



## บทบาทของการฉายรังสีแบบ 3 มิติ และแบบปรับความเข้มในการรักษามะเร็งเต้านม.

ชวัลิต เลิศบุษยานุกูล พ.บ.

หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา

ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### บทคัดย่อ

รังสีรักษาเป็นการรักษาร่วมที่สำคัญในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้น (localized breast cancer) ที่ได้รับการผ่าตัดแบบส่วนเต้านม การฉายรังสีแบบดั้งเดิม (conventional radiotherapy) อาศัยเครื่องตั้งฉายรังสีแบบดั้งเดิม (conventional simulator) ในการฉายรังสีแบบ tangential field ซึ่งไม่สามารถทราบการกระจายปริมาณรังสี (dose distribution) ตลอดทั้งปริมาตรของเต้านมได้ จึงได้มีการพัฒนาการฉายรังสีแบบสามมิติ (3D conformal radiation therapy, 3D-CRT) โดยนำภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์มาช่วยในการวางแผนการฉายรังสี เพื่อให้ทราบการกระจายปริมาณรังสีของปริมาตรของเต้านมทั้งหมด อย่างไรก็ได้การฉายรังสี 3 มิติ มีข้อจำกัดคือ ปริมาณรังสีบริเวณเต้านมไม่สม่ำเสมอ (Dose inhomogeneity) กำไรใช้ compensator, wedge หรือ half-beam blocks ทำให้เกิด scatter radiation ไปยังเต้านมด้านตรงข้าม อีกทั้งไม่สามารถเลี่ยงอวัยวะสำคัญ เช่น ปอด หรือ หัวใจได้ จึงได้มีการพัฒนาการฉายรังสีแบบปรับความเข้มเพื่อช่วยลดความไม่สม่ำเสมอของ การกระจายปริมาณรังสี (ลด dose inhomogeneity) และลดปริมาณรังสีต่อปอด หัวใจ และเต้านมด้านตรงข้าม บทความนี้จะได้กล่าวถึงหลักฐานทางการแพทย์ซึ่งศึกษาเกี่ยวกับการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม ขั้นตอนในการวางแผนการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม จุดเด่น จุดด้อย เพื่อให้แพทย์สามารถเลือกใช้เทคนิคการฉายรังสีแบบ 3 มิติ และแบบปรับความเข้มให้ได้ประโยชน์แก่ผู้ป่วยสูงสุด

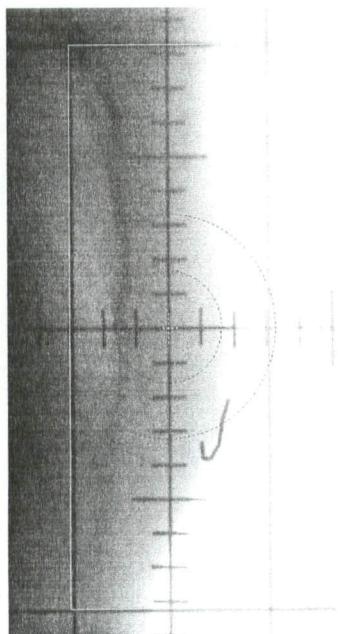


## บทบาทของการฉายรังสีแบบ 3 มิติ และ แบบปรับความเข้มในการรักษามะเร็งเต้านม

รังสีรักษาเป็นการรักษาร่วมที่สำคัญในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้น (localized breast cancer) ที่ได้รับการผ่าตัดแบบสงวนเต้านม โดยการผ่าตัดแบบสงวนเต้านมได้รับความนิยมเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ รังสีรักษาช่วยลดอัตราการกำเริบเฉพาะที่ (local recurrence) เมื่อเปรียบเทียบกับการผ่าตัดอย่างเดียว การฉายรังสีเสริมสามารถลดอัตราการกำเริบที่เต้านมจาก 39.2% เหลือ 14.3% และไม่ได้เพิ่มอุบัติการณ์ของมะเร็งเต้านม ด้านตรงข้าม<sup>2</sup> นอกจากรังสีรักษาแล้วว่าการผ่าตัดแบบสงวนเต้านมตามด้วยการฉายรังสีเสริมบริเวณเต้านมมีอัตราการรอดชีวิตไม่แตกต่างจากการผ่าตัดเต้านม (modified radical mastectomy)<sup>2-11</sup> Fischer<sup>4</sup> พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 20 ปี เท่ากับ 46% ทั้งในกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดเต้านม และในกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดแบบสงวนเต้านมตามด้วยการฉายรังสี

แม้ว่ารังสีรักษาจะช่วยลดอุบัติการณ์การเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านม แต่มีรายงานว่ารังสีรักษาอาจเพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนของรังสีต่อหลอดเลือดหัวใจ<sup>12</sup> โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อผู้ป่วยมีอายุรอดมากขึ้นหลังจากการรักษาแบบผสมผสานหรือในผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีบริเวณเต้านมซ้ำซ้อน<sup>12-17</sup>

การฉายรังสีแบบดั้งเดิม (conventional radiotherapy) อาศัยเครื่องตั้งฉายรังสีแบบดั้งเดิม (conventional simulator) ในการฉายรังสีแบบ tangential field ดังรูปที่ 1 ซึ่งไม่สามารถทราบการกระจายเบริมานรังสี (dose distribution) ตลอดทั้งเบริมารของเต้านมได้ จึงได้มีการพัฒนาการฉายรังสีแบบสามมิติ (3D conformal radiation therapy, 3D-CRT) โดยนำภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์มาช่วยในการวางแผนการฉายรังสี เพื่อให้ทราบการกระจายปริมาณรังสีของเบริมารของเต้านมทั้งหมด อย่างไรก็ได้การฉายรังสี 3 มิติ มีข้อจำกัดคือ



รูปที่ 1 การตั้งฉายรังสีบริเวณเต้านมด้วยเทคนิคดั้งเดิมด้วย Conventional simulator



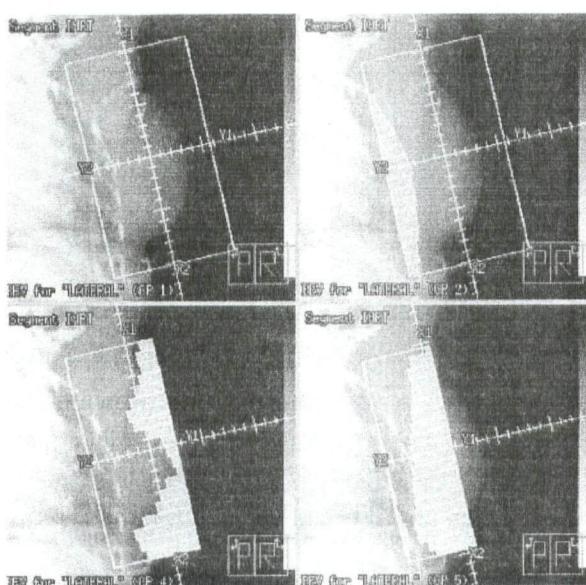
1. ปริมาณรังสีไม่สม่ำเสมอ (Dose inhomogeneity) โดยพบปริมาณรังสีสูง (hot spot) บริเวณด้าน medial, lateral และด้าน superior และ inferior ของเต้านม ทั้งนี้เนื่องจากลักษณะสันฐานของเต้านมมีความหนาของบริเวณที่ลำรังสีผ่านไม่เท่ากัน ความไม่สม่ำเสมอของปริมาณรังสีจะเห็นได้ชัดยิ่งขึ้นในผู้ป่วยที่มีขนาดเต้านมใหญ่ และ hot spot เหล่านี้ทำให้ความสวยงามของเต้านมลดลงในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบส่วนเต้านม<sup>18-21</sup>

2. การฉายรังสีแบบดังเดิมอาศัย beam modifiers เช่น compensator, wedge หรือ half-beam blocks ในการปรับลักษณะการกระจายรังสี ซึ่ง beam modifiers ทำให้เกิด scatter radiation ไปยังเต้านมด้านตรงข้าม<sup>22-26</sup>

3. การฉายรังสีแบบดังเดิมและแบบสามมิติไม่สามารถเลี่ยงอวัยวะสำคัญ ได้แก่ ปอด และหัวใจ เนื่องจากทิศทางของลำรังสีจำเป็นที่จะต้องครอบคลุมเต้านม ซึ่งอยู่บริเวณด้านหน้าของผนังทรวงอก และมีลักษณะเว้า (concave) ไปตามผนังทรวงอก ยิ่งไปกว่านั้นหากจำเป็นที่จะต้องฉายรังสีบริเวณต่อมน้ำเหลือง internal mammary ร่วมด้วยยิ่งมีโอกาสที่ปริมาณรังสีจากการฉายรังสีแบบดังเดิม จะกระจายถูกปอดและหัวใจมากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากต้องฉายรังสีบริเวณเต้านมข้างซ้าย และในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดเสริมในกลุ่ม anthracycline ทำให้ภาวะแทรกซ้อนต่อหัวใจสูงขึ้น

จากเหตุผลดังกล่าวจึงได้มีการนำการฉายรังสีแบบปรับความเข้มมาใช้ในการฉายรังสีบริเวณเต้านม โดยอาศัยจุดเด่นของการฉายรังสีแบบปรับความเข้มเพื่อลดความไม่สม่ำเสมอของการกระจายรังสี (ลด dose inhomogeneity) และลดปริมาณรังสีต่อปอด, หัวใจ และเต้านมด้านตรงข้าม

ในการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม อาศัย multileaf collimator (MLC) ในการปรับรูเปิดของลำรังสี (field aperture) ซึ่งเทคนิคในการปรับ MLC แบ่งง่าย ๆ เป็น static MLC technique ซึ่งอาศัยการฉายรังสีพื้นที่ต่าง ๆ กันโดยการปรับ MLC เป็นรูปร่างต่าง ๆ กัน ดังรูปที่ 2 เพื่อให้แต่ละบริเวณของเต้านมได้รับความเข้มของรังสีไม่เท่ากัน พื้นที่ที่มีรูปร่างต่าง ๆ กันเรียกว่า segment จึงเรียกเทคนิคนี้ว่า multiple static IMRT<sup>27-28</sup> การฉายรังสีแบบนี้ การปรับรูเปิดของลำรังสี (field aperture) จะเกิดขึ้นในขณะที่ไม่มีการฉายรังสี (beam off)



รูปที่ 2 เทคนิค Static IMRT โดยการปรับ MLC เป็นรูปร่างต่าง ๆ กัน



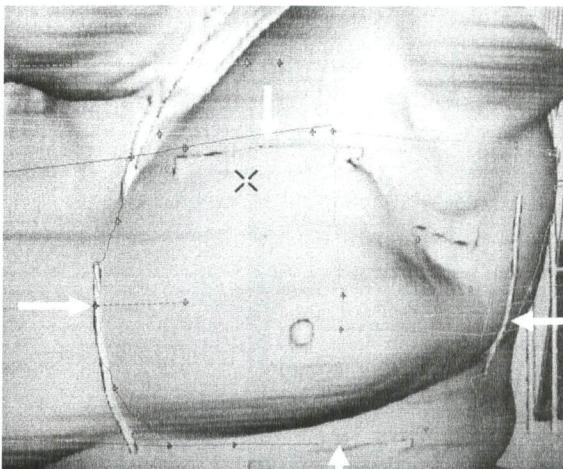
เทคนิคการปรับ MLC อีกวิธีหนึ่งเรียกว่า dynamic IMRT<sup>29</sup> ซึ่ง field aperture จะปรับตลอดเวลาที่กำลังฉายรังสี (beam on) ข้อดีของเทคนิคนี้คือ การกระจายความเข้มของรังสีในแต่ละลำรังสี (beam) จะมีความละเอียดและใช้เวลาในการฉายรังสี (beam-on) ต้นกว่า static IMRT

#### การกำหนดขอบเขตในการฉายรังสี (Target volume determination)

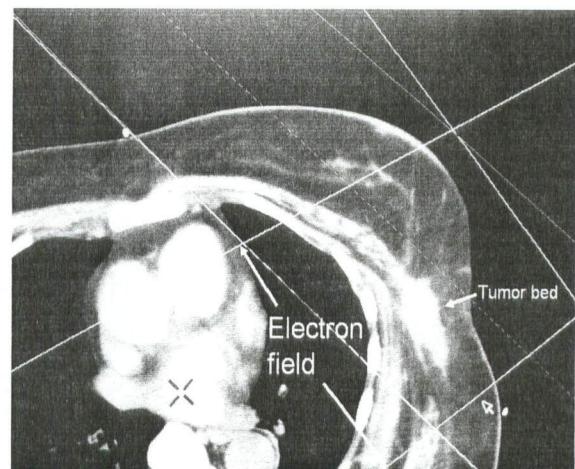
ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดแบบสงวนเต้านม และได้ผลชิ้นเนื้อร้าย Tis No, pT1 N0 หรือ pT2 N0 แนะนำให้ฉายรังสีบริเวณเต้านม โดยไม่ต้องฉายรังสีบริเวณต่อมน้ำเหลือง

#### การจัดทำผู้ป่วย

จัดทำผู้ป่วยให้นอนราบบนเตียงฉายรังสี หรือเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์จำลองการฉายรังสี (CT Simulator) โดยให้ผู้ป่วยอยู่ในท่าที่ไม่เกร็ง ในกรณีที่ใช้ wing board แขนสองข้างอยู่หน้าศีรษะเพื่อสะดวกในการจัดทำใหม่ทุกวัน (reproducible) หาก CT Simulator มีเส้นผ่าศูนย์กลางกว้างพอ (large-bored CT) อาจใช้ breast board และการแขน (abduct) ข้างเดียวกันที่เป็นมาตรฐานให้ตั้งฉากกับลำตัวผู้ป่วย ใช้คาดที่บรังสีวงรอบเต้านมของผู้ป่วยเพื่อช่วยให้เห็นขอบเขตของเต้านมชัดชิ้นดังรูปที่ 3 หากผู้ป่วยมีไข้มาก การคลำขอบเขตของเต้านมอาจไม่ชัดเจน ให้กำหนดขอบเขตเต้านมตามเส้น midline และ mid axillary line เนื่องจากในกรณีฉายรังสีแบบดั้งเดิม การวางแผนบริเวณแพลงผ่าตัดที่เต้านมและรักแร้ ช่วยให้สามารถกำหนดขอบเขตของ tumor bed และต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ได้ง่ายขึ้น เพราะในภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์จะเห็น tumor bed ได้ชัดเจนดังรูปที่ 4 และหากศัลยแพทย์วาง surgical clip บริเวณที่เป็น tumor bed จะช่วยกำหนดขอบเขตของ tumor bed ได้ดียิ่งขึ้น



รูปที่ 3 การใช้คาดที่บรังสีวงรอบเต้านมของผู้ป่วย เพื่อช่วยให้เห็นขอบเขต ของเต้านม



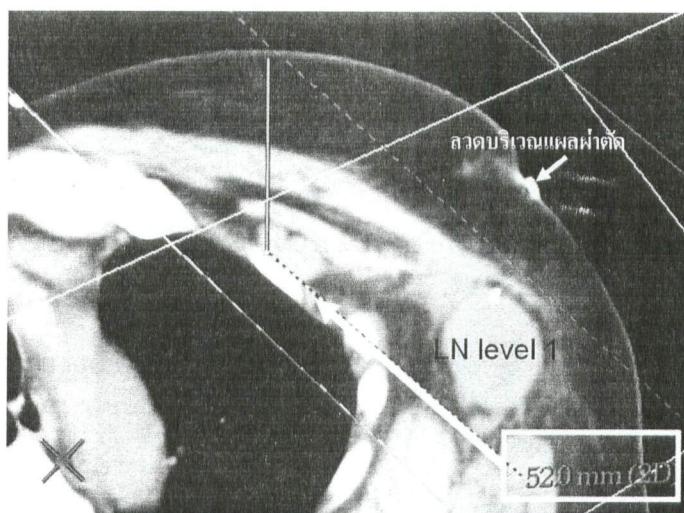
รูปที่ 4 ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่วยบอกบริเวณ tumor bed เพื่อช่วยสำหรับวางแผนกำลังเลือดตรอก

หากตรวจพบว่ามีการลุกลามของก้อนมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ ตั้งแต่ 4 ต่อมขึ้นไป หรือต่อมน้ำเหลืองมี extracapsular extension แนะนำให้ฉายรังสีบริเวณเต้านมพร้อมกับต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ (level 3) และ supraclavicular lymph node ด้วย



ในการกำหนดขอบเขตเต้านม (planning target volume, PTV) ให้กำหนดขอบเขตด้าน posterior ถึงรอยต่อระหว่างผนังทรวงอกและปอด (lung-chest wall interface) ซึ่งประกอบด้วย ชีโครง, intercostal muscle และ serratus anterior muscle ควรกำหนดให้ 100% ของ PTV ได้รับปริมาณรังสีอย่างน้อย 95% ของ prescribed dose

ในการฉายรังสีแบบดังเดิม ต่อมน้ำเหลืองบริเวณ supraclavicular แพทย์รังสีรักษามักจะให้ปริมาณรังสีที่ความลึก 3 ซม. ซึ่งในผู้ป่วยบางรายต่อมน้ำเหลืองอาจอยู่ลึกกว่านั้น Madu<sup>30</sup> รายงานว่า supraclavicular lymph node มีความลึกระหว่าง 3.9-8.3 ซม. (median 5 cm) จึงแนะนำให้ใช้ CT simulator เพื่อช่วยบอกรความลึกของต่อมน้ำเหลืองบริเวณดังกล่าว และทำให้การครอบคลุมของปริมาณรังสีในบริเวณดังกล่าวดีขึ้นดังรูปที่ 5



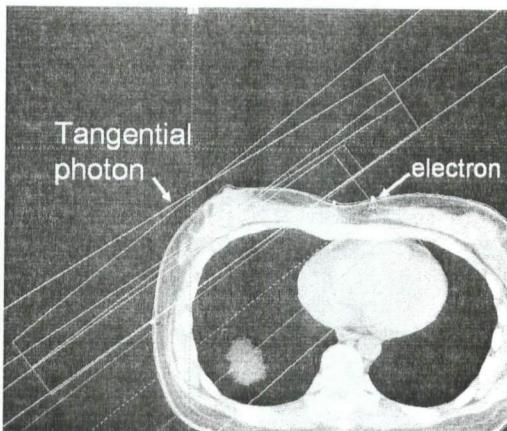
รูปที่ 5 การใช้ CT simulator เพื่อช่วยบอกรความลึกของต่อมน้ำเหลือง ในภาพยังแสดงถึงต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ระดับที่ 1

ต่อมน้ำเหลือง internal mammary อยู่ลึกในระดับผนังทรวงอก (chest wall) ระหว่าง intercostal space ที่ 1-6 แต่จะมีขนาดใหญ่และจำนวนมากใน intercostal space ที่ 1-3 โดยพบมากถึง 80% เมื่อเปรียบเทียบกับ intercostal space ที่ 4-6 ซึ่งพบต่อมน้ำเหลืองเพียง 20%<sup>31,32</sup> ยิ่งไปกว่านั้นต่อมน้ำเหลือง internal mammary ในระดับ intercostal space ที่ 4-6 ยังอยู่ใกล้หัวใจ ดังนั้นจึงแนะนำให้ฉายรังสีเฉพาะต่อมน้ำเหลือง internal mammary ที่ intercostal space ระดับที่ 1-3<sup>33,34</sup>

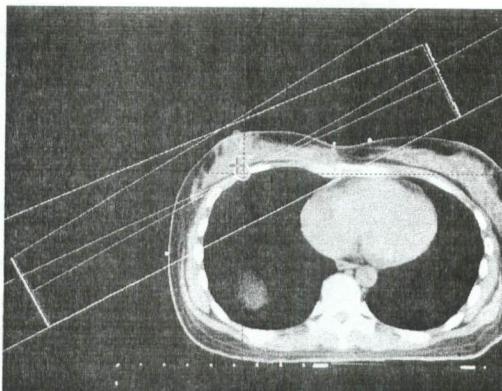
ในการฉายรังสีบริเวณต่อมน้ำเหลือง internal mammary ร่วมกับเต้านมหรือผนังหน้าอกด้วยเทคนิคแบบดังเดิมมีหลายวิธีการ เช่น การใช้ tangential photon ร่วมกับ electron ดังรูปที่ 6 หรือใช้ tangential photon beam เพียงอย่างเดียว ดังรูปที่ 7 ทั้งสองวิธีมีความยุ่งยากในการจัดตั้งผู้ป่วย การเชื่อมต่อของบริเวณ ฉายรังสี (match field junction) ตลอดจน homogeneity ของการกระจายปริมาณรังสีแตกต่างกัน ซึ่งอาจมี hot หรือ cold spot และปริมาณรังสีกระทบต่อบอดและหัวใจ<sup>(35)</sup> วิธีการหนึ่งที่มีผู้รายงานคือ partial wide tangent field (PWTF)<sup>36</sup> ดังรูปที่ 8 อาศัยการฉายรังสีด้วย tangential photon beam โดยเปิดลำรังสีให้กว้างขึ้นในบริเวณ intercostal space ที่ 1-3 เพื่อครอบคลุมต่อมน้ำเหลืองร่วมกับเต้านมหรือ chest wall และใช้วัตถุกำบังรังสีบังรังสีบริเวณหัวใจ เป็นอีกวิธีหนึ่งที่ช่วยลดปริมาณรังสีบริเวณปอด แต่หากต่อมน้ำเหลือง internal mammary อยู่ลึกจากผิวนังมากขึ้น



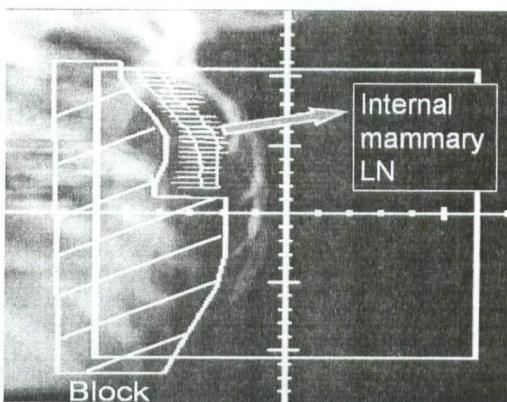
ย่อมทำให้ปริมาตรของปอดส่วนบนได้รับปริมาณรังสีมากเข่นกัน การใช้การฉายรังสีแบบปรับความเข้มช่วยให้การกระจายปริมาณรังสีบริเวณเด้านมและต่อมน้ำเหลือง internal mammary ได้รับรังสี สม่ำเสมอมากขึ้น ดังรูปที่ 9



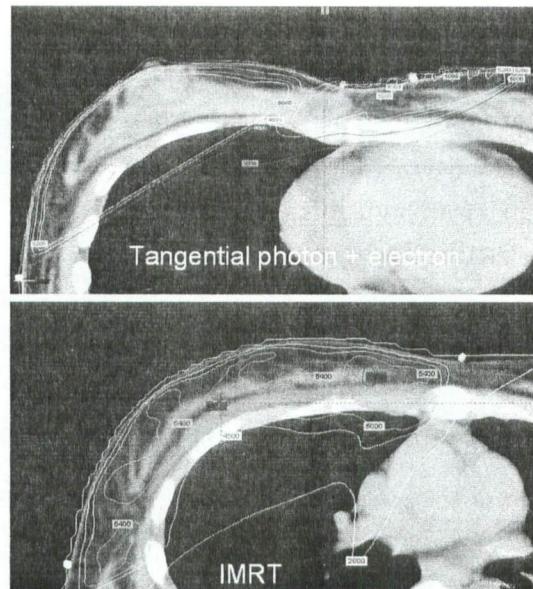
รูปที่ 6 การใช้ tangential photon ร่วมกับ electron ใน การฉายรังสีต่อมน้ำเหลืองบริเวณ internal mammary



รูปที่ 7 การใช้ tangential photon อย่างเดียว ในการ ฉายรังสีต่อมน้ำเหลืองบริเวณ internal mammary

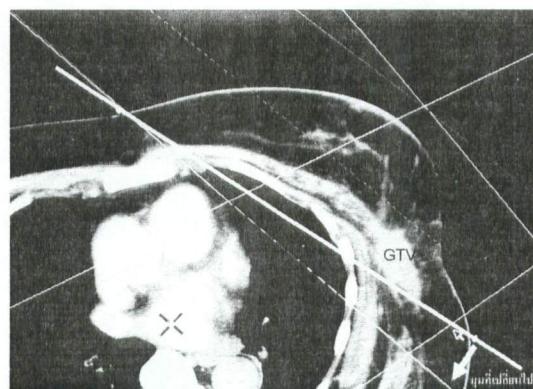


รูปที่ 8 Beam's eye view ของเทคนิค partial wide field irradiation โดยการใช้วัตถุกำบังรังสีบังบริเวณ หัวใจ



**รูปที่ 9** เปรียบเทียบการกระจายปิรามณังสีระหว่างการกระจายรังสีแบบดั้งเดิม (ไฟต่อนผสมอเล็คตรอน) และการกระจายรังสีแบบปรับความเข้มในการกระจายรังสี บริเวณเต้านมและต่อมน้ำเหลือง internal mammary

การกำหนดขอบเขตของเต้านม (breast tissue) โดยภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทำได้ยาก เนื่องจากภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ไม่สามารถแยกขอบเขตของเนื้อเยื่อเต้านมและเนื้อเยื่อไขมันได้ โดยพบว่าในผู้ป่วยอายุน้อยเนื้อเยื่อเต้านมจะมี density สูงกว่าเนื้อเยื่อไขมันทำให้สามารถจำแนกเนื้อเยื่อเต้านมได้ง่าย แต่ในผู้ที่มีอายุมากขึ้นอาจมี partial glandular atrophy และในผู้ป่วยสูงอายุอาจไม่มี glandular breast tissue อญ্তเดย (empty breast) ทำให้ไม่สามารถบอกขอบเขตของเนื้อเยื่อเต้านมได้ Bentel และคณะ<sup>37</sup> รายงานว่าการใช้ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในการกำหนดขอบเขตเนื้อเยื่อเต้านม ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงขอบเขตการกระจายรังสี medial border ถึง 24% และเปลี่ยนแปลง lateral border ถึง 56% เมื่อเปรียบเทียบกับการคลำเต้านมเพื่อวางแผนขอบเขตของลำรังสี ดังตัวอย่างผู้ป่วยในรูปที่ 10



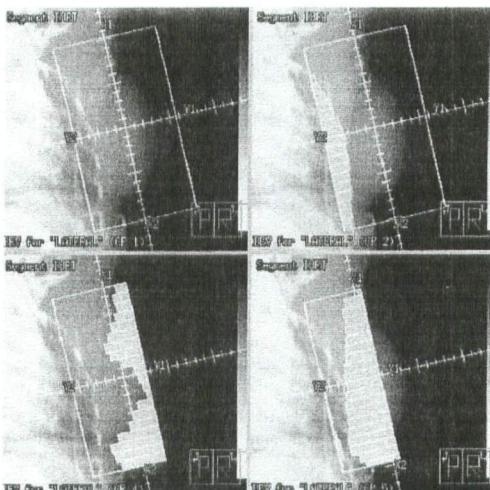
**รูปที่ 10** แสดงการเปลี่ยนทิศทางลำรังสีจากการใช้ midline และ mid axillary line ซึ่งไม่ครอบคลุมต่อ tumorbed (GTV) เมื่อเปลี่ยนไปใช้การกำหนดทิศทางลำรังสีโดยดูจากภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ดังลูกศรชี้จະ ครอบคลุม tumorbed ได้ดีขึ้น



## การฉายรังสีแบบปรับความเข้มในมะเร็งเต้านม

ในปี 1997 Smitt<sup>38</sup> ทำการเปรียบเทียบการฉายรังสีแบบดั้งเดิม และการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม โดยใช้ ลำรังสี 9 ทิศทาง พบร่วมกับการครอบคลุม target ไม่แตกต่างกัน แต่การฉายรังสีแบบปรับความเข้มทำให้ปริมาตรของปอดและหัวใจที่ได้รับรังสีปริมาณสูงลดลง แต่ปริมาตรของปอดและหัวใจซึ่งได้รับรังสีปริมาณต่ำกว่า 12 เกรย์ สูงขึ้น ซึ่งเป็นข้อด้อยของการใช้การฉายรังสีแบบปรับความเข้มด้วยลำรังสีจากหลายทิศทาง

Kestin<sup>39</sup> ใช้เทคนิค static IMRT โดยเริ่มคำนวณรังสีจาก open tangential field ก่อนหลัง จากนั้นใช้ MLC บังเต้านมบริเวณที่เป็น hot spot โดยอาศัยภาพจาก Beam's eye view (BEV) ดังรูปที่ 2 แล้วทำการปรับ น้ำหนักของลำรังสี (beam weighting) ในแต่ละ beam segment เทคนิคนี้เรียกอีกอย่างหนึ่งว่า multiple static field หรือ field-in field technique ซึ่งใช้เวลาในการวางแผนการฉายรังสีนานกว่า conventional treatment planning แต่ช่วยลด hot spot ที่ได้รับปริมาณรังสีมากกว่าร้อยละ 110 ของปริมาณรังสีที่ตั้งไว้ (V110%) จาก 10% เหลือ 0.1%



รูปที่ 2 เทคนิค Static IMRT โดยการปรับ MLC เป็นรูปร่างต่าง ๆ กัน

Lo<sup>40</sup> ใช้เทคนิค multiple static field ในการฉายรังสีบริเวณเต้านมและต่อมน้ำเหลือง supraclavicular โดยใช้ single isocenter technique พบร่วม การฉายรังสีแบบปรับความเข้มมีการกระจายปริมาณรังสีสม่ำเสมอ กว่าการฉายรังสีแบบดั้งเดิม และการกระจายปริมาณรังสีครอบคลุมต่อมน้ำเหลือง internal mammary ดีขึ้นโดยไม่ทำให้ปริมาณรังสีที่ปอดสูงมาก

Vicini<sup>41</sup> รายงานผลการรักษาในผู้ป่วย 281 รายที่ได้รับการผ่าตัดแบบส่วนเต้านม โดยใช้การฉายรังสีแบบปรับความเข้มด้วยเทคนิค multiple static พบร่วมมัธยฐานของปริมาตรของเต้านมที่ได้รับปริมาณรังสีมากกว่า 105% (median V105%) เท่ากับ 11% ในขณะที่ median V110% และ median V115% เท่ากับ 0 โดยพบภาวะแทรกซ้อนต่อผิวนังเนื้ยพลันขั้นรุนแรง (acute skin toxicity grade 3) เพียง 1%

Zackrisson<sup>42</sup> ใช้เทคนิค multiple static อย่างง่ายโดยกำหนดให้มี 2 segment ต่อลำรังสี พบร่วมปริมาณรังสีในเต้านมมีความสม่ำเสมอมากขึ้น และสามารถลดปริมาณรังสีต่อปอดได้อย่างมีนัยสำคัญ ตารางที่ 1 สรุปข้อมูลเกี่ยวกับการฉายรังสีแบบปรับความเข้มในการรักษามะเร็งเต้านมผลการวิจัยพบว่าการฉายรังสี



แบบปรับความเข้มทำให้การกระจายปริมาณรังสีในบริเวณเด้านมสม่ำเสมอขึ้น และช่วยลด hot spot บริเวณเด้านม ปอด และหัวใจ

**ตารางที่ 1** แสดงผลการวิจัยเกี่ยวกับการใช้การฉายรังสีแบบปรับความเข้มในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

ผู้รายงาน	จำนวนผู้ป่วย	IMRT Planning	Dosimetric finding
Kestin <sup>(39)</sup>	10	Isodoses of an open beam in BEV	- การกระจายปริมาณรังสีสม่ำเสมอ มากขึ้น
Lo <sup>(40)</sup>	20	Radiological thickness maps based on DRR	- การกระจายปริมาณรังสีสม่ำเสมอ มากขึ้น
Vicini <sup>(41)</sup>	281	Isodoses of an open beam in BEV	- การกระจายปริมาณรังสีสม่ำเสมอ มากขึ้น
Zackeisson <sup>(42)</sup>	12	MLC fields exclude high dose region	- การกระจายปริมาณรังสีสม่ำเสมอ มากขึ้น - ปริมาณรังสีต่อหัวใจและปอดลดลง
Donavan <sup>(43)</sup>	14	Radiological thickness maps based on portal image	- การกระจายปริมาณรังสีสม่ำเสมอ มากขึ้น
Van Asselen <sup>(44)</sup>	5	Equivalent path length from CT dataset	- Dose homogeneity ดีขึ้น - ปริมาณรังสีเฉลี่ยต่อปอดลดลง
Hurkmans <sup>(45)</sup>	17	Intensity of pencil beam based on treatment volume	- ลด cardiac NTCP > 50%

การฉายรังสีแบบปรับความเข้มโดยเทคนิค dynamic IMRT (sliding window) มีข้อได้เปรียบคือ มีความละเอียดของความเข้มของลำรังสี (spatial resolution) ดีกว่าเทคนิค multiple static field ในที่นี้จะกล่าวถึงเทคนิคของ Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) ซึ่งรายงานโดย Hong ในปี 1999<sup>49</sup> โดยใช้ลำรังสีในทิศทางเดียวกับ conventional tangential irradiation พบว่าการฉายรังสีแบบปรับความเข้มสามารถลดปริมาณรังสีต่อปริมาตร 20% ของ coronary artery (D20%) จาก 36 เกรย์ เหลือ 27 เกรย์ ปริมาณรังสีเฉลี่ยที่เด้านมด้านตรงข้ามลดลงจาก 1.2 เกรย์ เหลือ 0.7 เกรย์ ปริมาตรของปอดข้างเดียวที่ได้รับรังสี 46 เกรย์ (V46 Gy) ลดลงจาก 10% เหลือ 7% อีกทั้งปริมาณรังสีที่ target volume มีความสม่ำเสมอมากขึ้น (homogeneous) ในปี 2003 Hong<sup>46</sup> รายงานยืนยันถึงผลการเบรียบเทียบระหว่างการใช้การฉายรังสีแบบดังเดิมและการฉายรังสีแบบปรับความเข้มในผู้ป่วย 15 ราย ซึ่งข้อมูลสรุปแสดงในตารางที่ 2 โดยทั้ง 2 รายงานจาก MSKCC ให้รังสี 46 เกรย์ ที่ PTV



## ตารางที่ 2 สรุปการกระจายปริมาณรังสีเบรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีแบบดั้งเดิมและการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม

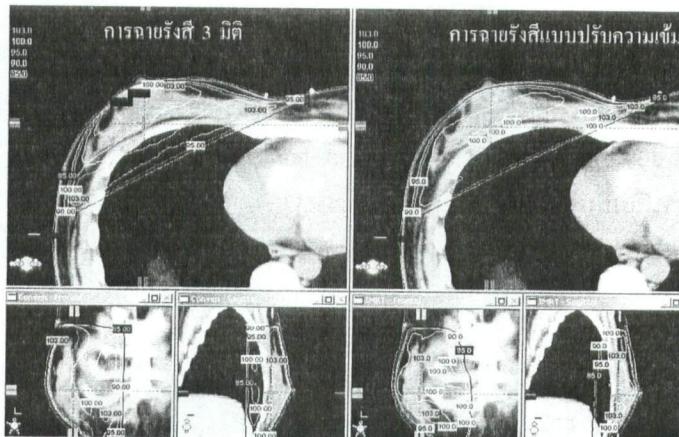
		Conventional	IMRT
PTV	D05	49.9 0.6 Gy	48.4 1 Gy
	V95	96.6 1.9%	98.1 1.1%
	Max Dose	52.0 1.2 Gy	50.0 1.3 Gy
Lung	D05	46.6 2.2 Gy	44.7 2.4 Gy
	V100	7.0 2.8%	4.9 3.0%
	Max Dose	50.2 0.9 Gy	47.7 0.6 Gy
Heart	D05	20.8 12.5 Gy	18.6 12.7 Gy
	V95	1.8 1.2%	1.2 1.2%
	Max Dose	47.8 1.2 Gy	45.4 1.3 Gy
Contralat Breast	D05	2.8 0.8 Gy	1.6 0.6 Gy
	V95	1.7 0.5%	0.7 0.2%
	Max Dose	13.3 9.5 Gy	2.1 2.8 Gy

\* D05 - ปริมาณรังสีที่ครอบคลุม 5% ของปริมาตรที่สนใจ

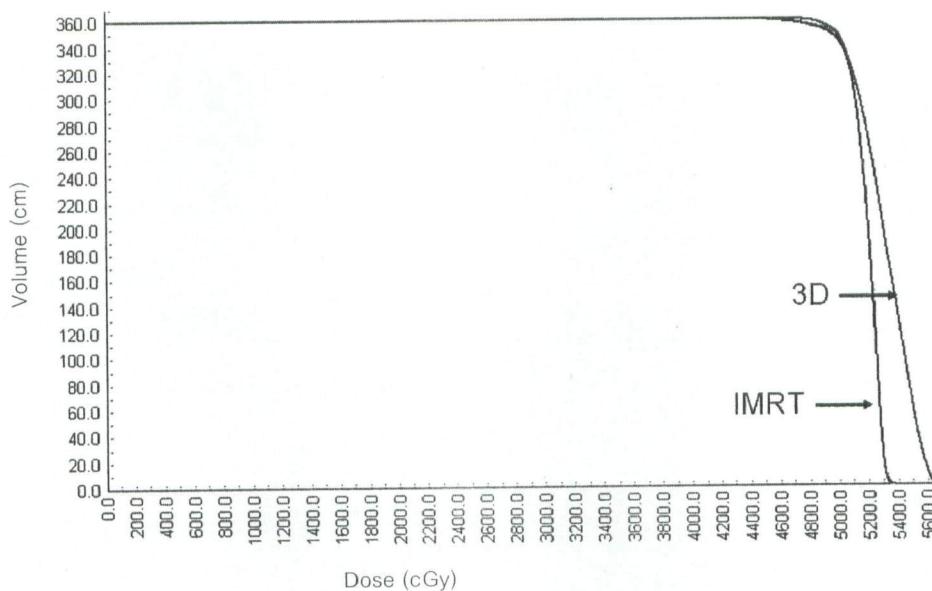
V95 - ปริมาตรที่ได้รับปริมาณรังสีอย่างน้อย 95%

V100 - ปริมาตรที่ได้รับปริมาณรังสีอย่างน้อย 100%

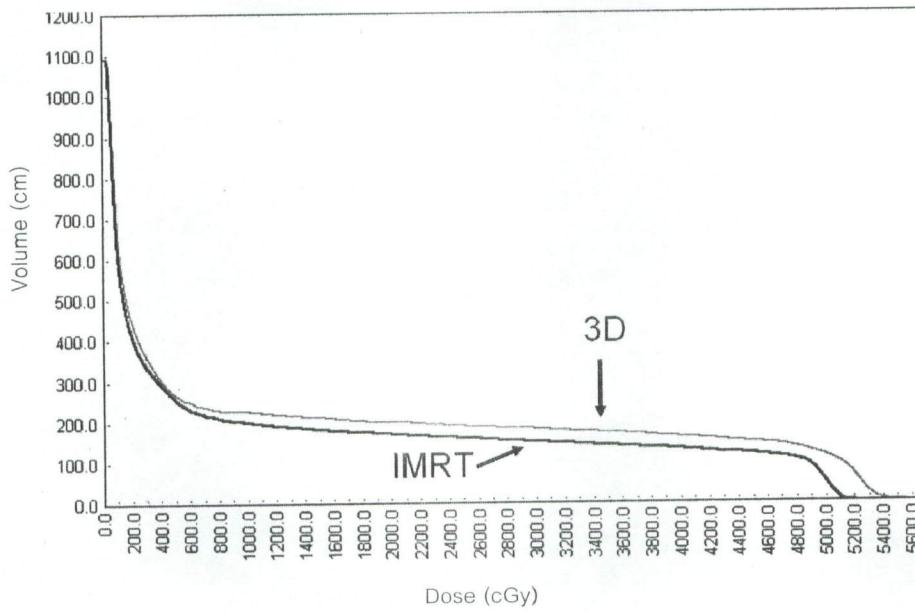
รูปที่ 11, 12 และ 13 แสดงตัวอย่างการใช้การฉายรังสีแบบปรับความเข้มในการรักษามะเร็งเต้านม โดยเปรียบเทียบการกระจายปริมาณรังสี กราฟ dose-volume histogram ของ PTV และ หัวใจ สังเกตว่าการฉายรังสีแบบปรับความเข้มเพิ่ม conformatity ต่อ PTV ช่วยลด hot spot บริเวณเต้านม และลดปริมาณรังสีต่อปอด



รูปที่ 11 แสดงการเปรียบเทียบการกระจายปริมาณรังสีบริเวณเต้านมระหว่างการฉายรังสี 3 มิติ และการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม



รูปที่ 12 แสดง dose-volume histogram ของ PTV บริเวณเต้านม



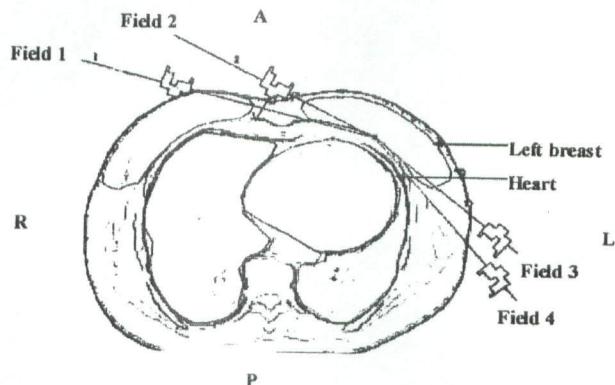
รูปที่ 13 แสดง dose-volume histogram ของปอดซ้ายเดียวกับ PTV (ipsilateral lung)



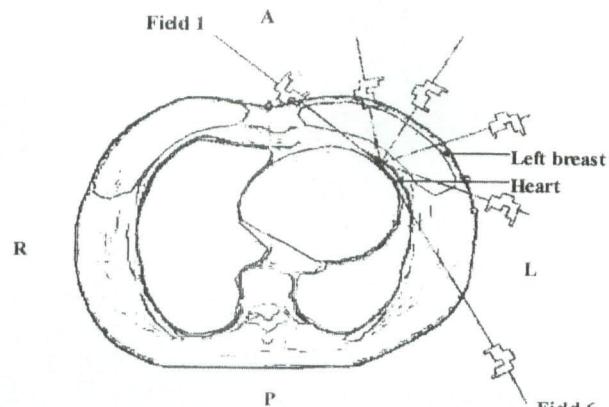
## จำนวนลำรังสีเท่าใดถึงจะพอเหมาะสม

ในการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม จำนวนลำรังสีและการกำหนดคุณสมบัติของลำรังสี (beam configuration) ซึ่งได้แก่ ทิศทางลำรังสี (gantry angle) พลังงานของลำรังสี มีผลต่อการกระจายปริมาณรังสีเป็นอย่างมาก Thilmann<sup>47</sup> ทำการทดลองวางแผนการฉายรังสี โดยมีจำนวนลำรังสีต่าง ๆ กัน ตั้งแต่ 3-16 ลำรังสี โดยใช้เทคนิค static IMRT (step and shoot) และทิศทางลำรังสีแต่ละทิศทางห่างเท่ากัน (equidistant) และกำหนดให้ระยะเวลาในการฉายรังสีแต่ละครั้งไม่เกิน 20 นาที พบร่วมกับจำนวนทิศทางลำรังสีที่เหมาะสมคือ 12 ทิศทาง และเมื่อกำหนดให้แต่ละลำรังสีมีความต่างของระดับความเข้ม (intensity step) เท่ากับ 7 พบร่วมกับปริมาตรของหัวใจที่ได้รับรังสีมากกว่า 20 เกรย์ (V20 Gy) เท่ากับร้อยละ 4.2 ในขณะที่ปริมาตรปอดที่ได้รับรังสีมากกว่า 20 เกรย์ (V20 Gy) เท่ากับร้อยละ 16.3 โดยที่ PTV ได้รับปริมาณรังสีสม่ำเสมอ (homogeneity) และมีความครอบคลุมเฉพาะที่ PTV snug (conformality) ในการทดลองนี้ PTV ได้แก่ เต้านมและต่อมน้ำเหลือง internal mammary ข้างเดียวกัน หากต้องการให้ PTV ได้รับปริมาณรังสีสม่ำเสมอมากขึ้นโดยการเพิ่ม intensity step จาก 7 เป็น 10 และ 12 จะทำให้เวลาในการฉายรังสีนานขึ้นเป็น 41 นาที ซึ่งทำให้ผู้ป่วยเมื่อยและอาจขับตัวในระหว่างฉายรังสีอีกทั้งทำให้อัตราปริมาณรังสี (Dose rate) ลดลงซึ่งไม่เป็นผลดีต่อการทำลายเซลล์มะเร็ง

Landau<sup>48</sup> ศึกษาเปรียบเทียบเทคนิคการฉายรังสีแบบดังเดิมและ static IMRT โดยมีจำนวนทิศทางลำรังสี 2, 4 และ 6 ทิศทาง ในการฉายรังสีบริเวณเต้านม ตามรูปที่ 14 และ 15



รูปที่ 14 การฉายรังสีแบบปรับความบริเวณเต้านมด้วยลำรังสี 4 ทิศทาง



รูปที่ 15 การฉายรังสีแบบปรับความบริเวณเต้านมด้วยลำรังสี 6 ทิศทาง



พบว่าการฉายรังสีแบบดั้งเดิม และการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม 4 ทิศทาง มีความครอบคลุมต่อ PTV ดีกว่า การฉายรังสีแบบปรับความเข้ม 2 ทิศทาง และ 6 ทิศทางตามลำดับ แต่การฉายรังสีแบบปรับความเข้มช่วยลด บริเวณที่เป็น hot spot ( $\% \text{ volume} > 105\%, \text{ V105}$ ) จาก 5.4% เหลือ 0.9-2.1% ดังตารางที่ 3 เมื่อพิจารณา บริเวณรังสีต่ออวัยวะปักติ พบร่วมกันของการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม 2 ทิศทางและ 4 ทิศทางช่วยลดปริมาณรังสีต่อ หัวใจได้ดีกว่าการฉายรังสีแบบดั้งเดิม ในขณะที่การฉายรังสีแบบปรับความเข้ม 2 ทิศทาง ช่วยลดปริมาณรังสีต่อ ต่อบอดได้ดีที่สุด จำนวนทิศทางที่เพิ่มขึ้นจาก 2 เป็น 4 และ 6 ทิศทาง แม้ว่าจะช่วยทำให้ความสม่ำเสมอของ ปริมาณรังสีต่อ PTV ดีขึ้น แต่ทำให้บอดและหัวใจได้รับปริมาณรังสีเพิ่มขึ้นตามไปด้วย นอกจากนี้ยังพบว่าเมื่อ เปรียบเทียบกับการฉายรังสีแบบดั้งเดิมการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม 4 ทิศทางทำให้ปริมาณรังสีเฉลี่ยที่บอด และเต้านมข้างตรงข้ามเพิ่มขึ้นจาก 1.15 เกรย์ เป็น 5.3 เกรย์ และ 1.9 เกรย์ เป็น 6.6 เกรย์ ตามลำดับ

ตารางที่ 3 แสดงค่าเฉลี่ยของปริมาตรของ PTV บอด และหัวใจจากการได้รับการฉายรังสีเทคนิคต่าง ๆ กัน

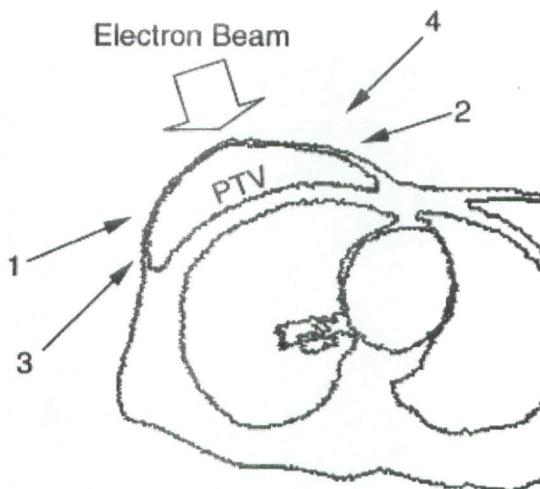
	Conventional (%)	IMRT 2 ทิศทาง (%)	IMRT 4 ทิศทาง (%)	IMRT 6 ทิศทาง (%)
% PTV <95%*	1.6	2.4	1.8	4.2
V105% (PTV)	5.4	1.2	0.9	2.1
V30 Gy (Heart)	4.4	2.3	2.2	7.2
V20 Gy (บอดข้างเดียวกัน)**	6.9	5.7	7.3	-

\* % PTV<95% หมายถึง ปริมาตรของ PTV ที่ได้รับปริมาณรังสีน้อยกว่าร้อยละ 95 ของ prescribed dose

\* V105% หมายถึง ปริมาตรของ PTV ที่ได้รับรังสีในปริมาณมากกว่าร้อยละ 105 ของ prescribed dose

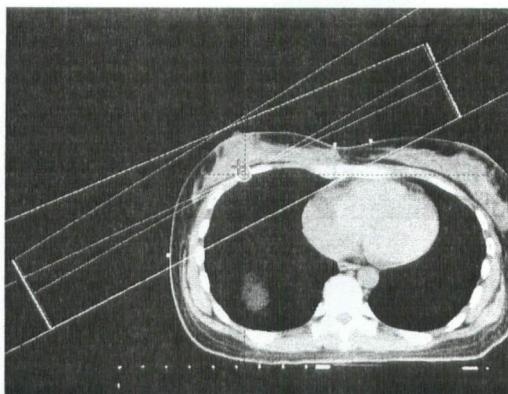
\*\* V 30 Gy หมายถึง ปริมาตรของหัวใจที่ได้รับรังสีในปริมาณมากกว่า 30 Gy

$\text{Li}^{49}$  ทำการศึกษาการฉายรังสีแบบปรับความเข้มด้วยฟ็อกตอนผสมกับอิเล็กตรอน ดังรูปที่ 16 เปรียบเทียบ กับการฉายรังสีแบบดั้งเดิมและการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม 9 ทิศทาง กำหนดให้ PTV คือเต้านม (Breast conserving surgery) โดยผู้วิจัยมีสมมติฐานว่าการใช้อิเล็กตรอนผสมกับฟ็อกตอนจะช่วยลดปริมาณรังสีต่อบอด และหัวใจ ผลการศึกษาพบว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการฉายรังสีแบบดั้งเดิม การฉายรังสีแบบปรับความเข้ม ด้วยฟ็อกตอนผสมกับอิเล็กตรอนและการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม 9 ทิศทางช่วยลดปริมาณรังสีสูงสุด (Maximal Dose) ต่อบอดข้างเดียวกันและหัวใจ แต่การฉายรังสีแบบปรับความเข้มด้วยฟ็อกตอนผสมกับอิเล็กตรอนมีข้อดีกว่า การฉายรังสีแบบปรับความเข้ม 9 ทิศทางโดยสามารถลดบริเวณที่ได้รับปริมาณรังสีต่ำ (low dose area) เมื่อ พิจารณาปริมาณรังสีต่อ PTV พบว่าการครอบคลุมของรังสีต่อ PTV ทั้ง 3 เทคนิค ดีเท่า ๆ กัน แต่การฉายรังสีแบบปรับความเข้ม 9 ทิศทางให้ความสม่ำเสมอของปริมาณรังสี (dose homogeneity) ดีกว่าการฉายรังสีแบบดั้งเดิม  $\text{Li}$  สรุปว่าการฉายรังสีแบบปรับความเข้มด้วยฟ็อกตอนผสมกับอิเล็กตรอนและการฉายรังสีแบบดั้งเดิม  $\text{Li}$  ลดลงเล็กน้อยและแนะนำว่าผู้ป่วยที่มีเต้านมขนาดใหญ่ ซึ่งอิเล็กตรอนไม่สามารถกระจาบปริมาณรังสีได้ถูกพอควรใช้การฉายรังสีด้วยฟ็อกตอนเพียงอย่างเดียว



รูปที่ 16 การฉายรังสีแบบปรับความเข้มด้วยไฟฟ่อนผสานกับอิเล็กตรอน

ในงานวิจัยที่กล่าวไปแล้วข้างต้นเป็นการฉายรังสีในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบสงวนเต้านมสำหรับการฉายรังสีบริเวณผนังทรวงอกร่วมกับต่อมน้ำเหลืองข้างเดียวในผู้ป่วยที่ได้รับตัดเต้านมแล้ว(MRM) มีการศึกษาโดย Krueger<sup>50</sup> เปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีแบบ partially wide tangential fields (PWTF) ดังรูปที่ 7



รูปที่ 7 การใช้ tangential photon อย่างเดียว ในการ 照射รังสีต่อมน้ำเหลืองบริเวณ internal mammary

และการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม 9 ทิศทาง กำหนดให้ PTV ได้แก่ ผนังทรวงอก, ต่อมน้ำเหลือง supraclavicular, ต่อมน้ำเหลือง internal mammary และช่อง intercostal space ที่ 1-3 ผลการศึกษาพบว่าการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม 9 ทิศทาง ให้ปริมาณรังสีที่ครอบคลุมและสม่ำเสมอต่อ PTV ดีกว่าการฉายรังสีแบบ PWTF และพบว่า การฉายรังสีแบบปรับความเข้มให้ปริมาณรังสีที่น้อยที่สุดต่อ PTV (minimal dose) เฉลี่ยเท่ากับ 43.7 เกรย์ ในขณะที่ PWTF เท่ากับ 31.2 เกรย์ ( $P = 0.04$ ) อย่างไรก็ตามปริมาตรของเต้านมข้างตรงข้ามปอดข้างตรงข้ามหัวใจและอวัยวะข้างเดียวที่ได้รับปริมาณรังสีต่ำ (low dose) มีปริมาตรสูงขึ้น แต่ปริมาณรังสีเฉลี่ยต่อปอดข้างเดียวกันด้วยการฉายรังสีแบบปรับความเข้มต่ำกว่า PWTF ( $9.5 \pm 2$  เกรย์ เปรียบเทียบกับ  $17.6 \pm 3.3$  เกรย์) ข้อมูลสรุปในตารางที่ 4 และตารางที่ 5



**ตารางที่ 4** เปรียบเทียบปริมาณรังสีต่อ PTV และอวัยวะปกติ ระหว่าง การฉายรังสีแบบปรับความเข้ม 9 ทิศทาง และ PWTF

	PWTF (Gy)	IMRT 9 ทิศทาง (Gy)
Chest wall (Dmin)	$31.2 \pm 16.5$	$43.7 \pm 1.1$
Internal mammary LN (Dmin)	$21.8 \pm 13.2$	$42.8 \pm 2.1$
Contralat Breast (Mean D)	$2.5 \pm 0.7$	$2.8 \pm 1.7$
Contralat Lung (Mean D)	$1.6 \pm 0.1$	$5.8 \pm 1.8$
Ipsilat Lung (Mean D)	$17.6 \pm 3.3$	$9.5 \pm 2.5$
Great VSS (Dmax)	$22.6 \pm 17.7$	$30.6 \pm 6.4$
Spinal cord (Dmax)	$7.1 \pm 3.3$	$6.7 \pm 3.3$
Lt Brachial Plexus (Dmax)	$50.47 \pm 2.6$	$50.2 \pm 2$

\*Dmin หมายถึงปริมาณรังสีน้อยที่สุดที่อวัยวะนั้นได้รับ

MeanD หมายถึงปริมาณรังสีเฉลี่ยที่สูดที่อวัยวะนั้นได้รับ

Dmax หมายถึงปริมาณรังสีมากที่สุดที่อวัยวะนั้นได้รับ

**ตารางที่ 5** เปรียบเทียบปริมาตรของหัวใจและเต้านมซึ่งตรงข้ามที่ได้รับปริมาณรังสีมากกว่า 30 Gy และ 2 Gy ตามลำดับ

	PWTF (%)	IMRT 9 ทิศทาง (%)
Heart V 30 Gy	$0.4 \pm 0.7$	$0.12 \pm 0.2$
Contralat Breast V2 Gy	$23.5 \pm 12.4$	$52.2 \pm 12.2$

\*\* V 30 Gy หมายถึง ปริมาตรของอวัยวะนั้นที่ได้รับรังสีในปริมาณมากกว่า 30 Gy

โดยสรุปจำนวนทิศทางของการฉายรังสีแบบ การฉายรังสีแบบปรับความเข้มขึ้นกับ PTV หาก PTV คือ เต้านมอย่างเดียวแนะนำให้ใช้ทิศทางลำรังสี 2-4 ทิศทางและอาจใช่ว่างกับอิเลคตรอน หาก PTV ต้องการฉายรังสี บริเวณต่อมน้ำเหลืองซึ่งเป็นที่ตั้งแต่ 9-12 ทิศทาง แต่อวัยวะปกติซึ่งเป็น จึงจะได้รับรังสีปริมาณต่ำ (low dose area) จากการกระจายของทิศทางลำรังสีนั้น ตั้งนั้นแพทย์รังสีรักษาควร พิจารณาถึงสภาพร่างกายและประวัติการเจ็บป่วย ตลอดจนโรคประจำตัวของผู้ป่วย เพื่อให้การฉายรังสีปรับความเข้มได้ประโยชน์สูงสุด หากไม่ต้องการให้ปอดและหัวใจได้รับปริมาณรังสีจากใช้เทคนิคการฉายรังสีเฉizophase ที่เต้านมหรือผนังทรวงอกด้วยการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม และใช้การฉายรังสีแบบดังเดิมที่ต่อมน้ำเหลือง supraclavicular โดยต้องต่อลำรังสี (match field) เพื่อป้องกันการ overlap ของ divergent beam จาก supraclavicular และ lateral tangential IMRT field



## ควรเลือกผู้ป่วยกลุ่มใดบ้างในการใช้ การฉายรังสีแบบปรับความเข้ม

เนื่องจาก การฉายรังสีแบบปรับความเข้ม มีความยุ่งยากมากกว่า การฉายรังสีแบบดั้งเดิม ดังแต่การ เอ็กซ์เรย์คอมพิวเตอร์ การวางแผนการฉายรังสี การตรวจสอบการกระจายรังสี (plan verification) การฉายรังสี ตลอดจนค่าใช้จ่ายที่ผู้ป่วยต้องรับภาระ เมื่อคำนึงถึงประโยชน์ของการฉายรังสีแบบปรับความเข้มในผู้ป่วยมะเร็ง เด้านี้มีซึ่งได้แก่ การลดปริมาณรังสีต่อปอดและหัวใจและการกระจายปริมาณรังสีที่สม่ำเสมอ (dose homogeneity) แพทย์รังสีรักษาควรวางแผนดูระหว่างปัจจัยต่าง ๆ ข้างต้น เพื่อให้เกิดความคุ้มค่า (cost-effectiveness) และปลอดภัย (risk-benefit) มากที่สุด

ปัจจุบันการตรวจพบมะเร็งเด้านมระยะต้น (early stage) และระยะก่อนมะเร็ง (preinvasive, intraductal carcinoma) มีแนวโน้มสูงขึ้นเรื่อยๆ ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีอายุน้อย และเมื่อรักษาแล้วมักมีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่า กลุ่มที่เป็นมะเร็งระยะเป็นมากเฉพาะที่ (locally advanced) จึงมีความเสี่ยงที่จะเกิดผลแทรกซ้อนระยะยาว จากการฉายรังสีต่อหัวใจ โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ที่เป็นมะเร็งเด้านมซ้ำซ้ายและต้องได้รับการฉายรังสี หลอดเลือด หัวใจ (left coronary artery) ซึ่งอยู่ด้านหน้าของหัวใจเป็นบริเวณที่ได้รับปริมาณรังสีสูงกว่าบริเวณอื่น อาจทำให้ เป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดได้<sup>51,52</sup> Gagliardi<sup>53,54</sup> พบร่องรอยการเสียชีวิตจากหลอดเลือดหัวใจสูงขึ้น เมื่อบริมาตรหัวใจที่ได้รับรังสีมากขึ้น Hurkmans<sup>45</sup> พบร่องรอยการเสียชีวิตจากหลอดเลือดหัวใจสูงขึ้น เมื่อรยะ maximum heart depth สูงขึ้นซึ่งก็คือปริมาตรด้านหน้าของหัวใจนั้นเอง ดังนั้นในผู้ป่วยที่ต้องฉายรังสีบริเวณ ด้านซ้ายหรือการฉายรังสีบริเวณต่อกันน้ำเหลือง internal mammary จึงเป็นกลุ่มที่ได้รับประโยชน์จากการฉายรังสีแบบปรับความเข้มเพื่อช่วยลดปริมาณรังสีในบริเวณดังกล่าว

ผู้ป่วยที่มีลักษณะของทรวงอกแบบ funnel shape ซึ่งการฉายรังสีแบบดั้งเดิมทำให้ปอดซ้ำเดียว กันสูง ได้รับปริมาณรังสีสูง Thilmann<sup>55</sup> ได้ทำการเบรี่ยบเทียนการฉายรังสีแบบดั้งเดิมและแบบปรับความเข้ม 12 ทิศทางพบว่า การฉายรังสีแบบปรับความเข้มสามารถซ่วยลดปริมาณรังสีเฉลี่ยที่ปอดจาก 23.9 เกรย์ เหลือ 15.8 เกรย์ และลดปริมาตรปอดที่ได้รับรังสีมากกว่า 20 เกรย์ (V 20 Gy) จาก 40.1% เหลือเพียง 22.1% แต่การฉายรังสีแบบแบบปรับความเข้ม 9 ทิศทาง ทำให้ปริมาตรปอดที่ได้รับรังสีมากกว่า 5 เกรย์ (V 5 Gy) เพิ่มขึ้นจาก 3,300 CC เป็น 7,000 CC

ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเด้านมทั้ง 2 ข้างพร้อมกัน (synchronous bilateral breast cancer) และ PTV ประกอบด้วยเด้านม 2 ข้าง และต่อมน้ำเหลือง supraclavicular, internal mammary และ axilla ทั้ง 2 ข้าง เป็น กลุ่มผู้ป่วยอีกกลุ่มที่การฉายรังสีแบบดั้งเดิมครอบคลุม PTV ได้ไม่ดี และการกระจายปริมาณรังสีไม่สม่ำเสมอ Thilmann<sup>55</sup> แนะนำให้ใช้ การฉายรังสีแบบปรับความเข้ม โดยแยกเป็น 2 isocenter และใช้ทิศทางลำรังสีซ้ำละ 4 ทิศทาง พบร่องรอยการกระจายปริมาณรังสีจากการฉายรังสีแบบปรับความเข้มสามารถครอบคลุม PTV ได้ดีขึ้น และ สามารถลด hot spot บริเวณปอดและหัวใจได้ดีกว่า การฉายรังสีแบบดั้งเดิม

การฉายรังสีแบบปรับความเข้มยังสามารถใช้ในกรณีที่ต้องการลดระยะเวลาการฉายรังสีจากปกติ 7 สัปดาห์ เหลือ 5 สัปดาห์ โดย Guerrero<sup>56</sup> ใช้การฉายรังสีแบบปรับความเข้มโดยให้ปริมาณรังสี 1.8 เกรย์  $\times$  25 ครั้ง บริเวณเด้านม และ 2.4 เกรย์  $\times$  25 ครั้ง ที่บริเวณก้อนมะเร็งเดิม (tumor bed) ไปพร้อมกัน เทคนิคนี้เรียกว่า simultaneous Integrated Boost (SIB) เปรียบเทียบกับการฉายรังสีแบบดั้งเดิม 1.8 เกรย์  $\times$  25 ครั้ง ตามด้วย อิเลคตรอนที่ tumor bed 2 เกรย์  $\times$  10 ครั้ง โดยทำการศึกษาในผู้ป่วย 2 ราย รายแรกเด้านมขนาดเล็กและ tumor bed อยู่ตื้น รายที่สองเด้านมขนาดใหญ่และ GTV อยู่ลึก พบร่องรอยผู้ป่วยที่เด้านมเล็กการฉายรังสีแบบปรับ



ความเข้มสามารถช่วยลดปริมาณรังสีต่อปอดและหัวใจ แต่การฉายรังสีแบบปรับความเข้มทำให้ปริมาตรเด้านมที่ได้รับรังสีมากกว่า 50 เกรย์ (V 50 Gy) สูงขึ้นจาก 10% เป็น 20% สำหรับผู้ป่วยที่มีเด้านมขนาดใหญ่และ tumor bed อยู่ลึก การฉายรังสีแบบปรับความเข้มสามารถลดปริมาณรังสีต่อปอดและหัวใจและลด hot spot ในเด้านมได้ดีกว่าการฉายรังสีแบบดั้งเดิม เช่นเดียวกับรายงานของ Singla<sup>57</sup> ซึ่งศึกษาเบรี่ยบเพื่อบรรจุภาระฉายรังสีระหว่างการฉายรังสี 3 มิติ และการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม 6 ทิศทางด้วยเทคนิค SIB ในผู้ป่วยมะเร็งเด้านมข้างซ้าย 10 ราย โดยการฉายรังสี 3 มิติให้ปริมาณรังสี 1.8 เกรย์ × 25 ครั้ง ตามด้วยอิเลคตรอนที่ tumor bed 2 เกรย์ × 8 ครั้ง ในขณะที่การฉายรังสีแบบปรับความเข้มให้ปริมาณรังสี 1.8 เกรย์ × 28 ครั้งบริเวณเด้านม และ 2.37 เกรย์ × 28 ครั้งที่ tumor bed พบร่วมกับการฉายรังสีแบบปรับความเข้มด้วยเทคนิค SIB ช่วยลดปริมาณรังสีสูงสุด (maximum dose) ต่อปอด หัวใจ และเพิ่มความสม่ำเสมอของการกระจายปริมาณรังสีต่อเด้านม

Hurkmans<sup>58</sup> รายงานผลการศึกษาศึกษาถึงความเป็นไปได้ในการเพิ่มปริมาณรังสีที่ tumor bed เป็นเที่ยบเท่า 76 เกรย์ แต่พยายามจำกัดระยะเวลาการฉายรังสีไม่ให้ยาวนานเกินไปโดยการใช้การฉายรังสีแบบปรับความเข้มด้วยเทคนิค SIB ให้ปริมาณรังสี 1.66 เกรย์ × 31 ครั้งบริเวณเด้านม และ 2.38 เกรย์ × 31 ครั้งที่บริเวณก้อนมะเร็งเดิม (tumor bed) เบรี่ยบเพื่อบรรจุภาระฉายรังสีแบบต่อ กัน (sequential plan) ในการศึกษานี้ ใช้ฟ็อกตอนเพื่อเพิ่มปริมาณรังสี (boost) ที่ tumor bed ผลการศึกษาพบว่าเทคนิค SIB ให้การกระจายปริมาณรังสีที่ conform กับ tumor bed และสามารถลด hot spot ที่เด้านมได้ดีกว่า sequential plan แต่ปริมาณรังสีเฉลี่ยที่ปอดและหัวใจไม่แตกต่างกันโดยพบร่วมกับปริมาณรังสีเฉลี่ยที่ปอดเท่ากับ 2.6-5.2 เกรย์ ในขณะที่ปริมาณรังสีเฉลี่ยที่หัวใจเท่ากับ 4-5 เกรย์ อย่างไรก็ตามการฉายรังสีแบบ SIB นี้ยังจำเป็นต้องทำการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมในกลุ่มผู้ป่วยที่มากขึ้นเพื่อยืนยันประโยชน์ทางคลินิก (clinical benefit) ว่าจะเห็นอกว่าการฉายรังสีแบบดั้งเดิมหรือไม่

### การสั่งปริมาณรังสี (Dose & Dose-volume prescription)

ในการฉายรังสีเสริมหลังการผ่าตัดแบบบ่งวนเด้านม PTV ควรได้รับรังสี 50 เกรย์ จากการศึกษาในมะเร็งเด้านม<sup>59</sup> และ Hodgkin's disease<sup>60</sup> พบร่วมกับหัวใจได้รับปริมาณรังสีน้อยกว่า 30 เกรย์ จะมีภาวะแทรกซ้อนต่ำในที่นี่แนะนำให้ลดปริมาตรของหัวใจที่ได้รับรังสีมากกว่า 30 เกรย์ (V30 Gy) ให้น้อยกว่าร้อยละ 10 ในทางปฏิบัติการฉายรังสีแบบปรับความเข้มบริเวณเด้านมโดยใช้ลำรังสี 2 ทิศทางสามารถลด V30Gy ให้ได้น้อยกว่าร้อยละ 3 Hurkmans<sup>58</sup> แนะนำให้ลดปริมาณรังสีเฉลี่ยต่อหัวใจให้น้อยกว่า 4 เกรย์

ปริมาณรังสีต่อปอดมีผลต่อภาวะแทรกซ้อนคือปอดอักเสบจากการฉายรังสี (radiation pneumonitis) Graham<sup>61</sup> พบร่วมกับการเกิดปอดอักเสบจาก การฉายรังสี มีความสัมพันธ์กับปริมาตรของปอดที่ได้รับปริมาณรังสีมากกว่า 20 เกรย์ (V20 Gy) ในขณะที่ Yorke<sup>62</sup> และ Kwa<sup>63</sup> พบร่วมกับภาวะแทรกซ้อนขึ้นอยู่กับปริมาณรังสีเฉลี่ยที่ปอดทั้งสองข้างได้รับ (mean lung dose) โดยทั่วไปแนะนำให้  $V20 \text{ Gy} < 20\%$  และ mean lung dose  $< 20 \text{ Gy}$  ในทางปฏิบัติการฉายรังสีแบบปรับความเข้มบริเวณเด้านมโดยใช้ลำรังสี 2 ทิศทางให้กำหนดปอดแต่ละข้างแยกกันจะสามารถกำหนด V20Gy ของปอดข้างเดียวกับ PTV (ipsilateral lung) ให้น้อยกว่าร้อยละ 8 หากใช้การฉายรังสีแบบปรับความเข้มมากกว่า 4 ทิศทาง ปริมาตรของปอดที่ได้รับ low dose จะสูงขึ้น แนะนำให้ใช้  $V10 \text{ Gy} < 40\%$  ตารางที่ 6 สรุป Dose-volume prescription สำหรับการฉายรังสีแบบปรับความเข้มในการรักษามะเร็งเด้านม



## ตารางที่ 6 สรุป Dose-volume prescription ในการฉายรังสีแบบ การฉายรังสีแบบปรับความเข้ม

Target	Goal Dose	Max Dose	Min Dose	Fraction
PTV	46.8-50.4	47.5-52.5	45-47.5	25-28
Organs	Max Dose	Dose-Vol limit (Gy)		Max Vol. at limit (%)
Heart	50	30		10
Bilat Lung	50	20		20
Ipsilateral Lung		20		8
Spinal cord	7	10		40
Brachial plexus	50			
Thyroid	1.5			
Contralateral breast	3			

## สรุป

การฉายรังสีแบบ 3 มิติ และแบบปรับความเข้มมีบทบาทสำคัญขึ้นเรื่อยๆ ในยุคที่ยาเคมีบำบัดมีประสิทธิภาพในการควบคุมการแพร่กระจายของโรค และผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวขึ้น จนอาจพบภาวะแทรกซ้อนของการฉายรังสี การฉายรังสีแบบปรับความเข้มมีข้อดีกว่าการฉายรังสีแบบดั้งเดิมคือมีความสม่ำเสมอของการฉายรังสีมากขึ้น (homogeneous dose distribution) ข่ายลดปริมาณรังสีต่อปอดและหัวใจ แต่เนื่องจากการฉายรังสีแบบปรับความเข้มมีขั้นตอนที่ยุ่งยากและค่าใช้จ่ายสูง จึงควรเลือกใช้ในผู้ป่วยบางกลุ่ม เช่น ผู้ป่วยชายุ่นอายุเป็นมะเร็งด้านหลัง ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งที่เต้านม 2 ข้างพร้อมกัน หรือกรณีที่ต้องการลดระยะเวลาการฉายรังสีด้วยเทคนิค simultaneous integrated boost และว่าข้อมูลที่นำเสนอจะเป็นข้อมูลที่ได้จากการศึกษาการฉายรังสีและยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบในผู้ป่วยจำนวนมาก แต่หากแพทย์รังสีรักษาเลือกใช้การฉายรังสีแบบปรับความเข้มและสังการรักษาอย่างระมัดระวัง เชื่อว่าการฉายรังสีแบบปรับความเข้มจะมีประสิทธิภาพในการรักษาดีกว่าการฉายรังสีแบบดั้งเดิม



## References

1. Osteen RT, Karnell LH. The National Cancer Data Base report on breast cancer. *Cancer* ;73:1994-2000.
2. Fisher B, Anderson S. Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *World J Surg.* 1994;18:63-9.
3. NIH Consensus Development Conference on the Treatment of Early-Stage Breast Cancer. Bethesda, Maryland, June 18-21, 1990. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992;(11):1-187.
4. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1233-41
5. Sarrazin D, Le M, Rouesse J, Contesso G, Petit JY, Lacour J et al. Conservative treatment versus mastectomy in breast cancer tumors with macroscopic diameter of 20 millimeters or less. The experience of the Institut Gustave-Roussy. *Cancer* 1984; 53: 1209-13
6. Sarrazin D, Le MG, Arriagada R, Contesso G, Fontaine F, Spielmann M, et al. Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother Oncol* 1989; 14: 177-184
7. van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, Lerut T, Mignolet F, Olthuis G, et al. Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 trial. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992;(11):15-8.
8. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, Sylvester RJ, Tong D, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1143-50.
9. Veronesi U, Zucali R, Del Vecchio M. Conservative treatment of breast cancer with QU.A.R.T. Technique. *World J Surg* 1985; 9: 676-681
10. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, d'Angelo T, Steinberg SM, Pierce L, et al. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 907-911
11. Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, Overgaard M, Axelsson CK, Andersen KW, et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1992;(11):19-25.
12. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000;355:1757-70.
13. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, Houghton J, Edwards R, Redmond C, et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol.* 1994;12:447-53.



14. Gynens G, Rutqvist LE, Liedberg A, Fornander T. Long-term cardiac morbidity and mortality in a randomized trial of pre- and ostoperative radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. *Radiother Oncol.* 1998;48:185-90.
15. Pierce SM, Recht A, Lingos TI, Abner A, Vicini F, Silver B, et al. Long-term radiation complications following conservative surgery (CS) and radiation therapy (RT) in patients with early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;23:915-23.
16. Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL, Buchholz TA, Hortobagyi N, Goodwin JS. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:419-24.
17. Harris EE, Correa C, Hwang WT, Liao J, Litt HI, Ferrari VA, et al. Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breast-conservation treatment. *J Clin Oncol.* 2006;24:4100-6.
18. Gray JR, McCormick B, Cox L, Yahalom J. Primary breast irradiation in large-breasted or heavy women: analysis of cosmetic outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991 Jul;21(2):347-54.
19. Moody AM, Mayles WP, Bliss JM, A'Hern RP, Owen JR, Regan J, et al. The influence of breast size on late radiation effects and association with radiotherapy dose inhomogeneity. *Radiother Oncol.* 1994; 33:106-12.
20. Taylor ME, Perez CA, Halverson KJ, Kuske RR, Philpott GW, Garcia DM, et al. Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 31:753-64.
21. Vass S, Bairati I. A cosmetic evaluation of breast cancer treatment: a randomized study of radiotherapy boost technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62:1274-82.
22. Kelly CA, Wang XY, Chu JC, Hartsell WF. Dose to contralateral breast: a comparison of four primary breast irradiation techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996; 34:727-32.
23. Fraass BA, Roberson PL, Lichter AS. Dose to the contralateral breast due to primary breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1985;11:485-97.
24. Weides CD, Mok EC, Chang WC, Findley DO, Shostak CA. Evaluating the dose to the contralateral breast when using a dynamic wedge versus a regular wedge. *Med Dosim.* 1995;20:287-93.
25. Warlick WB, O'Rear JH, Earley L, Moeller JH, Gaffney DK, Leavitt DD. Dose to the contralateral breast: a comparison of two techniques using the enhanced dynamic wedge versus a standard wedge. *Med Dosim.* 1997;22:185-91.
26. McParland BJ. The effect of a dynamic wedge in the medial tangential field upon the contralateral breast dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990;19:1515-20.
27. Vicini FA, Sharpe M, Kestin L, Martinez A, Mitchell CK, Wallace MF, et al. Optimizing breast cancer treatment efficacy with intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54:1336-44.



28. Lo YC, Yasuda G, Fitzgerald TJ, Urie MM. Intensity modulation for breast treatment using static multi-leaf collimators. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46:187-94.
29. Hong L, Hunt M, Chui C, Spirou S, Forster K, Lee H, et al. Intensity-modulated tangential beam irradiation of the intact breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;44:1155-64.
30. Madu CN, Quint DJ, Normolle DP, Marsh RB, Wang EY, Pierce LJ. Definition of the supraclavicular and infraclavicular nodes: implications for three-dimensional CT-based conformal radiation therapy. *Radiology.* 2001;221:333-9.
31. Noguchi M, Ohta N, Koyasaki N, Taniya T, Miyazaki I, Mizukami Y. Reappraisal of internal mammary node metastases as a prognostic factor in patients with breast cancer. *Cancer.* 1991;68:1918-25.
32. Noguchi M, Taniya T, Koyasaki N, Miyazaki I. A multivariate analysis of en bloc extended radical mastectomy versus conventional radical mastectomy in operable breast cancer. *Int Surg.* 1992;77:48-54.
33. Marks LB, Hebert ME, Bentel G, Spencer DP, Sherouse GW, Prosnitz LR. To treat or not to treat the internal mammary nodes: a possible compromise. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;29:903-9.
34. Smitt MC, Goffinet DR. Utility of three-dimensional planning for axillary node coverage with breast-conserving radiation therapy: early experience. *Radiology.* 1999;210:221-6.
35. Pierce LJ, Butler JB, Martel MK, Normolle DP, Koelling T, Marsh RB, et al. Postmastectomy radiotherapy of the chest wall: dosimetric comparison of common techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52:1220-30.
36. Hardenbergh PH, Bentel GC, Prosnitz LR, Marks LB. Postmastectomy radiotherapy: toxicities and techniques to reduce them. *Semin Radiat Oncol.* 1999;9:259-68.
37. Bentel G, Marks LB, Hardenbergh P, Prosnitz L. Variability of the location of internal mammary vessels and glandular breast tissue in breast cancer patients undergoing routine CT-based treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;44:1017-25.
38. Smitt MC, Li SD, Shostak CA, Chang W, Boyer AL. Breast-conserving radiation therapy: potential of inverse planning with intensity modulation. *Radiology.* 1997;203:871-6.
39. Kestin LL, Sharpe MB, Frazier RC, Vicini FA, Yan D, Matter RC, et al. Intensity modulation to improve dose uniformity with tangential breast radiotherapy: initial clinical experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48:1559-68.
40. Lo YC, Yasuda G, Fitzgerald TJ, Urie MM. Intensity modulation for breast treatment using static multi-leaf collimators. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46:187-94.
41. Vicini FA, Sharpe M, Kestin L, Martinez A, Mitchell CK, Wallace MF, et al. Optimizing breast cancer treatment efficacy with intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54:1336-44.



42. Zackrisson B, Arevarn M, Karlsson M. Optimized MLC-beam arrangements for tangential breast irradiation. *Radiother Oncol.* 2000;54:209-12.
43. Donovan EM, Johnson U, Shentall G, Evans PM, Neal AJ, Yarnold JR. Evaluation of compensation in breast radiotherapy: a planning study using multiple static fields. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46:671-9.
44. van Asselen B, Raaijmakers CP, Hofman P, Lagendijk JJ. An improved breast irradiation technique using three-dimensional geometrical information and intensity modulation. *Radiother Oncol.* 2001;58:341-7.
45. Hurkmans CW, Cho BC, Damen E, Zijp L, Mijnheer BJ. Reduction of cardiac and lung complication probabilities after breast irradiation using conformal radiotherapy with or without intensity modulation. *Radiother Oncol.* 2002;62:163-71.
46. Hong L, McCormich B, Chui CS, Hunt MA. IMRT of cancer of the breast. In: A practical guide to intensity-modulated radiation therapy. Ed. Fuks Z, Leibel SA, Ling CC. Medical physics publishing, Madison, Wisconsin 2003: 231-249
47. Thilmann C, Zabel A, Nill S, Rhein B, Hoess A, Haering P, et al. Intensity-modulated radiotherapy of the female breast. *Med Dosim.* 2002;27:79-90.
48. Landau D, Adams EJ, Webb S, Ross G. Cardiac avoidance in breast radiotherapy: a comparison of simple shielding techniques with intensity-modulated radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2001;60:247-55.
49. Li JG, Williams SS, Goffinet DR, Boyer AL, Xing L. Breast-conserving radiation therapy using combined electron and intensity-modulated radiotherapy technique. *Radiother Oncol.* 2000;56: 65-71.
50. Krueger EA, Fraass BA, McShan DL, Marsh R, Pierce LJ. Potential gains for irradiation of chest wall and regional nodes with intensity modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56:1023-37.
51. Paszat LF, Mackillop WJ, Groome PA, Schulze K, Holowaty E. Mortality from myocardial infarction following postlumpectomy radiotherapy for breast cancer: a population-based study in Ontario, Canada. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43:755-62.
52. Rutqvist LE, Johansson H. Mortality by laterality of the primary tumour among 55,000 breast cancer patients from the Swedish Cancer Registry. *Br J Cancer.* 1990;61:866-8.
53. Gagliardi G, Lax I, Ottolenghi A, Rutqvist LE. Long-term cardiac mortality after radiotherapy of breast cancer--application of the relative seriality model. *Br J Radiol.* 1996 ;69:839-46.
54. Gagliardi G, Lax I, Soderstrom S, Gyenes G, Rutqvist LE. Prediction of excess risk of long-term cardiac mortality after radiotherapy of stage I breast cancer. *Radiother Oncol.* 1998 ;46:63-71.
55. Thilmann C, Zabel A, Nill S, Rhein B, Hoess A, Haering P, et al. Intensity-modulated radiotherapy of the female breast. *Med Dosim.* 2002;27:79-90.



56. Guerrero M, Li XA, Earl MA, Sarfaraz M, Kiggundu E. Simultaneous integrated boost for breast cancer using IMRT: a radiobiological and treatment planning study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59:1513-22.
57. Singla R, King S, Albuquerque K, Creech S, Dogan N. Simultaneous-integrated boost intensity-modulated radiation therapy (SIB-IMRT) in the treatment of early-stage left-sided breast carcinoma. *Med Dosim.* 2006; 31:190-6.
58. Hurkmans CW, Meijer GJ, van Vliet-Vroegindeweij C, van der angen MJ, Cassee J. High-dose simultaneously integrated breast boost using intensity-modulated radiotherapy and inverse optimization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(3):923-30.
59. Gyenes G, Gagliardi G, Lax I, Fornander T, Rutqvist LE. Evaluation of irradiated heart volumes in stage I breast cancer patients treated with postoperative adjuvant radiotherapy. *J Clin Oncol.* 1997;15:1348-53.
60. Hancock SL, Donaldson SS, Hoppe RT. Cardiac disease following treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents. *J Clin Oncol.* 1993;11:1208-15.
61. Graham MV, Purdy JA, Emami B, Harms W, Bosch W, Lockett MA, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45:323-9.
62. Yorke ED, Jackson A, Rosenzweig KE, Merrick SA, Gabrys D, Venkatraman ES, et al. Dose-volume factors contributing to the incidence of radiation pneumonitis in non-small-cell lung cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54:329-39.
63. Kwa SL, Lebesque JV, Theuws JC, Marks LB, Munley MT, Bentel G, et al. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;42:1-9.