



Journal of Thai Association of Radiation Oncology

Volume 28 Issue 2 July – December 2022

Review Articles

- Knowledge for radiotherapists about stereotactic body radiotherapy for lung lesions

Original Articles

- Door gamma and neutron survey for TrueBEAM 10 MV with and without flattening filter free mode
- Blood component irradiation using linear accelerator, dosimetry and technique
- Radiotherapy-induced early change in lymphocyte subset counts in patients with recurrent or metastatic hepatocellular carcinoma

ISSN 2730-177X (Online)

สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย



Thai Association of Radiation Oncology



รายชื่อคณะกรรมการบริหาร สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย วาระปี 2564-2566

คณะกรรมการบริหาร

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ชลเกียรติ	ขอประเสริฐ	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	นายกสมาคม
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงมณฑนา	ธนะไชย	โรงพยาบาลรามาริบัติ	อุปนายก 1
ศาสตราจารย์แพทย์หญิงอัมใจ	ชิตาพนารักษ์	โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏเชียงใหม่	อุปนายก 2 และประธานฝ่ายวิเทศสัมพันธ์ และภาพลักษณ์องค์กร
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงกาญจนา	โชติเลอศักดิ์	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	เลขาธิการ
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์จักรพงษ์	จักกาทร์	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	ประธานฝ่ายวิชาการ
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงพุดพิพรรณ	พัทวิพงศ์	โรงพยาบาลรามาริบัติ	รองประธานฝ่ายวิชาการ 1
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงนันทกานต์	อภิโรตมภ์	โรงพยาบาลศิริราช	รองประธานฝ่ายวิชาการ 2
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงจันจิรา	เพชรสุศิริ	โรงพยาบาลศิริราช	รองประธานฝ่ายวิชาการ 3
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ (พิเศษ) แพทย์หญิงกิตติวดี	ศักดิ์ศรีชัย	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	รองฝ่ายวิเทศสัมพันธ์ และภาพลักษณ์องค์กร และรองประธานฝ่ายสารสนเทศ
รองศาสตราจารย์นายแพทย์เอกสิทธิ์	ธราวิจิตรกุล	โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏเชียงใหม่	ประธานฝ่ายวิจัย
ศาสตราจารย์นายแพทย์ชวลิต	เลิศบุษยานุกุล	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	ประธานฝ่ายวารสาร
รองศาสตราจารย์นายแพทย์เต็มศักดิ์	พิงศ์มี	โรงพยาบาลสงขลานครินทร์	ประธานฝ่ายสารสนเทศ
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงปฐมพร	ศิริประภาศิริ	สถาบันมะเร็งแห่งชาติ	ประธานฝ่ายสนับสนุนการจัดระบบบริการ
แพทย์หญิงชลศณีย์	คล้ายทอง	โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏ	รองประธานฝ่ายสนับสนุนการจัดระบบบริการ
น.อ.แพทย์หญิงหม่อมหลวงอภิรัตน์	กฤตการ	โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช	ประธานฝ่ายกฎหมาย
นายแพทย์ธราธร	ดุงคะสมิต	โรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี	รองฝ่ายกฎหมาย
ดร.แพทย์หญิงณปภัช	อมรวิเชษฐ์	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	เหรียญกษาปณ์
ว่าที่ร้อยตรี นายแพทย์ปิยะ	ประทีปเสนา	โรงพยาบาลราชวิถี	นายทะเบียน
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงชมพร	สีตะธนี	โรงพยาบาลรามาริบัติ	คณะกรรมการกลาง
รองศาสตราจารย์นายแพทย์ศรีชัย	ครุสันธิ์	โรงพยาบาลศรีนครินทร์	คณะกรรมการกลาง
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงธนาทิพย์	ตันติวัฒน์	โรงพยาบาลศิริราช	คณะกรรมการกลาง
พ.อ.แพทย์หญิงศิริทิพย์	ทรงวุฒิวิชัย	โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า	คณะกรรมการกลาง
นายแพทย์จิรศักดิ์	สุชาบุรณ์	โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี	คณะกรรมการกลาง
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงศศิภาณจน์	จำจด	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	คณะกรรมการกลาง
รองศาสตราจารย์นายแพทย์พิทยา	ด่านกุลชัย	โรงพยาบาลศิริราช	คณะกรรมการกลาง

คณะกรรมการฝ่ายวิชาการ

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์จักรพงษ์	จักกาทร์	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	ประธานฝ่ายวิชาการ
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงพุดพิพรรณ	พัทวิพงศ์	โรงพยาบาลรามาริบัติ	รองประธานฝ่ายวิชาการ 1
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงนันทกานต์	อภิโรตมภ์	โรงพยาบาลศิริราช	รองประธานฝ่ายวิชาการ 2
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงจันจิรา	เพชรสุศิริ	โรงพยาบาลศิริราช	รองประธานฝ่ายวิชาการ 3



สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย Thai Association of Radiation Oncology

รายชื่อคณะกรรมการบริหาร

สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

วาระปี 2564-2566

คณะกรรมการฝ่ายวิชาการ

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์หญิงกิริติกันต์	บุญญาวรรณ	โรงพยาบาลรามารามิบัติ	ผู้ช่วยฝ่ายวิชาการ
ดร.แพทย์หญิงอนุสรรา	ประยงค์รัตน์	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	ผู้ช่วยฝ่ายวิชาการ
นายแพทย์เพทาย	รอตละมูล	โรงพยาบาลสงขลานครินทร์	ผู้ช่วยฝ่ายวิชาการ

คณะกรรมการฝ่ายวิจัย

รองศาสตราจารย์นายแพทย์เอกสิทธิ์	ธราวิชิตกุล	โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่	ประธานฝ่ายวิจัย
รองศาสตราจารย์นายแพทย์กุลธร	เทพมงคล	โรงพยาบาลศิริราช	ผู้ช่วยฝ่ายวิจัย
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์หญิงจิราพร	เสตกรณกุล	โรงพยาบาลศิริราช	ผู้ช่วยฝ่ายวิจัย
นายแพทย์ชัยรัตน์	โล่วณิชเกียรติกุล	โรงพยาบาลรามารามิบัติ	ผู้ช่วยฝ่ายวิจัย
น.ต.แพทย์หญิงกนกพิศ	ไต้หวันชัย	โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช	ผู้ช่วยฝ่ายวิจัย
แพทย์หญิงจิตติพร	จารุเอียร	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	ผู้ช่วยฝ่ายวิจัย

คณะกรรมการฝ่ายปฎิคม

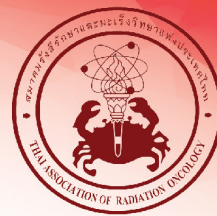
น.อ.แพทย์หญิงหม่อมหลวงอภิตี	กฤดากร	โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช	ประธานฝ่ายปฎิคม
นายแพทย์ธรรธร	ตุ่งคะสมิต	โรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี	รองฝ่ายปฎิคม
นายแพทย์เพชร	อลิสานนท์	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	ผู้ช่วยฝ่ายปฎิคม

คณะกรรมการฝ่ายวารสาร

ศาสตราจารย์นายแพทย์ชวลิต	เลิศบุษยานุกุล	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	ประธานฝ่ายวารสาร
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ (พิเศษ) แพทย์หญิงชนมณีนภา นันทวิทยา		โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	ผู้ช่วยฝ่ายวารสาร
แพทย์หญิงจิตติพร	จารุเอียร	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	ผู้ช่วยฝ่ายวารสาร
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ทวีป	แสงแห่งธรรม	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	ผู้ช่วยฝ่ายวารสาร
ดร.พวงเพ็ญ	ตั้งบุญดวงจิต	โรงพยาบาลรามารามิบัติ	ผู้ช่วยฝ่ายวารสาร
รองศาสตราจารย์นายแพทย์หญิงพิมพ์ขวัญ	กำเนิดศุภผล	โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่	ผู้ช่วยฝ่ายวารสาร

คณะกรรมการฝ่ายสารสนเทศ

รองศาสตราจารย์นายแพทย์เต็มศักดิ์	พิงรัตน์	โรงพยาบาลสงขลานครินทร์	ประธานฝ่ายสารสนเทศ
ผู้ช่วยศาสตราจารย์(พิเศษ)แพทย์หญิงกิตติวดี ศักดิ์ศรีชัย		โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	ผู้ช่วยฝ่ายสารสนเทศ
นายแพทย์ชวลิต	หลักดี	โรงพยาบาลพุทธชินราช	ผู้ช่วยฝ่ายสารสนเทศ
นายแพทย์ภูริวัฒน์	เมื่องวงศ์	โรงพยาบาลมะเร็งลำปาง	ผู้ช่วยฝ่ายสารสนเทศ
นายแพทย์ศตวรรษ	นาเมืองจันทร์	โรงพยาบาลศรีนครินทร์	ผู้ช่วยฝ่ายสารสนเทศ



ที่ปรึกษา

สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

ปี พ.ศ. 2564- 2566

รายชื่อที่ปรึกษา

ศาสตราจารย์เกียรติคุณนายแพทย์ไพรัช เทพมงคล
ศาสตราจารย์เกียรติคุณแพทย์หญิงพวงทอง ไกรพิบูลย์
ศาสตราจารย์เกียรติคุณนายแพทย์วิชาญ หล่อวิทยา
ศาสตราจารย์เกียรติคุณแพทย์หญิงลักขณา โพชนุกูล
พลอากาศตรีนายแพทย์เอกชัย วิเศษศิริ
ศาสตราจารย์เกียรติคุณแพทย์หญิงวิมล สุขถมยา

นายแพทย์ยงยุทธ คงธนรัตน์
รองศาสตราจารย์พลตรีแพทย์หญิงพรศรี คัดชอบ
รองศาสตราจารย์พลตรีนายแพทย์ประมุข พรหมรัตน์พงศ์
ศาสตราจารย์นายแพทย์พิทยภูมิ ภัทรนธพร
รองศาสตราจารย์นายแพทย์ประเสริฐ เลิศสงวนสินชัย
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงสมใจ แดงประเสริฐ

อาจารย์อาวุโส สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

ศาสตราจารย์เกียรติคุณแพทย์หญิงสายสงวน อุณหันทน์
นายแพทย์สิริศักดิ์ ภูริพัฒน์
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ภิญโญ กำภู ณ อยุธยา
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุรีย์ จิตะฐาน
รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิสุทธิ์ วุฒิพลักษ์
นายแพทย์พิศิษฐ์ ศิริสุข
รองศาสตราจารย์นายแพทย์จติ สุขถมยา
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์อนันต์ โทณสิน
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุพัตรา แสงรุจิ
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์โรจน์รุ่ง สุวรรณสุทธิ
นายแพทย์สมชาย วัฒนาอาภรณ์ชัย
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ประยุทธ์ โรจน์พรประดิษฐ์
นายแพทย์ณรงค์พล เทียนทอง
แพทย์หญิงสายพิน ตั้งศรีชัด
นายแพทย์ธนเดช สินธุเสก
นายแพทย์สมคิด เพ็ญพัธกุล
นายแพทย์ศักดิ์พิสิษฐ์ นวสิริ
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์นพพล อัสวเมธา
ศาสตราจารย์นายแพทย์ทองปลิว เปรมปรี

แพทย์หญิงสุนันทา ศรีสุบัติ-พลอยส่องแสง
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์วิรัตน์ ไพรัชเวทย์
รองศาสตราจารย์นายแพทย์วรชัย ตั้งวรพงศ์ชัย
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงมณฑียร เปส
นายแพทย์ชาญชัย จารุพาณิชย์กุล
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงเยาวลักษณ์ ขาญศิลป์
นายแพทย์อภิชาติ พานิชชีวลักษณ์
นายแพทย์ชนวิรัตน์ เทชะวิบูล
รองศาสตราจารย์นายแพทย์โสภณ กัมพลพันธ์
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุพัตรา แสงรุจิ
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ โรจน์รุ่ง สุวรรณสุทธิ
นายแพทย์สมชาย วัฒนาอาภรณ์ชัย
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ประยุทธ์ โรจน์พรประดิษฐ์
นายแพทย์ณรงค์พล เทียนทอง
แพทย์หญิงสายพิน ตั้งศรีชัด
นายแพทย์ธนเดช สินธุเสก
นายแพทย์สมคิด เพ็ญพัธกุล
นายแพทย์ศักดิ์พิสิษฐ์ นวสิริ

Content

มะเร็งวิวัฒน์

วารสารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย
ปีที่ 28 ฉบับที่ 2 กรกฎาคม - ธันวาคม 2565

- 03 คณะกรรมการบริหารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทยปี 2564 - 2566
- 05 ที่ปรึกษาสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทยปี 2564 - 2566
- 07 บรรณาธิการแถลง
-
- O1 ความรู้สำหรับนักรังสีการแพทย์เรื่องการฉายรังสีร่วมพิกัดบริเวณปอด
Knowledge for radiotherapists about stereotactic body radiotherapy for lung lesions
วรญา เงินเดือน , สิริพร ว่อง
- R1 การสำรวจปริมาณแกมมาและนิวตรอนหลังผ่านประตูเครื่องฉายรังสี TruBEAM พลังงาน 10 MV ชนิดใช้และไม่ใช้ตัวกรองลำรังสี
Door gamma and neutron survey for TrueBEAM 10 MV with and without flattening filter free mode
พันทิwa อุณห์ศิริ, ชุติ วรณวิจิตร, มณัญญา วิมลโนช, ณิชกานต์ ขาดิขานาญ, ศักดา กิ่งแก้ว
- R12 การศึกษาทางรังสีคณิตและเทคนิคการฉายรังสีส่วนประกอบของเลือดโดยใช้เครื่องเร่งอนุภาค
Blood component irradiation using linear accelerator, dosimetry and technique
ตะวัน ชัยภูวนารถ, สิริอารยะภา ชัชวรัตน์, สิรินทรา คล้ายใจตรง, กรกนก เขวงศักดิ์โสภาคย์, กษมา หอมขาว,
ชลียา เอี่ยมสุฤทธิ์, ดลฤดี โสพรรณเมศ, ภัควิภา วัชรศิริานนท์, สกฤตกาญจน์ อินทร์แก้ว, ณัฐพร งานวิสุทธิพันธ์,
ภัทริรา แก้วประเสริฐ, กนกรัตน์ วรรณทอง, อัจฉราวดี อัยสัว
- R33 การเปลี่ยนแปลงของระดับเม็ดเลือดขาวในกลุ่มลิมโฟไซต์หลังการฉายรังสีในคนไข้มะเร็งตับที่มีการกลับเป็นซ้ำหรือระยะแพร่
กระจาย
Radiotherapy-induced early change in lymphocyte subset counts in patients with recurrent or metastatic
hepatocellular carcinoma
Yukihiro Hama, Etsuko Tate



บรรณาธิการแถลง

เจ้าของ

สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

วัตถุประสงค์

1. เพื่อส่งเสริมการวิจัยทางวิทยาการ โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคมะเร็ง
2. เพื่อแลกเปลี่ยนข้อคิดเห็นทางวิชาการ ด้านการแพทย์ การสาธารณสุข และวิทยาศาสตร์สุขภาพของประเทศไทย โดยเฉพาะด้านโรคมะเร็ง
3. เพื่อเผยแพร่และประชาสัมพันธ์ความรู้ทางวิทยาการแพทย์ และวิทยาศาสตร์สุขภาพ เกี่ยวกับโรคมะเร็ง
4. เพื่อเป็นวารสารเผยแพร่กิจกรรมของสมาคม รังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

นโยบายการพิจารณาบทความ

บทความทุกบทความจะต้องผ่านการพิจารณาโดยผู้ทรงคุณวุฒิในสาขาที่เกี่ยวข้องอย่างน้อย 2 ท่าน แบบผู้ทรงคุณวุฒิและผู้แต่งไม่ทราบชื่อกันและกัน (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

ผศ.นพ.ชลเกียรติ ขอบประเสริฐ
รศ.พญ.มณฑนา ชนไชย
ศ.พญ.อัมมิง ชิตาพนารักษ์

บรรณาธิการ

ศ.นพ.ชวลิต เลิศบุษยานุกูล

รองบรรณาธิการ

ผศ.(พิเศษ) พญ.ชนมวีภา นันทวิทยา
อ.พญ.ฐิติพร จารุเธียร
ผศ.ดร.ทวีป แสงแห่งธรรม
อ.ดร.ทวงเพ็ญ ตั้งบุญดวงจิตตร
รศ.พญ.พิมพ์ขวัญ กำเนิดศุภผล

กองบรรณาธิการ

รศ.นพ. เอกสิทธิ์ ธาวัชจิตรกุล ผศ.ดร.สมศักดิ์ วรรณวิไลรัตน์
ผศ.นพ.ธนาพันธุ์ พิรวงศ์ รศ.พญ.พุดพิพรรณ ทวีทวีพงศ์
อ.นิภา ชุมสุวรรณ ผศ.พญ.จิราพร เสถียรณกุล
รศ.ลลิตา ตันติภูมิอมร อ.งง โชติชุตินันท์
อ.แสงอุทิศ ทองสวัสดิ์

ผู้ประสานงานกองบรรณาธิการ

ชั้นยศรัศมิ์ ตีวรรณวงศ์

ฝ่ายศิลปกรรม

วรัญญา อาศัยศาสน์

เมื่อสถานการณ์การระบาดใหญ่ของโควิด-19 คลี่คลายปรากฏให้เห็น สะท้อนถึงความท้าทายและการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นในปีที่ผ่านมาในด้านรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา

ผลกระทบที่สำคัญที่สุดอย่างหนึ่งของการแพร่ระบาดคือการหยุดชะงักของการรักษาโรคมะเร็ง เนื่องจากผู้ป่วยจำนวนมากไม่สามารถเข้าถึงการรักษาได้เนื่องจากการล็อกดาวน์และข้อจำกัดอื่นๆ ส่งผลให้เกิดความล่าช้าในการวินิจฉัยและการรักษา และในบางกรณีปรากฏผลลัพธ์ที่แย่งสำหรับผู้ป่วย สิ่งสำคัญคือเราจะต้องทำงานเพื่อให้แน่ใจว่าการรักษามะเร็งจะไม่ถูกรบกวนจากโรคระบาดในอนาคตหรือเหตุฉุกเฉินอื่นๆ

ผลกระทบอีกอย่างหนึ่งของการแพร่ระบาดคือการให้ความสำคัญกับ telemedicine และการดูแลทางไกลมากขึ้น ในขณะที่เทคโนโลยีเหล่านี้มีมาระยะหนึ่งแล้ว การแพร่ระบาดได้เร่งให้เกิดการยอมรับและแสดงศักยภาพในการปรับปรุงการเข้าถึงการดูแล เป็นสิ่งสำคัญที่เราจะต้องสำรวจและลงทุนในเทคโนโลยีเหล่านี้ต่อไป

ผลลัพธ์เชิงบวกประการหนึ่งของการแพร่ระบาดคือการพัฒนาอย่างรวดเร็วและการใช้งานวัคซีน ความสำเร็จของความพยายามในการฉีดวัคซีน COVID-19 เป็นเครื่องเตือนใจถึงความสำคัญของวัคซีนโดยทั่วไปและบทบาทที่สำคัญของแพทย์มะเร็งวิทยาในการป้องกันและควบคุมมะเร็ง

เมื่อมองไปข้างหน้า จะเห็นได้ชัดว่าการสิ้นสุดของโรคระบาดไม่ได้หมายถึงการสิ้นสุดของความท้าทายและการเปลี่ยนแปลงในด้านรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ในขณะที่เรายังคงเรียนรู้จากประสบการณ์ใน 3 ปีที่ผ่านมา สิ่งสำคัญคือเราต้องปรับตัวและพร้อมรับมือกับทุกสิ่งในอนาคต

ความรู้สำหรับนักรังสีการแพทย์เรื่องการฉายรังสีร่วมฟิสิกส์บริเวณปอด

Knowledge for radiotherapists about stereotactic body radiotherapy for lung lesions

วรญา เงินเถื่อน , สิริพร ว่อง

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ฝ่ายรังสีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ผู้นิพนธ์ประสานงาน

วรญา เงินเถื่อน

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ฝ่ายรังสีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

1873 ถนนพระราม 4 เขตปทุมวัน แขวงปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330

อีเมล: mol_nooky@hotmail.com

Woraya Nguanthean, Siriporn Wong

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

Corresponding author

Woraya Nguanthean

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

1873 Rama 4 Rd., Pathumwan, Bangkok 10330

E-Mail: mol_nooky@hotmail.com

Submitted: April 1, 2022

Revised: July 20, 2022

Accepted: Sep 29, 2022

บทคัดย่อ

การรักษาโรคมะเร็งปอดหรือมะเร็งกระจายไปยังปอดด้วยเทคนิคการฉายรังสีร่วมพิกัด (stereotactic body radiotherapy, SBRT) เป็นวิธีหนึ่งที่เหมาะสม และแม่นยำ สามารถลดปริมาณรังสีต่ออวัยวะใกล้เคียงได้ดี จึงวิวัฒนาการมาเป็นทางเลือกแทนการผ่าตัดสำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ ซึ่งมีปัจจัยในการพิจารณาเลือกผู้ป่วยขึ้นกับ สภาพร่างกาย การรักษาชนิดอื่นๆ ระยะเวลาปลอดโรคมะเร็ง จำนวนก้อนมะเร็ง ขนาดของก้อนมะเร็ง ชนิดของมะเร็งต้นกำเนิด เป็นต้น การฉายรังสีด้วยวิธีนี้ต้องการความแม่นยำสูง ซึ่งขึ้นอยู่กับการจัดท่าและการเลือกใช้อุปกรณ์ยึดตรึงผู้ป่วยที่เหมาะสมในแต่ละราย รวมถึงในผู้ป่วยที่ก้อนมะเร็งอยู่บริเวณที่มีการเคลื่อนไหวมาก ควรมีการจัดการเรื่องการหายใจ (respiratory motion management) ขึ้นอยู่กับวิธีที่ใช้ตามคำแนะนำของ AAPM task group 76 เพื่อลดความคลาดเคลื่อนในการฉายรังสี นอกจากนี้การตรวจสอบตำแหน่งก่อนการฉายรังสีด้วยเทคนิคการใช้รังสีร่วมพิกัดมีความจำเป็นและสำคัญมาก โดยมีการใช้ระบบภาพนำวิถี (image-guided radiotherapy, IGRT) เข้ามาช่วยในการตรวจสอบความถูกต้องของตำแหน่งการฉายรังสีด้วยเทคนิคการฉายรังสีร่วมพิกัด

คำสำคัญ: มะเร็งปอด, การฉายรังสีร่วมพิกัด, ระบบภาพนำวิถี, การจัดท่าผู้ป่วย

Abstract

Stereotactic body radiation therapy (SBRT) is a technique that utilizes precisely targeted radiation to a tumor while minimizing radiation to adjacent normal tissue for lung cancer and lung metastasis. SBRT has been evolved as option for medically inoperable patients. Factors that are considered in selecting patients lung SBRT are performance status, option of treatments, disease-free interval, number of lesions, size of the tumor, histopathology of primary tumor. The overall goal of SBRT technique is to target tumor accurately, which depends on the positioning and selection of the immobilization device. Moreover, respiratory motion management should be carried out for moving target as recommended by the AAPM task group 76. To minimize the error of treatment, checking the position before irradiation is necessary. Image-guided radiotherapy (IGRT) is essential for SBRT.

Keyword: Lung cancer, stereotactic body radiation therapy (SBRT), image-guided radiotherapy (IGRT), positioning

J Thai Assoc Radiat Oncol 2022; 28(2): O1-O13

1. บทนำ (Introduction)

โรคมะเร็งปอดเป็นโรคมะเร็งที่เป็นโรคที่พบบมากที่สุดเป็นลำดับที่สองรองจากมะเร็งเต้านมและเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตในลำดับต้นๆของประเทศไทย จากรายงานสถิติของผู้ป่วยมะเร็งที่เข้ารับการรักษาที่สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มีจำนวนผู้ป่วยมะเร็งปอดรายใหม่ที่เข้ามารับการรักษาแต่ละปี ระหว่างปี พ.ศ. 2560 – 2564 จำนวน 274 ราย, 258 ราย, 333 ราย, 306 ราย และ 309 ราย ตามลำดับ

ผู้ป่วยมักจะมาพบแพทย์ด้วยอาการหายใจไม่สะดวกและมีอาการมากขึ้นเรื่อยๆ บางรายพบความผิดปกติจากเอกซเรย์ปอดหรือมีอาการข้างเคียงที่ไม่จำเพาะของโรคมะเร็ง เช่น อาการเบื่ออาหาร น้ำหนักลด เป็นต้นที่เป็นเช่นนี้เพราะผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะแรกมักไม่มีอาการ ถ้ามีอาการก็มักไม่จำเพาะทำให้เกิดการวินิจฉัยที่ล่าช้า จึงส่งผลให้โรคลุกลามหรือแพร่กระจายไป^[1]

ปัจจุบันการรักษาโรคมะเร็งปอดมีหลากหลายวิธี ทั้งการผ่าตัด ยาเคมีบำบัด ยาพุ่งเป้า หรือยาภูมิคุ้มกันบำบัด ทำให้การรักษาได้ผลดีขึ้น อย่างไรก็ตามการรักษาด้วยการฉายรังสียังถือว่ามีความสำคัญอีกวิธีหนึ่ง การเลือกวิธีการรักษานั้นก็ขึ้นอยู่กับพิจารณาขนาดของก้อน ระยะของโรค และชนิดของเซลล์มะเร็ง เป็นต้นเพื่อนำมาใช้ในการเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วยแต่ละบุคคล

การรักษาด้วยการฉายรังสีนั้น เทคนิคในการฉายรังสีมีหลายวิธี ซึ่งวิธีหนึ่งที่เหมาะสมสำหรับการฉายรังสีผู้ป่วยมะเร็งปอดได้ดีคือการฉายรังสีร่วมพิภัก (stereotactic ablative radiotherapy, SABR หรือ stereotactic body radiotherapy, SBRT) ซึ่งเป็นเทคนิคการฉายรังสีที่ได้ผลดีและมีผลข้างเคียงต่ำซึ่ง โดยถือเป็นการรักษามาตรฐานหนึ่งในมะเร็งปอดระยะเริ่มต้น (T1-2 N0) โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้เนื่องจากมีความเสี่ยงสูงจากการผ่าตัด

นอกจากการฉายรังสีร่วมพิภักสำหรับการรักษาโรคมะเร็งปอดระยะเริ่มต้นแล้ว ปัจจุบันยังได้นำการ

ฉายรังสีร่วมพิภักเป็นทางเลือกหนึ่งสำหรับการรักษาโรคในปอดอันเกิดจากการแพร่กระจายมาจากมะเร็งชนิดอื่นๆ^[2-9] โดยการพิจารณาเลือกผู้ป่วยเพื่อเข้ารับการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมพิภักขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เช่น สภาพร่างกาย การรักษาชนิดอื่นๆ ระยะเวลาปลอดโรคมะเร็ง จำนวนก้อนมะเร็งขนาดของก้อนมะเร็ง ชนิดของมะเร็งต้นกำเนิด เป็นต้น

2. การจำลองการรักษาและการเลือกอุปกรณ์ยึดตรึงผู้ป่วย (Treatment simulation and immobilization selection)

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งระยะแพร่กระจายไปปอดด้วยการฉายรังสีร่วมพิภัก เริ่มต้นที่การจำลองการรักษาผู้ป่วย (simulation) โดยควรจัดทำให้ผู้ป่วยนอนหงายในท่าที่สบาย สามารถเข้ามาในการฉายรังสีได้ง่ายและให้ปริมาณรังสีในตำแหน่งของก้อนมะเร็งได้ การเลือกท่าและวิธีการเก็บภาพของผู้ป่วยจะมีรังสีแพทย์เป็นผู้ตัดสินใจในขั้นตอนการจำลองการรักษา โดยใช้เครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ 3 มิติ (computed tomography, CT) หรือ เครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ 4 มิติ (4D computed tomography, 4D-CT) ในการเก็บภาพจำลองการรักษา ใช้ slice thickness 1-3 มิลลิเมตร โดยขอบเขตของการเก็บภาพครอบคลุมขอบบนตั้งแต่เหนือหัวไหล่ 2 นิ้ว จนถึงขอบล่างคลุมตับ ในกรณีที่มีการเก็บภาพด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ 4 มิติที่มีระบบเครื่องช่วยจับจังหวะการหายใจ จำเป็นต้องมีการวางกล่องรับสัญญาณอุปกรณ์ตรวจจับการหายใจ (respiratory position monitor, RPM) ไว้ที่ตำแหน่งกึ่งกลางระหว่างลิ้นปี่บริเวณกระดูก xyphoid (xyphoid process) กับสะดือของผู้ป่วยดังแสดงในภาพที่ 1 โดยผู้ป่วยต้องให้ความร่วมมือที่ดี และสามารถกลั้นใจได้ 10-20 วินาที หรือหายใจเข้าออกได้สม่ำเสมอ ขึ้นกับเทคนิคที่แพทย์ผู้ทำการรักษาจะประเมินและกำหนดไว้สำหรับการวางแผนการฉายรังสี



ภาพที่ 1 ตำแหน่งการวางกล่องรับสัญญาณ

ส่วนสำคัญอีกประการเพื่อให้ผู้ป่วยอยู่นิ่งไม่ขยับควรมีอุปกรณ์ยึดตรึงผู้ป่วยที่ดี ซึ่งอุปกรณ์ที่นิยมใช้เป็นอุปกรณ์ยึดตรึง ได้แก่ อุปกรณ์ยึดตรึงสำหรับการฉายรังสีบริเวณทรวงอกชนิด wing board สำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถยกแขนได้สุด หรือผู้ป่วยที่มีกายภาพอ่อนทงายไม่สามารถยกแขนได้สุด หรือผู้ป่วยที่มีกายภาพอ่อนทงายไม่สามารถยกแขนได้สุดและตำแหน่งการฉายอยู่บริเวณเหนือราวนม อุปกรณ์ที่ใช้สำหรับช่วยยึดตรึงผู้ป่วยคือ หน้ากากยาว (long mask) รายละเอียดเกี่ยวกับอุปกรณ์ยึดตรึงผู้ป่วยสำหรับการฉายรังสีบริเวณปอด ดังนี้

2.1 อุปกรณ์ยึดตรึงสำหรับการฉายรังสีบริเวณทรวงอก (wing board) เป็นอุปกรณ์ที่มีฐานรองช่วงศีรษะผู้ป่วยและมีที่รองแขนลักษณะคล้ายปีกกางออกมา ดังแสดงในภาพที่ 2 มีแกนตรงกลางเหนือศีรษะสำหรับให้ผู้ป่วยใช้มือจับสามารถปรับระดับ ขึ้น-ลง หรือ เลื่อนเข้า-ออก ได้ตามสรีระ อุปกรณ์นี้เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่สามารถยกแขนขึ้นเหนือศีรษะได้สะดวกและทำให้แพทย์

สามารถวางแผนการฉายรังสีได้โดยไม่ต้องคำนึงถึงแขนผู้ป่วยที่อาจเข้ามาอยู่ในแนวรังสีที่ต้องการฉาย แต่มีข้อจำกัดคือ หากผู้ป่วยยกแขนเป็นเวลานานอาจเกิดอาการเกร็งแขนทำให้ลักษณะท่าเกิดความคลาดเคลื่อนได้

2.2 อุปกรณ์ยึดตรึงสำหรับการฉายรังสีบริเวณทรวงอกร่วมกับอุปกรณ์ยึดตรึงผู้ป่วยแบบสุญญากาศ (wing board with Vac-Lok) โดยอุปกรณ์อุปกรณ์ยึดตรึงผู้ป่วยแบบสุญญากาศมีลักษณะเป็นเมดโฟมอยู่ภายใน สามารถสูบลมเข้า-ออก เพื่อให้อุปกรณ์ยึดตรึงผู้ป่วยแบบสุญญากาศแข็งและคงรูปตามความต้องการ ดังแสดงในภาพที่ 3 อุปกรณ์นี้มักใช้ควบคู่กับอุปกรณ์ยึดตรึงสำหรับการฉายรังสีบริเวณทรวงอก ซึ่งสามารถช่วยให้ผู้ป่วยอยู่ในท่าเดิมได้ดียิ่งขึ้น เหมาะกับผู้ป่วยที่สามารถยกแขนได้สูงแต่ไม่สามารถกางแขนเพื่อวางศอกลงบนฐานรองต้นแขนของอุปกรณ์ยึดตรึง อุปกรณ์ชนิดนี้ยังเหมาะสำหรับผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพที่หลังโค้งเพราะช่วยรองรับกระดูกที่โค้งออกมา นอกจากนั้นยังเหมาะกับผู้ป่วยที่ผอมมากๆ เพื่อช่วยลดความเจ็บปวดบริเวณกระดูกสันหลัง



ภาพที่ 2 อุปกรณ์ยึดตรึงสำหรับการฉายรังสีบริเวณทรวงอก (wing board)

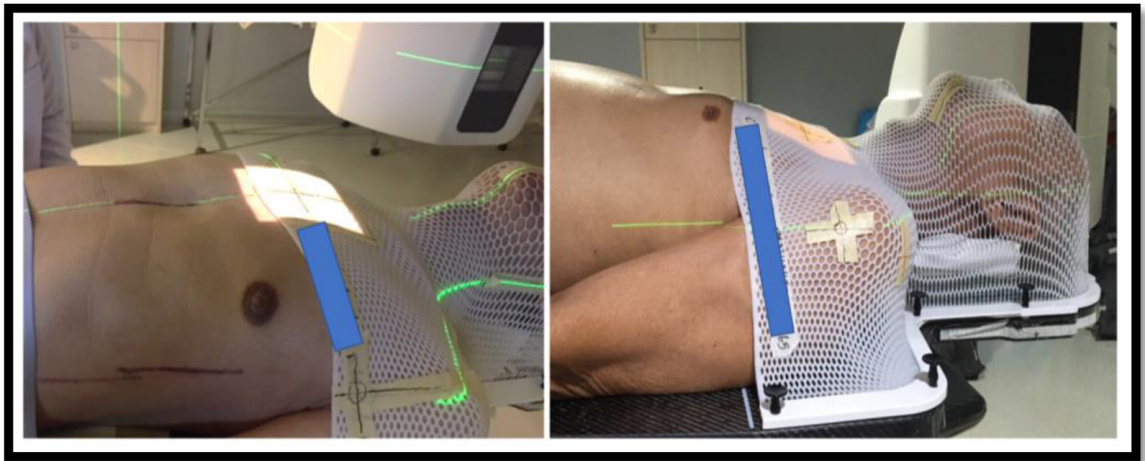


ภาพที่ 3 อุปกรณ์ยึดตรึงสำหรับการฉายรังสีบริเวณทรวงอกร่วมกับอุปกรณ์ยึดตรึงผู้ป่วยแบบสุญญากาศ (wing board with Vac-Lok)

ข้อจำกัดของอุปกรณ์ชนิดนี้คือ ไม่เหมาะกับผู้ป่วยที่ช่วยเหลือตัวเองไม่ได้ เนื่องจากผู้ป่วยจะต้องเคลื่อนไหวขึ้นไปนอนบนอุปกรณ์ยึดตรึงผู้ป่วยแบบสุญญากาศด้วยตนเอง และอุปกรณ์ยึดตรึงผู้ป่วยแบบสุญญากาศมีขนาดกว้าง การวางแผนการรักษาจะต้องคำนึงถึงการหมุนของเครื่องฉาย และต้องระมัดระวังระหว่างการฉายรังสีเป็นพิเศษ

2.3 อุปกรณ์ยึดตรึงหน้ากากยาว (long mask)

หน้ากากยาวนอกจากใช้ในการช่วยยึดตรึงผู้ป่วยฉายรังสีบริเวณศีรษะและลำคอแล้วยังเหมาะกับการฉายรังสีบริเวณที่ผู้ป่วยไม่สามารถยกแขนได้และตำแหน่งของการฉายอยู่เหนือราวนมขึ้นไป หน้ากากยาวนี้ใช้ร่วมกับอุปกรณ์ยึดตรึงผู้ป่วยบริเวณศีรษะและลำคอ (Type-STM) ตามแสดงในภาพที่ 4 ซึ่งจะสามารถช่วยให้ผู้ป่วยนอนนิ่ง



ภาพที่ 4 อุปกรณ์ยึดตรึงหน้ากากยาว (long mask)

และตำแหน่งในการรักษาไม่คลาดเคลื่อน^[10,11] มีงานวิจัยศึกษาการฉายมะเร็งบริเวณปอดด้วยอุปกรณ์สองชนิดพบว่า การใช้หน้ากากยาวนั้นสามารถช่วยลดการเคลื่อนไหวของอวัยวะได้^[10] และเหมาะกับผู้ป่วยที่จะมีการฉายรังสีบริเวณเหนือไหปลาร้า (supraclavicular, SPC) ร่วมด้วย ข้อจำกัดของการใช้หน้ากากยาวคืออาจทำให้ผู้ป่วยบางรายรู้สึกอึดอัด นอกจากนั้นยังต้องคำนึงถึงการวางแผนการฉายรังสี เนื่องจากแขนผู้ป่วยอาจเข้ามาอยู่ในแนวรังสีที่ต้องการฉายโดยเฉพาะทางด้านข้างลำตัว (lateral)

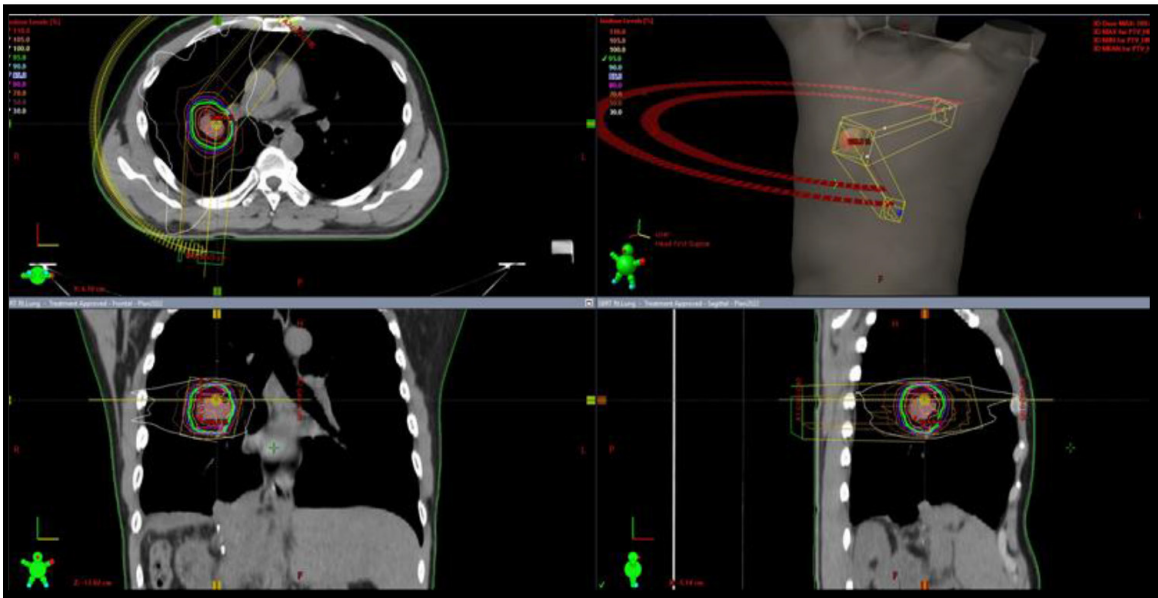
3. เทคนิคการฉายรังสีร่วมพิภัก (Stereotactic body radiation therapy)

การฉายรังสีร่วมพิภักในบริเวณปอด เหมาะในกรณีที่ก้อนมีขนาดเล็กและผู้ป่วยไม่สามารถผ่าตัดได้ เทคนิคนี้ถือได้ว่าเป็นการรักษาขั้นมาตรฐานของการรักษาทั้งมะเร็งปอดและมะเร็งกระจายมาบริเวณปอด โดยพบว่า ร้อยละ 75 ของผู้ป่วยที่จะได้รับการฉายรังสีด้วยเทคนิคนี้เป็นผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายมาที่ปอด^[12] เทคนิคนี้มีผลข้างเคียงน้อยและผลการรักษาที่ดี โดยส่วนมากประมาณ

ฉายรังสีประมาณ 3-8 ครั้ง แผนการรักษาดังที่แสดงในภาพที่ 5

เนื่องจากตำแหน่งของก้อนมะเร็งอยู่บริเวณปอดจึงมีการเคลื่อนไหวตามการหายใจ ทำให้ก้อนมะเร็งสามารถเคลื่อนที่ได้ในทุกทิศทางโดยเฉพาะแนวนอน-ล่าง (longitudinal) และตำแหน่งของก้อนมะเร็งที่อยู่บริเวณปอดด้านล่างจะมีการเคลื่อนไหวมากกว่าบริเวณปอดด้านบน เพื่อให้มีความถูกต้องแม่นยำในการรักษาด้วยการฉายรังสีจึงจำเป็นต้องมีการกำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็ง planning target volume (PTV) ให้ครอบคลุมการเคลื่อนไหวของก้อนตามการหายใจ โดยการกำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็งควรมีการจัดการเรื่องการหายใจ (respiratory motion management) ขึ้นอยู่กับวิธีที่ใช้ respiratory motion management ตามคำแนะนำของ AAPM task group 76^[2] คือ

- Respiratory gating method คือ กระบวนการนี้ต้องมี 4D-CT scan และ respiratory gating system ซึ่งจะสามารถเลือกฉายรังสีเฉพาะบางช่วงเวลาของการหายใจได้ การกำหนดขอบเขตของก้อนมะเร็งควรเลือกช่วง end-exhalation ซึ่งอยู่ระหว่างช่วงเวลาการหายใจ



ภาพที่ 5 การวางแผนการรักษาด้วยเทคนิคการฉายรังสีร่วมพิกัด (Stereotactic body radiation therapy)

ที่ 30-70 ทำให้สามารถลดขนาดของ internal target volume (ITV) ลงแต่ผู้ป่วยที่ใช้เทคนิคนี้ควรหายใจได้สม่ำเสมอ นอกจากนั้นเทคนิคนี้อาจใช้เวลาในการฉายรังสีเพิ่มมากขึ้นเพราะเลือกฉายเฉพาะบางช่วงเวลาของการหายใจ

- Breath hold method คือ กระบวนการเก็บภาพ CT scan ขณะที่ผู้ป่วยหายใจเข้าและกลั้นหายใจ (deep inspiration breath hold, DIBH) ซึ่งทำให้ปอดมีการขยายขึ้นและหัวใจยับไปด้านหลัง ช่วยลดอันตรายต่อกะบังลมหรืออวัยวะในช่องท้อง การกำหนดขอบเขตก้อนมะเร็งสามารถลดขนาดของ ITV ลงได้เนื่องจากจะเก็บข้อมูลจาก breath hold scan สำหรับเทคนิคนี้ผู้ป่วยต้องสามารถกลั้นหายใจได้ 10-20 วินาที

- Force shallow breathing with abdominal compression คือ การใช้อุปกรณ์พิเศษช่วยในการกลั้นปัสสาวะเพื่อช่วยลดการเคลื่อนไหวของก้อนมะเร็งและช่วยให้การหายใจมีจังหวะใกล้เคียงทุกครั้งในการฉาย เทคนิคนี้เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่มีการเคลื่อนที่ของก้อนมะเร็งมากกว่า 1 เซนติเมตร

- Real-time tumor-tracking method เป็นการฉายรังสีด้วยการติดตามการเคลื่อนตำแหน่งของก้อนมะเร็ง โดยสามารถเลือกได้ 2 วิธี ได้แก่ fiducial tracking เป็นการใส่ fiducial gold seeds เข้าไปในก้อนมะเร็ง อีกวิธีคือ soft tissue tracking เหมาะสำหรับกรณีที่เห็นก้อนมะเร็งที่ปอดได้ชัดเจน

สำหรับโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่นิยมใช้อุปกรณ์ตรวจจับการหายใจ (RPM) การฉายรังสีด้วยเทคนิคนี้มีข้อดีคือ สามารถเลือกช่วงเวลาของการหายใจและก้อนมะเร็งมีขนาดไม่ใหญ่มาก แต่ไม่เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่หายใจไม่สม่ำเสมอเพราะทำให้ตำแหน่งของก้อนที่ได้ฉายมีความคลาดเคลื่อน การกำหนดกราฟในการฉายรังสีจะอยู่ใน + 6 มิลลิเมตร ซึ่งจะกำหนดมาตั้งแต่ห้องจำลองการรักษา แสดงในภาพที่ 6

เนื่องจากการฉายรังสีร่วมพิกัด เป็นการฉายรังสีที่ให้ปริมาณรังสีสูงใน 1-5 ครั้ง โดยต้องให้ปริมาณรังสีสูงครอบคลุมก้อนมะเร็ง และให้ปริมาณรังสีลดลงอย่างรวดเร็วรอบนอกก้อนมะเร็งเพื่อลดผลข้างเคียงของอวัยวะปกติ ดังนั้นจึงต้องการความแม่นยำในการฉายรังสีที่ถูกต้องคงที่



ภาพที่ 6 ก. ตำแหน่งอุปกรณ์ตรวจจับการหายใจ (RPM)
 ข. การจับจังหวะการหายใจของผู้ป่วยด้วยการหายใจเข้า กลั้นใจ (DIBH)

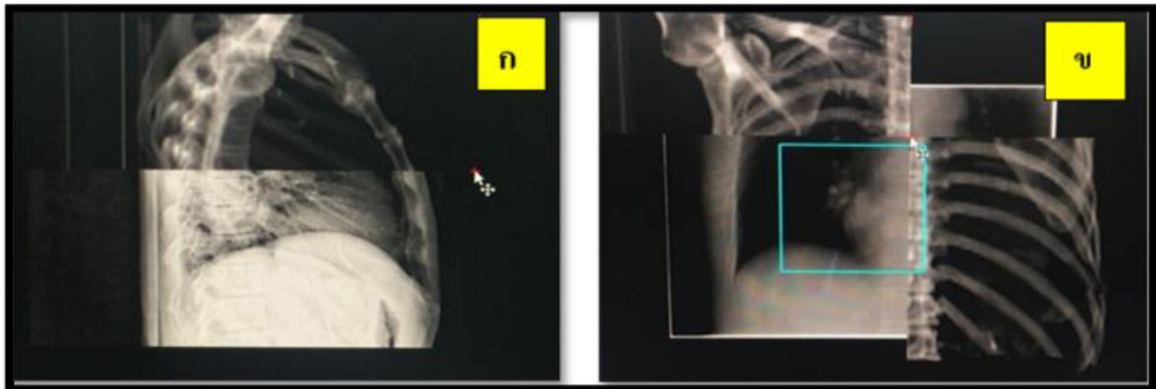
ทุกครั้ง การเตรียมการฉายรังสีทุกขั้นตอน ตั้งแต่การจำลองการฉายรังสี การเลือกอุปกรณ์ยึดตรึงผู้ป่วย การวางแผนการฉายรังสี การทำภาพนำวิถี (image-guided radiotherapy, IGRT) ตลอดจนการฉายรังสีผู้ป่วย ต้องทำด้วยความระมัดระวังและมีการตรวจสอบ ตลอดจนการทำการประกันคุณภาพในแต่ละขั้นตอน^[13]

4. ตรวจสอบตำแหน่งการฉายรังสีจากภาพนำวิถี (image-guided radiation therapy, IGRT)

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดด้วยเทคนิค SBRT คือการให้รังสีปริมาณสูงต่อก้อนมะเร็งอย่างถูกต้อง แม่นยำ ดังนั้น การเลือกเทคนิคตรวจสอบตำแหน่งการฉายรังสีจากภาพนำวิถี (IGRT) จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งเพราะสามารถช่วยทำให้มีความถูกต้องแม่นยำโดยเฉพาะการฉายรังสีบริเวณปอดที่มีการเคลื่อนที่ของก้อนและอวัยวะต่างๆ ได้ตลอดเวลาจากการหายใจ สามารถเห็นการเปลี่ยนแปลงของก้อนและเพื่อหลีกเลี่ยงปริมาณรังสีที่อาจแผ่กระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อปกติโดยรอบได้อย่างมีประสิทธิภาพ จึงควรต้องทำการตรวจสอบตำแหน่งทุกครั้งก่อนทำการฉายรังสี โดยมีวิธีดังต่อไปนี้

4.1 Electronic portal imaging device (EPID)

เป็นภาพเอกซเรย์ 2 มิติ โดยมีการเทียบรูปกับภาพ (digital reconstructed radiography, DRR) โดยส่วนมากนิยมทำการ EPID ภาพในมุม antero-posterior (AP) (ตัวรับภาพ 0 องศา) และ มุม lateral (ตัวรับภาพ 90 หรือ 270 องศา) และองศาที่ทำการฉายจริง โดยระดับพลังงานของรังสีที่ใช้สำหรับตรวจสอบตำแหน่งจะสามารถใช้ได้ทั้งในพลังงานระดับกิโลโวลต์ (kV) และเมกะโวลต์ (MV) ขึ้นกับข้อจำกัดและความเหมาะสมในแต่ละราย แสดงการเปรียบเทียบในภาพที่ 7 สำหรับการฉายรังสีบริเวณปอด มีอวัยวะที่สำคัญ (critical organs) ที่จำเป็นต้องระวังเป็นพิเศษ หลีกเลี่ยงรังสีส่วนเกินไปยังอวัยวะดังกล่าว ได้แก่ ไขสันหลัง (spinal cord) ปอด (lung) และหัวใจ (heart) โดยเกณฑ์การเทียบภาพเพื่อตรวจสอบตำแหน่งก่อนการฉายรังสีต้องพิจารณาถึงลักษณะ ระดับ และตำแหน่งของอวัยวะอื่นๆ ประกอบด้วย ได้แก่ กระดูกสันหลัง กระดูกทรวงอก กระดูกซี่โครง กระดูกไหปลาร้าขอบปอด และขอบร่างกายของผู้ป่วย



ภาพที่ 7 ภาพเปรียบเทียบภาพ DRR และภาพ EPID

ก. ภาพ EPID โดยใช้พลังงานระดับเมกะโวลต์ในท่า AP ของผู้ป่วย

ข. ภาพ EPID โดยใช้พลังงานระดับเมกะโวลต์ในท่า lateral ของผู้ป่วย

4.2 Cone-beam computed tomography (CBCT)

จากขั้นตอนการวางแผนการฉายรังสี แพทย์จะมีการวาดรูปก้อนมะเร็ง อวัยวะ และตำแหน่งสำคัญที่จำเป็นจะต้องใช้ในการพิจารณาตรวจสอบในการตรวจสอบตำแหน่ง ซึ่งประกอบด้วย gross tumor volume (GTV), clinical target volume (CTV), PTV ขอบร่างกายผู้ป่วย (body contour) ขอบเขตปอด ไชสันหลัง หัวใจ และแขนงหลอดลม (carina)

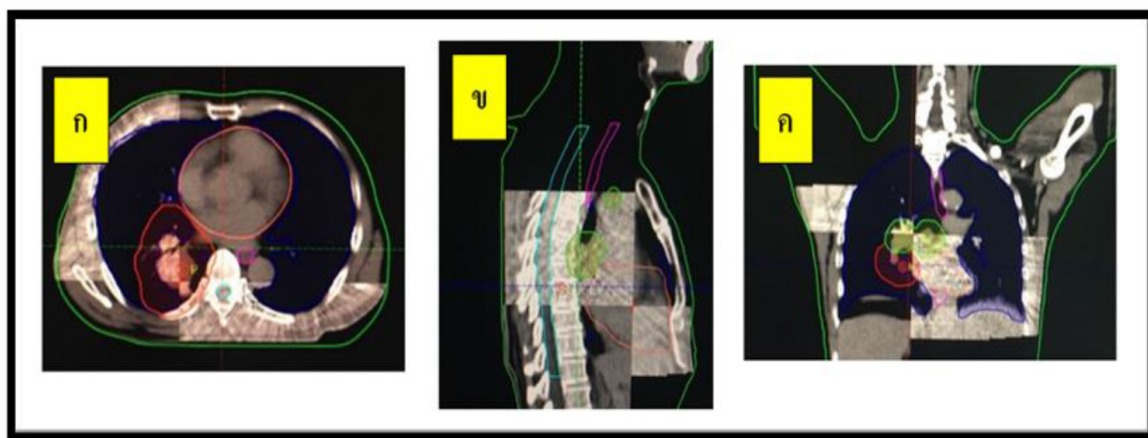
เกณฑ์การเทียบภาพเพื่อตรวจสอบตำแหน่งก่อนการฉายรังสีของผู้ป่วยมะเร็งปอดด้วย CBCT นอกเหนือจากพิจารณาลักษณะ ระดับ และตำแหน่งของ กระดูกสันหลัง กระดูกทรวงอก กระดูกซี่โครง กระดูกไหปลาร้าแล้ว ยังควรพิจารณาขอบปอด ขอบร่างกายของผู้ป่วย รวมถึง ตำแหน่งของก้อนมะเร็งอยู่ภายในขอบเขตของ PTV ขนาด และการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของก้อน ไชสันหลัง ตำแหน่งของ carina หัวใจ หลอดอาหาร โดยควรอยู่ภายในขอบเขตของพื้นที่ที่รังสีแพทย์ได้ทำการวาด (contouring) ไว้ ซึ่งแสดงภาพเปรียบเทียบการทำ CBCT

ในทุกแนวในภาพที่ 8 นอกจากนั้นควรพิจารณาการทำ CBCT ตาม protocol IGRT ตามที่แสดงในภาพที่ 9

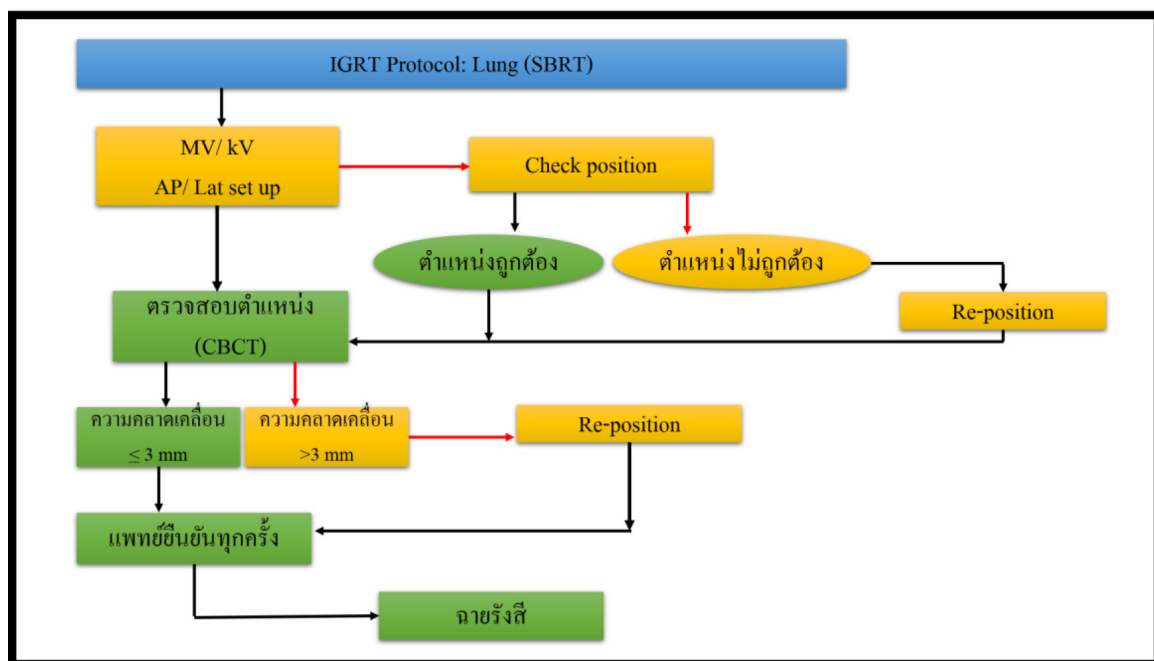
5. ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น (side effect)

แม้การฉายรังสีด้วยเทคนิค SBRT เป็นการนำรังสีพุ่งตรงไปยังก้อนมะเร็งซึ่งได้รับการคำนวณปริมาณรังสีอย่างแม่นยำ ช่วยลดโอกาสที่เนื้อเยื่อรอบๆ จะถูกทำลายให้น้อยที่สุดอย่างไรก็ตามยังอาจเกิดผลข้างเคียงขึ้นได้ เช่น ผลที่เกิดต่อหลอดอาหาร (esophageal toxicities) โอกาสเกิดผลข้างเคียงระยะเฉียบพลัน 6-14% โดยมีรายงานการเกิด acute esophageal toxicities เกิดจากหลอดอาหารได้รับปริมาณรังสีเกิน 19 เกรย์ ในการฉายรังสี 5 ครั้ง^[14,15] แต่ส่วนมากไม่รุนแรงและหายได้เอง สำหรับผลข้างเคียงรุนแรงได้แก่ esophageal ulceration, hemorrhage

ผลข้างเคียงต่อผนังทรวงอก (chest wall toxicities) จากการฉายรังสีมีโอกาทำให้เกิดการปวด หรือกระดูกบริเวณทรวงอกหักได้ถึง 4-45%^[16,17] ส่วนใหญ่มักไม่รุนแรงและสามารถรักษาได้ ซึ่งในการฉายรังสีควรลด



ภาพที่ 8 ภาพ CBCT ของผู้ป่วยที่ฉายรังสีบริเวณปอด
ก. ภาพ CBCT ในแนว Axial ข. ภาพ CBCT ในแนว Sagittal ค. ภาพ CBCT ในแนว Coronal



ภาพที่ 9 IGRT Protocol ของการฉายรังสีมะเร็งบริเวณปอดด้วยเทคนิค SBRT

ปริมาณรังสีที่เหมาะสมเพื่อช่วยลดผลข้างเคียงที่จะเกิดขึ้นได้^[18]

ผลข้างเคียงต่อปอด (lung toxicities) ผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีบริเวณปอดและหลอดอาหารมักเกิดผลข้างเคียงปอดอักเสบจากการฉายรังสีได้บ่อยแต่ไม่รุนแรง พบได้ 0-29% สำหรับการเลือกใช้เทคนิค SBRT^[19]

6. ข้อควรระวังในการฉายรังสีด้วยเทคนิค SBRT (special consideration in SBRT technique)

1. ควรพิจารณาลักษณะกายภาพของผู้ป่วยในการจัดทำ ตั้งแต่ห้องจำลองการรักษา เช่น ระดับแขนที่ผู้ป่วยสามารถยกได้บริเวณที่มีอาการปวด เพื่อให้สามารถเลือกอุปกรณ์ยึดตรึงผู้ป่วยได้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย และเพื่อให้ผู้ป่วยสามารถนอนนิ่งในท่าเดิมได้ตลอดการรักษา เช่น การเลือกใช้ Vac-Lok ในผู้ป่วยที่มีอาการหลังค่อม เพื่อให้นอนในตำแหน่งได้เหมือนเดิมทุกวัน เป็นต้น

2. ควรบอกรายละเอียดของอุปกรณ์ยึดตรึงผู้ป่วยที่ใช้ ให้ละเอียดทั้งอุปกรณ์หลักและเสริม เช่น ระดับในการจับและลักษณะการวางแขน เพื่อที่จะได้มีท่าทางตำแหน่งการจับในระดับเดียวกันทุกวัน เป็นต้น

3. สำหรับการฉายรังสีด้วยเทคนิค SBRT พร้อมทั้งมีการควบคุมการหายใจ ต้องพิจารณาว่าผู้ป่วยสามารถกลืนหายใจได้สม่ำเสมอ โดยอาจต้องมีการฝึกซ้อมรวมถึงมีการอธิบายข้อดีและข้อเสีย ให้ผู้ป่วยเข้าใจเพื่อการปฏิบัติตามได้อย่างถูกต้อง

4. การเลือกวางตำแหน่งของการวางอุปกรณ์ตรวจจับการหายใจโดยใช้วิธี real-time position manage-

ment system ควรเลือกบริเวณที่มีการเคลื่อนไหวคล้อยตำแหน่งที่จะทำการฉายรังสี เช่น บริเวณกึ่งกลางระหว่างลิ้นปี่ ตำแหน่งกระดูก xyphoid กับสะดือ (navel) ของผู้ป่วย

5. การตรวจสอบตำแหน่งก่อนการฉายรังสีควรตรวจสอบทุกครั้งก่อนการฉายรังสีด้วยเทคนิค SBRTรวมทั้งการจัดท่าของผู้ป่วยและตำแหน่งของก้อนมะเร็งให้ตรงตามการวางแผนการรักษา

6. การฉายรังสีทุกเทคนิคควรมีการตรวจสอบการหมุนของหัวเครื่องฉาย (gantry) ทุกมุมหรือองศาในการฉายรังสี เพื่อหลีกเลี่ยงการชนกับเตียงหรือแขนผู้ป่วย โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีตำแหน่งการฉายรังสีอยู่ด้านซ้ายหรือขวา

7. ควรติดกล้องวงจรปิดในห้องฉายทุกครั้งที่ทำกาฉายรังสีผู้ป่วยทุกราย เพื่อระวังการพลัดตกจากเตียง หรือจากอุบัติเหตุอย่างอื่น

โดยสรุป การฉายรังสีบริเวณปอด ทั้งผู้ป่วยมะเร็งปอดและมะเร็งแพร่กระจายไปบริเวณปอดด้วยเทคนิครังสีร่วมพิกัด (SBRT) เป็นเทคนิคการฉายรังสีที่ได้ผลดีและมีผลข้างเคียงต่ำซึ่งถือเป็นการรักษาหลักในผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ แต่การเลือกผู้ป่วยเพื่อเข้ารับการรักษาด้วยการฉายรังสีเทคนิค SBRT ต้องพิจารณาสภาพร่างกายผู้ป่วย โดยผู้ป่วยต้องสามารถให้ความร่วมมือกับเจ้าหน้าที่ได้ดี นอกจากนั้นการจัดท่าของผู้ป่วยควรใช้ความละเอียดรอบคอบ เพราะเป็นเทคนิคที่ซับซ้อนที่มีการให้ปริมาณรังสีที่สูง และสิ่งที่สำคัญคือการตรวจสอบตำแหน่ง เพื่อเพิ่มความถูกต้องแม่นยำในการฉายรังสี จึงควรเพิ่มความระมัดระวังในทุกขั้นตอนรักษา

เอกสารอ้างอิง

1. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113: 37-49.
2. กานตันถนิมิต ด. การฉายรังสีร่วมพิภักในผู้ป่วย มะเร็งระยะแพร่กระจายไป *J Thai Assn of Radiat Oncol*. 2018; 24: 27-50.
3. Okunieff P, Petersen AL, Philip A, Milano MT, Katz AW, Boros L, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for lung metastases. *Acta oncologica*. 2006;45: 808-17.
4. Milano MT, Katz AW, Zhang H, Okunieff P. Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83:878-86.
5. Norihisa Y, Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, Sakamoto T, Sakamoto M, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:398-403.
6. De Ruysscher D, Wanders R, van Baardwijk A, Dingemans AM, Reymen B, Houben R, et al. Radical treatment of non-small-cell lung cancer patients with synchronous oligometastases: long-term results of a prospective phase II trial (Nct01282450). *J Thorac Oncol* 2012; 7:1547-55.
7. De Rose F, Cozzi L, Navarria P, Ascolese AM, Clerici E, Infante M, et al. Clinical Outcome of Stereotactic Ablative Body Radiotherapy for Lung Metastatic Lesions in Non-small Cell Lung Cancer Oligometastatic Patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2016; 28:13-20.
8. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362:2380-8.
9. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crino L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 2385-94.
10. เงินเถื่อน ว. การเปรียบเทียบความคลาดเคลื่อนจากการจัดทำผู้ป่วยฉายรังสีผู้ป่วยมะเร็งปอดโดยใช้อุปกรณ์ยึดตรึงสองชนิด. *J Thai Assoc Radiat Oncol*. 2018;24:29-37.
11. ทวีบุญ น, ดินทุกานนท์ ค, เดชะวงศ์สุวรรณ ส. การศึกษาเปรียบเทียบความคลาดเคลื่อนของตำแหน่ง isocenter ระหว่างแนวเหนือและใต้ต่อ nipple สำหรับการฉายรังสีมะเร็งบริเวณทรวงอก และช่องท้องโดยใช้ภาพ KV Orthogonal หรือ Cone-beam computed tomography (CBCT) ของโรงพยาบาลศิริราช. *J Thai Assoc Radiat Oncol*. 2018;24:25-34.
12. Erhunmwunsee L, Tong BC. Preoperative evaluation and indications for pulmonary metastasectomy. *Thorac Surg Clin*. 2016;26:7.

13. Benedict SH, Yenice KM, Followill D, Galvin JM, Hinson W, Kavanagh B, et al. Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101. *Med Phys*. 37. 2010.
14. Wu AJ, Williams E, Modh A, Foster A, Yorke E, Rimner A, et al. Dosimetric predictors of esophageal toxicity after stereotactic body radiotherapy for central lung tumors. *Radiother Oncol*. 2014;112:267–71.
15. Harder EM, Chen ZJ, Park HS, Mancini BR, Decker RH. Dose-volume predictors of esophagitis after thoracic stereotactic body radiation therapy. *Am J Clin Oncol*. 2017;40(5):477–82.
16. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *Jama*. 2010;303:1070–6.
17. Stephans KL, Djemil T, Tendulkar RD, Robinson CG, Reddy CA, Videtic GMM. Prediction of chest wall toxicity from lung stereotactic body radiotherapy (SBRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82:974–80.
18. Bongers EM, Haasbeek CJA, Lagerwaard FJ, Slotman BJ, Senan S. Incidence and risk factors for chest wall toxicity after risk-adapted stereotactic radiotherapy for early-stage lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2011;6:2052–7.
19. Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, Norihisa Y, Mizowaki T, Sakamoto T, et al. Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63:1427–31.

การสำรวจปริมาณแกมมาและนิวตรอนหลังผ่านประตูเครื่องฉายรังสี
TruBEAM พลังงาน 10 MV ชนิดใช้และไม่ใช้ตัวกรองลำรังสี
Door gamma and neutron survey for
TrueBEAM 10 MV with and without flattening filter free mode

พันทิวา อุ่นหิศิริ, ชูลี วรรณวิจิตร, มณัญชยา วิมลโนช, นิชกานต์ ชัดิขำนาน, ศักดา กิ่งแก้ว
สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ฝายรังสีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ผู้นิพนธ์ประสานงาน

พันทิวา อุ่นหิศิริ

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ฝายรังสีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

1873 ถนน พระราม 4 เขตปทุมวัน แขวงปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330

อีเมล: nim_1000d@hotmail.com

*Puntiwa Oonsiri, Chulee Vannavijit, Mananchaya Vimolnoch, Nichakan Chatchumnun, Sakda Kingkaew
Division of Radiation Oncology, Department of Radiology, King Chulalongkorn Memorial Hospital,
The Thai Red Cross Society*

Corresponding author

Puntiwa Oonsiri

*Division of Radiation Oncology, Department of Radiology, King Chulalongkorn Memorial Hospital, The
Thai Red Cross Society, Bangkok, 10330*

1873 Rama IV Road, Pratumwan, Bangkok, 10330

E-mail: nim_1000d@hotmail.com

Submitted: May 24, 2022

Revised: Aug 3, 2022

Accepted: Aug 25, 2022

บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล: โฟตอนพลังงานสูงมากกว่า 8 เมกะโวลต์ สามารถก่อให้เกิดนิวตรอนปนเปื้อน เนื่องจากอันตรกิริยาของรังสีพลังงานสูงกับส่วนประกอบต่าง ๆ ภายในหัวเครื่องฉายรังสี

วัตถุประสงค์: เพื่อสำรวจปริมาณแกมมาและนิวตรอนหลังผ่านประตูจากเครื่องฉายรังสี TrueBEAM พลังงาน 10 MV ชนิดใช้และไม่ใช้ตัวกรองลำรังสี (flattening filter free: FFF)

วัสดุและวิธีการ: ใช้เครื่องสำรวจปริมาณรังสียี่ห้อ Thermo Scientific รุ่น RadEYE GN+ สำรวจปริมาณแกมมาและนิวตรอนหลังผ่านประตูห้องฉายรังสี TrueBEAM ด้วยรังสีพลังงาน 10 MV ชนิดใช้และไม่ใช้ตัวกรองลำรังสี โดยทำการปรับพารามิเตอร์ต่าง ๆ ที่ส่งผลต่อปริมาณนิวตรอน ได้แก่ มุมแกนทรี ขนาดลำรังสี อัตราปริมาณรังสีสูงสุด จากนั้นได้ทำการสำรวจปริมาณนิวตรอนจากแผนการรักษาของผู้ป่วยด้วยเทคนิคการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม (Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT) และการฉายรังสีแบบปรับความเข้มรอบตัวผู้ป่วย (Volumetric Modulated Arc Therapy: VMAT) ทั้งการให้ปริมาณรังสีต่อครั้งแบบปกติ และแบบรังสีร่วมพิกัดบริเวณลำตัว (Stereotactic Body Radiation Therapy: SBRT)

ผลการศึกษา: มุมแกนทรีที่ให้อัตราปริมาณนิวตรอนสูงสุดคือ มุม 90° ซึ่งเป็นทิศทางที่มุมแกนทรีหันเข้าหาด้านประตูโดยตรง เมื่อเปรียบเทียบที่มุมแกนทรีองศาเดียวกันพบว่า พลังงาน 10 MV ให้อัตราปริมาณแกมมาและนิวตรอนสูงสุดมากกว่าพลังงาน 10 FFF เมื่อขนาดลำรังสีลดลง อัตราปริมาณนิวตรอนสูงสุดเพิ่มขึ้น เมื่ออัตราปริมาณรังสีต่อหน่วยเวลาเพิ่มขึ้น ส่งผลให้อัตราปริมาณแกมมาและนิวตรอนสูงสุดที่วัดได้มีค่าสูงขึ้นด้วยเทคนิค IMRT ให้ MU สูงกว่าเทคนิค VMAT ส่งผลให้อัตราปริมาณแกมมาและนิวตรอนสูงสุดจึงสูงกว่า ส่วนเทคนิค SBRT เป็นการรักษาดูด้วยปริมาณรังสีต่อครั้งสูง และมีการปรับอัตราปริมาณรังสีต่อหน่วยเวลาสูงด้วย จึงส่งผลให้อัตราปริมาณนิวตรอนสูงสุดสูงกว่าการรักษาด้วยปริมาณรังสีต่อครั้งแบบปกติ

ข้อสรุป: การสำรวจอัตราปริมาณแกมมาและนิวตรอนสูงสุดหลังผ่านประตูขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายอย่าง ได้แก่ มุมแกนทรี ขนาดลำรังสี การใช้ตัวกรองลำรังสี อัตราปริมาณรังสีต่อหน่วยเวลา จำนวนรวม MU เป็นต้น อย่างไรก็ตาม การใช้รังสี 10 FFF สำหรับเทคนิคการฉายรังสีแบบรังสีร่วมพิกัดไม่ส่งผลต่อปริมาณนิวตรอนสะสม

คำสำคัญ: การสำรวจปริมาณรังสี, ตัวกรองลำรังสี, ปริมาณนิวตรอน

Abstract

Background: The photoneutron production from the interaction of the high energy photon exceeds 8 MV and high atomic number materials within gantry are undesired.

Objective: To perform the gamma and neutron survey behind the TrueBEAM door for both 10 MV and 10 FFF.

Materials and Methods: The RadEYE GN+ from Thermo was used for neutron survey at the TrueBEAM treatment door for 10 MV and 10 FFF. The parameters that impact the peak neutron dose rate includes such as gantry angle, field size, and dose rate. The Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) and Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) treatment planning for

both conventional dose fractionation and the high dose per fraction like the Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) were investigated in the gamma and neutron survey.

Results: The peak neutron dose rate was at 90° gantry angle that faced directly through the door. The 10 MV showed higher gamma and neutron peak dose rate. The smaller field size, higher dose rate, and higher MU technique like IMRT increased the gamma and neutron peak dose rate. SBRT technique gave higher dose fractionation and dose rate, thus, it had to higher neutron peak dose rate than the conventional fractionation.

Conclusion: The gamma and neutron peak dose rate through the TrueBEAM door depends on gantry angle, field size, flattening filter usage, dose rate, total number of MU, etc, however, the accumulated neutron dose for SBRT technique with 10 FFF was not detected.

Keywords: Radiation survey, Flattening filter free, Neutron dose

J Thai Assoc Radiat Oncol 2022; 28(2): R1-R11

บทนำ

รังสีรักษาระยะไกล (External beam radiotherapy) เป็นวิธีการหนึ่งในการรักษาโรคมะเร็ง โดยการใช้รังสีพลังงานสูงที่ได้จากเครื่องเร่งอนุภาค (linear accelerators: LINACs) ในการทำลายเซลล์มะเร็งภายในร่างกายผู้ป่วย^[1] รังสีที่ได้จากเครื่องเร่งอนุภาคเกิดจากอันตรกิริยาของอิเล็กตรอนพลังงานสูงกับเป้า (target) ภายในหัวเครื่องเร่งอนุภาค อย่างไรก็ตาม โฟตอนพลังงานสูงมากกว่า 8 เมกะโวลต์^[2] สามารถก่อให้เกิดนิวตรอนปนเปื้อน เนื่องจากอันตรกิริยาของโฟตอนพลังงานสูงกับส่วนประกอบต่าง ๆ ภายในหัวเครื่องซึ่งทำจากวัสดุที่มีเลขอะตอมสูง ได้แก่ ระบบกำบังลำรังสีปฐมภูมิ (primary collimator) อุปกรณ์จำกัดลำรังสี (jaws) อุปกรณ์ปรับแต่งลำรังสีแบบซี่ (multileaf collimator หรือ MLC) ตัวกรองลำรังสี (flattening filter) เป็นต้น เนื่องจากนิวตรอนมีค่าผลของรังสีต่อชีววิทยาสูงซึ่งขึ้นกับพลังงานของนิวตรอนด้วยเช่นกัน ดังนั้น การเกิดนิวตรอนปนเปื้อนซึ่งไม่สามารถหลีกเลี่ยงได้นี้ อาจเพิ่มความเสี่ยงแก่ผู้ป่วยในการเกิดมะเร็งทุติยภูมิ (secondary cancer)

ในภายหลัง^[3] หรืออาจส่งผลต่อเจ้าหน้าที่ผู้ปฏิบัติงานเนื่องจากนิวตรอนเกิดจากการกระตุ้นของรังสีกับวัสดุภายในห้องฉายรังสีได้^[4]

เทคโนโลยีของเครื่องฉายรังสีที่สามารถให้ลำรังสีออกมาโดยไม่ผ่านตัวกรอง (flattening filter free: FFF) ได้เข้ามามีบทบาทในงานทางคลินิกมากขึ้น เนื่องจากสามารถให้อัตราปริมาณรังสีต่อหน่วยเวลา (dose rate) ได้สูงกว่าลำรังสีแบบผ่านตัวกรอง (flattened beam) จึงสามารถช่วยลดระยะเวลาของการฉายรังสีได้ ดังนั้น เครื่องเร่งอนุภาคจึงสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการฉายรังสีด้วยเทคนิครังสีศัลยกรรมร่วมพิกัด (Stereotactic Radiosurgery: SRS) รังสีร่วมพิกัด (Stereotactic Radiation Therapy: SRT) หรือรังสีร่วมพิกัดบริเวณลำตัว (Stereotactic Body Radiation Therapy: SBRT) ได้^[5] นอกจากนี้ลำรังสีชนิดไม่ผ่านตัวกรองสามารถลดปริมาณรังสีรั่วไหลจากหัวเครื่อง รวมถึงสามารถลดนิวตรอนปนเปื้อนได้ด้วย^[6] สำหรับเครื่องฉายรังสีรุ่น TrueBEAM พลังงาน 10 FFF สามารถให้อัตราปริมาณรังสีสูงสุด คือ 2400 MU/min เหมาะสำหรับการฉายรังสี

ด้วยเทคนิคซับซ้อน (advanced technique) ที่ให้ปริมาณรังสีต่อครั้งสูง อย่างไรก็ตามการใช้รังสีพลังงานสูงระดับ 10 MV ทั้งชนิดที่ผ่านและไม่ผ่านตัวกรอง ณ อัตราปริมาณรังสีต่อหน่วยเวลาสูงสุด อาจส่งผลต่อปริมาณนิวตรอนปนเปื้อนแตกต่างกัน

การออกแบบโครงสร้างประตูลำแสงเครื่องเร่งอนุภาคพลังงานสูงเพื่อลดการปนเปื้อนนิวตรอนนั้นจำเป็นต้องใช้วัสดุที่มีไฮโดรเจนเป็นส่วนประกอบ ได้แก่ polyethylene หรือ borated polyethylene (BPE) ในสัดส่วน 5% ของน้ำหนัก จากรายงานของ NCRP 151^[7] ได้ยกตัวอย่างโครงสร้างประตูลำแสงสำหรับกั้นนิวตรอนโดยให้ใช้แผ่นตะกั่วประกบกับ BPE เพื่อลดทอนพลังงานนิวตรอนและดูดกลืนโฟตอนจากอันตรกิริยาการจับนิวตรอน (neutron capture gamma rays)

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อการสำรวจปริมาณนิวตรอนหลังผ่านประตูจากเครื่องฉายรังสี TrueBEAM ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พลังงาน 10 MV และ 10 FFF ด้วยอัตราปริมาณรังสีสูงสุด โดยประตูห้องฉายรังสีนี้ไม่ได้มีการเสริมวัสดุดูดกลืนนิวตรอนแต่อย่างใด

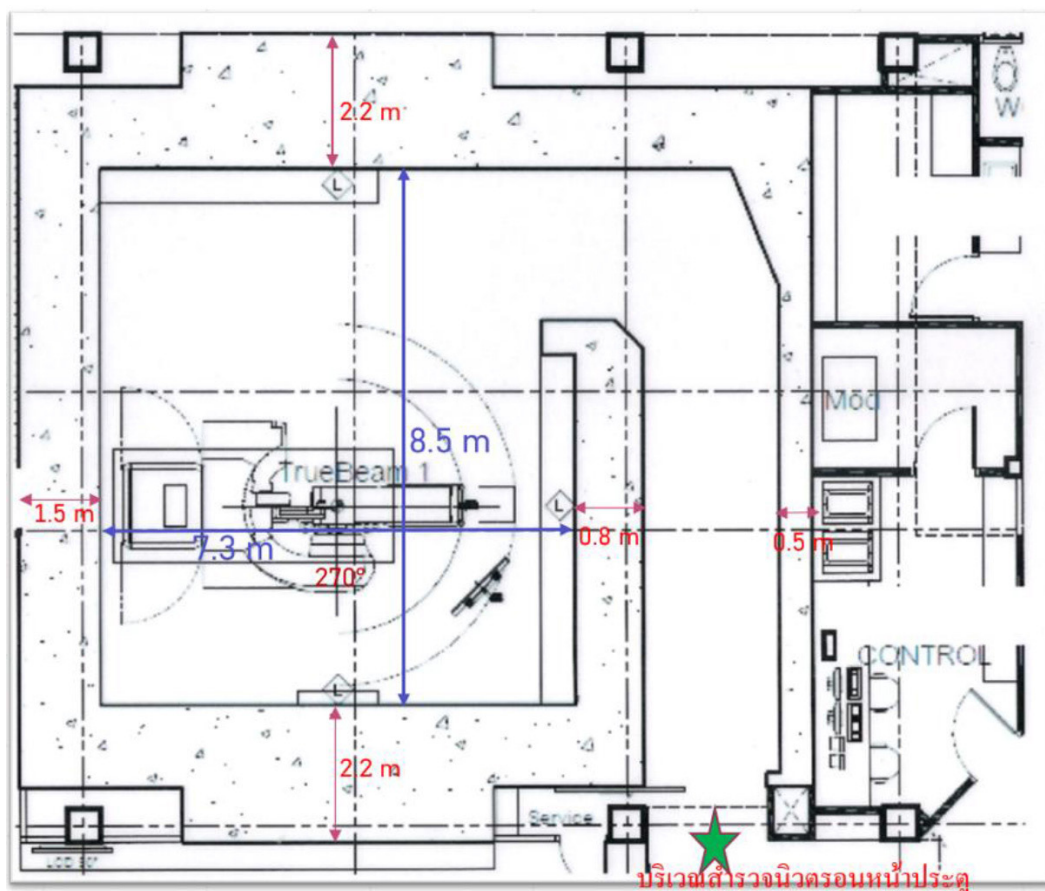
วัสดุและวิธีการ

การสำรวจปริมาณแกมมาและนิวตรอนหลังผ่านประตูจากเครื่องฉายรังสียี่ห้อ Varian รุ่น TrueBEAM (Varian Medical System, Inc., Palo Alto, CA) ซึ่งสอบเทียบปริมาณรังสี 1 MU ให้ปริมาณรังสีเท่ากับ 1 cGy ที่ขนาดลำรังสี 10×10 ตารางเซนติเมตร ณ ความลึกปริมาณรังสีสูงสุด (depth of maximum dose: dmax) และระยะทางจากต้นกำเนิดรังสีถึงพื้นผิวผิว (source to surface distance: SSD) 100 เซนติเมตร

เครื่องสำรวจปริมาณรังสียี่ห้อ Thermo Scientific รุ่น RadEYE GN+ (Thermo Fisher Scientific, Erlangen, Germany) สามารถวัดได้ทั้งปริมาณแกมมาและนิวตรอน และแสดงผลได้ทั้งแบบปริมาณรังสีสะสม อัตราปริมาณแกมมาและนิวตรอนเฉลี่ย และอัตราปริมาณแกมมาและนิวตรอนสูงสุด สามารถอ่านค่าแกมมาได้ตั้งแต่

0.01 $\mu\text{Sv/h}$ ถึง 250 $\mu\text{Sv/h}$ ซึ่งครอบคลุมช่วงของการศึกษารังสี เครื่องสำรวจปริมาณรังสีนี้ตอบสนองการวัดนิวตรอนพลังงานในช่วง 45 keV ถึง 1.3 MeV โดยที่พลังงานนิวตรอนสำหรับการศึกษานี้ประมาณ 1 MeV อ้างอิงจากการศึกษาของ Montgomery L และคณะ^[2] ตำแหน่งของการวัดจะอยู่ที่กึ่งกลางประตูห้องฉายรังสีและห่างจากประตูออกมา 30 เซนติเมตร สามารถแสดง**ภาพที่ 1** การสำรวจปริมาณนิวตรอนโดยทำการปรับพารามิเตอร์ต่าง ๆ ที่ส่งผลต่อปริมาณนิวตรอน ได้แก่ มุมแกนทรี ขนาดลำรังสี อัตราปริมาณรังสีสูงสุด จากนั้นได้ทำการสำรวจปริมาณนิวตรอนจากแผนการรักษาของผู้ป่วยด้วยเทคนิคการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม (Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT) และการฉายรังสีแบบปรับความเข้มรอบตัวผู้ป่วย (Volumetric Modulated Arc Therapy: VMAT) ตามลำดับ ทั้งการให้ปริมาณรังสีต่อครั้งแบบปกติ และแบบรังสีร่วมฟิสิกส์

การสำรวจนิวตรอนนั้นได้บันทึกข้อมูลเฉพาะช่วงเวลา beam on เท่านั้น โดยกำหนดให้ปริมาณรังสีเท่ากันคือ 200 cGy เพื่อจะสามารถวิเคราะห์ผลปริมาณนิวตรอนสะสมไปพร้อม ๆ กับอัตราปริมาณนิวตรอนสูงสุด (peak dose rate) ของพลังงาน 10 MV และ 10 FFF โดยเปิดลำรังสีขนาดใหญ่มากที่สุด คือ 40×40 ตารางเซนติเมตร หมุนคอลลิเมเตอร์ 45° กำหนดอัตราปริมาณรังสี 400 MU/min วางแผนทอมอบนเตียงฉายรังสีเพื่อให้เกิดรังสีกระเจิงตามคำแนะนำของ NCRP 151^[7] โดยปรับมุมแกนทรี คือ 90°, 0°, 270° และ 180° ตามลำดับ สำหรับการปรับขนาดลำรังสีจะเลือกทำที่มุมแกนทรีที่ให้ค่าปริมาณนิวตรอนสูงสุด โดยปรับขนาดลำรังสี 0.5×0.5, 10×10, 20×20 และ 40×40 ตารางเซนติเมตร โดยเปิด MLC ออกสุด (Retract MLC) แต่เฉพาะลำรังสีขนาด 0.5×0.5 ตารางเซนติเมตร ได้สำรวจปริมาณนิวตรอนทั้งแบบเปิด MLC ออกสุด และปิด MLC เข้ามาสุ่มร่วมด้วย



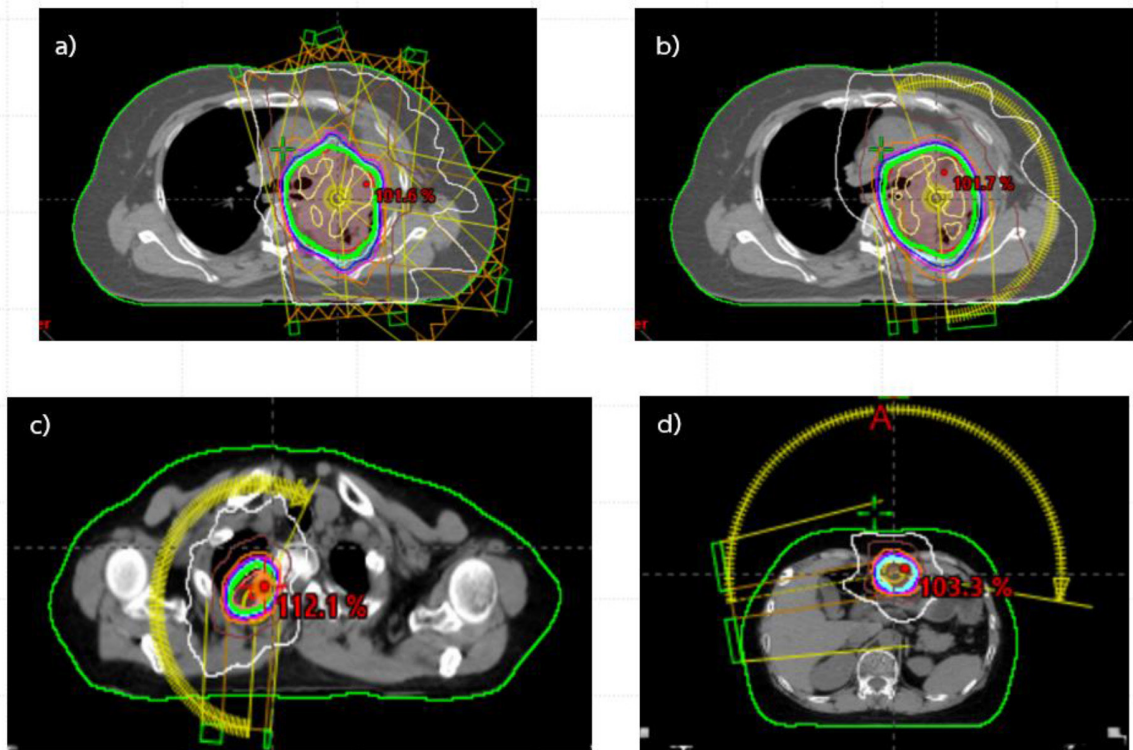
ภาพที่ 1 ตำแหน่งการสำรวจนิวตรอนบริเวณหน้าประตูห้อง TrueBEAM

การตรวจสอบปริมาณนิวตรอนเมื่อกำหนดอัตราปริมาณรังสีต่อหน่วยเวลาต่างกัน กำหนดให้ใช้พารามิเตอร์การสำรวจปริมาณนิวตรอนเช่นเดียวกับการตรวจสอบมัมแกนทรี คือ ปริมาณรังสี 200 cGy เปิดลำรังสีขนาดใหญ่สุดตามเงื่อนไขคำแนะนำการสำรวจปริมาณรังสีของ NCRP 151^[7] คือ 40×40 ตารางเซนติเมตร หมุนคอลลิเมเตอร์ 45° ให้อัตราปริมาณรังสี 400 และ 600 MU/min สำหรับพลังงาน 10 MV ส่วนพลังงาน 10 FFF กำหนดอัตราปริมาณรังสีที่ 400, 600, 800, 1200, และ 2400 MU/min

รายละเอียดแผนการรักษาของผู้ป่วยด้วยเทคนิค IMRT, VMAT และ SBRT ที่ใช้ในการสำรวจปริมาณนิวตรอนแสดงดัง ตารางที่ 1 แผนการรักษาที่ 1-4 เป็นผู้ป่วยรายเดียวกัน แต่วางแผนการรักษาด้วยเทคนิค IMRT และ VMAT สำหรับพลังงาน 10 MV และ 10 FFF ตามลำดับ ส่วนแผนการรักษาที่ 5-6 เป็นการวางแผนการรักษาด้วยเทคนิค SBRT ด้วยเทคนิค VMAT ที่ให้ปริมาณรังสีต่อครั้งสูง ที่อัตราปริมาณรังสีสูงสุดคือ 2400 MU/min ตัวอย่างแผนการรักษา แสดงดังภาพที่ 2 อัตราปริมาณนิวตรอนสูงสุด นำมาใช้ในการวิเคราะห์ผลเนื่องจากต้องการพิจารณาปริมาณนิวตรอนในกรณีที่แย่ที่สุด (worst case scenario)

ตารางที่ 1 รายละเอียดแผนการรักษาของผู้ป่วยที่นำมาสำรวจปริมาณนิวตรอนบริเวณหน้าประตู

Case	Energy_Technique	Total MU	Tumor dose (cGy)	Dose rate (MU/min)	FS (cm)	Gantry angle
1. Lung	10 MV_IMRT	1304	300	600	13×15	175°-340°
2. Lung	10 FFF_IMRT	2447	300	2400	13×15	175°-340°
3. Lung	10 MV_VMAT	681	300	600	13×15	175°-340°
4. Lung	10 FFF_VMAT	782	300	2400	13×15	175°-340°
5. Lung	10 FFF_SBRT	2260	1200	1500-2400	7.5×10	185°-30°
6. Lung	10 FFF_SBRT	2174	1000	1200-1500	7.0×6.0	260°-100°



ภาพที่ 2 ตัวอย่างแผนการรักษาที่นำมาใช้ในการสำรวจปริมาณนิวตรอนบริเวณหน้าประตู
a) Lung_IMRT, b) Lung_VMAT, c) Lung_SBRT, และ d) Liver_SBRT

ผลการศึกษา

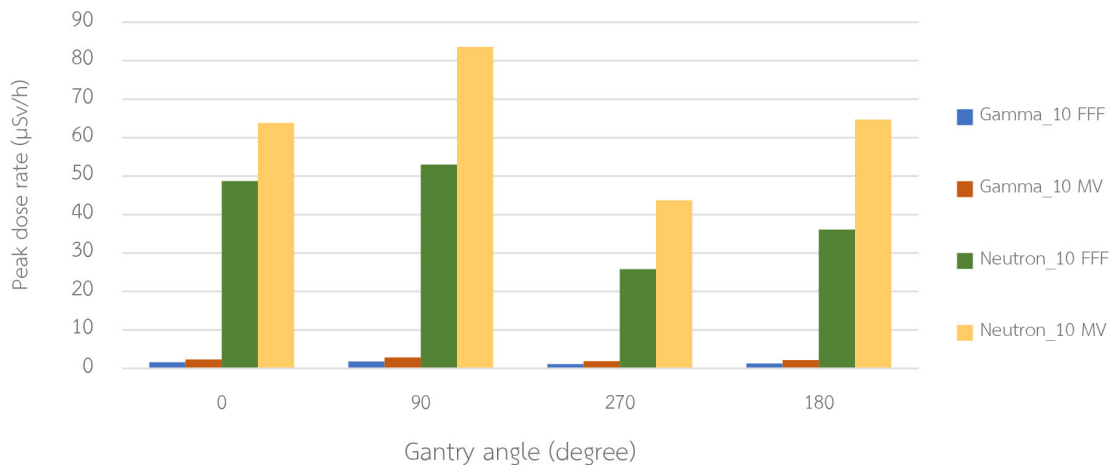
อัตราปริมาณแกมมาและนิวตรอนสูงสุดที่มุมแกนทรีต่าง ๆ แสดง**ดังภาพที่ 3** โดยพบว่ามุมแกนทรีที่ให้อัตราปริมาณแกมมาและนิวตรอนสูงสุดคือ มุม 90° ซึ่งเป็นทิศทางที่มุมแกนทรีหันเข้าหาด้านประตูโดยตรง และอัตราปริมาณนิวตรอนสูงสุดมีค่าสูงกว่าแกมมาอย่างมาก อย่างไรก็ตามปริมาณนิวตรอนสะสมมีค่าเท่ากับ 0.0 ไมโครซีเวิร์ต เมื่อเปรียบเทียบกับมุมแกนทรีองศาเดียวกันพบว่า พลังงาน 10 MV ให้อัตราปริมาณแกมมาและนิวตรอนสูงสุดมากกว่าของพลังงาน 10 FFF

อัตราปริมาณแกมมาและนิวตรอนสูงสุดสำหรับลำรังสีขนาดแตกต่างกัน แสดง**ดังภาพที่ 4** พบว่าเมื่อขนาดลำรังสีเพิ่มขึ้น อัตราปริมาณนิวตรอนสูงสุดลดลง เนื่องจากขนาดลำรังสีที่เล็กลง ทำให้โอกาสในการเกิดนิวตรอนจากอันตรกิริยาของรังสีกับ collimator ซึ่งทำจากวัสดุที่มีเลขอะตอมสูงภายในหัวเครื่องมากขึ้น^[8] เมื่อเปรียบเทียบอัตรา

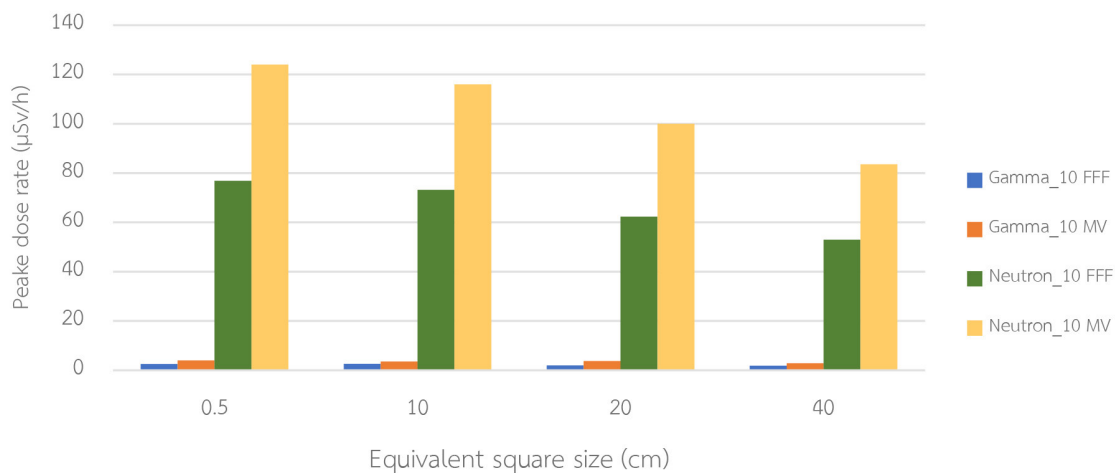
ปริมาณนิวตรอนสูงสุด ณ พลังงาน 10 MV สำหรับลำรังสีขนาดเล็กที่สุด คือ 0.5×0.5 ตารางเซนติเมตร แบบเปิด MLC ออกสุด และปิด MLC ทั้งหมด พบว่ามีค่าเท่ากับ 116 ไมโครซีเวิร์ตต่อชั่วโมง และ 112 ไมโครซีเวิร์ตต่อชั่วโมง ตามลำดับ อย่างไรก็ตามปริมาณนิวตรอนสะสมยังคงวัดไม่ขึ้น คือเท่ากับ 0.0 ไมโครซีเวิร์ต

อัตราปริมาณแกมมาและนิวตรอนสูงสุดเมื่อให้อัตราปริมาณรังสีต่อหน่วยเวลาต่างกันแสดง**ดัง ตารางที่ 2** พบว่าเมื่ออัตราปริมาณรังสีต่อหน่วยเวลาเพิ่มมากขึ้น ส่งผลให้อัตราปริมาณแกมมาและนิวตรอนสูงสุดที่วัดได้มีค่าสูงขึ้นด้วย อย่างไรก็ตามไม่ส่งผลต่อปริมาณแกมมาและนิวตรอนสะสม ซึ่งไม่สามารถนับวัดได้ คือเท่ากับ 0.0 ไมโครซีเวิร์ต

อัตราปริมาณแกมมาและนิวตรอนสูงสุดจากแผนการรักษาผู้ป่วยด้วยเทคนิค IMRT, VMAT, และ SBRT (VMAT) สำหรับพลังงาน 10 MV และ 10 FFF แสดง



ภาพที่ 3 อัตราปริมาณแกมมาและนิวตรอนสูงสุดที่มุมแกนทรีต่าง ๆ



ภาพที่ 4 อัตราปริมาณแกมมาและนิวตรอนสูงสุดสำหรับลำรังสีขนาดแตกต่างกัน

ตารางที่ 2 อัตราปริมาณแกมมาและนิวตรอนสูงสุดที่อัตราปริมาณรังสีต่อหน่วยเวลาต่างกัน

Energy	Dose rate (MU/min)	Peak dose (μSv/h)	
		Gamma	Neutron
10_FFF	400	1.8	53.0
	800	3.5	101.0
	1200	4.9	151.0
	2400	9.9	330.0
10 MV	400	2.9	83.6
	600	4.2	121.0

ดังในตารางที่ 3 เมื่อพิจารณาแผนการรักษาที่ 1-4 ซึ่งเป็นผู้ป่วยรายเดียวกัน พบว่าเทคนิค IMRT ให้ MU สูงกว่าเทคนิค VMAT ส่งผลให้อัตราปริมาณแกมมาและนิวตรอนสูงสุดจึงสูงกว่า โดยพลังงาน 10 FFF สามารถปรับอัตราปริมาณรังสีสูงสุดได้ถึง 2400 MU/min ดังนั้นอัตราปริมาณแกมมาและนิวตรอนสูงสุดจึงเพิ่มขึ้น สอดคล้อง

กับผลการศึกษาในหัวข้อการปรับพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับอัตราปริมาณรังสี คือ อัตราปริมาณรังสีเพิ่มขึ้น ส่งผลให้อัตราปริมาณแกมมาและนิวตรอนสูงสุดเพิ่มขึ้นด้วย อย่างไรก็ตาม แผนการรักษาที่ 2 ด้วยพลังงาน 10 FFF_IMRT ซึ่งให้ MU สูงสุด ส่งผลให้อัตราปริมาณนิวตรอนสูงสุดสูงกว่าแผนการรักษาอื่น คือเท่ากับ 458

μSv/h ในขณะที่ปริมาณนิวตรอนสะสมยังคงวัดไม่ขึ้น เช่นเดียวกับปริมาณแกมมาสะสมซึ่งมีค่าสูงสุดอยู่ในระดับของค่าปริมาณรังสีพื้นหลัง คือ 0.1 μSv/Gy เท่านั้น โดยสาเหตุที่แผนการรักษาที่ 2 นี้ให้ MU สูงสุดเนื่องจากการใช้ 10 FFF คือ คุณลักษณะของลำรังสีที่ได้จะไม่มีความสม่ำเสมอ โดยความเข้มของปริมาณรังสีจะสูงบริเวณแนวกึ่งกลางของลำรังสี และลดลงบริเวณด้านข้างในลักษณะระฆังคว่ำ ดังนั้นการวางแผนการรักษาโรคที่มีขนาดใหญ่ ร่วมกับ 10 FFF ทำให้เพิ่มความซับซ้อนในการปรับความเข้มของลำรังสีเพื่อให้ปริมาณรังสีครอบคลุมรอยโรคมากขึ้น ส่งผลต่อปริมาณ MU ที่สูงขึ้นด้วย^[2]

เทคนิค SBRT ของแผนการรักษาที่ 5-6 เนื่องจากการรักษาด้วยปริมาณรังสีต่อครั้งสูงดังแสดงแล้วใน **ตารางที่ 1** และมีการปรับอัตราปริมาณรังสีต่อหน่วยเวลาสูงด้วย จึงส่งผลให้อัตราปริมาณนิวตรอนสูงสุด มีค่าเท่ากับ 346 μSv/h และ 292 μSv/h สำหรับแผนการรักษาที่ 5 และ 6 ตามลำดับ แต่ปริมาณนิวตรอนสะสมคือ 0.0 μSv/Gy นอกจากนี้ ขนาดของลำรังสีก็เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ส่งผลต่ออัตราปริมาณนิวตรอนสูงสุดที่วัดได้ด้วย ซึ่งแผนการรักษาด้วยเทคนิค SBRT ลำรังสีมีขนาดเล็กกว่าแผนการรักษาด้วยเทคนิค IMRT และ VMAT แบบปกติ

ตารางที่ 3 อัตราปริมาณแกมมาและนิวตรอนสูงสุดจากแผนการรักษาผู้ป่วย

Case No.	Energy_Technique	Total MU	Dose rate (MU/min)	Accumulate dose (μSv/Gy)		Peak dose rate (μSv/h)	
				Gamma	Neutron	Gamma	Neutron
1. Lung	10 MV_IMRT	1304	600	0.0	0.0	5.4	165
2. Lung	10 FFF_IMRT	2447	2400	0.1	0.0	12.8	458
3. Lung	10 MV_VMAT	681	600	0.0	0.0	5.5	175
4. Lung	10 FFF_VMAT	782	2400	0.0	0.0	8.4	326
5. Lung	10 FFF_SBRT	2260	1500-2400	0.0	0.0	10.6	346
6. Lung	10 FFF_SBRT	2174	1200-1500	0.0	0.0	8.8	292

บทวิจารณ์

ลำรังสีพลังงาน 10 FFF ให้อัตราปริมาณนิวตรอนสูงสุดต่ำกว่า 10 MV เนื่องจากรังสีที่ออกมาไม่ต้องผ่านตัวกรอง ซึ่งลดการเกิดนิวตรอนจากอันตรกิริยาของรังสีกับวัสดุที่มีเลขอะตอมสูงจากตัวกรองลำรังสี^[8] อีกทั้งคุณสมบัติของพลังงาน 10 FFF สำหรับเครื่องฉายรังสี

TrueBEAM ให้คุณภาพของลำรังสี (beam quality) ต่ำกว่าของ 10 MV คือ TPR_{20,10} เท่ากับ 0.71 และ 0.74 สำหรับ 10 FFF และ 10 MV ตามลำดับ ซึ่งไม่เหมือนเครื่องฉายรังสีจากผู้ผลิตรายอื่น เช่น เครื่องฉายรังสียี่ห้อ Elekta ซึ่งการผลิต 10 FFF จะมีการเร่งพลังงานอิเล็กตรอนเพิ่มมากขึ้นเพื่อชดเชยความเข้มของลำรังสีซึ่ง

ทำให้คุณภาพของลำรังสีชนิดที่ผ่านตัวกรองและไม่ผ่านตัวกรองมีคุณสมบัติเหมือนกัน^[9]

อัตราปริมาณนิวตรอนขึ้นกับขนาดของลำรังสีทั้งพลังงาน 10 MV และ 10 FFF โดยขนาดลำรังสีขนาดเล็กให้อัตราปริมาณนิวตรอนสูงกว่าลำรังสีขนาดใหญ่ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Montgomery และคณะ^[2] ซึ่งได้ทำการศึกษาลำรังสีจากเครื่องฉายรังสี รุน และพลังงานรังสีเดียวกันกับการศึกษานี้ โดย Montgomery ได้อธิบายว่าขนาดของลำรังสีส่งผลต่อการเกิดนิวตรอนมากกว่าผลของนิวตรอนที่เกิดจากตัวกรองลำรังสี เนื่องจากตัวกรองของลำรังสีทำจากทองแดง ส่วนอุปกรณ์บังคับลำรังสี (jaws) ทำจากทังสเตน ซึ่งมีเลขอะตอมสูงกว่าทองแดง ดังนั้นจึงมีการเกิดอันตรกิริยาของรังสีที่ให้นิวตรอนออกมามากกว่า (photonuclear cross-section) นอกจากนี้สำหรับการศึกษานี้ พบว่า ลำรังสีพลังงาน 10 FFF นั้นให้อัตราปริมาณนิวตรอนน้อยกว่าลำรังสีพลังงาน 10 MV หากพิจารณาขนาดเท่ากัน เนื่องจากลำรังสีออกมาโดยไม่ผ่านตัวกรองเป็นการลดอัตราการเกิดนิวตรอนจากอันตรกิริยาระหว่างโฟตอนกับนิวคลีอัสของตัวกรองลำรังสีซึ่งทำจากวัสดุที่มีค่าเลขอะตอมสูง อีกทั้งไม่มีการสูญเสียโฟตอนในตัวกรองลำรังสี ส่งผลต่อระยะเวลาในการฉายรังสีลดลง นำมาซึ่งการลดลงของนิวตรอนตามไปด้วย^[3]

อัตราปริมาณแกมมาและนิวตรอนสูงสุดแปรผันโดยตรงกับอัตราปริมาณรังสีต่อหน่วยเวลา เมื่อพิจารณาที่ปริมาณรังสีเท่ากัน คือ 200 cGy พบว่าปริมาณนิวตรอนสะสมไม่สามารถนับวัดได้ คือเท่ากับ 0.0 ไมโครซีเวิร์ต อย่างไรก็ตามในแผนการรักษาที่ให้ปริมาณรังสีต่อครั้งสูง เช่น เทคนิคครึ่งร่วมพิกัต ก็ไม่ส่งผลให้ปริมาณนิวตรอนสะสมเพิ่มขึ้นเช่นกัน

การศึกษานี้ได้ทำการวัดปริมาณนิวตรอนเพียงจุดเดียวและครั้งเดียวบริเวณหน้าประตู จากการสำรวจปริมาณนิวตรอนภายหลังผ่านประตูห้อง TrueBEAM ที่พลังงานสูงสุด 10 MV และ 10 FFF โดยประตูนี้ไม่ได้มีการเสริมวัสดุดูดกลืนนิวตรอน เช่น borate เป็นโครงสร้างภายในประตู แต่โครงสร้างประตูประกอบด้วยเพียงแผ่นไม้อัดหนา 35 มิลลิเมตร ประกบแผ่นตะกั่วหนา 10 มิลลิเมตร จากผลการศึกษาพบว่าอัตราปริมาณรังสีต่อหน่วยเวลาสูงไม่ส่งผลต่อปริมาณนิวตรอนสะสม อย่างไรก็ตามภายหลังจากฉายรังสีจบ อัตราปริมาณนิวตรอนจะลดลงอย่างรวดเร็ว การศึกษานี้ไม่ได้ครอบคลุมเกี่ยวกับระยะเวลาการสลายตัวของนิวตรอนที่เกิดขึ้น อย่างไรก็ตาม Awikunprasert และคณะ^[10] แสดงถึงระยะเวลาก่อนเดินเข้าห้องฉายรังสีขึ้นอยู่กับพลังงาน เทคนิคของการฉายรังสี ส่วนประกอบของอุปกรณ์ภายในหัวเครื่องฉายรังสี เป็นต้น^[10]

ข้อสรุป

การสำรวจอัตราปริมาณนิวตรอนสูงสุดหลังผ่านประตูขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายอย่าง ได้แก่ มุมแกนทรี ขนาดลำรังสี การใช้ตัวกรองลำรังสี อัตราปริมาณรังสีต่อหน่วยเวลา จำนวน MU และขนาดห้องฉายรังสี เป็นต้น อย่างไรก็ตามการใช้รังสีด้วยอัตราปริมาณรังสีสูงชนิดไม่ผ่านตัวกรองสำหรับเทคนิคการฉายรังสีแบบรังสีร่วมพิกัตไม่ส่งผลต่อปริมาณนิวตรอนสะสม ดังนั้นประตูห้องฉายรังสีที่ไม่ได้เสริม borate ยังสามารถกั้นนิวตรอนได้เพียงพอสำหรับเครื่องฉายรังสี TrueBEAM พลังงาน 10 FFF ณ สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

เอกสารอ้างอิง

1. Banaee N, Goodarzi K, Nedaie HA. Neutron contamination in radiotherapy processes: a review study. *J Radiat Res.* 2021;62:947-54.
2. Montgomery L, Evans M, Liang L, Maglieri R, Kildea J. The effect of the flattening filter on photoneutron production at 10 MV in the Varian TrueBeam linear accelerator. *Med Phys.* 2018;45:4711-9.
3. Kry SF, Salehpour M, Followill DS, Stovall M, Kuban DA, White RA, et al. The calculated risk of fatal secondary malignancies from intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62:1195-203.
4. Polaczek-Grelak K, Karaczyn B, Konefal A. Nuclear reactions in linear medical accelerators and their exposure consequences. *Appl Radiat Isot.* 2012;70:2332-9.
5. พันทิวา อุณหศิริ. การประกันคุณภาพเครื่องฉายรังสี รุ่น TrueBEAM ด้วย วิธี Machine Performance Check (MPC). *J Thai Assoc Radiat Oncol.* 2018;24:45-52.
6. Georg D, Knöös T, McClean B. Current status and future perspective of flattening filter free photon beams. *Med Phys.* 2011;38:1280-93.
7. d'Errico F. Structural shielding design and evaluation for megavoltage x-and gamma-ray radiotherapy facilities: NCRP Report No. 151. USA; 2005.
8. Kry SF, Titt U, Pönisch F, Vassiliev ON, Salehpour M, Gillin M, et al. Reduced neutron production through use of a flattening-filter-free accelerator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:1260-4.
9. Kuess P, Georg D, Palmans H, Lechner W. On the impact of the incident electron beam energy on the primary dose component of flattening filter free photon beams. *Med Phys.* 2016;43:4507-13.
10. Awikunprasert P, Tantivatana T, Pungkun V, Dachviriyakij T, Rangseevijitprapa R. Survey of photoneutron emitted from 6MV, 10MV, and 15MV medical LINAC using nuclear track detection. *J Assoc Med Sci.* 2021;55:45-51.

Blood component irradiation using linear accelerator, dosimetry and technique.

การศึกษาทางรังสีคณิตและเทคนิคการฉายรังสีส่วนประกอบของเลือด
โดยใช้เครื่องเร่งอนุภาค

*Tawan Chaipuwant, Sirirarrayapa Chachvarat, Sirintha Khajitrong, Kornkanok Chawengsaksoyak,
Kasama Homkhaow, Chaliya Aiamsut, Donrudee Sopanmat, Pakwipa Watcharasiranon,
Sakunkarn Inkaew, Nuttaporn Nganwisuttipun, Pattira kaewprasert, Kanokrat wantong,
Acharawadee ausua*

Corresponding author

Tawan Chaipuwant

*Radiation Therapy Unit, Radiology department Maharaj Nakhon Si Thammarat Regional Hospital,
198 Ratchadamnoen, Nai Mueang, Nakhon Si thammarat 80000*

Email: Tawanch.md@gmail.com

ตะวัน ชัยภูวนารถ, สิริอารยะภา ชัชวรัตน์, สิรินทรา คล้ายใจตรง, กรกนก เขวงศักดิ์โสภาคย์, กษมา หอมขาว,
ชลียา เอี่ยมสุทธิ, ดลฤดี โสพรรณเมศ, ภาควิชา วัชรศิริรานนท์, สุกฤดาญจน์ อินทร์แก้ว, ณัฐพร งานวิสุทธิพันธ์,
ภทิตรา แก้วประเสริฐ, กนกรัตน์ วรรณทอง, อัจฉราวดี อัยสัว

ผู้พิมพ์ประสานงาน

ตะวัน ชัยภูวนารถ

หน่วยรังสีรักษา, แผนกรังสีวิทยา โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช

198 ถนนราชดำเนิน, ตำบลในเมือง, อำเภอเมืองนครศรีธรรมราช จังหวัดนครศรีธรรมราช 80000

อีเมล: Tawanch.md@gmail.com

Submitted: Mar 28, 2022

Revised: July 30, 2022

Accepted: Aug 5, 2022

ABSTRACT

Background: Irradiation is the only proven method of preventing Transfusion-associated graft versus host disease (TA-GVHD) by inactivating T-cell. Using LINAC as a primary machine instead of investing in dedicated radioisotopes or x-ray blood irradiators could be a safe, efficient, and effective use of existing health care resources in LINAC available center.

Objective: To establish a practical method for blood component irradiation using linear accelerator to substitute Cesium-137 or X-ray blood irradiators.

Materials and Methods: Two types of PMMA containers are designed to facilitate the blood component irradiation using the Varian Clinac IX™ linear accelerator. CT simulations of both boxes contain 4 to 16 blood bags for volumetric calculation. The Varian Eclipse™ treatment planning system, version 16, is used for beam angle design and dosimetric planning. Box A uses three fields at angle 0 with a prescribed dose of 20 Gy (to acquire a 25 Gy relative dose). Box B uses two opposing fields with a prescribed dose of 25 Gy at the beam center. The dose statistic was measured and analyzed.

Results: For both types of PMMA containers (Box A and Box B), the percent difference in point dose measurement is less than 5%. The procedure time for Box A and B is 12 and 10 minutes, respectively. Beam-on time is 5.37 and 6.27 minutes, respectively. Methods A1 and A2 of Box A, and methods B3 and B5 of Box B, can achieve a desirable 25Gy volume. Air-gap and inadequate dose build-up could be the factors that affect dose distribution. Adding silicone beads to Box B can improve the dose statistics. Box B method 4 without bolus tissue compensator gets the lowest average dose.

Conclusion: A blood component irradiation using a linear accelerator is implementable in a LINAC available center with a short procedure time compared to a dedicated Cesium-137 or X-ray blood irradiator and can archive doses of up to 25 Gy in 100% volume according to EDQM's recommendation.

Keywords: Blood component, TA-GVHD, Linear accelerator in Radiotherapy, Treatment planning system

บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล: การฉายรังสีเป็นวิธีเดียวที่ได้รับการพิสูจน์ว่าสามารถยับยั้งภาวะแทรกซ้อนจากการให้ส่วนประกอบของเลือดระหว่างเซลล์ผู้ให้และผู้รับ (TA-GVHD) โดยการทำลาย T-cell ซึ่งการใช้เครื่องเร่งอนุภาคพลังงานสูงแทนเครื่องไอโซโทปรังสีเฉพาะหรือเครื่องฉายรังสีเอกซในเลือดเป็นการใช้ทรัพยากรที่มีอยู่ที่สามารถทำงานได้อย่างปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ

วัตถุประสงค์: เพื่อสร้างวิธีการปฏิบัติสำหรับการฉายรังสีที่ส่วนประกอบของเลือดโดยใช้เครื่องเร่งอนุภาคพลังงานสูง เพื่อทดแทนการใช้ซีเซียม-137 หรือเครื่องเอกซเรย์สำหรับฉายเลือดโดยเฉพาะ

วัสดุและวิธีการ: ออกแบบกล่องบรรจุโดยใช้อะคริลิก จำนวน 2 แบบคือกำหนดเป็นกล่อง A และ B สำหรับการฉายรังสีส่วนประกอบเลือดโดยใช้เครื่องเร่งอนุภาคพลังงานสูงรุ่น Varian Clinac IX™ สำหรับการทดลองนี้ กำหนดจำนวนถุงเลือด 4 ถึง 16 ถุง โดยจำลองการฉายรังสีส่วนประกอบเลือดด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ทั้ง 2 กล่อง จากนั้นคำนวณปริมาณรังสีด้วยเครื่องคอมพิวเตอร์วางแผนการรักษา Varian Eclipse™ treatment planning system เวอร์ชัน 16 สำหรับกล่อง A วางแผนการฉายรังสีโดยการเปิดขอบเขตการฉายรังสี 3 ลำรังสี ที่มุม 0 องศา ด้วยปริมาณรังสีที่กำหนด 20 เกรย์ (เพื่อให้ได้ขนาดสัมพัทธ์ 25 เกรย์) และกล่อง B วางแผนการฉายรังสีโดยการเปิดขอบเขตลำรังสี 2 ลำรังสีแบบตรงข้ามกันคือมุม 0 และ 180 องศา ด้วยปริมาณรังสีที่กำหนด 25 เกรย์ จากนั้นทำการวัดและวิเคราะห์ผลของปริมาณรังสีที่ได้จากระบบเครื่องคอมพิวเตอร์วางแผนการรักษาและการฉายรังสี

ผลการทดลอง: สำหรับผลการฉายรังสีส่วนประกอบเลือดของทั้ง 2 กล่อง พบว่าค่าเปอร์เซ็นต์ต่างของปริมาณรังสีแบบจุดน้อยกว่าร้อยละ 5 โดยเวลาของขั้นตอนการฉายรังสีตั้งแต่การติดตั้งจนถึงการฉายรังสีสำหรับกล่อง A และ B คือ 12 และ 10 นาทีตามลำดับ และเวลาเฉพาะการฉายรังสีสำหรับกล่อง A และ B คือ 5.37 และ 6.27 นาทีตามลำดับ สำหรับวิธีการของ A1 และ A2 ของกล่อง A และวิธี B3 และ B5 ของกล่อง B แสดงถึงปริมาณที่ได้ ปริมาณรังสี 25 เกรย์ตามที่กำหนด กรณีที่มีช่องว่างของอากาศอาจเป็นปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อกระจายปริมาณรังสี จึงมีการทดลองเพิ่มโดยการใส่ลูกปัดซิลิโคนลงในกล่อง B เพื่อลดช่องว่างอากาศในได้มากที่สุด พบว่าค่าปริมาณรังสีเฉลี่ยที่ได้จากการคำนวณรังสีเป็นไปตามปริมาณรังสีที่กำหนด และผลของกล่อง B วิธีที่ 4 ที่ไม่มีตัวขัดเซปเนอเยื่อ ได้รับปริมาณรังสีเฉลี่ยต่ำสุด

ข้อสรุป: การฉายรังสีส่วนประกอบของเลือดโดยใช้เครื่องเร่งอนุภาคพลังงานสูงสามารถทำได้ในศูนย์ที่มีเครื่องดังกล่าว ซึ่งเวลาที่ใช้ในการดำเนินการที่สั้นเมื่อเทียบกับการใช้ซีเซียม-137 หรือเครื่องเอกซเรย์สำหรับฉายรังสีเลือดโดยเฉพาะ และปริมาตรร้อยละ 100 ของเลือดต่อถุงได้รับปริมาณรังสีที่กำหนด 25 เกรย์ ตามคำแนะนำของ EDQM

คำสำคัญ: ส่วนประกอบเลือด, ภาวะแทรกซ้อนจากการให้ส่วนประกอบของเลือดระหว่างเซลล์ผู้ให้และผู้รับ, เครื่องเร่งอนุภาคพลังงานสูง, ระบบคอมพิวเตอร์วางแผนการรักษา

J Thai Assoc Radiat Oncol 2022; 28(2): R12-R32

1. INTRODUCTION

Transfusion-associated graft-versus-host disease (TA-GVHD) is a fatal complication of blood transfusion as a consequence of allogeneic T-lymphocytes from immunocompetent

donor or graft are transfused to recipient or host which usually immunocompromised, immunocompetent with congenital or acquired cellular immune deficiency, therefore cannot destroy foreign lymphocytes by the recipient's immune

system. The transfused graft T-lymphocytes can cause human leukocyte antigen (HLA) incompatibility or recognize the recipient's cells as foreign antigen then begin rejecting, release cytokine such as interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor (TNF) activating recipient's inflammatory cells, then perform proliferation, attack the recipient's tissue and bone marrow.

Immunocompetent host or blood transfusion from relatives also at risk^[1]. The incidence rate is about 0.1-1% of transfusion^[2]. However, it is difficult to report the true incidence. The related studies are retrospective in susceptible subgroup. Unspecific symptoms include fever within 1-2 weeks post-transfusion (range 2 days to 6 weeks)^[3], an erythematous maculopapular eruption from trunk to extremities, nausea-vomiting and diarrhea followed by organ failure. Profound pancytopenia may lead to opportunistic infection and fatal septicemia, which is a cause of death usually within 21 days^[4]. As the clinical presentations are non-specific, diagnosis often delayed, TA-GVHD has a grave prognosis with a nearly 100% mortality rate. Even with a prompt therapeutic approach^[5].

Because of unsuccessful treatment, preventing is the most crucial practice. First, screening for association risk (**Table 1**). Second, deplete and inhibit proliferation of donor T-lymphocyte (**Table 2**). A packed red blood cell (PRBC) contains approximately 109 leukocytes. Currently, third and fourth generation leukocyte filtration method using apheresis machine can reduce 3-4 log₁₀ (99.9-99.99%) with adhesion mechanism or mechanical sieving^[6,7]. After

leukocyte depletion by filtration method, should leaving the final leukocyte count <5 million (<5 × 10⁶; the AABB-requirement) and generally <1 million (<1 × 10⁶; the Council of Europe-requirement). The greater number of viable T-lymphocyte are transfused the greater risk for TA-GVHD, as few as 1×10⁴ cells/kg of body weight show greater risk in immunosuppressed host^[8]. Therefore, leukocyte depletion filter alone is not a solid prevention for TA-GVHD^[9].

Blood component Irradiation to inactivate lymphocytes is the only proven method of preventing TA-GVHD. The recommended dose in the US FDA (2000) must be at least 15 Gy minimum, 25 Gy targeted to the midplane, and 50 Gy maximum to any portion of the blood components in a fully loaded canister. The European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM) (20th Edition, 2020)^[15] Council of Europe requires a higher dose, with no part of the component receiving <25 Gy, and a maximum dose to any part of the component of 50 Gy.

The effect of T-cell inactivation increases exponentially with increasing gamma irradiation dose (**Figure 1**). T-cell growth frequency is about 1/8 mononuclear cells (MNCs) in unirradiated blood and then declines to 1/770,000 MNCs at 2000 cGy (>4.7 log₁₀ reduction). No T-cell growth was detected after irradiation doses of 2,500 - 3,000 cGy (greater than 5 log₁₀ reductions). Residual T-cell proliferation was determined using a clonal T-cell proliferation assay.

Table 1 Indications for provision of irradiated blood components^[10-12]

Revised 2011 Dutch guideline (2020) ^[10]	Recommendations for use of irradiated blood components in Britain and Canada (2018) ^[11,12]
Indications based on Blood components 1. Transfusion between 1st - 3rd degree relatives of cell-containing blood components. 2. HLA-compatible platelet concentrates 3. Granulocyte transfusions	Indications based on Blood components 1. All transfusions from 1st – 2nd degree relatives 2. All HLA-selected platelets 3. All granulocyte components For at-risk patients, all red cell, platelet and granulocyte concentrates should be irradiated, even if the patient is immunocompetent.
Indications based on patient clinical status 1. Children with congenital combined immuno-deficiency (SCID) 2. Intra-uterine transfusions (IUT) until 6 months after the due date. 3. Acquired immuno-deficiency as is the case with: - Allogeneic stem cell transplantation: until 1 year after last medication/intervention - Autologous stem cell transplantation: until 6 months after transplantation. - After use of donor lymphocyte infusion (DLI) or infusion of cytotoxic T lymphocytes (CTL) for 1 year after transfusion	Indications based on patient clinical status 1. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), from the time of initiation of conditioning chemoradiotherapy. - If chronic GVHD is present or if continued immunosuppressive treatment is required, irradiated blood components should be given indefinitely. 2. Allogeneic blood transfused to bone marrow and peripheral blood stem cell donors 7 days prior to or during the harvest should also be irradiated. 3. Severe aplastic anemia patients receiving immunosuppressive therapy with ATG and/or Alemtuzumab. 4. Patients undergoing bone marrow or peripheral blood stem cell ‘harvesting’ for future autologous re-infusion, 7 days before the bone marrow/stem cell harvest to prevent the collection of viable allogeneic T lymphocytes 5. All patients undergoing autologous bone marrow transplant or peripheral blood stem cell transplant, from initiation of conditioning chemo/radiotherapy until 3 months post-transplant (6 months if total body irradiation was used in conditioning). 6. All severe T lymphocyte immunodeficiency syndromes 7. All adults and children with Hodgkin lymphoma at any stage of the disease. 8. All patients with non-Hodgkin lymphoma receiving purine analogues and related drugs, from the time of therapy initiation. 9. All components for IUT must be irradiated. until 6 months after the expected delivery date (40 weeks gestation) 10. Neonatal exchange transfusion if there has been a previous IUT or if the donation comes from a first- or second-degree relative. 11. small-volume transfusions given to neonates born with a very low birthweight, up to 4 months of age.
Pharmacotherapeutics 1. Patients with long-lasting T cell suppression after medication: fludarabine or other T-cell-depleting medication if the approved product information warns of TA-GVHD risk, for 6 months after cessation of the therapy 2. Medication which in combination with patient’s illness gives a long-lasting T-cell suppression, such as anti-CD52 treatments for hematological diseases and anti-thymocyte treatment for aplastic anemia: from the initiation of treatment till 6 months after completing treatment	Pharmacotherapeutics 1. Patients treated with purine analogue drugs (fludarabine, cladribine and deoxycytosine) should receive irradiated blood components indefinitely. *unclear for other purine antagonists and new or related agents 2. Alemtuzumab (anti-CD52) therapy

ATG, anti-thymocyte globulin; HLA, human leukocyte antigen; IUT, intrauterine transfusion; TA-GVHD, transfusion-associated graft-versus-host disease.

Table 2 Number of lymphocytes in various blood products^[13,14]

Blood product	No. of Lymphocytes (cells/unit)
Whole blood unit	$1-2 \times 10^9$
Historical methods	
Washed and microaggregate-filtered red blood cells	10^8 (1-2 log leukodepletion)
Frozen, deglycerolized red blood cells	$10^6 - 10^7$ (2-3 log leukodepletion)
Apheresis devices with 3rd – 4th generation leukofilters	
Leukoreduced red blood cells	$<5 \times 10^6$ AABB requirement $<1 \times 10^6$ European Council requirement
Fresh frozen plasma	8×10^4 cells/liter
Cryoprecipitate	viable cell is virtually zero

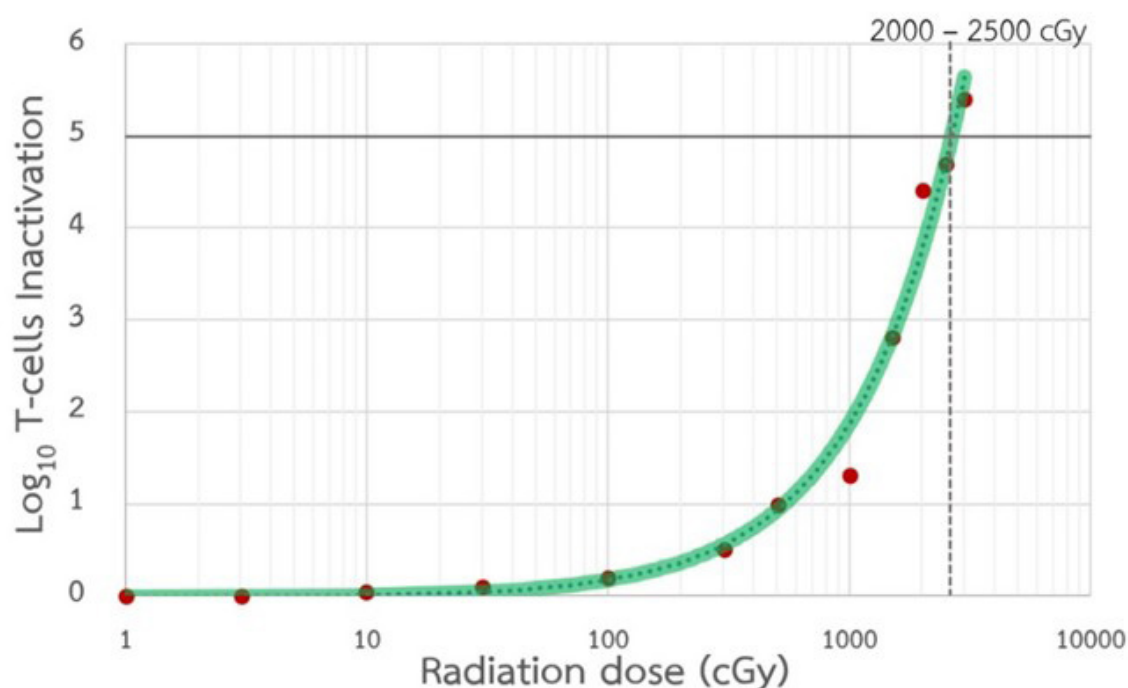


Figure 1 Effect of radiation dose on T-cell inactivation, Adapted from Pelszynski et al.^[16]

The blood irradiator contains single or double sources of gamma-ray radioisotopes (e.g., Cs-137) typically shows a wide-range of dose uniformity. The dose distribution in the top and bottom center of the canister is a low-dose region. Some areas are lower than 19 Gy when prescribing 25 Gy at the midplane (Figure 2), which is lower than the European requirement. For this

reason, the Joint UKBTS Professional Advisory Committee^[17] tends to move away from gamma-ray radioisotopes to x-ray irradiators, which show very similar biological effect but show more consistent absorbed dose within the UK specification of 25-50Gys and can be achieved throughout the irradiation field.

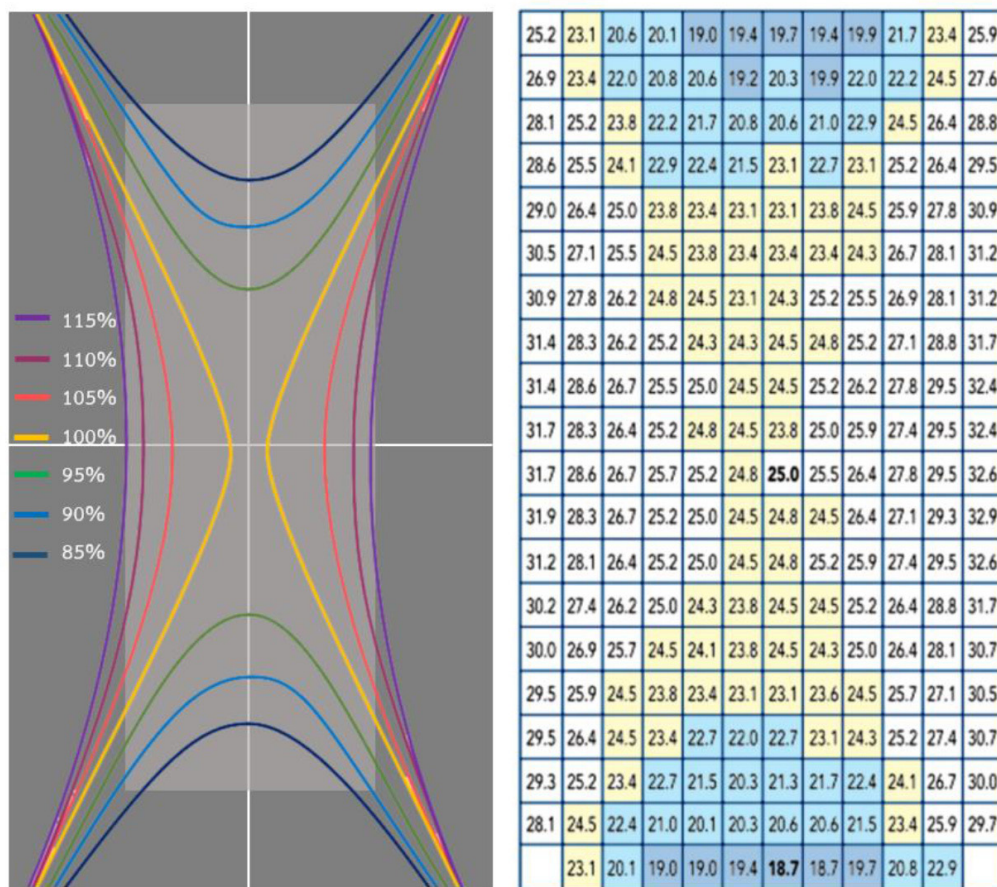


Figure 2 Typical Isodose Distribution in Water Equivalent Medium of 1 source gamma irradiator, prescription dose 25 Gy midplane, 2.8-5Gy/min, Dose uniformity 18.7 – 32.9 Gy (74.8 – 131.6%). Adapted from Technical specification of BIOBEAM GMTM (Eckert & Ziegler GmbH) and GammacellTM 3000 Elan (Best Theratronics Ltd.)

In the absence of both specific devices, a linear accelerator has been used in several publications^[18-21]. In Thailand, both gamma and x-ray source dedicated blood irradiators are only available in major blood banks and university hospitals. After a transitional era in radiation therapy from radioisotope machines to higher power linear accelerators (LINAC) with increasing radiation therapy centers to about 40 centers in all regions of Thailand, more than 100 LINACs are available.

This study aims to establish a practical method for blood components irradiation using Varian Clinac iXTM linear accelerator to substitute blood irradiators. Using LINAC as a primary machine instead of investing in dedicated radioisotopes or x-ray blood irradiators could be a safe, efficient, and effective use of existing health care resources.

2. MATERIALS AND METHODS

Two types of polymethyl methacrylate (PMMA) containers are designed to facilitate the blood component irradiation using the Varian Clinac IX™ linear accelerator. The first one is “Box A”, with two methods, containing 4 and 8 blood bags. The second type is “Box B”, with five methods, containing 4, 8 and 16 blood bags. Each blood bag was placed clockwise from upper to lower in the same order (Figure 3).

For each experimental method, computed tomography (CT) (Philips Brilliance Big Bore 16 Slice CT Scanner) is collected. CT images were sent to the Varian Eclipse® treatment planning system (TPS) to delineate the blood bags and

calculate the three-dimensional dose by an Anisotropic Analytical Algorithm (AAA).

All experimental plans were sent to the Varian Clinac iX™ linear accelerator. Absorbed dose differentiation was measured by a reference class electrometer (IBA Dose2) for quality assurance. According to the ICRU recommendation, absorbed dose differentiation less than 5% is acceptable (ICRU: 5% point-dose accuracy specification replaced by a volumetric dose accuracy specification).

The absorbed dose parameters and 25 Gy volume were recorded for analyzation. The objective is to ensure that no part of the component receives a dose less than 25 Gy or more than 50 Gy according to EDQM’s recommendation.

2.1 BOX A

“Box A” is 1 cm-thickness open-top PMMA box with dimension 30x30x10 cm3 containing space, able to contains 4-8 blood bags. Farmer type chamber FC65-G (Scanditronix/Wellhofer farmer type chamber FC65-G) setup at standard measurement between 6 cm build-up and 6 cm backscatter material (solid water phantom slabs) on the couch table, at the machine isocenter. Source to axis distance (SAD) is fixed to 100 cm (Figure 4).

The radiation field size is 40x40 cm2, three fields at the same beam angle of 0o, using 6 MV photon at a dose rate 400 Monitor Units/minute (MU/min).

The prescription dose is 20 Gy at farmer type chamber FC65-G to obtain a relative dose of 25 Gy in the container chamber.

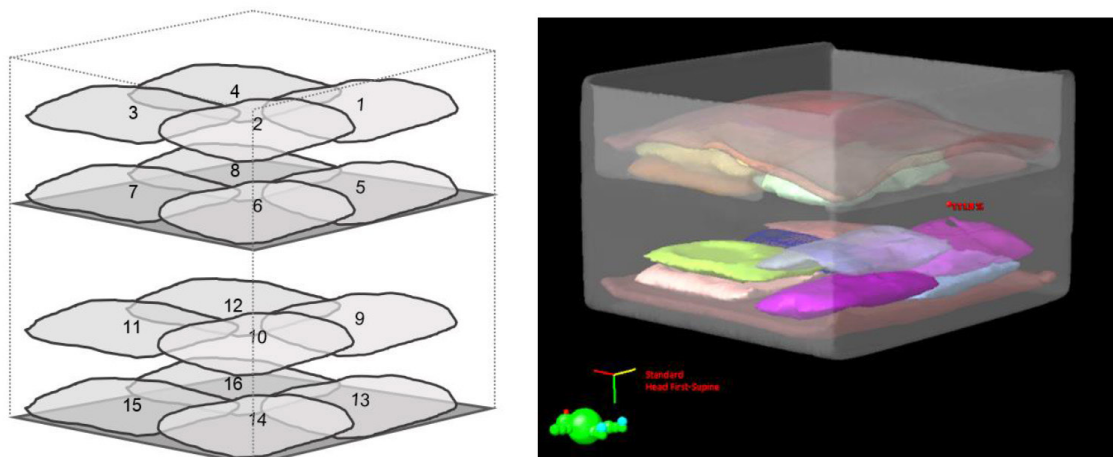


Figure 3 (Left) Blood bags position and order diagram. (Right) Blood bags and bolus tissue compensators are arranged clockwise from top to bottom and delineated in Varian Eclipse® contouring application for dose-volumetric calculation.

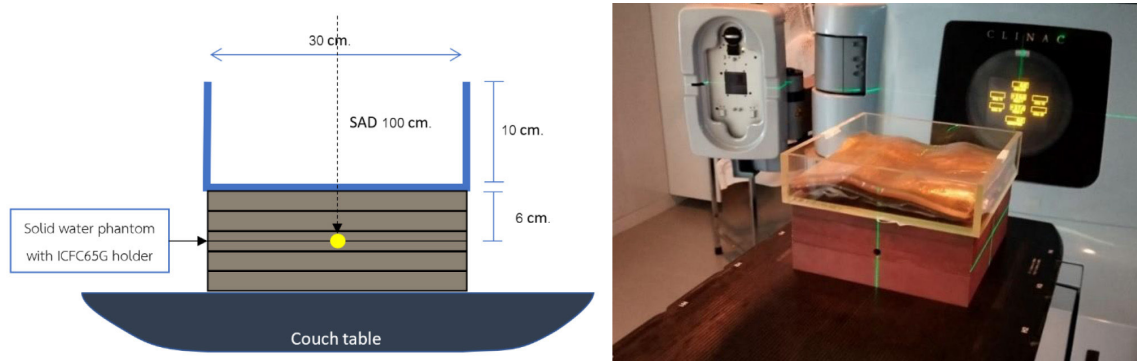


Figure 4 (Left) Layout of Box A, open top PMMA 30x30x10 cm with solid water phantom size 30x30x2 cm containing farmer type chamber FC65-G. (Right) Setup layout configuration of Box A on a couch table. Farmer type chamber FC65-G is placed at the machine isocenter.

“Box A” is assigned to 2 experimental methods, A1: 4 Bags_Bo1.5 (**Figure 5**) and A2: 8 Bags_Bo1.5 (**Figure 6**).

2.2 BOX B

“Box B” is a 1 cm thickness open-top PMMA box of 30x30x20 cm with 2 separate upper and lower containing chambers, which enough to contain 16 blood bags with a slot for solid

water phantom for size 30x30x2 cm containing farmer type chamber FC65-G in the center, placed on the couch table. The SAD is fixed to 100 cm (**Figure 7**).

The radiation field size is 40x40 cm²; opposing beams at angle of 0° and 180°, using 6 MV photon at dose rate 400 MU/min.

The prescription dose is 25 Gy at farmer type chamber FC65-G.

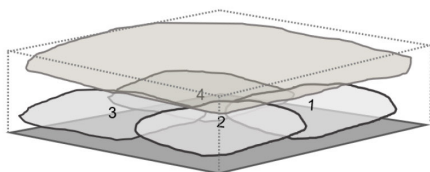


Figure 5 Method A1: 4 Bags_Bo1.5 4 bags of blood in a single layer with 1.5 cm tissue compensator on top.

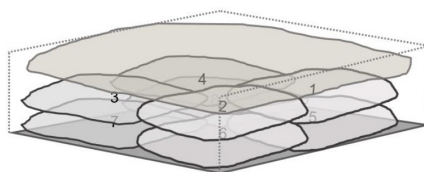


Figure 6 Method A2: 8 Bags_Bo1.5 8 bags of blood in placed to two layers with 1.5 cm tissue compensator on top.

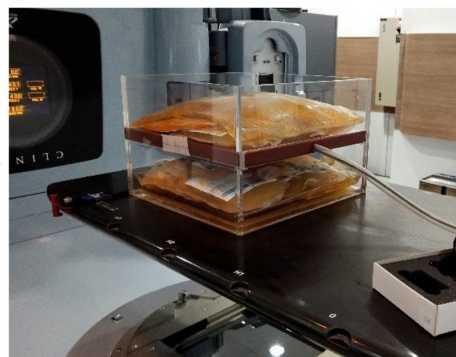
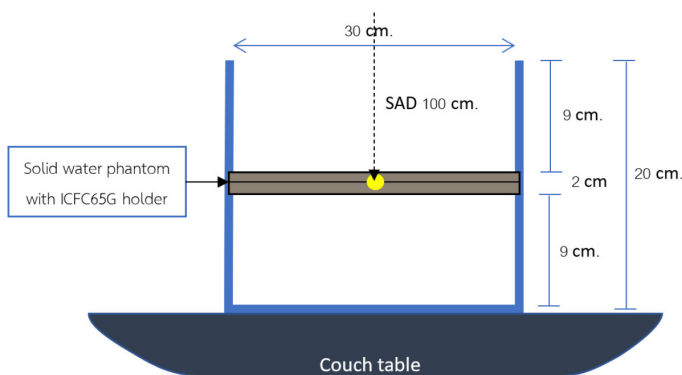


Figure 7 (Left) Layout of Box B, open top PMMA 30x30x20 cm with solid water phantom size 30x30x2 cm containing farmer type chamber FC65-G. (Right) Setup layout configuration of Box B on a couch table.

“Box B” is assigned to 5 experimental methods (Figure 8-12), B1: 16 Bags_Bo1&1, B2: 4

Bags_Up_Bo1, B3: 4 Bags_Lo_Bo1, B4: 8 Bags_Up_NoBo and B5: 16BAG_BEAD

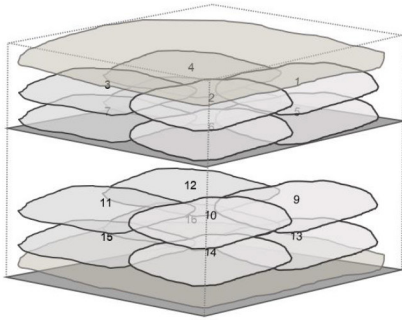


Figure 8 Method B1: 16 Bags_Bo1&1 16 bags of blood, 8 in the lower and 8 in the upper chambers. 1 cm thickness tissue compensator is placed on top of the upper and below the lower chamber blood bags.

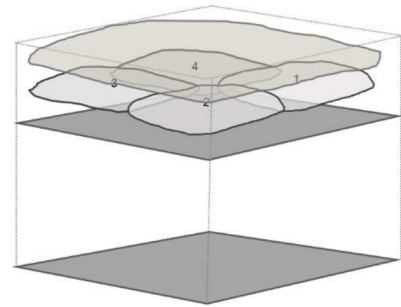


Figure 9 Method B2: 4 Bags_Up_Bo1 4 bags of blood in the upper chamber with 1 cm thickness tissue compensator on top.

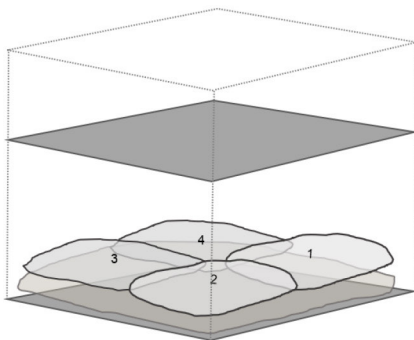


Figure 10 Method B3: 4 Bags_Lo_Bo1 4 bags of blood in the lower chamber above 1 cm thickness tissue compensator.

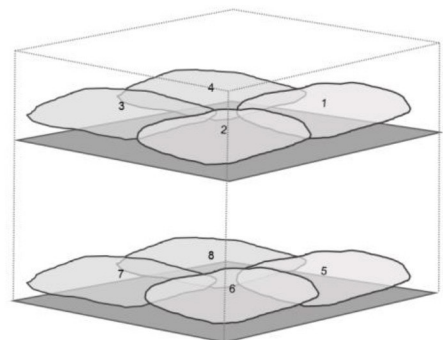


Figure 11 Method B4: 8 Bags_Up_NoBo 8 bags of blood, 4 in the lower and 4 in the upper chamber without tissue compensator.

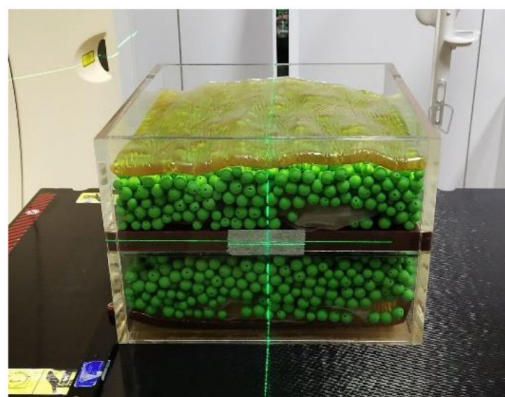
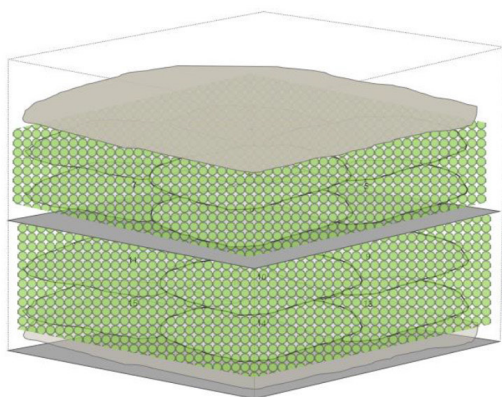


Figure 12 Method B5: 16BAG_BEAD 16 bags of blood, setup as method B1. The air gap in both chambers is filled equally with mixture of two sizes medical-grade silicone beads (radius = 0.45 and 0.6 cm, density 1.1-1.3 g/cm³), 4000 beads in total.

3. RESULTS

3.1 Point dose measurement by electrometer

The percent difference in point dose measurement is less than 5% in all Box A and Box B methods, with a range of -2.67–2.04% and -3.31–0.76%, respectively (**Table 3**). Thus, it is acceptable by ICRU recommendation.

3.2 Procedure time

Procedure time and beam-on time are about 12 and 5.37 minutes for Box A methods, and 10 and 6.27 minutes for Box B methods, respectively.

3.3 Dose statistics

Both methods of Box A can achieve 100% V25 Gy for all experimental blood bags (**Table 4**). While only Box B methods B3 and B5 nearly achieve 100% V25 Gy, range 99.99-100% and 98.41-100% respectively (**Table 5-7**).

4. DISCUSSION

4.1 Procedure time

One important factor for using LINACs to substitute dedicate blood irradiator is operation time. Compared to the X-ray blood irradiator, RADGIL2TM (Gilardoni S.p.A., Italy) and X-beam (Eckert & Ziegler, Germany) take beam-on time about 5 minutes/cycle to irradiate 6 bags of blood at 25 Gy at 200 kV 20 mA. Biobeam GM (Eckert & Ziegler, Germany) Cesium-137 irradiator takes more cycle time about 10 minutes for 44.4 TBq (2.5Gy/minutes) and 5 minutes for 81.4 TBq (5Gy/minutes). Best Theratronics X-ray machine takes around 4 minutes to deliver 25 Gy, compared to approximately 7 minutes cycles of Cesium-137 based machines by the same manufacturer.

Table 3 Point dose differentiation measurement results for BOX A and BOX B experimental methods. According to TRS398. Readingavg (nC): electrometer average measurement in nanocoulomb

Readingavg (nC)	M_Q	Dose _{meas}	T (C)	P (kPa)	k_{TP}	k_s	k_{pol}	k_{Q,Q_0}	N_{dw}	Dose _{TPS}	Diff (%)
A1: 4 Bags_Bo1.5											
402.700	4.078	19.473 Gy	22.7	100.95	1.013	1.000	1.000	0.9958	4.795	20 Gy	-2.64
A2: 8 Bags_Bo1.5											
421.000	4.274	20.409 Gy	23.0	100.8	1.015	1.000	1.000	0.9958	4.795	20 Gy	2.04
B1: 16 Bags_Bo1&1											
501.500	5.120	24.446 Gy	24.5	100.75	1.021	1.000	1.000	0.9958	4.795	25 Gy	-2.27
B2: 4 Bags_Up_Bo1											
510.200	5.196	24.812 Gy	23.8	100.75	1.018	1.000	1.000	0.9958	4.795	25 Gy	-0.76
B3: 4 Bags_Lo_Bo1											
509.400	5.188	24.773 Gy	23.8	100.75	1.018	1.000	1.000	0.9958	4.795	25 Gy	-0.92
B4: 8 Bags_Up_NoBo											
499.200	5.068	24.199 Gy	23.0	100.8	1.015	1.000	1.000	0.9958	4.795	25 Gy	-3.31

M_Q : Reading of a dosimeter at quality Q, corrected for influence quantities other than beam quality. Unit: C or rdg.

Dose_{meas} (Gy) : Absorbed dose from measurement (Gy), T : temperature of the chamber (C), P : pressure of the chamber (kPa),

k_{TP} : Factor to correct the response of an ionization chamber for the effect of the difference that may exist between the standard reference temperature and pressure specified by the standards laboratory and the temperature and pressure of the chamber in the user facility under different environmental conditions.

k_s : Factor to correct the response of an ionization chamber for the lack of complete charge collection (due to ion recombination).

k_{pol} : Factor to correct the response of an ionization chamber for the effect of a change in polarity of the polarizing voltage applied to the chamber.

k_{Q,Q_0} : Factor to correct for the difference between the response of an ionization chamber in the reference beam quality Q_0

$N_{D,w}$: Calibration factor in terms of absorbed dose to water for a dosimeter at a reference beam quality.

Dose_{TPS} (Gy) : Dose prescription from treatment planning system (Gy).

Diff (%) : Percent dose differentiation of Dosemeas. (Gy)/ DoseTPS (Gy)

Table 4 Dose statistics of BOX A methods.

Pack No.	Dose statistics of Box A							
	A1: 4 Bags_Bo1.5				A2: 8 Bags_Bo1.5			
	D _{max} (Gy)	D _{min} (Gy)	D _{mean} (Gy)	V _{25Gy} (%)	D _{max} (Gy)	D _{min} (Gy)	D _{mean} (Gy)	V _{25Gy} (%)
1	29.173	25.861	27.655	100	30.871	26.692	28.795	100
2	28.813	25.058	27.595	100	30.576	26.959	28.859	100
3	28.708	26.353	27.572	100	30.935	25.613	28.906	100
4	28.733	26.564	27.609	100	31.096	27.281	29.533	100
5					32.687	25.715	31.496	100
6					32.347	29.419	31.196	100
7					32.352	28.052	30.671	100
8					31.108	28.049	30.334	100
Average	28.86	25.95	27.61	100	31.50	27.22	29.97	100

D_{max} (Gy) : Maximal dose (Gy), D_{min} (Gy) : Minimal dose (Gy), D_{mean} (Gy) : Mean dose, V_{25Gy} (%) : Percent of volume received absorbed dose 25 Gy

Table 5 Dose statistics of BOX-B1 B2 methods.

Pack No.	Dose statistics of Box B							
	B1: 16 Bags_Bo1&1				B2: 4 Bags_Up_Bo1			
	D _{max} (Gy)	D _{min} (Gy)	D _{mean} (Gy)	V _{25Gy} (%)	D _{max} (Gy)	D _{min} (Gy)	D _{mean} (Gy)	V _{25Gy} (%)
1	26.422	0.431	25.500	89.69	26.122	5.034	25.656	99.6
2	26.577	0.000	25.328	90.94	26.166	4.649	25.684	99.6
3	25.886	0.000	25.009	58.85	25.892	9.016	25.308	89.91
4	26.084	1.936	25.106	65.53	26.030	14.791	25.440	91.35
5	26.687	0.000	25.152	60.09				
6	25.995	3.832	25.116	75.44				
7	26.428	0.559	25.101	53.82				
8	26.990	9.132	25.705	95.3				
9	25.493	22.499	24.354	6.4				
10	26.020	23.376	25.019	54.89				
11	27.115	24.146	26.006	96.62				
12	26.615	23.777	25.421	86.27				

Table 5 Dose statistics of BOX-B1 B2 methods. (Continued)

Pack No.	Dose statistics of Box B							
	B1: 16 Bags_Bo1&1				B2: 4 Bags_Up_Bo1			
	D _{max} (Gy)	D _{min} (Gy)	D _{mean} (Gy)	V _{25Gy} (%)	D _{max} (Gy)	D _{min} (Gy)	D _{mean} (Gy)	V _{25Gy} (%)
13	26.440	23.635	25.070	57.97				
14	26.622	24.259	25.634	92.62				
15	26.581	23.961	25.083	52.37				
16	26.656	24.492	25.445	93.31				
Average	26.41	12.88	25.25	70.63	26.05	8.37	25.52	95.19

D_{max} (Gy) : Maximal dose (Gy), D_{min} (Gy) : Minimal dose (Gy), D_{mean} (Gy) : Mean dose, V_{25Gy} (%) : Percent of volume received absorbed dose 25 Gy

Table 6 Dose statistics of BOX-B3 B4 methods.

Pack No.	Dose statistics of Box B							
	B3: 4 Bags_Lo_Bo1				B4: 8 Bags_Up_NoBo			
	D _{max} (Gy)	D _{min} (Gy)	D _{mean} (Gy)	V _{25Gy} (%)	D _{max} (Gy)	D _{min} (Gy)	D _{mean} (Gy)	V _{25Gy} (%)
1	27.613	25.688	27.042	100	25.704	0.000	23.700	30.3
2	27.488	24.902	26.600	99.99	26.434	0.000	23.997	59.77
3	27.566	25.877	27.008	100	26.385	0.000	23.629	53.32
4	27.478	25.374	26.716	100	25.749	0.000	23.086	100
5					27.051	25.403	26.386	100
6					27.342	24.961	26.252	85
7					26.575	23.186	25.600	98
8					26.810	24.583	25.861	30.3
Average	27.54	25.46	26.84	100	26.51	12.27	24.81	65.80

D_{max} (Gy) : Maximal dose (Gy), D_{min} (Gy) : Minimal dose (Gy), D_{mean} (Gy) : Mean dose, V_{25Gy} (%) : Percent of volume received absorbed dose 25 Gy

Table 7 Dose statistics of BOX B5 methods.

Pack No.	Dose statistics of Box B			
	B5: 16Bags_BEAD			
	D _{max} (Gy)	D _{min} (Gy)	D _{mean} (Gy)	V _{25Gy} (%)
1	27.141	24.588	25.849	98.41
2	27.162	25.143	26.085	100
3	27.034	25.089	25.856	100
4	26.794	24.953	25.920	99.99
5	27.195	24.690	25.925	99.18
6	26.814	22.995	25.804	99.61
7	27.191	25.304	26.407	100
8	27.140	24.822	26.012	99.72
9	28.403	26.388	27.268	100
10	27.081	25.108	26.285	100
11	28.343	26.409	27.454	100
12	27.595	25.578	26.605	100
13	27.472	25.176	26.301	100
14	28.187	26.042	27.122	100
15	27.549	25.556	26.636	100
16	27.928	25.529	26.980	100
Average	27.43	25.21	26.40	99.81

Procedure time in this study is about 12 minutes for Box A methods and 10 minutes for Box B methods. Start counting time from equipment setup on the couch table of LINACs until beam-on, which takes about 4-5 minutes. Box A slightly takes more time to setup because of solid water phantom stacking. For this short period of time, radiation therapists in our center have determined that it will not interfere with routine patient treatment schedule.

The beam-on time 5.37 minutes and 6.27 minutes for Box A and B using 6 MV photon 400 MU/min is comparable to X-ray blood irradiator and can reduced by increase MU/min.

Pinnarò et al.^[18] used a different method; fix the box in the accessory mount at the LINAC gantry head at angle 0. The prescribed dose was is 25 Gy and a dose rate of 600 MU/min, resulting in a very high dose-rate of 19.5 Gy/min. This method delivery time is only 3 minutes/box due

to very short SAD. However, the box needs to be short (5.5 cm height) and only accommodate a maximum of 4 blood bags. The technical convenience depends on each radiation therapy center.

4.2 Dose statistics

Both methods of Box A could achieve 25 Gy in 100% volume for all experimental blood bags according to EDQM's recommendation^[15]. When using this technique, an adequate tissue compensator should be added to overcome the surface sparing effect of the 6MV photon. Our machine beam commissioning data pointed out that the depth of dose maximum dose (dmax) of 6 MV photon for a 40 x 40 cm field size is about 1.12 cm. Thus, a 1-1.5 cm bolus tissue compensator was adequate. When prescribed 20 Gy at the isocenter (farmer type chamber FC65-G, SAD 100 cm), the relative dose in the containing chamber increased with a decrease in SAD. The 25 Gy isodose line covered the entire containing chamber.

The Box B methods using two-opposing radiation fields, prescribed 25 Gy at the fields center. Methods B3 showed the best dose statistic with 100% V25 Gy. Method 1, 2, and 4 showed the importance of adequate bolus tissue compensator and minimizing air-gap. The minimum dose (Dmin(Gy)) varied from 0 – 14.791 Gy. The blood bags in the upper chamber had lower Dmin(Gy) than in the lower chamber could be due to inadequate photon surface sparing compensation. However, the

dose-volume histogram (DVH) revealed that less than 0.1 ml of each blood bag receive a dose less than 22.5 Gy (**Figure 13**).

According to the isodose of B1: 16 Bags_Bo1&1, large air-gap between the tissue compensator and each blood bag compromised dose distribution from 6 MV photon. To improved dose distribution, mixture of two sizes medical-grade silicone beads (radius = 0.45 and 0.6 cm, density 1.1-1.3 g/cm³, 4000 beads in total) were filled equally in both chambers to build-up dose and minimize the air-gap (B5:16BAG_BEAD). Each blood bag was placed in the same order as B1 method and dose was calculated with the same parameters.

In B5: 16BAG_BEAD method, demonstrated improvement of dose distribution curves (**Figure 14**). DVH curves shifted to above 25 Gy, more concentrated around 25 – 27.4 Gy. Dmin (Gy) of all blood bags which were significantly improved from B1: 16 Bags_Bo1&1 and nearly achieved average 99.81% of 25 Gy volume of all 16 blood bags.

From November 2019- December 2021, "Box A" blood irradiation with LINACs was used in our center for 370 units for Leukocyte Poor Packed Red Cells (LPRCs), 271 units of Single Donor Platelet concentrate (SDP) and 1 Packed red cell (PRC). Additionally, Box B method B3 was used from January 2022 for 42 LPRCs. No serious transfusion-associated adverse event of these irradiated blood components is reported.

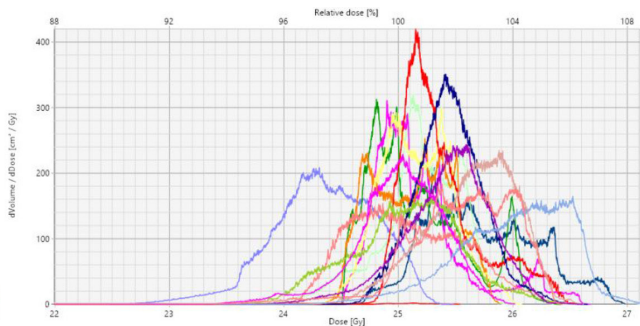
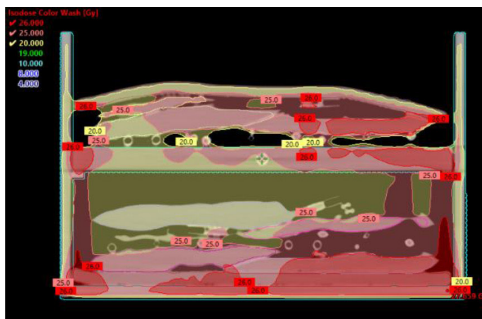


Figure 13 Dose volume histogram of B1: 16 Bags_Bo1&1. (Left) large air-gap between blood bag and bolus tissue compensator compromising dose distribution. (Right) Dose-volume histogram (DVH) of B1: 16 Bags_Bo1&1 method shows less than 0.1 ml of each blood bag receive a dose less than 22.5 Gy.

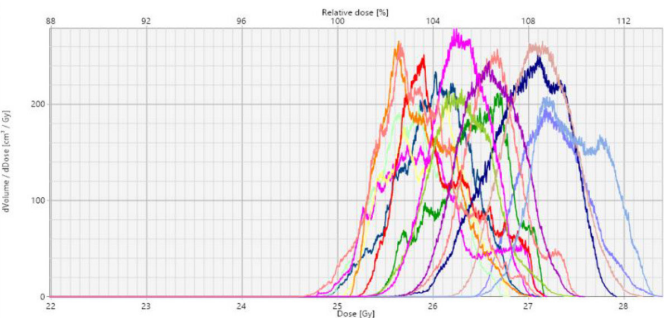
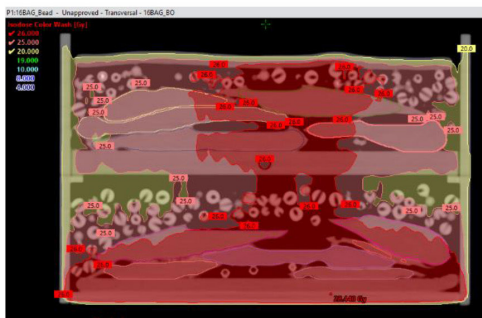


Figure 14 Dose volume histogram of B5: 16BAG_BEAD, show improvement of curves. DVH curves mostly shift to above 25 Gy and more concentrated around 25 – 27.4 Gy. Dmin(Gy) of all blood bags significantly improved from B1: 16 Bags_Bo1&1.

5. CONCLUSIONS

A blood component irradiation using a linear accelerator is implementable in a LINAC available center with a short procedure time compared to a dedicated Cesium-137 or X-ray blood irradiator

and can archive doses of up to 25 Gy in 100% volume according to EDQM's recommendation. Box A and Box B method B3 are recommended to use in practice.

REFERENCES

1. Triulzi D, Duquesnoy R, Nichols L, Clark K, Jukic D, et al. Fatal transfusion-associated graft-versus-host disease in an immunocompetent recipient of a volunteer unit of red cells. *Transfusion*. 2006; 46:885-8.
2. Dwyre DM, Holland PV. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Vox Sang*. 2008; 95:85-93.
3. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. The National Healthcare Safety Network (NHSN) Manual: Biovigilance Component v2.5. Atlanta, GA: Division of Healthcare Quality Promotion, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases[online]. 2018 [cited 2022 Feb 20], Available from: <http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/Biovigilance/BV-HV-protocol-current.pdf>.
4. Sara R, Christopher AT, Amit G. Chapter 7 - Noninfectious Complications of Transfusion: Adverse Events, Editor(s): Robert W. Maitta, *Clinical Principles of Transfusion Medicine*, Elsevier.2018; 69-84.
5. Rühl H, Bein G, Sachs UJ. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfus Med Rev*. 2009; 23:62-71.
6. Urias EVR, Teles LF, Lula JF, Rocha CU, Pereiraet IA, et al. Leukocyte filters: a review of the mechanisms and applications in hemotherapy. *Rev Assoc Med Bras*. 2021; 67:1056-1060.
7. Wortham ST, Ortolano GA, Wenz B. A brief history of blood filtration: clot screens, microaggregate removal, and leukocyte reduction, *Transfusion Medicine Reviews*. 2003;216-222.
8. Klein HG. Transfusion-associated graft-versus-host disease: less fresh blood and more gray (Gy) for an aging population. *Transfusion*. 2006; 46:878-80.
9. Schroeder ML. Transfusion associated graft versus host disease. 2002; 117: 275-87.
10. Wiersum-Osselton JC, Slomp J, Frederik Falkenburg JH, Geltink T, van Duijnhoven HLP, et al. Guideline development for prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease: reduction of indications for irradiated blood components after prestorage leukodepletion of blood components. *Br J Haematol* 2021; 195:681-688.
11. Foukaneli, T, Kerr P, Bolton-Maggs PH, Cardigan R, Coles A, et al. and Guidelines on the use of irradiated blood components. *Br J Haematol* 2020; 191:704-724.
12. National Advisory Committee on Blood and Blood Products. Recommendations For the Use of Irradiated Blood Components in Canada [online]. 2018 [cited 2022 April 20]; Available from: https://nacblood.ca/sites/default/files/2021-08/Recommendations_Irradiated_Blood_Components.pdf

13. Sharma RR, Marwaha N. Leukoreduced blood components: Advantages and strategies for its implementation in developing countries. *Asian J Transfus Sci* 2010; 4:3-8.
14. Bahar B, Tormey CA. Prevention of Transfusion-Associated Graft-Versus-Host Disease with Blood Product Irradiation: The Past, Present, and Future. *Arch Pathol Lab Med*. 2018 May; 142:662-667.
15. Council of Europe, European Directorate for the Quality of Medicines & Health-Care. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components [online]. 2020 [Cited 2022 May 22]; 20:190, Available from: <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato8291904.pdf>
16. Mary MP, Gary M, Naomi LC, Barbara J, Taylor RR. Quinones Effect of gamma irradiation on T-cell inactivation as assessed by limiting dilution Analysis: Implications for Preventing transfusion associated graft vs host disease. *Blood*. 1994; 83:1683.
17. Joint United Kingdom Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services (UKBTS) Professional Advisory Committee (JPAC). Position Statement: X-ray irradiation of blood components [online]. 2020 [Cited 2022 May 22], Available from: <https://www.transfusionguidelines.org/document-library/documents/jpac-position-statement-x-ray-irradiation-of-blood-components-june-2020-pdf/download-file/JPAC%20Position%20Statement%20-%20Xray%20Irradiation%20of%20blood%20components%20-%20June%202020.pdf>
18. Pinnarò P, Soriani A, D'Alessio D, Giordano C, Foddai ML, et al. Implementation of a new cost efficacy method for blood irradiation using a non-dedicated device. *J Exp Clin Cancer Res*. 2011; 30:7.
19. Olivo RA, da Silva MV, Garcia FB, Soares S, Junior VR, et al. Evaluation of the effectiveness of packed red blood cell irradiation by a linear accelerator. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2015; 37:153-159.
20. Sujith KM, Sandeep M, Aswathi R. Linear accelerator-based blood irradiation for pediatric oncology practice in limited resource setting: Illumination and innovation. *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 33:15
21. Shastry S, Ramya B, Ninan J, Srinidhi GC, Bhat SS, et al. Linear accelerator: a reproducible, efficacious and cost-effective alternative for blood irradiation. *Transfus Apher Sci*. 2013; 49:528-32.
22. Eric AG, Edward LS, Alex BR. Rossi's Principles of Transfusion Medicine Chapter 60: Transfusion associated graft versus host disease. 2016.
23. Delaney M, Wendel S, Bercovitz R, Cid J, Cohn C, et al. Transfusion reactions: prevention, diagnosis and treatment. *Lancet*. 2016; 388:2825-36.

24. Asai T, Inaba S, Ohto H, Osada K. Guidelines for irradiation of blood and blood components to prevent post transfusion graft-vs-host disease in Japan. *Transfusion Medicine*. 2000; 10: 312-20.
25. Srisawad J. Prevention of Graft-Versus-Host Disease. *J Hematol Transfus Med*. 2016; 26:327-329.
26. Corash L, Lin L. Novel processes for inactivation of leukocytes to prevent transfusion-associated graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplantation*. 2004; 33:1-7.
27. Pietersz RNI, van der Meer PF, Seghatchian MJ. Update on Leucocyte Depletion of Blood Component by Filtration. *Transfus Sci* 1998; 19: 321-8.

Radiotherapy-induced early change in lymphocyte subset counts in patients with recurrent or metastatic hepatocellular carcinoma.

การเปลี่ยนแปลงของระดับเม็ดเลือดขาวในกลุ่มลิมโฟไซต์หลังการฉายรังสี
ในผู้ป่วยมะเร็งตับที่มีการกลับเป็นซ้ำหรือระยะแพร่กระจาย

Yukihiro Hama, Etsuko Tate

Department of Radiation Oncology, Tokyo-Edogawa Cancer Centre, Edogawa Hospital.

Corresponding author

Yukihiro Hama

Department of Radiation Oncology, Tokyo-Edogawa Cancer Centre, Edogawa Hospital.

2-24-18 Higashikoiwa, Edogawa, Tokyo, 133-0052, Japan

Telephone: +81-3-3673-1221

Email address: yjhama2005@yahoo.co.jp

Submitted: Jun 12, 2022

Revised: Aug 10, 2022

Accepted: Aug 24, 2022

Abstract

Background: In addition to the direct effects of radiation therapy on cancer, the subsequent immune response activates the immune system.

Objective: The purpose of this study was to investigate early changes in a subset of peripheral blood lymphocytes in patients with recurrent or metastatic hepatocellular carcinoma (HCC) after radiation therapy.

Materials and methods: Lymphocyte subset analysis of seven consecutive patients with recurrent or metastatic HCC was performed at two time points: immediately before and two weeks after the start of radiation therapy.

Results: Absolute lymphocyte counts decreased two weeks after the start of radiation therapy, but the percentage of CD4+ lymphocytes increased from 30.5 +/- 5.4% before radiation therapy to 42.0 +/- 5.3% two weeks after the start of radiation therapy ($p < 0.01$). The CD4+/CD8+ ratio increased significantly from 0.88 +/- 0.32 before radiation therapy to 1.45 +/- 0.62 two weeks after the start of radiation therapy ($p = 0.02$).

Conclusion: This is the first report of recurrent or metastatic HCC that radiation therapy induces CD4+ T lymphocytes and increases the CD4+/CD8+ ratio in two weeks. Understanding the lymphocyte subset changes two weeks after the start of radiation therapy may help in developing treatment strategies for recurrent or metastatic HCC.

Keywords: Cancer immunotherapy, radiotherapy, lymphopenia, immunomodulatory effect

บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล: นอกจากผลโดยตรงของการฉายรังสีที่สามารถทำลายเซลล์มะเร็งแล้ว การฉายรังสียังกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายและเกิดการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันตามหลังอีกด้วย

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงของระดับเม็ดเลือดขาวในกลุ่มลิมโฟไซต์หลังการฉายรังสีในคนไข้มะเร็งตับที่มีการกลับเป็นซ้ำหรือระยะแพร่กระจาย

วัสดุและวิธีการ: ตรวจวัดระดับเม็ดเลือดขาวในกลุ่มลิมโฟไซต์ในเลือดของผู้ป่วย 7 คนที่เป็นมะเร็งตับและมีการกลับเป็นซ้ำหรืออยู่ในระยะแพร่กระจาย โดยทำการตรวจวัดก่อนฉายรังสีทันทีและที่ 2 สัปดาห์หลังฉายรังสี

ผลการศึกษา: ระดับลิมโฟไซต์ทั้งหมดลดลงที่ 2 สัปดาห์หลังฉายรังสี แต่ร้อยละของลิมโฟไซต์ ชนิด CD4+ เพิ่มขึ้นจาก 30.5 +/- 5.4 ก่อนการฉายรังสีเป็นร้อยละ 42.0 +/- 5.3 หลังฉายรังสีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) และอัตราส่วนของ CD4+ ต่อ CD8+ เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญจาก 0.88 +/- 0.32 ก่อนการฉายรังสี เป็น 1.45 +/- 0.62 หลังการฉายรังสี ($p = 0.02$)

ข้อสรุป: งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยแรกที่รายงานการเพิ่มขึ้นของร้อยละของลิมโฟไซต์ ชนิด CD4+ และอัตราส่วนของ CD4+ ต่อ CD8+ ที่สองสัปดาห์หลังฉายรังสี ในผู้ป่วยมะเร็งตับที่มีการกลับเป็นซ้ำหรืออยู่ในระยะแพร่กระจาย โดยที่

การทราบการเปลี่ยนแปลงของระดับเม็ดเลือดขาวในกลุ่มลิมโฟไซต์อาจมีประโยชน์ในการพัฒนาการรักษาในอนาคต
คำสำคัญ: การรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัด, การฉายรังสี, ระดับเม็ดเลือดขาว, การกระตุ้นภูมิคุ้มกัน

J Thai Assoc Radiat Oncol 2022; 28(2): R33-R42

Introduction

Radiation therapy and immunotherapy are treatment options for patients with recurrent or metastatic hepatocellular carcinoma (HCC) for whom targeted therapy with multi-kinase inhibitors or transcatheter arterial chemoembolization (TACE) is unsuitable or ineffective^[1,2]. Recent advances in radiation therapy have made it possible to irradiate intrahepatic HCC and extrahepatic metastases accurately with minimal adverse events^[2,3]. Radiation therapy has been reported to improve T lymphocyte immune responses by altering differentiation pathways and functions^[1-3]. Immunotherapy with immune checkpoint inhibitors (ICIs) against programmed death receptor-1 (PD-1) and its ligand (PD-L1) can prolong survival^[4], however, many patients with HCC have primary resistance to ICIs, and the response rates have been reported to be 10-30%^[4,5]. It is also unclear whether the ICIs in combination with radiation therapy further prolong overall survival.

Radiation therapy has been shown to promote the antitumor immunity, alter the tumor microenvironment, and synergize with ICIs^[5-7]. There is also tumor resistance to

radiation therapy, with the primary mechanism reported to be the exhaustion of antitumor immunity via CD4+ T lymphocyte suppression and apoptosis of cytotoxic CD8+ T lymphocytes (CTLs)^[8]. Thus, knowledge of early changes in lymphocyte subset counts during and after radiation therapy is important in determining when to initiate immunotherapy among patients with recurrent or metastatic HCC. Peripheral blood lymphocyte counts usually decrease within two weeks after the start of radiation therapy, but if antitumor lymphocytes are induced, administration of ICIs may amplify antitumor immunity.

The purpose of this study was to investigate early changes in a subset of peripheral blood lymphocytes in patients with recurrent or metastatic HCC after radiation therapy.

Materials and Methods

This study was approved by the institutional review board of Edogawa Hospital (RO20190503b), and all procedures performed in this study were in accordance with the ethical standards of the institutional and national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its

later amendments or comparable ethical standards. Written informed consent was obtained from all patients for use of clinical data in research.

Patients

A total of 7 consecutive patients with recurrent or metastatic HCC who underwent intensity-modulated radiation therapy (IMRT) or stereotactic ablative radiotherapy (SABR) using helical tomotherapy (Hi-ART system, Accuray, Sunnyvale, CA, USA) were included in this study. Radiation therapy was given for oligometastases (1-5 metastatic lesions) or in cases of recurrence after secondary targeted therapy or TACE.

Radiation therapy

Helical IMRT was used to treat lymph node metastases and SABR was used to treat liver, pulmonary or adrenal gland metastases. Prescribed doses were 50-60 Gy in 25-30 fractions for IMRT and 40-60 Gy in 4-8 fractions for SABR. Each dose was defined as the minimum dose received by 95% planning target volume (D95%). Most patients received radiation treatments daily, 5 days a week for 2 to 6 weeks. No patients received chemotherapy or immunotherapy concurrently with radiation therapy. Chemotherapy, immunotherapy, and other treatments were stopped at least 2 weeks prior to the start of radiation therapy and for 2 weeks after the start of radiation therapy.

Lymphocyte subset measurements

Peripheral blood lymphocyte subsets were

measured immediately before and 2 weeks after the start of radiation therapy. Whole blood was used, and staining for CD3, CD4 and CD8 was performed after red cell lysis, according to a standard flow cytometric multicolor protocol. For patients previously treated with anticancer drugs (TACE and Lenvatinib), blood samples were collected after a treatment-free period of at least two weeks. The absolute CD3+, CD4+ or CD8+ T lymphocyte counts as well as the percentage of each subset were measured. The ratio of CD4+/CD8+ T cells was also calculated. Statistical analysis

Results are expressed as mean +/- standard deviation (SD) with 95% confidence interval (CI), and a paired t-test was used to compare the results before and 2 weeks after the start of radiation therapy. The CD4+/CD8+ ratios for hepatitis virus-associated HCC and that for non-B, non-C HCC before and 2 weeks after the start of radiation therapy were compared by unpaired t-test. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

The baseline characteristics of patients were shown in **Table 1**. The mean age was 59 years with an SD of 8.7 years. Three (43%) patients were positive for hepatitis B e antigen, and four (57%) patients were negative for both hepatitis B and C virus infections. Three (43%) patients underwent liver resection, 3 (43%) patients underwent TACE, and 2 (29%) patients received oral Lenvatinib prior to radiation therapy. Two (29%) patients had intrahepatic recurrences,

three (42%) patients had both intrahepatic and extrahepatic recurrences (lymph nodes: n=2, adrenal glands: n=1), and two (29%) patients had isolated extrahepatic (lung: n=2) recurrences. Absolute lymphocyte counts before and 2 weeks after the start of radiation therapy were 820 +/- 422 (95% CI: 507 to 1133) cells/mm³ and 392 +/- 245 (95% CI: 210 to 573) cells/mm³, respectively (p < 0.01) (**Figure 1a**). The absolute counts of CD3+, CD4+ and CD8+ peripheral blood T lymphocytes significantly decreased 2 weeks after the start of radiation therapy (**Table 2**). The percentages of CD3+ and CD8+ T lymphocytes did not change, whereas the percentage of CD4+ T lymphocytes significantly increased 2 weeks after the start of radiation therapy (**Figure 1b**). The CD4+/CD8+ ratio increased significantly 2 weeks after the start of radiation therapy (p=0.02) (**Figure 1c**). The CD4+/CD8+ ratio for hepatitis B virus-associated HCC before radiation therapy was 0.61+/-0.06,

and the CD4+/CD8+ ratio for non-B, non-C HCC was 1.09+/-0.28 (p=0.04, unpaired t-test). The CD4+/CD8+ ratio for hepatitis B virus-associated HCC 2 weeks after the start of radiation therapy was 1.19+/-0.52, and the CD4+/CD8+ ratio for non-B, non-C HCC was 1.65+/-0.68 (p=0.36, unpaired t-test).

Discussion

The prognosis for HCC with extrahepatic metastases or recurrence after TACE or administration of the multi-kinase inhibitors (e.g., Sorafenib, Lenvatinib, Regorafenib, Cabozantinib, Ramucirumab) is poor, and no standard treatment has been established^[4,5,9]. In recent years, attempts have been made to treat advanced HCC with ICIs^[4,10]. The combination of Atezolizumab and Bevacizumab has been shown to improve overall survival compared to Sorafenib^[10], and the combination of Durvalumab and Tremelimumab has been shown to improve

Table 1. Baseline characteristics of patients with recurrent or metastatic hepatocellular carcinoma.

No	Age/Sex	PS	Infection	Prior treatment	Site of metastasis	Timing of blood sampling	Site of RT	Dose/Fx
1	64/M	1	HBV	Lenvatinib	No metastasis	14 days after the start	Liver	60 Gy / 30 Fx
2	75/M	0	NBNC	TACE	No metastasis	16 days after the start	Liver	50 Gy / 8Fx
3	65/M	0	HBV	N/A	Liver	14 days after the start	Liver	60 Gy / 30Fx
4	59/M	0	HBV	TACE	No metastasis	14 days after the start	Liver	60 Gy / 25Fx
5	55/M	1	NBNC	Lenvatinib	Lung	16 days after the start	Lung	40 Gy / 4Fx
6	48/F	1	NBNC	N/A	Lung	14 days after the start	Lung	60 Gy / 8Fx
7	56/M	0	NBNC	TACE	Peritoneum	14 days after the start	Peritoneum	50 Gy / 25Fx

Abbreviations: PS= ECOG performance status scale, HBV= hepatitis B virus, NBNC=non-B, non-C hepatitis, TACE=transcatheter arterial chemoembolization, RT=radiation therapy, Fx=fraction., N/A= not available

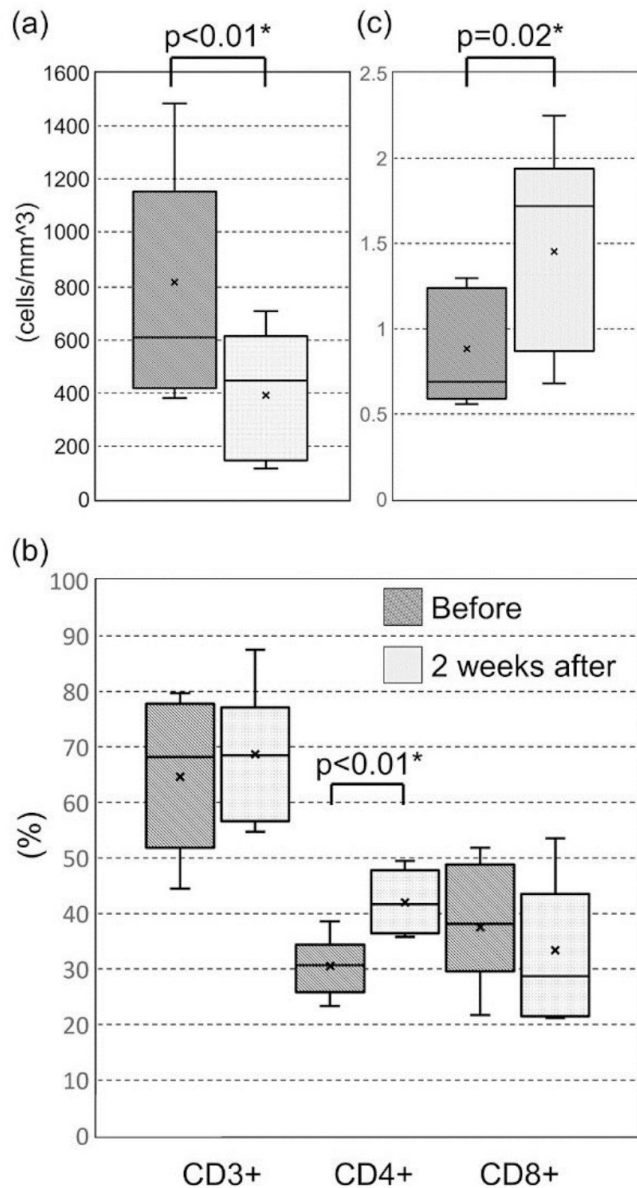


Figure 1. Box plots of absolute lymphocyte counts (a), percentages of CD3+, CD4+ and CD8+ T lymphocytes (b) and CD4+/CD8+ ratios (c) before and 2 weeks after the start of radiation therapy. “X” marks correspond to the means. The central horizontal bars are the medians. The lower and upper limits of the box are the first and third quartiles, respectively. Points above or below the whiskers’ upper and lower bounds are outliers. P-values marked with asterisks indicate statistically significant differences

Table 2. Lymphocyte subset counts before and two weeks after the start of radiation therapy. Values are expressed as mean +/- standard deviation.

	Immediate before RT	2 weeks after RT	p-value*
Absolute counts (cells/mm ³)	820 +/- 422 (507-1133)	392 +/- 245 (210-573)	p < 0.01
Lymphocyte counts (cells/mm ³)			
CD3+ T lymphocytes	541 +/- 305 (315-767)	284 +/- 191 (143-426)	p<0.01
CD4+ T lymphocytes	269 +/- 180 (135-402)	170 +/- 119 (81-258)	p=0.03
CD8+ T lymphocytes	299 +/- 156 (184-414)	134 +/- 95 (64-205)	p<0.01
The percentages (%)			
CD3+ T lymphocytes	64.6 +/- 13.0 (54.9-74.2)	68.7 +/- 11.4 (60.3-77.1)	p=0.09
CD4+ T lymphocytes	30.5 +/- 5.4 (26.5-34.5)	42.0 +/- 5.3 (38.1-45.9)	p<0.01
CD8+ T lymphocytes	37.5 +/- 10.8 (29.4-45.5)	33.4 +/- 12.7 (24.0-42.8)	p=0.22
CD4+/CD8+ ratio	0.88 +/- 0.32 (0.64-1.12)	1.45 +/- 0.62 (0.99-1.91)	p=0.02

Numbers in parentheses are 95% confidence intervals.

*Statistical analysis was performed by paired t-test.

overall survival compared to Sorafenib^[4]. Despite their efforts to improve response rates and prolong overall survival, the results were unsatisfactory^[4,6,10,11]. In this study, the CD4+ T lymphocyte count was lower than that of normal population. The reason for CD4+ lymphopenia is that blood monocytes gradually change due to factors derived from the primary tumor and cannot differentiate into functional

dendritic cells^[12]. Radiation therapy will prime T lymphocytes in the primary tumor, reducing TGF- β levels and enhancing the antitumor effect of ICIs, while CD4+ T lymphocyte depletion reduces the effect of ICIs, so knowing CD4+ T lymphocyte changes is important in determining the timing and indication for ICIs^[13,14]. The results of this study showed a significant increase in the CD4+ T lymphocyte percentage and CD4+/CD8+

ratio 2 weeks after the start of radiotherapy, suggesting that administration of ICIs at this time may enhance antitumor immunity. The efficacy of radiation therapy combined with ICIs has been shown in non-small cell lung cancer, head and neck squamous cell carcinoma, and cervical cancer, but has not been studied in HCC^[3,6,7,13]. Before undergoing radiation therapy combined with ICIs, it is necessary to know the early changes in lymphocyte subsets in order to predict the efficacy of ICIs. To our knowledge, this is the first report investigating early changes in lymphocyte subsets after 2 weeks of radiation therapy for patients with recurrent or metastatic HCC.

The study had several strengths. First, radiation therapy was performed using a state-of-the-art helical tomotherapy system. Although the volume of low-dose radiation delivered was larger than that of conventional radiation therapy, the tumor could be accurately irradiated with higher doses of radiation. In addition, low-dose radiation therapy promoted T lymphocyte infiltration and elicits CD4+ cells with features of exhausted effector cytotoxic cells, thus supporting the rational combination of helical tomotherapy with ICIs^[14]. Second, lymphocyte subsets were analyzed at a fixed time 2 weeks after the start of radiation therapy. Since the absolute lymphocyte count at week two was the most relevant factor related to survival in cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy^[15], changes in lymphocytes at two weeks after the start of radiation therapy were also presumed important

in HCC. Although other types of cancers and other combination therapies cannot be directly applied to HCC, the increased percentage of CD4+ peripheral blood lymphocytes in patients with HCC is a notable and characteristic finding. Moreover, the increase in the CD4+/CD8+ ratio was consistent with the results of radiation therapy for other types of cancer^[16].

This study had some limitations. First, the spread of HCC and the treatment methods given in the past were varied from patient to patient. However, since all treatment was discontinued two weeks prior to radiation therapy and no combination therapy was given concurrently for two weeks after the start of radiation therapy, bias due to different combinations of pretreatment was considered minimal. Second, with the exception of patients who underwent surgical resection, not all patients underwent pathological evaluation. However, the purpose of this study was to find specific early changes in a subset of peripheral blood lymphocytes from patients with HCC, and we believe that adequate results for our purpose could have been obtained without detailed pathological studies. Third, the number of patients evaluated in this study is small (seven). However, the number of patients is sufficient for statistical analysis, and the small number of patients in this study is not a major limitation of the proof of concept.

Conclusion

In conclusion, a single pilot study cannot be generalized to others without further scientific validation, however, it was demonstrated for

the first time in recurrent or metastatic HCC that radiation therapy induces CD4+ T lymphocytes and increases the CD4+/CD8+ ratio in 2 weeks. Understanding the lymphocyte subset changes 2 weeks after the start of radiation therapy may

help in developing treatment strategies for recurrent or metastatic HCC.

Competing Interests

All authors declare no competing financial interests.

References

1. Chen C, Liu Y, Cui B. Effect of radiotherapy on T cell and PD-1 / PD-L1 blocking therapy in tumor microenvironment. *Hum VaccinImmunother*. 2021; 17:1555-1567.
2. Llovet JM, De Baere T, Kulik L, Haber PK, Greten TF, Meyer T, et al. Locoregional therapies in the era of molecular and immune treatments for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021; 18:293-313.
3. Chen LC, Lin HY, Hung SK, Chiou WY, Lee MS. Role of modern radiotherapy in managing patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2021; 27:2434-2457.
4. Llovet JM, Castet F, Heikenwalder M, Maini MK, Mazzaferro V, Pinato DJ, et al. Immunotherapies for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022; 19:151-172.
5. Saung MT, Pelosof L, Casak S, Donoghue M, Lemery S, Yuan M, et al. FDA approval summary: Nivolumab plus ipilimumab for the treatment of patients with hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib. *Oncologist*. 2021; 26:797-806.
6. Sangro B, Sarobe P, Hervás-Stubbs S, Melero I. Advances in immunotherapy for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021; 18:525-543.
7. Donlon NE, Power R, Hayes C, Reynolds JV, Lysaght J. Radiotherapy, immunotherapy, and the tumour microenvironment: Turning an immunosuppressive milieu into a therapeutic opportunity. *Cancer Lett* 2021;502:84-96.
8. Ashrafizadeh M, Farhood B, Musa AE, Taeb S, Najafi M. The interactions and communications in tumor resistance to radiotherapy: Therapy perspectives. *Int Immunopharmacol*. 2020; 87:106807.
9. Ghavimi S, Apfel T, Azimi H, Persaud A, Pysopoulos NT. Management and treatment of hepatocellular carcinoma with immunotherapy: A review of current and future options. *J Clin Transl Hepatol*. 2020; 8:168-176.

10. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2020; 382:1894-1905.
11. Pinter M, Scheiner B, Peck-Radosavljevic M. Immunotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: a focus on special subgroups. *Gut*. 2021; 70:204-214.
12. Ménétrier-Caux C, Ray-Coquard I, Blay JY, Caux C. Lymphopenia in cancer patients and its effects on response to immunotherapy: an opportunity for combination with Cytokines? *J Immunother Cancer* 2019;7:85.
13. Barsoumian HB, Ramapriyan R, Younes AI, Caetano MS, Menon H, Comeaux NI, et al. Low-dose radiation treatment enhances systemic antitumor immune responses by overcoming the inhibitory stroma. *J Immunother Cancer*. 2020; 8: e000537. Published online 2020 Oct 26.
14. Herrera FG, Ronet C, de Olza MO, Barras D, Crespo I, Andreatta M, et al. Low-dose radiotherapy reverses tumor immune desertification and resistance to immunotherapy. *Cancer Discov*. 2022; 12:108-133.
15. Cho O, Noh OK, Oh YT, Chang SJ, Ryu HS, Lee EJ, et al. Hematological parameters during concurrent chemoradiotherapy as potential prognosticators in patients with stage iib cervical cancer. *Tumour Biol*. 2017; 39:1010428317694306–1010428317694306.
16. Wang Q, Li S, Qiao S, Zheng Z, Duan X, Zhu X. Changes in T lymphocyte subsets in different tumors before and after radiotherapy: A meta-analysis. *Front Immunol*. 2021; 12:648652.



สมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย

<https://www.thastro.org>