中華腫瘤醫學發展協會

JOURNAL OF CHINESE ASSOCIATION OF ONCOLOGY DEVELOPMENT

期刊



中華腫瘤醫學發展協會發行

2020

第二卷 第二期

Volume 2 Number 2

中華腫瘤醫學第 2 卷第 2 期期刊

目錄

01 腫瘤整合治療規範 陳光耀

08 磁振導引放射治療 陳光耀

17 電腦刀合併賀爾蒙治療轉移性乳癌案例報告 黃淑雲
硼中子治療專輯 張立平

21 ^{18}F FBPA 在硼中子捕獲治療的發展與應用 黃文盛

29 硼中子捕獲過去現在未來 王令瑋

35 BNCT 緊急醫療參考指南 劉鴻鳴

新冠疫情專論

40 從「乾柴烈火」的角度談新冠病毒肺炎疫病的防治（及個人健康的促進） 林承箕

會議動態

44 2020 國際熱療研討會紀實 黃純昭

46 「媽祖與健康」兩岸醫學研討會紀實 黃純昭

醫學新知

47 大陸放療醫學發展 陳光耀

腫瘤整合治療規範

陳光耀醫師 博士
中華腫瘤醫學發展協會理事長
陶聲洋防癌基金會董事長

前言

腫瘤整合治療的內涵非常龐雜，包括主流的和非主流的西醫、中醫，科學的新觀念、新發明、新儀器、新技術、新藥或保健食品，以及各國的民俗醫學。據統計癌患接受主流醫學治療時和治療後，全球有 33%-47% 的病人接受主治醫師和護理師知情或不知情的非主流抗癌或輔助治療，有些國家的統計如北美，癌患接受輔助治療高達 48%-80%，依不同癌種而定。主治醫師及護理人員很少主動向癌患及家屬推薦或討論輔助治療，一來是工作人員太忙無法顧及，最常見的理由是醫護人員對輔助治療認識不足，無法深入討論及提供有建設性的建議。由於癌患面迎非主流治療含有安全性不足、治療效果存疑甚至有害，也可能花錢不少，都是醫護人員應該關注的問題。因此腫瘤主治醫師和護理人員對普遍存在院內、院外的輔助治療，應有正確的認識和立場，這就牽涉到整合腫瘤學應建立一套治療規範。

腫瘤整合治療內涵

腫瘤整合治療可以簡單的分為兩類，就是輔助治療和替代治療（complementary and alternative therapies），輔助治療補預主流醫學的治療，包括外科手術、放療、化療、標靶藥治療，使用輔助性治療可以減少痛苦和副作用、增加療效；替代治療指免除主流醫學治療而採用另類療法，這個決定和接受輔助治療意義非常不一樣，萬一替代治療無效，即使再回頭接受有一定效果的主流醫療治療，很可能已犧牲了原該接受主流醫學治療的寶貴時效，腫瘤可能因繼續生長、惡化，增加病人的痛苦和可能得到更差的治療效果。因此當癌患和家屬表示拒絕主流醫學而尋求替代治療療時，應提出利害得失的討論和分析，讓病人及家屬做最后的決定。輔助治療的內容包括健康食譜、營養調理、以及給病人服用天然產品：維生素、礦物質、植物性粹取物、魚油、身體運動、行為技術教導、身心功能調理、社會心理學調理等，也可能是針對身、心的治療如針灸、催眠、壓力和鬆弛治療、音樂治療、按摩、瑜珈、禪修、打坐、太極拳、氣功等等。因此輔助醫學（complementary medicine）指常規醫學（conventional medicine）加上額外的上述輔助治療；整合醫學（integrative

medicine）最理想是在循證常規照顧（evidence-based conventional care）之外，和諧的、協調的加上循證輔助治療。整合腫瘤學（integrative oncology）是指輔助的整合治療和常規腫瘤學照顧做密切的合作。問題是輔助治療的方法和項目很多，如何建立輔助治療的規範？各種輔助治療的安全性和療效，也可以納入嚴謹的臨床試驗嗎？

如何建立整合腫瘤學的治療規範

早在2004年在美國數個主要癌中心整合腫瘤學的研究學者和臨床執業的醫師，便成立了整合腫瘤學協會（Society for Integrative Oncology）（http://www.integrativeonc.org/），協會隨後擴大接納不下於30個國家的會員。該協會的願景是謹慎的使用深思熟慮的術語，以區分不恰當的輔助治療或替代治療，同時致力於推動優質的研究和適當的臨床應用，在主流醫學發展的同時，以建立合理的腫瘤輔助治療法，並期望訂定整合腫瘤學的治療規範。

本文所提的腫瘤輔助治療是指和常規醫學併用的非主流醫學療法，腫瘤輔助治療往往不是針對腫瘤病種本身的治療，而是針對腫瘤帶來症狀的照顧，例如惡性腫瘤診斷後病人出現的焦慮、心理壓力、憂鬱、情緒紊亂、疲憊、失眠、惡質睡眠、食慾不振、體能下降、疼痛、生活品質惡化等；腫瘤輔助治療也可能針對主流醫學治療引起的副作用，例如器官連同腫瘤切除後生理和心理功能的缺失和變異，化療引起的惡心、嘔吐、食慾不振、脫髮、腹瀉、末梢神經毒性（觸覺麻木）、臉部皮膚潮熱、指甲皮膚變黑或缺光澤，口腔和腸道黏膜損傷、不同器官的毒性反應（造血、胃腸道、肝、腎、神經系統、神經肌肉等障礙）、淋巴水腫、心理、睡眠、情緒、生活品質變壞；或針對放療引起的副作用如局部皮膚、口腔黏膜急性反應、唾液腺照射引起的口乾等。

一、輔助治療的種類

按照美國國家健康總署（NIH）國家輔助暨替代治療醫學中心（National Center for Complementary and Alternative Medicion）的分類，輔助治療約可分為五類：

1）基於生物原理的治療　例如中藥藥材、維生素、營養補充品，如人蔘、靈芝。

2）身心技術療法　靜坐禪修（meditation）、引導想像療法（guided imagery）、表達藝術療法（expressive arts）包括音樂治療（欣賞音樂、樂器演奏、表演及創作、音樂討論、歌詞寫作）、藝術治療、舞蹈治療等。

3）基於身體操作的療法　例如按摩、腳底或手掌反射療法（reflexology）、各式運動療法。

4）能量治療（energy therapies）包括磁場治療、日本靈氣師療癒（reike）、觸摩療癒（healing touch）、氣功等。

5）傳統醫學中醫、阿育吠陀醫學（ayurvedic medicine, 印度傳統的草藥、推拿和瑜珈）、針灸等。

上述的分類其實含有混雜的成份，例如傳統中醫既屬生物原理的中藥材，也含針灸，瑜珈既有身心操作成份，也有來自印度阿育吠陀醫學的原理，而太極及瑜伽含有身心操作及能量治療兩種成份。

二、腫瘤輔助治療優劣的判斷

評估一項輔助治療的好壞，要看有無經過嚴謹的臨床試驗（clinical trials）及其報告，這可以透過網站的搜尋，例如來自下列機構及其網頁

1）美國國家癌研究所（NCI, National Cancer Institute）的腫瘤輔助暨替代治療辦公室（OCCAM, Office of Cancer Complementary and Alternative Medicine），其網址為 http://www.cancer.gov/cam/health_pdq.html

2）Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 網址為 http://www.mskcc.org/mskcc/html/44.cfm

3）The Cochrane Review Organization, 網址為 http://www.cochrane.org/index2.htm

4）Natural Standard, 網址為 http://www.naturalstandard.com/

5）The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, 網址為 www.mdanderson.org/CIMER

6）Natural Medicines Comprehensive Database, 網址是 http://www.natural-database.com/

7）American Botanics Council, 網址為 http://www.herbalgram.org

透過網頁搜尋，了解某一輔助治療法在臨床試驗上的安全性和療效性的証据及可信度。根据這些文獻資料，建立一個評估輔助治療的坐標方格（grid），由 X 軸（療效）和 Y 軸（安全）將平面空間分為 A、B、C、D 四個象限如圖 1 所示，箭頭指向由低到高。

根據坐標方格四象限的屬性，2007 年整合腫瘤學協會對某些腫瘤輔助療法，分為 1A、1B、1C、2A、2B 和 2C 六個等級的建議如表 1 所示。



圖 1、由療效和安全評估輔助治療坐標方格，箭頭指向療效及安全性由低到高。

A：代表文獻證據支持該輔助療法的安全性和療效。
B：代表文獻證據支持該輔助療法安全性，但支持療效的證據尚無定論。
C：代表文献證據支持該輔助療法的療效，但安全性尚無定論。
D：代表文献顯示該療法的安全性有嚴重風險或並無療效。

整合腫瘤學助治療規範

法律上病人及其至親家屬，有權接受或拒絕主治醫師提供或建議的治療計療計劃，事實上可能有過半癌患在治療和癌後漫長的

過程中，在主治醫師醫護人員知情或不知情下接受一種甚至多種輔助治療，所以臨床腫瘤醫師對輔助治療的立場所建立的治療規範，所建議或推薦的態度，不妨採用正面思考。基本上主治醫師及醫護人員應積極的、主動的、開放的，及以病人福祉為中心的關懷、傾聽癌患及家屬對輔助暨替代治療的需求，並以防癌、治癌的專業知識，協助病人選擇優質的常規治療和輔助治療。以下是該協會經擴充後 2009 年訂定了較為明確，稱得上常用腫瘤輔助療法的治療規範，並歸納為 20 條建議（recommendations）。

腫瘤輔助療法治療規範

以下首先提出屬於強力支持 1A 和 1B 療法的治療規範，然後再逐項提出臨床試驗成熟的 1C 療法之治療規範，只有初期臨床試驗結論的 1C 療法的治療規範也會建立，供臨床主治醫師及醫護人員使用。有很多屬於腫瘤輔助治療範圍的療法，因臨床統計資料安全性及療效的分析文獻不足，暫時無法建立有意義的、具體的的建議。

建議 1：所有診斷為惡性腫瘤的病人，都應該提出是否考慮使用輔助和替代療法（建議等級為 1C）。

建議 2. 所有診斷為惡性腫瘤的病人，合格的醫護人員都應該基於態度開放、資料實證的和以病人福祉為中心的氛圍下，接受輔助治療的優點和限制的討論，應告訴病人治療全部過程，療法的性質，潛在風險和得益以及真實的期盼。（建議等級 為 1C）。

建議 3. 建議將身心輔助療法納入多學科治癌之中，以降低病人的焦慮、情緒紊亂、慢性疼痛，改善生活品質（建議級別為 1B）。

建議 4. 支持組織、支持治療、表演治療、認知行為治療、認知行為壓力治療等身

表 1、建議分級

建議級別	得益和風險及負擔之比	支持證據的研究法強度	意義
1A：強力建議，有高等級證據	得益明顯超越風險和負擔	隨機對照試驗沒有重要限制或證據超越觀察性研究	強力建議，毫無保留的適用於大多數病人各種病情
1B：強力建議但證據中等	得益明顯超越風險和負擔	隨機對照試驗有重要限制（結果不一致、間接或欠嚴謹、研究方法有缺點）或觀察性研究但證據極強	強力建議，毫無保留的適用於大多數病人各種病情
1C：強力建議但證據薄弱或極薄弱	得益明顯超越風險和負擔	觀察性或個案系列研究	強烈建議，期待更高級的證據出現
2A：建議，有高等級證據	得益和風險及負擔接近	隨機對照試驗沒有重要限制或證據超越觀察性研究	不強力建議，可能依病人病情或社會價值而異
2B：建議但證據中等	得益和風險及負擔接近	隨機對照試驗有重要限制（結果不一致、間接或欠嚴謹、研究方法有缺點）或觀察性研究但證據極	不強力建議，可能依病人病情或社會價值而異
2C：建議但證據薄弱或極薄弱	得益、風險和負擔不確定，得益、風險和負擔可能很接近	觀察性或個案系列研究	建議要謹慎，可能有其他同樣好的選擇

心醫學治療法，納入為多學科照顧的一部分，以降低病人的焦慮、情緒障礙、慢性疼痛，以改善生活品質（建議等級為 1A）。

建議 5. 當癌患有焦慮或疼痛時，建議由訓練合格的腫瘤按摩師提供的按摩療法，納入多學科治療之中（建議級別為 1C）。

建議 6. 按摩治療時不建議對腫瘤、腫大淋巴結附近、放療照野、醫療用具（如靜脈導管進出口、手術過後、有出血隱憂）及手術後解剖扭曲部等，施加深部、高度壓力（建議級別 1C）。

建議 7. 常規運動對癌患有多重正面意義。病人應轉介到有資格的運動專長治療師指導適合的運動以促進基礎健康（建議級別為 1B），如屬治療後乳癌患者可提升生活品質（本建議級別是 1A）。

建議 8. 治療師採用基於所謂生物能量理論的各種治療技術是安全的，對減輕壓力和改善生活品質有相當益處，但對減輕疼痛和疲憊症狀治療的效果則証據有限（對減輕壓力的建議級別是 1B, 其餘效果是 1C）。

建議 9. 當主流醫學對疼痛控制不良時，建議使用針灸止痛、如因疼痛、化療、外科麻醉引起惡心與嘔吐，和其他治療模式引起臨床副作用顯著，建議使用針灸治療（建議級別 1A）。

建議 10. 當病人因放療引起口乾時，建議採用針灸作為輔助療法（建議級別 1B）。

建議 11. 一般而言，當停經後婦女出現血管舒縮症狀（潮熱）而使用針灸治療時效果不夠明顯，不過如症狀嚴重而藥物治療無效，針灸治療不妨試用（建議級別為 1B）。

建議 12. 當病人用其他戒菸法也無法中止吸菸時，建議用針灸戒菸法，當病人因腫瘤引起相關的症狀如呼吸困難和疲憊、化療引起的神經病變或胸腔手術後疼痛，試用針灸治療可能有效，不過針灸需要更多的臨床研究，（建議級別 2C）。

建議 13. 針灸只能由合格人員操作，對有出血傾向病人接受針灸治療時，要小心操作（建議級別 1C）。

建議 14. 飲食和防癌的研究，主要基於採用全食材食譜的人口研究，保證獲得各種食物的和飲料的補充，所以足夠的營養應該選自廣泛的食材，營養補充品通常並無必要（建議級別 1B）。

建議 15. 建議病人攝取適當的營養以促進起碼的健康（建議級別 1B）。

建議 16. 根據目前文献的溯閱，不建議採用特殊的營養補充品以防癌。

建議 17. 建議在治癌前評估病人使用的營養補充品。在積極治療時建議推薦癌患給訓練有素的專業人員，以指導在飲食、營養補充品方面維持適當的營養狀態、照顧因腫瘤和治療帶來的症狀，以滿足增加營養的需要，矯正任何營養的缺失（建議級別 1B）。

建議 18. 建議評估植物性營養補充品、巨量維生素及礦物質使用的潛在副作用，以及治癌用藥的交互作，尤其應避免和化療、免疫、放療及手術前用藥相忌者同時採用（建議級別 1B）。

建議 19. 對希望採用包括植物性營養補

充品以達到抗癌效果的癌患，建議應會診訓練有素的專家。會診時專家應該用支持的態度、討論真實的望希、探討潛在的得益和風險。建議採用已納入臨床試驗的營養補充品，或具明確的營養規範，已有得益 / 風險比例證據的產品，並密切觀察不良效應的出現。

建議 20. 癌後患者使用營養補充品和治癌期使用的建議類似，即只推薦給訓練有素的專家評估，以獲得特別營養所需，如有營養不足則加以矯正。對年齡較高的療後癌患，營養補充品可能減少營養不足，雖然真正需要補充品的癌患並不多（建議級別 2B）。

討論

自從美國整合腫瘤學協會 2007 年提供了採用輔助療法的 17 項建議後，世界各國臨床腫瘤治療主治醫師和從業醫護人員，以及癌患及家屬有了主流醫學以外選用輔助治療時，有個明確的指南，不會內心傍惶不安。有關整合腫瘤學輔助治療規範的有用建議不多，很多常見輔助療法整合腫瘤協會並無具體建議，那是因為嚴謹的隨機抽樣臨床試驗缺乏或論文報告的病人數不多，無法提供足夠安全和療效的證據，因此無法提供建議。所以美國整合腫瘤學協會鼓勵各國腫瘤學者加速推廣癌患輔助治療法的臨床試驗及分析研究。

美國整合腫瘤學協會於 2007 年，首次建立了對各種癌病通用的腫瘤整合治療規範如上述的 17 條建議後，2009 年更新過一次，建議有合併、有擴充增為 20 條建議。美國胸腔醫師學會（American College of Chest Physicians）對肺癌病人建立整合治療規範的態度是非常積極的，得到美國腫瘤整合醫學協會的支持，2007 年建立了肺癌的整合治療規範，2013 年也更新了內容（見 http://nccam.nih.gov http ://www. guideline.gov/）。由於乳癌的發生率很高，而乳癌病人採用整合治療的比例也很普遍，為了讓臨床醫師及健康照顧的工作人員有一套清晰的、好用的、方法上有強力學術支撐的及透明的規範，美國整合腫瘤學協會在 2014 年也發表了乳癌患者整合治療的臨床實施規範，計劃每三年更新內容，也打算替其他癌種建立類似的整合治療規範。事實上像食譜營養和體能運動的專家指導，早已納入主流醫學治癌的一部分，包括針對腫瘤治療後的疲憊（fatigue）。能滿足循証醫學要求的腫瘤整合治療方法還有以個別的心理治療、團體治療、心理教育等對情緒苦惱（emotional distress）包括焦慮（anxiety）、抑鬱（depression）和生活品質有短期（6 個月）及中期（6 個月以上）的療效。

按理說傳統中藥種類繁多，中醫治療技術多元化，在中醫界使用歷史長久，在大陸也有按西醫的方法推行隨機對照組臨床試驗。在主流醫學治癌各種方法引起的不良副作用、毒性等有害健康的後果，應該在中醫藥中找得到挽救或補助治療之法，因此在中醫藥中尋找腫瘤整合治療，應該是很合理的方向。可惜在西方國家經過多年的臨床試驗，能夠證明有效的方法只有針灸止痛、針灸治

療放射引起的口乾、針灸治療腫瘤和化療引起的噁心、嘔吐、針灸戒菸、針灸治療呼吸困難和化療引起神經病變、開胸術後疼痛等，而中文著作並未納入上述輔助治療 7 大網站資料庫中。坊間有很多號稱可以提高病人免疫力的中藥或健康食品及治療技術，可惜迄今仍無公認、標準的免疫力檢查法，讓第三方可以重複驗證。我國東北或韓國生產的高麗蔘，民間普遍相信是無尚補品，有多重腫瘤整合治療功能，可是在美國腫瘤整合學協會主導的研究中，卻認為美國花旗蔘做為整合治療臨床試驗的項目是無效的。今後如何選擇中醫藥方法及技術納入未來國內外治癌臨床研究的項目，是值得推動的事情。

今天的主流醫學，無疑是指特別注重科學精神的西醫，除此之外就剩各國尚存的傳統醫學了，而全世界傳統醫學中，要算中醫系統最為完整、豐富。如今社會氛圍強調中華民族、中華文化復興，中華文化中的中醫，也連帶的受到極大的重視，是百年來的新現象，也產生新的信心。不過中醫治病強調個人化處方，根據個人體質、寒暑時令不同而變，企圖在西方國家（美國）醫學中心、腫瘤醫院只強調科學，以嚴謹的規範、隨機含對照組的臨床試驗，針對某種腫瘤或某項臨床症狀去找中醫中某項有效的療法，以目前國外醫師們的觀念和醫療環境，處於太不成熟的階段，甚至主要以植物性為主的中藥，是否適合納入臨床試驗的根本問題，都大有探討的餘地，因此有關中醫藥腫瘤整合治療規範，有賴國內專家們深入研究，力圖發掘中醫的精髓。而且不要忘記，醫師行醫除了講究科學，還包含豐富的愛心和行醫藝術，只強調科學，並不是醫學的全貌，愛心和藝術卻無法量化，難以納入隨機臨床研究，這是一個只強調科學的醫學難題。

參考文獻

1. Deng G E, et al. Integrative oncology practice guidelines. J Society Integrative Oncol. 2007; 5:65-84.
2. Deng G E, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for integrative oncology: Complementary therapies and botanicals. J Society
   Integrative Oncol. 2009; 3:85-120.
3. Cassilrth BR et al, Complementary therapies and integrative oncology in lung cancer ACCP evidence-based clinical practice guidelines（2nd edition.） Chest.2007;132（suppl 3）:340-354.
4. Greenlee H et al, Clinical practice guidelines of the use of integrative
   therapies as supportive care in patients treated for breast cancer. J Natl Cancer Inst Monographys 2014, No.50:346-358.
5. Rock CL et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. CA Cancer J Clin.2012;62（4）:243-274.
6. Faller H et al, Effects of psycho-oncologic intervention on emotional distress and quality of life in adult patients with cancer: systemic review and meta-analysis. J Clin Oncol. 2013;31（6）:782-793.
7. Lue HC et al, Taipei consensus on integrative traditional Chinese and Western Medicine. J Formosan Medical Ass, https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.02.005.

磁振導引放射治療

陳光耀醫師 博士
中華腫瘤醫學發展協會理事長
陶聲洋防癌基金會董事長

前言

2020 年 3 月 14 日由亞東紀念醫院主辦、台灣放射腫瘤學會和合富醫療集團協辦的「核磁共振影像導引直線加速器最新發展與臨床應用成果研討會」，在新北市板橋中山路彭園新板店 8 樓花園廳舉辦，其中由亞東醫院放腫科熊佩韋主任邀請 Martin Fuss 醫師的演講最為重要，該演講介紹美國 ViewRay 公司最新磁振導引放療機 MRIdian-Linac 的優勢及迄今臨床應用經驗的分享，茲將該演講內容介紹如下。

公司和磁振放療機介紹

生產磁振影像導引加速器 MRIdian 放療機是位於 Oakwood Village，俄亥俄州，美國的 ViewRay 公司。該公司於 2004 年成立，目前在美國和德國 Frankfurt 各有一個總部，在歐美另有三個分公司，其中在保加利亞 Sophia 市的公司是創新中心，目前員工有 300 人加上一些合作成員，在 15 個國家有商業活動，已安裝的治療機有 37 台，能治療人體 50 個部位的腫瘤。公司的願景是認真盯著看放療的過程以克服癌病，證明達到別人做不到的療法為職志，以高品質產品為榮，用以奉獻給天下摯愛的人。

醫學界普遍都認知癌病治療模式一直在演變，外科自鉅創性的開刀進入微創的機械手臂手術，內科治癌自毒性大的化療進入個人化毒性較輕的標靶治療；放療則自二維影像指引進入 CT（電腦斷層）導引放療，如今 MRIdian 治療機則創新性的進入磁振導引放療；所有治療模式的演變都自粗糙霸道的、鉅創的進入高度靶向、微創及個人化的治療，以減輕對病人身體和心靈的衝擊，保存器官功能，縮短住院日及療程。MRIdian 治療機正好可達到個人化、比美手術切除式但以無創方法讓臨床醫師可實時、靶向的治療隨呼吸移動的腫瘤。MRIdian 治療機帶來照顧癌患的新標準：在視覺上採用診斷級的磁振影像，對放射劑量的分布達到每天、實時、適應式的雕塑，精準對腫瘤聚焦的照射，而且治療機並不龐大，可安裝在標準的放療室。MRIdian 治療的創新，實現了醫療界第一款可同時用磁振造影以強化放射線治療病人，也就是第一款磁振導引放療系統、第一款能當天在治療床上取得新的磁振影像，重新勾畫腫瘤邊緣，重建按處方投放

劑量，也是唯一在射線照射當中能自動按需用作「停」和「射」的開關轉換，讓適當的劑量精準的落在靶區組織，因此達到立體定位體部放療（SBRT）所需要的消融性高劑量，減少照射次數、減輕毒性反應、改善治療結果、提供差異性療法，磁振導引放療機的內部構造如圖 1 至圖 3 所示。總而言之，MRIdian 治療機能適時的、用最正確的技術和治療法，提供給正需要的病人。到目前為止，磁振導引放療機已分布在美國東西海岸不下於 15 家醫院、歐洲 13 家醫院、中東 2 家、日本、韓國、台灣（高醫）各一家醫院在採用。

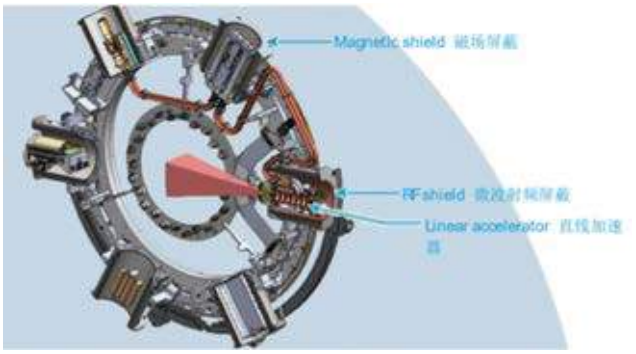


圖 1、直線加速器 X 光射出束系統，安裝在可旋轉的環形結構上，自旋轉的任何角度 X 光射線至照射中心點為 90cm。

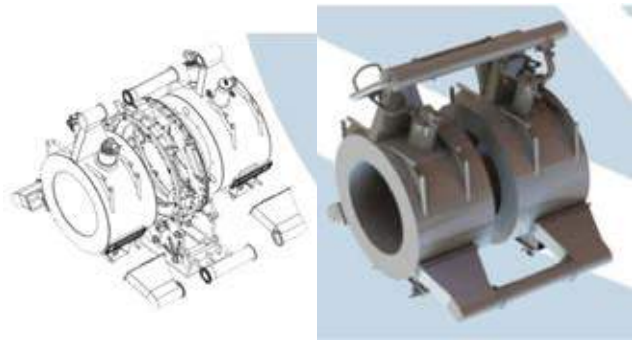


圖 2、加速器 X 光治療系統安裝 0.35T 磁振造影系統的兩個圓形中空的磁體中間，造影中心和治療中心點。

磁振導引治療機治療過的病人已超過 8200 例，超過 90 篇同儕評審期刊的臨床應用論文，認可安全的投射高劑量，在立體定位體部放射時給予腫瘤適應性的、射線門控（beam-gated）腫瘤消融性劑量，在多種腫瘤已證明有顯著降低毒性，充分證明這是一款新一代的優質放療系統，這無疑是自臨床驅動，克服癌病的大膽創新。

磁振導引直加的特性

1. 磁振導引直加（MRIdian-Linac）：直加（Linac）就是 linear accelerator 之意，其核心結構包括：
   1）三極電子槍（triode electron gun），這是首創，競爭產品系統只用二極電子槍（diode）。
   2）具有專利技術、完全封隔（shieled）的磁體（magnet）。
   3）排除使用加速電子射線整平濾器

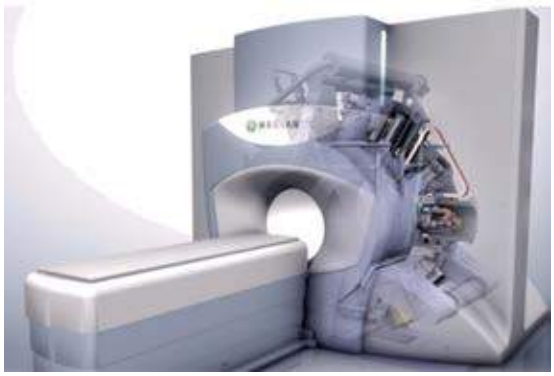


圖 3、病人腫瘤的中心點可隨平躺的治療床板滑向圓形磁體和加速器環的中心點。

（flattening filter）。

4）至等中心（isocenter）距離的劑量率每分鐘達到 600MU，而競爭產品只能達到 450MU/ 分鐘。

5）表面到射線中心點（SAD）的距離 90 公分。

6）採用射線門控（beam gating）的設計。

2. 磁振導引直加系統設計的關鍵思考

1）磁振造影系統在影像品質和造影速度間如何取得最佳平衡。

2）如何解決磁場對放療射線的影響。

3）直線加速器的靜態結構和動態運作時如何排除對磁振造影的干擾。

假如能夠解決以上三個問題，就有希望完成設計一部完美整合高品質、高技術、高速磁振造影以達到磁振影像導引放療、實時高速完成新的適應式、電腦化治療計劃，且能達到實時腫瘤靶區追綜及門控（gating）的目標，而事實上 MRIdian 治療機的問世，已充分的解決以上三問題。

3. 磁場影響射線劑量的因素

1）羅侖茲（Lorentz）力引起電子迴轉效應（electron return effect）。

2）直加在磁場中產出高能光子。

3）靶區射線劑量主要來自繼發性電子能量的轉移。

4）所有電子都受羅侖茲力影響。

5）關鍵點在電子離開治療機頭時，是否因電子散射（electron scatter）效應提前移走，以降低對皮膚及腫瘤靶區劑量的影響，這有待於實驗的量測。

6）事實上任何磁場強度都會對靶區劑量分布有些影響。

7）磁場的磁力越強則影響越大，尤其是大於 0.5T 的強度，因此 MRIdian 治療機系統選用較低的、0.35T 的磁場強度，而磁振造影的清晰度，足夠做治療計劃及影像導引之用。

8）磁場影響射線劑量的現象，也可部分透過電腦化治療計劃的過程予以補償。

9）臨床上磁場影響的關聯效應劑量還沒有完全明白，尤其是對於高強度磁場導引直加治療機的臨床跟查資料，還非常缺乏。

4. 放療射源對磁振造影的影響

1）已知直線加速器會產生高水平的射頻雜訊。

2）ViewRay 公司第一代的產品採用鈷 60 做射源，射源沒有射頻，因此排除射頻雜訊是可行的，但是放射腫瘤學界對只有 5.3 年半衰期的鈷 60 射源接受度很低（每日每月輸出遞減，每 5 年要更換昂貴的射源），而且各國法律對活性高的鈷射源管制很嚴。

3）近的發展：ViewRay 公司採用銅 / 碳纖維吸收射頻的所謂遮擋技術（cloaking technology）；Elekta 公司則採將直加放在法拉第籠（Faraday cage）之法，兩公司都使磁振造影機和直線加速器治療機兩者合而為一成為可行技術。

5. 診斷型磁振造影系統的目標

一般醫療人員的觀念，總以為磁振造影

使用的磁場強度越強越好。其實診斷用的磁振掃描造影機，和導引放射治療所用的磁振造影機所需要的磁場強度，以及其他條件是不同的，診斷用的磁振造影的主要目標，是能夠確實辨別任何偏離正常人體解剖結構的變化，此外還有要考慮次要的目標，例如：

1）完成造影所用的時間：理論上完成造影時間當然越短越好，不過重點如何在豐富造影資訊的獲取相比，時間就顯得不那麼重要了。為了節省時間，影像獲取的方陣，可以容忍非正方形，在兩片影像之間，也可以容忍較寬的空隙。

2）空間的完整性：爭取病變影像的改變比空間定位的改變來得重要，亦即取得和解剖基本關聯性，遠比在在幾何坐標上的正確性更重要，因此完全可接受影像在某種程度幾何學上的扭曲。

3）假影：假影（artifacts）可以屬無害、困擾或帶來問題，只要能達到主目標，有些假影可接受。

4）實時造影必要性：造影的完成和閱片診斷相隔可以數分鐘、數小時、數天甚至數周，並無實時必要性。

6. 磁振導引直加放療的最適磁振系統診斷用和導引放療用的磁振造影機，各有最起碼的需求，但由於使用影像目的顯著不同，兩類磁振造影的比較十分困難。ViewRay公司為放腫科設計的磁振造影機特性如下：

1）時間：一次造影要在 3 分鐘內完成。

2）空間完整性：影像扭曲在照射等中心距離處要小於 1 mm。

3）影像品質：需要足夠顯示標靶腫瘤及其邊緣，由於其他特性要求嚴苛清晰度可以略低於最佳診斷的要求。

4）造影實時的必要性：造影和資訊處理，以及放療射線控制的實時要求很高，要達到次秒級水平（sub-second level）。由此可知磁振導引放療機的設計，要突破各子系統的技術難關很高。

產品經典

ViewRay 公司的產品磁振影像導引放療機的經典（paradigm）有三：監視（see）、密圍（shape）和閃擊（strike）。監視首先靠磁振造影，顯示三維的軟組織腫瘤和周邊健康解剖組織的良好解像力和能見度，讓走直線的高能 X 光能精確的瞄準腫瘤靶區打擊；其次密圍是精準勾畫腫瘤邊緣和附近的易受波及的敏感組織，使製作治療計劃時能把放射線劑量集中落在腫瘤靶區，力圖降低敏感組織被照射的體積和劑量，緊密包圍要消滅的腫瘤癌細胞，一方面確保提高照射的腫瘤控制率，同時減免正常組織的副作用。最後是以高劑量率接近光速、閃電式的 X 光線快速打擊腫瘤細胞，閃擊不但在於照射的發動，也見於 X 射線的暫停，例如以門控法（gating technic）照射隨呼吸移動中的肺腫瘤，因為照射治療中連續用每秒 4 張或每秒 8 張（美國 FDA2019 年 11 月通過）的

速度，有如連續錄影進行磁振造影，只有呼吸運動暫停而且X光線對準靶區時，才會閃電般的發射，一旦瞄準的靶區移開時，1/4秒或1/8秒後，X光線便閃電式的暫停照射，直到腫瘤回到瞄準靶區時，X光線的照射才會繼續進行，這種隨每一個呼吸周期，動態的監視、嚴密包圍和閃電射擊是其他直線加速器治療機無法做到的，因而形成革命性的放療界創新機種。

MRIdian 治療機的優勢

磁振影像導引放療未來進一步的發展在速度，加速在各操作方面的發展。

1. 硬件：無論是加速器、支架（gantry）和多葉準直器（multileaf collimator, MLC）, 都希望要求操作速度更快，例如多葉準直器移動速度每秒 4 cm, 2019 年 11 月 FDA 501k 已核準通並發布。
2. 軟件：本款磁振造影數據的取得和影像重組是非常快速的。治療床上磁振造影兼完成治療計劃的靶區自動勾畫、劑量計算、等劑量曲線製圖、劑量容積直方圖（DVH）的適應性放療（oART, on-table adaptive radiotherapy）也是非常快速的完成，是 其他放療所欠缺的功能。
3. 操作：本款放療機很多放療功能的操作，都能快速完成，例如品質保證（QA）是以自動化操作的，力求縮短每個病人治療的時間。
4. 治療室空間要求：ViewRay 公司的磁振影像導引治療機，雖然把磁振造影機和直線加速器治療機兩機合而為一，優點是不需要額外的空間，可安裝在常規放療原有的治療室，不必特別另外建造。

到 2019 年 12 月 為 止，ViewRay 公司 MRIdian 磁振影像導引放射機產品已臨床使用約 6 年，臨床使用治療機 34 套系統（絕大部份為 MRIdian 直加至本文撰寫時已增至 37 套系統安裝使用），治療過的病人超過 8200，適應式（adaptive）照射超過 12000 次，癌患以 ICD 10 國際標準碼病理診斷的部位超過 50，臨床使用的優勢逐漸出現，在美國范德堡大學醫學中心（VUMC）稱為 SMART（智慧）放療 法（Stereotactic MRI-guided Adaptive Radiation Therapy），即立體定位磁振影像導引適應式放療法。

5. 其他優勢
   1）MRIdian 放療機可聚焦使用在低次放療（hypofractionation）和立體定位體部放療（stereotactic body radiation therapy,SBRT）。
   2）可治療隨呼吸移動的腫瘤，包括肺癌、肝癌、胰臟癌、乳癌、腎癌等。
   3）可用在其他影像（如 X 光、CT、cone beam CT）導引放療機顯示不清晰的腫瘤治療。
   4）治療困難部位的腫瘤，如位於上腹部及縱隔腔腫瘤。
   5）預期用於治療床上適應式放療技術有優勢的腫瘤。

醫院專家臨床使用重點經驗分享

- 美國米蘇里州聖露易市華盛頓大學 Siteman 癌中心於 2014 年 9 月是第一個磁振導引放療中心，至 2019 年 5 月 22 日積 5 年多的經驗，治療過 1000 例病人，其中約 20% 的病人採用治療床上適應式放療（on-table adaptive radiation therapy, 簡稱 oART）。
- 荷蘭阿姆斯坦丹（Amsterdam）大學醫學中心用磁振導引放療系統至 2017 年 9 月治療過 205 例癌患，100% 用低次放療技術，99% 以上用立體定位體部放療（SBRT）技術。
- 亨利福特健康系統（Henry Ford Health System）在射束治療時每秒磁振攝影 4 張（分 3 天）精準照射 3 次腹部寡轉移腫瘤，總放射劑量為 21 格雷（Gy），創新短療程無創消融惡性轉移瘤技術。該院用同樣技術分 10 次給 38.5Gy 照射大塊乳癌，保護正常乳房組織，代替手術切除。Kennedy WR 醫師報告 50 例早期乳癌（0-1 期）使用 1 次照射（20 Gy），中值隨訪期 25 個月時，皮膚 1 級紅疹反應 34%，美容效果屬好和優（good and excellent）分別為 100% 和 98%；1 例局部復發，1 例局部淋巴結轉移，仍可手術切除。
- 米蘇里華盛頓大學醫學院放腫科對乳癌手術後用每天向腫瘤術後腔位照射兩次，5 天照射 10 次，共照射劑量 38.5Gy 做深入研究（分析乳房隨呼吸移動及劑量分布）也很有趣。
- Boldrini L 等學者 2020 年在 TJ 期刊（Tumori Journal）發表用磁振導引技術治療 9 例局部侵犯性子宮頸癌，中值隨訪期 25 個月，沒有 3 級放療毒性，1-2 級消化道毒性 33%，1-2 級泌尿系毒性 22%，整體而言放療反應算輕微。
- Rosenberg SA 等人 2019 年報告 26 例肝癌接受磁振立體定位體部放療，中值隨訪期 21.2 個月，3 級消化系毒性很低（7.7%）。
- Rudra S 等人 2019 年報告 44 例不能手術的胰臟癌患者接受適應性磁振導引放療，中值隨訪期 17 個月，常規劑量和高劑量中值存活期分 為 10.8 及 20.8 個月，嚴重急性消化系毒性（3 級或以上）7%（3 例），全部屬於常規劑量加化療組（gemcitabine+）不過沒有因毒性而死亡。
- 華盛頓大學醫學院放腫科 2018 年報告 20 例腹部寡轉移瘤或無法切除惡性腫瘤，以 5 次立體定位體部床上適應性放射治療，總劑量為 50Gy, 沒有看到 1 例有治療相關 3 級或以上的毒性。
- Luterstein E 等人報告 17 例局部進展性肝內胆管癌患者，接受 5 次 40Gy 的立體定位體部放療，中值隨訪期為 18.5 個月，1 例發生 3 級毒性反應（12 指腸潰瘍）、1 例 2 級毒性反應（胃炎 / 大腸炎）。
- 美國華盛頓大學 Henke LE 等人 2018 年

報告 5 例縱隔腔中央區惡性腫瘤，接受美國范德堡（Vanderbilt）大學醫學中心命名為 SMART 放療，即立體定位磁振尋引適應式放療 , 中值隨訪至 14 個月時，發現病人治療完成後在 6 個月內有 3 級或以上治療相關的早期毒性反應，但有 1 例氣管前淋巴轉移瘤（來自紡錘細胞肉瘤）在治療後第 15 個月發生食道良性的狹窄，引起吞嚥困難，需要行食道鏡擴張術。

- Finnazzi T 及同事報告 50 例高危險肺癌，接受磁振導引放療，中值隨訪期 21.7 個月，1 年的局部控制率是 95.6%，1 年的存活率是 88%，3 級毒性反應為 8%。
- Bruynzeel AME 等人報告 101 例前列腺癌患者接受前瞻式第 2 期試驗，以磁振導引適應式放療觀察毒性反應，結果發現沒有早期 3 級毒性反應發生。
- 2017 年 MD 安德森癌中心 Pollard JM 等人認定放療的未來的主流典範由磁振影像導引，Haas-Kogan 醫師在 2017 年北美放射線學會（RSNA）也倡導磁振影像導引放療技術的應用，導致 CT（電腦斷層造影）導引放療退位。
- 到 2020 年 3 月，有 27 個放療中心參與磁振導引放療的協同臨床研究，有超過 40 個第 1 期和第 2 期研究在進行，有 1 個第 3 期研究正在進行，ViewRay 公司另外組織多中心臨床試驗（Central Clinical Trials）。

由初期超過 8200 例磁振導引放療經驗的觀察，可看出磁振導引放療的臨床應用優勢有以下數點：

1. 常規放療逐漸向低次放療和立體定位體部放療演變。
2. 磁振導引放療可克服腫瘤靶區因呼吸而運動的難題。
3. 磁振導引確實優於其他影像導引技術但難以辨識腫瘤靶區的放療機。
4. 磁振導引放療機可針對治療困難部位的腫瘤，如上腹部、縱隔腔等。
5. 經常採用治療床上適應性放療技術，估計或預期具極大優勢。
6. 磁振導引放療的其他優點，包括降低毒性反應、提升腫瘤局部控制率、改善癌患存活機率、是無創的治療技術，不必為治療犧牲和切除生長腫瘤的器官、能預期有較好的治療效果。

裝機要求

醫院欲採購和安裝 ViewRay 公司的磁振放療機 MRIdian-Linac 要按要求預備場地如下。

1. 機房內部空間需求
   1）治療室最小治療室房間淨空間是 5.9mX7.6m，天花板高度為 3.1m，最小安裝開口為 1.2mX2.1m。上述尺寸為完成全部射頻屏蔽層以及裝修後所需的淨空間和高度，治療室平面圖如圖 4 所示。
   2）射頻櫃（RF closet）射頻櫃最小為 1.2mX2.1m。

3）設備間（equipment room）最小要有3.7mX4.6m，天花板高度 2.7m。

4）數據庫電腦間（Database computer enclosure）最小要 0.8mX2.3m，天花板淨高 2.4m。

5）空氣壓縮機和儲存間（air compressor and air storage tank）可以和其他設備安裝在靠近設備間的區域。

2. 磁屏蔽要求符合 0.35T 磁場強度的磁振機房的磁屏蔽，可委托當地設計建造（經由 ViewRay 公司批準）。

3. 失超管（quench tube）要求

1）治療室的失超管必須不處於主輻射射束路徑之內。

2）客戶設計組須設計製冷氣體排出口的位置，防止窒息和凍傷，限制人員進入失超管終端開口兩側和下面 3 米和正上方 6 米的地方。

3）ViewRay 公司的失超管系統須使用不銹鋼圓管製造，不銹鋼管的型號須是 AISI 340. 309,361 或 321，最小管壁厚 1.5 毫米，治療室內使用 8 英寸、治療室外使用 10 英寸徑的管。

4. 電氣需求

1）MRIdian Linac 系統要接地保護的三相電源，如果使用變壓器，可設計為 200kVA，但輸出需要 380-480VAC, 50/60 HZ，不能有其他設備接入該輸出系統上，不要對主電源使用變頻器，使用獨立的控制板為冷卻機（風冷或水冷）供電。

2）電纜線預留管洞要求預留管洞 10 個，其中直徑 15cm 者 8 個，直徑 10cm 者 2 個

5. 液氦和液氮需求液氦量和液氫量各 3000 升。

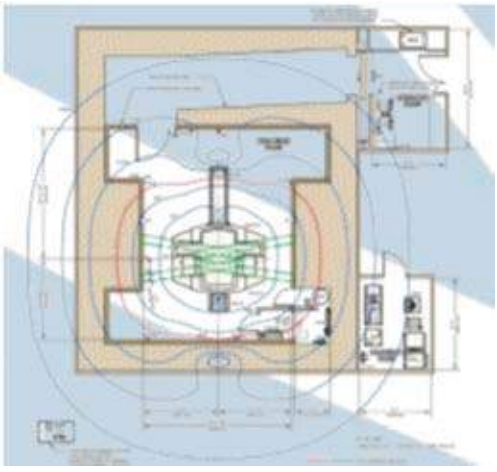


圖 4、治療室平面圖

結論

1. 在常規放射治療室的空間內，將磁振造影和直線加速治療兩機合而為一的挑戰，ViewRay 公司已經解決。

2. ViewRay 公司 MRIdian Linac 磁振導引放療系統已為全球醫學中心所採用。

3. 經過將近 6 年臨床使用的經驗，MRIdian 治療機磁振導引放療的價值已然確立。

4. 早期的臨床使用結果，對降低或排除高級別治療相關的毒性反應的顯示，受到極大的鼓舞，癌患局部腫瘤控制率提升及存活期的延期也顯現好的先兆，鼓勵推動更多前瞻性的臨床試驗計劃。

參考文獻

1. Rosenberg SA, Henke LE et al: A multi-institutional exerience of MR-guided liver stereotactic body radiation therapy. Advances Radiat Oncol 2019;4:142-149.
2. Rudra S, Jiang N et al: Using adaptive magnetic resonance imsge-guided radiation therapy for treation of inoperable pancreatic cancer. Cancer Medicine. 2019;8:2123-2132.
3. Hene L, Kasheni R, et al. Phase I trial of stereotactic MR-guided online adaptive radiation therapy(SMART)for the treatment of oligometastatic or unresectable primary malignancies of abdomen. Radioth & Oncol.2019;175:519-526.
4. Luterstein E, Cao M, et al: Clincal outcomes using magnetic resonence-guided stereotatic body radiation therapy with locally advanced cholangiocarcinoma. Advances Radiat Oncol. 2019;5:189-195.
5. Henke LE, Olsen JR, et al:Stereotactic MR-guided online adaptive radiation therapy (SMART) for ultracentral thorax malignancies: results of phase 1 trial. Advances Radiat Oncol, 2019;4:204-209.
6. Finnazi T, Haasbeek CJA, et al:Clinical outcomes of stereotactic MR-guided adaptive radiat therapy for high-risk lung tumors. Radiat Oncol: 2020;107(2): 270-278.
7. Acharya S, Fischer-Valuck BW, et al:Magnetic resonance image guided radiation therapy for external beam accelerated partial-breast irradiation: E valuation of delivered dose and intrafractional cavity motion. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016；4:785-792.
8. Kennedy WR, Thomas MA, et al:Single institution phase I/II prospective clinical trial of single fraction high gradient adjuvant partial breast irradiation for hormone sensitive stage 0-1 breast cancer. Radiat Oncol. 2020;107(2) :344-352.
9. Boldrini L, Piras A, et al: Low Tesla magnetic resonance guided radiotherapy for locally advanced cervical cancer: first clinical experience. TJ 2020, Advance online publication. doi: 10.1177/0300891620901752.
10. Bruynzeel AME, Tetar SU, et al: A prospective single-arm. Phase II study of stereotactic magnetic-resonance-guided adaptiveradiotherapy for prostate cancer: Early toxicity results. Radiat Oncol. 2019;105(5):1086–1094.
11. Henke LE, Contreras JA, et al: Magnetic resonance image-guided radiotherapy (MRIgRT): A 4.5 year clinical experience. Clinical Oncol 2018;30(11):720–727.

電腦刀合併賀爾蒙治療轉移性乳癌案例報告

黃淑雲 醫師
耕莘醫院
血液腫瘤科主任級醫師

洪嘉玲 專科護理師
耕莘醫院
放射腫瘤科

張立平 醫師、博士
耕莘醫院
放射腫瘤科主任

摘要

本篇報告 2 位使用電腦刀合併賀爾蒙治療轉移性乳癌的個案，其中一位為 70 歲女性，乳癌已有 14 年，近幾年轉移腫瘤持續不斷出現，藥物也不斷地換，但是轉移腫瘤整體控制仍不好，在病患接受電腦刀局部治療加上新一代的賀爾蒙針劑治療後，轉移腫瘤才得以控制，不再為轉移瘤而煩惱。而另一位個案，48 歲婦女，來院就診時，已是多處腫瘤轉移（骨骼、肝臟、乳房），在接受電腦刀局部治療的腫瘤得以控制，加上使用針劑型的賀爾蒙治療藥物後，癌指數快速下降，疾病獲得控制，病患的生活品質獲得改善，並能過正常生活，繼續從事喜歡的工作。

前言

乳癌為國人女性發生率第一名，死亡率第四名，常有遠處轉移，常見轉移的器官為骨骼、肺、肝及中樞神經器官，遠處轉移後平均存活期為 24 個月左右，依乳癌次分類而有所不同，三陰性（乳癌三種受體檢測都呈陰性）則最差，賀爾蒙受體陽性為最佳，有骨骼或軟組織轉移的病患，比內臟或中樞神經系統轉移者有較好的存活率。依預後因子分低、中、高風險有不同的存活率，2-3% 有高達 20 年之存活期。轉移性乳癌病患全身性治療以賀爾蒙治療為主，化學治療為輔，局部放射治療或電腦刀放射外科治療對於減少毒性及延長存活顯著，治療能提高生活品質，延後復發及針對癌症相關症狀做控制[1、2、3、4]。

本篇賀爾蒙治療藥物為 Fulvestrant（Faslodex- 法洛德注射液），一種雌激素受體抑制劑，能夠降雌激素受體並使其去活化的藥物，第一個月劑量為 500mg 每兩週一劑，第二個月之後劑量為 500mg 一個月一次，適用於患有雌激素受體（estrogen receptor）呈現陽性反應即 ER + 的局部晚期或轉移性乳癌之停經婦女，疾病復發或使用抗雌激素療法但疾病仍惡化者可使用，與 CDK4/6 抑制劑（細胞週期素激酶 4/6 抑制劑）或是 mTOR 抑制劑（哺乳類 Rapamycin 標靶抑制劑）合併使用，可延長疾病復發的時間及增加整體存活率[5]。

個案一

本個案為左乳房浸潤性乳腺管癌（infiltrating ductal carcinoma），乳癌細胞對雌激素受體呈陽性反應即 ER +，乳癌細胞對黃體素受體（progesterone receptor）呈陽性反應即 PR +，人類上皮細胞接受器（human epidermal growth factor receptor 2）是陰性即 HER2/neu -，14 年前接受全乳切除手術，也曾經做過術後放療及化療，近幾年持續多處轉移腫瘤一再出現，腫瘤標記癌抗原 15-3（CA 15-3）數值都不高，個案也沒有高血壓或糖尿病慢性疾病。2018 年 5 月的正子影像顯示多處骨骼轉移瘤（圖 1），因此開始接受脊椎腫瘤電腦刀治療。電腦刀治療骨骼多處轉移，每個治療部位次數約 7 次左右，劑量也依各部位而有所不同。

2018 年 9 月加用賀爾蒙針劑（Faslodex-法洛德注射液）治療，2018 年 12 月檢查腫瘤整體控制相當好，持續使用針劑賀爾蒙控制病情發展，一年多的追蹤，臨床體徵穩定，沒有再出現新的復發病灶（圖 2）。

個案二

48 歲左乳房浸潤性乳腺管癌（infiltrating ductal carcinoma），乳癌細胞對雌激素受體呈現陽性反應即 ER +，乳癌細胞對黃體素受體呈現陽性反應即 PR +，人類上皮細胞接受器是陰性即 HER2/neu -，有肝臟及多處骨轉移，接受過化學治療及口服賀爾蒙治療，沒有高血壓或糖尿病等慢性疾病，但新腫瘤仍轉移不斷呈現，因此病人來本院尋求電腦刀治療。2018 年 5 月正子影像明顯有多處骨骼、肝臟及乳房轉移腫瘤（圖 3）且腫瘤標記指數癌抗原 CA 15-3 數值高（74），安排放療（radiotherapy）、電腦刀（cyberknife radiotherapy）對骨骼及肝臟多處的轉移腫瘤治療，2018 年 6 月加上賀爾蒙針劑

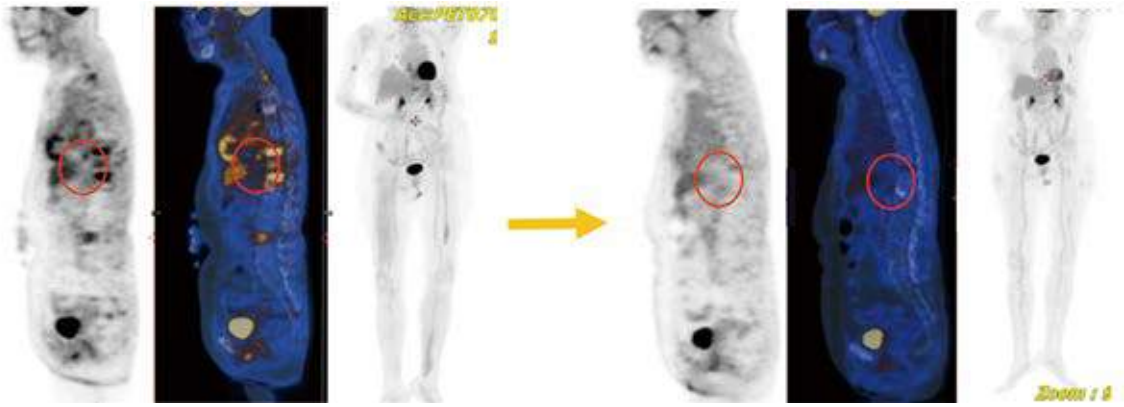


圖 1、2018.5.1　　圖 2、2019.12.17

圖 1 及圖 2 為接受放療電腦刀及藥物治療前後正子腫瘤影像，治療前多處的脊椎骨轉移腫瘤明顯，治療後已無可見腫瘤。

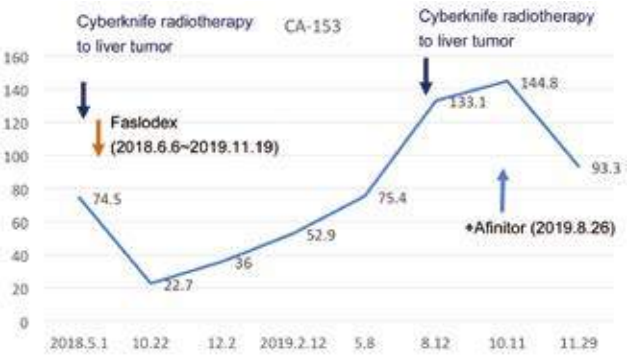
（Faslodex- 法洛德注射液）加以控制，CA 15-3 於 10 月份降至 22，11 月追蹤影像顯示腫瘤已控制（圖 4），而後持續追蹤 5 個月，腫瘤得到穩定，症狀也獲得改善。2019 年 2 月追蹤癌抗原 CA 15-3 數值持續上升（52），加上口服化療藥 Navelbine（溫諾平）及 Xeloda（截瘤達），且找不到目標腫瘤做電腦刀治療，因此腫瘤控制不佳，5 月口服化療藥改 CDK 4/6 inhibitor- Ribociclib（擊癌利）與法洛德注射液同時使用，但白血球下降的副作用明顯，將 Ribociclib 改用 Afinitor（癌伏妥錠，mTOR），並在 8 月加上電腦刀治療後，癌抗原 CA15- 3 指數有下降（144 降至 93）（圖 5），疾病得以控制（圖 6）。



圖 3、2018.5.11　　圖 4、2018.11.12

圖 3、為治療前多處骨轉移及肝臟轉移正子影像顯影

圖 4、為接受放療電腦刀及藥物治療後正子腫瘤影像，無腫瘤顯影，病患疼痛也獲得改善。



Cyberknife radiotherapy ⟶					
2018.5.10	2018.5.30	2018.6.6	2019.2.18	2019.5.23	2019.8.26
Arimidex Xeloda 1#BID Navelbine 1# QOD	Arimidex Xeloda 1#BID	Arimidex Faslodex	Arimidex Faslodex Xeloda 1#BID Navelbine 1# QOD	Arimidex Faslodex Ribociclib 3# QD	Arimidex Faslodex Afinitor 1#QD

抗原癌指數追蹤

圖 5 為個案二，從 2018 年 5 月多處轉移腫瘤及腫瘤標記指數癌抗原 CA 15-3 數值高（74），接受放療電腦刀（Cyberknife radiotherapy）後，2018 年 6 月加上賀爾蒙針劑（Faslodex- 法洛德注射液），CA 15-3 在 10 月份降至 22，而後持續追蹤 5 個月腫瘤得到穩定，症狀也獲得改善。

2019 年 2 月追蹤 CA 15-3 數值上升（52），加上口服化療藥 Navelbine（溫諾平）及 Xeloda（截瘤達），找不到目標做電腦刀且無適合藥物因此控制不佳，5 月改 Ribociclib 與法洛德注射液同時使用，但 Ribociclib 使用後白血球下降的副作用明顯，立即將 Ribociclib 改用 Afinitor，8 月加上電腦刀治療後 CA 15-3 開始有下降（93）。

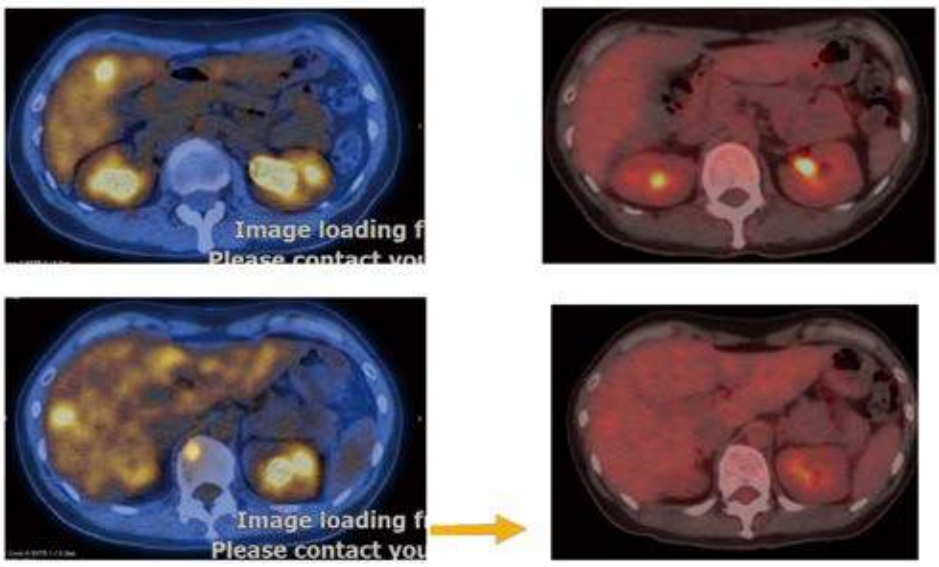


圖 6、肝轉移腫瘤接受電腦刀及藥物治療前後之正子腫瘤影像，治療前腫瘤顯影明顯，治療後影像腫瘤已消融。

結論

轉移性乳癌病患除局部放射治療外，也需要搭配全身性藥物治療，能將疾病更有效控制，延後復發及提高生活品質，針對癌症相關症狀，可做控制，延長疾病復發的時間及增加整體存活期。

參考資料

1. Cardoso, F, Senkus, E., Costa, A. et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). Annals of Oncology,1, 2018, 29(8), 1634-1657.
2. Gradishar, W.J., Anderson, B.O., Abraham, J. et al. Breast cancer. Version 3. In: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). NCCN 2020 Mar from NCCN website.
3. Harbeck, N., Gnant, M.Breast cancer. Lancet, 18 ,2017,389, 1134-1150.
4. Trovo, M., Furlan, C., Polesel, J., Fiorica, F., Arcangeli, S., Giaj-Levra, N., Alongi, F., Del Conte, A., Militello, L., Muraro, E., Martorelli, D., Spazzapan, S., Berretta, M. Radical radiation therapy for oligometastatic breast cancer: Results of a prospective phase II trial. Radiotherapy and oncology, 2018 Jan;126(1):177-180. doi: 10.1016/j.radonc.2017.08.032.
5. Junjie, L., Zhonghua, W., Zhimin S. Cancer medical, 8 (5), 2019, 1943-1957. DoI:10.1002/cam4.2095

【硼中子治療專輯】

^{18}F FBPA 在硼中子捕獲治療的發展與應用

黃文盛[1]、張智偉[1]、林可翰[1]、陳一瑋[2]、王令瑋[2]、顏上惠[2]

[1]臺北榮民總醫院 核醫部暨國家多目標正子迴旋加速器中心、[2]腫瘤醫學部放射治療科

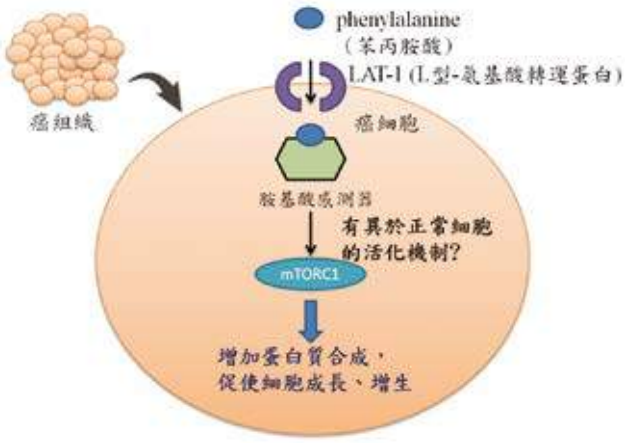
前言

硼中子捕獲治療（Boron Neutron Capture Therapy; BNCT），是一種利用 ^{10}B 和低能熱中子間的核捕獲和分裂反應產生高能 α 粒子和反跳鋰核的高選擇性、短射程放射治療癌症的一種方法[1]。

中子線照射前，病人先靜脈注射兩種硼藥的一種，分別為以非特異性擴散作用的 ^{10}B-BSH 和主要經由 L 型—氨基酸轉運蛋白（L-aminotransporter; LAT）吸收的 ^{10}B-苯丙氨酸（Boron-phenylalanine; BPA）[2]；後者是我們目前使用的形式。在人體中，LAT 與蛋白質合成有關，其中第一型 LAT（LAT-1）主要表現癌細胞膜上，有報告指出，LAT1 較多表現在轉移性病灶，CD98 陽性且和細胞增殖及血管生成有關。目前已知有高 LAT-1 表現的癌症包括：星狀細胞瘤、膠質母細胞瘤、頭頸部癌症（舌癌 , 甲狀腺癌）、肺癌（小細胞癌和非小細胞癌）、乳癌、胃癌、食道癌、結腸癌、肝細胞癌、膽道癌、胰癌、輸尿管移行細胞癌、攝護腺癌、子宮頸癌、子宮癌、骨瘤和軟組織腫瘤等。

因此；BPA 會透過 LAT-1[3] 轉運積聚在癌症細胞內，再藉由外來中子的照射產生高能 α 粒子和反跳鋰核，以達到精準腫瘤治療的目的。然而；腫瘤是否會吸收足夠的 BPA，可能利用 ^{18}F 標誌的 ^{10}B-BPA（^{18}F-FBPA）正子造影（PET）[1, 2]，於治療前預測 BPA 在腫瘤細胞積聚情形。

一般在執行 BNCT 前，會使用 ^{18}F-FBPA PET 做為生物標誌物[4]，評估病人體內 BPA 的分布狀況和腫瘤吸收活性，



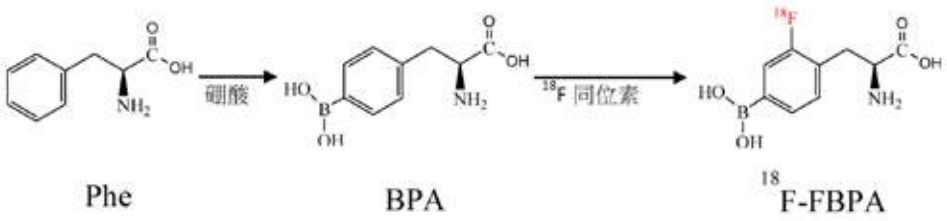
圖一、Phenylalanine 透過腫瘤細胞膜上的 LAT-1 轉運器將 phenylalanine 帶入癌症細胞內，並增加蛋白質合成，促使細胞成長及增生。

以定量方式評估 BNCT 治療的可行性和治療效果。

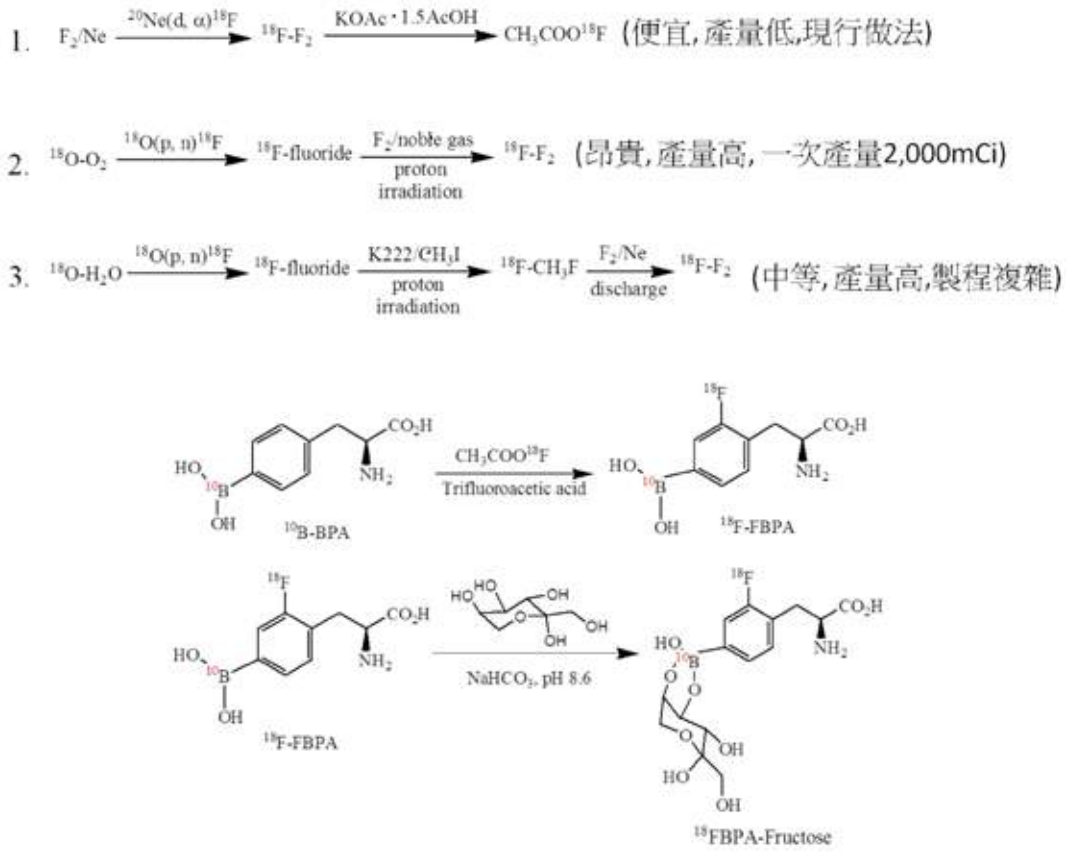
^{18}F-FBPA 的取得方式

目前 ^{18}F-FBPA 的合成方式有下列三種（圖三）[4-6]：

國內目前受限於試劑及設備，以第一項氣態 ^{18}F 合成為主，第二項由日本大阪大學進行，第三項則是仿 ^{18}F-FDG 用氧 -18 水為先質，再產生氣態 ^{18}F，目前該反應流程仍在研究開發中，可獲得高特異放射活性（molar activity~3,700 MBq/μmol），但 ^{18}F-FBPA 產出率未明顯改進 。



圖二、Phenylalanine 加入硼酸反應形成 ^{10}B- 苯丙氨酸（Boron-phenylalanine; BPA），再加入 ^{18}F 放射性同位素合成 ^{18}F-FBPA，作為正子藥物反應細胞吸收 BPA 的影像生物指標。



圖三、^{18}F-FBPA 有三種合成法

^{18}F-FBPA 的腫瘤攝取機制

因為 LAT-1 於癌症中會高度表現[7]，所以在判斷 BNCT 治療中的 ^{10}B-BPA 分布時扮演重要的角色。而根據受質和酶結合的緊密程度（Km 值）判斷，^{10}B-BPA 於 LAT-2/LAT-1 的 Km 值為 88/20 μM（≈ 4.3 倍）[8]. ^{18}F-FBPA 於 LAT-2/LAT-1 的 Km 值為 2810/197 μM（14 倍）[2]。儘管 ^{18}F-FBPA 相較於 ^{10}B-BPA 對 LAT-1 有較高的專一性[8]，但 ^{18}F-FBPA 在腫瘤及正常組織的攝取較 ^{10}B-BPA 低[3]，因此，在評估 BNCT 治療時，要考慮兩者可能的差異性。

有報告顯示，LAT1（FBPA）PET 對腫瘤復發及壞死影像有良好的鑑別度[9]；其 SUVmax 差異平均為：1.780±0.370 4.083±1.639；其間重疊性少是良好的鑑別工具。

運用 ^{18}F-FBPA 評估 ^{10}B-BPA 組織濃度

利用 ^{18}F-FBPA 評估 ^{10}B-BPA 組織濃度的方式以 SUVmax（maximal standardized uptake value）及 SUVmean（mean standardized uptake value）最為常用。

^{18}F-FBPA 與 ^{10}B-BPA 的相關性可藉下列公式來估算：

^{10}B 濃度 (ppm)= 0.0478×^{10}B-BPA dose(mg/kg)×^{18}F SUVs[10]。^{10}B-Boron 體外培養的腫瘤，利用 ICP-AES 實測濃度（measured boron concentration; mBc）與活體 ^{18}F-FBPA 正子造影預估攝取值（estimated boron concentration; eBC）有相當的一致性[11]；研究發現腫瘤中 mBC - eBC（SUVmax）差為 3.4 ± 43.2%[10]，且與 ^{10}F-FBPA 施打途徑無關。在 ^{18}F-FBPA PET 動態分析中，超過 94% 的血中 ^{18}F-FBPA 在注射 50 分鐘內其化學結構仍維持不變，顯示 ^{18}F-FBPA 在人體內相對穩定[12]。

^{18}F-FBPA PET 在臨床 BNCT 的應用

由於 BNCT 前的 ^{18}F-FBPA PET 可預測 ^{10}B-BPA 組織分布、積聚和治療反應而被充分使用在特定部位的腫瘤治療評估上。在腦部惡性腫瘤部分，使用直接推注（bolus injection）^{18}F-FBPA 後，以 Runge-Kutta 算法進行模擬時發現：^{18}F-FBPA 的腫瘤 / 正常組織比值（Tumor/normal tissue ratio; TNR）會和連續注射 1 小時 ^{10}B-BPA 所估算的 ^{10}B 呈現顯著的線性關係[13,14]。^{18}F-FBPA PET 在頭頸癌和惡性黑色素瘤患者，在注射給藥 120 分鐘的 TNR 沒有顯著改變，儘管此時 ^{18}F-FBPA 攝取值（SURs）有輕微減少[15]。但我們資料顯示，120 分鐘的 TNR 還是比 30-60 分鐘時低，因此；採 60 分鐘的影像進行 SURmean 及 TNR 分析。

值得一提的是，某些特定正常組織會出現 ^{18}F-FBPA 較高攝取值現象，依序為：舌背、下頜 / 腮腺及舌頭[16]。肺和口腔黏膜腺體也表現出較高的 ^{18}F-FBPA 攝取活性[17]，因此；治療時可能要求避開這些區域。為了進一步預測 ^{10}B-BPA 在腫瘤中積聚的情

形（濃度），需要有動態量化的 ^{18}F-FBPA PET、靜態（注射藥物 60 分鐘）的 TNR 和腫瘤 / 血液值（TBR；利用電腦斷層定位左心室腔的 ^{18}F 活性）[12]。台灣王等人研究頭頸部惡性鱗狀細胞癌顯示（n=17）：I 或 II 期 BNCT 治療者將 TNR>2.5 設定為納入標準時，療效會因使用了 ^{18}F-FBPA PET 而上升 [18, 19]。^{18}F-FBPA 活性在頭頸部惡性鱗狀細胞癌（HNSCC），相較於惡性黑色素瘤會在注射後，隨時間輕微流失，主因兩者的腫瘤細胞代謝機轉不同所致。但兩者的 TNR 則會在注射後隨時間輕微上升 [15]。

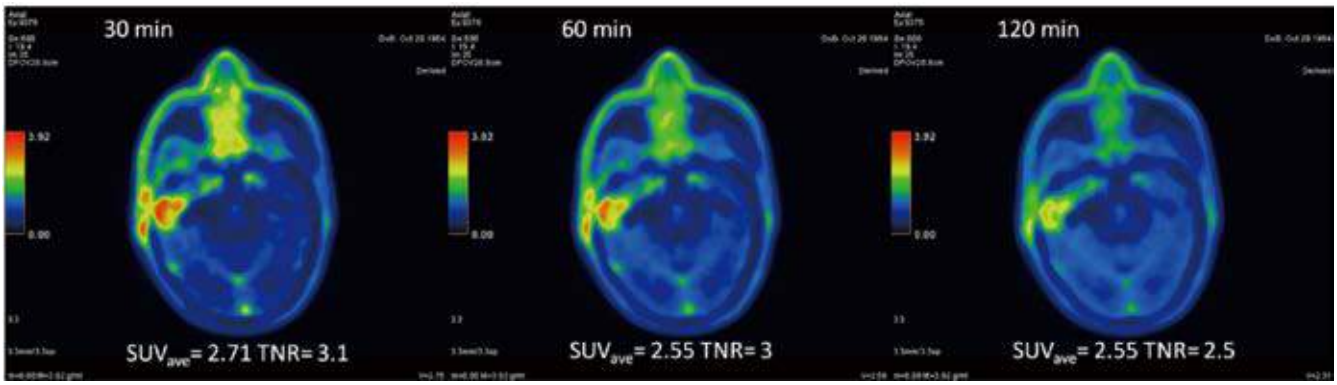
至於病患接受 ^{18}F-FBPA 輻射計量方面，有報告指出 ^{18}F-FBPA 對人體的有效曝露劑量約為 23.9 μSv/MBq，這與臨床常規使用的 ^{18}F-FDG, ^{18}F-tyrosine 及 ^{18}F-dopa（19-29, 16.5 及 19.9 μSv/MBq）等正子藥劑很接近 [20]。

加強 ^{18}F-FBPA 的攝取

在人類和小鼠的體外腫瘤細胞株和植入神經膠質瘤的小鼠研究發現，預先給予 L-DOPA，L-tyrosine 或 L-BPA 可增強 ^{18}F-FBPA 在腫瘤細胞的攝取 [21]，但 Grunewald 等人反對這種說法 [22]。目前得知；Mannitol（具有高滲透性）或 cereport [一種藉由受體導向的滲透劑（a receptor-mediated permeabilizer-7）] 也會增加小鼠腫瘤中的 ^{18}F-FBPA 攝取 [23]。另外；利用脈衝高強度聚焦的超音波（Pulsed high-intensity focused ultrasound；pulsed-HIFU），於注射後 60 分鐘透過破壞血腦屏障的方式可提升小鼠舌部鱗狀細胞癌攝取，相較於控制組高出 1.8 倍，此一方法除了會增加腦部攝取（可達 3.1 倍）外，不會影響 ^{18}F-FBPA 在身體其他部位的分布 [24]。

用於 BNCT 的其他正子藥物

芬蘭利用 ^{11}C-methionine（MET）來評估接受典型 BNCT 後復發頭頸鱗狀細胞癌的治療反應 [25]。在頭頸部鱗狀細胞癌，^{18}F-FBPA 和 ^{18}F-FDG 的最大特異



圖四、靜脈注射 5 mCi 的 ^{18}F-FBPA 後 30、60 及 120 分鐘後正子影像，並分析病灶 SUVmean 及 TNR 值。

攝取值（maximal specific uptake value; SUVmax）有強烈的相關性。因此；在評估 BNCT 時，除了可藉 ^{18}F-FBPA 的 TNR 作為閾值參考，也可考慮使用 ^{18}F-FDG SUVmax（^{18}F-FDG SUVmax: ≥ 5.0 ≈ ^{18}F-FBPA ≥ 2.5 TNR）[26]。^{18}F-FDG PET 也成功的被用來評估 BNCT 後上頜竇癌浸潤入眶窩的情形 [27]，但由於 ^{18}F-FDG PET 也會在放射治療後的發炎組織和正常腦部攝取，而出現假陽性結果。^{18}F-FBPA 和 ^{11}C-MET PET 對 BNCT 後腦部惡性腫瘤的放射性壞死，假性惡化進展（psudo-progression）和惡化進展的鑑別同樣有用 [28]。腦瘤的 ^{18}F-FBPA PET SUV 低於 ^{11}C – MET PET SUV，但是 TBR 在 ^{18}F-FBPA PET 中更高 [14]。使用 ^{18}F-FBPA 鑑別腦瘤復發和放射性壞死的 SUVmean, SUVmax , 代謝性腫瘤體積（metabolic tumor volume; MTV）及腫瘤總代謝活性（total lesion glycolysis; TLG）獲得的復發 / 壞死比值分別為：2.5, 4.2, 3.8 及 9.8 [29]。

臺北榮總 ^{18}F-FBPA PET 的作業程序

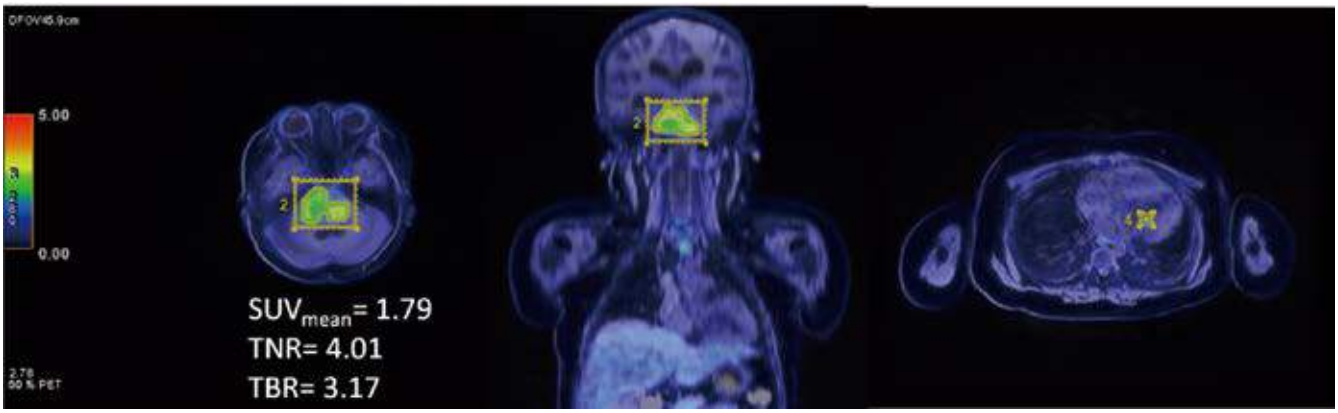
經靜脈注射 5 mCi 的 ^{18}F-FBPA 後 60 分鐘後，利用同步電腦斷層或磁振影像定位，測量腫瘤、正常組織及左心室腔血液的各項比率如：TNR 及 TBR。腫瘤攝取是以 SUVmean 在 3D 自動分割 VOI（volume of interest）或 ROI（region of interest）找出最高腫瘤攝取閾值的 50%劃區域。正常組織的攝取是由腫瘤的對側或離幾公分遠的區域儘量取得相同大小的 VOI（ROI）作比較。

TNR 及 TBR 算法如下：

1. **腫瘤 / 正常組織比值**（TNR）= SUVmean（腫瘤 VOI）/SUVmean（正常組織相當 VOI）
2. **腫瘤 / 血液比值**（TBR）= SUVmean（腫瘤 VOI）/SUVmean（左心室相當 VOI）

未來展望

1. 增加 ^{18}F-FBPA 的產量，提供快捷 BNCT 治療前評估；



圖五、利用同步電腦斷層或磁振影像定位，測量腫瘤、正常組織及左心室腔血液的各項比率如：SUVmean、TNR 及 TBR，提供臨床評估是否接受 BNCT。

2. 腫瘤 ^{18}F-FBPA 攝取的異質性（heterogeneity）分析，預估療效；
3. 回顧動態資料，進行攝取量化分析，讓 ^{10}B 濃度評估更精準；
4. 比較 PET/MR 和 PET/CT 之差異，找出最佳腫瘤分布評估方式；
5. 尋找腫瘤高 ^{18}F-FBPA 攝取，但部位不適合 BNCT 的替代治療方式如：標化治療性核種或 LAT-1 抑制劑等。

結論

1. ^{18}F-FBPA PET 已被驗證可用來評估 BNCT 治療可行性與 ^{10}B 濃度估算；
2. ^{18}F-FBPA PET 目前參與難治腫瘤如：惡性腦瘤、頭頸癌和黑色素瘤的 ^{10}B-BPA BNCT 計劃較多；
3. 臨床仍以靜態 PET 預測病患在 BNCT 下的 ^{10}B-BPA 分佈 / 積聚狀況和評估治療及復發為主；
4. 臨床研究中認為 ^{18}F-FBPA TNR>2.5 是納入 BNCT 的標準；
5. ^{18}F-FBPA PET 也可用來進行其他 LAT-1 高表現腫瘤的偵測，因它在腦部正常（或發炎）組織攝取量低，TNR 較 ^{18}F-FDG 佳，適用於腦瘤放射治療後輻射壞死和復發鑑別；
6. 尋求增進 ^{18}F-FBPA 合成技術以獲得更高的 ^{18}F 活性或較 ^{18}F-FBPA 更適合評估 ^{10}B-BPA BNCT 藥物與方法。



圖六、近 5 年臺北榮總接受 18F-FBPA PET 人次分析

致謝：

陳泓尹研究助理協助資料整理，李建穎放射師、楊邦宏博士協助影像截取及分析，謹此一併致謝。

參考文獻

1. Hanaoka K, Watabe T, Naka S, et al. FBPA PET in boron neutron capture therapy for cancer: prediction of (10)B concentration in the tumor and normal tissue in a rat xenograft model. EJNMMI Res. 2014; 4: 70.
2. Watabe T, Ikeda H, Nagamori S, et al. 18F-FBPA as a tumor-specific probe of L-type amino acid transporter 1 (LAT1): a comparison study with 18F-FDG and 11C-Methionine PET. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017; 44: 321-31.
3. Yoshimoto M, Kurihara H, Honda N, et al. Predominant contribution of L-type amino acid transporter to 4-borono-2-(18)F-fluoro-phenylalanine uptake in human glioblastoma cells. Nucl Med Biol. 2013; 40: 625-9.
4. Ishiwata K, Ido T, Mejia AA, Ichihashi M, Mishima Y. Synthesis and radiation dosimetry of 4-borono-2-[18F]fluoro-D,L-phenylalanine: a target compound for PET and boron neutron capture therapy. Rad Appl Isot. 1991; 42: 325-8.
5. Nickles RJ, Daube ME, Ruth TJ. An 18O2 target for the production of [18F] F2. Int J Appl Radiat Isot. 1984；35: 117-22
6. Bergman J, Solin O. Fluorine-18-labeled fluorine gas for synthesis of tracer molecules. Nucl Med Biol. 1997; 24: 677-83.

7. Detta A, Cruickshank GS. L-amino acid transporter-1 and boronophenylalanine-based boron neutron capture therapy of human brain tumors. Cancer Res. 2009; 69: 2126-32.
8. Wongthai P, Hagiwara K, Miyoshi Y, et al. Boronophenylalanine, a boron delivery agent for boron neutron capture therapy, is transported by ATB0,+, LAT1 and LAT2. Cancer Sci. 2015; 106: 279-86.
9. Beshr R, Isohashi K, Watabe T, et al. FBPA PET/CT: to distinguish radiation necrosis from recurrent brain tumor. J Nucl Med 2017; 58: supplement 1 1288.
10. Watabe T, Hanaoka K, Naka S, et al. Practical calculation method to estimate the absolute boron concentration in tissues using ^{18}F-FBPA PET. Ann Nucl Med. 2017; 31: 481-5.
11. Yoshimoto M, Honda N, Kurihara H, et al. Non-invasive estimation of ^{10} B-4-borono-L-phenylalanine-derived boron concentration in tumors by PET using 4-borono-2-^{18} F-fluoro-phenylalanine. Cancer Sci. 2018; 109: 1617-26.
12. Isohashi K, Shimosegawa E, Naka S, et al. Comparison of the image-derived radioactivity and blood-sample radioactivity for estimating the clinical indicators of the efficacy of boron neutron capture therapy (BNCT): 4-borono-2-^{18}F- fluoro-phenylalanine (FBPA) PET study. EJNMMI Res. 2016; 6: 75.
13. Chauhan V, Srivastava PK. Computational Techniques Based on Runge-Kutta Method of Various Order and Type for Solving Differential Equations. Int J Math Eng Manag Sci. 2019; 4: 375-86.
14. Nariai T, Ishiwata K, Kimura Y, et al. PET pharmacokinetic analysis to estimate boron concentration in tumor and brain as a guide to plan BNCT for malignant cerebral glioma. Appl Radiat Isot. 2009; 67: S348-50.
15. Morita T, Kurihara H, Hiroi K, et al. Dynamic changes in ^{18}F-borono-L-phenylalanine uptake in unresectable, advanced, or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck and malignant melanoma during boron neutron capture therapy patient selection. Radiat Oncol. 2018; 13: 4.
16. Ariyoshi Y, Shimahara M, Kimura Y, et al. Fluorine-18-labeled boronophenylalanine positron emission tomography for oral cancers: Qualitative and quantitative analyses of malignant tumors and normal structures in oral and maxillofacial regions. Oncol Lett. 2011; 2: 423-7.
17. Kabalka GW, Nichols TL, Smith GT, Miller LF, Khan MK, Busse PM. The use of positron emission tomography to develop boron neutron capture therapy treatment plans for metastatic malignant melanoma. J Neurooncol. 2003; 62: 187-95.
18. Wang LW, Wang SJ, Chu PY, et al. BNCT for locally recurrent head and neck cancer: preliminary clinical experience from a phase I/II trial at Tsing Hua Open-Pool Reactor. Appl Radiat Isot. 2011; 69: 1803-6.
19. Wang LW, Liu YH, Chou FI, Jiang SH. Clinical trials for treating recurrent head and neck cancer with boron neutron capture therapy using the Tsing-Hua Open Pool Reactor. Cancer Commun. 2018; 38: 37.
20. Sakata M, Oda K, Toyohara J, et al. Direct comparison of radiation dosimetry of six PET tracers using human whole-body imaging and murine biodistribution studies. Ann Nucl Med. 2013; 27: 285-96.
21. Wingelhofer B, Kreis K, Mairinger S, et al. Preloading with L-BPA, L-tyrosine and

L-DOPA enhances the uptake of [^{18}F]FBPA in human and mouse tumour cell lines. Appl Radiat Isot. 2016; 118: 67-72.
22. Grunewald C, Sauberer M, Filip T, et al. On the applicability of [^{18}F] FBPA to predict L-BPA concentration after amino acid preloading in HuH-7 liver tumor model and the implication for liver boron neutron capture therapy. Nucl Med Biol. 2017; 44: 83-9.
23. Hsieh CH, Chen YF, Chen FD, et al. Evaluation of pharmacokinetics of 4-borono-2-(18)F-fluoro-L-phenylalanine for boron neutron capture therapy in a glioma-bearing rat model with hyperosmolar blood-brain barrier disruption. J Nucl Med. 2005; 46: 1858-65.
24. Wu CY, Chan PC, Chou LS, et al. Pulsed-focused ultrasound enhances boron drug accumulation in a human head and neck cancer xenograft-bearing mouse model. Mol Imaging Biol. 2014; 16: 95-101.
25. Aiyama H, Nakai K, Yamamoto T, et al. A clinical trial protocol for second line treatment of malignant brain tumors with BNCT at University of Tsukuba. Appl Radiat Isot. 2011; 69: 1819-22.
26. Tani H, Kurihara H, Hiroi K, et al. Correlation of (18)F-BPA and (18)F-FDG uptake in head and neck cancers. Radiother Oncol. 2014; 113: 193-7.
27. Kato I, Fujita Y, Maruhashi A, et al. Effectiveness of boron neutron capture therapy for recurrent head and neck malignancies. Appl Radiat Isot. 2009; 67: S37-42.
28. Miyatake S, Kawabata S, Hiramatsu R, Furuse M, Kuroiwa T, Suzuki M. Boron neutron capture therapy with bevacizumab may prolong the survival of recurrent malignant glioma patients: four cases. Radiat Oncol. 2014; 9: 6.
29. Beshr R, Isohashi K, Watabe T, et al. Preliminary feasibility study on differential diagnosis between radiation-induced cerebral necrosis and recurrent brain tumor by means of [^{18}F]fluoro-borono-phenylalanine PET/CT. Ann Nucl Med. 2018; 32: 702-8.

硼中子捕獲治療臨床應用之過去、現在與未來

王令瑋
臺北榮總腫指醫學部放射腫瘤科

前言

放射治療、手術及化學治療是現代癌症治療的三大支柱。在放射治療領域，粒子治療（particle therapy）是現今最受矚目的治療利器，雖然光子（即 X 光，屬電磁波）治療在最近二十年已有長足進步，但仍然有其限制（包含物理上的劑量分佈及生物上的缺氧效應等）。粒子治療其實包括了質子（proton）、中子、及所謂重粒子（包括氦核、碳離子、氮離子、氧離子、氖離子等）不同種類的治療，也被總稱為強子（hadron）治療。粒子治療在國外發展已有相當長的歷史，經驗最多的粒子治療是質子和碳離（粒）子。另外，較少人知道硼中子捕獲治療（Boron Neutron Capture Therapy, BNCT）也是一種特殊的（重）粒子治療。它的原理是靠低能量的熱中子（thermal neutron）與 ^{10}硼同位素的核反應（neutron +B->He+Li）（圖 1）。在腫瘤組織（聚集較多量的含硼藥物如 boron phenylalanine（BPA）或 sodium borocaptate（BSH）（圖 2-3）。熱中子與含硼藥物中的 ^{10}硼作用，放出 α 粒子（即氦核）和 Li 離子而殺死癌細胞。α 粒子和 Li 離子射程較短（一個細胞範圍內），因此保護了癌細胞周圍正常組織，故 BNCT 也

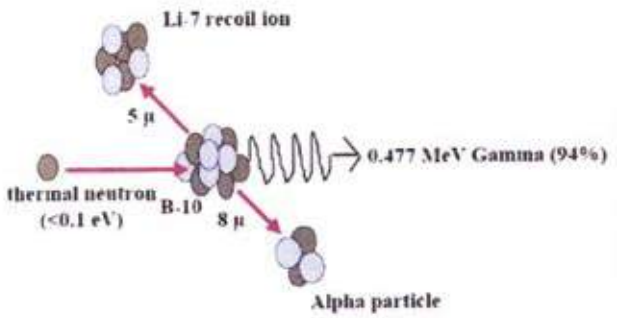


圖 1：硼中子捕獲治療核反應（Charles Bryant: Boron neutron capture therapy. http://slideplayer.com/slide/730200/ accessed 2016/6/6.）

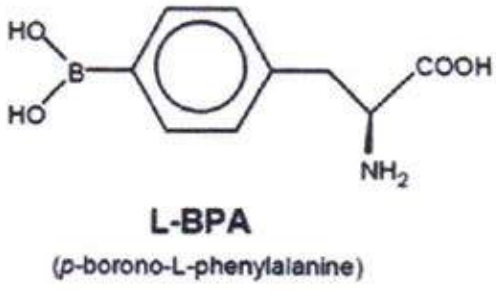


圖 2：含硼藥物 BPA 分子結構。（出處：切畑光統：第 53 回放射線科學研究會聽講記。）

叫作標靶放射治療。由於熱中子的組織穿透力有限，所以改用超熱中子束進行照射。超熱中子束進入體內會成為熟中子，因此提升了穿透力。不過目前 BNCT 仍較適用於較表淺（深度 7 公分以內）的腫瘤。超熱中子的來源，迄今仍以研究用原（核）子反應爐（nuclear reactor）為主。BNCT 的基礎知識，包含核子物理與工程，藥物化學，正子造影（PET），輻射物理與生物學等，可以說是多學科技整合的應用醫學。其發展的過程，也是近代基礎科學及臨床醫學進展的縮影。

硼中子捕獲治療的演進

BNCT 應用於癌症治療的概念，早在 1930 年代就由美國物理學家 Locher 提出。1950 年代，美國麻州總醫院（Massachusetts General Hospital, MGH）神經外科醫師 Sweet 使用硼酸的衍生物在 Brookhaven Graphite Research Reactor（BGRR）及麻州理工學院（Massachusetts Institute of Technology）的反應爐治療了一些惡性膠質母細胞瘤（glioblastoma multiforme）的病人，但結果並不佳，病人的存活期也很短 [1]。

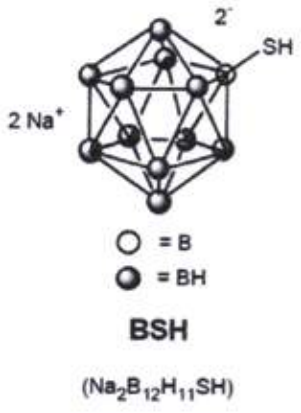


圖 3：含硼藥物 BSH 分子結構。（出處：Boron agents: Developing high-performance boron agents to selectively concentrate boron in tumor cells, Japanese Society of Neutron Capture Therapy.）

主要原因是當時使用的含硼藥物在腫瘤分布並不理想，而且當時使用的中子射束品質也差。在 MGH 進修的神經外科醫師 Hiroshi Hatanaka 回到日本後，在 1968 年開始了以 BSH 為藥物來治療腦瘤的 BNCT 臨床試驗，有少數病人可得到長期控制 [2]。自此以後，日本的 BNCT 研究開始蓬勃發展，在 1987 年，日本皮膚科醫師 Mishima 開始了以 BPA 為藥物來治療皮膚黑色素瘤（melanoma），獲得顯著效果 [3]。在 1991 年，第一個 ^{18}F-BPA-PET 影像在日本出現。1994 年，^{18}F-BPA- PET 成功的顯現出腦瘤影像 [4]，可作為篩選病人的工具。在日本，BNCT 主要有兩個設施系統，一個是 Japan Atomic Energy Agency（JAEA）的 Japan Research Reactor（JRR）設施系統，另一個是京都大學的 Kyoto University Research Reactor Institute（KURRI） 的 Kyoto University Research Reactor 設施系統。在 2002 年京都大學原子爐研究所小野（Ono）教授合併使用 BPA 及 BSH 成功地縮小腦惡性膠質瘤 [5]。在美國，1990 年代小規模的腦瘤試驗 [6] 後，BNCT 臨床研究慢慢式微，只剩基礎研究。歐洲第一個 BNCT 試驗 1990 年代在荷蘭 Petten 的 HFR 反應爐

開始進行，治療腦膠質母細胞瘤 [7]。在瑞典的 Studsvik 反應爐於 2001 至 2002 年也有十幾名的腦膠質母細胞瘤病人接受 BNCT 治療 [8]。芬蘭持續有頭頸癌及復發腦瘤的臨床試驗在他們自己的原子爐（FiR-1）持續進行，治療人數僅次於日本，有很完整及長期的追蹤資料 [9,10]。在 2001 及 2003 年，義大利 Pavia 大學曾以開腹手術取肝進行體外 BNCT 治療兩例大腸癌肝轉移癌 [11]。其中一例存活了 4 年且生活品質良好。阿根廷曾以 BNCT 治療少數幾例皮膚黑色素瘤 [12]。現代硼中子捕獲治療的步驟，治療前通常先以 ^{18}F-BPA-PET 確認腫瘤吸收 BPA 藥物的程度，即計算腫瘤 / 正常組織（T/N）BPA 濃度比例（圖 4）。病人經電腦斷層模擬定位，影像傳輸至專業軟體計算劑量分佈。處方劑量及治療計畫確認後，病人即以 BPA 藥物注射數小時，便可接受中子照射。至 2011 年為止，所有的 BNCT 臨床試驗都是用原（核）子反應爐作為中子射源。治療的疾病種類以頭頸癌及腦瘤為最多，總人數在一千人左右。反應爐也在持續演進中。它固然能提供優質的中子射束，但因體積龐大，通常不會設置於醫療院所內，本身的維持費用也很昂貴，因此也限制了 BNCT 的廣泛運用。

國內臨床試驗初步經驗

頭頸癌（特別是口腔癌）在國內是一個重要的疾病，每年新增病例六千名左右。手術、傳統放療及化療通常是第一線治療。而在多重治療後復發並非罕見，目前對於局部復發之頭頸癌，並無十分有效的治療方式。再次放療併發症很多，病人的預後也不佳（1 年存活期 20% 左右），生活品質受到很大的影響。因此復發頭頸癌需要更多的治療選擇。

國內清華大學擁有清華開放水池原子爐（Tsing- Hua Open Pool Reactor, THOR）（圖 5）。自 1992 年開始有關 BNCT 的研究。清大與國外 BNCT 學界交



圖 4：口咽癌的 BPA-PET 影像，標示 1 為腫瘤處，標示 2 為正常組織處。兩者影像比值即為腫瘤 / 正常組織（T / N）BPA 濃度比。（出處：台北榮總病例。）



圖 5：清華大學開放式水池反應爐及治療室，右下角牆壁洞口處即為射束口。（出處：2008 硼中子捕獲治療國際研討會，清華大學。）

流最早，發表的基礎論文（幅射生物及物理）最多。起步期間主要工作為進行超熱中子束設計及治療計畫程式發展，於 2000 年獲科技部（當時的國科會）補助展開 THOR 中子束改建工程，於 2004 年完成了高品質超熱中子射束 BNCT 設施，之後接續完成射束特性量測與驗證，建立治療計畫所需之射源資料。自 2010 年起，台北榮總癌病中心與清華大學原科中心合作，並與日本京都大學原子爐研究所（KURRI）簽訂三方學術交流意向書，利用清大原子爐 BNCT 設施產生的超熱中子射束，做為治療頭頸癌病人之臨床試驗工具，從 2010 年 8 月至 2014 年 1 月止，一共完成 17 名復發頭頸癌病人的 32 次照射（平均 1 位病人照射 2 次）我國也成為全世界第九個可執行 BNCT 的國家。其中 6 名病人腫瘤完全消失（complete response,CR）（圖 6），6 名病人腫瘤明顯縮小（partial response, PR）（圖 7），且副作用多為輕至中度。治療後大多數病人的生活品質獲得改善。2 年頭頸局部控制率為 28%，2 年全部存活期為 47%。其中有病人已超過 4 年無腫瘤復發 [13]。我們的治療果與國外類似，證明了 BNCT 對放療後局部復發頭頸癌之有效性。

然而，腫瘤縮小後卻常有在原病灶附近長出新的腫瘤；即使在 CR 的病人，仍有在復發區域再復發的案例。因此，如何進一步改善 BNCT 的治療效果是一個值得研究的課題。台北榮總新的臨床試驗（結合一次硼中子捕獲治療及影像導引強度調控放療 image-guide intensity modulation radiation therapy），從 2014 年 7 月開始至 2016 年 1 月份止共完成 5 例復發頭頸癌的治療，目前此臨床試驗仍在進行中。較詳 資料可見清華大學硼中子捕獲治療中心網站 [14]。

未來展望

目前硼中子捕獲治療的經驗主要是從復發的相對淺部疾病如腦瘤、頭頸癌而來，而

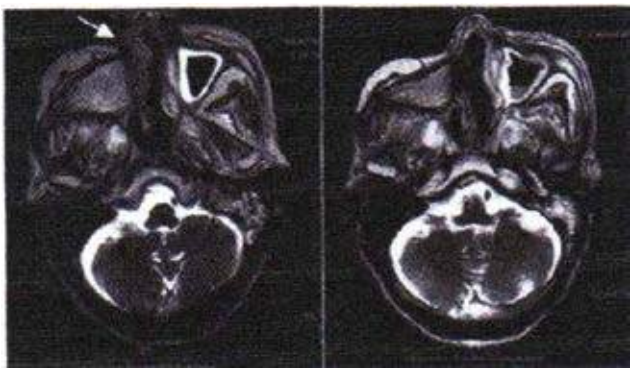


圖 6：復發上顎竇腫瘤（箭頭處）BNCT 治療前（左）及一個月後（右）之磁振造影（MRI）顯示腫瘤完全消失（CR）。（出處：台北榮總病例）

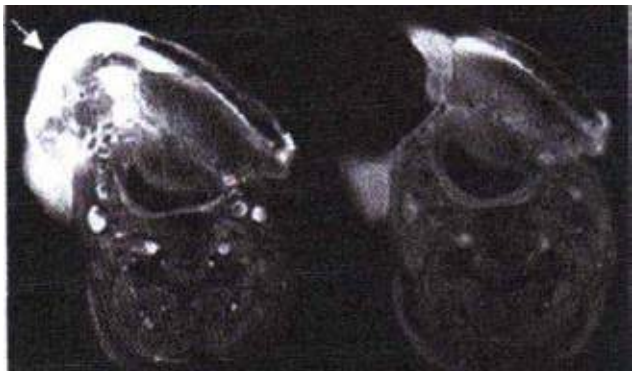


圖 7：復發口腔腫瘤（箭頭處）BNCT 治療前（左）及 1 個月後（右）之磁振造影（MRI）顯示腫瘤明顯縮小（11）。

且也證實其有效性。未來趨勢之一是將硼中子捕獲治療做為頭頸癌及腦瘤的第一線治療[15]，與光子治療 / 藥物治療合併使用。適應症也可擴大至其他表淺腫瘤如間皮瘤（mesothelioma）[16]，或是局部復發的乳癌、皮膚癌等。以加速器作為中子射源的治療（accelerator-based BNCT, AB-BNCT），因可置於醫療院所內，是未來必然的發展趨勢（圖 8）。2012 年，AB-BNCT 的腦瘤臨床試驗已在 KURRI 開始。2014 年同一地點也開始頭頸癌臨床試驗。此外日本東京的國立癌症中心及福島南東北總合病院也在 2016 年開始 AB-BNCT 臨床試驗。其他國家如阿根廷及俄羅斯及也都在發展 AB- BNCT 設備[17,18]。國內清華大學在工業技術研究院的支持下，近年來也在積極發展 AB-BNCT，射束強度較已有清華原（核）子反應爐射束高數倍。若有需求，預計在數年內即可在國內建造出 AB-BNCT 設施。

結語

國內的腫瘤治療，早已進入粒子治療的時代。硼中子捕獲治療是國內最早開始的強子治療。而它的進展與成功，需要一整個團隊（包括基礎與臨床）的合作與努力，絕非一二人所能達成。隨著基礎研究（含硼藥物、中子射源加速器等）的進步及更多的 BNCT 臨床試驗結果出爐，未來將會有更多癌症病人受惠。

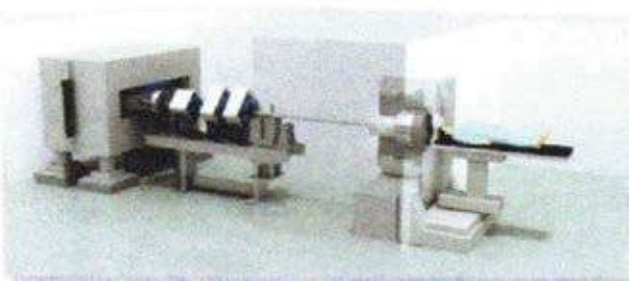


圖 8：AB-BNCT 設備。左半部為加速器，右半部為治療床。（出處：Lioness: light ion：boron neutron capture therapy, Sumitomo Heavy Industries.）

誌謝：本文經清華大學江祥輝教授及薛燕婉教授修改及指正，特此誌謝。

參考文獻

1. Farr LE, Sweet WH, Robertson JS, et al.: Neutron capture 14. therapy with boron in the treatment of glioblastoma multiforme. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1954:71:279-293.
2. Hatanaka H, Nakagawa Y: Clinical results of long-surviving brain tumor patients who underwent boron neutron capture therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;28:1061-1066.
3. Mishima Y, Honda C, Ichihashi M, et al.: Treatment of 16. malignant melanoma by single thermal neutron capture therapy with melanoma-seeking 10B-compound. Lancet 1989:2:388-389.
4. Imahori Y, Ueda s, Ohmori Y, et al.: Fluorine-18-labeled fluoroboronophenylalanine PET in patients with glioma. J Nucl Med 1998;39:325-333.
5. Miyatake S, Kawabata S, Kajimoto Y, et al: Modified boron neutron capture therapy for malignant gliomas performed using epithermal neutron and two boron compounds with different accumulation mechanisms: an efficacy study based on findings on neuro images. J Neurosurg

2005;103:1000-1009.
6. Diaz AZ: Assessment of the results from the phase I /II boron neutron capture therapy trials at the Brookhaven National Laboratory from a clinician's point of view. J Neurooncol 2003:62:101-109.
7. Hideghety K, Sauerwein W, Haselsberger K, et al :Postoperative treatment of glioblastoma with BNCT the Petten irradiation facility （EORTC protocol 11,961 Strahlenther Onkol 1999;175 Suppl 2:111-114.
8. Capala J. Stenstam BH, Skold K, et al.: Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme: clinical studie Sweden. J Neurooncol 2003:62:135-144.
9. Kankaanranta L, Seppala T, Koivunoro H, et al.: Boro neutron capture therapy in the treatment of locally recurrent head-and-neck Cancer: final analysis of a phase AI trial. J Radiat Oncol Biol Phys 2011;82:067-75.
10. Kankaanranta L. Seppala T, Koivunoro H, et al. L-boronophenylalanine-mediated boron neutron captur- therapy for malignant glioma progressing after external beam radiation therapy: a Phase I study. Int J Radia Oncol Biol Phys 2011:80:369-376.
11. Zonta A, Pinelli T, Prati U, et al.: Extra-corporeal lives BNCT for the treatment of diffuse metastases: what we learned and what is still to be learned. Appl Radiat Isc 2009:67:S67-75.
12. Menendez PR, Roth BM, Pereira MD, et al.: BNCT for skin melanoma in extremities: updated Argentine clinical results. Appl Radiat Isot 2009;67:S50-53.
13. Wang LW, Chen YW, Ho CY, et al.: Fractionated borom neutron capture therapy in locally recurrent head and neck cancer: a prospective phase VII Trial. Int J Radia Oncol Biol Phys 2016;95:396-403.
14. Boron neutron capture therapy center NTHU, EE E* Bt. June 30, 2016, http://bnct.web.nthu.edu.tw bin/home.php
15. Kankaanranta L, Saarilahti K, Makitie A, et al.: Boron neutron capture therapy （BNCT） followed by intensity modulated chemoradiotherapy as primary treatment large head and neck cancer with intracranial involvement Radiother Oncol 2011:99:98-99.
16. Suzuki M, Endo K, Satoh H, et al.: A novel concept treatment of diffuse or multiple pleural tumors by boror neutron capture therapy （BNCT）. Radiother Onco 2008;88:192-195.
17. Kreiner AJ, Baldo M, Bergueiro JR, et al.: Accelerator based BNCT. Appl Radiat Isot 2014;88:185-189.
18. Aleynik V, Burdakov A, Davydenko V, et al.: BINF accelerator based epithermal neutron source. Appl Radiar Isot 2011:69:1635-1638.

BNCT 緊急醫療參考指南
(BNCT Emergency Medical Reference Guide)

劉鴻鳴 教授
台灣新竹國立清華大學 BNCT 中心

硼中子捕獲治療（Boron Neutron Capture Therapy, BNCT）為一標靶性放射療法

BNCT 係透過含硼藥物與中子束反應釋出能量來達到殺死腫瘤細胞的目的，同時避免正常組織細胞的傷害。目前在全世界已有超過 1,000 例臨床經驗。台灣以清華水池式反應器（Tsing Hua Open-pool Reactor，THOR）為中子源的設施，亦累積超過 100 人次的治療案例，安全性與療效皆相當穩定，台灣在執行 BNCT 治療方面，主要由臺北榮民總醫院、國立清華大學、及信東生技三方合作，已在頭頸癌、腦瘤臨床研究中驗證療效，且積極開發其他適應症。BNCT 治療尚屬臨床試驗，但基於人道考量為協助臨床上病情危急且無較合宜療法之個案，衛福部同意亦透過專案申請補救性緊急醫療方式，為病患提供另一個治療選擇。

BNCT 作用原理

BNCT 由兩個部分所組成：一為含硼藥物，二為中子束射源。其原理為：含硼藥物在靜脈注射後會選擇性地累積在腫瘤細胞中，而正常細胞中含硼濃度較低，在經適當能量的中子束照射後，細胞內的硼會與中子發生核反應，產生高能量之 α 粒子及鋰核，能專一性地消滅腫瘤細胞，而正常細胞受傷較少，為一嶄新之標靶性放射治療（如圖 1）。BNCT 與傳統放療或是放療加化療相比有顯著好處：

腫瘤反應率佳（放療與化療對復發腦瘤病患效果有限）。

在條件範圍內可多次執行（一般僅需 1-2 次即可）。

不良反應輕微：多為輕度至中度，比例最高為脫髮，腦壓上升等，整體生活品質佳。

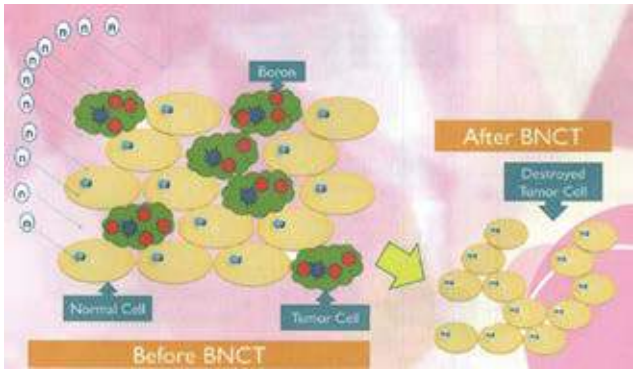


圖 1：硼中子捕獲療法示意圖：腫瘤細胞專一性地吸收含硼藥物，經中子照射後發生核反應，進而消滅腫瘤細胞。而不吸收硼的正常細胞，則較不受影響。（Lee，Chuang et al.2017）

BNCT 緊急醫療流程

BNCT 緊急醫療主要是因應復發且難以進行手術、或採取其他積極性治療的腦瘤或頭頸部腫瘤病患之需要，在取得醫院內人體試驗審查委員會（Institutional Review Board，IRB）同意，以專案申請方式獲得台灣衛福部食藥署（TFDA）核准，進行的補救性（緊急）醫療措施，相關流程如下圖 2。

特殊正子掃描檢查

正子掃描檢查主要是為了確認目前所使用的含硼藥物（BPA）經由注射後累積在腫瘤及正常組織的比例（T / N ratio）是否符合 BNCT 治療的要求（如圖 3）。評估是否適合進行 BNCT 治療階段，可直接前往（或轉介）臺北榮民總醫院核子醫學部掛號，進行掃描檢查。相關資訊可洽：

國立清華大學 BNCT 中心：劉鴻鳴 博士

E-mail：hmliu@mx.nthu.edu.tw

Tel：(03)574-2873

或洽詢：臺北榮民總醫院核子醫學部：

黃文盛 主任

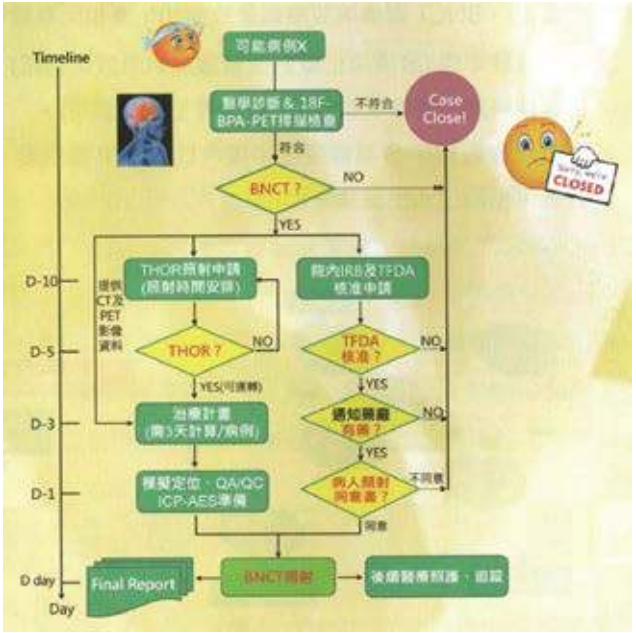


圖 2：BNCT 緊急醫療流程

院內 IRB 及 TFDA 申請

茲因 BNCT 緊急醫療目前係採專案申請核准方式，進行治療之前必須先送醫院人體試驗審查委員會（IRB）進行審核，說明病人接受各項治療的歷程，由於腫瘤復發且難以再度進行手術，或採取其他積極性治療方法。唯可經由特殊正子掃描檢查結果，BNCT 可提供補救性（緊急）醫療，達到減緩病患之痛苦、延長病患生命並改善病患之

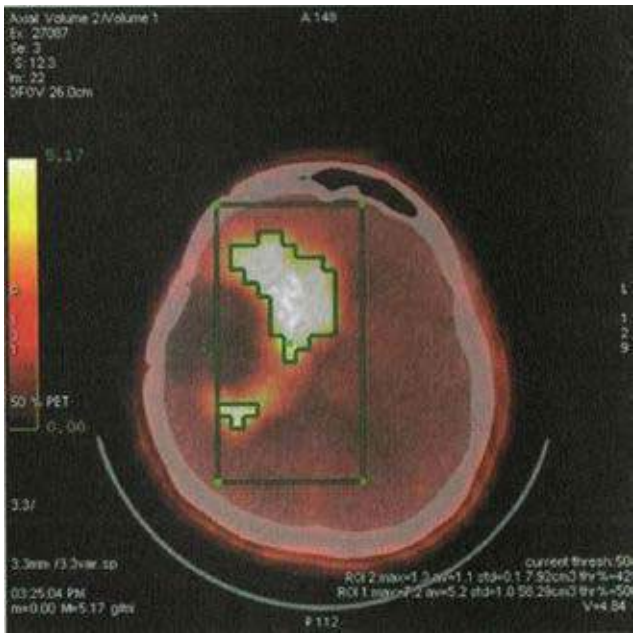


圖 3：患者以特殊正子掃描檢查進行篩選，亮黃色為 BPA 高量吸收區。一般 T / N ratio 大於 2.5 以上時，BNCT 治療的效果（利益）較為明顯。

生活品質。待院內 IRB 審核通過之後，再具函向衛福部食藥署（TFDA）申請專案核准（如圖 4）。相關資訊可洽：

國立清華大學 BNCT 中心：劉鴻鳴 博士

E-mail：hmliu@mx.nthu.edu.tw

Tel：(03)574-2873

或洽詢：臺北榮民總醫院腫瘤醫學部

陳一瑋 醫師

THOR 照射申請

清華水池式反應器（THOR）的中子照射設施是目前國內唯一且符合 BNCT 治療用途的中子源（如圖 5）。由於 THOR 目前仍提供核醫藥物生產及其他研究照射使用，考慮協調安排 THOR 照射時間，希望主持醫師能儘早提出 BNCT 病人照射治療申請，申請資料包括：1.BNCT 照射申請書；2.THOR 照射申請書。同時必須檢附 TFDA 核准函、以及病人接受照射治療同意書。相關資訊可洽：

國立清華大學 BNCT 中心：劉鴻鳴 博士

E-mail：hmliu@mx.nthu.edu.tw

Tel：(03)574-2873

或洽詢：清華大學原子科學技術發展中心

王美雅 博士

BNCT 治療計畫

BNCT 治療計畫用來計算中子射源進入人體後、依據 BPA 含硼藥物在體內分佈的情形，計算腫瘤及個別組織器官的劑量分佈。目前國際上常用的 BNCT 治療計畫程式包括 SERA 及 THORplan 程式，其中 THORplan 治療計畫程式係由清華大學薛燕婉教授團隊所發展，主要依據 THOR 中子束特有的中子分佈射源進行 BNCT 治療劑量分佈計算，也是目前在台灣利用 THOR 進行 BNCT 治療所使用的程式。

依據主持醫師所提供的病人醫學相關影



圖 4：BNCT 緊急醫療目前採專案申請方式，治療前必須經過院內人體試驗審查委員會（IRB）同意及台灣衛福部食藥署（TFDA）核准



圖 5：清華大學改建研究用核子反應器 THOR 做為 BNCT 照射用途，截至目前為止（2019 年 6 月）已執行超過 100 人次已上的照射經驗

像（包括：CT，PET 等資訊），治療計畫程式可計算劑量分佈、並估算照射所需時間，同時確認 BNCT 治療不會對病人的健康組織造成影響（如圖 6）。相關資訊可洽：

國立清華大學 BNCT 中心：劉鴻鳴 博士

E-mail：hmliu@mx.nthu.edu.tw

Tel：(03)574-2873

或洽詢：清華大學核子工程研究所

薛燕婉 教授

BNCT 費用說明及收費方式

BNCT 的治療費用健保並不給付（病人必須自費接受治療）。BNCT 治療團隊包含醫院、中子照射設施、以及含硼藥物製造商，補救性緊急醫療病人除了支付醫院之醫療檢查與照護項目之費用外（依各醫院訂價），尚須支付下列三項費用：

1. 特殊正子掃描檢查，若醫院無相關設備或技術時，可以轉診或門診方式至台北榮民總醫院執行上述描檢查。
2. 含硼藥物（如：信東生技所生產的 L-BPA）：BNCT 治療所須之 L-BPA 含硼藥物可透過國際採購、或使用國內信東生技所的藥品。臨床用量依病患體重計算，以目前信東生技所提供之藥品規格（每瓶 250 毫升，內含 6.25 克 L-BPA），若病人體重 60 公斤，所須藥量約為 5 瓶，（藥品價格由個別藥廠訂定，或由個別醫院藥品部門統一進貨後再行訂價）
3. 中子照射（目前僅由清華大學提供）的費用：為確保至清華水池式反應爐（THOR）進行 BNCT 照射時之服務品質，BNCT 醫療照射服務費以單次計算，台灣民眾照射費用為新台幣 12 萬元整（含治療計畫擬定，定位服務及射束照射），若病人屬弱勢族群，透過團隊討論，相關費用可以酌減。其他收費標準及服務內容請參考下列網址的照射服務收費辦法：

   http://thor.web.nthu.edu.tw/files/14-1028-88861,r115-1.php?lang=zh-tw

BNCT 照射當日流程

BNCT 照射當天的預定時間及流程如下圖 7 所示。病人在完成成模擬定位之後，必須進行兩個小時的 BPA 點滴注射。在給藥 1 小時、及 2 小時後抽血，以 ICP-AES 進

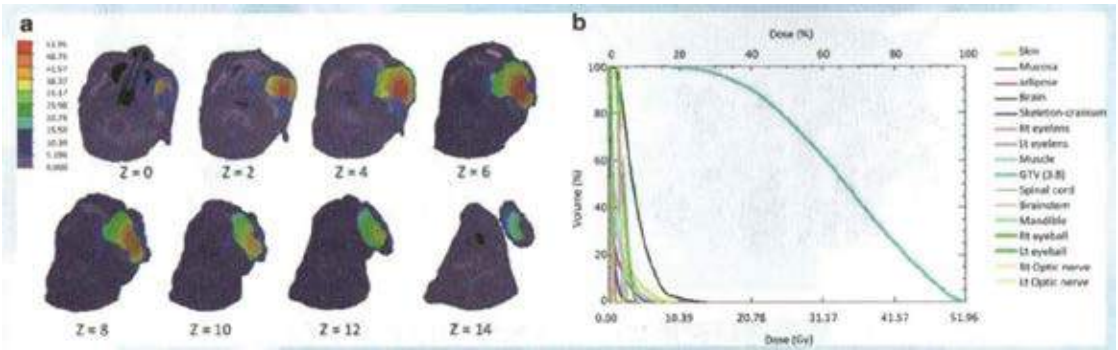


圖 6：BNCT 治療計畫針對腫瘤及不同組織器官的直方圖

行血液中含硼量的分析。病人在完成給藥 2 小時後轉入中子照射室進行照射，預估照射治療時間應少於 30 分鐘；照射結束病人隨即轉入準備室休息，完成第三次抽血後，進行中子活化分析及表面幅射劑量率測量，做為醫生後續醫療看護的參考。

BNCT 臨床研究數據

臨床研究指出，硼中子捕獲療法曾被應用在許多病種如：多型性神經膠母細胞瘤（Glioblastoma）、惡性腦膜瘤（Malignant Meningioma）、脊髓瘤（Spinal Glioma）、復發頭頸部癌症 (Recurrent Head and Neck Cancer)、黑色素瘤（Melanoma)、乳癌（Breast Cancer）、轉移肝癌（Liver Metastasis）、兒童腦瘤（Children Brain Tumor）等，其中以腦瘤及頭頸癌癌患數月最多。

以 2016 年北榮發表 BNCT 用於治療復發頭頸癌之臨床數據為例：17 位受試者中治療有效反應率高達七成，不良反應輕微，大部分受試者之病情及生活品質皆獲得改善；更令人振奮的是，有 6 位受試者在接受 BNCT 後，其腫瘤在臨床上被判定為完全消失（Wang，Chen et al. 2016）。下圖 8 為臨床實例分享。

時間	執行事項
07:00	醫療團隊（含醫師，物理師，護士）由醫院出發 THOR 及 ICP/AES 進行 QA/QC 程序
09:00	抵達 THOR，病患報到（進休息室等候）
09:00-09:30	技術討論會議（針對案例討論治療方式、治療劑量）
09:30-10:00	模擬定位（病人於模擬定位室進行定位，並以麥克筆標記雷射指示相關位置，以利在照射室重現）
10:00-11:00	病患於準備室量血壓，靜脈輸注 BPA 藥物，給藥後一小時，第一次抽血
11:00-12:00	給藥後兩小時，第二次抽血，轉入照射室內持續施打藥物並正式定位
12:00-13:00	開始照射 --THOR 運轉至預定功率（預估照射治療時間小於 30 分鐘）
12:30-13:30	照射結束後病人轉回準備室，隨即進行第三次抽血，並於不同時段進行數次的表面輻射劑量率測量及中子活化分析

圖 7：BNCT 照射當天預定時間及流程

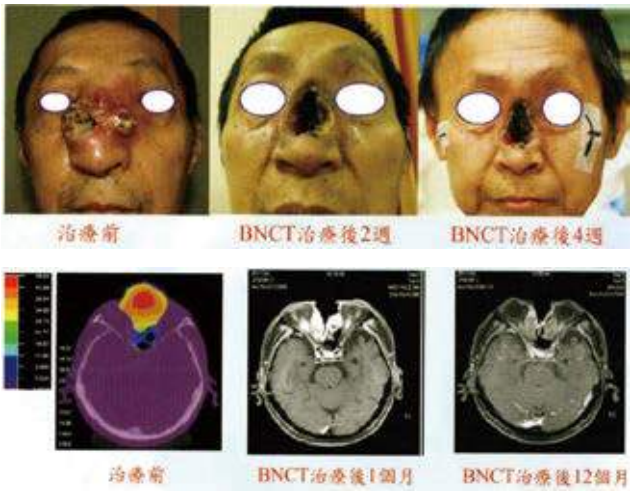


圖 8：此病患之鼻腔遭受癌細胞侵襲且發出惡臭，在經過兩次 BNCT 治療後腫瘤完全消失不見，病患後續生活品質良好且無明顯副作用（感謝台北榮總王令瑋醫師提供）

從「乾柴烈火」的角度談新冠病毒肺炎疫病的防治（及個人健康的促進）

林承箕 醫師
中華整合醫學與健康促進協會理事長

前言

俗話說：乾柴烈火。

有「烈火」的種（因），還要加上「乾柴」（及 / 或自燃的油、助燃的氧…一一不可或缺的搭配條件）才燒的起來，才有機會「星星之火，可以燎原」（果）。

這次新冠肺炎「病毒是火種」，要碰上有「乾柴的體質」（免疫力差一一失常的營養、壓力 / 情緒、睡眠、運動…等因素易造成）的人，才會被傳染，有症狀、需住院，甚至死亡。

若只有火種，沒有乾柴，將無從著火、不會釀成火災！所以大部分民眾曝露在疫病流行的環境下，並未得病，因為他們健康，不具備易着火的乾柴體質！

本次疫情剛開始時都認為老人家們體弱，應該容易感染、症狀病情比較嚴重，應為老人得病為主。現在發現體能極佳的知名籃球健將、肺活量一定好的聲樂家、活蹦亂跳的年輕人也照樣得病，甚至死亡，為什麼？可能他們當下具備容易着火的乾柴體質。

主流醫學防治法

面對新種的冠狀病毒，全球以西醫為主流的醫療體系紛紛全力在「滅」「烈火」方面下功夫：快速而準確的檢測方法、能及時抑殺病毒的抗生素、安全有效的疫苗…，但似乎當前都沒有可以立即全面施行、安全而有效（甚至價廉）的防治工具。

所以目前全球都只好「消極」（passive）的面對病毒「火種」：帶口罩、勤洗手、保持安全距離、最好減少不必要的出門…，嚴重時只好停班、停課、隔離，甚至封城、鎖國…。就保命的角度，大家都得「順時鐘」的聽從衛生首長及醫療專家的專業建議，但沒有收入、百業蕭條，老百姓、各行各業負責人 / 從業人員及主政者…何其焦急、憂慮、緊張及擔心、害怕啊！

當前比較「積極」、「科學實證」的方法就是等「疫苗」 製出來，也許三個月、半年、一年…。可惜有時候緩不濟急，年長體弱的在這段時間等不及，就走了！理論上，合理而安全有效的疫苗要經過研發、測試、試用、觀察、追蹤、評估，通常要一至

兩年才能研製施用。只是病毒也不斷的在蛻變、適應、變種，到時候能多有效達到免疫的效果還有待觀察。

假設有 100 個人是具備「乾柴」的體質，遇到此次新冠病毒的「烈火」，遲早會得病。若現在已 40 人受傳染，另外 60 人則因隔離、封城、鎖國得當，暫未得病。但若關在家 吃得腦滿腸肥、又不運動、壓力大、焦慮鬱悶…，可能更具乾柴體質。等疫情似乎控制已穩，大家又出門回復正常的工作、求學、社交、休閒…活動，在疫苗尚未研製使用前沒有免疫力，一旦遇到一直存在、甚至變種的新冠病毒，再一次的疫情擴散、再一次的隔離、封城、鎖國…，各國及全世界再一次的更加蕭條、動盪，理論上是很有可能，必得更加注意及更有效去防備的！

感謝所有主流西醫為主的專家、學者、醫療人員、醫政人員這段時間不眠不休，犧牲自己的健康、甚至性命的為大家在「滅絕新冠病毒烈火（火種、病因）」上所下的功夫及貢獻。所有這方面應做的、能做的，在各國政府全力的應對、處理下都儘可能的做了，防治效果目前也如大家所見，暫時達到某一程度。目前世人都在等待、盼望有效疫苗的早日製作成功，全面施打後能徹底防治此次疫病，以便回復正常的生活。

新冠病毒防治新觀念

唯，在「滅烈火」方面暫無進一步積極有效的作為前，我們是不是應該從另一個極為重要的方面——改善大眾個人的「乾柴體質」，來快快下手！？一個巴掌拍不響，沒乾柴，再厲害的火種也燒不起來、就算燒起來也只是小火，也許就不要住院、更不會要人命了。

這次新冠病毒所造成的肺炎因產生粘性分泌物會覆蓋在大小氣管道及肺泡上，阻隔氧氣，使之不得其門而入、無法經肺泡擴散進入血液循環，終致重症病患缺氧致死。既使用呼吸器灌注氧氣往往也不見其效。

許多不同的醫療、健康領域各有許多不同的處置、調理的方法，如——

1. **中醫**：從初期的寒溼郁肺、中期的疫毒閉肺、重症期的內閉外脫，到恢復期的肺脾氣虛，根據病證，如銀翹散、普濟消毒飲、麻杏石甘湯、九六平（九味羌活湯、六味地黃丸、平胃散）…等，在不同的階段使用都有相當不錯病情改善的效果。臨床實驗證明具有抑制病毒 DNA、RNA 生命週期能力的牛膝、夏枯草，能促進白血球吞噬能力、淋巴球細胞轉換力的南五味子、何首烏…等，無論在西醫有效抗生素是否研製出來之前或後，遵照中醫師的臨床專業及經驗，應該可考慮用來發揮很大防治疫病的效果。

2. **腸道調理**

肺臟與大腸息息相關：中醫認為肺臟與大腸互為表裡、有時候甚至還建議吃胎便治病；自然醫學老早就主張要吃酵素、益生菌、斷食，甚至大腸水療、排毒；西醫這五、六年來對人體腸道微生物（microbiome）、腸—肺軸

（axis）、腸—腦軸、腸漏症（leaky gut syndrome）…，已有極多實證的研究及瞭解。大家當下應積極改善腸道健康來直接、間接的提升免疫力、減輕腸道異常所導致的肺部功能失調。

3. **熱療（Hyperthermia）**：藉由提升體溫，可增加血液 / 淋巴循環及免疫力。有些特定波長紅外線的熱療裝置，15 分鐘即可在統計學上有意義的增加粒腺體的功能（預存能量、運作效率、生物能量健康指標 /mitochondrial —Spare Respiratory Capacity,Coupling Efficiency , Bioenergetic Health Index），可用來保養、健身、防病，甚至，對疾病的康復亦理應有助。

4. **其他輔助防治法**

還有無數可能會增進個人健康、改善「乾柴遇火則燃燒」體質的重點及方法，如——

a. 健康的吃：飲食金字塔、營養、細食 / 慢食、少食、素食、斷食、酵素、益生菌、纖維…
b. 痛快的排：大便、小便、呼吸、流汗、肝臟的毒素轉換、月經…
c. 正直的脊柱姿態：「理直」，道路直而通 ，則「氣壯」—脊柱的調整
d. 舒暢的動：身動—等張 / 等長、心「不」動—動心求靜、定、安、空
e. 沈穩的睡：
f. 安全的住：聲、光、電、熱、磁、輻射…
g. 快樂的活在當下：正向思考、多關心他人、音樂、花精花氣、芳香精油、色彩光照…

討論

無論東方的 / 西方的、古老的 / 現代的、物質的 / 能量的 / 訊息的…，都是世界各地很多人目前正在使用的健康理論及方法—有的已經過西醫的科學驗證，對人類健康的促進與疾病的防治極有幫忙，如中醫、腸道微生物；有的可能「傷財」而沒效；有的則可能根本是胡扯而「勞命」、「要命」！

民眾不知道孰真孰假。但人心及潮流在變：現在大家並不只是期望在主流西醫照顧下身上插滿管子不死！兒孫到病榻看我，我不省人事根本不知道，一拖多少年，傾家蕩產，但是我「活著」；只是被動接受「疾病的診斷、疾病的治療與疾病的復健」，或消極的「預防疾病」（好像求學的目的但求「預防留級」，混個文憑），不生病就夠了。

經濟生活改善，民智益開，愈來愈多的民眾求的是如何前瞻而積極的「評估健康、調理健康和長保健康」，到 80、90 甚至 100 歲，仍能遊山玩水、含飴弄孫！等我著了火再滅火救命已是嫌晚而不夠的，民眾更需要的是如何能有效的健康自己的身心，沒有乾柴可燒的體質！

這正是我們所有以從事醫療及健康服務為職業、事業及志業的工作者最重要的使命。無論西醫、中醫、自然醫學、功能醫學、生物能 / 訊息醫學…各領域的工作者，心態上應更虛心、更寬廣；作為上應更精進、更

實証，大家聯合起來為人類提供最佳的健康服務與醫療照顧！

古人説：身強為健，心怡為康。祝大家「體質」健康！不是「無才便是德」，而是無「柴」便是康、便是福、便是壽！不變應萬變：只要不具乾柴體質、身心健康，管他是否新冠病毒疫情的二度再發、管他日後其他流行疫病的病毒火種再起，又能奈健康如我者如何！！在全球大家都配合政府當前防疫（滅火）政策及等待抗生素、疫苗的同時，請開始學習並努力改善自己乾柴的體質吧！

【會議動態】

2020 國際熱療研討會紀實

黃純昭
中華腫瘤醫學發展協會 秘書長

2020 國際熱療研討會於 2020.09.04-09.05 二天於台中榮民總醫院第一會議室召開，由台中榮民總醫院主辦，中華腫瘤醫學發展協會協辦，此次研討會由協會台德交流委員會召集委員陳智良負責籌劃，原訂邀請德國熱療協會主席 Dr.Sahinbas 及日本 Dr. Keishi Tanigawa 來台演講，因疫情影響無法來台，故改為現場即時視訊連線。

大會開幕式因台中榮民總醫院許院長臨時有要公處理，由副院長張宗泓致詞並祝大會順利，接下來由中華腫瘤醫學發展協會理事長陳光耀博士致詞，感謝中榮提供場地與設備及與會醫護同仁之參與，接下來由中榮主辦單位癌症防治中心李旭東主任致詞表示舉辦國際熱療研討會主要提供平台，以提升腫瘤治療技術，接下來分由德國 Dr.Sahinbas 及 日 本 Dr. Keishi Tanigawa 透過視訊連線表示透過未來二天的研討與經驗交流，以增強熱治療在腫瘤治療所扮演角色，並預祝大會成功。

研討會第一天由協會理事長陳光耀教授演講熱療之發展與醫學運用，接下來由聯新國際醫院凌昌明醫師介紹以熱療為重點的婦女癌症治療期間和之後的綜合療法之臨床實踐，接下來由陳智良醫師主講熱療在癌症治療之應用，午餐後由 德國 Dr.Sahinbas 主 講 Basiscs,studies,News,Indication and Clinical Application of Hyperthermie，並



開幕式後協會理事長陳光耀教授及台中榮民總醫院張宗泓副院長與全體人員合影



2020.09.04 歡迎晚宴台中榮民總醫院許惠恒院長致詞

與現場參加貴賓進行熱烈討論，順利結束第一天議程。

晚上 1830 於在裕元花園酒店 4 樓溫莎會館舉行歡迎晚宴，席開 8 桌由花蓮慈濟醫院劉鴻文副院長主持，協會陳理事長及台中榮民總醫院許院長致詞表達歡迎貴賓，期間各貴賓亦依序上台致意，於 1930 亦再度與德國 Dr.Sahinbas 連線，與晚宴貴賓繼續熱治療經驗交流，並於 2030 結束愉快之餐宴。

研討會第二天首先由台北市萬芳醫院賴基銘教授演講 : 熱療在骨盆腔再發腫瘤的臨床應用與逆轉癌幹細胞熱抗性的研究，接著由日本 Dr. Keishi Tanigawa 經由視訊介紹免疫治療與熱治療，中午休息後由嘉義基督教醫院放腫科曾玉華主任演講 : 電熱治療的作用與療效，接著再與德國 Dr.Sahinbas 連線與現場聽課貴賓再次意見交流，最後協會陳理事長亦代表承辦單位感謝他這二天給我方之教導及問題解答。

研討會結束後由協會陳理事長頒贈完成二天課程學員之結業證書，由顏榮郎醫師代表接受 , 並為二天研討會畫下完美之句點。



協會陳光耀理事長及黃純昭秘書長致贈晚宴主持人花蓮慈濟醫院劉鴻文副院長感謝狀



協會陳光耀理事長致贈參會代表顏榮郎醫師結業證書

「媽祖與健康」兩岸醫學研討會紀實

「媽祖與健康」兩岸醫學研討會於2020年9月18日1430-1730，由大陸莆田市醫學會和臺灣中華醫養健康總會聯合主辦，中華腫瘤醫學發展協會協辦，研討醫學影像發展與創新專題，兩岸產官學專家各數百人與會，透過視訊交流，反應熱烈。

研討會設置兩個會場，分別是在莆田市衛生訊息協會和臺灣中華醫養健康總會，雙方以線上視頻連線方式進行。匯聚兩岸醫學影像的專家，共同為兩岸醫學影像的交流與合作建立平台。

主講者及其主題是：童綜合醫院策略長李三剛主講「乳腺鉬靶攝影乳腺癌普查技術與診斷質量管理」、福建醫科大學附屬第一醫院影像科方哲明醫師主講「f眩暈分層診斷中影像方法的選擇」、陳光耀博士主講「磁振連續影像引導放療的技術創新」，讓與會人士對醫療影像有充分的認識。

莆田市衛生訊息協會會長蘇志康還發表「滴滴影像平台展示與運用」專題，介紹莆田依「滴滴打車」模式，結合「網際網路+醫療」，發展滴滴影像平台的創舉，透過和醫生簽約，服務病患，實現區域內各醫療機構的影像設備及醫療資源整合，形成高效統一、互聯互通、訊息共享的區域醫療協同服務網。

滴滴影像平台自2016年7月30日上線至今，簽約平台註冊影像專家有76名，註冊醫療機構62家，為39萬病例提供遠程影像會診，平台審核率高達99.7%，平均一次會診時間為5分鐘，比起傳統的2小時，明顯有效提升服務效率。



「媽祖與健康」兩岸醫學研討會會後參加人員合影



中華醫養健康總會黃松雄理事長頒發感謝狀給中華腫瘤醫學發展協會陳光耀理事長

【醫學新知】

大陸放療醫學發展

陳光耀醫師、博士
台北榮民總醫院腫瘤醫學部 顧問醫師
中華腫瘤醫學發展協會 理事長

前言

國際原子能總署（International Atomic Energy Agency）發佈的最新資料顯示，世界上現有的放射治療設施大多集中在高收入國家，至少有 36 個國家目前依然沒有此類用於治療癌症的專業放射設備及設施。與此同時，儘管在近幾十年裡，發展中國家為改善放射治療基礎設施欠缺的問題做出了巨大努力，然而在確保癌症患者獲得充足、可負擔的治療方面仍然有很多工作極待完成。在舉行第 60 屆大會的期間，國際原子能總署於 2020.7.8. 推出了經過改版設計、更便於使用的全新《放射治療中心名錄》（Directory of Radiotherapy Centres）。該名錄是目前最全面的有關世界範圍內放射治療基礎設施相關資料的權威資料庫。據估算，高達 50%-60% 的癌病患者在其治療的某個階段，都會需要接受放射治療。為此，經過改版調整的《放射治療中心名錄》資料庫將顯示當前以及未來的癌症治療需求，其中要求為中、低收入國家提供額外的放療儀器並開展人員培訓，以彌補與發達國家在癌症治療領域的差距。此外，名錄中記載的 300 多台放療機器的使用時間已經超過 30 年，需要立即進行替換。根據名錄，截至 2015 年，中國共有 1146 個放射治療中心，其中 148 家在山東省，居全國之首。國際原子能總署從 1959 年開始收集有關放射治療基礎設施的相關數據，為全球各地的專業人員提供重要指導，是規劃放射治療服務、倡導更高效癌症治療方案的一個強有力的工具。此次發佈的最新《放射治療中心名錄》彙集了來自全球 141 個國家和地區有關治療中心的最全面綜合資料，並可在不同國家和區域間進行對比。

腫瘤放射治療設備配置說明

腫瘤放射治療是利用放射線如放射性同位素產生的 α、β、γ 射線和各類 X 射線治療機或加速器產生的 X 射線、電子線、質子束及其它粒子束等治療惡性腫瘤的一種方法。放射治療已經歷了 125 年的發展歷史。在倫琴發現 X 線、居里夫人發現鐳之後，很快就分別用於臨床治療惡性腫瘤，直到目前放射治療仍是惡性腫瘤重要的局部治療方法。 約 70% 的癌症病人在治療癌症的過程中需要用放射治療，約有 40% 的癌症可以

用放療根治。放射治療在腫瘤治療中的作用和地位日益突出。放射治療已成為治療惡性腫瘤的主要手段之一。2020 年 5 月 29 日，據大陸衛健委官網消息，為全力做好新冠肺炎疫情防控工作，2020 年甲類大型醫用設備配置規劃剩餘數量暫時無法確定。經研究決定推遲開展 2020 年甲類大型醫用設備配置許可申報，有關工作安排另行通知。該項方案是根據《國務院關於修改〈醫療器械監督管理條例〉的決定》等文件制定的，主要內容是：“2018-2020 年大型醫用設備配置規劃”。

到 2020 年底，全國規劃配置大型醫用設備 22548 台，其中新增 10097 台，分 3 年實施，甲類大型醫用設備根據用作需要按年度實施，乙類大型醫用設備由省級衛生健康部門制訂年度實施計畫。為社會辦醫配置預留合理空間。

甲類大型醫用設備清單

1. 重離子放射治療系統：加強對在用設備使用狀況的跟蹤和評價，本規劃期內暫不制訂新增配置規劃。（說明：重離子放射治療系統，目前存量 1 台。）
2. 質子治療腫瘤系統：全國總體規劃配置控制在 10 台內，全部為新增配置。按區域功能定位、醫療服務輻射能力和醫療機構診療水平等實際情況，到 2019 年底前，在華北、華東、中南、東北、西南、西北 6 個區域各配置 1 台；到 2020 年底在人口密集，醫療輻射能力強，集中京津冀、長三角、珠三角和成渝經濟區的華北、華

各省份配置規劃數量分佈表

區域	省（區、市）	甲類				乙類			
		質子放射治療系統		高端放射治療類設備		直線加速器（含 X 刀）		伽瑪射線立體定向放射治療系統	
		規劃總數	新增	規劃總數	新增	規劃總數	新增	規劃總數	新增
西南	重慶	2	2	5	4	65	25	9	4
	四川			10	10	153	62	19	8
	貴州			4	4	46	26	5	2
	雲南			5	5	40	20	5	4
	西藏			1	1	2	2	1	1
西北	陝西	1	1	5	5	58	21	6	5
	甘肅			2	2	33	15	1	1
	青海			2	2	15	10	1	1
	寧夏			2	2	16	11	2	2
	新疆			2	2	38	15	3	2
	新疆生產建設兵團		1	1	10	2	2	1	
合計		10	10	216	188	316			

東、中南、西南再各規劃配置 1 台。

3. 正電子發射型磁共振成像系統（PET/MR）：加強對在用設備使用狀況的跟踪和評價。到 2020 年底，全國暫規劃配置 33 台，按華北、東北、華東、中南、西南、西北 6 個區域配置，其中新增 28 台。

4. 高端放射治療設備：到 2020 年底，全國規劃配置 216 台，其中新增 188 台。需要強調的是，方案指出，加強事中事後監管，推行“雙隨機、一公開”監管模式。

加大資訊公開力度，建設大型醫用設備資訊化管理平臺，依託平臺實現中央—地方

區域	省（區、市）	甲類				乙類			
		質子放射治療系統		高端放射治療類設備		直線加速器（含 X 刀）		伽瑪射線立體定向放射治療系統	
		規劃總數	新增	規劃總數	新增	規劃總數	新增	規劃總數	新增
華北	北京	2	2	17	10	84	40	5	3
	天津			4	3	32	20	4	2
	河北			6	6	170	60	11	6
	山西			4	4	74	30	5	4
	內蒙古			4	4	68	30	8	5
東北	遼寧	1	1	10	10	115	57	8	6
	吉林			5	4	59	31	7	4
	黑龍江			6	5	92			

區域	省（區、市）	甲類				乙類			
		質子放射治療系統		高端放射治療類設備		直線加速器（含 X 刀）		伽瑪射線立體定向放射治療系統	
		規劃總數	新增	規劃總數	新增	規劃總數	新增	規劃總數	新增
華東	上海	2	2	12	10	84	30	7	4
	江蘇			16	12	230	50	20	11
	浙江			10	10	149	87	14	11
	安徽			4	3	117	42	9	5
	福建			8	6	93	54	8	6
	江西			4	4	92	40	6	4
	山東			18	15	304	80	18	10
中南	河南	2	2	6	5	230	60	10	3
	湖北			7	6	202	54	12	4
	湖南			6	5	123	40	11	4
	廣東			21	20	268	110	19	13
	廣西			6	5	87	36	8	5
	海南			3	3	13			

資訊互聯互通，做到全透明、可核查。加強設備使用評價和分析比較，防範和治理過度利用，控制醫療費用過快不合理增長。充分發揮專業協會作用，建立完善自我約束機制，加強行業自律和相互監督。

乙類大型醫用設備清單

1. 直線加速器（含 X 刀）。到 2020 年底，全國規劃配置在 3162 台內，其中新增 1208 台。伽瑪射線立體定向放射治療系統。到 2020 年底，全國規劃配置 254 台，其中新增 146 台。

放療醫學的發展

1. 放療與手術、化療的療效、成本比較相對於腫瘤手術治療，現代化精准放療具有副作用更小，治療效果更好，綜合成本更低等一系列優勢。與其他治療方式配合，如手術，可以取得更好的療效。

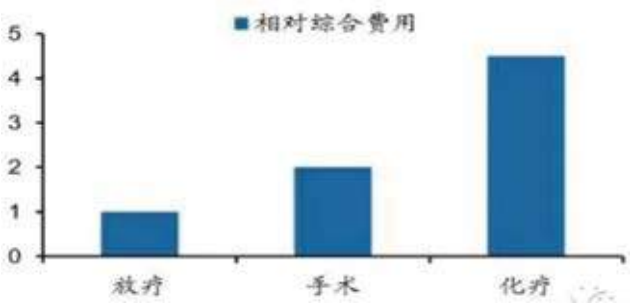
   從治療成本角度看：放射性治療是最具成本效益的腫瘤治療方式之一。根據瑞典議會醫療保健技術評估委員會的預測，放療費用是手術治療費用的 50%。
2. 放療醫學的發展基於癌症發病的不斷攀升：根據 WHO 發佈的《2014 年世界癌症報告》，2012 年全球共新增癌症病例 1400 萬例，預計仍將逐年遞增，至 2025 年新增癌症病例可能達到 1900 萬人，而 2035 年預計將達到 2400 萬人。

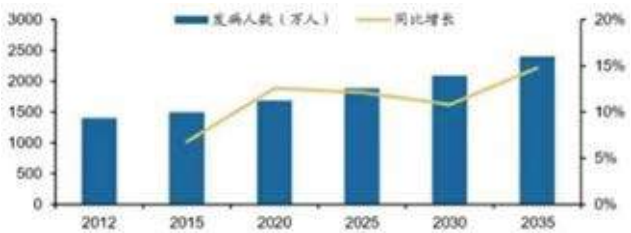
   大陸衛生部統計資料顯示：2012 年新診斷癌症病例 307 萬人，占全球總數的 21.8%。

   同年全球因癌症死亡病例 820 萬人，其中大陸因癌症死亡病例 220 萬人，均超過對應新增癌症病例的 50%。
3. 與成熟市場相比，大陸放療市場存在較大差距，大陸放療設備普及率較歐美、日本等發達國家存在較大差距。根據世界衛生組織的統計資料，截至 2013 年末，我國每百萬人擁有放射性治療設備僅 1.1 台，遠低於發達國家的人平均水平。

   據國際放療巨頭 Elekta 2013 年的研究報

治疗方式	疾病类型			
	脑胶质瘤	宫颈癌	鼻咽癌	三叉神经痛
手术	5年存活率21%	—	—	病死率0.8%
手术+放疗	手术+伽马刀：5 年存活率 31.7%	放疗5年生存率：I期 93.4%，II期 82.7%，III期 63.6%，IV期 26.6%	放疗5年生存率：I期 89.3%-95.5%，II期81.8%-87%，III 期 75%-76.9%，IV期58%-66.9%	伽马刀：病死率0





醫用放療設備數量（每百萬人）

告顯示，各國採用放療治癌的患者比例存在這樣的趨勢，即經濟越發達、醫療理念越先進的國家，採用放射性治療的患者比例越高。其中美國為63%，加拿大、瑞典、荷蘭、澳大利亞等發達均超過 40%，而中國大陸、俄羅斯、印度、越南和菲律賓等國家均低於 20%。

隨著放療技術水平的提高和放療理念的發展，放療在全球範圍內的應用程度將進一步加深。

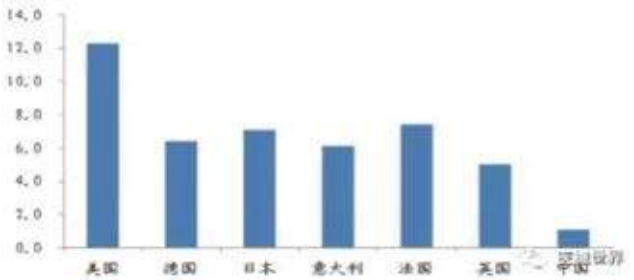
4. 當前大陸放療市場概況據市場調研資料顯示：大陸國內放療市場由 2008 年的 58.3 億元增長至 2015 年的 269 億元，年複合增速為 24.42%。

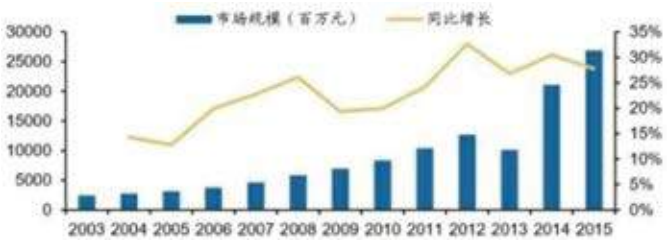
這裡需要指出的是：上述資料僅為放射治療領域資料，不包括放射影像學領域資料。

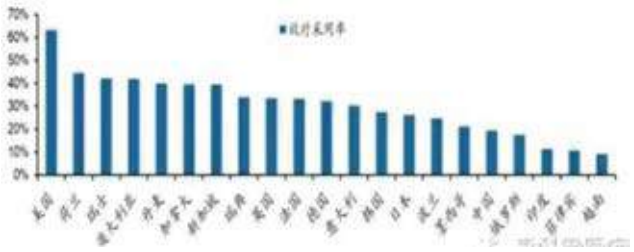
5. 大陸放療市場未來的發展

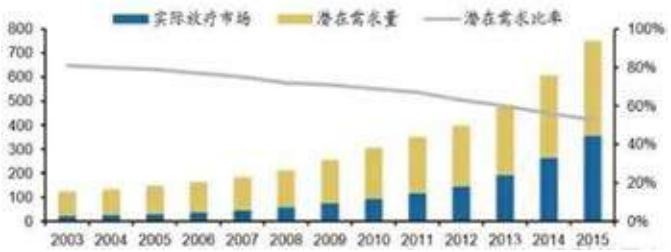
據市場調研資料顯示：大陸國內放療市場經過多年的發展，需求仍未被滿足。下述調研及測算資料中，未被滿足的需求包含兩方面：目前經濟越發達、醫療理念越先進的國家採用放射性治療的患者比例越高，其中美國為 63%，而中國大陸則低於 20%，大陸每百萬人擁有放療設備僅 1.1 台，為美國的 1/10。近年大陸放療市場增長雖然呈現加速跡象，但需求遠遠未被滿足，未來隨著放療技術的進一步發展及放療意識的提升，更重要的是隨著大病醫保及放鬆配置政策的進一步實質性落地，預計未來 3-5 年放療行業複合增速仍將保持在 25%-30% 的水平，據全球權威諮詢機構 Frost & Sullivan 市場調研資料顯示，大陸放療市場由 2008 年的 58.3 億元增長至 2015 年的 269 億元年複合增速為 24.42%。

上述資料顯示，近年大陸放療市場增長呈









現加速跡象，未來隨著放療技術的進一步發展及放療意識的提升，更重要的是，隨著大病醫保及放鬆配置政策的進一步實質性落地，預計：未來 3-5 年，放療行業複合增速仍將保持在 25%-30% 的水平。

6. 放療市場需求

在惡性腫瘤治療的地位提升。腫瘤治療的三大主要手段中，外科是最常見的方法；化學治療是全身性的治療手段，但目前無法根治；放療創傷小，技術提升很快，治療的認知度正在不斷提高，同時，放療適應症非常廣，幾乎可以用於絕大多數的腫瘤。下面列舉目前主要的放射治療設備的種類、廠商、設備的優劣點和國內保有量需求量情況。主要放射治療設備市場對比：目前放化療設備主要有以上六類，其中直線加速器是用人工方法借助不同形態的電場將帶電粒子加速到高能狀態，電子速度不斷加大的同時，品質不斷加大，電子直接引出形成電子線及 X 線作用於腫瘤治療。原理與 X 光造影機類似，不同的是電子打擊靶區產生 X 光電離輻射用於治療。早期很難，但新型治療機已可達到伽馬刀那樣短療程銳利的手術切除效果。

1. 伽馬刀：立體定向伽馬射線放射治療系統，將鈷 60 發出的伽馬射線幾何聚焦，

放射治疗设备	代表公司	价格	优势	劣势	国内保有量	国内需求量	是否医保	治疗费用(次)
医用加速器	瓦里安、医科达、东软、新华医疗、大基康明	300万-3000	价格适中，临床技术稳定	保养维护费高，每年需要停机检修	1000台左右（主要为15MeV以下低能加速器）	500台以上数千万元的高能加速器	部分医保	5000-2万
伽马刀	医科达、玛西普（星河生物）、伽马星、一体医疗	700-2000万	费用廉价，全年使用，尤其脑部疾病	剂量衰减慢，副作用大	350台左右	1000台	医保	1-2万
质子重离子刀	IBA、瓦里安、日立、住友等	3亿-20亿	肿瘤精准放疗，副作用最小，有效率最高	保养维护费用超高，定期需要停机	16台（在建14家）	30台	非医保	30万（上海质子重离子医院）
螺旋断层放疗系统（TOMO刀	安科锐（Accuray）	5000万左右	集IMRT、IGRT、DGRT于一体，最高端的由螺旋CT引导的放疗	保养维护费用高，每年需要停机检修	10台左右	至少100台	非医保	5万以上
射波刀	安科锐（Accuray）	4000万左右	最精确的IMRT立体放料系统	保养维护费用高，每年需要停机检修	20	至少100台	非医保	5万以上
近距离照射	医科达、瓦里安等	10万-300万	适合于浅表层肿瘤	精确度低	不详	更新需求	医保	5000-1.5

集中照射在病灶上，一次性摧毀腫瘤靶點內的組織，對於正常組織的傷害很少，治療範圍與正常組織界限非常明顯，邊緣如刀割一樣，所以被稱為“伽馬刀”。

2. TOMO 刀：將直線加速器按螺旋 CT 斷層掃描成像原理實施治療，將直線加速器有機的安裝在螺旋 CT 滑環機架上，通過 360 度旋轉，以斷層或螺旋掃描方式在 51 個弧度上連續單環重疊照射，全方位的斷層掃描照射。可以用於治療大面積腫瘤。
3. 質子重離子：質子或碳離子經由同步加速器加速至約 70% 的光速時，這些離子射線被引出射入人體，在到達腫瘤病灶前，射線能量釋放不多，但是到達病灶後，射線會瞬間釋放大量能量，形成名為“布拉格峰”的能量釋放軌跡，整個治療過程好比是針對腫瘤的“立體定向爆破”，能夠對腫瘤病灶進行強有力的照射，同時又避開照射正常組織，實現療效最大化。質子重離子治療設備投資巨大，治療成本也非常高。
4. 射波刀（Cyberknife，IGRT 技術）：採用 X 射線，在治療的同時實時監控患者體位或腫瘤位置的移動，隨時調整床位、照射角度等等參數，從而可以更為精確地將高劑量照射區落在腫瘤靶區，可以更為精確地照射腫瘤保護正常組織，對於位於腦幹、脊髓等等關鍵器官附近的病灶具有無與倫比的優勢。在臨床運用中，放療設備主要以伽馬刀和直線加速器為主，性價比相對更高，其他設備基本全部來自進口，投資和運營成本非常高（質子重離子醫院的投資超過 15 億）。直線加速器的普及率較高，伽馬刀的發展空間較大。當前國內伽馬刀存量約 350 台。頭刀和體刀在 2008-2013 年之間的年複合增速均為 10.2%。國內企業在伽馬刀領域的經驗較多，水平與國際巨頭醫科達相近，如星河生物收購的瑪西普 infini 頭部伽馬刀已經獲得美國 FDA 的認證，這在高尖端大型醫療器械的歷史上少見。
5. 發展狀況及前景：中國大陸由於公立醫院體制問題，對大型醫療設備採購的嚴格管制，使得放射醫療市場發展緩慢，設備保有量水平低、醫學水平低。我國每百萬人擁有 1 台放射治療設備，不足美國的 1/10，德日等國家的 1/ 6，接受放射治療的比率約 20%，與發達國家的 40% 以上的水平也有明顯差距。每百萬人擁有的放療設備（台）世界衛生組織圖 3：與發達國家每百萬人擁有的放療設備（台）對比從設備的角度來考慮所需加速器和伽馬刀總需求，後期將逐步與發達國家靠攏，推算總需求量在 1500-2000 台，以單價 1500 萬來推算，市場容量在 225-300 億（不包括每年約 5-10% 的維護費用），從服務端來考慮每年 300 萬腫瘤患者，100 萬人適用放射治療，4 個療程，每療程費用 1.5 萬，約 600 億元的服務市場。醫療行業的淨利潤率平均在 13% 左右，那麼放射醫療這個高壁壘行業的利潤率在 15% 較為合理，處在黃金的投資週期中。

目前國內的放療設備還是集中在直線加速器和伽馬刀兩類，其中伽馬刀目前市場新增機量逐年上升，我們預計 2015 年當年，國內伽瑪刀設備市場增量約 5 億元。伴隨著配置政策的調整，區域醫療資源平衡化進程推進及民營醫療機構的快速發展，國內伽瑪刀銷售或將加速增長。

6. 放療市場未來發展趨勢

（一）配置政策放開，放射醫療設備行業將進入爆發階段，國內大型醫療設備分為甲、乙兩類，長期實行配置許可證制度。定期由衛生主管部門、國家發改委負責編制甲類大型醫用設備配置規劃，確定全國規劃控制數和各省（自治區、直轄市）規劃配置數量。

（二）國家鼓勵高端醫療器械國產化：現階段國內大型高端醫療器械基本被國外公司壟斷，2014 年 8 月，國家衛計委和工信部提出要大力宣導衛生計生機構使用國產醫療設備，重點推動三級甲等醫院應用國產醫療設備。

（三）區域醫療資源平衡化進程：大型放療設備的使用和服務中心大多還是集中在資本密集經濟發達的沿海地區，現在區域有望進一步向東北、中部、西部等地區遷移，未來配置證在全國範圍實質性放開後，上述多個區域或將提供巨大增量。下圖以伽馬刀治療中心為例：

（四）從設備到服務，腫瘤治療中心前景廣

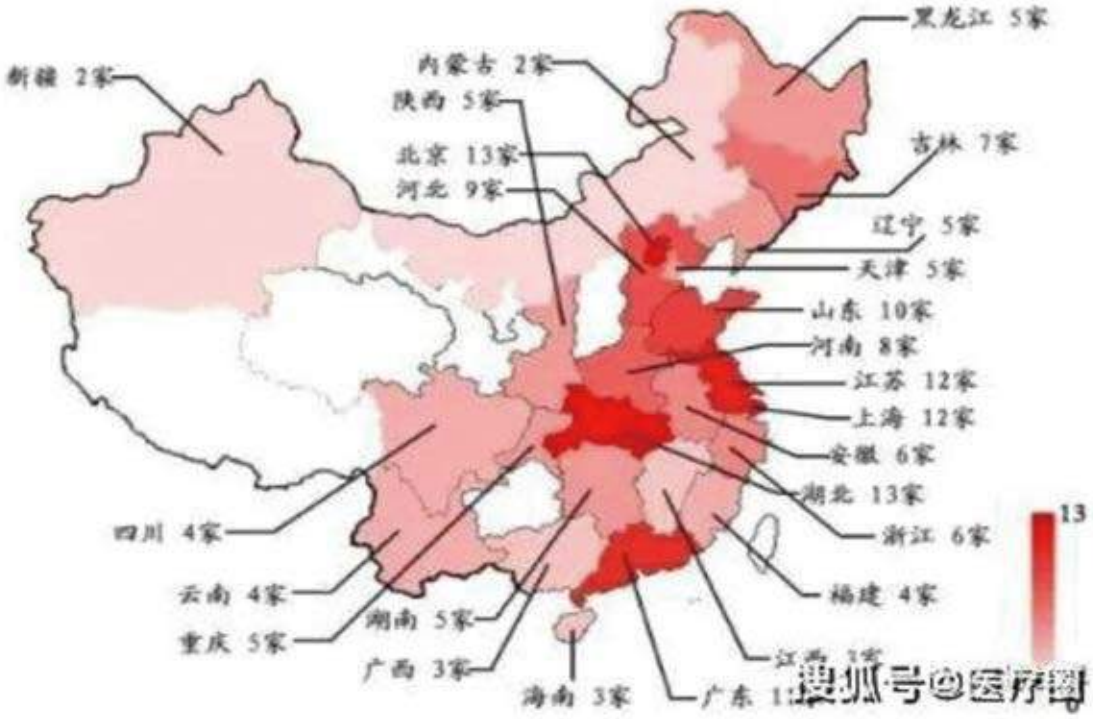


圖 4：全國伽馬刀治療中心區域熱力分佈圖

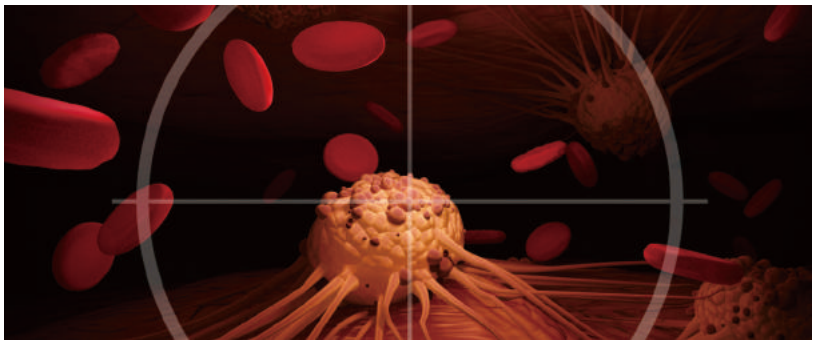
闊，腫瘤治療服務的市場空間遠大於單純設備生產銷售。在腫瘤設備治療產業鏈中，我們認為，單純的設備生產市場空間仍然有限，目前直線加速器存量 2000 台左右，伽馬刀 400 多台，直線加速器已經比較普及，假設伽馬刀每年 15% 的新增投放量，單台售價 800 萬，則伽馬刀設備的產值約為 5 億，預計伽馬刀、直線加速器等放療設備的產值在 10-20 億。行業壁壘大型放療行業設備的製造是一個多科學交叉、知識密集型、資金密集型的高技術產業，有著較高的行業壁壘，在市場准入、技術、人才等方面對新進入者都有著非常高的要求。

（五）市場准入壁壘：大陸醫療器械行業主管部門為國家藥監局，負責制定醫療器械安全監督管理的政策、規劃並監督實施；參與起草相關法律法規和部門規章草案；負責醫療器械行政監督和技術監督，制定醫療器械研製、生產、流通、使用方面的品質管制規範並監督實施。縣級以上地方食品藥品監督管理部門負責本行政區域內的醫療器械監督管理工作。

（六）技術壁壘：大型的放療設備製造涉及到諸多學科和技術，如加速器物理、核物理、無線電、電工學、電子學、自動化控制、電磁學、微波技術、電真空、機械、精密加工、電子電腦、製冷、流體力學等等。市場上有資格和能力進行研發和製造的企業主體本身就有限，大多設備依賴於進口。

（七）人才壁壘空：高技人壁壘隨之帶來的也是人的匱乏，其複雜的多學科交叉特性，也決定了能適應其技術標準的人才十分稀缺，設備的研發設計人員，需要有過關的理論知識，更需要在一線的設備調試和使用環節中積累經驗，短時間很難全面的掌握各項治療技術。

參考文獻：本文資料選自大陸醫學網











中華腫瘤醫學發展協會
Chinese Association of Oncology Development
會址：台北市11494內湖區行忠路58號
電話：02-87917778#5602

歡迎捐款助印