

ỨNG DỤNG KỸ THUẬT XẠ TRỊ ĐIỀU BIẾN LIỀU TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT TẠI BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

Lê Tuấn Anh¹, Nguyễn Ngọc Bảo Hoàng¹, Nguyễn Thị Minh Huệ¹, Bảo Lâm¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Ứng dụng kỹ thuật xạ trị điều biến liều (IMRT) trong ung thư tiền liệt tuyến tại Bệnh viện Chợ Rẫy.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu tiền cứu, mô tả các bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt được xạ trị điều biến liều từ 6/2015 đến 6/2016 tại Bệnh viện Chợ Rẫy.

Kết quả: 10 bệnh nhân tham gia với tuổi trung bình từ 69 tuổi (khoảng 60-78). Tất cả bệnh nhân đều ở giai đoạn tai chỗ, có hoặc không có hạch vùng, có hay không có điều trị nội tiết trước đó (T1-3N0M0), liều xạ được chỉ định từ 72-78Gy. Phần trăm thể tích lập kế hoạch xạ trị (PTV) nhận 95% liều xạ trị trung bình là 86.63% (từ 76.53% đến 99.15%). Điểm liều tối đa là 106%-114% so với liều xạ được chỉ định. Các cơ quan lành đều trong giới hạn liều cho phép.

Kết luận: Kỹ thuật xạ trị IMRT trong điều trị ung thư tiền liệt tuyến có ưu điểm tập trung liều xạ vào mô u và giảm độc tính trên cơ quan lành.

Từ khóa: Ung thư tiền liệt tuyến, xạ trị điều biến liều.

ABSTRACT

APPLICATION OF INTENSITY-MODULATED RADIATION THERAPY IN PROSTATE CANCER AT CHO RAY HOSPITAL

Le Tuan Anh¹, Nguyen Ngoc Bao Hoang¹, Nguyen Thi Minh Hue¹, Bao Lam¹

Objectives: Application of intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer at Cho Ray Hospital.

Patients and methods: Descriptive and prospective study of prostate cancer patients, treated with Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) from 6/2015 to 6/2016 at Cho Ray Hospital.

Results: 10 patients enrolled with median age of 69 (range of 60-78). All patients were diagnosed at locally advanced stages with or without regional lymph nodes (cT1-3NxM0), prescribed radiation dose ranged from 72Gy to 78Gy. Median percentage of planning target volumes (PTV) received 95% dose was 86.63% (range 76.53-99.15%). Maximum dose points were 106 %-114% of prescribed dose. All organs at risk received acceptable doses.

Conclusion: IMRT improved radiation distribution of targeted volumes and minimized dose to surrounding organs at risk.

Key words: Prostate cancer, intensity-modulated radiation therapy (IMRT).

1. Bệnh viện Chợ Rẫy

- Ngày nhận bài (Received): 30/7/2016; Ngày phản biện (Revised): 15/8/2016;
- Ngày đăng bài (Accepted): 22/8/2016
- Người phản biện: Phan Cảnh Duy
- Người phản hồi (Corresponding author): Lê Tuấn Anh
- Email: ltadr@yahoo.com; ĐT: 0908012353

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến tiền liệt là vấn đề sức khỏe quan trọng với bệnh nhân nam lớn tuổi, có thể gây khó khăn trong vấn đề đi tiểu, quan hệ tình dục hay rối loạn cương dương ở nam giới, diễn tiến di căn xa và tử vong. Trên thế giới, ung thư tiền liệt tuyến chiếm khoảng 10% trong số các ung thư ở nam giới. Ở các nước phát triển, tỷ lệ này là 15% và đứng thứ 2 sau ung thư phổi. Ở Mỹ, năm 2008 ước tính có 186.320 ca mới mắc và 28.660 ca tử vong. Tỷ lệ mắc bệnh ung thư tuyến tiền liệt thấp hơn ở vùng Nam Á và Đông Nam Á. Tại Việt Nam, trong khoảng thời gian 2001-2004, ung thư tiền liệt tuyến có tỷ lệ mắc bệnh theo tuổi là 2.2/100.000 dân, đứng thứ 12 trong các bệnh ung thư ở nam giới [12].

Xạ trị là một lựa chọn điều trị đối với bệnh lý tiến xa tại chỗ tại vùng. Tuy nhiên nguy cơ tổn thương các cơ quan xung quanh như bàng quang, trực tràng... khiến cho kỹ thuật xạ trị trở nên khó khăn. Việc ứng dụng xạ trị điều biến liều đã giúp nâng cao chất lượng lập kế hoạch xạ trị. Mặc dù còn rất mới mẻ tại Việt Nam, chúng tôi đã triển khai và thiết lập quy trình điều trị của kỹ thuật mới này cho ung thư tuyến tiền liệt tại Bệnh viện Chợ Rẫy.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt dựa vào giải phẫu bệnh có điểm Gleason, xét nghiệm chỉ số PSA, nhập viện Chợ Rẫy từ 01/6/2015 đến 01/6/2017.

Tiêu chuẩn chọn bệnh: có kết quả sinh thiết tuyến tiền liệt là carcinoma tuyến tiền liệt, xếp giai đoạn tại chỗ (CT/MRI bụng chậu có cân quang) và có chỉ định xạ trị IMRT.

Tiêu chuẩn loại trừ: có di căn xa.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Tiền cứu, mô tả

2.2.1. Kỹ thuật

* Các hệ thống phần mềm, thiết bị liên quan trong quy trình xạ trị IMRT bao gồm: hệ thống chụp, ghi nhận dữ liệu cắt lớp mô phỏng Siemens Somatom Emotion 6 và phần mềm điều khiển syngo CT Somaris/5; hệ thống Laser định vị LAP Dorado Laser và phần mềm điều khiển LAP CARINAiso; hệ thống lập kế hoạch xạ trị CMS XiO release 4.80 tích hợp tính năng điều biến cường độ ở chế độ “Dừng và Bắn” (Step and Shoot); hệ thống mạng quản lý thông tin bệnh nhân xạ trị MOSAIQ® version 2.00.

* Bộ thiết bị đảm bảo chất lượng trong quy trình xạ trị IMRT của iba Dosimetry gồm: Thiết bị ghi nhận phân bố liều 2 chiều iba Matrixx Evolution và phần mềm xử lý iba OmniPro I^mRT version 1.7; bộ phantom rắn RW3, thiết bị ghi nhận hình ảnh kỹ thuật số EPID (Electronic Portal Imaging Device) và phần mềm xử lý iViewGT release 3.4.

* Hệ thống máy gia tốc tuyến tính Elekta Synergy Platform sử dụng bộ chuẩn trực đa lá MLCi2 cùng phần mềm điều khiển Integrity version 1.2.

* Quy trình thực hiện xạ trị IMRT được Khoa Hóa Xạ Trị thiết kế, xây dựng và thực hiện dựa theo quy trình IMRT chuẩn của trung tâm xạ trị North Coast Cancer Institute (NCCI -Úc).

- Thực hiện mô phỏng: Bệnh nhân nằm ngửa, hai tay để ở ngực; đầu thoải mái; cố định khớp gối và chân. Chuẩn bị bàng quang - trực tràng trước chụp CT mô phỏng: Bàng quang đầy (uống 300-400ml nước trước khi chụp 30 phút) và trực tràng trống (thụt tháo trước khi mô phỏng). CT mô phỏng: 2-3mm/ lát cắt. MRI bụng chậu (tiền liệt tuyến) có cân quang: cùng thời điểm mô phỏng.

- Xác định thể tích điều trị: dựa vào hình ảnh kết hợp CT cân quang, MRI T1 và MRI T2.

CTV (Clinical Target Volume):

Nhóm nguy cơ	Thể tích đích lâm sàng
Nguy cơ trung bình	Thể tích tiền liệt tuyến + phần gần của túi tinh
Nguy cơ cao	Thể tích tiền liệt tuyến + toàn bộ túi tinh
Di căn hạch vùng	Hạch quanh tiền liệt tuyến, hạch động mạch chậu, hạch bẹn, hạch trước xương cùng

PTV (Planning Target Volume): PTV tiền liệt tuyến= CTV + 0,5mm, PTV hạch vùng = CTV + 0,7mm

Bệnh viện Trung ương Huế

- Cơ quan trọng yếu (OAR = Organ at Risk): Trực tràng, Bàng quang, Ruột non, Cổ xương đùi (trái & phải), Gốc dương vật.

- Lập kế hoạch xạ trị IMRT: phần mềm XiO. Đảm bảo chất lượng xạ trị bằng việc thực hiện quá trình QA trước khi cho bệnh nhân xạ trị, kiểm tra tư thế trước xạ trị.

- Bệnh nhân được chăm sóc, theo dõi và điều trị bắt đầu từ lúc xạ trị đến khi xuất viện. Theo dõi sống còn qua tái khám và liên lạc điện thoại.

2.2.2. Các dữ kiện thu thập: Tuổi, giới, tiền căn (hút thuốc lá, uống rượu), triệu chứng (tiểu đêm tiểu máu, tiểu lắt nhắt, khó tiểu, đau bụng vùng hạ vị,...), kích thước u, giải phẫu bệnh, hình ảnh học (CT scan, MRI), liều xạ trị, thời gian xạ trị, số trường chiếu, độc tính xạ trị ghi nhận được trong và sau quá trình

xạ trị, thuốc sử dụng trong quá trình xạ trị.

2.2.3. Xử lý số liệu: Số liệu được thu thập và xử lý theo chương trình SPSS. Các biến định tính dùng phép kiểm chi bình phương, các biến định lượng dùng phép kiểm student. Tính ra giá trị p, nếu $p \leq 0,05$ thì các thông số khác biệt có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Trong số 10 bệnh nhân nghiên cứu, trung vị tuổi là 69, lớn nhất là 78 tuổi, thấp nhất là 60 tuổi.

Triệu chứng lâm sàng: 63,63% có biểu hiện rối loạn đi tiểu (tiểu gắt, tiểu đêm), 27,27% không triệu chứng, 1 bệnh nhân có biểu hiện tiểu máu và rối loạn đi tiểu (9,1%).

Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhân

Đặc điểm bệnh nhân		n	%
Điểm Gleason	≤ 6 điểm	5	45,45
	7 điểm	2	18,18
	>7 điểm	4	36,37
Giai đoạn lâm sàng	cT1N0M0	2	18,18
	cT2N0M0	4	36,37
	cT3N0M0	5	45,45
Nhóm nguy cơ	Nguy cơ trung bình	4	36,37
	Nguy cơ cao	7	63,63
Chỉ số PSA	PSA < 10	1	9,1
	PSA 10-20	4	36,37
	PSA > 20	6	54,53

3.2. Kế hoạch xạ trị

Số trường chiếu: 6 bệnh nhân (54,54%) lập kế hoạch với 9 trường chiếu, còn lại là 8 trường chiếu (18,18%), 7 trường chiếu (27,28%). Liều vào mô

u và cơ quan lành giữa các kế hoạch không có sự khác biệt lớn. Phần trăm thể tích xạ trị nhận 95% liều xạ đạt trung bình là 86,63% (76,53%-99,15%)

Bảng 2: Liều xạ vào cơ quan trọng yếu

Thể tích cơ quan nhận liều xạ (%)		Cao nhất	Thấp nhất	Trung bình
Trực tràng	V75	12,87	0	3,68
	V65	28,68	11,3	14,69
	V40	64,4	38,24	40,34
Bàng quang	V60	66,73	13,84	26,3
	V50	53,6	17,5	33,25
	V40	59,69	22,34	41,79
Cổ xương đùi	V35: (T)/(P)	51,63/45,84	0,77/0	20,28/14,95
	V45: (T)/(P)	40,12/32,4	0/0	8,66/7,19
	V60: (T)/(P)	13,98/11,27	0/0	2,37/6,13
Gốc dương vật	V50	99,84	2,73	52,16

Ghi chú: (T): bên trái, (P): bên phải, V50: thể tích cơ quan nhận liều xạ 50Gy.

IV. BÀN LUẬN

Về vai trò xạ trị trong ung thư tuyến tiền liệt, Wilt và cộng sự đã tìm thấy bằng chứng rằng ung thư Tiền liệt tuyến được điều trị bằng phẫu thuật thường có triệu chứng về niệu dục nhiều hơn và rối loạn hoạt động tình dục, trong khi xạ trị có xu hướng biểu hiện triệu chứng đường tiêu hóa [16]. Một nghiên cứu khác chỉ đánh giá khả năng duy trì chức năng cương dương, bao gồm 54 thử nghiệm với sự tham gia của 5.000 bệnh nhân cho thấy khả năng bảo vệ chức năng cương ở những bệnh nhân xạ trị so với những bệnh nhân có can thiệp phẫu thuật (phẫu thuật cắt tiền liệt tuyến tận gốc) [14]. Theo RTOG 8610, có 417 bệnh nhân tiền liệt tuyến được điều trị bằng xạ trị đơn thuần hay xạ trị có kết hợp với điều trị nội tiết trước xạ trị 2 tháng và trong lúc xạ trị 2 tháng, kết quả cho thấy những bệnh nhân được kết hợp xạ trị và điều trị nội tiết tăng khả năng kiểm soát khối u tại chỗ, tỷ lệ sống còn không bệnh và tỷ lệ tử vong sau thời gian theo dõi trung bình 6,7 năm) [10]. Trong thử nghiệm EORTC 22863, tác giả Bolla và cộng sự cho thấy sự cải thiện tỷ lệ sống còn toàn bộ 5 năm ở những bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến khi sử dụng nội tiết 3 năm sau khi xạ trị. Kết quả của thử nghiệm pha 3 EORTC cho thấy cải thiện tỷ lệ sống còn toàn bộ 5 năm ở những bệnh nhân được điều trị bằng xạ trị đơn thuần và xạ trị kết hợp điều trị nội tiết là 62% lên 78% ($p=0,0002$) [4].

Tuy nhiên, nguy cơ tổn thương các cơ quan xung quanh như bàng quang, trực tràng,... khiến cho kỹ thuật xạ trị trở nên khó khăn trong việc cung cấp một lượng lớn liều xạ vào tiền liệt tuyến, làm cách nào để điều biến cường độ cho các vùng từ liều cao đối với khối bướu sang vùng liều thấp đối với cơ quan trọng yếu trong khi chúng có vị trí khá gần nhau? Thực tế, nếu không áp dụng xạ trị IMRT, muốn cung cấp một liều xạ cao (72 – 78 Gy) cho bướu tiền liệt tuyến có vị trí kẹp giữa bàng quang và trực tràng, việc đảm bảo liều ràng buộc cho cả 2 cơ quan này gần như là một rào cản lớn cho các kỹ thuật xạ trị trước đây như: xạ trị thường quy 2D (2 dimensional), xạ trị phù hợp mô đích 3DCRT (Conformal Radiation Therapy) hay thậm chí kỹ

thuật xạ trị trường trong trường FiF (Field in Field). Do kinh nghiệm còn một số hạn chế, chúng tôi đã xây dựng được một số tiêu chí ràng buộc về chất lượng so với tiêu chuẩn quốc tế và cố gắng cải thiện chất lượng điều trị một cách tốt nhất có thể, từ đó rút ra một số kinh nghiệm lâm sàng bước đầu tiến hành xây dựng và triển khai xạ trị IMRT cho ung thư tiền liệt tuyến tại Bệnh viện Chợ Rẫy.

Kỹ thuật xạ trị điều biến liều (IMRT) đã được các nhà xạ trị ung thư Hoa Kỳ áp dụng từ năm 2002. Theo kết quả của 1 cuộc khảo sát tại Hoa Kỳ năm 2002 có 38% trong số 450 chuyên gia xạ trị ung thư sử dụng IMRT trong điều trị ung thư, và tỷ lệ này tăng lên 74% vào năm 2004. Kỹ thuật này được chọn lựa điều trị ưu thế ở 3 nhóm bệnh lý: ung thư tiền liệt tuyến (85%), ung thư đầu mặt cổ (80%), ung thư hệ thần kinh trung ương (64%). Theo tác giả Pascal và cộng sự (2008), xạ trị điều biến liều trong điều trị ung thư tiền liệt tuyến cho kết quả thể tích target nhận liều tốt hơn kỹ thuật 3D-CRT. Trong đó, V95 của PTV là 94,3% (IMRT) so với 89,1% (3D-CRT), khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,005$) [13]. Thử nghiệm ngẫu nhiên pha III của tác giả Alan Pollak và cộng sự thực hiện từ năm 1993-1998, những bệnh nhân xạ trị điều biến liều có độc tính xạ trị trên trực tràng từ độ 2 trở lên là 12% (70Gy) so với 26% (78Gy) với $p=0,001$ [1].

Về lập kế hoạch xạ trị IMRT, Geert M. Villeirs và cộng sự (2005) tiến hành nghiên cứu trên 13 bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến có chỉ định xạ trị điều biến liều về việc so sánh độ chính xác trong việc xác định thể tích xạ trị khi dựa trên hình ảnh chụp cắt lớp điện toán đơn thuần và sự kết hợp giữa hình ảnh chụp cắt lớp điện toán và hình ảnh cộng hưởng từ. Nghiên cứu này đánh giá bởi 3 chuyên gia xạ trị ung thư và chuyên gia về chẩn đoán hình ảnh. Kết quả cho thấy khi có sự bổ sung hình ảnh cộng hưởng từ với hình ảnh chụp cắt lớp điện toán thì CTV trung bình giảm 6,54% (từ 67,95% xuống 63,5%), có ý nghĩa với $p<0,05$ [8]. Trong nghiên cứu này, tất cả các bệnh nhân của chúng tôi đều được chụp CT và MRI để thực hiện kỹ thuật trộn hình ảnh (fusion) giúp cho việc xác định chính xác các thể tích xạ

trị. Trong đó, 6 bệnh nhân (54,54%) được lập kế hoạch với 9 trường chiếu, số còn lại có 8 trường chiếu (18,18%) và 7 trường chiếu (27,28%). Liệu vào mô u và cơ quan lành giữa các kế hoạch không có sự khác biệt lớn.

Michael J. Zelefsky và cộng sự so sánh độc tính xạ trị trên cơ quan lành (trực tràng, bàng quang) giữa nhóm 61 bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến được xạ trị bằng kỹ thuật conformal (3D-CRT) và nhóm 171 bệnh nhân được xạ trị bằng kỹ thuật điều biến liều (IMRT) với liều chỉ định 81Gy. Kết quả cho thấy IMRT cải thiện có ý nghĩa độ bao phủ thể tích mô đích trên lâm sàng (CTV) và giảm liều xạ vào trực tràng và bàng quang - $p < 0,01$; độc tính cấp tính trên trực tràng độ 1, độ 2 (tiêu chảy) và độc tính muộn trên trực tràng độ 2 (chảy máu) thấp hơn ở những

bệnh nhân xạ trị IMRT; và nguy cơ chảy máu trực tràng độ 2 trong thời gian theo dõi 2 năm ở những bệnh nhân xạ trị IMRT (2%) so với bệnh nhân xạ trị 3D-CRT (10%) có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$. Chúng tôi cũng ghi nhận liều xạ trị tác động vào cơ quan lành gồm có trực tràng, bàng quang, cổ xương đùi và gốc dương vật. Kết quả đều trong giới hạn cho phép theo hướng dẫn của RTOG [17].

V. KẾT LUẬN

Kỹ thuật xạ trị IMRT là một bước đột phá so với các kỹ thuật xạ trị thường quy trong ung thư tiền liệt tuyến, là chọn lựa điều trị mang tính hiệu quả và an toàn so với kỹ thuật xạ trị truyền thống. Ưu điểm: Tập trung liều xạ vào mô u và giảm độc tính tia xạ trên cơ quan lành.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Alan Pollack, Gunar K. Zagars, George Starkschall, et al (2002), "Prostate Cancer Radiation Dose Response: Result of the M. D. Anderson Phase III Randomize Trial", *Radiation Oncology Biol. Phys.*, 53(5), pp.1097-1105.
2. Baan R, Straif K, Grosse Y, et al. (2007), "Carcinogenicity of alcoholic beverages", *Lancet Oncol*, 8, pp. 292-293.
3. Baum C, Alber M, Birkner M, et al (2006), "Robust treatment planning for intensity modulated radiotherapy of prostate cancer based on coverage probabilities", *Radiother Oncol*, 78, pp. 27-35.
4. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Gil T, Collette L, Pierart M (1997), "Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin", *N Engl J Med*, 337, pp. 295-300.
5. Boyle P, Severi G, Giles GG (2003), "The epidemiology of prostate cancer", *Urol Clin North Am*, 30, pp. 209-217.
6. Bortfeld T, Jokivarsi K, Goitein M, et al (2002), "Effects of intra-fraction motion on IMRT dose delivery: statistical analysis and simulation", *Phys Med Biol*, 47, pp. 2203-20.
7. Brabbins D, Martinez A, Yan D, et al (2005), "A dose-escalation trial with the adaptive radiotherapy process as a delivery system in localized prostate cancer: analysis of chronic toxicity", *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 61, pp. 400-8.
8. Cavey ML, Bayouth JE, Colman M, et al (2005), "IMRT to escalate the dose to the prostate while treating the pelvic nodes", *Strahlenther Onkol*, 181, pp.431-41.
9. Geert M.Villeirs, Koen Van Vaerenbergh, Luc Vakaet, et al (2005), "Interobserver Delineation Variation Using CT versus Combined CT + MRI in Intensity-Modulated Radiotherapy for Prostate Cancer", *Strahlenther Onkol*, 181, pp. 424-30.
10. Ghilezan M, Yan D, Liang J, et al (2004), "Online image-guided intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: how much improvement can we expect? A theoretical assessment of clinical benefits and potential dose escalation by improving precision and accuracy of radiation delivery", *Int J Radiat*

- Oncol Biol Phys*, 60, pp. 1602–10.
11. Horwitz EM, Winter K, Hanks GE, Lawton CA, Russel AH, Machtay M (2001), "Subset analysis of RTOG 85–31 and 86–10 indicates an advantage for long-term vs. short-term adjuvant hormones for patients with locally advanced nonmetastatic prostate cancer treated with radiation therapy", *Int J Radiat Oncol Biol Phys Oncol*, 49, pp. 947–956.
 12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Prostate Cancer, Version 1.2016.
 13. Pascal Fenoglietto, Benoit Laliberte, Ali Allaw et al (2008), "Persistently better treatment planning results of intensity-modulated (IMRT) over conformal radiotherapy (3D-CRT) in Prostate Cancer patients with significant variation of clinical target volume and/or organ at risk", *Radiotherapy and Oncology*, 88, pp. 77–87.
 14. Robinson JW, Moritz S, Fung T. (2002), "Meta-analysis of rate of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma", *Int j Radiat Oncol Biol Phys.*, 54(4), pp. 1063–8.
 15. Shipely WU (1994), "A phase III trial (RTOG 8610) comparing external beam irradiation plus short-term maximal androgen blockade with radiation therapy for locally advanced prostate cancer", *Eur Urol*, 26, pp.12–23.
 16. Wilt T, Mc Donald R, Rutks I, Shamliyan T, Taylor B, Kane R (2007), *Systemic Review: Comparative Effectiveness And Harms of Treatment for Clinically Localized Prostate Cancer*.
 17. Zelefsky MJ, Fuks Z, Leibel SA et al (2002), "Intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer", *Semin Radiat Oncol*, 12, pp. 229–237.