherapy; IMRT = intensity-modulated radiotherapy; VMAT = volumetric-modulated arc therapy

Table 5 Summary of the dosimetric parameters for PTV and integral dose of the 2 groups (non-radical nephrectomy and radical nephrectomy)

PARAMETERS (MEAN)	Non-radical nephrectomy			Radical nephrectomy		
	3D-CRT	IMRT	VMAT	3D-CRT	IMRT	VMAT
D _{max} (%)	106.45±1.37	107.03±1.68	107.02±0.97	106.88±0.54	107.6±0.41	107.45±0.54
V _{95%} (%)	99.79±0.20*	98.46±0.96	97.00±1.36*	98.49±1.31	98.15±1.89	96.21±0.61
V _{107%} (%)	0±0.00	1±2.00	0.0012±0.002	0.0001±0.0002	0.002±0.002	0.008±0.015
CI	2.53±0.13	1.38±0.14	1.32±0.23	2.12±0.82*	1.18±0.14	1.10±0.08*
PCI	0.39±0.02	0.71±0.07	0.73±0.11	0.50±0.16*	0.82±0.07	0.84±0.07*
HI	0.08±0.01*	0.09±0.01	0.11±0.02*	0.09±0.03	0.09±0.02	0.12±0.01
Integral dose	1.18±1.11	1.03±0.85	0.96±0.75	0.93±0.51*	0.89±0.43	0.81±0.41*

Note: * indicate p-value < 0.05 between 3D-CRT vs VMAT

Abbreviations: Dmax = percent of maximal dose per prescription dose; PTV= planning target volume; Vx% = volume of PTV receiving ≥ x% of prescribed dose; CI = conformity index; PCI = Paddick conformity index; HI = homogeneity index; 3D-CRT = 3-dimensional conformal radiotherapy; IMRT = intensity-modulated radiotherapy; VMAT = volumetric-modulated arc therapy

Table 6 Summary of the dosimetric parameters for OARs

Parameters (mean)	Goal	3D-CRT	IMRT	VMAT	P-value		
					3DCRT vs. IMRT	3DCRT vs. VMAT	IMRT vs. VMAT
Ipsilateral kidney							
V18Gy	< 75%	83.33±20.14	46.61±25.73	51.17±23.79	< 0.05	< 0.05	0.84
V14Gy	< 100%	87.53±15.80	73.88±15.97	85.41±3.80	0.67	1.00	0.84
D _{max} (Gy)		22.51±0.26	23.11±1.05	22.63±0.55	0.83	1.00	0.86
D _{mean} (Gy)		19.84±2.62	17.25±2.04	17.84±1.41	0.06	0.20	1.00
Contralateral kidney							
V18Gy	< 25%	24.62±13.22	11.28±8.91	12.20±9.53	< 0.05	< 0.05	1.00
D _{max} (%)		21.85±0.29	21.79±1.54	21.37±2.12	1.00	1.00	0.47
D _{mean} (Gy)		11.15±3.08	11.74±2.77	12.34±2.87	1.00	1.00	0.82
Liver							
V15Gy	< 25%	29.15±10.72	16.20±7.66	13.49±5.80	< 0.05	< 0.05	0.14
V8Gy	< 50%	48.29±14.75	45.93±6.57	44.82±5.28	1.00	1.00	1.00
D _{max} (Gy)		22.54±0.47	22.75±0.52	22.62±0.95	1.00	1.00	1.00
D _{mean} (Gy)	< 15Gy	9.50±2.53	9.14±1.08	8.81±0.79	1.00	1.00	0.62
Vertebrae							
D80%	> 16.8Gy	20.93±1.59	19.72±1.02	19.48±1.33	0.24	0.17	0.98
D _{max} (Gy)		22.67±0.41	22.89±0.34	22.93±0.13	0.34	0.40	1.00
D _{mean} (Gy)		21.55±0.63	20.66±0.57	20.61±0.8	0.05	0.09	1.00

Abbreviations: OARs = organs at risk; Dmax = maximal dose; Dmean = mean dose; Vx% = volume of organ receiving ≥ x% of prescribed dose; Dx% = dose of organ receiving ≥ x% of total volume; 3D-CRT = 3-dimensional conformal radiotherapy; IMRT = intensity-modulated radiotherapy; VMAT = volumetric-modulated arc therapy

Table 7 Summary of the mean values of dosimetric parameters for OARs of the 2 groups (non-radical nephrectomy and radical nephrectomy)

Parameters	Non-radical nephrectomy			Radical nephrectomy		
	3D-CRT	IMRT	VMAT	3D-CRT	IMRT	VMAT
Ipsilateral kidney						
V18Gy	83.34±20.14*	46.62±25.73*	51.18±23.79			
V14Gy	87.53±15.80	73.89±15.97	85.41±3.80			
Dmax	22.51±0.27	23.10±1.05	22.63±0.55			
Dmean	19.85±2.62*	17.25±2.04*	17.84±1.41			
Contralateral kidney						
V18Gy	24.90±19.56*	10.11±11.01*	10.66±11.65	24.35±5.02	12.45±7.77	13.75±8.36
Dmax	21.76±0.14	21.20±1.84	20.67±2.80	21.94±0.40	22.40±1.09	22.08±1.15
Dmean	10.40±2.88	10.11±11.01	10.66±11.65	11.90±3.52	12.65±1.40	12.89±2.27
Liver						
V15Gy	27.53±12.54**	13.29±10.50	10.98±7.28**	30.78±10.20*	19.11±1.11*	16.01±2.98
V8Gy	45.65±21.42	46.22±7.97	43.85±4.49	50.93±5.57	45.66±6.08	45.79±6.53
Dmax	22.29±0.41	22.65±0.78	22.24±1.31	22.79±0.44	22.85±0.14	23.00±0.13
Dmean	8.89±3.70	8.82±1.54	8.47±0.82	10.12±0.47*	9.45±0.26*	9.15±0.69
Vertebrae						
D80%	21.47±0.17	20.48±0.88	20.38±1.33	20.39±2.27	18.96±0.34	18.59±0.48
Dmax	22.61±0.54	22.90±0.50	22.85±0.12	22.73±0.32	22.88±0.16	23.02±0.09
Dmean	21.74±0.30	21.02±0.57	20.93±1.01	21.37±0.87	20.31±0.34	20.3±0.43

Note: * indicate p-value < 0.05 between 3D-CRT vs IMRT

** indicate p-value < 0.05 between 3D-CRT vs VMAT

Abbreviations: OARs = organs at risk; Dmax = maximal dose; Dmean = mean dose; Vx% = volume of organ receiving ≥ x% of prescribed dose; Dx% = dose of organ receiving ≥ x% of total volume; 3D-CRT = 3-dimensional conformal radiotherapy; IMRT = intensity-modulated radiotherapy; VMAT = volumetric-modulated arc therapy

In the case of the non-radical-nephrectomy group, the ipsilateral kidneys showed the following values. Constraints were reached in 2/4 and 3/4 in terms of V18Gy and V14Gy for 3D-CRT, whereas they were reached for all patients when using the advanced techniques. As to the contralateral kidneys of the non-radical-nephrectomy group, the following values were found. Constraint V18Gy was over the limit in 2/4 patients for 3D-CRT, whereas it was reached for all of the patients using the advanced techniques. The mean V18Gy was lower with the advanced techniques.

Turning to the contralateral kidneys of the radical-nephrectomy group, their values were as follows. The V18Gy constraint was reached for all patients with IMRT and VMAT but 3D-CRT group, 1/4 patient whose tumor was in midline cannot be reached a criteria.

Moving on to the dosimetric parameters for the OARs, the following results were demonstrated for the livers. The mean V15Gy values were different with statistical significance between 3D-CRT and IMRT ($p < 0.05$) and 3D-CRT and VMAT ($p < 0.05$), but no significance between IMRT and VMAT ($p = 0.135$). The V15Gy values were the highest with 3D-CRT in all cases. The V15Gy values were reached in 4/8, 7/8, and 8/8 patients with 3D-CRT, IMRT, and VMAT, respectively. The differences of the mean V8Gy values were not statistically significant for all 3 techniques. The V8Gy values were reached in 5/8, 5/8, and 7/8 patients with 3D-CRT, IMRT, and VMAT, respectively.

For 3D-CRT, IMRT, and VMAT, the D80% values of the vertebrae were reached in all patients (Figure 2).



Figure 2 The irradiated vertebrae dose should be uniform (80% of prescribed dose delivered to at least 80% of the irradiated vertebral body), with $D_{80\%} > 16.8$ Gy

Discussion

Advanced multimodality treatment (surgery, chemotherapy, and radiation) for pediatric neuroblastoma has been shown to result in improved survival rates, with 5-year overall survival rates ranging from 34% to 68% for children aged 1–14 years in the USA.^[12] The aims of RT should be to minimize the radiation dose to OARs without compromising the target coverage, and to decrease the secondary, radiation-induced, malignancy risks.

With abdominal neuroblastoma, most of the target volume is located in the midline and paraspinal region, and it is surrounded by critical organs, such as the bilateral kidneys, liver, and vertebrae. There has therefore been a gradually increasing trend to use advanced RT techniques such as IMRT and VMAT for the treatment of this disease. In this study, the mean $V_{95\%}$ of all patients could reach the constraint without statistically significant differences.

As to the dose distribution, the CI showed that the advanced techniques (IMRT and VMAT) show more adaptability in shaping a high isodose level to the target volume than 3D-CRT. The CI values for the advanced techniques were about half the level for 3D-CRT. This corresponded with the PCI values, which were comparable with the findings from other studies.^[4, 9, 10, 12] HI was not statistically different among the 3 techniques.

Due to the frequent occurrence of nephrectomy and the use of cisplatin prior to RT, a decrease in the RT dose to the kidney must be of concern, especially in cases of children with one remaining kidney. Among the patients who

had undergone radical nephrectomy in our study, there was one case for which 3D-CRT did not reach the dose constraint for the contralateral kidney, and the mean V18Gy values were twice as high for 3D-CRT as for the advanced techniques. On the other hand, the mean dose to the contralateral kidney with 3D-CRT was not different to the means for the advanced techniques.

As to the non-radical-nephrectomy patients, the value of the mean V18Gy was higher for 3D-CRT than for those of IMRT and VMAT, not only for the ipsilateral kidneys (83.34%, 46.62%, and 51.18%, respectively) but also for the contralateral kidneys (24.90%, 10.11%, and 10.66%). Therefore, the advanced techniques yielded more benefits than 3D-CRT for both the radical- and non-radical-nephrectomy groups in terms of the kidney dose constraint.

In a comparison of 3D-CRT (anterior-posterior and posterior-anterior opposing fields) and IMRT, Paulino et al.^[5] found that IMRT can be used for midline tumors with kidney sparing, but this benefit is at the cost of other organs that receive high mean doses. Their study determined that IMRT and VMAT showed more benefits than 3D-CRT in a number of ways. In this study, in terms of V18Gy of ipsilateral kidneys, the respective mean V18Gy values of 3D-CRT, IMRT, and VMAT for midline tumors were 59.32%, 17.48%, and 19.1%, whereas for lateralized tumors, they were 91.34%, 56.33%, and 61.87%. Similarly, Paulino et al.^[5] found that V18Gy was higher with 3D-CRT than IMRT and VMAT in terms of the mean doses both for ipsilateral kidneys

(midline tumors, 17.04Gy, 15.78Gy, and 15.89Gy; and lateralized tumors, 20.78Gy, 17.74Gy, and 18.59Gy, respectively) and for contralateral kidneys (midline tumors, 26.62%, 16.68%, and 18.48%; and lateralized tumors, 20.48%, 5.88%, and 5.93%, respectively). But in their study was established even in cases involving radical nephrectomies or lateralized tumors. The mean doses for contralateral kidneys were not different to those for lateralized tumors (11.14Gy, 9.91Gy, and 10.9Gy for 3D-CRT, IMRT, and VMAT, respectively). However, in cases of midline tumors, the mean doses were higher with the advanced techniques than with 3D-CRT (11.16Gy, 13.57Gy, and 13.78Gy for 3D-CRT, IMRT, and VMAT, respectively).

Radiation-induced liver disease is one of the important complications of RT. Generally in adult patients, when the mean dose of an irradiated whole liver reaches 30–35Gy, the risk of radiation-induced liver disease rises to about 5%–10%. In pediatric patients, there is no clear dose response for dose constraint, but the severity of liver toxicity is related to a higher mean liver dose. Research by Bölling et al.^[13] found that about 54% of patients who received a radiation dose of < 25 Gy developed radiation-induced liver disease. Nazmy et al.^[14] observed that V15Gy and V8Gy were related to the incidence of veno-occlusion disease, which is a common complication after bone-marrow transplantations. Our study showed that the mean V15Gy values could be reduced by using the advanced techniques, compared with using 3D-CRT, but the values showed no statistically significant

difference in terms of V8Gy. With the 3D-CRT and IMRT techniques, lower proportions of patients achieved the V8Gy and V15Gy dose constraints than with VMAT (5/8, 5/8, and 7/8 of patients for V8Gy, respectively; and 4/8, 7/8, and 8/8 for V15Gy). Consequently, VMAT seems to be of more benefit than the 2 other techniques. One explanation is that VMAT can provide a greater number of radiation beam angles, which means that VMAT can reach the dose constraint of V8Gy better than the other techniques.

RT is a well-known risk factor for spinal deformities in pediatric patients. Mayfield et al.^[15] found that an RT dose of more than 30Gy was associated with a high incidence of scoliosis. Paulino et al.^[16] found that doses > 17.5 Gy were associated with a 50%–60% incidence of scoliosis; on the other hand, radiation doses ≤ 17.5 Gy had a 10% scoliosis incidence. Hass-Kogan et al.^[12] reported that, for high-risk neuroblastoma patients, radiotherapy doses to the primary site of at least 20 Gy were required to achieve better locoregional control than 10Gy. Therefore, dose homogeneity and symmetric irradiation of the vertebral bodies should be ensured to minimize the risk of scoliosis. In a study by Paulino et al.^[5] that compared 3D-CRT and IMRT, the vertebral body was included in, and excluded from, the PTV. The research team found that both the PTV and the vertebral body plan showed a homogeneous dose distribution without the vertebral body. In this current study, we therefore included the vertebral body in the PTV as a second PTV to control the homogeneous dose distribution and

to limit the dose to the irradiated vertebrae. We defined that 80% of the delineated volume should receive at least 80% of the prescribed dose. All 3 RT techniques in our study were able to achieve these constraints. In addition, the HIs of the techniques showed no statistical difference (0.92 ± 0.02 , 0.92 ± 0.02 , and 0.89 ± 0.014 for 3D-CRT, IMRT, and VMAT, respectively).

The risk of developing secondary malignancy from RT is critical with pediatric patients. However, the relevant studies have mainly been retrospective. Chemotherapy regimens, genetic factors, lifestyle, and the environment are associated with secondary malignancies. Due to the variable patient populations, no precise predictive model of radiation-induced cancer risk is currently valid. Hall et al^[17] found that the use of IMRT can increase the risk of a secondary malignancy from the 1% associated with the use of conventional RT to 1.75% for patients who have survived 10 years after being irradiated. They hypothesized that children who were irradiated with IMRT received a much lower dose area and more leakage radiation to the whole-body area than with conventional RT. Several studies have reported a possible correlation between the integral dose and secondary malignancies.^[18-20] In our study, the integral dos-

es of the 3 techniques were not statistically different. However, it should be noted that secondary malignancy risk is not proportional to the average dose or the integral dose. A low-dose area can also be related to the development of malignancies. Therefore, in order to minimize the risk of developing malignancies in the future, radiation oncologists should still be concerned about both the integral doses and the low-dose areas.

Although our dosimetric study demonstrated benefits of advanced RT techniques over 3D-CRT, there are some limitations. Firstly, the sample size of our study was small. Secondly, although our study showed some advantages of advanced techniques, the dosimetric benefits may not translate to the clinical benefits. Further clinical studies with long term follow-up outcomes will be required.

Conclusions

The advanced techniques, IMRT and VMAT, showed more benefits than 3D-CRT in terms of critical organ sparing (especially the kidneys) for both the radical- and non-radical-nephrectomy patient groups, and without compromising the target coverage. Moreover, the integral doses of all 3 techniques were comparable.

References

1. Davidoff AM. Neuroblastoma. *Semin Pediatr Surg.* 2012;21:2–14.
2. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, Brisse HJ, Cecchetto G, Holmes K, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: An INRG Task Force report. *J Clin Oncol.* 2009; 27:298–303.
3. Ferris MJ, Danish H, Switchenko JM, Deng C, George BA, Goldsmith KC, et al. Favorable Local Control From Consolidative Radiation Therapy in High-Risk Neuroblastoma Despite Gross Residual Disease, Positive Margins, or Nodal Involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;97:806–12.
4. Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, Mertens AC, Hammond S, Stovall M, et al. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: Childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:618–29.
5. Paulino AC, Ferenci MS, Chiang KY, Nowlan AW, Marcus RB Jr. Comparison of conventional to intensity modulated radiation therapy for abdominal neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2006; 46:739–44.
6. Ducassou A, Gambart M, Munzer C, Padovani L, Carrie C, Haas-Kogan D, et al. Langzeittoxizität nach Strahlentherapie des lokalisierten Neuroblastoms im Kindesalter: Ergebnisse der NB90- und NB94-Studien. *Strahlenther Onkol.* 2015; 191:604–12.
7. Park Y, G. Kreissman S, B. London W, Naranjo A, Cohn S, Hogarty M, et al. A phase III randomized clinical trial (RCT) of tandem myeloablative autologous stem cell transplant (ASCT) using peripheral blood stem cell (PBSC) as consolidation therapy for high-risk neuroblastoma (HR-NB): A Children's Oncology Group (COG) study. *J Clin Oncol.* 2016;34:LBA3–LBA3.
8. Bansal A. Is VMAT Planning Feasible in Pediatric Neuroblastoma? *Cancer Ther Oncol Int J.* 2017;6:6–11.
9. Śłosarek K, Osewski W, Grządziel A, Radwan M, Dolla Ł, Szlag M, et al. Integral dose: Comparison between four techniques for prostate radiotherapy. *Reports Pract Oncol Radiother* 2015;20:99–103.
10. D'ariento M, Masciullo S, Sanctis V, Osti M, Chiacchiararelli L, M Enrici R. Integral Dose and Radiation-Induced Secondary Malignancies: Comparison between Stereotactic Body Radiation Therapy and Three-Dimensional Conformal Radiotherapy. *Int J Environ Res Public Health.* 2012;9:4223–40.
11. Beneyton V, Niederst C, Vigneron C, Meyer P, Becmeur F, Marcellin L, et al. Comparison of the dosimetries of 3D-Radiotherapy (3D-RT) with linear accelerator and intensity modulated radiotherapy (IMRT) with helical

- tomotherapy in children irradiated for neuroblastoma. *BMC Med Phys*. 2012; 12:2.
12. Haas-Kogan DA, Swift PS, Selch M, Haase GM, Seeger RC, Gerbing RB, et al. Impact of radiotherapy for high-risk neuroblastoma: A Children's Cancer Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56:28–39.
 13. Bölling T, Willich N, Ernst I. Late effects of abdominal irradiation in children: A review of the literature. *Anticancer Res*. 2010;30:227–32.
 14. Nazmy MS, Khafaga Y. Clinical experience in pediatric neuroblastoma intensity modulated radiotherapy. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2012;24:185–9.
 15. Mayfield JK, Riseborough EJ, Jaffe N, Nehme ME. Spinal deformity in children treated for neuroblastoma. *J Bone Joint Surg Am*. 1981;63:183–93.
 16. Paulino AC, Fowler BZ. Risk factors for scoliosis in children with neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61: 865–9.
 17. Hall EJ, Wu CS. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol*. 2003;56: 83–8.
 18. Karlsson P, Holmberg E, Samuelsson A, Johansson KA, Wallgren A. Soft tissue sarcoma after treatment for breast cancer—A Swedish population-based study. *Eur J Cancer*. 1998;34:2068–75.
 19. Nguyen F, Rubino C, Guerin S, Diallo I, Samand A, Hawkins M, et al. Risk of a Second Malignant Neoplasm After Cancer in Childhood Treated With Radiotherapy: Correlation With the Integral Dose Restricted to the Irradiated Fields. *Int J Radiat Oncol*. 2008;70:908–15.
 20. Bansal A. Is VMAT Planning Feasible in Pediatric Neuroblastoma? *Cancer Ther Oncol Int J*. 2017;6:6–11.

การเปรียบเทียบคุณสมบัติของวัสดุทดแทนแผ่นรองผู้ป่วยขณะฉายรังสี

Comparison of substitute support cushion materials used for patient treatment in radiation therapy

มนัสวี ชุตติรางค์กุล¹, วีรภัทร โออ่อนศรี¹, บัญชา พันธุ์แดง², ทวีป แสงแห่งธรรม³

¹หลักสูตรวิทยาศาสตรบัณฑิต สาขาวิชารังสีเทคนิค คณะสหเวชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

²สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ฝ้ายรังสีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

³สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้นิพนธ์ประสานงาน

ทวีป แสงแห่งธรรม

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

อีเมล: mairt34@yahoo.com

Manussawee Chutiparangkul¹, Weerapat Wo-onsri¹, Buncha Pantang², Taweap Sanghangthum³

¹*Bachelor of Science Program in Radiological Technology, Faculty of Allied Health Sciences, Chulalongkorn University*

²*Division of Radiation Oncology, Department of Radiology, King Chulalongkorn Memorial Hospital*

³*Division of Radiation Oncology, Department of Radiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University*

Corresponding author

Taweap Sanghangthum

Division of Radiation Oncology, Department of Radiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Pathumwan, Bangkok 10330

E-mail: mairt34@yahoo.com

Submitted: May 29, 2020

Revised: Sep 7, 2020

Accepted: Sep 15, 2020

บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล: รังสีรักษาเป็นหนึ่งในวิธีการรักษาโรคมะเร็งที่ได้รับความนิยม การฉายรังสีต้องอาศัยความถูกต้องและแม่นยำในการจัดทำผู้ป่วย ซึ่งแผ่นรองเป็นส่วนสำคัญที่ช่วยเพิ่มความสะดวกสบายให้กับผู้ป่วยบางราย โดยลดโอกาสที่ผู้ป่วยจะเคลื่อนไหว ทำให้ตำแหน่งของผู้ป่วยมีความถูกต้องคงเดิมทุกครั้งตลอดการรักษา

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบการลดทอนปริมาณรังสีและความสบายตัวของผู้ป่วยจากการใช้งานของวัสดุทดแทนแผ่นรองสำหรับการฉายรังสีรักษากับแผ่นรองมาตรฐาน Macromedics

วัสดุและวิธีการ: วัสดุทดแทนที่นำมาทำการทดสอบได้แก่ เสื่อโยคะ thermoplastic elastomer (TPE), ที่นอนยางพารา, โฟม ethylene vinyl acetate (EVA) และพรมหน้าเตียง แบ่งการทดสอบความเหมาะสมของการใช้วัสดุเหล่านี้เป็น 2 ส่วนคือ การทดสอบการลดทอนปริมาณรังสีของวัสดุใช้ Farmer-type ionization chamber ขนาด 0.6 cc ทำการจัดแผนทอมความหนา 20 ซม. และระยะแหล่งกำเนิดรังสีถึงผิวแผนทอมที่ 87 ซม. จากทางด้านหน้า ทำการเปรียบเทียบปริมาณรังสีจากแผนการรักษาแบบ 3D, IMRT และ VMAT ระหว่างขณะไม่มีวัสดุทดแทนวางอยู่กับขณะที่มีวัสดุทดแทนต่างๆ วางอยู่ จากนั้นนำมาหาค่าร้อยละการลดทอนปริมาณรังสีเทียบกับแผ่นรอง Macromedics ที่ใช้อยู่ปัจจุบัน และส่วนที่สองเป็นการทดสอบความสบาย เก็บข้อมูลจากอาสาสมัครสุขภาพดี จำนวน 26 คน โดยให้อาสาสมัครนอนหงายบนวัสดุต่างๆ เป็นเวลา 5 นาที และบอกระดับความไม่สบายตัว

ผลการศึกษา: การทดสอบการลดทอนปริมาณรังสีของวัสดุพบว่า เสื่อโยคะ TPE (0.19%-1.08%) และพรมหน้าเตียง (0.23%-0.70%) มีการดูดกลืนปริมาณรังสีในระดับต่ำและใกล้เคียงกับการใช้แผ่นรอง Macromedics (0.06%-0.57%) ที่สุด ขณะที่ที่นอนยางพาราให้ค่าดูดกลืนรังสีสูงที่สุด (0.77%-2.19%) การทดสอบความสบายพบว่าที่นอนยางพาราให้ความสบายที่สุด มีค่าระดับความไม่สบายที่ 0.08 ± 0.27 ถัดมาเป็นพรมหน้าเตียง (0.65 ± 0.75) ขณะที่เสื่อโยคะ TPE (1.23 ± 0.91) ให้ความสบายเทียบเท่าการใช้แผ่นรอง Macromedics (1.23 ± 0.99)

ข้อสรุป: วัสดุที่มีความเหมาะสมสำหรับทดแทนแผ่นรอง Macromedics มากที่สุด ได้แก่ พรมหน้าเตียง เสื่อโยคะ TPE และแผ่นโฟม EVA ตามลำดับ

คำสำคัญ: เทคนิคการฉายรังสี, การลดทอนปริมาณรังสี, แผ่นรองผู้ป่วยสำหรับฉายรังสีรักษา

Abstract

Background: Radiation therapy is one of the most common treatment options for cancer. An accuracy and precision of patient positioning is required for radiotherapy. Support cushion is used to provide stabilization and comfort during treatment in every fractionated radiotherapy.

Objective: To compare the dose attenuation and patient comfort of each support material among commercial (Macromedics mattress) and other replacement materials.

Material and methods: The TPE Yoga Mat, Latex mattress, EVA foam and rug were selected to study. There were two procedures to study the suitability of these materials. The first process was the radiation dose attenuation test measured by 0.6 cc Farmer-type ionization chamber. The

20-cm thick of solid water phantom was used and the source to surface distance of 87 cm was set. Then, radiation dose comparison of 3D, IMRT and VMAT plans was performed among different types of material support and the dose attenuation of each material was calculated. The second part was the survey of patient comfort from 26 volunteers after 5-minute resting on the support materials.

Results: The results from radiation dose attenuation test showed that the TPE yoga mat (0.19%-1.08%) and the rug (0.23%-0.70%) had the same radiation dose attenuation with the Macromedics mattress (0.06%-0.57%), while the latex mattress showed the highest dose attenuation (0.77%-2.19%). The results from comfortable test showed that latex mattress was the most comfortable material with the comfortable factor of 0.08 ± 0.27 , followed by the rug (1.23 ± 0.91), while there was no significant difference in comfortable level between TPE yoga mat (0.65 ± 0.75) and Macromedics mattress (1.23 ± 0.99).

Conclusion: The most suitable materials to replace Macromedics mattress are the rug, TPE yoga mat and EVA foam, respectively.

Keywords: radiotherapy technique, dose attenuation, support cushion

J Thai Assoc Radiat Oncol 2020; 26(2): R106-R114

บทนำ

โรคมะเร็งถือเป็นหนึ่งในปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประชาคมโลก^[1] และประเทศไทย^[2] เนื่องจากเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับ 1 ทั้งของประชากรโลก และประชากรไทย^[2] ในแต่ละปีมะเร็งได้คร่าชีวิตผู้คนทั่วโลกในอัตราที่สูงมากขึ้น^[1] นอกจากนี้ยังมีอุบัติการณ์เพิ่มมากขึ้นอย่างต่อเนื่อง^[3]

หนึ่งในวิธีการรักษาและบำบัดโรคมะเร็งที่ได้รับการยอมรับ คือ การรักษาด้วยรังสี หรือรังสีรักษาทางการแพทย์ (radiotherapy) ซึ่งเป็นการรักษาด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าหรืออนุภาคซึ่งเป็นรังสีพลังงานสูง โดยอาศัยคุณสมบัติของรังสีแต่ละชนิดในการทำลายเซลล์^[4]

เทคนิคการรักษาด้วยการฉายรังสีนั้นมีหลายรูปแบบวิธีที่มีบทบาทสำคัญในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งคือ การฉายรังสีแบบ 3 มิติ (three dimensional conformal

radiotherapy; 3D-CRT) ต่อมาได้มีการพัฒนาการฉายรังสีมาเป็นวิธีการฉายรังสีปรับความเข้ม (intensity modulated radiation therapy: IMRT) ที่อาศัยหลักการปรับความเข้มของลำรังสีจากการเคลื่อนของวัสดุกำบังรังสีรูปซี่ (multileaf collimator: MLC) ทำให้สามารถให้ปริมาณรังสีสูงเฉพาะบริเวณรอยโรค และลดปริมาณรังสีบริเวณเนื้อเยื่อปกติข้างเคียงได้ดีขึ้น อย่างไรก็ตาม เทคนิคการรักษานี้ใช้เวลาในการฉายรังสีนาน จึงมีการพัฒนาต่อมาเป็นการฉายรังสีเทคนิคปรับความเข้มแบบหัวเครื่องหมุนรอบตัวผู้ป่วย (volumetric modulated arc therapy: VMAT) ซึ่งเป็นเทคนิคใหม่ล่าสุดของการฉายรังสี ที่ทำการปรับความเข้มลำรังสีจากการเคลื่อนของ MLC การปรับอัตราปริมาณรังสี (dose rate) และความเร็วของหัวเครื่องฉายรังสี ทำให้ลดเวลาการฉายรังสีลงเมื่อเทียบกับเทคนิค IMRT โดยที่การ

กระจายของปริมาณรังสียังคงใกล้เคียงกับเทคนิค IMRT^[4] การรักษาผู้ป่วยด้วยรังสีนี้ต้องอาศัยความแม่นยำในการจัดทำผู้ป่วย และผู้ป่วยต้องนอนอยู่นิ่งตลอดการรักษา ซึ่งแผ่นรองสำหรับผู้ป่วยสำหรับฉายรังสีรักษาเป็นส่วนสำคัญในการช่วยเพิ่มความสบายกับผู้ป่วย ลดโอกาสที่ผู้ป่วยจะขยับตัวระหว่างการฉายรังสี ทำให้ตำแหน่งของผู้ป่วยมีความถูกต้องเหมือนเดิมทุกครั้งตลอดการรักษา อย่างไรก็ตามวัสดุรองนอนสำหรับผู้ป่วยต้องมีคุณสมบัติที่ดกกลืนรังสีต่ำ

มีงานวิจัยที่มีการศึกษาการลดทอนปริมาณรังสีของอุปกรณ์ช่วยในการจัดทำผู้ป่วย Takakura T และคณะ^[5] ทำการเปรียบเทียบการลดทอนปริมาณรังสีระหว่างเบาะสุญญากาศแบบเก่าและแบบใหม่ ซึ่งบรรจุวัสดุที่มีการขยายตัวแตกต่างกัน จากการศึกษาพบว่า เบาะสุญญากาศแบบเก่ามีการลดทอนปริมาณรังสี 0.01% ขณะที่แบบใหม่ลดทอนปริมาณรังสี 0.03% ซึ่งอยู่ในระดับต่ำมากเช่นกัน อย่างไรก็ตามเบาะสุญญากาศแบบใหม่มีความคงตัวมากกว่า จึงให้ความแม่นยำในการจัดทำผู้ป่วยมากกว่า เบาะสุญญากาศแบบเดิม Pang EPP และคณะ^[6] ตรวจสอบความผิดพลาดในการจัดทำผู้ป่วยระหว่างการฉายรังสีจากการใช้อุปกรณ์ยึดตรึงแบบใหม่ leg immobilizer เทียบกับอุปกรณ์ที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน และเปรียบเทียบความสะดวก สบายจากการใช้งานของผู้ป่วยด้วย visual analog scale ผู้วิจัยพบว่าความคลาดเคลื่อนในการจัดทำผู้ป่วยในทิศทางซ้าย-ขวา และหน้า-หลัง ไม่มีความแตกต่างกัน ขณะที่อุปกรณ์ยึดตรึงแบบใหม่ลดความคลาดเคลื่อนในการจัดทำในแนวนอน-ล่างเล็กน้อย และความสบายของผู้ป่วยจากอุปกรณ์ทั้งสองชนิดไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ปัจจุบันโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยมีการใช้แผ่นรองผู้ป่วยสำหรับฉายรังสีรักษา รุ่น Macromedics 115200 ซึ่งมีราคาค่อนข้างสูง และมีจำนวนที่จำกัดเพียง 1 ชิ้น ทำให้ไม่สะดวกต่อการใช้งานในการรักษาผู้ป่วย และจากการสืบค้น ไม่พบมีการศึกษาเกี่ยวกับวัสดุรองนอนในงานรังสีรักษามาก่อน ดังนั้นใน

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบการลดทอนปริมาณรังสี (dose attenuation) และความสบายตัวจากการใช้งานของผู้ป่วย (patient comfort) ของวัสดุทดแทนแผ่นรองสำหรับการฉายรังสีรักษาที่ต้องการนำมาทดแทนได้แก่ เสื่อโยคะทำจาก thermoplastic elastomer (TPE), ที่นอนยางพารา, แผ่นโฟม ทำจาก ethylene vinyl acetate (EVA) และพรมหน้าเตียงทำจากผ้า เปรียบเทียบกับแผ่นรองมาตรฐาน Macromedics 115200 Mattress ซึ่งวัสดุรองนอนที่เลือกมาทำการศึกษาได้ผ่านการคัดเลือกจากคุณสมบัติเบื้องต้น ได้แก่มีความนุ่มแต่ไม่ยุบเกินไป มีความสามารถในการยืดเกาะพื้นเตียงไม่ลื่นง่าย มีความสะดวกในการทำความสะดวก และราคาไม่แพง โดยวัสดุทดแทนเหล่านี้มีความหนาที่แตกต่างกันเป็นขนาดที่หาได้ตามท้องตลาด

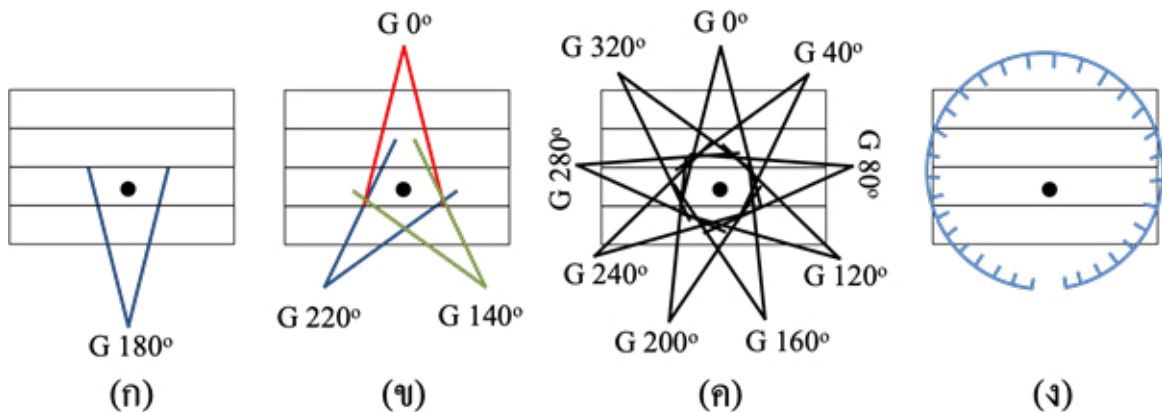
วัสดุและวิธีการ

การทดสอบการลดทอนปริมาณรังสีของวัสดุ

ทำการทดสอบโดยการจัด solid water phantom (Gammex RMI, Middleton, WI, USA) ความหนา 20 เซนติเมตร บนเตียงของเครื่องฉายรังสี Varian Clinac iX (Varian Medical System, Palo Alto, CA, USA) และนำ Farmer-type ionization chamber ขนาด 0.6 ลูกบาศก์เซนติเมตร (FC65P, Scanditronix-Wellhofer Dosimetric, Schwarzenbruck, Germany) ใส่ในแพนทอมที่ความลึก 13 เซนติเมตร จัดระยะ source-to-surface distance (SSD) ที่ 87 เซนติเมตรจากทางด้านหน้าและวัดปริมาณรังสีใน 4 เทคนิค ทั้งพลังงาน 6 และ 10 MV แต่ละค่าทำการวัดซ้ำ 3 ครั้ง โดยเทคนิคทั้ง 4 รูปแบบ ได้แก่ 1) ทำ PA ที่ลำรังสีขนาด 10×10 ตารางเซนติเมตร (ความลึก 7 ซม) ดังแสดงในภาพที่ 1 (ก), 2) แผนการรักษาผู้ป่วยมะเร็งบริเวณช่องทรวงอกด้วยเทคนิค 3D-CRT โดยเข้ารังสี 3 ทิศทาง คือ 0, 140 และ 220 องศา ดังแสดงในภาพที่ 1 (ข), 3) แผนการผู้ป่วยมะเร็งบริเวณอุ้งเชิงกรานด้วยเทคนิค IMRT จำนวน 9 ลำรังสี ดังแสดงในภาพที่ 1 (ค), และ 4) แผนการผู้ป่วยมะเร็งบริเวณ

อู่เชิงกรานด้วยเทคนิค VMAT จำนวน 2 รอบการหมุน ดังแสดงในภาพที่ 1 (ง) โดยในทุกเทคนิค ทำการวัด ปริมาณรังสีเปรียบเทียบกับระหว่างกรณีที่ไม่มีและมี วัสดุทดแทนคือ Macromedics, เสื่อโยคะ TPE, ที่นอน

ยางพารา, พรหมหน้าเตี้ย และโฟม EVA วางอยู่ใต้ solid water phantom เพื่อนำมาคำนวณค่าร้อยละการลดทอน ปริมาณรังสี (% dose attenuation)



ภาพที่ 1 แสดงการจัดแผนทอมและ chamber ในเทคนิค (ก) PA field, (ข) 3-field 3D-CRT, (ค) 9-field IMRT และ (ง) 2-Arc VMAT

การทดสอบความสบาย

การทดสอบความสบายของผู้ป่วยระหว่างนอน ฉายรังสี ทำการทดสอบโดยให้อาสาสมัครสุขภาพดี จำนวน 26 คน นอนบนวัสดุที่ทำการศึกษาซึ่งวางทับบน เตียงเครื่องจำลองการรักษาแบบสองมิติ ในท่านอนหงาย (supine) เป็นเวลา 5 นาที และบอกระดับความสบายในการใช้งานแผ่นรองแต่ละชนิด ซึ่งมีการให้ข้อมูลคำอธิบาย แก้อาสาสมัครถึงขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย ความเสี่ยง และประโยชน์ที่จะได้รับ ตลอดจนตอบข้อสงสัยจน อาสาสมัครมีความเข้าใจเกี่ยวกับงานวิจัยเป็นอย่างดี และให้เวลาตัดสินใจโดยอิสระ ก่อนลงนามให้ความ ยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย หลังจากอาสาสมัครให้ความ ยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะทำการ ชั่งน้ำหนัก และวัดส่วนสูง เพื่อคัดกรองคุณสมบัติของ อาสาสมัครที่จะเข้าร่วมในการวิจัย โดยอาสาสมัครจะต้อง

มีค่าดัชนีมวลกายไม่เกิน 22.9 เนื่องจากการจำลอง ผู้ป่วยที่มีสัดส่วนร่างกายอยู่ในเกณฑ์ปกติและค่อนข้าง หนามาก เพราะผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีโอกาสเจ็บปวดจาก การนอนบนเตียงพื้นแข็งเป็นเวลานานมากกว่าผู้ป่วย ที่มีสัดส่วนทางร่างกายค่อนข้างไปทางอ้วน อาสาสมัครมี คุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้า ถูกนัดหมายเพื่อทดสอบ ความสบายในการใช้งานวัสดุทดแทนแผ่นรองสำหรับการ ฉายรังสีรักษา โดยในวันที่เข้าร่วมการวิจัย อาสาสมัคร ทำการนอนบนแผ่นรองที่มีการใช้งานในปัจจุบัน (แผ่น Macromedics) และวัสดุทดแทนทั้งหมด 4 ชนิด (เสื่อ โยคะ TPE, ที่นอนยางพารา, พรหมหน้าเตี้ย และโฟม EVA) หลังจากให้อาสาสมัครทดลองนอนบนแผ่นรองแต่ละชนิด อาสาสมัครทำการตอบแบบสอบถามเป็นการให้คะแนน ความไม่สบายในการทดลองนอนบนแผ่นรองแต่ละชนิด ตั้งแต่ 0-4 คะแนน โดยคะแนนที่มากขึ้นจะหมายถึง

ความไม่สบายและความเจ็บปวดที่มากขึ้น โดยระดับความสบายนี้จะใช้แบบสอบถามที่มีตัวเลือกแบบ Rating scale โดยใช้ visual analog pain scale^[7] ที่มีระดับ

คะแนน 0 ถึง 4 เป็นเครื่องมือบ่งชี้ระดับความไม่สบายของกลุ่มตัวอย่าง ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงรายละเอียดการแบ่ง visual analog pain scale ที่บ่งบอกถึงระดับความไม่สบายตัวของผู้ป่วย

คะแนน	ระดับความไม่สบายและความเจ็บปวด
0	ไม่มีความไม่สบายและความเจ็บปวดเกิดขึ้นเลย
1	มีความไม่สบายเล็กน้อย แต่ไม่มีความเจ็บปวดเกิดขึ้น
2	มีความไม่สบาย และมีความเจ็บปวดเกิดขึ้นเล็กน้อย
3	มีความไม่สบาย และมีความเจ็บปวดเกิดขึ้นปานกลาง
4	มีความไม่สบาย และมีความเจ็บปวดเกิดขึ้นรุนแรง

ผลการศึกษา

จากการทดสอบการลดทอนปริมาณรังสีของวัสดุ สามารถวัดค่าปริมาณรังสีจากการฉายรังสีด้วยเทคนิคการฉายรังสีแบบต่างๆ เมื่อไม่มีวัสดุรองพื้นเพียงฉายรังสี และใช้วัสดุรองแบบต่างๆ ได้แก่ Macromedics, เสื่อโยคะ TPE, ที่นอนยางพารา, พรหมหน้าเตียง และโฟม EVA แสดงได้ดังตารางที่ 2 โดยค่าที่ได้จากการวัดซ้ำ 3 ครั้งมีความ

แตกต่างกันน้อยมาก ค่าความแปรปรวนอยู่ในทศนิยมตำแหน่งที่สามในทุกวัสดุและทุกเทคนิค และเมื่อนำมาคำนวณหาค่าการดูดกลืนปริมาณรังสีของวัสดุรองนอนผู้ป่วยแต่ละชนิดในเทคนิคการรักษาแบบต่างๆ โดยแสดงออกมาในรูปของค่าร้อยละการลดทอนปริมาณรังสีสามารถแสดงดังในตารางที่ 3

ตารางที่ 2 ปริมาณรังสีที่วัดได้ในหน่วย cGy เมื่อไม่มีวัสดุวางและเมื่อวางวัสดุแต่ละชนิดใต้ solid water phantom จากการฉายรังสีด้วยเทคนิคต่างๆ ที่พลังงาน 6 และ 10 MV

Energy	เทคนิค	ไม่มีวัสดุวาง	Macro-medics	เสื่อโยคะ TPE	ที่นอนยางพารา	พรหมหน้าเตียง	โฟม EVA
6 MV	PA 10x10 cm ²	87.3	87.1	87.2	86.2	87.1	87.0
	3D-CRT	207.2	206.5	206.8	203.7	205.8	205.9
	9F-IMRT	195.9	194.8	193.8	192.6	195.2	194.3
	VMAT	215.1	215.0	213.8	210.4	213.9	213.9
10 MV	PA 10x10 cm ²	94.7	94.5	94.7	94.0	94.2	94.3
	3D-CRT	204.8	204.0	204.5	202.2	203.7	203.8
	9F-IMRT	210.1	209.0	208.4	207.1	209.4	208.7
	VMAT	255.5	255.2	254.2	250.5	254.9	254.2

คำย่อ: PA = posterior-inferior; 3D-CRT = 3 dimensional conformal radiation therapy; 9F-IMRT = 9 field-intensity modulated radiation therapy; VMAT = volumetric modulated arc therapy

ตารางที่ 3 ค่าร้อยละการลดทอนปริมาณรังสีของวัสดุแต่ละชนิดเปรียบเทียบกับไม่มีวัสดุวาง จากการฉายรังสีด้วยเทคนิคต่างๆ

Energy	เทคนิค	Macro-medics	เสื้อโยคะ TPE	ที่นอน ยางพารา	พรมหน้าเตียง	โฟม EVA
6 MV	PA 10x10 cm ²	0.31	0.13	1.34	0.28	0.37
	3D-CRT	0.32	0.19	1.68	0.70	0.64
	9F-IMRT	0.57	1.08	1.66	0.32	0.80
	VMAT	0.06	0.64	2.19	0.56	0.60
10 MV	PA 10x10 cm ²	0.29	0.06	0.77	0.55	0.43
	3D-CRT	0.39	0.15	1.26	0.52	0.50
	9F-IMRT	0.54	0.81	1.42	0.33	0.66
	VMAT	0.13	0.52	1.95	0.23	0.49

คำย่อ: PA = posterior-inferior; 3D-CRT = 3 dimensional conformal radiation therapy; 9F-IMRT = 9 field-intensity modulated radiation therapy; VMAT = volumetric modulated arc therapy

จากตารางที่ 3 จะเห็นว่าวัสดุรองนอน Macro-medics, เสื้อโยคะ TPE, ที่นอนยางพารา, พรมหน้าเตียง และโฟม EVA มีการดูดกลืนปริมาณรังสีไม่เกิน 1% ในทุกเทคนิคการรักษา ทั้งในพลังงาน 6 และ 10 MV ยกเว้นเสื้อโยคะที่พลังงาน 6 MV ในเทคนิค IMRT ขณะที่ที่นอนยางพารามีค่าการดูดกลืนปริมาณสูงเมื่อเทียบกับวัสดุรองนอนชนิดอื่นๆ โดยมีค่าการดูดกลืนรังสีอยู่ในช่วง 0.77% ที่เทคนิค PA 10 MV ถึง 2.19% ที่เทคนิค VMAT 6 MV ขณะที่เสื้อโยคะและพรมหน้าเตียงแสดงค่าการดูดกลืนรังสีเฉลี่ยต่ำและใกล้เคียงกับการดูดกลืนรังสีของแผ่นรอง

Macromedics และโฟม EVA มีการดูดกลืนรังสีมากกว่าแผ่น Macromedics นอกจากนี้โดยในภาพรวมพบว่าพลังงาน 6 MV มีการดูดกลืนปริมาณรังสีมากกว่าพลังงาน 10 MV เล็กน้อย

ผลการศึกษาความไม่สบายของอาสาสมัครจำนวน 26 คน หลังจากรับนอนบนวัสดุแต่ละชนิดเป็นเวลา 5 นาที โดยทำการคำนวณค่าทางสถิติด้วย Paired-samples T-test ที่ระดับความเชื่อมั่น 95 เปอร์เซ็นต์ (P < 0.05) เมื่อเทียบวัสดุทดแทนชนิดต่างๆ กับแผ่นรอง Macro-medics แสดงได้ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ระดับความไม่สบายของอาสาสมัครเมื่อนอนลงบนวัสดุแต่ละชนิด

วัสดุ	Mean	Std. deviation	p-value
Macromedics	1.23	0.99	-
เสื้อโยคะ TPE	1.23	0.91	1.000
ที่นอนยางพารา	0.08	0.27	<0.001
พรมหน้าเตียง	0.65	0.75	0.016
โฟม EVA	1.35	0.89	0.574

จากตารางที่ 4 พบว่าระดับความไม่สบายเฉลี่ยของแผ่นรอง Macromedics, เสื่อโยคะ TPE, ที่นอนยางพารา, พรมหน้าเตียง และ โฟม EVA อยู่ที่ 1.23 ± 0.99 , 1.23 ± 0.91 , 0.08 ± 0.27 , 0.65 ± 0.75 และ 1.35 ± 0.89 ตามลำดับ จะเห็นได้ว่าที่นอนยางพาราให้ค่าเฉลี่ยที่น้อยที่สุดและมีค่าความแปรปรวนต่ำที่สุด ถัดมาคือพรมหน้าเตียง ขณะที่เสื่อโยคะ TPE ให้ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานความไม่สบายที่ใกล้เคียงกับแผ่นรอง Macromedics และโฟม EVA มีค่าความไม่สบายสูงที่สุด

บทวิจารณ์

วัสดุรองนอนที่ดี ควรมีคุณสมบัติอ่อนนุ่มเพื่อความสบายของผู้ป่วย ทำให้ผู้ป่วยนอนนิ่งได้ตลอดการรักษา มีการดुकกลืนรังสีที่ต่ำ เพื่อให้ปริมาณรังสีใกล้เคียงกับที่แพทย์วางแผนไว้ รวมถึงความสะดวกในการใช้งาน มีการยึดเกาะพื้นที่ดี และทำความสะอาดได้ง่าย ปัจจุบันมีการใช้แผ่นรองนอนผู้ป่วยที่ใช้ในเชิงพาณิชย์ในงานรังสีรักษา คือแผ่น Macromedics ซึ่งมีราคาค่อนข้างสูงและไม่พบงานวิจัยเกี่ยวกับวัสดุนี้มาก่อน งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อหาวัสดุทดแทน โดยทำการเลือกศึกษาเสื่อโยคะ TPE, ที่นอนยางพารา, พรมหน้าเตียง และโฟม EVA และศึกษาในปัจจัยของการดุกกลืนปริมาณรังสีและความนุ่มของวัสดุจากการสอบถามความสบายของอาสาสมัคร โดยเปรียบเทียบกับแผ่นรอง Macromedics ที่ใช้เป็นมาตรฐาน

จากการศึกษาจะเห็นว่าวัสดุทุกชนิดที่เลือกมาทำการศึกษามีการดุกกลืนปริมาณรังสีค่อนข้างต่ำและมีความสบายสูง โดยที่นอนยางพารามีค่าการดุกกลืนรังสีเฉลี่ยมากที่สุดเนื่องจากเป็นวัสดุที่ทำจากวัสดุที่มีส่วนประกอบของยาง ซึ่งคล้ายเนื้อเยื่อ ทำให้มีการดุกกลืนปริมาณรังสีสูงตามความหนาของยางพารา ขณะที่เสื่อโยคะและพรมหน้าเตียงมีการดุกกลืนรังสีเฉลี่ยต่ำและใกล้เคียงกับแผ่นรอง Macromedics เนื่องจากเสื่อโยคะทำจากวัสดุที่มีส่วนประกอบของโฟมที่มีรูพรุนเป็นหลัก มีส่วนประกอบคล้ายแผ่นรองนอน Macromedics ที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน จึงมีการดุกกลืนรังสีในระดับต่ำ และพรมมีการดุกกลืน

ปริมาณรังสีน้อย เป็นผลจากส่วนประกอบที่มีผ้าเป็นหลัก ซึ่งเป็นวัสดุที่มีการดุกกลืนปริมาณรังสีในระดับต่ำ

ผลการศึกษาความไม่สบายของอาสาสมัคร หลังจากนอนบนวัสดุแต่ละชนิดเป็นเวลา 5 นาที พบว่าที่นอนยางพาราให้ค่าเฉลี่ยที่น้อยที่สุดและมีค่าความแปรปรวนต่ำมาก แสดงถึงการเป็นวัสดุที่มีความนุ่มสูงมาก อาสาสมัครนอนแล้วมีความสบายที่สุด ไม่มีความเจ็บปวดเกิดขึ้น วัสดุที่ให้ ความสบายถัดมาคือพรมหน้าเตียง ขณะที่เสื่อโยคะ TPE ให้ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานความไม่สบายที่ใกล้เคียงกับแผ่นรอง Macromedics จากคุณสมบัติที่มีความคล้ายคลึงกันของเสื่อโยคะและแผ่นรอง Macromedics เมื่อนำมาคำนวณค่าทางสถิติ จับคู่แต่ละชนิดของแผ่นรองเทียบกับแผ่นรอง Macromedics โดยใช้สถิติ paired-samples T-test พบว่าที่นอนยางพาราและพรมหน้าเตียงให้ความสบายที่มากกว่าแผ่นรอง Macromedics ในระดับความสบายที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ในขณะที่เสื่อโยคะ TPE และ โฟม EVA ให้ระดับความสบายที่ไม่แตกต่างกันกับแผ่นรอง Macromedics ที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน ($P > 0.05$)

อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาครั้งนี้ได้พิจารณาถึงผลของการยุบตัวจากความนุ่มของแผ่นรองนอน ที่มีผลต่อความถูกต้องและแม่นยำในการจัดทำผู้ป่วยฉายรังสี

ข้อสรุป

วัสดุทดแทนซึ่งสามารถนำมาใช้เพื่อทดแทนแผ่นรอง Macromedics ซึ่งใช้อยู่ในปัจจุบันได้ ควรมีคุณสมบัติที่ให้ความสบายไม่แตกต่างหรือให้ความสบายที่มากกว่าแผ่นรองปัจจุบัน และไม่ควรลดทอนปริมาณรังสีมากนัก เนื่องจากอาจทำให้ผู้ป่วยได้รับปริมาณรังสีไม่ตรงตามที่มีการวางแผนการรักษาไว้ เมื่อนำข้อมูลจากผลการทดสอบทั้งสองมาประมวลผลร่วมกัน พบว่าพรมหน้าเตียงมีความเหมาะสมอย่างยิ่งที่จะใช้เพื่อทดแทนแผ่นรอง Macromedics ในการรองนอนผู้ป่วยฉายรังสีเพื่อความความสบายของผู้ป่วย ทำให้ผู้ป่วยสามารถนอนอยู่นิ่งได้ตลอด

การรักษา โดยที่ปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับยังคงเท่ากับ ปริมาณรังสีที่แพทย์วางแผนการรักษาไว้ จึงเหมาะที่จะนำมาทดแทนการใช้แผ่นรอง Macromedics ที่มีราคาสูง วัสดุตัวที่เหมาะสมถัดมาคือเสื้อโยคะ และแผ่นโฟม EVA ตามลำดับ ขณะที่ที่นอนยางพารา แม้จะมีความสบายสูงที่สุด แต่มีการดูดกลืนปริมาณรังสีสูง จึงไม่นิยมนำมาใช้ เป็นวัสดุรองนอนทดแทนแผ่น Macromedics

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้สำเร็จสมบูรณ์ได้ด้วยความกรุณาจาก คณาจารย์ในสาขารังสีเทคนิค คณะสหเวชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยทุกท่านที่คอยให้คำแนะนำ และความคิดเห็นที่มีประโยชน์ต่องานวิจัย ตลอดจนความร่วมมือจากสาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย รวมทั้งกลุ่มตัวอย่างทั้ง 26 คนที่สละเวลามาทำการทดสอบ ขอขอบพระคุณมา ณ โอกาสนี้

เอกสารอ้างอิง

1. นพ.วินัย พอล. (2562). รู้จัก “โรคมะเร็ง” ภัยร้ายที่เป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับต้นๆ. สืบค้นเมื่อ 17 กันยายน 2562, จาก https://www.phyathai.com/article_detail/2886/th/รู้จัก_โรคมะเร็ง_ภัยร้ายที่เป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับต้นๆ
2. คณะกรรมการจัดทำแผนการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. แผนการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งแห่งชาติ (พ.ศ. 2561-2565). กรุงเทพมหานคร: กระทรวงสาธารณสุข; 2560.
3. ไม่ปรากฏผู้เขียน. (2561). International Agency for Research on Cancer. Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018.
4. สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ฝายรังสีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์. (2559). หลักการรักษารังสี. สืบค้นเมื่อ 17 กันยายน 2562, จาก [https://www.chulacancer.net/](https://www.chulacancer.net/patient-list-page.php?id=420&fbclid=IwAR35OBfqN4FcW0-38EblhFyQ9VvFYdA_1FUO2h1Ub9tj9vgDbsKDv8TZxcs)
5. Takakura T, Ito Y, Higashikawa A, Nishiyama T, Sakamoto T. Verification of the dose attenuation of a newly developed vacuum cushion for intensity-modulated radiation therapy of prostate cancer. Radiol Phys Technol. 2016;9:270-6.
6. Pang EPP, Kellie K, Marilyn B, Joshua L, Adelene B, Jeffrey T. A comparison of interfraction setup error, patient comfort, and therapist acceptance for 2 different prostate radiation therapy immobilization devices. Adv Radiat Oncol. 2017;2:125-131.
7. Meta A, Kimyon S, Saygili O, Gungor K, Temizer M. Comparison of topical and retrobulbar anesthesia in terms of pain experience during silicone oil extraction. Arq Bras Oftalmol. 2018;81:95-101.

การประเมินปริมาณรังสีและปริมาตรที่เปลี่ยนแปลงจากการซ้อนทับภาพเอกซเรย์
คอมพิวเตอร์และภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์โคน빔แบบยืดหยุ่นในผู้ป่วย
โรคมะเร็งหลังโพรงจมูก

Investigation of the dosimetric and volumetric changes using
DIR method based on CT-CBCT images in nasopharyngeal cancer patients

ปุนณภา วีระพงษ์¹, นลินพันธุ์ บุรณวนิชวงศ์, ศักดา กิ่งแก้ว², ลักณา อภิปัญญาโสภณ³

¹ฝ่ายรังสีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย กรุงเทพฯ

²สาขาวิชารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ฝ่ายรังสีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย กรุงเทพฯ

³ภาควิชารังสีเทคนิคและฟิสิกส์ทางการแพทย์ คณะสหเวชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพฯ

ผู้นิพนธ์ประสานงาน

ลักณา อภิปัญญาโสภณ

154 ถนนพระราม 1 แขวงวังใหม่ เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 ประเทศไทย

โทรศัพท์: +662 218 1099 ต่อ 110

แฟกซ์: +662 218 1064

อีเมล: l.apipanyasophon@gmail.com

Punnapa Weerapong¹, Nalinpun Buranawanichwong, Sakda Kingkaew², Lukkana Apipanyasophon³

¹*Division of Radiology, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok*

²*Division of Therapeutic Radiation and Oncology, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok*

³*Department of Radiological Technology and Medical Physics, Faculty of Allied Health Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok*

Corresponding author

Lukkana Apipanyasophon

154 Rama 1 Rd., Pathumwan, Bangkok 10330, Thailand

Phone: +662 218 1099 ext 110

Fax: +662 218 1064

E-mail: l.apipanyasophon@gmail.com

Submitted: Jul 3, 2020

Revised: Oct 16, 2020

Accepted: Oct 19, 2020

บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล: การฉายรังสีเป็นหนึ่งในวิธีการรักษาโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก ระหว่างช่วงการรักษาอาจเกิดการเปลี่ยนแปลงปริมาตร ทำให้ปริมาณรังสีที่ก้อนมะเร็งและอวัยวะข้างเคียงแตกต่างจากแผนการรักษาเริ่มต้น โปรแกรมซ้อนทับภาพโดยกำหนดตำแหน่งแบบยืดหยุ่น (Deformable image registration; DIR) แสดงปริมาณรังสีและปริมาตรที่เปลี่ยนแปลงจากแหล่งข้อมูลภาพต่างกันได้

วัตถุประสงค์: เพื่อพิจารณาการนำโปรแกรม DIR และภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แบบโคนบีม (Cone-beam CT; CBCT) มาใช้ประเมินปริมาณรังสีและปริมาตรที่เปลี่ยนแปลงของก้อนมะเร็งและอวัยวะข้างเคียงระหว่างช่วงการฉายรังสี

วัสดุและวิธีการ: นำข้อมูลภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (Computed tomography; CT) ภาพ CBCT แต่ละสัปดาห์ และแผนการกระจายรังสีของผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูก จำนวน 15 ราย เข้าโปรแกรม VelocityAI รุ่น 4.0 เพื่อซ้อนทับภาพ CT ภาพ CBCT และแผนการรักษาแบบยืดหยุ่น ประเมินปริมาณรังสีและปริมาตรที่ได้จากการซ้อนทับจากกราฟความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณรังสีและความถี่ปริมาตร (Dose volume histogram; DVH) และค่าดัชนีความเหมือน (Dice similarity coefficient; DSC)

ผลการศึกษา: ปริมาณรังสีสูงสุดที่ก้อนมะเร็งลดลง ขณะที่ปริมาณรังสีเฉลี่ยที่ช่องปากและต่อมน้ำลายพาโรติดเพิ่มขึ้น พบการลดลงของปริมาตรช่องปากและต่อมน้ำลายพาโรติดทั้งสองข้าง โดยค่า DSC ของต่อมน้ำลายพาโรติดที่ลดลงสัมพันธ์กับช่วงการฉายรังสีที่ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ 0.743

ข้อสรุป: โปรแกรม DIR และข้อมูลภาพ CBCT สามารถนำมาใช้ประเมินปริมาณรังสีและปริมาตรที่เปลี่ยนแปลงระหว่างช่วงการฉายรังสีในผู้ป่วยโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกได้

คำสำคัญ: มะเร็งหลังโพรงจมูก, การซ้อนทับภาพโดยกำหนดตำแหน่งแบบยืดหยุ่น, ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แบบโคนบีม, การวางแผนการรักษา และคำนวณปริมาณรังสีใหม่ในช่วงฉายรังสี

Abstract

Backgrounds: Dosimetric and volumetric variations of tumor and relevant organs in patients with nasopharyngeal carcinoma (NPC) were observed during volumetric modulated arc therapy (VMAT). A deformable image registration (DIR) algorithm can be used to track the delivered dose and to transform the delineated contour with different image modalities.

Objectives: The aim of this study was to assess the usability of DIR software based on computed tomography (CT) and cone-beam CT (CBCT) images as a tool for determining the volumetric changes and its dosimetric impact of tumor and organs at risk (OARs).

Materials and Methods: Fifteen NPC patients with a planning CT and weekly CBCT images were retrospectively studied. The DIR software, VelocityAI 4.0, was used to deform the initial plan dose and delineate contour onto the CBCT images for determining the variation. The cumulative dose and volume of PTV-high risk (PTV-HR) and OARs can be obtained from the dose volume histogram

(DVH). In this study, the dice similarity coefficient (DSC) was also used to assess the volumetric changes.

Results: Compared with the initial plan, the doses delivered to PTV-HR were decreased while the mean doses to oral cavity and parotid glands were increased. The volumes of oral cavity and both parotid glands were decreased during the treatment course. The correlation between the DSC of both parotid glands and the treatment date was 0.743.

Conclusion: The DIR software based on CT-CBCT images can be used to investigate the variations of dose and volume during the treatment period for NPC patients in clinical practice.

Keywords: Nasopharyngeal carcinoma, Deformable image registration, Cone-beam CT, Adaptive radiotherapy

J Thai Assoc Radiat Oncol 2020; 26(2): R115-R126

บทนำ

ผลข้างเคียงระหว่างการรักษาด้วยรังสีในผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูก (Nasopharyngeal carcinoma; NPC) เช่น เบื่ออาหาร เจ็บปาก เจ็บคอ มีแผลในช่องปากและลำคอ น้ำลายแห้ง^[1] ซึ่งส่งผลให้น้ำหนักตัวลดลง เกิดการเปลี่ยนแปลงขนาดและตำแหน่งของก้อนมะเร็ง รวมทั้งอวัยวะข้างเคียง^[2-5] ปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับจึงไม่เป็นไปตามแผนการรักษาเริ่มต้นที่กำหนด^[3-5] จากการศึกษาของ Zhang และคณะ^[6] เพื่อประเมินการเปลี่ยนแปลงของปริมาณรังสีที่ก้อนมะเร็งและอวัยวะข้างเคียง ในผู้ป่วยโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกที่เข้ารับการฉายรังสีด้วยเทคนิคปรับความเข้มสามมิติ (Intensity modulated radiation therapy; IMRT) จากภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (Computed tomography; CT) ทุกสัปดาห์จนถึงสัปดาห์ที่ 5 ของการฉายรังสี ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของปริมาณรังสีที่ก้อนมะเร็งและไขสันหลังแต่ละสัปดาห์ แต่พบการลดลงของปริมาณรังสีที่ต่อมน้ำลายทั้งสองข้างอย่างมีนัยสำคัญจากการวางแผนการรักษาใหม่ในสัปดาห์ที่ 5 ของการฉายรังสี ดังนั้นการวางแผนการรักษาและคำนวณปริมาณรังสีใหม่ในช่วงการรักษา (Adaptive

radiotherapy; ART) ช่วยให้ก้อนมะเร็งและอวัยวะสำคัญข้างเคียงได้รับปริมาณรังสีที่ถูกต้อง ภายหลังขนาดปริมาตร และตำแหน่งเปลี่ยนแปลงในช่วงการฉายรังสี^[3-7] จากผลการศึกษาของ Hu และคณะ^[8] พบว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกที่ควรได้รับการวางแผนการรักษาใหม่ในช่วงการฉายรังสีควรมีน้ำหนักตัวก่อนรักษามากกว่า 60 กิโลกรัม น้ำหนักลดลงระหว่างการรักษามากกว่า 2.8 กิโลกรัม ดัชนีมวลกาย (Body mass index; BMI) มากกว่า 21.5 ได้รับยาเคมีบำบัดระหว่างการฉายรังสี หรือมีระยะของโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกที่ 3 และ 4 เป็นต้น อย่างไรก็ตามการวางแผนการรักษาใหม่ต้องใช้เวลาและกำลังคนมาก ดังนั้นวิธีการซ้อนทับภาพโดยกำหนดตำแหน่ง (Image registration) จึงถูกนำมาใช้ลงทะเบียนภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่ใช้วางแผนการรักษากับแหล่งข้อมูลภาพอื่นที่ได้อีกระหว่างการฉายรังสี^[9]

Image registration^[9] เป็นกระบวนการหาความสัมพันธ์ระหว่างพิกัดบนภาพ จากการซ้อนทับภาพสองภาพหรือมากกว่า แบ่งออกเป็น 3 ประเภทคือ การซ้อนทับภาพแบบไม่ยืดหยุ่น (Rigid image registration; RIR) เป็นการซ้อนทับภาพโดยระยะห่างระหว่างทุกตำแหน่งบน

ภาพจะถูกคงไว้ มีเพียงการเลื่อนหรือหมุนภาพเท่านั้น การซ้อนทับภาพแบบสัมพันธ์ (Affine image registration; AIR) คล้ายกับการซ้อนทับภาพแบบไม่ยืดหยุ่น แต่เพิ่มการขยาย การตัด การสะท้อนของระนาบ โดยระยะห่างระหว่างทุกตำแหน่งบนภาพคงเดิม และการซ้อนทับภาพแบบยืดหยุ่น (Deformable image registration; DIR)^[9-10] เป็นการซ้อนทับภาพแบบที่มีการแปลงสภาพ และอาจมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของภาพ เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างพิกัดของภาพเริ่มต้นกับแหล่งข้อมูลภาพอื่น

ปัจจุบันระบบภาพนำวิถี (Image-guided radiation therapy; IGRT) ถูกนำมาใช้ในการจัดทำผู้ป่วยก่อนการฉายรังสี การตรวจสอบตำแหน่งของรอยโรคที่เปลี่ยนแปลง และการวางแผนการรักษาใหม่^[11-14] ด้วยการถ่ายภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แบบโคน빔 (Cone-beam CT; CBCT) สามารถลดความคลาดเคลื่อนแบบระบบและแบบสุ่มผ่านการนำข้อมูลมาวิเคราะห์ย้อนหลัง (Offline) หรือทำการปรับแก้ไขโดยทันที (Online) ก่อนการฉายรังสี การศึกษาของ Ho และคณะ^[15] ประเมินการนำภาพ kilovoltage (kV)-CBCT มาใช้ในการติดตามปริมาณรังสีที่อวัยวะสำคัญได้รับระหว่างการฉายรังสีด้วยเทคนิค IMRT ในผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอ จากการศึกษาของ Wu และคณะ^[16] ประเมินความถูกต้องของโปรแกรมซ้อนทับภาพแบบยืดหยุ่นจากแหล่งข้อมูลภาพเดียวกัน (CT-CT และ CBCT-CBCT) และแหล่งข้อมูลภาพต่างกัน (CBCT-CT) ด้วยโปรแกรม Velocity ในโปรโตคอลการเก็บภาพที่บริเวณศีรษะและลำคอ และอุ้งเชิงกราน จากการซ้อนทับภาพในแหล่งข้อมูลภาพ CT-CBCT ให้ค่าดัชนีความเหมือน (Dice similarity coefficient; DSC) มากกว่า 0.8 โดยที่ปริมาตรขนาดเล็กจะพบค่า DSC น้อยกว่า 0.8 ในทุกแหล่งข้อมูลภาพ

แม้ว่าการวางแผนการรักษาใหม่ระหว่างช่วงฉายรังสี จะช่วยให้ทราบปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับจริงอย่างเหมาะสม ซึ่งเป็นประโยชน์ต่อการรักษา อย่างไรก็ตาม ด้วยปริมาณงาน ทรัพยากร บุคลากร และจำนวนผู้ป่วยที่

รอรับการฉายรังสี การวางแผนการรักษาและคำนวณปริมาณรังสีใหม่ระหว่างการรักษาในผู้ป่วยทุกรายจึงไม่สามารถทำได้ จากข้อจำกัดดังกล่าว คณะผู้วิจัยจึงมีความสนใจติดตามค่าปริมาณรังสีและปริมาตรของก้อนมะเร็ง และอวัยวะสำคัญข้างเคียงบริเวณหลังโพรงจมูก ระหว่างการฉายรังสีจากภาพ CBCT ด้วยโปรแกรม DIR เพื่อประเมินผลกระทบที่เกิดขึ้นและความเป็นไปได้ในการนำวิธีการดังกล่าวมาใช้ประเมินและติดตามการเปลี่ยนแปลงปริมาณรังสีและปริมาตรระหว่างช่วงการรักษา

วัสดุและวิธีการ

การศึกษานี้ทำการเก็บข้อมูลภาพ CT ที่ใช้ในการวางแผนการรักษา ภาพ CBCT และการกระจายรังสีของผู้ป่วยโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกย้อนหลัง ที่มีน้ำหนักตัวมากกว่าหรือเท่ากับ 60 กิโลกรัม และเข้ารับการฉายรังสีด้วยเทคนิคปรับความเข้มสามมิติแบบหมุนเกลียว (Volumetric modulated arc therapy; VMAT) ในแผนกรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตั้งแต่ปี พ.ศ.2560 ถึง พ.ศ.2562 จำนวน 15 ราย โครงการวิจัยนี้ผ่านการรับรองโดยคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อวันที่ 31 มกราคม พ.ศ.2563

ข้อมูลผู้ป่วย

ภาพ CT ของผู้ป่วยโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก ที่ได้รับการสแกนด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์จำลองการรักษา (CT simulator) ที่ 120 กิโลโวลต์พีค (Kilovoltage peak; kVp) ความหนาแน่น 0.1-0.3 มิลลิเมตร ในท่านอนหงายบนหมอนแข็ง ลำคอเหยียดตรง พร้อมหน้ากากยึดตรึงยาวคลุมตั้งแต่ศีรษะถึงหัวไหล่ และภาพ CBCT ในแต่ละสัปดาห์ของผู้ป่วยในท่าและตำแหน่งเดียวกับภาพ CT และแผนการรักษา ที่สแกนด้วยระบบภาพนำวิถีจากเครื่องเร่งอนุภาคแนวตรง (Linear accelerator) รุ่น Truebeam ยี่ห้อ Varian ประเทศสหรัฐอเมริกา ที่

100-110 kVp ในโหมดการหมุนครึ่งรอบตั้งแต่มุม 22 ถึง 178 องศา พร้อมอุปกรณ์รองรับสี่ ถ่ายโอนข้อมูลดังกล่าวจากเครื่องคอมพิวเตอร์วางแผนการรักษา Eclipse รุ่น 15.6 ยี่ห้อ Varian เข้าสู่โปรแกรมซ้อนทับภาพโดยกำหนดตำแหน่ง Velocity รุ่น 4.0^[17] ยี่ห้อ Varian และลงทะเบียนข้อมูลภาพ โดยกำหนดให้ภาพ CT เป็นภาพหลักและภาพ CBCT แต่ละสไลด์เป็นภาพรองในทุกครั้งของการทำ DIR เลือกใช้สมการซ้อนทับภาพแบบ CBCT corrected multipass deformable ประเมินการเปลี่ยนแปลงปริมาณรังสีที่ก่อนมะเร็งและอวัยวะสำคัญได้รับ รวมถึงการเปลี่ยนแปลงปริมาณของอวัยวะสำคัญจากการทำ DIR ตลอดช่วงการฉายรังสี

การประเมินปริมาณรังสี

การกระจายรังสีได้จากการวางแผนการรักษาด้วยเทคนิค VMAT ที่ลำรังสีโฟตอนพลังงาน 6 เมกะอิเล็กตรอนโวลต์ กำหนดค่าปริมาณรังสีต่อครั้งที่ Planning target volume-high risk (PTV-HR) เท่ากับ 2.12 เกรย์ จำนวนทั้งสิ้น 33 ครั้ง โดยให้ 95 เปอร์เซนต์ของค่าปริมาณรังสีที่กำหนดครอบคลุมก้อนมะเร็ง PTV-HR ปริมาณรังสีเฉลี่ยที่ช่องปากและต่อมน้ำลายพาโรติดได้รับไม่เกิน 40 และ 26 เกรย์ ตามลำดับ มาซ้อนทับลงบนภาพ CBCT แต่ละสไลด์ที่ผ่านการลงทะเบียนแบบยืดหยุ่น โดยไม่ได้คำนวณปริมาณรังสีใหม่ ปริมาณรังสีที่ก้อนมะเร็ง PTV-HR ช่องปาก และต่อมน้ำลายพาโรติดทั้งสองข้างหาได้จากกราฟความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณรังสีและความถี่ปริมาตร (Dose volume histogram; DVH) เปรียบเทียบค่าปริมาณรังสีที่ก้อนมะเร็ง PTV-HR และอวัยวะดังกล่าวได้รับกับแผนการรักษาตั้งต้น

การประเมินปริมาตรของอวัยวะสำคัญ

ประเมินความแตกต่างของปริมาตรช่องปากและต่อมน้ำลายพาโรติดทั้งสองข้าง ที่ถ่ายโอนจากแหล่งข้อมูลภาพ CT ซ้อนทับแบบยืดหยุ่นลงบนภาพ CBCT แต่ละ

สไลด์ โดยการอ่านค่าปริมาตรจากกราฟ DVH และค่า DSC^[9,18-20] ระหว่างโครงสร้างเดียวกันจากแหล่งข้อมูลภาพที่ต่างกัน ค่า DSC จะแสดงถึงความคล้ายคลึงของปริมาตรโครงสร้าง คำนวณได้จากสมการที่ 1

$$DSC(A, B) = \frac{2|A \cap B|}{|A| + |B|} \quad (1)$$

กำหนดให้

A หมายถึง ปริมาตรโครงสร้างจากข้อมูลภาพ CT

B หมายถึง ปริมาตรโครงสร้างจากข้อมูลภาพ CBCT แต่ละสไลด์

$\cap$ หมายถึง การซ้อนทับกันของปริมาตรโครงสร้าง

หากค่า DSC เท่ากับ 1 แสดงว่าปริมาตรโครงสร้างจากข้อมูลภาพ CT และ CBCT แต่ละสไลด์ที่ผ่านการทำ DIR สอดคล้องทับกันสนิท หากค่า DSC เท่ากับ 0 แสดงว่าปริมาตรโครงสร้างจากสองแหล่งข้อมูลภาพแยกออกจากกันและไม่มีปริมาตรที่ซ้อนทับกัน คำนวณการเปลี่ยนแปลงของปริมาตรและค่า DSC เทียบกับปริมาตรที่ได้จากข้อมูลภาพ CT รวมถึงหาความสัมพันธ์ของปริมาตรที่เปลี่ยนแปลงกับช่วงวันที่ฉายรังสีด้วย Spearman's correlation จากโปรแกรม SPSS รุ่น 22.0

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยโรคมะเร็งหลังโพรงจมูกทั้งสิ้น 15 ราย มีช่วงอายุ 28-60 ปี คิดเป็นค่าเฉลี่ย 44.6 ± 8.81 ปี ค่ามัธยฐาน 44 ปี มีช่วงน้ำหนัก 62-107 กิโลกรัม คิดเป็นค่าเฉลี่ย 74.44 ± 13.29 กิโลกรัม ค่ามัธยฐาน 68 กิโลกรัม โดย 8 ใน 15 ราย มีน้ำหนักตัวมากกว่า 68 กิโลกรัมขึ้นไป จากภาพ CBCT ที่ใช้ในการศึกษาพบว่าผู้ป่วย 12 ใน 15 ราย ฉายรังสีครบตามแผนการรักษาภายในสไลด์ที่ 6 ของการฉายรังสี ขณะที่ 3 ใน 15 ราย ฉายรังสีครบหลังสไลด์ที่ 6 ของการฉายรังสี คิดเป็นจำนวนข้อมูลภาพ CBCT ทั้งหมดเท่ากับ 93 ชุดภาพ

การเปลี่ยนแปลงของปริมาณรังสี

ค่ามัธยฐานของปริมาณรังสีสูงสุดและปริมาณรังสีเฉลี่ยที่ก่อนมะเร็ง PTV-HR และอวัยวะสำคัญได้รับจากแผนการรักษาตั้งแต่ต้นและตลอดช่วงการฉายรังสีในผู้ป่วย 15 ราย แสดงดังตารางที่ 1 คิดเป็นค่าปริมาณรังสีสูงสุดเฉลี่ยที่ก่อนมะเร็ง PTV-HR เท่ากับ 78.07 ± 0.96 เกรย์ เมื่อสิ้นสุดการรักษาพบว่าปริมาณรังสีสูงสุดและปริมาณรังสีเฉลี่ยสะสมที่ก่อนมะเร็ง PTV-HR ได้รับลดลงเมื่อเทียบกับแผนการรักษาตั้งแต่ต้น ในผู้ป่วยทุกรายที่ทำการศึกษา สำหรับอวัยวะสำคัญพบค่าปริมาณรังสีเฉลี่ยสะสมเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยส่วนมาก โดยปริมาณรังสีเฉลี่ยสะสมที่ช่องปากเพิ่มขึ้นอยู่ในช่วง 0.02-0.73 เกรย์ ปริมาณรังสี

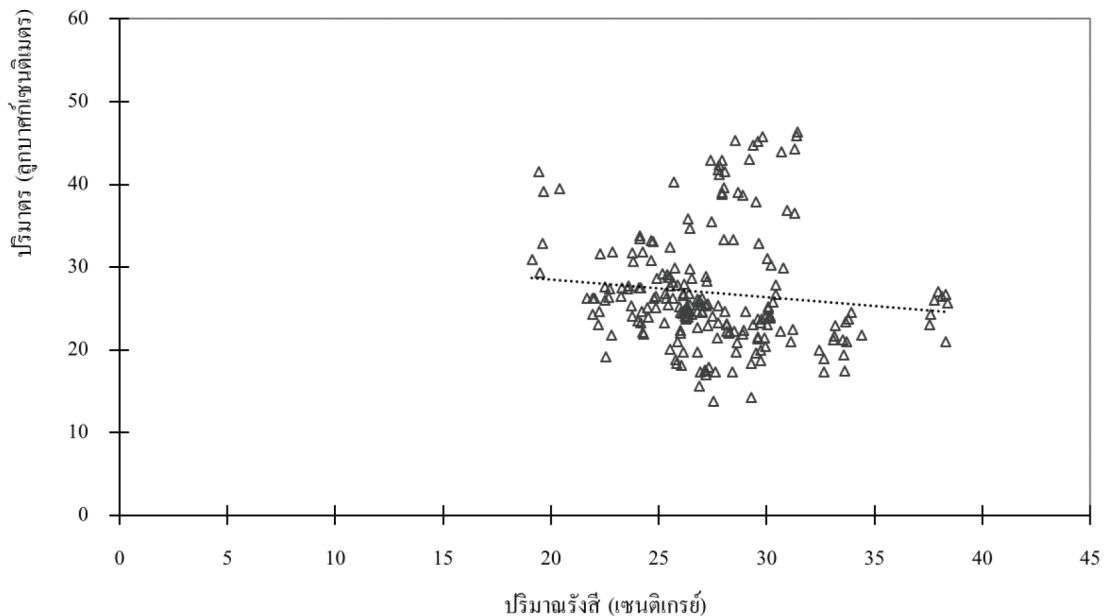
เฉลี่ยสะสมที่ต่อมน้ำลายพาโรติดข้างขวาและข้างซ้ายเพิ่มขึ้นอยู่ในช่วง 0.06-0.39 เกรย์ และ 0.02-0.40 เกรย์ ตามลำดับ

เมื่อทดสอบด้วย Spearman's correlation พบว่าปริมาณรังสีที่เปลี่ยนแปลงที่ก่อนมะเร็ง PTV-HR และอวัยวะสำคัญไม่สัมพันธ์กับช่วงวันที่ฉายรังสี แต่พบความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณรังสีเฉลี่ยและปริมาตรของต่อมน้ำลายพาโรติดทั้งสองข้างเล็กน้อยในทิศทางลบ ที่ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์เท่ากับ 0.212 ดังภาพที่ 1 แสดงให้เห็นว่าเมื่อปริมาตรของต่อมน้ำลายพาโรติดลดลง ปริมาณรังสีเฉลี่ยที่ต่อมน้ำลายพาโรติดได้รับจะเพิ่มขึ้น

ตารางที่ 1 ปริมาณรังสีสะสมจากแผนการรักษาเริ่มต้นและจากการซ้อนทับแบบยืดหยุ่นลงบนภาพ CBCT สัปดาห์แรกถึงสัปดาห์สุดท้ายของการรักษาที่ก่อนมะเร็ง PTV-HR และอวัยวะสำคัญ ในผู้ป่วย 15 ราย

ลำดับ ผู้ป่วย	ปริมาณรังสีสูงสุดก่อนมะเร็ง PTV-HR (เกรย์)			ปริมาณรังสีเฉลี่ยก่อนมะเร็ง PTV-HR (เกรย์)			ปริมาณรังสีเฉลี่ยต่อมน้ำลายพาโรติดข้างขวา (เกรย์)			ปริมาณรังสีเฉลี่ยต่อมน้ำลายพาโรติดข้างซ้าย (เกรย์)			ปริมาณรังสีเฉลี่ยช่องปาก (เกรย์)		
	CT	CBCT	ผลต่าง	CT	CBCT	ผลต่าง	CT	CBCT	ผลต่าง	CT	CBCT	ผลต่าง	CT	CBCT	ผลต่าง
1	78.31	78.18±0.07	-0.14	73.53	73.47±0.03	-0.06	28.06	26.64±0.67	-1.42	25.90	25.90±0.61	0.00	43.11	43.18±0.19	+0.07
2	80.35	80.06±0.15	-0.29	75.38	75.26±0.02	-0.12	24.07	24.34±0.24	+0.27	26.40	26.80±0.31	+0.40	49.99	50.56±0.12	+0.57
3	77.99	77.73±0.18	-0.26	73.98	73.88±0.03	-0.10	27.25	27.32±0.26	+0.07	28.15	28.17±0.25	+0.02	38.76	38.83±0.12	+0.07
4	77.57	77.21±0.15	-0.36	73.23	73.18±0.01	-0.05	33.77	33.72±0.42	-0.05	30.16	29.87±0.23	-0.29	47.91	47.99±0.16	+0.08
5	78.85	78.61±0.10	-0.24	75.18	75.12±0.02	-0.06	25.19	25.58±0.79	+0.39	37.76	37.93±0.39	+0.17	45.10	45.14±0.23	+0.04
6	77.96	77.15±0.37	-0.81	72.58	72.53±0.02	-0.05	29.58	29.39±0.48	-0.19	27.20	27.20±0.28	0.00	40.49	41.22±0.50	+0.73
7	77.98	77.76±0.22	-0.22	74.02	73.89±0.03	-0.13	29.01	29.24±0.52	+0.23	33.15	33.01±0.51	-0.14	51.42	51.51±0.28	+0.13
8	77.88	77.57±0.15	-0.31	73.19	73.16±0.01	-0.03	26.37	26.43±0.39	+0.06	26.22	26.35±0.23	+0.13	38.22	38.29±0.10	+0.07
9	77.31	76.80±0.28	-0.51	72.95	72.87±0.14	-0.08	22.86	22.74±0.54	-0.12	26.15	25.85±0.28	-0.30	38.73	38.85±0.22	+0.12
10	78.05	77.60±0.29	-0.45	73.80	73.70±0.02	-0.10	30.31	30.28±0.41	-0.03	30.16	30.18±0.42	+0.02	35.14	35.33±0.10	+0.19
11	78.62	78.19±0.17	-0.43	73.93	73.86±0.02	-0.07	23.60	23.69±0.37	+0.09	22.01	22.20±0.39	+0.19	36.81	36.81±0.07	0.00
12	78.38	78.17±0.23	-0.21	74.08	74.04±0.02	-0.04	29.57	29.11±0.39	-0.46	27.93	27.90±0.53	-0.03	42.19	42.13±0.21	-0.06
13	76.78	76.63±0.02	-0.15	73.00	72.93±0.03	-0.07	25.68	25.88±0.47	+0.20	19.65	19.60±0.47	-0.05	43.93	43.80±0.14	-0.13
14	78.84	78.41±0.32	-0.43	74.16	74.08±0.01	-0.08	27.78	27.89±0.38	+0.11	31.42	30.88±0.55	-0.54	46.09	46.23±0.37	+0.14
15	76.18	75.79±0.16	-0.39	72.43	72.39±0.01	-0.04	24.07	24.37±0.37	+0.30	25.51	25.54±0.49	+0.03	40.78	40.80±0.06	+0.02

คำย่อ: CT = Computed tomography, CBCT = Cone-beam computed tomography, PTV-HR = Planning target volume-high risk



ภาพที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาตรของต่อมน้ำลายพาโรติดทั้งสองข้างกับปริมาณรังสีในแต่ละสัปดาห์ จากข้อมูลภาพ CBCT ของผู้ป่วย 15 ราย

การเปลี่ยนแปลงของปริมาตร

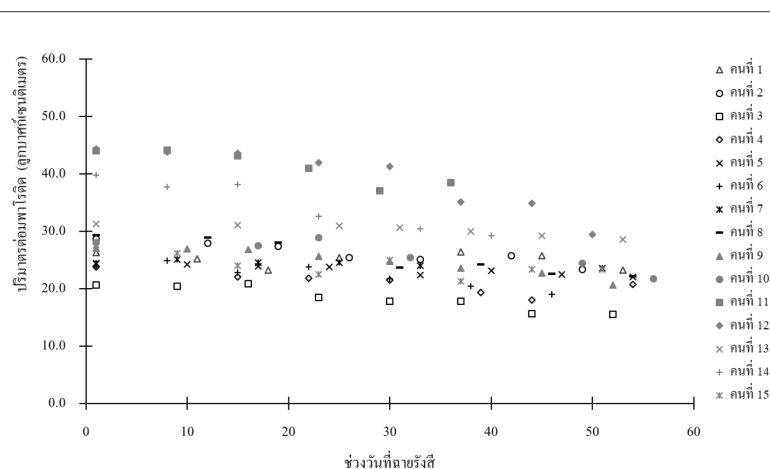
ปริมาตรที่เปลี่ยนแปลงของต่อมน้ำลายพาโรติดทั้งสองข้าง และช่องปาก จากภาพ CT และภาพ CBCT ตั้งแต่สัปดาห์แรกถึงสัปดาห์สุดท้ายของการฉายรังสีในผู้ป่วย 15 ราย แสดงดังตารางที่ 2 เมื่อสิ้นสุดการรักษาพบว่า ปริมาตรของช่องปาก ต่อมน้ำลายพาโรติดข้างขวาและข้างซ้ายลดลงเมื่อเทียบกับแผนการรักษาตั้งต้นในผู้ป่วยทุกรายที่ทำการศึกษา โดยปริมาตรของช่องปากลดลงอยู่ในช่วง 0.30-2.70 ลูกบาศก์เซนติเมตร ปริมาตรของต่อมน้ำลายพาโรติดข้างขวาและข้างซ้ายลดลงอยู่ในช่วง 0.30-7.90 ลูกบาศก์เซนติเมตร และ 0.00-6.45 ลูกบาศก์เซนติเมตร ตามลำดับ

ค่า DSC หาได้จากปริมาตรของต่อมน้ำลายพาโรติดทั้งสองข้าง และช่องปาก จากภาพ CT และภาพ CBCT สัปดาห์แรกถึงสัปดาห์สุดท้ายของการรักษา จากการศึกษาคพบการลดลงของค่า DSC น้อยกว่า 1 ตั้งแต่สัปดาห์แรกของการฉายรังสี แต่ยังคงอยู่ในขีดจำกัดที่ยอมรับได้^[9] เมื่อทดสอบด้วย Spearman's correlation พบว่าการเปลี่ยนแปลงปริมาตรและค่า DSC ของต่อมน้ำลายพาโรติดทั้งสองข้างสัมพันธ์กับช่วงวันที่ฉายรังสีในระดับปานกลางและสูงในทิศทางลบ ที่ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์เท่ากับ 0.344 และ 0.743 ตามลำดับ ดังนั้นหากช่วงวันที่ฉายรังสีนานขึ้น ปริมาตรและค่า DSC ของต่อมน้ำลายพาโรติดทั้งสองข้างจะลดลง แสดงดังภาพที่ 2 และ 3 ตามลำดับ จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วย 12 ใน 15 ราย มีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ของปริมาตรที่สูงกว่า 0.344 และ 0.743 ตามลำดับ

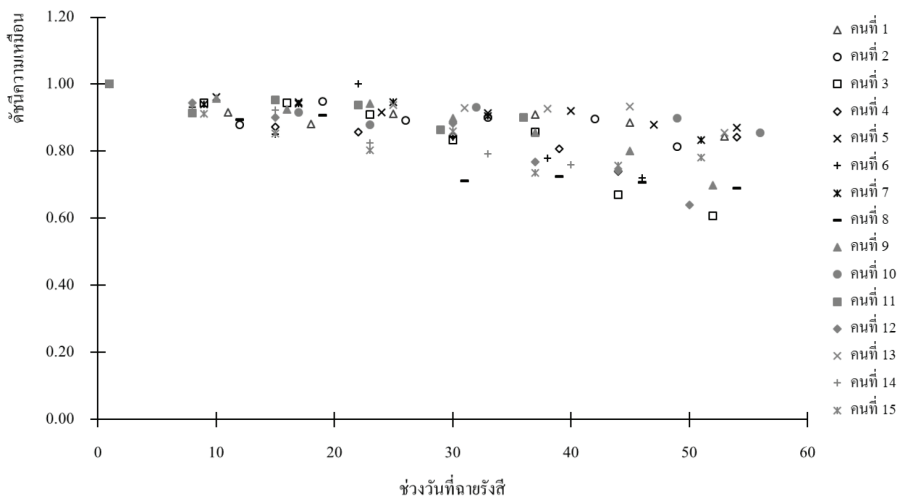
ตารางที่ 2 ปริมาตรต่อมน้ำลายพาโรติดทั้งสองข้าง และช่องปาก จากข้อมูลภาพ CT และภาพ CBCT สัปดาห์แรกถึงสัปดาห์สุดท้ายของการฉายรังสี ในผู้ป่วย 15 ราย

ลำดับผู้ป่วย	อายุ	น้ำหนัก	ปริมาตรต่อมพาโรติดข้างขวา (ซีซี)			ปริมาตรต่อมพาโรติดข้างซ้าย (ซีซี)			ปริมาตรช่องปาก (ซีซี)		
			CT	CBCT	ผลต่าง	CT	CBCT	ผลต่าง	CT	CBCT	ผลต่าง
1	38	62	25.40	24.95±1.26	-0.45	27.90	25.60±1.76	-2.30	152.90	151.25±1.75	-1.65
2	41	62	27.50	24.90±2.00	-2.60	29.80	26.55±1.46	-3.25	122.30	119.70±1.17	-2.60
3	55	65	25.60	24.70±1.16	-0.90	23.10	22.15±0.49	-0.95	140.50	138.40±1.28	-2.10
4	33	65	23.70	21.75±2.52	-1.95	23.90	22.80±1.66	-1.10	129.10	127.95±1.88	-1.15
5	53	66	29.20	24.00±3.46	-5.20	26.00	25.64±2.16	-0.36	120.70	120.10±3.65	-0.60
6	60	67	23.70	19.60±3.30	-4.10	17.60	17.30±1.44	-0.30	145.70	145.40±4.23	-0.30
7	28	67	24.70	21.70±1.66	-3.00	22.90	20.50±1.57	-2.40	124.50	122.65±4.25	-1.85
8	41	68	24.80	24.50±0.47	-0.30	24.10	23.90±0.93	-0.20	105.00	103.40±1.46	-1.60
9	44	70	31.80	27.50±2.55	-4.30	26.80	20.35±3.19	-6.45	116.40	114.05±2.79	-2.35
10	45	73	25.80	23.45±1.23	-2.35	30.20	28.55±2.62	-1.65	200.20	198.30±4.59	-1.90
11	42	77	27.70	25.30±2.06	-2.40	26.30	24.30±2.54	-2.00	144.90	143.50±1.86	-1.40
12	50	87	45.20	43.00±3.44	-2.20	42.90	39.10±2.84	-3.80	96.80	95.00±2.09	-1.80
13	46	90	40.30	32.40±2.94	-7.90	39.20	32.90±5.39	-6.30	138.50	138.10±2.30	-0.40
14	55	91	42.30	38.80±4.88	-3.50	46.30	43.90±6.12	-2.40	107.70	105.00±4.85	-2.70
15	38	107	33.80	32.50±1.25	-1.30	28.80	28.80±0.84	0.00	136.90	136.30±3.36	-0.60

คำย่อ: CT = Computed tomography, CBCT = Cone-beam computed tomography



ภาพที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาตรของต่อมน้ำลายพาโรติดกับช่วงวันที่ฉายรังสี จากข้อมูลภาพ CT และ CBCT แต่ละสัปดาห์ ของผู้ป่วยแต่ละราย



ภาพที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างค่า DSC ของต่อมน้ำลายพาโรติดกับช่วงวันที่ฉายจากรังสี จากข้อมูลภาพ CT และ CBCT แต่ละสัปดาห์ ของผู้ป่วยแต่ละราย

บทวิจารณ์

งานวิจัยนี้ทำการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยโรคมะเร็งหลังโพรงจมูก ที่ได้รับการรักษาด้วยเทคนิค VMAT และมีน้ำหนักตัวก่อนเข้ารับการฉายรังสีมากกว่าหรือเท่ากับ 60 กิโลกรัม จำนวน 15 ราย จากการนำเทคนิค DIR ด้วยโปรแกรม VelocityAI 4.0 มาใช้ในการลงทะเบียนข้อมูลภาพ CT จากแผนการรักษาตั้งต้น กับข้อมูลภาพ CBCT แต่ละสัปดาห์ระหว่างการฉายรังสี ประเมินปริมาณรังสีสะสมและปริมาตรเฉพาะที่ก้อนมะเร็ง PTV-HR ช่องปากและต่อมน้ำลายพาโรติดทั้งสองข้าง ซึ่งเป็นโครงสร้างที่อยู่ภายในขอบเขตของทั้งภาพ CT และภาพ CBCT จากการศึกษาพบว่าปริมาณรังสีสูงสุดที่ก้อนมะเร็ง PTV-HR ได้รับลดลงสูงสุด 0.81 เกรย์ ขณะที่ปริมาณรังสีเฉลี่ยที่ครอบคลุมก้อนมะเร็ง PTV-HR ไม่แตกต่างจากเดิม สอดคล้องกับงานวิจัยก่อนหน้า^[3,4,15] Wang และคณะ^[3] ทำการเปรียบเทียบปริมาณรังสีเฉลี่ยจากแผนการรักษาตั้งต้นกับปริมาณรังสีเฉลี่ยที่ได้จากการเก็บภาพ CT ใหม่ พร้อมทั้งคำนวณปริมาณรังสีใหม่หลังครั้งที่ 18 ของการฉายรังสี พบความแตกต่างของค่าปริมาณรังสี 0.14 และ

0.25 เกรย์ ตามลำดับ ขณะที่งานวิจัยของ Ahn และคณะ^[4] พบค่าปริมาณรังสีที่ก้อนมะเร็ง PTV-HR ลดลงเช่นเดียวกัน โดยการเก็บภาพ CT และคำนวณปริมาณรังสีใหม่ในครั้งที่ 31-33 ของการฉายรังสี

สำหรับช่องปาก และต่อมน้ำลายพาโรติดทั้งสองข้าง ปริมาณรังสีสะสมที่ได้จากภาพ CBCT สัปดาห์แรกถึงสัปดาห์สุดท้ายของการฉายรังสีมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น สอดคล้องกับการศึกษาของ Ho และคณะ^[15] ซึ่งทำการประเมินปริมาณรังสีจากภาพ CBCT แต่ละสัปดาห์ โดยพบว่าร้อยละการเพิ่มขึ้นของปริมาณรังสีที่อวัยวะสำคัญได้รับจากการศึกษานี้น้อยกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้^[3,4] งานวิจัยของ Wang และคณะ^[3] พบการเพิ่มขึ้นของปริมาณรังสีเฉลี่ยที่ต่อมน้ำลายพาโรติดจากภาพ CT ใหม่เท่ากับ 2.97 เกรย์ ขณะที่งานวิจัยของ Anh และคณะ^[4] พบการเพิ่มขึ้นของปริมาณรังสีที่ต่อมน้ำลายพาโรติดสูงสุดเท่ากับ 3.37 เกรย์ เนื่องมาจากการคำนวณปริมาณรังสีจากภาพ CT ใหม่ระหว่างช่วงการฉายรังสี ช่วยให้ปริมาณรังสีครอบคลุมก้อนมะเร็ง รวมถึงโครงสร้างที่เปลี่ยนแปลงระหว่างการฉายรังสี

เมื่อเปรียบเทียบปริมาตรอวัยวะข้างเคียงจากแผนการรักษาตั้งแต่ต้น พบการลดลงของปริมาตรต่อมน้ำลายพาโรติดในผู้ป่วยทุกราย ขณะที่ผู้ป่วย 4 ใน 15 ราย พบการเพิ่มขึ้นของปริมาตรช่องปากในบางสัปดาห์ เมื่อพิจารณาการเปลี่ยนแปลงของปริมาตรจากค่ามัธยฐานพบว่า ปริมาตรของช่องปากลดลงในสัปดาห์ที่ 2, 4 และ 6 เท่ากับ 0.85, 0.59 และ 0.31 เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ ขณะที่ค่ามัธยฐานปริมาตรของต่อมน้ำลายพาโรติดในสัปดาห์ที่ 2, 4 และ 6 ลดลงเท่ากับ 5.99, 9.06 และ 18.03 เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่าปริมาตรของต่อมน้ำลายพาโรติดที่ลดลงสัมพันธ์กับช่วงการฉายรังสี อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้พบการลดลงของปริมาตรต่อมน้ำลายพาโรติดทั้งสองข้างเริ่มคงที่ในสัปดาห์ที่ 6 ของการฉายรังสี แตกต่างจากการศึกษาของ Zhang และคณะ^[6] ที่ปริมาตรต่อมน้ำลายพาโรติดทั้งสองจะคงที่ในสัปดาห์ที่ 4-5 อาจเนื่องมาจากโครงสร้างอวัยวะที่แตกต่างกันในกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการศึกษา รวมถึงการกำหนดโครงสร้างและตำแหน่งของต่อมน้ำลายพาโรติดที่แตกต่างกันระหว่างสถาบัน

นอกจากการพิจารณาปริมาตรที่ลดลงโดยตรง ค่า DSC ซึ่งแสดงความคล้ายคลึงของโครงสร้าง สามารถนำมาใช้ประเมินปริมาตรที่เปลี่ยนแปลงและความถูกต้องของโปรแกรมซ้อนทับภาพโดยกำหนดตำแหน่งได้^[9,16,20] ผลการศึกษาพบว่าค่า DSC ของต่อมน้ำลายพาโรติดทั้งสองข้างลดลงในแต่ละสัปดาห์ จากโครงสร้างและปริมาตรของต่อมน้ำลายพาโรติดที่เปลี่ยนแปลง อาจเนื่องมาจากน้ำหนักตัวที่ลดลง การยุบลงของต่อมบริเวณลำคอหรือการตอบสนองของก้อนมะเร็งระหว่างการรักษา จากการศึกษาของ Wu และคณะ^[16] ประเมินความถูกต้องของโปรแกรม DIR จากแหล่งข้อมูลภาพต่างชนิดพบว่า การซ้อนทับแหล่งข้อมูลภาพ CT-CBCT ในโปรแกรมการเก็บภาพที่บริเวณศีรษะและลำคอ ให้ค่า DSC อยู่ในช่วง 0.8-0.9 ซึ่งอยู่ภายในค่าที่ยอมรับได้ตาม AAPM TG132^[9] โดยความถูกต้องของการทำ DIR ในภาพ CBCT จะลดลงเมื่อขอบเขตระหว่างโครงสร้างไม่ชัดเจน หรือเทคนิคใน

การเก็บภาพให้ค่า contrast-to-noise ratio (CNR) ไม่เหมาะสม ดังนั้นภาพ CBCT จึงสามารถนำมาใช้วางแผนการรักษาใหม่ระหว่างการฉายรังสีหรือติดตามการเปลี่ยนแปลงปริมาณรังสีได้

การเปลี่ยนแปลงปริมาตรทำให้การกระจายรังสีที่ผู้ป่วยได้รับจากการฉายจริงแตกต่างจากแผนการรักษาตั้งแต่ต้น โดยการเปลี่ยนแปลงของปริมาตรต่อมน้ำลายพาโรติดสัมพันธ์กับปริมาณรังสี อย่างไรก็ตาม การเพิ่มขึ้นของปริมาณรังสีจากการศึกษานี้คิดเป็นร้อยละที่น้อยกว่างานวิจัยก่อนหน้านี้ เนื่องจากการกระจายรังสีเกิดจากการซ้อนทับแผนการรักษาบนภาพ CBCT แต่ละสัปดาห์ที่ผ่านการทำ DIR กับภาพ CT โดยไม่มีการวางแผนการรักษาและคำนวณปริมาณรังสีใหม่ เนื่องจากการคำนวณปริมาณรังสีใหม่จากข้อมูลภาพ CBCT มีข้อจำกัดจากปริมาณรังสีกระเจิงที่เกิดขึ้นในการเก็บภาพ CBCT ที่สูงกว่าภาพ CT ทำให้คุณภาพของภาพ CBCT ลดลง ภาพเบลอไม่คมชัด และส่งผลให้เลขซีทีเปลี่ยนแปลง^[10] ดังนั้นหากพิจารณาการเปลี่ยนแปลงปริมาณรังสีด้วยวิธีที่ใช้ในการศึกษานี้ การวางแผนการรักษาใหม่อาจไม่เกิดประโยชน์ต่อก่อนมะเร็ง PTV-HR แต่จากค่าเฉลี่ยปริมาตรต่อมน้ำลายพาโรติดทั้งสองข้างที่ลดลง การทำ DIR ด้วยโปรแกรม VelocityAI 4.0 บนภาพ CBCT แต่ละสัปดาห์สามารถนำมาใช้เป็นเครื่องมือในการติดตามปริมาณรังสีและปริมาตรที่เปลี่ยนแปลง เพื่อปรับปรุงกระบวนการรักษาด้วยรังสีให้ดียิ่งขึ้น

ข้อสรุป

การประเมินปริมาณรังสีและปริมาตรของอวัยวะข้างเคียงในผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกที่เข้ารับการรักษาด้วยเทคนิค VMAT จากภาพ CBCT แต่ละสัปดาห์ระหว่างการฉายรังสี ที่ผ่านการทำ DIR กับภาพ CT ในแผนการรักษาตั้งแต่ต้น พบว่าปริมาณรังสีสูงสุดที่ก้อนมะเร็ง PTV-HR ลดลง ขณะที่ปริมาณรังสีเฉลี่ยที่ช่องปากและต่อมน้ำลายพาโรติดทั้งสองข้างเพิ่มขึ้น โดยการเพิ่มขึ้นของปริมาณรังสีสัมพันธ์กับการลดลงของปริมาตรต่อมน้ำลายพาโรติด

สำหรับปริมาณของอวัยวะสำคัญ พบการลดลงของ ปริมาตรช่องปากและต่อมน้ำลายพาโรติดทั้งสองข้างเมื่อ เทียบกับแผนการรักษาตั้งต้น โดยปริมาตรของต่อมน้ำลาย พาโรติดและค่า DSC ที่ลดลงสัมพันธ์กับช่วงการฉายรังสี ดังนั้นโปรแกรม DIR และข้อมูลภาพ CBCT สามารถใช้ ติดตามการเปลี่ยนแปลงปริมาณรังสีและปริมาตรของก้อน มะเร็งและอวัยวะข้างเคียงระหว่างช่วงการฉายรังสีได้

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ สาขารังสีรักษาและ มะเร็งวิทยา ฝ่ายรังสีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ที่ช่วยเหลือและอำนวยความสะดวกใน การดำเนินงานวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. Wang ZH, Yan C, Zhang ZY, Zhang CP, Hu HS, Kirwan J, et al. Radiation-induced volume changes in parotid and submandibular glands in patients with head and neck cancer: receiving postoperative radiotherapy: a longitudinal study. *Laryngoscope*. 2009; 119: 1966-1974.
2. Ajani AA, Qureshi MM, Kovalchuk N, Orlina L, Sakai O, Truong MT. A quantitative assessment of volumetric and anatomic changes of the parotid gland during intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer using serial computed tomography. *Med Dosim*. 2013; 38: 238-242.
3. Wang X, Lu J, Xiong X, Zhu G, Ying H, He S, et al. Anatomic and dosimetric changes during the treatment course of intensity-modulated radiotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Med Dosim*. 2010; 35: 151-157.
4. Ahn PH, Chen CC, Ahn AI, Hong L, Sripes PA, Shen J, et al. Adaptive planning in intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancers: single-institution experience and clinical implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 80: 677-685.
5. Realì A, Anglesio AM, Mortellaro G, Allis S, Bartoncini S, Redda MGR, et al. Volumetric and positional changes of planning target volumes and organs at risk using computed tomography imaging during intensity-modulated radiation therapy for head-neck cancer: an “old” adaptive radiation therapy approach. *Radiol med*. 2014; 119: 714-720.
6. Zhang X, Li M, Cao J, Luo JW, Xu GZ, Gao L, et al. Dosimetric variations of target volumes and organs at risk in nasopharyngeal carcinoma intensity-modulated radiotherapy. *Br J Radio*. 2012; 85: e506-e513.
7. Sonke JJ, Aznar M, Rasch C. Adaptive radiotherapy for anatomical changes. *Semin Radiat Oncol*. 2019; 29: 249-257.
8. Hu YC, Tsai KW, Lee CC, Peng NJ, Chien JC, Tseng HH, et al. Which nasopharyngeal cancer patients need adaptive radiotherapy? *BMC Cancer*. 2018; 18:1234: 1-8.

9. Brock KK, Mutic S, McNutt TR, Li H, Kessler ML. Use of image registration and fusion algorithms and techniques in radiotherapy: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No.132. *Med Phys*. 2017; 44: e43-e76.
10. Oh S, Kim S. Deformable image registration in radiation therapy. *Radiat Oncol J*. 2017; 35: 101-111.
11. Jaffray DA. Image-guided radiotherapy: from current concept to future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012; 9: 688-699.
12. Nabavizadeh N, Elliott DA, Chen Y, Kusano AS, Mittin T, Thomas CR, et al. Image guided radiation therapy (IGRT) practice patterns and IGRT's impact on workflow and treatment planning; results from a national survey of American Society for Radiation Oncology members. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016; 94: 850-857.
13. Stankiewicz M, Li W, Rosewall T, Tadic T, Dickie C, Velec M. Patterns of practice of adaptive re-planning for anatomic variances during cone-beam CT guided radiotherapy. *Tech Innov Patient Support Radiat Oncol*. 2019; 12: 50-55.
14. Liu J, Lyman KM, Ding Z, Zhou L. Assessment of the therapeutic accuracy of cone beam computed tomography-guided nasopharyngeal carcinoma radiotherapy. *Oncol Lett*. 2019; 18: 1071-1080.
15. Ho KF, Marchant T, Moore C, Webster G, Rowbottom C, Penington H, et al. Monitoring dosimetric impact of weight loss with kilovoltage (KV) cone beam CT (CBCT) during parotid-sparing IMRT and concurrent chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 82: e375-e382.
16. Wu RY, Liu AY, Williamson TD, Yang J, Wisdom PG, Zhu XR, et al. Quantifying the accuracy of deformable image registration for cone-beam computed tomography with a physical phantom. *J Appl Clin Med Phys*. 2019; 20: 92-100.
17. Velocity instructions for use. Varian Medical System; 2018.
18. Kumarasiri A, Siddiqui F, Liu C, Yechieli R, Shah M, Pradhan D, et al. Deformable image registration based automatic CT-to-CT contour propagation for head and neck adaptive radiotherapy in the routine clinical setting. *Med Phys*. 2014; 41: 121712-1-121712-10.
19. Mattiucci GC, Boldrini L, Chiloire G, D'Agostino GR, Chiesa S, Rose FD, et al. Automatic delineation for replanning in nasopharynx radiotherapy: What is the agreement among experts to be considered as benchmark? *Acta Oncol*. 2013; 52: 1417-1422.
20. Tanooka M, Doi H, Ishida T, Katajima K, Wakayama T, Sakai T, et al. Usability of deformable image registration for adaptive radiotherapy in head and neck cancer and an automatic prediction of replanning. *Int J Med Phys Clin Eng Radiat Oncol*. 2017; 6: 10-20.

อัตราการรอดชีวิตและปัจจัยที่มีผลต่อการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมแพร่กระจายไป
ที่สมองที่ได้รับการฉายรังสีในโรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี

Survival and prognostic factor of breast cancer patients with brain metas-
tasis after radiotherapy in Ubonratchathani Cancer Hospital

อัจฉริยาพร ทองเถาว์¹, โสภิต ทับทิมหิน²

¹กลุ่มงานรังสีรักษา โรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี จ.อุบลราชธานี

²โรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี จ.อุบลราชธานี

ผู้นิพนธ์ประสานงาน

อัจฉริยาพร ทองเถาว์

กลุ่มงานรังสีรักษา โรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี จ.อุบลราชธานี 34000

อีเมล: Asview2@gmail.com

Achariyaporn Thongtao¹, Sopit Tubtimhin²

¹*Department of Radiation Oncology, Ubonratchathani Cancer Hospital, Ubonratchathani, Thailand*

²*Ubonratchathani Cancer Hospital, Ubonratchathani, Thailand*

Corresponding author

Achariyaporn Thongtao

Department of Radiation Oncology, Ubonratchathani Cancer Hospital, Ubonratchathani, Thailand 34000

Email: Asview2@gmail.com

Submitted: July 1, 2020

Revised: Oct 13, 2020

Accepted: Oct 20, 2020

บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล: มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบบ่อยอันดับหนึ่งของมะเร็งในเพศหญิงและเป็นมะเร็งที่แพร่กระจายไปสมองได้มากเป็นอันดับ 2 รองจากมะเร็งปอด ผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมองบางรายมีระยะเวลาการรอดชีวิตยาวนานกว่าผู้ป่วยมะเร็งแพร่กระจายสู่สมองจากมะเร็งชนิดอื่นๆ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาอัตราการรอดชีวิตและปัจจัยที่มีผลต่อการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมแพร่กระจายไปที่สมองที่ได้รับการฉายรังสีในโรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี

วัสดุและวิธีการ: เป็นการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการแพร่กระจายไปที่สมองที่ได้รับการฉายรังสีในโรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานีตั้งแต่ 1 มกราคม 2557-31 ธันวาคม 2561 จำนวน 86 ราย วิเคราะห์อัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี (1-year Overall survival) และหาค่ามัธยฐานของระยะเวลารอดชีพ (median survival) โดยใช้วิธี Kaplan and Meier และหาความสัมพันธ์ของปัจจัยพยากรณ์โรคโดยใช้วิธี Univariate analysis, Multivariate Cox regression analysis และ Hazard ratio

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมีค่ามัธยฐานระยะเวลารอดชีพหลังมะเร็งแพร่กระจายไปที่สมองเท่ากับ 5.8 เดือน และอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปีเท่ากับ 22% ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมแพร่กระจายไปที่สมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่การได้รับยาเคมีบำบัดหรือยาฮอร์โมนหลังการฉายรังสี

ข้อสรุป: ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการแพร่กระจายไปที่สมองที่ได้รับการฉายรังสีที่สมองยังมีอัตราการรอดชีวิตที่ไม่ดี ควรมีการรักษาแบบสหสาขาเพื่อช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย และควรมีการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่มากขึ้นเพื่อหาว่าปัจจัยใดที่มีผลอย่างมีนัยสำคัญต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยต่อไป

คำสำคัญ: อัตราการรอดชีวิต, มะเร็งเต้านมที่แพร่กระจายไปยังสมอง, การฉายรังสี

Abstract

Background: Breast cancer is the most frequently diagnosed tumor in female. It is also the second most common solid malignancy to metastasize to the brain. Some breast cancer patients with brain metastasis survive longer than brain metastasis patients with other types of cancer.

Objective: The aims of this study were to determine survival and prognostic factor of breast cancer patients with brain metastasis after radiotherapy in Ubonratchathani Cancer Hospital.

Materials and Methods: A retrospective review of 86 breast cancer patients with brain metastasis treated with radiotherapy in Ubonratchathani Cancer Hospital from 1 January 2014-31 December 2018 was performed. One-year overall survival and median survival was analyzed by using Kaplan and Meier method. The prognostic factors were determined by using univariate analysis, multivariate cox regression analysis and hazard ratio.

Results: Median survival of breast cancer patients after brain metastasis was 5.8 months and 1-year overall survival after brain metastasis was 22%. Receiving systemic treatment after whole brain radiotherapy was significantly correlated with survival of patient.

Conclusion: Survival in breast cancer patients with brain metastasis after radiotherapy was poor. Multimodality treatment can improve survival of patient. Further studies with more sufficient patients are required to evaluate significant prognostic factor for patient survival.

Keywords: Overall Survival, Breast cancer with brain metastasis, Radiotherapy

J Thai Assoc Radiat Oncol 2020; 26(2): R127-R145

บทนำ

มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบมากอันดับหนึ่งของมะเร็งในเพศหญิง^[1, 2] ซึ่งในผู้ป่วยมะเร็งระยะแพร่กระจายจะพบว่าการแพร่กระจายไปที่สมองได้ 10-15 %^[3] และในมะเร็งที่มีการแพร่กระจายไปที่สมองพบว่ามะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่แพร่กระจายไปสมองได้มากเป็นอันดับ 2 รองจากมะเร็งปอด จากสถิติผู้ป่วยมะเร็งที่มีการฉายรังสีเนื่องจากมีการกระจายไปที่สมองที่แผนกรังสีรักษา รพ.มะเร็งอุบลราชธานีปี 2561 พบมะเร็งปอดอันดับหนึ่ง 27%, มะเร็งเต้านมอันดับสอง 16% ซึ่งการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่สมองทำให้อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยลดลง การฉายรังสีเป็นการรักษาหลักของมะเร็งแพร่กระจายไปที่สมองเพื่อช่วยยืดระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วย เดิมค่ามัธยฐานระยะเวลารอดชีพ (median survival) ของผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมองที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีบริเวณสมองจะต่ำกว่า 6 เดือน^[4, 5] ปัจจุบันมีการพัฒนาการรักษาทำให้ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามมีแนวโน้มที่จะมีอัตราการรอดชีวิตที่ยาวนานขึ้น ผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมองบางรายมีระยะเวลารอดชีวิตยาวนานกว่าระยะเวลารอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งแพร่กระจายสู่สมองจากมะเร็งชนิดอื่น ๆ บางการศึกษาพบว่าค่ามัธยฐานระยะเวลารอดชีพของผู้ป่วยกลุ่มนี้เพิ่มขึ้นจากอดีตเป็น 14.4 -23.1 เดือน^[6] ซึ่งขึ้นกับหลายปัจจัย

วัสดุและวิธีการ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง เพื่อศึกษาอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการแพร่กระจายไปที่สมอง รวมถึงปัจจัยที่มีผลต่อการรอดชีวิตของผู้ป่วยในโรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี ที่ได้รับการฉายรังสีที่สมอง ตั้งแต่ 1 มกราคม 2557 -31 ธันวาคม 2561 โดยได้รับอนุญาตทำการศึกษาคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี

เกณฑ์การคัดเลือกเข้าคือเป็นผู้ป่วยมะเร็งเต้านมแพร่กระจายไปที่สมองที่ได้รับการฉายรังสีบริเวณสมองที่โรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานีเพศหญิงอายุ 18-80 ปี มีผลทางพยาธิวิทยาเป็นมะเร็งเต้านม invasive ductal carcinoma หรือ invasive lobular carcinoma มีผลการตรวจ estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), HER-2 มีเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computed tomography, CT) หรือ ตรวจภาพเอ็มอาร์ (Magnetic resonance imaging, MRI) ยืนยันโรคมะเร็งกระจายไปที่สมองและมีข้อมูลการฉายรังสี เกณฑ์การคัดเลือกรวมคือ ผู้ป่วยที่ไม่สามารถค้นหาวะเบียนได้หรือฉายรังสีไม่ครบตามกำหนด

แบ่งปัจจัยพยากรณ์โรคตาม ตาม Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Recursive Partitioning Analysis (RPA) ได้เป็น 3 กลุ่มคือ RPA Class I คือกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปี การมีคะแนน Karnofsky Performance Scoreตั้งแต่ 70 ขึ้นไป การมี

ตำแหน่งปฐมภูมิของโรคมะเร็งที่ควบคุมได้และไม่พบมีโรคกระจายสู่ตำแหน่งอื่นๆ ภายนอกกระบบประสาทส่วนกลาง RPA Class II คือกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปี มีคะแนน Karnofsky Performance Score ตั้งแต่ 70 ขึ้นไปแต่มีปัจจัยอื่นๆ ที่บ่งบอกว่าเป็นลักษณะที่ไม่ดี เช่น มีโรคกระจายสู่ตำแหน่งอื่นๆ ภายนอกกระบบประสาทส่วนกลาง และ RPA Class III คือกลุ่มผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีมีคะแนนสภาวะสุขภาพ Karnofsky Performance Score ต่ำกว่า 70

Breast cancer subtype แบ่งเป็น 4 ประเภทหลัก ได้แก่

1) Luminal A คือ กลุ่มที่มีผล ER เป็นบวกและ/หรือ PR เป็นบวก, HER-2 เป็นลบ, Ki-67 < 14%

2) Luminal B คือ กลุ่มที่มีผล ER เป็นบวกและ/หรือ PR เป็นบวก, HER-2 เป็นลบ, Ki-67 ≥ 14% หรือ ER เป็นบวกและ/หรือ PR เป็นบวก, HER-2 เป็นบวก, any Ki-67

3) HER2 enriched คือ กลุ่มที่มีผล ER เป็นลบ, PR เป็นลบ, HER-2 เป็นบวก

4) Basal-like / Triple negative คือ กลุ่มที่มีผล ER เป็นลบ, PR เป็นลบ, HER-2 เป็นลบ

ระยะเวลารอคอยฉายรังสี นับจากวันที่วินิจฉัยมะเร็งกระจายไปที่สมอง (วันที่ทำ CT/MRI) ถึงวันที่เริ่มฉายรังสี วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูป STATA Version 15 อัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี (1-year overall survival) และค่ามัธยฐานระยะเวลารอดชีพ (median survival) ใช้วิธีของ Kaplan and Meier และหาความสัมพันธ์ของปัจจัยพยากรณ์โรคใช้วิธี Univariate analysis, Multivariate Cox regression analysis และ Hazard ratio

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมแพร่กระจายไปที่สมองที่ได้รับการฉายรังสีที่โรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานีตั้งแต่ 1 มกราคม 2557 ถึง 31 ธันวาคม 2561 และติดตามผู้ป่วยถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2562 จำนวนทั้งสิ้น 86 คน ใน

ระยะเวลาติดตาม 733คน-เดือน (person-months) ค่ามัธยฐานของการติดตามผู้ป่วยนับจากวินิจัยมะเร็งเต้านม (median follow-up time from diagnosis breast cancer) เท่ากับ 29.2 เดือน (6.1-124.8 เดือน) ค่ามัธยฐานของการติดตามผู้ป่วยนับจากวินิจัยมะเร็งแพร่กระจายไปที่สมอง (median follow-up time from diagnosis brain metastasis) เท่ากับ 5.8 เดือน (0.8-39.4เดือน) มีผู้ป่วยเสียชีวิต 79 คน (ร้อยละ 91.86) คิดเป็นอัตราอุบัติการณ์ 10.77 ต่อ 100 คน-เดือน (ช่วงความเชื่อมั่น 95% 8.52-13.42)

1. ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมแพร่กระจายไปที่สมอง

พบว่าประชากรในกลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่อายุ 41-60 ปี จำนวน 55 คน (ร้อยละ 63.95) โดยมีอายุเฉลี่ย 51.35 ปี ค่าคะแนนสภาวะผู้ป่วย Karnofsky Performance Score (KPS) ส่วนมากมีค่า KPS > 70 จำนวน 64 คน (ร้อยละ 74.42) ส่วนการจัดกลุ่มผู้ป่วยตาม Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Recursive partitioning analysis (RPA) พบว่าส่วนใหญ่อยู่ใน RPA class II จำนวน 50 คน (ร้อยละ 58.14) ดังแสดงรายละเอียดในข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย ตารางที่ 1

สำหรับคุณลักษณะด้านโรคมะเร็งพบว่าส่วนใหญ่เป็นมะเร็งเต้านมระยะที่ 3 จำนวน 41 ราย (ร้อยละ 47.67) ส่วนมากเป็น invasive ductal carcinoma (IDC) จำนวน 84 ราย (ร้อยละ 97.67) ข้อมูลบ่งชี้ทางชีวภาพ Molecular subtype จาก biomarker ส่วนมากเป็นชนิด HER2 enriched จำนวน 29 คน (ร้อยละ 33.72) รองลงมาคือ Luminal A จำนวน 26 คน (ร้อยละ 30.23) และพบจำนวนรอยโรคส่วนใหญ่มากกว่า 4 ตำแหน่ง จำนวน 46 ราย (ร้อยละ 53.49) ระยะเวลากจากการวินิจฉัยมะเร็งเต้านมกระทั่งมีการแพร่กระจายไปที่สมอง ส่วนมากมีระยะเวลา 1- 3 ปี จำนวน 40 คน (ร้อยละ 46.51) นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่พบการกระจายของโรคในส่วนต่างๆของร่างกายนอกสมอง จำนวน 69 คน (ร้อยละ 80.23) ดังรายละเอียดในตารางที่ 2

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
อายุ (at diagnosis brain metastasis)		
<40 ปี	12	13.95
41-60 ปี	55	63.95
>60 ปี	19	22.10
อายุเฉลี่ย ($\pm$ Standard Deviation)	51.35 (9.73)	
ค่ามัธยฐาน (ค่าต่ำสุด: ค่าสูงสุด)	52.2 (24:86)	
KPS (at brain metastasis)		
>70	64	74.42
<70	22	25.58
ค่ามัธยฐาน (ค่าต่ำสุด: ค่าสูงสุด)	90 (60:90)	
RTOG RPA		
I	14	16.28
II	50	58.14
III	22	25.58

คำย่อ: KPS = Karnofsky Performance Scale; RTOG = Radiation Therapy Oncology Group; RPA = Recursive partitioning analysis.

ในส่วนของคุณสมบัติพื้นฐานเกี่ยวกับการรักษา พบว่าส่วนมากได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีที่สมอง อย่างเดียว จำนวน 81 คน (ร้อยละ 94.19) โดยปริมาณรังสีที่ใช้ส่วนใหญ่คือ 30 Gy ใน 10 fractions จำนวน 82 คน (ร้อยละ 95.35) ผู้ป่วยจำนวน 45 คน ไม่ได้รับยาเคมีบำบัด

หรือยาฮอร์โมน (systemic treatment) หลังการฉายรังสี (ร้อยละ 52.33) และระยะเวลาการรอคอยฉายรังสีน้อยกว่า 2 วัน และ 3-7 วัน เท่ากับ 36 คน และ 33 คน ตามลำดับ และดังรายละเอียดในตารางที่ 3

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (ปัจจัยด้านโรคมะเร็ง)

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
ระยะโรค ณ วินิจฉัยโรคมะเร็งเต้านม		
I	2	2.33
II	14	16.28
III	41	47.67
IV	29	33.72
Pathology		
Invasive ductal carcinoma	84	97.67
Invasive lobular carcinoma	2	2.33
Molecular subtype ณ วินิจฉัยโรคมะเร็งเต้านม		
Luminal A	17	19.77
Luminal B	29	33.72
HER2 enriched	14	16.28
Triple negative		
CT/MRI brain		
Single lesion	21	24.42
2-3 lesion	19	22.09
≥4 lesion	46	53.49
Time diagnosis cancer to brain metastasis		
<1 ปี	27	31.39
1-3 ปี	40	46.51
3-5 ปี	13	15.12
>5 ปี	6	6.98
ค่าเฉลี่ย (±Standard Deviation)	2.17 (1.74)	
ค่ามัธยฐาน (ค่าต่ำสุด: ค่าสูงสุด)	1.67(0.02:8.77)	
Cancer status during brain metastasis		
No extracranial metastasis	17	19.77
Extracranial metastasis	69	80.23

คำย่อ: CT = computed tomography; MRI = Magnetic resonance imaging.

ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (ปัจจัยด้านการรักษา)

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
การรักษา		
ผ่าตัดและฉายรังสีที่สมอง	5	5.81
ฉายรังสีที่สมอง	81	94.19
Radiation dose		
40 Gy/20F	3	3.49
30 Gy/10F	82	95.35
20 Gy/5F	1	1.16
การได้รับยาเคมีบำบัดหรือยาฮอร์โมนหลังการฉายรังสี		
ได้รับ	41	47.67
ไม่ได้รับ	45	52.33
ระยะเวลารอคอยฉายรังสี		
< 2 วัน	36	41.86
3-7 วัน	33	38.37
> 7 วัน	17	19.77
ค่าเฉลี่ย ($\pm$ Standard Deviation)	7.97 (18.01)	
ค่ามัธยฐาน (ค่าต่ำสุด: ค่าสูงสุด)	3 (0:127)	

คำย่อ: F = fractions

2. อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมแพร่กระจายไปที่สมอง (Overall survival)

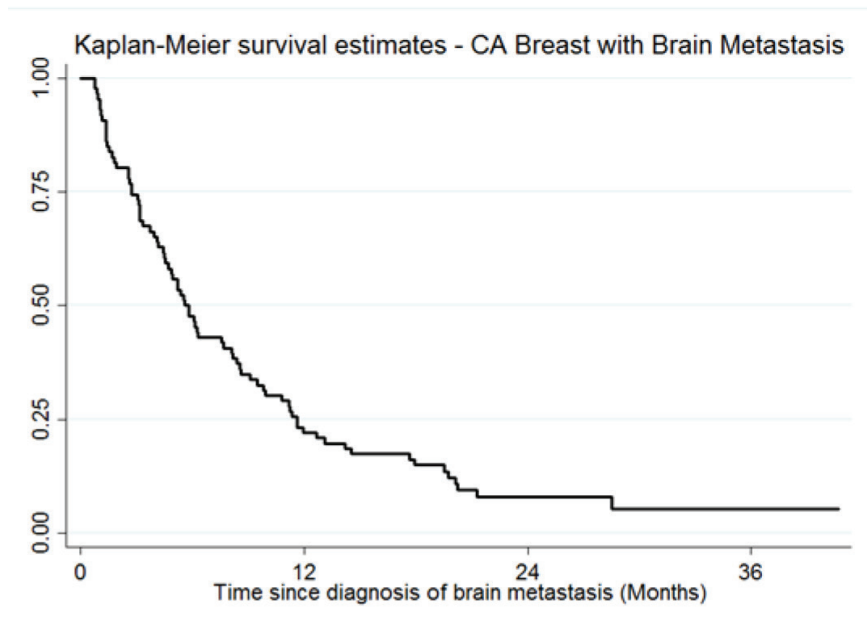
ผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายไปที่สมองพบว่าอัตราการรอดชีวิตโดยรวมในระยะเวลา 1 ปี (1-year overall survival) เท่ากับร้อยละ 22 (ช่วงความเชื่อมั่น 95% 14.03-31.32) 2 ปี (2-years overall survival) เท่ากับร้อยละ 7.93 (ช่วงความเชื่อมั่น 95% 3.25-15.34) และ 3 ปี (3-years overall survival) เท่ากับร้อยละ 5.2 (ช่วงความเชื่อมั่น 95% 1.38-13.29) ตามลำดับ ค่ามัธยฐานระยะเวลารอดชีพนับจากวินิจฉัย

มะเร็งแพร่กระจายไปที่สมอง (median survival from diagnosis brain metastasis) เท่ากับ 5.8 เดือน (ช่วงความเชื่อมั่น 95% 4.64-6.96) ดังภาพที่ 1

3. ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่มะเร็งเต้านมแพร่กระจายไปที่สมอง

3.1 การวิเคราะห์ปัจจัยซึ่งผลต่อการรอดชีพโดย Univariate analysis

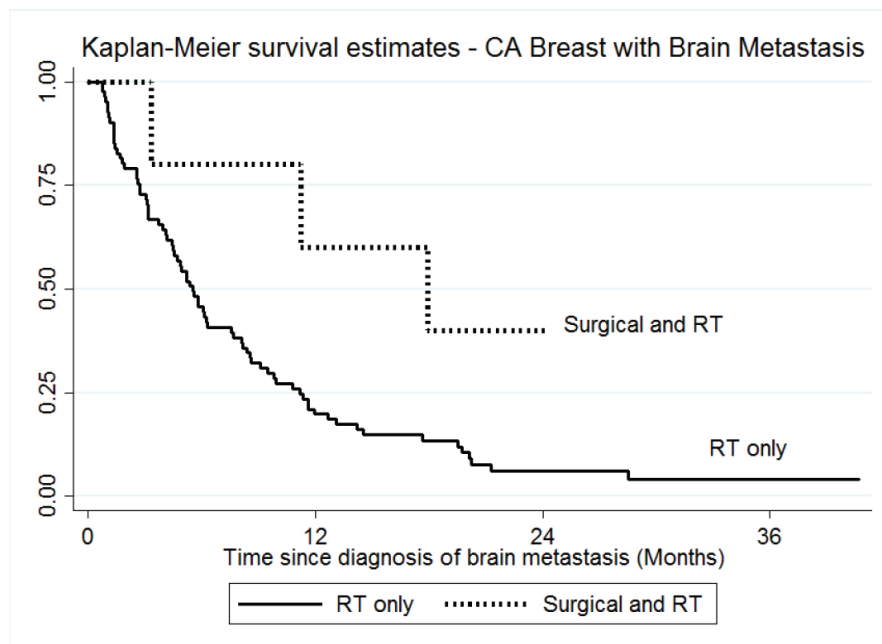
พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดร่วมกับการฉายรังสีที่สมอง, การได้รับยาเคมีบำบัดหรือยาฮอร์โมน



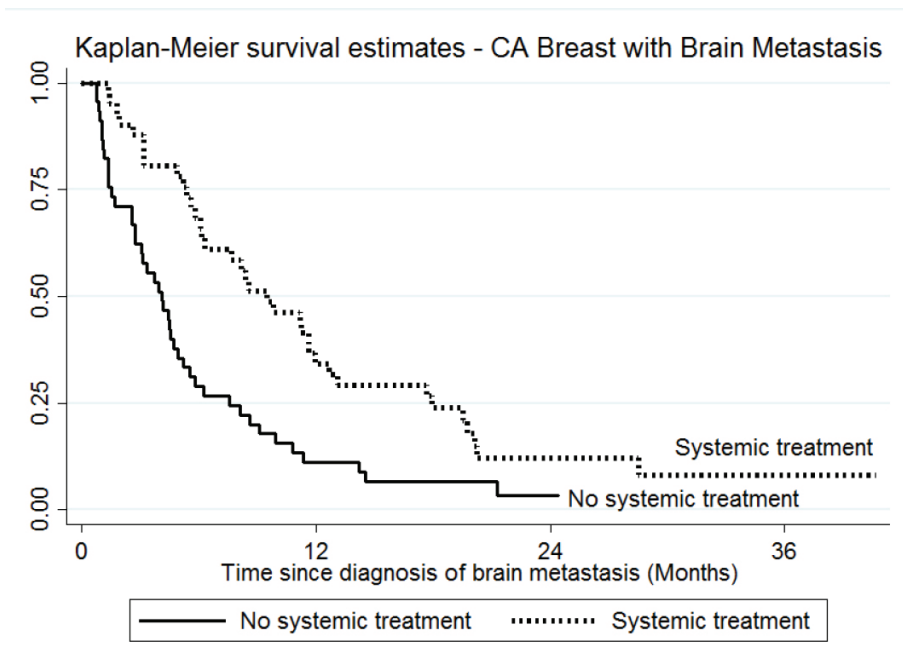
ภาพที่ 1 กราฟแสดงอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยทั้งหมด

หลังการฉายรังสี และระยะเวลารอคอยฉายรังสีมีค่า
ความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต (Hazard ratio) ในแต่ละกลุ่ม

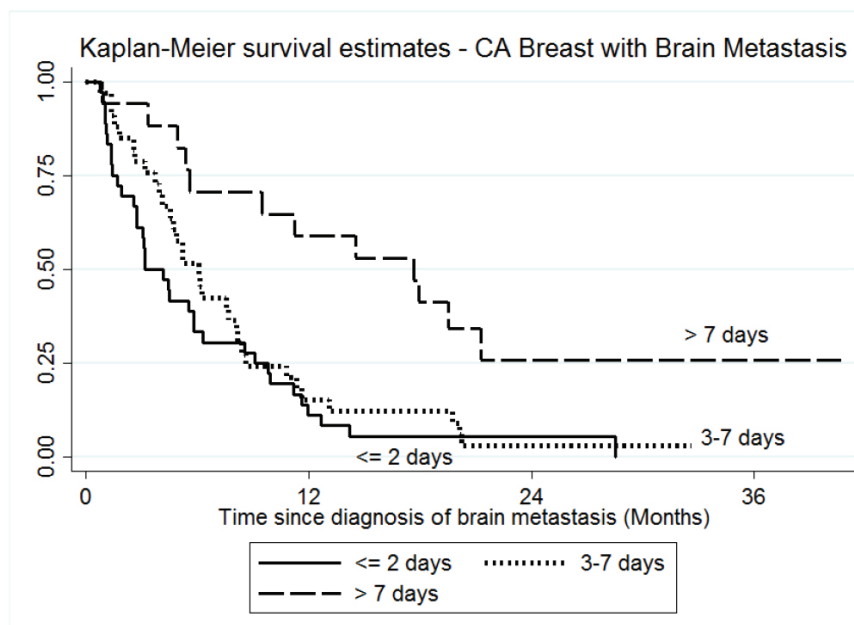
แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.05$)
ดังแสดงในตารางที่ 4 และภาพที่ 2-4



ภาพที่ 2 กราฟแสดงอัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมแพร่กระจายไปที่สมอง จำแนกตามการได้รับการรักษา ($p\text{-value} = 0.048$)



ภาพที่ 3 กราฟแสดงอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมแพร่กระจายไปที่สมอง จำแนกตามการได้รับยาเคมีบำบัดหรือยาฮอร์โมนหลังการฉายรังสี (p-value<0.001)



ภาพที่ 4 กราฟแสดงอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมแพร่กระจายไปที่สมองจำแนกตามระยะเวลา รอคอยการรักษาด้วยรังสีรักษา (p-value<0.001)

ตารางที่ 4 ผลของปัจจัยต่างๆ ต่อการการเสียชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมแพร่กระจายไปที่สมอง ณ วัน วินิจฉัยการแพร่กระจาย โดยไม่คำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่น (Univariate analysis)

ปัจจัยพยากรณ์	Median survival (95%CI)	HR (95%CI)	p-value
อายุ (at diagnosis brain metastasis)			0.530
≤40 ปี	8.56 (2.52-14.59)	1	
41-60 ปี	5.57 (3.97-7.17)	1.44 (0.73-2.84)	
>60 ปี	5.54 (1.99-9.08)	1.25 (0.57-2.74)	
KPS (at brain metastasis)			
≥70	6.22 (3.66-8.79)	1	
<70	3.70 (2.42-4.98)	1.54 (0.92-2.50)	
RTOG RPA			0.239
Class I	8.62 (1.77-15.47)	1	
Class II	6.22 (3.44-8.81)	1.44 (0.76-2.73)	
Class III	3.70 (2.42-4.98)	1.85 (0.90-3.79)	
Molecular subtype			0.886
Luminal A	5.37 (4.31-6.44)	1	
Luminal B	8.09 (3.24-12.94)	1.07 (0.56-2.06)	
HER2 enriched	6.09 (5.06-7.13)	1.15 (0.65-2.02)	
Triple negative	4.45 (3.07-5.84)	1.30 (0.66-2.58)	
CT/MRI brain			0.685
Single lesion	5.80 (4.52-7.07)	1	
2-3 lesions	6.32 (2.13-10.52)	1.32 (0.68-2.56)	
>4 lesions	5.54 (3.83-7.24)	1.19 (0.68-2.08)	
Time diagnosis cancer to brain metastasis			0.229
<1 ปี	5.57 (4.57-6.57)	1	
1-3 ปี	6.13 (4.42-7.83)	1.08 (0.65-1.79)	
3-5 ปี	6.09 (-3.10-15.30)	0.60 (0.28-1.27)	
>5 ปี	1.50 (0.91-2.92)	1.67 (0.68-4.10)	

ตารางที่ 4 (ต่อ) ผลของปัจจัยต่างๆ ต่อการการเสียชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมแพร่กระจายไปที่สมอง ณ วัน วินิจฉัยการแพร่กระจาย โดยไม่คำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่น (Univariate analysis)

ปัจจัยพยากรณ์	Median survival (95%CI)	HR (95%CI)	p-value
Cancer status during brain metastasis			0.251
No extracranial metastasis	8.09 (4.70-11.49)	1	
Extracranial metastasis	5.21 (4.03-6.39)	1.37 (0.78-2.42)	
การรักษา			0.025
ฉายรังสีที่สมอง	5.54 (4.32-6.76)	1	
ผ่าตัดและฉายรังสีที่สมอง	17.93(3.57-32.29)	0.32 (0.10-1.05)	
Radiation dose			0.251
40 Gy/20F	17.93 (0.78-36.66)	1	
30 Gy/10F	5.54 (4.29-6.79)	2.69 (0.65-11.00)	
20 Gy/5F	-	3.82 (0.34-42.95)	
การได้รับยาเคมีบำบัดหรือยาฮอร์โมนหลังการฉายรังสี			<0.001
ไม่ได้รับ	4.09 (2.63-5.56)	1	
ได้รับ	9.50 (5.68-13.33)	0.46(0.29-0.72)	
ระยะเวลารอคอยฉายรังสี			<0.001
<2 วัน	4.16 (2.23-6.08)	1	
3-7 วัน	6.09 (4.54-7.64)	0.75 (0.46-1.22)	
> 7 วัน	17.63 (8.64-26.63)	0.28 (0.14-0.56)	

คำย่อ: KPS = Karnofsky Performance Scale; RTOG = Radiation Therapy Oncology Group; RPA = Recursive partitioning analysis; HR = hazard ratio; CI = confidence interval; CT = computed tomography; MRI = Magnetic resonance imaging; F = fractions.

3.2 การวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยโดย Multivariate Cox regression analysis

พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมแพร่กระจายไปที่สมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value}<0.05$) ได้แก่ การได้รับยาเคมีบำบัดหรือยาฮอร์โมนหลังการฉายรังสีและระยะเวลารอคอยฉายรังสี กล่าวคือเมื่อใช้กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาเคมี

บำบัดหรือยาฮอร์โมนหลังการฉายรังสีเป็นกลุ่มอ้างอิง พบว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดหรือยาฮอร์โมนหลังการฉายรังสีมีโอกาสเสียชีวิตน้อยกว่าของกลุ่มที่ไม่ได้รับยาเคมีบำบัดหรือยาฮอร์โมนหลังการฉายรังสีที่สมอง 0.35 เท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ช่วงความเชื่อมั่น 95% 0.21-0.60) $p\text{-value} <0.001$ หรือกล่าวอีกนัยหนึ่งว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้รับยาเคมีบำบัด

หรือยาฮอร์โมนหลังการฉายรังสีที่สมองมีโอกาเสียชีวิตเป็น 2.85 เท่าของกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดหรือยาฮอร์โมนหลังการฉายรังสีที่สมองดังแสดงรายละเอียดผลการวิเคราะห์ในตารางที่ 5

ในส่วนของปัจจัยเกี่ยวกับระยะเวลาการรอคอยฉายรังสีพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มีระยะเวลารอคอยมากกว่า

7 วัน มีโอกาเสียชีวิตเป็น 0.28 เท่าของกลุ่มระยะเวลารอคอยน้อยกว่า 2 วัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ช่วงความเชื่อมั่น 95% 0.12-0.63) p-value=0.006) หรือกล่าวอีกนัยหนึ่งคือผู้ป่วยกลุ่มที่มีระยะเวลารอคอยน้อยกว่า 2 วันมีโอกาเสียชีวิตเป็น 3.5 เท่าของกลุ่มที่มีระยะเวลารอคอยมากกว่า 7 วัน (ตารางที่ 5)

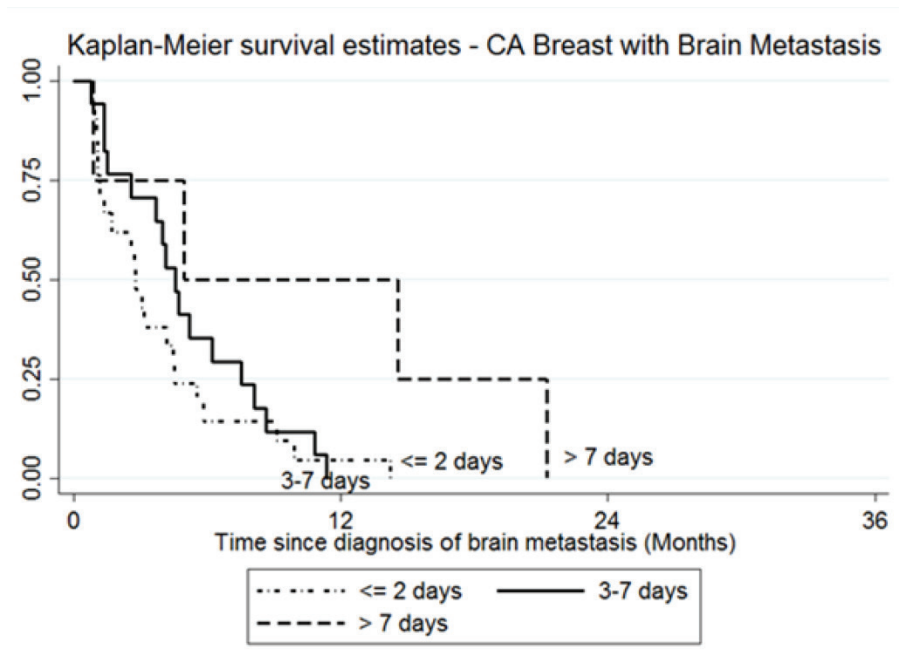
ตารางที่ 5 ผลของปัจจัยต่างๆ ต่อการการเสียชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมแพร่กระจายไปที่สมอง ณ วันวินิจฉัยการแพร่กระจาย โดยคำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่น (Multivariate Cox regression analysis)

ปัจจัยพยากรณ์	Crude HR (95%CI)	Adjusted HR (95%CI)	p-value
RTOG RPA			0.167
Class I	1	1	
Class II	1.44 (0.76-2.73)	0.74(0.16-3.42)	
Class III	1.85 (0.90-3.79)	1.18 (0.29-4.81)	
Molecular subtype			0.872
Luminal A	1	1	
Luminal B	1.07 (0.56-2.06)	0.65 (0.32-1.32)	
HER2 enriched	1.15 (0.65-2.02)	0.81 (0.43-1.51)	
Triple negative	1.30 (0.66-2.58)	1.16 (0.56-2.42)	
Cancer status during brain metastasis			0.890
No extracranial metastasis	1	1	
Extracranial metastasis	1.37 (0.78-2.42)	1.51 (0.41-5.48)	
การรักษา			0.304
ฉายรังสีที่สมอง	1	1	
ผ่าตัดและฉายรังสีที่สมอง	0.32 (0.10-1.05)	0.57 (0.14-2.30)	
ได้รับยาเคมีบำบัดหรือยาฮอร์โมนหลังการฉายรังสี			<0.001
ไม่ได้รับ	1	1	
ได้รับ	0.46 (0.29-0.72)	0.35 (0.21-0.60)	
ระยะเวลารอคอยฉายรังสี			0.006
<2 วัน	1	1	
3-7 วัน	0.75 (0.46-1.22)	0.70 (0.42-1.16)	
>7 วัน	0.28(0.14-0.56)	0.28 (0.12-0.63)	

คำย่อ: RTOG = Radiation Therapy Oncology Group; RPA = Recursive partitioning analysis; HR = hazard ratio; CI = confidence interval.

เมื่อวิเคราะห์เฉพาะกลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว โดยไม่ได้รับการผ่าตัดและให้เคมีบำบัด มีผู้ป่วยจำนวน 42 รายแบ่งเป็นกลุ่มที่ระยะเวลาโรคคายน้อยกว่า 2 วัน, 3-7 วัน และมากกว่า 7 วัน เท่ากับ 21 ราย, 17 ราย และ 4 รายตามลำดับ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มีระยะเวลา

โรคคายน้อยกว่า 7 วัน มีโอกาสเสียชีวิตเป็น 0.19 เท่าของกลุ่มระยะเวลารอคายน้อยกว่า 2 วัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ช่วงความเชื่อมั่น 95% 0.04-0.87); p-value = 0.033) (ตารางที่ 6 และภาพที่ 5)



ภาพที่ 5 กราฟแสดงอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมแพร่กระจายไปที่สมองจำแนกตามระยะเวลารอคอยการรักษาด้วยรังสีรักษาในผู้ป่วย 42 รายที่ได้รับการฉายรังสีอย่างเดียว (p-value = 0.059)

ตารางที่ 6 ผลของระยะเวลารอคอยฉายรังสีต่อการการเสียชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมแพร่กระจายไปที่สมองที่ได้รับการฉายรังสีอย่างเดียวโดยไม่ได้รับการผ่าตัดหรือเคมีบำบัด (Univariate analysis) (N=42)

ปัจจัยพยากรณ์	Median survival (95%CI)	HR (95%CI)	p-value
ระยะเวลารอคอยฉายรังสี			0.033
<2 วัน	2.75 (2.01-3.48)	1	
3-7 วัน	4.55 (3.54-5.57)	0.78 (0.38-1.39)	
>7 วัน	4.95 (-8.44-18.34)	0.19 (0.04-0.87)	

คำย่อ: HR = hazard ratio; CI = confidence interval.

บทวิจารณ์

จากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการกระจายไปสมองที่ได้รับการฉายรังสีที่สมองมีค่ามัธยฐานการรอดชีพ (median survival) 5.8 เดือนนับจากวินิจฉัยว่ามะเร็งมีการแพร่กระจายไปสมอง อัตราการรอดชีพที่ 1 ปี (1-year overall survival) ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการกระจายไปสมองที่ได้รับการฉายรังสีที่สมองเท่ากับ 22%, อัตราการรอดชีพที่ 2 ปี (2-years overall survival) เท่ากับ 7.93% พบว่าอัตราการรอดชีพของผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังต่ำดังเช่นการศึกษาของ Mahmoud-Ahmed และคณะ^[5] ที่พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีอัตราการรอดชีพที่ 1 ปีเท่ากับ 17 % อัตราการรอดชีพที่ 2 ปี 2% และมีค่ามัธยฐานการรอดชีพอยู่ที่ 4.2 เดือน และการศึกษา Le Scodan^[7] และคณะ ที่พบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีอัตราการรอดชีพที่ 1 ปีเท่ากับ 27.6% อัตราการรอดชีพที่ 2 ปี 12% และมีค่ามัธยฐานการรอดชีพอยู่ที่ 5 เดือน

เมื่อวิเคราะห์ผลของปัจจัยต่างๆต่อการรอดชีพ โดย Univariate analysis พบว่า การผ่าตัดร่วมกับการฉายรังสีที่สมอง การได้รับยาเคมีบำบัดหรือยาฮอร์โมนหลังการฉายรังสี และระยะเวลาการคอยฉายรังสีมีค่าความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต (Hazard ratio) ในแต่ละกลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อนำมาวิเคราะห์โดย Multivariate Cox regression analysis พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการรอดชีพในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมแพร่กระจายไปที่สมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้แก่การได้รับยาเคมีบำบัดหรือยาฮอร์โมนหลังการฉายรังสีและระยะเวลาการคอยฉายรังสี

การศึกษานี้พบว่าในกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดร่วมกับการฉายรังสีที่สมองมีโอกาสเสียชีวิตน้อยกว่ากลุ่มที่การฉายรังสีที่สมองเพียงอย่างเดียวเป็น 0.32 เท่า การผ่าตัดที่สมองร่วมกับการฉายรังสีมีค่ามัธยฐานการรอดชีพ 17.93 เดือน ในขณะที่กลุ่มที่ฉายรังสีที่สมองเพียงอย่างเดียวมีค่ามัธยฐานการรอดชีพ 5.54 เดือน เหมือนในหลายการศึกษาที่ผ่านมา^[8-10] ที่พบว่าการผ่าตัดร่วมกับฉายรังสี

ที่สมองช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีพในผู้ป่วยที่มะเร็งแพร่กระจายไปที่สมอง แต่เนื่องจากมีข้อจำกัดคือ กลุ่มผู้ป่วยที่เหมาะสมในการผ่าตัดที่สมองได้แก่ กลุ่มที่โรคมีการกระจายไปที่สมองเพียงตำแหน่งเดียวมีการควบคุมโรคมะเร็งนอกสมองได้ดี และผู้ป่วยต้องมีค่าคะแนนสภาวะผู้ป่วย (Karnofsky Performance Score) ที่ดี ซึ่งในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดสมองร่วมกับการฉายรังสีเพียง 5 ราย (5.8%)

ผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้รับยาเคมีบำบัดหรือยาฮอร์โมนหลังการฉายรังสีที่สมองมีโอกาสเสียชีวิตเป็น 2.85 เท่าของกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดหรือยาฮอร์โมนหลังการฉายรังสีที่สมอง พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดหรือยาฮอร์โมนหลังการฉายรังสีที่สมองค่ามัธยฐานการรอดชีพ 9.5 เดือน ในขณะที่กลุ่มที่ไม่ได้รับยาเคมีบำบัดหรือยาฮอร์โมนหลังการฉายรังสีค่ามัธยฐานการรอดชีพ 4.09 เดือน เหมือนหลายการศึกษาที่ผ่านมา^[6, 11-15] ที่พบว่าการได้รับเคมีบำบัดหลังการฉายรังสี เป็นปัจจัยที่ช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีพของผู้ป่วยได้

เมื่อพิจารณาตามระยะเวลาการคอยการฉายรังสีที่สมองพบว่า การศึกษานี้ต่างจากการศึกษาของ Nieder และคณะ^[16] เนื่องจากศึกษาในกลุ่มประชากรที่ต่างกัน การศึกษาของ Nieder และคณะ^[16] ได้ทำการศึกษาในคนไข้มะเร็งหลายชนิดที่กระจายไปที่สมองซึ่งส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยมะเร็งปอด และได้รับการฉายรังสีอย่างเดียวโดยไม่ได้รับการผ่าตัด หรือ radiosurgery หรือ radiation boost หรือไม่ได้รับเคมีบำบัดร่วมด้วย การศึกษานี้ศึกษาเฉพาะผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการแพร่กระจายไปที่สมอง ซึ่งมีการรักษาร่วมอย่างอื่นนอกจากการฉายรังสี เช่น เคมีบำบัด ฮอร์โมน หรือการผ่าตัด

การศึกษาของ Nieder และคณะ^[16] ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญของระยะเวลาการคอยการฉายรังสีกับอัตราการรอดชีพ ยกเว้นในกลุ่มที่มะเร็งแพร่กระจายไปที่สมองอย่างเดียวโดยที่ไม่มีการกระจายไปนอกสมอง พบว่าระยะเวลาการคอยการฉายรังสีมากกว่า 2 สัปดาห์มีค่ามัธยฐานการรอดชีพน้อยกว่ากลุ่มที่ระยะเวลาการคอย

การฉายรังสีน้อยกว่า 2 สัปดาห์หลังการวินิจฉัยอย่างมีนัยสำคัญ (2.5 เดือนและ 5.6 เดือนตามลำดับ, $p = 0.03$) ส่วนการศึกษานี้พบว่า ค่ามัธยฐานการรอดชีพในกลุ่มระยะเวลารอคอยการฉายรังสีน้อยกว่า 2 วัน, 3-7 วัน และมากกว่า 7 วัน เท่ากับ 4.16 เดือน, 6.09 เดือน และ 17.63 เดือนตามลำดับและผู้ป่วยกลุ่มที่มีระยะเวลารอคอยการฉายรังสีมากกว่า 7 วัน มีโอกาสเสียชีวิตน้อยกว่ากลุ่มระยะเวลารอคอยการฉายรังสีน้อยกว่า 2 วันอย่างมีนัยสำคัญเมื่อวิเคราะห์กลุ่มผู้ป่วยในการศึกษานี้ในกลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีอย่างเดียวไม่ได้รับการผ่าตัด ไม่ได้รับเคมีบำบัดหรือฮอร์โมนหลังการฉายรังสี (มีผู้ป่วย 42 ราย) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีอย่างเดียวในกลุ่มที่ระยะเวลารอคอยการฉายรังสีมากกว่า 7 วัน มีค่ามัธยฐานการรอดชีพมากกว่ากลุ่มที่ระยะเวลารอคอยการฉายรังสีน้อยกว่า 2 วันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (4.9 เดือนและ 2.7 เดือนตามลำดับ, $p=0.03$)

กลุ่มผู้ป่วยที่ระยะเวลารอคอยการฉายรังสีมากกว่า 7 วันในการศึกษานี้มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มี RTOG RPA class I, single lesion, ไม่พบการกระจายของโรคในส่วนต่างๆ ของร่างกายนอกสมอง, ได้รับการผ่าตัด(ระยะเวลารอคอยการฉายรังสีที่มากกว่า 7 วัน 29.41% รอคอยการฉายรังสีที่น้อยกว่า 2 วัน 0%) และ ได้รับเคมีบำบัดหรือฮอร์โมน (ระยะเวลารอคอยการฉายรังสีที่มากกว่า 7 วัน 58.52% รอคอยการฉายรังสีที่น้อยกว่า 2 วัน 41.67%)มากกว่ากลุ่มที่ระยะเวลารอคอยน้อยกว่า 7 วัน ดังตารางที่ 7 อาจส่งผลทำให้มีอัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่า อย่างไรก็ตามเนื่องจากกลุ่มตัวอย่างที่มีขนาดเล็ก โดยเฉพาะกลุ่มที่ระยะเวลารอคอยการฉายรังสีมากกว่า 7 วันที่มีจำนวนผู้ป่วยน้อย จึงอาจไม่มี power เพียงพอในการสรุปว่าระยะเวลารอคอยการฉายรังสีที่มากกว่า 7 วันมีผลต่ออัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่า และนอกจากนี้การเก็บข้อมูลผู้ป่วยเฉพาะที่มารับการฉายรังสีไม่ได้เก็บข้อมูลจากผู้ป่วยที่มะเร็งเต้านมที่แพร่กระจายไปที่สมองทั้งหมดจึงอาจมีผู้ป่วยบางคนที่อาจเสียชีวิตไปก่อนรับการฉายรังสีจึงไม่ได้อยู่ในการศึกษา จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเรื่องระยะเวลารอคอย

การฉายรังสีในแต่ละกลุ่มประชากรที่มากขึ้นและได้รับการรักษาแตกต่างกัน

ปัจจัยอื่นที่สำคัญที่มีผลต่อการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมแพร่กระจายไปที่สมองคือ RTOG RPA และข้อมูลบ่งชี้ทางชีวภาพMolecular subtypeในการศึกษานี้พบว่าค่ามัธยฐานการรอดชีพเมื่อพิจารณาตาม RTOG RPA ในกลุ่ม RPA class I,II และ III เท่ากับ 8.62 เดือน, 6.22 เดือนและ 3.7 เดือนตามลำดับสอดคล้องกับการศึกษาของ Gaspar และคณะ^[17, 18] โดยผู้ป่วย RPA Class III มีโอกาสเสียชีวิตสูงสุดเป็น 1.85 เท่าของกลุ่ม RPA Class I แต่ในการศึกษานี้พบว่า RTOG RPA เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการรอดชีวิตอย่างไม่มีนัยสำคัญ อาจเนื่องจากการจำแนก RTOG RPA เป็นการแบ่งกลุ่มเฉพาะปัจจัยด้านผู้ป่วยและโรคมะเร็งเท่านั้น ไม่ได้รวมถึงปัจจัยด้านการรักษาอื่นๆ เช่นการผ่าตัด และการให้เคมีบำบัดที่มีผลในการเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มนี้ ซึ่งในการศึกษานี้และการศึกษาอื่นๆ^[6, 8-15] พบว่าปัจจัยด้านการรักษาทั้งการผ่าตัด และการให้ยาเคมีบำบัดช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้

เมื่อพิจารณาโดยจำแนกตามข้อมูลบ่งชี้ทางชีวภาพMolecular subtype พบว่า ค่ามัธยฐานการรอดชีพในกลุ่ม Luminal A, Luminal B, HER2 enriched และ Triple negative เท่ากับ 5.37 เดือน, 8.09 เดือน, 6.09 เดือน และ 4.45 เดือน ตามลำดับ โดยผู้ป่วยกลุ่ม Triple negativeมีโอกาสเสียชีวิตสูงสุดเป็น 1.30 เท่าของกลุ่มLuminal A รองลงมาคือ กลุ่ม HER2 enriched มีโอกาสเสียชีวิตเป็น 1.15 เท่าของกลุ่มLuminal A อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับหลายการศึกษา^[11, 12, 19-22] ซึ่งพบว่าค่ามัธยฐานการรอดชีพในกลุ่ม Triple negative หลังการฉายรังสีน้อยที่สุด คืออยู่ที่ประมาณ 3-5 เดือน ส่วนในกลุ่มที่มี Hormone receptor หรือ HER2 เป็นบวก มีค่ามัธยฐานการรอดชีพแตกต่างกันในหลายการศึกษา^[6, 11-15] โดยพบว่าปัจจัยสำคัญที่ช่วยให้ผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีอัตราการรอดชีวิตที่นานขึ้นคือการได้รับยาเคมีบำบัดหรือยาฮอร์โมนต่อหลังการ

ตารางที่ 7 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยจำแนกตามระยะเวลาโรคยการฉายรังสี

ปัจจัยพื้นฐาน	ระยะเวลาโรคย		
	<2 วัน (36 ราย)	3-7 วัน (33 ราย)	> 7 วัน (17 ราย)
KPS (at brain metastasis)			
≥70	27(75%)	24(72.73%)	13(76.47%)
<70	9(25%)	9(22.27%)	4(23.53%)
RTOG RPA			
I	4(11.11%)	5(15.15%)	5(29.41%)
II	23(63.89%)	20(60.61%)	8(47.06%)
III	9(25%)	8(24.24%)	4(23.53%)
Molecular subtype			
Luminal A	9(25%)	10(30.30%)	6(35.29%)
Luminal B	9(25%)	6(18.18%)	2(11.76%)
HER2 enriched	14(38.89%)	11(33.33%)	7(41.19%)
Triple negative	4(11.11%)	6(18.18%)	2(11.76%)
CT/MRI brain			
Single lesion	8(22.22%)	6(18.18%)	7(41.18%)
2-3 lesion	6(16.67%)	8(24.24%)	5(29.41%)
>4 lesion	22(61.11%)	19(57.58%)	5(29.41%)
Cancer status during brain metastasis			
No extracranial metastasis	5(13.89%)	7(21.21%)	5(29.41%)
Extracranial metastasis	31(86.11%)	26(78.79%)	12(70.59%)
การรักษา			
ฉายรังสีที่สมอง	36(100%)	33(100%)	12(70.59%)
ผ่าตัดและฉายรังสีที่สมอง	0	0	5(29.41%)
การได้รับยาเคมีบำบัดหรือยาฮอร์โมนหลังการฉายรังสี			
ได้รับ	15(41.67%)	16(48.48%)	10(58.52%)
ไม่ได้รับ	21(58.33%)	17(51.52%)	7(41.18%)

คำย่อ: KPS = Karnofsky Performance Scale; RTOG = Radiation Therapy Oncology Group; RPA = Recursive partitioning analysis; CT = computed tomography; MRI = Magnetic resonance imaging.

ฉายรังสี ทำให้ค่ามัธยฐานการรอดชีพเพิ่มจาก 3-5 เดือน เป็น 9-23.1 เดือน

จะเห็นได้ว่าการรักษาโรคมะเร็งเป็นการรักษาแบบสหสาขา การให้การรักษาร่วมกันทั้งรังสีรักษา ผ่าตัด และเคมีบำบัด ช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้ยังต้องมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมต่อไปเพื่อเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการแพร่กระจายไปที่สมอง การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังติดตามเฉพาะอัตราการรอดชีวิตเท่านั้น แต่การฉายรังสีที่สมองนอกจากจะช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตแล้วยังช่วยเพิ่มคุณภาพจากอาการทางระบบประสาท เช่น ลดสมองบวม ลดอาการปวดศีรษะได้จึงควรมีการศึกษาไปข้างหน้าเพิ่มเติมในการประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยหลังฉายรังสีร่วมด้วย และการศึกษานี้มีข้อจำกัดคือ กลุ่มตัวอย่างที่มีขนาดเล็ก บางปัจจัยอาจจะมีจำนวนผู้ป่วยไม่พอที่จะตรวจพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ควรมีการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่มากขึ้นเพื่อหาว่าปัจจัยใดที่มีผลอย่างมีนัยสำคัญต่ออัตราการรอดชีวิตต่อไป

ข้อสรุป

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการแพร่กระจายไปสมองที่ได้รับการฉายรังสีที่สมองยังมีอัตราการรอดชีวิตที่ไม่ดี จึงควรมีการรักษาแบบสหสาขาเพื่อช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย และควรมีการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่มากขึ้นเพื่อหาว่าปัจจัยใดที่มีผลอย่างมีนัยสำคัญต่ออัตราการรอดชีวิตต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบขอบขอบคุณ นายแพทย์พงศธร ศุภอรรรถกร ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี แพทย์หญิง ชุตีวรรณ วิวัฒนาสิทธิพงศ์ รองผู้อำนวยการด้านการแพทย์ ที่ให้การสนับสนุนในการดำเนินการจัดทำ การศึกษานี้ และขอขอบคุณบุคลากรในแผนกรังสีรักษา งานทะเบียนมะเร็ง แผนกเวชระเบียน ที่ให้ความช่วยเหลือ ในการเก็บข้อมูลเป็นอย่างดี

เอกสารอ้างอิง

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin. 2018; 68 :7-30.
2. หน่วยทะเบียนมะเร็งโรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี. สถิติโรคมะเร็งโรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี (Hospital based Cancer Registry) ปี พ.ศ.2560.
3. Weil RJ, Palmieri DC, Bronder JL, Stark AM, Steeg PS. Breast cancer metastasis to the central nervous system. Am J Pathol. 2005;167:913-20.
4. DiStefano A, Yong Yap Y, Hortobagyi GN, Blumenschein GR. The natural history of breast cancer patients with brain metastases. Cancer. 1979;44:1913-8.
5. Mahmoud-Ahmed AS, Suh JH, Lee SY, Crownover RL, Barnett GH. Results of whole brain radiotherapy in patients with brain metastases from breast cancer: a retrospective study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;54:810-7.
6. Melisko ME, Moore DH, Sneed PK, De Franco J, Rugo HS. Brain metastases in breast cancer: clinical and pathologic characteristics associated with improvements in survival. J Neurooncol. 2008; 88:359-65.
7. Le Scodan R, Massard C, Mouret-Fourme E, Guinebrethiere JM, Cohen-Solal C, De

- Lalande B, et al. Brain metastases from breast carcinoma: validation of the radiation therapy oncology group recursive partitioning analysis classification and proposition of a new prognostic score. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69:839-45.
8. Tsao MN, Rades D, Wirth A, Lo SS, Danielson BL, Gaspar LE, et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2012;2:210-25.
 9. Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;29:711-7.
 10. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol.* 1993;33:583-90.
 11. Niwinska A, Murawska M, Pogoda K. Breast cancer brain metastases: differences in survival depending on biological subtype, RPA RTOG prognostic class and systemic treatment after whole-brain radiotherapy (WBRT). *Ann Oncol.* 2010;21:942-8.
 12. Dawood S, Broglio K, Esteva FJ, Ibrahim NK, Kau SW, Islam R, et al. Defining prognosis for women with breast cancer and CNS metastases by HER2 status. *Ann Oncol.* 2008;19:1242-1248.
 13. Park YH, Park MJ, Ji SH, Yi SY, Lim DH, Nam DH, et al. Trastuzumab treatment improves brain metastasis outcomes through control and durable prolongation of systemic extracranial disease in HER2-overexpressing breast cancer patients. *Br J Cancer Suppl.* 2009;100:894-900.
 14. Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, Harris L, Younger J, Kuter I, et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer.* 2003;97:2972-7.
 15. Gori S, Rimondini S, De Angelis V, Colozza M, Bisagni G, Moretti G, et al. Central nervous system metastases in HER-2 positive metastatic breast cancer patients treated with trastuzumab: incidence, survival, and risk factors. *Oncologist.* 2007;12:766-73.
 16. Nieder C, Spanne O, Haukland E, Dalhaug A. Does Time between Imaging Diagnosis and Initiation of Radiotherapy Impact Survival after Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases? *ISRN Oncol.* 2013;2013:214304.
 17. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive

- partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1997;37: 745-51.
18. Gaspar LE, Scott C, Murray K, Curran W. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2000;47:1001-6.
19. Nam BH, Kim SY, Han HS, Kwon Y, Lee KS, Kim TH, et al. Breast cancer subtypes and survival in patients with brain metastases. *Breast Cancer Res*. 2008; 10:R20.
20. Lin NU, Claus E, Sohl J, Razzak AR, Arnaout A, Winer EP. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer*. 2008;113:2638-45.
21. Dawood S, Broglio K, Esteva FJ, Yang W, Kau SW, Islam R, et al. Survival among women with triple receptor-negative breast cancer and brain metastases. *Ann Oncol*. 2009;20:621-7.
22. Eichler AF, Kuter I, Ryan P, Schapira L, Younger J, Henson JW. Survival in patients with brain metastases from breast cancer: the importance of HER-2 status. *Cancer*. 2008;112:2359-67.



สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

<https://www.thastro.org>