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

1

2020

第二卷 第一期

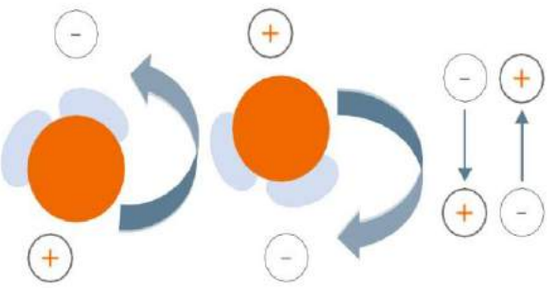
Volume 2 Number 1

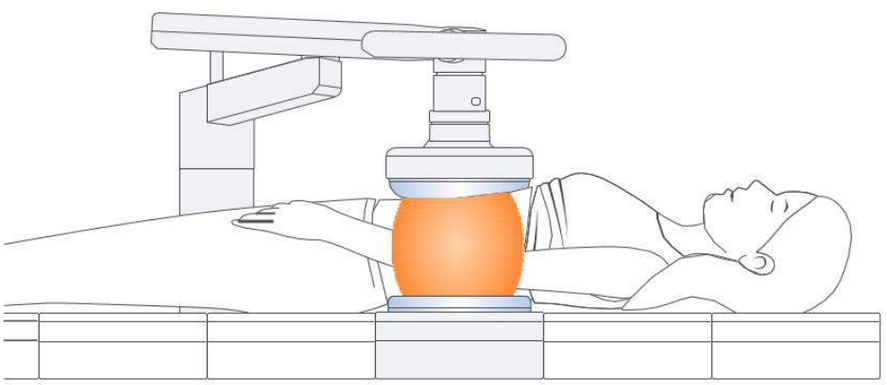
“希爾席斯”腫瘤電熱治療儀
“Celsius42” Hyperthermia System Celsius TCS



電容加熱原理

在上的臂極和在下的墊極，可調整到治療所需的位置和深度。經由電介質中的離子極性旋轉，每秒正/負電荷改變1,356萬次，進而產生熱電能。





深層組織加熱

高性能電容性加熱系統精準針對目標區域，深入組織內腫瘤位置，可將局部腫瘤加熱至42˚C，並可深達體內15.0cm。

一種療法.三種效果.

深層組織熱療以可控制的方式提高了腫瘤溫度。這個過程同時支持免疫系統，並溫和地輔助化學療法和放射療法。

單一系統.多種治療選擇.

腫瘤細胞解決方案系統具有可調節的各種電極，包括可移動的液壓臂極和雙作用電極，可快速，輕鬆地為每個患者創造最佳的個人化治療情況。

關注患者感受

我們不僅只關心熱療系統的最佳成功效果，也關注患者治療過程。它應該是溫柔，沒有壓力和痛苦。



具專利性水冷卻系統

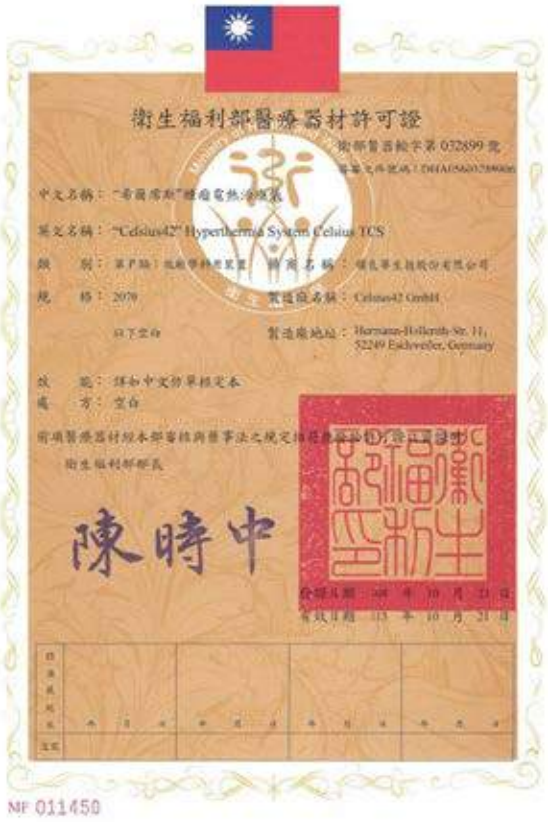
保護皮膚免於過熱，增加治療舒適度與耐受性，減少燙傷風險。

多樣的電極選擇

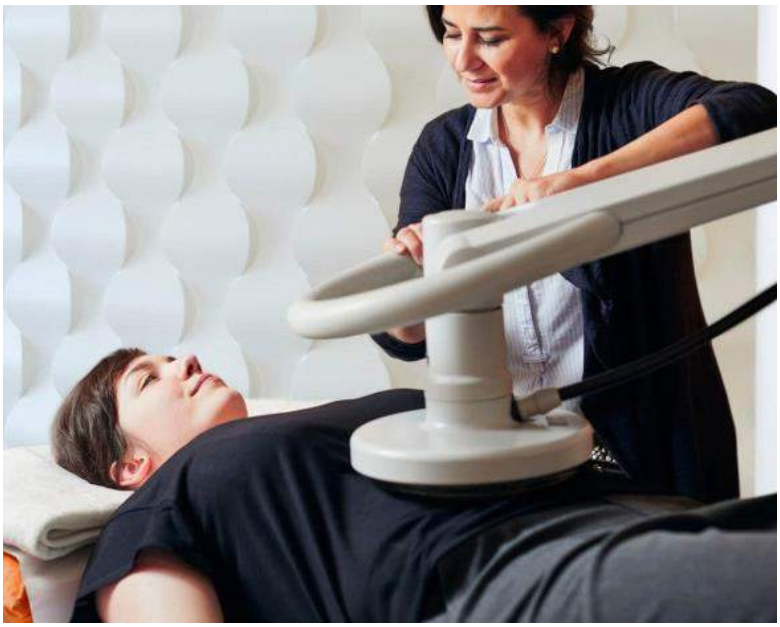
配備了20個帶襯墊的墊片和一個治療床電極，外加上方獨特的手臂電極設計，各有150mm與250mm尺寸可針對身體不同區域與腫瘤深度做選擇。

支援與輔助癌症治療並減少副作用

可增強化學療法和放射療法的有效性。



衛部醫器輸字第032899號



耀良華生技

地址：新竹縣竹北市文興路335號4樓
電話：(03) 658-3738
傳真：(03) 657-7539
信箱：susan@sky-highbiotech.com

目錄

1	源自德國的生物醫學整合治癌法	Trogisch
11	低強中頻電場抗癌新利器	趙良曉
15	北美中央癌症登記協會暨國際癌症登記協會 2019 年聯合年會見聞分享	陳淑真
25	達文西機械手臂手術與新科技的結合 －經驗分享	歐宴泉
31	電腦刀與免疫合併治療案例報告	張立平
38	全身熱療治療規範	陳光耀
43	PARP 抑制劑的新方向與抗藥機制的探討	陳駿逸
47	抗癌微量元素—硒	劉博仁
53	身體區域性熱療	陳光耀
61	赴德國參訪熱療心得	陳智良

會務報導

65 (1) 2019 韓德生物醫學學會研討會
66 (2) 中華腫瘤醫學發展協會理監事會議報導

源自德國的生物醫學整合治癌法

Michael W. Trogisch
醫師、博士
生物醫學腫瘤研究組國際聯絡長
生物醫學診所、德國

陳光耀 醫師、博士
台北榮民總醫院腫瘤醫學部顧問
天主教耕莘醫院放射手術中心特約醫師
菁英腫瘤整合治療中心主持人

一、前言

現代意義上的整合醫學（integrative medicine）和腫瘤的整合治療（integratve cancer care），其發展的過程最少已有 50 年的歷史。腫瘤整合治療包含四大種類：首先是常規治療，如外科手術、放療、化療等，其次是新的治療法，雖然尚未建立標準但經過科學的驗證；第三類是尚無科學驗證的新療法，第四類是另類醫學（alternative medicine），例如自然醫學、各國的傳統醫學包括中醫，重要的面向是這些治療要有成效。在整合治療的發展中，有三個領域的發展持別值得關注：

1. 自然的或自然藥物的發展，例如自然的補充食品、藥用植物、新的靜脈注射營養劑等。
2. 自然傾向的物理治療法，例如能安全使用的治療儀器，包括：
   a. 電磁能的應用：如熱、光、電刺激等。
   b. 機械性刺激：如超音波、BMS（Bio Mechanical Stimutation，生物機械刺激術）等。
   c. 生物化學療法：如氧氣、高壓氧、臭氧（分子式為 O_3）。
3. 生活型態治療和教導：過去 20 年有很多新的發展，例如：
   a. 強化運動：主動式運動由專家教導和被動式運動器械治療。
   b. 飲食控制：特別食譜設計和烹調。
   c. 情緒管理：社會心理治療、靜坐教導、修行引領等。

二、腫瘤整合治療五大支柱觀念

從 2009 年開始到現在，基於之前知識和經驗的累積，經過 Hager、Sahinbas、Drews、Weber、Trogisch 等人的努力，最近 10 年發展出腫瘤整合治療五大支柱，（pillar）的觀念，在業界稱為生物醫學癌觀念（BioMed Cancer Concept），支撐著解決癌病治療的問題，共同的信念是尋找更好治癌解仿。五根支柱分別為：

1. 局部和全身熱療 研發關鍵醫師有馮．阿登　納（Manfred von Ardenne）、Hager、Sahinbas 和 Trogisch。
2. 酸鹼轉換治療（pH-transformation therapy）研發和推廣關鍵人物為 Kreutz 和 Drews 醫師。
3. 聲光動力治療（Sono photo dynamic therapy）研發人有 Weber 醫師和 Amold 醫師。
4. 硒化鈉免疫治療（Selenase immune therapy）主要由 Beham 醫師和 Zirbel 醫師研發。
5. 生活型態教導（lifestyle coaching）。

腫瘤整合治療的架構和豎立五大支柱前四組的關鍵人物如圖 1、圖 2 所示。

三、領頭支柱的熱療

熱療發展的歷史超過 80 年，德國熱療發展先驅馮．阿登納 Manfred von Ardenne（1907-1997）教授（圖 3）曾發表過 32 冊科

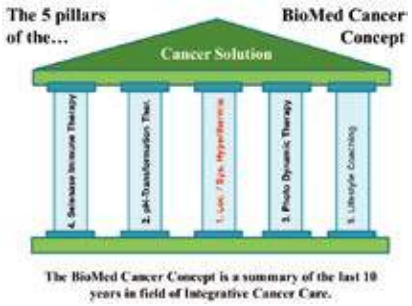


圖 1、近 10 年發展成五大支柱整合型癌患照顧的生物醫學癌觀念。



圖 2、熱療、酸鹼轉換、生物免疫、光動力雷射等治療發展的四組關鍵人物。



圖 3、馮．阿登納教授及各年研發的熱療機。

學專刊（monographs）、4 本廣為流傳的科學著作、14 篇傳記，700 項工作成果和 600 項專利（圖 4-6）。

人類熱療的應用有 4000 年的歷史，1927 年 Wagner 醫師因採用熱治療瘧疾而獲得諾貝爾獎，用熱治療瘧疾因抗生素的發明而被取代，才讓人們所遺忘。熱療可分為主動熱療（服用或注射藥物讓人體發高燒）和被動熱療。被動熱熱又分為全身熱療（whole body hyperthermia 或 systemic hyperthermia）和局部熱療（local hyperthermia）。

全身熱療由施予的溫度分為

1. 發燒溫度熱療（fever renge hyperthermia,39℃）。
2. 中等溫度熱療（moderate temperature hyperthermia,40-41℃）。
3. 高溫熱療（41-42.8℃）。

局部熱療（local hyperthermia）又分為

無創局部熱療，如局部表層熱療、區域性深部熱療和局部 - 區域性熱療和入侵性局部熱療，如射頻（radio-frequency）熱療、LITT（雷射插植 Laser Interstitial Thermal Therapy）、ECT（腦部電痙攣療法 electroconvulsive therapy 通常用於精神疾病）、腔內熱療（intracavitary hyperthermia）及腹腔熱療（peritoneal cavitary hyperthermia）等。

在醫學史上第一次全身熱療機始於 1065 年，而第一次局部電氣熱療發生在 1978 年，全身高溫熱療則在 1987 年開始。熱療的發展 Martin Heckel 醫師（1926-2009）是非常關鍵的人物，他一方面和馮．阿登納教授合作，另一方面基於紅外線 A、B、C 波段不同的物

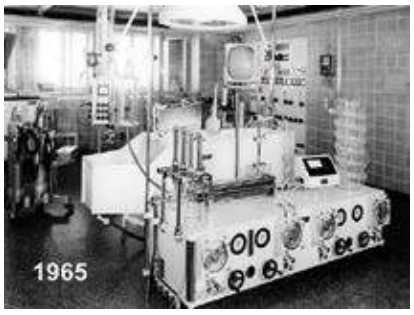


圖 4、1965 年的熱療機。

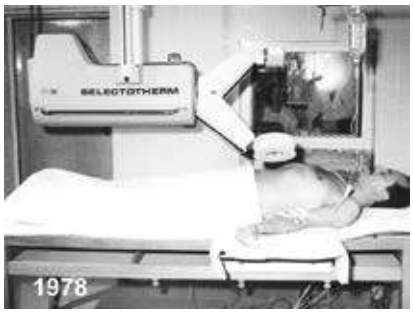


圖 5、1978 年的熱療機。



圖 6、1984 年的熱療機。

理持性，發明瞭一款以 Heckel 為名的全身熱療機，可以做發燒溫度、中等高溫和最高溫的全身熱療（台灣目前有 3 台 Heckel 全身熱療機在臨床應用）。而另一位熱療發展的關鍵人物是 Dieter Hager 醫師，則從獨用熱療發展為整合型的熱療，也可以說是整合腫瘤學（complementary oncology）之奠基者。 到目前為止，經科學驗證單用熱療合併使用熱療的效應歸納在表 1 和表 2，表 3 和表 4 分表提示發燒溫度和中等溫度全身熱療的效應。

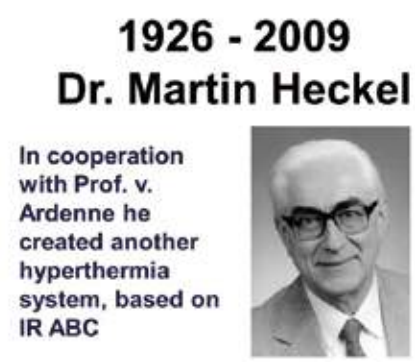


圖 7、Martin Heckel 醫師 Heckel 全身熱療機的發明人。



圖 8、1987 和 1995 年出現的兩款高溫全身熱療機。



圖 9、1961-1981 的 Heckel 全身熱療機。

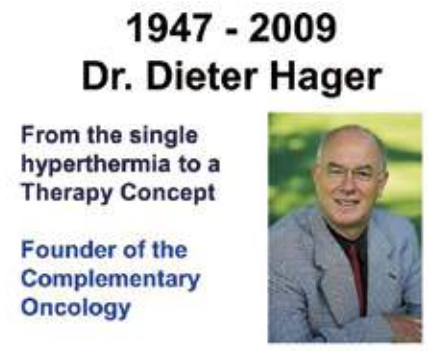


圖 10、Dieter Hager 醫師是整合型熱療腫瘤學的奠基者。

表 1、科學認證的熱療效應

1. 熱直接導至腫瘤壞死。
2. 健康組織血流量增加，腫瘤血流流量減少而缺氧。
3. 癌細胞氧和營養缺乏，ATP減少，能量不足，導至無氧代謝產能。
4. 腫瘤微環境酸化。
5. 化療和放療敏感性提升（與熱療併用的相乘效應）。
6. 阻斷化療和放療抗性的作用。
7. 熱療誘導蛋白在細胞膜表面的表達，引來免疫細胞的辨識和攻擊而消融。
8. 啟動G0期細胞進入G1和 S期，增加死亡機會。
9. 引起腫瘤微血管阻塞。

表 2、熱療的相乘效應

1. 併用化療藥
   a. 熱療增加毒性藥在癌細胞內的化學結合作用。
   b. 熱療增加抑癌藥在癌細胞內的化學結合作用。
   c. 熱療提高藥物在細胞內的新陳代謝。
   d. 熱療提升藥物化學反應率。
   e. 熱療壓制受損DNA（去氧核醣核酸）的修復。
2. 併用放療
   a. 熱療主要作用在腫瘤的缺氧區，放射線主要作用在富氧區。
   b. 熱療作用在腫瘤繁殖周期G2和S期的癌細胞，放射線作用在M和G1期的癌細胞。
   c. 熱療併用免疫治療。
   d. 熱療併用熱敏劑(thermo-sensitizer)。
   e. 熱療的非熱能效應。

表 3、發燒溫度的熱療效應

1. 排毒熱療提升血流，讓適量營養輸送至細胞，也適量的排出新陳代謝的廢物。
2. 提高血流意謂促成相應的細胞新陳代謝，提供受損細胞重要的化學修復工程。
3. 每提高體溫1℃，會提升新陳代謝率和修復工程率30%以上。
4. 熱療會增加營養改變的生物利用度（bio-availability）亦稱細胞門（cell gates）。
5. 熱療加強細胞吞噬作用，更多的殺手細胞對抗微生物及癌細胞。
6. 低於38℃的熱療干擾腫瘤的生長。

表 4、中等溫度的熱療效應

1. 新陳代謝加速。
2. 器官和組織血流增加
   a. 提升氧和營養的供給。
   b. 加速新陳代謝。
   c. 廢物的排除，產生排毒功效。
3. 刺激內分泌系統。
4. 刺激免疫系統。
5. 形成慢性發炎。
6. 降低肌肉張力。
7. 加快神經細胞傳導的速度。

四、海扶是熱療另一選擇

海扶（HIFU）是高聚焦超聲（High-Intensity Focused Ultrasound）熱療法之意，是腫瘤無創、局部熱療以消融腫瘤的另一選擇，熱療的原理和用超聲（超音波）穿皮對人體深部造影以偵檢體內疾病相似。海扶的使用，在人體產生五大效應：

1. 熱效應：聲能聚焦式傳導到靶區，瞬間產生高熱，消融癌腫瘤。
2. 空洞效應（cavitation）：高強超音波聚焦射入腫瘤處，由於能量聚集而瞬間產生極大的壓力變化而形成組織空洞化，因而加劇消滅癌細胞。
3. 機械效應：超音波的能量傳播方式屬於機械波（mechanical wave），因介質的特性而傳導（預測性高）。
4. 聲場效應（sound field effect）：指的是聚焦的機械波容易產生共振效應（有將能量擴大的功能）。
5. 摧毀滋養腫瘤血管效應。

其中熱效應可瞬間在局部組織的溫度提升到 80℃ -100℃，造成腫瘤細胞的消融，這是透過能量轉換器（transducer）的作用，也就是把聲能聚焦式的轉換成熱能，使局部組織瞬間溫度提高到 80℃ -100℃。在治療機的結構上，熱療用的能量轉換器的內探頭，附有掃描和診斷造影的功能，同時有平行分佈的溫度偵測器，以彩色圖顯示治療部位的溫度。上海 / 香港生產 HIFU 2001 型的海扶熱療儀功能不錯，圖 11-18 顯示海扶高聚焦超聲熱療的原理、熱療機的外貌以及工作中的示意圖。



圖 11、海扶熱療機的工作原理和超聲造影類似。

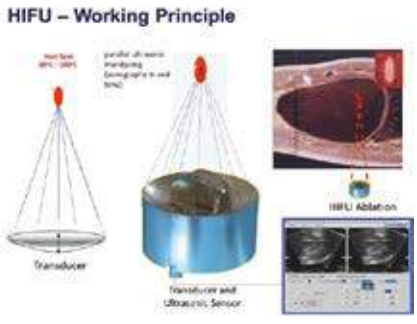


圖 12、能量轉換器、超聲感應器及腫瘤消融的工作原理示意圖。

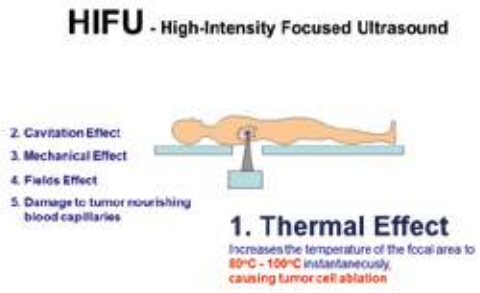


圖 13、海扶熱療機有五大效應。

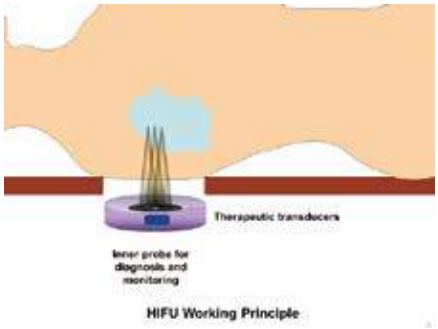


圖 14、海扶治療用的能量轉換器工作原理，其內探頭有影像診斷和超聲感應功效。



圖 15、海扶 9000 型熱療機外貌。



圖 16、上海 / 香港製海扶 2001 型熱療機。



圖 17、海扶熱療機治療 12 歲女孩腿部肉瘤的現場。

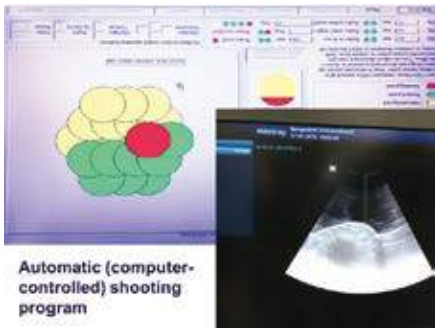


圖 18、電腦控制自動化聚焦超音波照射腫瘤時，螢幕上顯示的工作參數和治療部位的影像。

五、腫瘤整合治療其餘的四大支柱

支柱二—酸鹼轉換療法

酸鹼轉換療法是利用腫瘤組織的弱點。人體正常組織酸鹼度 pH ≈ 7.4 即弱鹼 性，腫瘤組織的 pH ≈ 6.5 是弱酸性（Otto Warburg 的發現），兩者的 pH 值相差 >0.9，經過德國 Freiburg 大學、Tubingen 大學和瑞士 Basel 大學科學界的合作研究，發現只有在酸性環境才產生細胞毒性的酸鹼轉換劑（pH transformer）如 Aspisol 及 Difluniasal 等，如果酸鹼轉換劑以靜脈注射給藥，就能達到部分毒殺癌細胞的目的，若不能完全消滅所有癌細胞，是因為局部腫瘤組織酸度不夠。進一步的研究發現如果同時加用熱療，即酸鹼轉換療法和熱療併用，會獲得兩者腫瘤細胞毒殺的加乘效果。

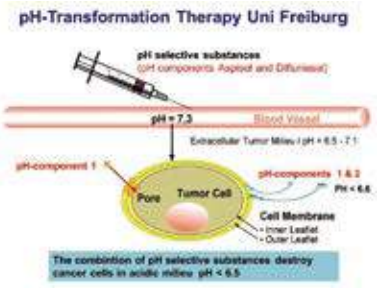


圖 19、兩種酸鹼轉換劑（Aspisol, Difluniasal）靜脈注射後，使腫瘤細胞環境從原來的 pH7.3 酸化成 6.5 以下而摧毀癌細胞。



圖 20、部分癌組織酸化不足，仍會遺留在體內。

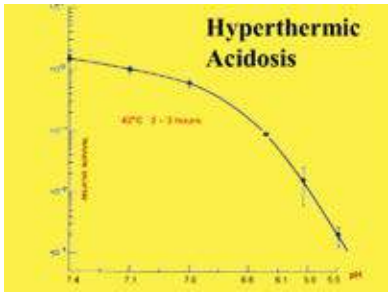


圖 21、體內培養的癌細胞在 42℃熱療 2-3 小時中，酸化值 pH 越接近 5.5，存活細胞數越低，以對數等級下降。

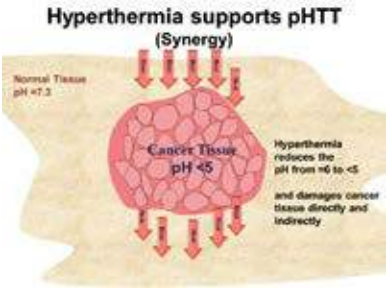


圖 22、熱療本身對癌細胞有酸化作用，在注射酸化劑後熱療，兩者對癌細胞的直接和間接作用產生相乘效果。

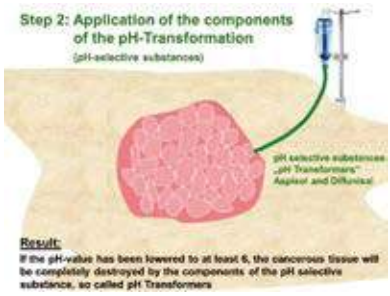


圖 23、注射後能讓癌組織降到 pH=6 以下，能部分或完全摧毀癌細胞的化學物稱為酸鹼轉換劑。

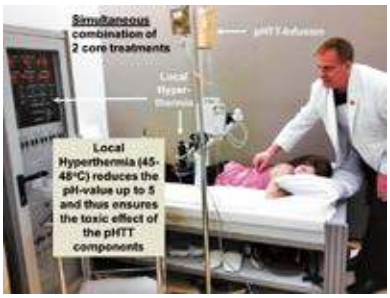


圖 24、局部熱療（45-48℃）酸鹼度 pH 值會達到 5 以下，若同時注射酸鹼轉換劑確保癌細胞產生相乘的毒殺作用。

支柱三—聲光動力治療法

聲光動力治療法（Sono Photo Dynamic Therapy 簡稱 SPDT）是利用靜脈注射光敏劑（photo sensitizer），讓光敏劑進入癌細胞，然後一方面在腫瘤或靜脈內插入雷射光源管，以光能和光敏劑在細胞內的化學作用提供毒殺的效果；同時加用超聲能量，穿過皮膚組織達到腫瘤，提供三者合併毒殺癌細胞的功效。常用光敏劑有 Curcumin（薑黃素）、Chlorin E6、Hypericin、Indocyanine Green，每一種不同的光敏劑，要配合使用最有效的雷射光源，例用注射 Curcumin, 最好提供波長為 405nm 的藍色雷射光；注射 Chlorin 則提供波長為 630nm 的紅色雷射光；注射 Hypericin 提供波長為 589nm 的黃色皮膚傳輸。右圖是全身 LED 燈透過皮膚傳輸紅光和紅外線。

雷射光；注射 Indocyanine Green 則提供

波長為 810nm 的綠色雷射光，圖 25-28 顯示聲光動力治療的原理及工作現場。

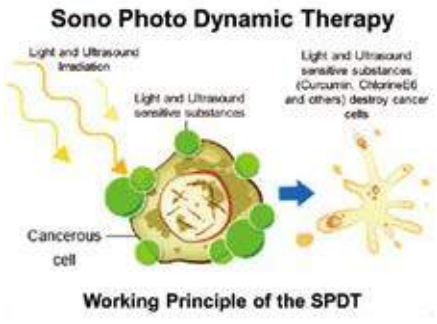


圖 25、聲、光動力治療的原理是先注射對光能和和聲能敏感的藥物進入癌細胞，然後在體外或腫瘤內引進聲源和光源，即能摧毀癌細胞。

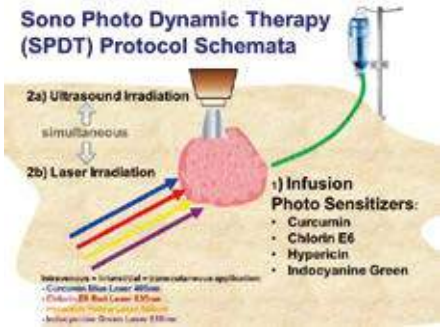


圖 26、右側代表注射四種光敏劑之一，左側代表同時投射超音波和光波，不同的光敏劑使用效果最佳的波長的雷射光。



圖 27、同時投入聲光動力的治療法。左上：紅外線雷射以腫瘤內插植光源探頭、左下：黃色雷射置入靜脈血管、中上：超音波用 1-3MHz 振波貼在皮膚透進體內、中下：紅色雷射透過掌心



圖 28、左：透過腹部皮膚傳輸超音波， 同時用雷射光、LED 燈提供紅色和紅外線穿過皮膚做全身性的聲、光動力治療。

支柱四—生物免疫治療

生物免疫治療（bio-immune therapy）包括物理免疫治療（physical immune therapy）和生物免疫治療（biological immune therapy），物理免疫治療可選用靜脈注射臭氧治療、氧氣含量多階治療和高壓氧治療等。靜脈注射用生物免疫劑主要有 Selenase，高劑量薑黃素（Curcumin），6-Shogoal 注射液，Artesunate 注射液，Amygdaline 注射液，Dichloroacetate（DCA）注射液，Pangamic acid（B15），GcMAF（Gcprotein-derived Macrophage Activafing Factor ImmunoD，RERUM）。此外還有自然生物免疫靜脈注射強化劑如 Resveratrol，高劑量維生素 C，ECGC，Q10，維生素－礦物質－胺基酸－酶複合劑。口服的生物免疫劑有 Curcumin/Vitamin-C/D3-Frankinsence-Solubilsates, Cannabinoids（大麻素），Methadon 等。其中注射 Selenase（Sodium Selenite Pentahydrate），其藥理作用如表 5。如果選用注射

表 5、Selenase 治療的效應

1. Selenase（五水硒化鈉）的分子式是Na2SeO3-5H2O (Sodium Salenite Pentahydrate)。
2. 高劑量注射硒化鈉會改善主流醫學治療的效果。
3. 保護健康組織降低治療副作用。
4. 選擇性的毒殺癌細胞。
5. 改善病人體質對抗癌細胞。
6. 對淋巴水腫是有效的療法。
7. 改善硒缺乏症狀況。

Curcumin（薑黃素），其藥效非常廣泛，如圖 31 所示。不過靜脈注射用薑黃素的生產、製造、靜脈注射使用的過程，要求非常高才達到安全和有效的結果，如圖 32。

臭氧的分子式是 O_3，臭氧治療研究的歷史已有 80 年之久，和癌病治療最有關係的有三方面：

a. 對紅血球的藥理效應。

累經 Buckley、Freeman、Washuttl 及 Lell 等人的研究，臭氧經穀光甘肽系統（glutathione system）形成過氧化物（peroxide）的生成和紅血球新陳代謝的活化，改善氧氧的釋放，圖 33。

b. 對免疫細胞的藥理效應。1990 年 Bocci 等人的研究，發現臭氧會誘導產生多種細胞素如干擾素（interferons）、介白素（interleukins）、生長因數（growth factors）等，強化免疫功能，圖 34。



圖 29、生產黃薑素的植物葉子。



圖 30、生產在泥土的黃薑。

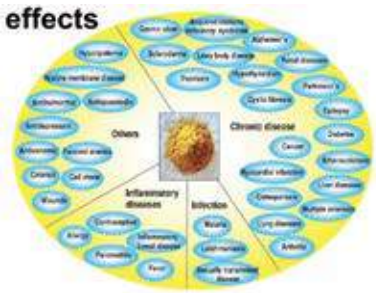


圖 31、薑黃素能治很多慢性病、感染、炎症及其他疾病。



圖 32、自種植、收成、淬取、製造粉劑、靜脈注射液至人體，整個生產和使用的安全性，有嚴格的規範。

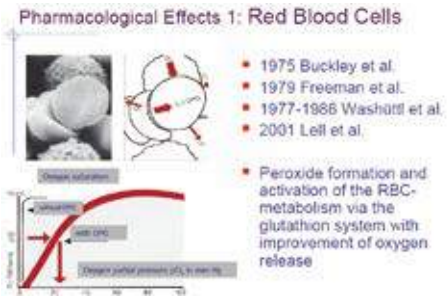


圖 33、臭氧治療對紅血球的藥理效應，是經由穀光甘肽系統形成過氧化物，活化紅血球的新陳代謝，改善氧的釋放，這自 1975 年以來位學者研究的成果。

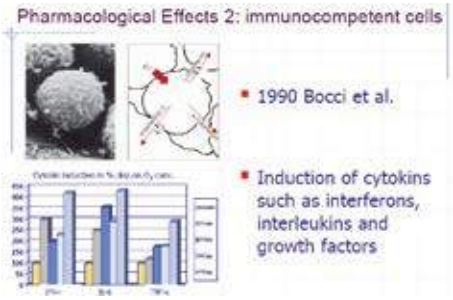


圖 34、1990 年 Bocci 等人研究臭氧對免疫功能細胞的藥理效應，發現是誘導幹擾素、介白素和生長因數等細胞素而來。

c. 清掃自由基的藥理效應。1989 至 1999 的 10 年期間，Leon、Bocci、Peralta 等人研究臭氧透過抗氧化酶和清掃自由基的藥理作用，發現有減免自由基的損害作用，圖 35, 圖 36。

臭氧在這三方面的藥理作用，助攻治癌的整體效果。

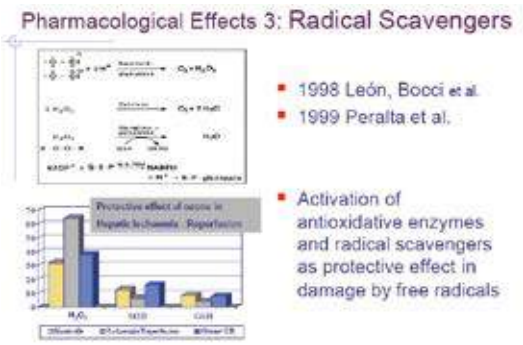


圖 35、1998 年代 Leon、Bocci、和 Peralta 等人發現臭氧在體內會活化抗氧化酶和自由基清掃的化學作用，減免了自由基的傷害。

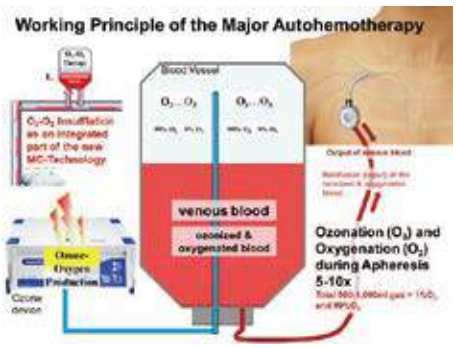


圖 36、臭氧自體血液治療法原理：先從病人抽出靜脈血，灌入儀器產出的臭氧和氧氣，然後再輸回體內，提供約 500-1000c.c. 內含 1% 臭氧 99% 純氧的氣體。



圖 37、生活型態教導中的心理治療、團體治療和運動治療。



圖 38、防癌健康食材挑選和烹調法的教導和實習。

支柱五—生活型態教導

生活型態的教導或治療，不但是癌患康復和預防腫瘤復發重要的一環，也是家屬親人健康管理和防癌受教的好機會，如果醫護健康管理制度和專家老師們表現卓越，對病人及親人在抗壓、情緒鬆弛、語言治療、運動治療、食物控制、食材選擇、烹調技術改進等方面，產生長久的防癌保健利益。

六、結語

綜上所述，近十年來熱療在德國 Sahinbas 和 Trogisch 等學者的倡導下，邁向以五大支柱的腫瘤整合治療策略和模式發展。如果以一個三角形的方陣來舖陳消融惡性腫瘤的話，把腫瘤放在三角形中央被攻擊的靶區地帶和被攻擊的環境，基本上讓癌細胞活在不利於生長且受各方攻擊時，會產生加乘效應。pH=5 的酸性狀態下，主要的攻擊基礎是熱療和酸鹼轉換劑，酸鹼轉換劑一方面選擇性的摧毀酸性的癌組織，同時對腫瘤製造酸性的微環境有利於高溫對癌細胞的消融。光敏劑注射後聲光動力學治療的殺傷力再集中在中央突破，加上左右側翼的生物免疫治療和生活型態治療，包括壓力控制、運動治療和飲食控制等，會帶來完美

的、整合型的滅癌戰略如圖 39。在腫瘤治療的模式上，海扶局部超高溫（80-100℃）熱療的消融術，位於頂層猛烈的消滅癌細胞模式。在台灣因有先進的第六代電腦刀 M6 CyberKnife 代替海扶熱療，等於更進一步和放射外科（radiosurgery）的結合。其餘局部的和全身的較低溫熱療、酸鹼轉換治療和聲光動力學治療屬於核心的、主體性治療；而生物免疫治療及生活型態治療屬於支持性治療，前者包括薑黃素、臭氧、樹突細胞治療和近年發展的檢查點抑制劑免疫治療、其他支持性藥物注射；後者包括抗壓、鬆弛和對話治療、運動治療和飲食控制，如此便構成完美的、台灣版的整合型治癌模式如圖 40。

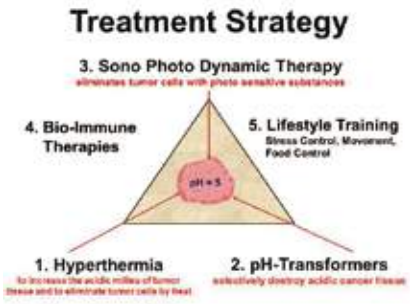


圖 39、德國生物醫學整合治癌策略：以熱療和酸鹼轉換劑治療為基礎，用聲、光動力治療夾攻，再以生物免疫治療和生活型教學兩翼助攻，當癌細胞在酸性微環境下接受多重攻擊而難以生存。

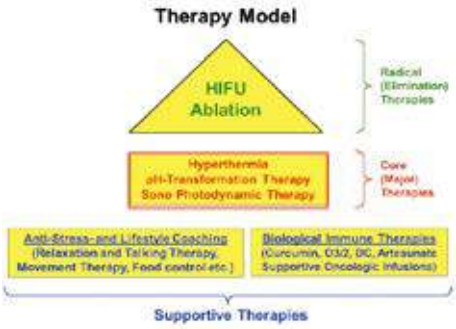


圖 40、整合治癌模式：頂層海扶局部部超聲高熱治療是針對腫瘤的猛攻，較低溫熱療和聲光動力治療是核心治療，生物免疫和生活型態治療是支持性治療，並有防癌作用。

後記

「源自德國的生物醫學整合治癌法」原是 Michael Trogisch 醫師於 2019 年 10 月 25 日韓德生物醫學學會國際研討會的內容，但因各國衛生主管單位核準使用的藥品和醫療設備不盡相同，每年也有添加，2019 年 11 月 15 日韓德生物醫學學會姜宗玉代表、鄭聖憲院長、魏炯煥醫師及 Michael Trogisch 等醫師來台進一步討論時，同意各國因國情不同，隨著當地每年能核準使用的醫療設備及藥品，整合治癌法會有所調整，因而同意和陳光耀合寫本文。



圖 1、2019 年 11 月 15 日德、韓腫瘤醫學專家參訪臺北妮傲絲翠醫學集團 / 菁英診所交流，自左至右：德國 Trogisch 醫師、台灣陳光耀博士、韓國姜宗玉主席、鄭聖憲院長。

低強中頻電場抗癌新利器

Tumor treating fields for anti-cancer therapy

趙良曉
資深醫學物理師／腫瘤熱治療物理師
前臺灣癌病熱治療秘書長／
夸克太陽有限公司執行長

顏上惠
萬芳醫學中心放射腫瘤醫師
台北醫學大學教授

顧天倫
約瑟皇家生態功能醫學診所院長
台北市生物技術服務商業同業工會副理事長

尹華君
耀良華診所醫師／中西醫自然整合療法專科醫師／千才生醫／偉喬生醫顧問／中華腫瘤發展協會監事／耀良華生技副董事長

Summary of key points:

This article is from a press release news (by Novocure Inc.) on the eve of the 2019 American Radiation Oncology Annual Meeting, which inspired the author to recall a new breakthrough in cancer treatment that was impressive on Youtube TED about seven years ago. The author profiling the cancer treatment phylosophy from the mechanism of the therapy, equipment principle, clinical evidence and physical principles. Furthermore, Predict the importance of this anti-cancer system and their development trend.

源起

Novocure 公司於 2019 年在美國放射腫瘤學年會（American Society for Radiation Oncology Annual Meeting September 09, 2019）前夕發表了一則新聞稿：

[年會中將發表 27 篇報告（4 篇口頭陳述、1 篇在聯合互動會議、22 篇海報展示）]，該公司提出一種新的抗癌方式：Tumor treating fields（電場治療腫瘤），經過近 20 年的努力已獲美國 FDA 批准可治療膠質母細胞瘤（glioblastoma）；並列入美國國家癌症綜合網絡治療指引（National Cancer Comprehensive Network guideline）- 新確診的第一類療法，美國 FDA 早已批准該抗癌方式合併化學治療可治療惡性胸膜間皮瘤（malignant pleural mesothelioma），持續性的臨床試驗有四部份：一、中樞神經系統癌（腦轉移、室管膜瘤、膠質肉瘤、髓母細胞瘤、腦膜瘤）二、胸部癌（間皮瘤、非小細胞肺癌、小細胞肺癌）三、腹部癌（卵巢癌、胰腺癌、宮頸癌、大腸癌、胃腺癌、肝癌、腎細胞腺癌、尿路移行細胞癌）四、其它癌（乳癌、惡性黑色素瘤），足見該團隊企圖往系統性治療癌病的道路上前進，頗值得我們持續關注。

二、無創、無毒的抗癌方式

筆者早在 2012 年無意中看見一則 Youtube TED（注一）影片：Bill Doyle：Treating cancer with electric fields，[1] 比爾．道爾（Bill Doyle）提出了一種稱為“電場治療腫瘤”的新方法，該方法使用電場來中斷癌細胞分裂，該療法仍處於起步階段 – 僅針對某些類型的癌症批准 – 治療具有一項重大好處是改善生活質量，影片中提到兩個印象深刻的案例：羅伯特．迪爾，邦地是 1980 莫斯科自行車賽冠軍金牌的瑞士選手，2007 年被診斷為膠質母細胞瘤後接受顱內手術、高劑量放射治療及第一線化學治療；一年後經核磁共振影像檢查確診照野內腫瘤復發並告知僅存三個月的壽命，之後單純進行電場腫瘤治療，六個月後再進行影像檢查有明顯的腫瘤（反應）縮小，十二個月後則影像已完全看不到腫瘤，至今又過了五年；影片中見證這五年來的生活品質極佳而且是世界上最幸運的人，案例二：麗迪亞是 66 歲住在瑞士

肺癌復發的女病患，五年前接受過四次不同的化學治療長達兩年；她的腫瘤持續長大，三年前加入 Novocure 臨床試驗，至今還快樂的生活著，我們似乎可進一步瞭解它的作用機轉、設備原理及物理特性並判斷與現有正規癌病治療如何搭配？

三、作用機轉

TTF（電場治療腫瘤）是使用低強度、中頻交變電場，其作用于快速分裂的神經膠質瘤和其它癌細胞，特別是在有絲分裂的中期、後期和末期[2]，當交變電場作用於癌細胞時，細胞內的帶電分子將來回移動，偶極分子將旋轉，在足夠高的頻率下，這種分子的運動性降低，因此，具有高電偶極矩的分子，如細胞分裂中間產生的微管蛋白二聚体和隔膜蛋白，被迫在細胞本身微弱均勻的電場分佈下與交變電場（TTF）的方向不一致，這破壞了中期期間微管紡錘體的形成，以及隔膜蛋白纖維定位，引起有絲分裂阻 ，這可能最終導致分裂中的癌細胞死亡，然而，許多細胞依然能夠從有絲分裂中期進入後期和末期，在這階段，分裂中的細胞呈現沙漏形狀，因為其開始分裂成兩個不同的子單元，導致局部交變電場不均勻，這種不均勻電場的干擾導致極化的癌細胞成分向兩個子細胞的卵裂溝移動（一種被稱為介電電泳的效應），最終勻分裂的癌細胞不能正確分裂，總體而言，TTF 的抗有絲分裂作用可能最終導致癌細胞死亡或形成具有不均勻染色體數目的異常分裂的凋亡癌細胞（如圖 1 及圖 2）。

四、設備原理

TTF（電場治療腫瘤）治療方式是以色列理工學院（Technion Israel Institute of Technology）生理和生物物理榮譽教授 Yoram Palti（尤昂帕提）教授的創見，Novocure 公司成立於西元 2000 年，迄今已超過 19 年的臨床前期研究及臨床試驗並通過各階段 FDA 許多重要的里程碑，跟據該公司的官方網站得知 Optune 是一种非侵入性的便携式設備（如圖 3），可為分裂的癌細胞提供交變電場，NovoTAL 系統是一個軟體程式，可根據患者的頭部大小和腫瘤位置最佳化換能器的排列，家用 Optune 裝置對 GBM 患者施加 TTF，該裝置通過放置在患者已剃光的頭皮上的換能器陣列提供交變電場，設備重約 1.2 千克（2.7 磅），輕巧的設計使患者在接受治療時能夠正常進行日常活動，Optune 系統由兩個主要部件組成：電場發生器及兩對陣列換能器，它們將這些交變電場非侵入地傳送到腫瘤部位，皮膚色的陣列換能器是為了患者可將設備隱藏在圍巾、帽子或假髮下面，

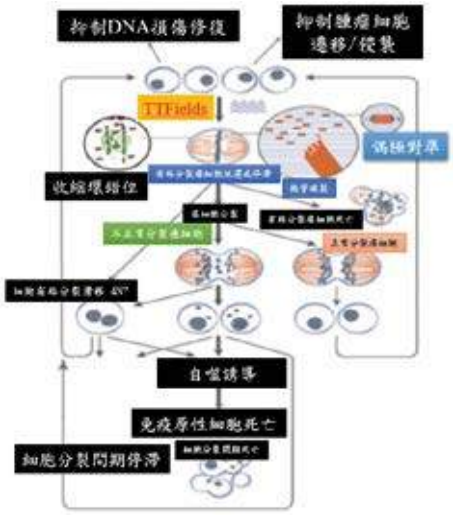


圖 1、TTF（電場治療腫瘤）對複制癌細胞的影響，TTF 在極性微管上施加定向力並干擾正常有絲分裂紡錘體的組裝，隨後觸發有絲分裂細胞死亡，TTF 還抑制 DNA 損傷修復，損害細胞遷移並上調自噬並導致免疫原性細胞死亡。

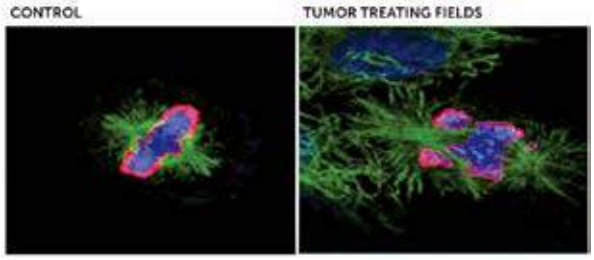


圖 2、圖左為正常細胞有絲分裂的染色對照組，圖右為使用 TTF 治療中的染色樣貌，藍色為細胞染色體、紅色為結合蛋白、綠色為微管蛋白及有絲分裂紡錘體。

本設備可以直接插電使用或使用可充電式電池來供電，准確放置陣列換能器對於最佳化 TTF 的臨床效果非常重要，Novocure 研發了 NovoTAL 軟體程式系統，根據患者頭部大小、腫瘤位置和核磁共振影像數據，充分了解患者腫瘤的特定特徵，實現陣列布局的最佳化，臨床前研究表明 TTF 的效果隨着強度的增加而增加，這強調了理解 TTF 強度如何在腫瘤區域內分布的關鍵需求。

五、臨床實證

TTF（電場治療腫瘤）主要是針對治療實體腫瘤，包括：神經膠質母細胞瘤腦癌、腦部轉移、末期非小細胞肺癌、胰腺癌、卵巢癌及間皮細胞瘤，該產品主要在美國、歐盟成員國、瑞士及日本銷售，最新的臨床實證已出爐（如圖 4），[3] 臨床三期的數據顯示：對初次診斷為神經膠質母細胞瘤腦癌病患使用 TTF 加 TMZ（temozolomide、替莫唑胺）與單獨使用 TMZ 相比，腫瘤無進展存活率和總體存活率都有很大的提升，其它進行中的臨床試驗（如圖 5）：進行中臨床三期的有：腦轉移癌（單獨放射外科治療與放射外科治療加 TTF 比對）、非小細胞肺癌（第四期癌患：單獨使用免疫節點檢查抑製劑與免疫節點檢查抑製劑加 TTF 比對）、胰臟癌、卵巢癌，臨床二期的有肝癌（資料統計至 2019 年 7 月）。針對晚期胰臟癌患者使用 TTF 合併 gemcitabine 治療與單獨使用 gemcitabine 治療，其無進展存活期和總存活期均是單獨使用化學治療對照組的兩倍以上，其中位數無進展存活期為 8.3 個月（95% CI 4.3，10.3），中位數總存活期為 14.9 個月（95% CI 6.2，NA），遠高於 3.7 個月和 6.7 個月對照組。



圖 3、（左上圖）為第二代的 Optune 設備由兩個主要組件組成：電場發生器（GBM 預設為 200 kHz），以及包含在四個皮膚色繃帶中的絕緣陣列換能器，設備處理套件包括一個插入式電源，便攜式電池，電池架，電池充電器，連接電纜和手提箱，（中上圖、左下圖及中下圖）顯示 GBM 患者能輕鬆自在的生活樣貌，（右上圖）是展示胸部癌患者的陣列換能器的配置圖，（右下圖）是展示復部癌患者的陣列換能器的配置圖。

六、物理特性

單純利用物理原理來治療癌症雖不是甚麼希奇的事！（放療是產生可控制的高能輻射場、腫瘤熱治療則利用高能電磁場），而 TTF（電場治療腫瘤）則是採用低強（1-3 V/cm）中頻（100-300 kHz）的電場，可貴的是：它的抗癌分子機轉是建立在有效破壞癌細胞快速的有絲分裂過程中，

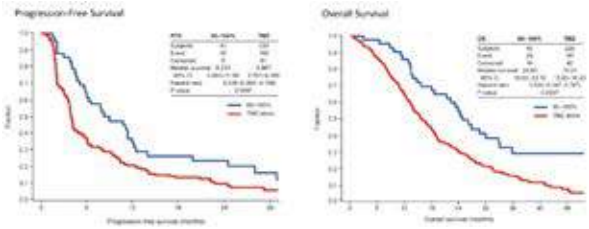


圖 4、新診斷的 GBM 患者最大受益於 TTF 和 TMZ，達標率 > 90 %，中位數總存活期為 24.9 個月（診斷後 28.7 個月）。



圖 5、已通過美國 FDA 的是：復發神經膠質母細胞瘤、新診斷的神經膠質母細胞瘤及間皮瘤，進行中臨床三期的有：腦轉移癌、非小細胞肺癌、胰臟癌、卵巢癌，臨床二期的有肝癌（資料統計至 2019 年 7 月）。

同時對正常細胞幾乎沒有影響（毒性），使用頭部模型研究 TTF 治療 GBM 患者的腦組織內的電場強度分布（如圖 6），比較有趣的物理特性是：電場的治療頻率針對不同的癌細胞有特定的有效頻率（如圖 7），TTF 療法同樣提出新的劑量單位：劑量密度 = 每月每天使用的小時數 X 功率損耗密度（hrs mW/cm^3）。

七、結論

TTF（電場治療腫瘤）治療癌症的方式及概念有別於我們所理解的範疇，病患在不知不覺中長期處於抗癌的狀態（使用攜帶式低強中頻電場干擾癌細胞的有絲分裂），比起正規系統性的癌症治療（手術、放療、化療、免疫治療、腫瘤熱治療）大大的降低了副作用，擁有更高的生活品質，基於國際醫療的倫理規範為癌患提貢更優質（延長存活率及更好生活品質）的治療方式是我們所樂見的願景，TTF 的持續治療發展及臨床試驗成果值得我們長時間的關注。

注一、TED 是美國的一家私有非盈利機構，該機構以它組織的 TED 大會著稱，這個會議的宗旨是“用思想的力量來改變世界”召集眾多科學、設計、文學、音樂等領域的傑出人物，分享他們關於技術、社會、人的思考和探索，該組織邀請世界上的思想領袖與實幹家來分享他們最熱衷從事的事業，“TED”由“科技 –Technology”、“娛樂 – Entertainment”以及“設計 -Design”三個英文單詞首字母組成，這三個廣泛的領域共同塑造著我們的未來。

注二、本文中諸多照片是直接引用 Novocure 的官方網頁的照片。

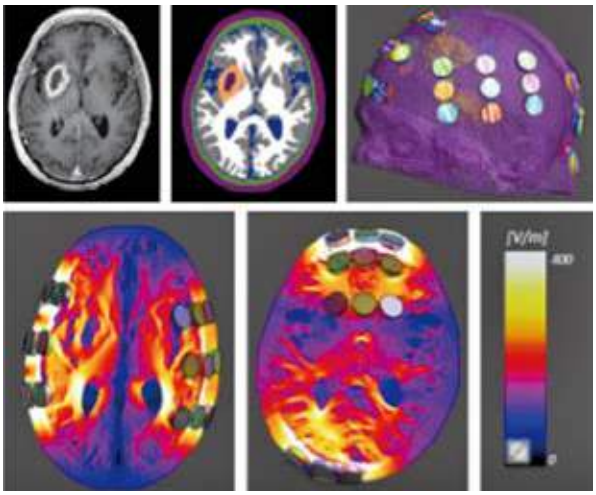


圖 6、上方二圖顯示 GBM 患者的 MRI 的軸向掃描及病灶切片，其餘彩色電場分布圖模擬並顯示換能器的安放將影響電場的有效分布並決定治療的差異。

參考文獻

1. Bill Doyle：Treating cancer with electric fields, Youtube TED, 1 Jan 2012
2. Giladi, M. et al. Mitotic spindle disruption by alternating electric fields leads to improper chromosome segregation and mitotic catastrophe in cancer cells. Sci. Rep. 5, 18046（2015）.
3. A.Toms1,·C. Y. Kim, G. Nicholas, Z. Ra, Increased compliance with tumor treating fields therapy is prognostic for improved survival in the treatment of glioblastoma：a subgroup analysis of the EF-14 phase III trial, Journal of Neuro-Oncology（2019）141：467–473

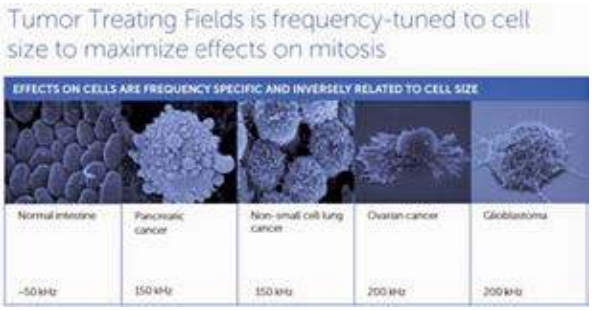


圖 7、對各種細胞有絲分裂的影響是有特定的電場頻率，並且與細胞大小成反比：胰臟癌及非小細胞肺癌為 150kHz，卵巢癌及神經膠質細胞癌則使用 200kHz。

轉載自〔中華腫瘤醫學發展期刊：2020, 2 卷 4 月〕，特此致謝。

北美中央癌症登記協會暨國際癌症登記協會 2019 年聯合年會見聞分享

陳淑真

台灣癌症登記學會常務理事 教育委員會主任委員

摘要

為了觀摩全球癌症登記資料運用現況，台灣癌症登記學會於 2019 年 6 月 9 至 13 日派員至加拿大溫哥華，參加第 40 屆北美中央癌症登記協會暨國際癌症登記協會聯合年會 (North American Association of Central Cancer Registries (NAACCR)/ International Association of Cancer Registries (IACR) Combined Conference)，該會議聚集 500 位國際癌症監測領域專家，以口頭及海報發表，展現癌症監測工作改善及研究成果。參加此會議可以了解各國癌症登記資料運用於癌症控制現況，提升對全球癌症的認識。本次出國參訪目的為瞭解國際癌症登記實務推動、進行機構實質互動並學習癌症登記摘錄品質提升流程；在中華腫瘤醫學發展協會理事長兼陶聲洋防癌基金會董事長陳光耀鼓勵下，盡我薄知撰寫見聞，分享給讀者，期有助未來癌症登記相關業務推展策略規劃參考。

前言

很榮幸獲得台灣癌症登記學會支持，本人於 2019 年 6 月前往加拿大溫哥華，參加國際癌症登記協會聯合年會，感謝加拿大哥倫比亞省癌登經理 Cathy MacKay 與美國路易斯安那州癌登中心副主任謝美瑾博士，在交流座談中，不吝指導，提供寶貴資訊與實務經驗，得以了解哥倫比亞省及美國癌登機構實務工作、人員聘用、教育培訓、資料品質監測及資料運用現況。

在美國加州及加拿大哥倫比亞省，通過健康促進法案規範醫療機構必須上傳癌症相關的診斷治療數據，授權癌症登記處進行資料收集及分析，據以提升癌症確診人數正確性、即時性與完整性。透過本次研討會分項 leveraging data source 口頭報告主題 Implementation of ePath Reporting in California，瞭解加州癌症電子申報實施緣由及現況，學習國際促進癌症研究合理使用電子健康記錄模式。

台灣、加拿大和美國的癌症登記資料收集，多數是由訓練有素的專業人員執行，稱

為癌症登記技術人員，簡稱癌登師，他們對各種癌症登記標準，例如診斷、腫瘤組織學分類、多發癌症規則和癌症分期等數據資料都非常熟練了解；為使癌症登記資料可用性維持基礎之穩固，編碼規則標準化及人員訓練尤顯重要，很多資料收集中心都會有癌症登記品質稽核的工作，藉以避免分類錯誤並提升編碼一致率。本文藉由美國加州癌症登記處展示編碼稽核成果之海報，分享國外癌症登記品質監測執行策略與改善方法。

研討會主辦單位簡介

一、北美中央癌症登記協會 (NAACCR)

為了促進癌症登記標準化、資料收集標準和教育，於 1995 年加拿大與美國中央登記機構夥伴們合作並成立「北美中央癌症登記協會」，該機構邀請相關腫瘤登記標準主要制定者，包括美國國家癌症研究所、美國疾病控制中心、美國癌症聯合委員會及加拿大癌症登記委員會召集在一起，該協會做出了登記相同標準並提高癌症登記質量之貢獻，亦促進癌症登記數據運用於各種目的，包括國際水平上的可比較性等各方面的整體使用。

二、國際癌症登記協會 (IACR)

1966 年在東京創立了非官方機構的國際癌症登記協會，其宗旨是促進全球癌症登記處彼此的訊息交流，主要目的是登記採用相同的標準、定義及編碼方法，以提高登記機構間的資料質量及可比較性。充分運用癌症登記資料於癌症預防、治療計劃、癌症病因流行病學等研究中。國際癌症登記協會與國際癌症研究署 International Agency for Research on Cancer (IARC) 有合作關係；亦與世界衛生組織建立正式關係；全球有 100 多個國家及 400 多個機構加入國際癌症登記協會，其中 75 % 為癌症登記處。

加拿大癌症登記機構交流

由美國路易斯安那州癌登中心副主任謝美瑾博士引薦，邀請哥倫比亞省癌症登記中心經理 Cathy MacKay 會談，進行美國、加拿大及台灣癌症登記機構組織運作模式交流。

一、加拿大癌症登記機構概述

加拿大多數的癌症資料收集是在中央機構癌症登記處執行，負責收集整個行政管轄



圖 1、座談會成員合影

哥倫比亞省癌症登記中心經理 Cathy MacKay (左三) 及謝美瑾博士 (左四)，台灣癌登中心江濬如博士 (左一)、台北慈濟醫院鄭金英組長 (左二)，花蓮慈濟醫院林玲珠主任 (右一)，林口長庚癌登師陳淑真 (右二)

區域的資料，而癌症登記處多位於各省政府衛生部門並有許多轄區，部分省政府通過立法強制癌症是必須申報的疾病（例如哥倫比亞省及新斯科舍省）。

二、台灣與加拿大哥倫比亞省人口土地與新發癌症個案數比較

加拿大哥倫比亞省人口數約 499 萬，每年新發癌症約 2 萬 5 千人；台灣人口數是哥倫比亞省的 4.6 倍，台灣 2016 年新診斷癌症個案數是哥倫比亞省的 4.2 倍。

三、加拿大哥倫比亞省癌症登記處經理會談摘要

表 1、台灣與哥倫比亞省人口與新發癌症個案數比較

項目	台灣	哥倫比亞省
人口單位：10 萬	230	49.9
土地：平方公里	3.6	94.4
2016 年癌症新發人數	105,832	*25,475

* 數據來源：加拿大哥倫比亞省癌症登記處 20190123 分析

1. 癌症登記人員招聘與培訓方式

哥倫比亞省癌症登記資料格式基準是根據加拿大癌症登記規範，約 99% 欄位數與北美中央癌症登記協會一樣。癌症登記工作人力有 25 人，其中 17 人負責腫瘤資料收集，其他人力工作包括資料處理分析、申報篩選資料傳送至不同單位（如疾病控制中心、北美中央癌症登記協會等）。癌登師職務屬於公職人員，沒有醫院癌登這個職稱，亦沒有證照考試制度。招聘健康資料管理畢業的學生，採用北美中央癌症登記協會線上教育教材訓練，不定期參加醫院的癌症相關會議或課程，並帶回癌症登記處辦公室分享報告。

2. 癌症病歷紀錄及資料庫共享模式

該省政府通過立法強制癌症相關診斷治療必須上傳至政府衛生單位，故各醫院治療癌症的電子病歷會上傳給哥倫比亞省癌症中心，癌登師工作在省政府單位可以看到所有癌症個案的病歷，摘錄治療資料來源包括化療藥物、放射治療、手術紀錄、住院

表 2、哥倫比亞省、美國與台灣癌症登記機構比較

項目 / 區域	哥倫比亞省	美國	台灣
癌登師職位	政府衛生部門	醫院 / 學校聘任	醫院聘任
資料分析運用	政府體系	各大學校研究員	政府 / 加值中心 / 醫院
工作地方	政府辦公室	醫院 / 在家 / 學校	醫院
退休年齡	65 歲	無	65 歲
分工	依癌症別分工	無	依癌症別平均量分工
穩定性	高	考上碩士離職	前 10 年缺人，現況穩定
學歷科系	健康管理系	二年制學分班	護理或醫務管理
證照考試	無	有	有
培訓方式	訓練 3 個月	專業培訓課程	台灣症登記學會及醫院

摘要等資料庫。可以擷取國際疾病分類碼 The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10)、手術方式、醫師等資料，不用人工摘錄。

該省治療癌症的醫院共 7 家，彼此共用癌症資料，於癌症病歷系統中醫師可以看到自己病人所有的詳細歷史病歷資料。

此外，醫師可透過癌症登記小資料庫（去除個人資料）搜尋功能，查詢癌症相關數據，例如以姓氏來搜尋癌症發生家屬史、查詢各癌分期存活率、評估適合治療方案做為治療規劃參考。

3. 癌症新發個案來源與依據

新個案來源以病理電子系統為主，該省癌症醫院 7 家佔有 60% 癌症病人，其他 40% 癌患在小醫院。哥倫比亞省癌症登記處要求實驗室和影像診斷中心，依法需向癌症登記中心報告所有新的癌症病例。

(1) 影像診斷報告：包括 X-ray, CT scan, bone scan, mammography, ultrasound, MRI or PET scan.

(2) 病理診斷報告：包括 pathology, cytology, laboratory, bone marrow and tumour marker reports.

哥倫比亞省生命統計機構會提供癌症死亡名單。

4. 癌症登記編碼品質監測項目

(1) 完整性監測

哥倫比亞省癌登有兩個主要品質監測，其一是申報完整性，應該申報的癌症個案是否完整申報，癌症登記處用趨勢人數、穩定性、死亡診斷率等等來看完整性，比較各醫院的趨勢是否遺漏上傳，亦使用 SEER 的邏輯稽核功能。系統會提供沒登記過的新名單，讓工作人員檢視資料是否為新發或復發，被刪除的個案名單再分給三個工作人員檢查並隨機檢視，該省非常重視癌症新發個案申報完整性。

(2) 摘錄品質正確性

第二項品質監測是針對申報資料稽核，他們會由不同人重新看病歷再編碼一次，比較兩個人看同一本病歷是否編碼一致，類似台灣的癌症登記資料審查稽核制度。



圖 2、哥倫比亞省癌登品質監測機制



圖 3、哥倫比亞省癌登編碼問題諮詢流程

5. 癌登師編碼疑義處理流程

哥倫比亞省癌登師編碼上有疑問時，不會問醫師，因為每個醫師講的不一樣，經理 Cathy MacKay 很強調癌登是一種專業，人員遇問題會先問資深的癌登師，再問加拿大的癌登諮詢窗口，若無法解決時，最後才提問美國癌症流行病學監控和最終結果 (SEER) 線上諮詢。

6. 台灣與哥倫比亞省十大癌症比較 (2016 年)

(1) 哥倫比亞省前十大沒有肝癌、胃癌、食道癌；在台灣肝癌及胃癌發生率呈現逐年下降，食道癌發生率仍呈現上升的趨勢。

(2) 2016 年台灣前十大沒有淋巴瘤、子宮體癌及白血病，雖然台灣前十大沒有前述三種癌症，但依據統計資料來看，均呈現逐漸上升的趨勢。

7. 哥倫比亞省癌症大資料庫簡介

因為哥倫比亞省政府政策支持癌症研究改革，投入資源完成該省癌症治療病歷系統整合，有多家醫院執行癌症治療，因為法令規範所有癌症診斷治療報告都需上傳，所以

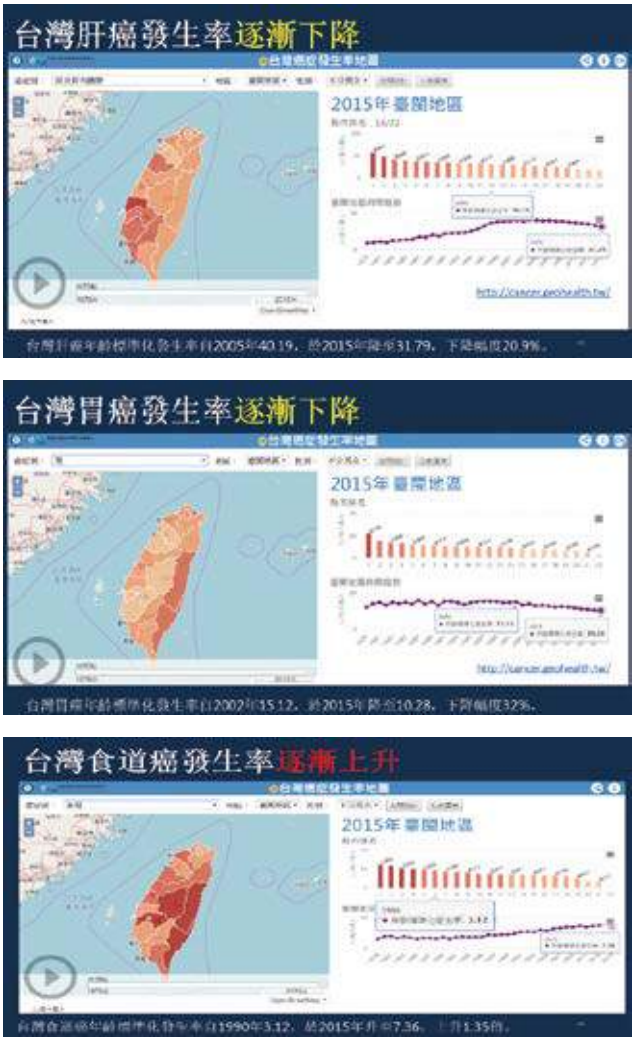


圖 4、台灣肝癌、胃癌及食道癌發生率趨勢圖

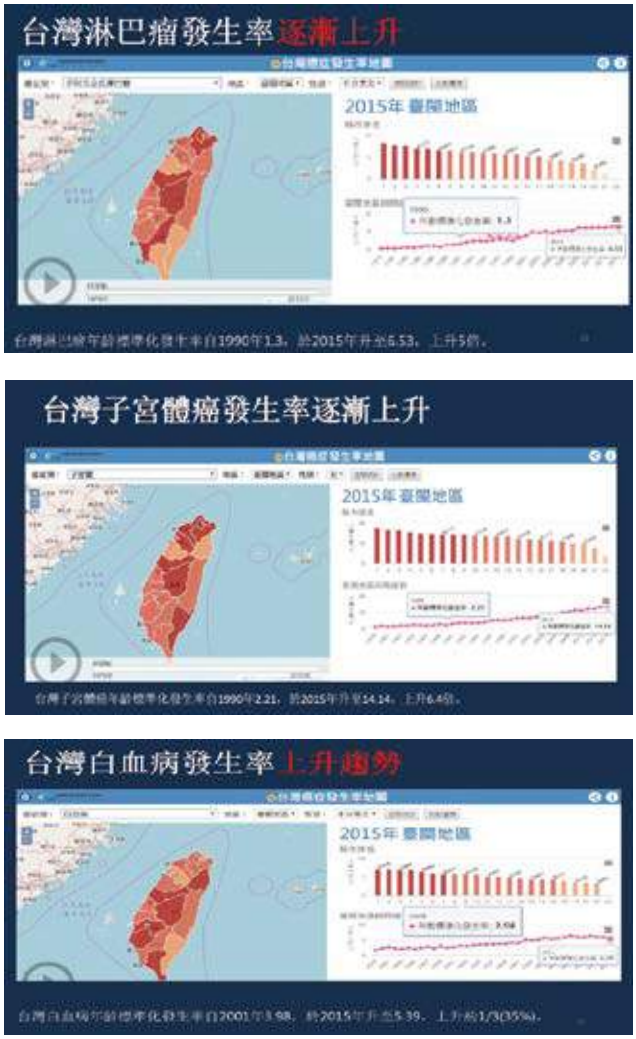


圖 5、台灣淋巴瘤、子宮體癌及白血病發生率趨勢圖

各家醫院需提供癌症病歷資訊至省衛生機構，稱為哥倫比亞省大資料庫。

癌登師依據大資料庫的新診斷名單、手術紀錄、放射治療報告及藥物治療系統登錄資料，優點是減少各家醫院重複登錄的人力耗費，缺點是少了醫院角度的診療品質監測模式。

所登錄的資料經整理後去除個人辨識內容，稱為小資料庫，提供所有癌症治療醫師、研究人員及政府政策運用。

加州建構癌症病理資料電子申報標準及推動現況

Implementation of ePath Reporting in California

於 2016 年 9 月美國加州通過立法強制癌症病理資料提報規定，病理學家必須以電子方式提供癌症診斷的病理報告，簡稱為 ePath。該州癌症登記處公告於 2019 年 1 月 1 日實施，為確認資料品質並建立最好的做法，建構 ePath 品質測量標準計畫案，透過研討會向各國專家分享執行方法。

加州醫療機構自 2019 年 1 月起必須提供癌症診斷名單資料，遇到的考驗包括幾百個病理診斷機構，可能缺乏擷取癌症個案、資料存檔及上傳報告等能力有所缺，為了確保 ePath 的穩定必要質量標準，加州起草了 ePath 數據質量計劃。

ePath 數據質量計劃是根據加州 AB2325 法規的要求，制定確保符合規範的策略，運用雲端平台即時達成時通報，並採用標準化格式上傳。針對全州集中傳輸的資料開發編輯檢查功能，建立審查核定和改進流程，擬定向傳輸單位傳達資料質量問題的方法，並制訂三個指標（完整性、準確性、即時性）以及評估的頻率。

加州透過立法制定政策推動電子病理申報，編列經費建置 ePath 數據質量計劃，首先評估可能遇到的問題，並擬定問題解決方法。運用雲端平台即時通報及監測資料數量與品質，其發展與擴張經驗能提供台灣研擬及推動提升癌症防治政策時之參考。

加州癌症登記品質監測海報分享

加州癌症登記處 California Cancer Registry (CCR)，針對結直腸癌特定因



圖 6、哥倫比亞省癌症大資料庫架構



圖 7、美國加州癌症病理電子申報執行時程

子 20 項欄位，進行小規模的病歷再閱資料審查，發現 Circumferential Resection Margin (CRM) 欄位錯誤率最高。於 2015 年抽樣 335 筆，有 47％的 CRM 編碼不正確。CCR 決定擴大其他年份的結直腸癌資料進行 CRM 重點審核，深入了解病歷內容與編碼差異，以確定錯誤原因並評估整體準確性。

在台灣 CRM 於長表癌症登記欄位名稱是 Site Specific Factor #4 (SSF 4) 病理環切緣。根據 American Joint Committee on Cancer(AJCC) 第 7 版癌症分期手冊，CRM 是指沒有腹膜包覆的腸段其腫瘤與切緣距離，經手術解剖標本測量的精確距離。CRM 是結腸直腸癌手術後復發風險和生存的重要預後因素。

加州癌症登記處取樣 1623 筆資料針對 CRM 欄位，由另一組人員重新編碼，正確率為 43%(730/1623)，比對錯誤代碼並整理出編碼問題。

一、最常見的錯誤如下

1. 將厘米轉換為毫米（小數點換算錯誤）
2. CRM 陰性與陽性被錯誤分類
   a. 病理報告描述 CRM 為陰性（無腫瘤侵犯），誤編病理環切緣為陽性。
   b. 病理報告描述 CRM 為陽性（有腫瘤侵犯），誤編病理環切緣為陰性。
3. 病理報告沒有描述 CRM，誤把其他數據登錄於此欄位。
4. 病理報告有描述 CRM，未被登錄。

二、加州癌症登記處針對 CRM 稽核發現的錯誤，執行改善方案如下：

1. 教育癌登師，於 CCR 網站公告 CRM 編碼說明，呈現常見錯誤及正確的編碼觀念，並提出新舊版本差異。
2. 工具改善，建立申報軟體邏輯條件。
3. 再閱病歷，考慮將錯誤率高的代碼進行檢查和重新編碼。
4. 修正編碼指引，於最新 2018 版摘錄手冊已減少小數點換算模式。

建議

為了降低癌症對人們的危害，擴大癌症預防篩檢及提升癌症診療品質等相關工作 是有必要的，近年來部分國家或城市紛紛立法促進癌症研究改革方案，例如美國加州及加拿大哥倫比亞省，制定健康法案強制癌症診斷治療相關電子病歷內容為法定申報資料。本次參加 NAACCR/IACR 聯合研討會，了解北美國家在擴大癌症資料收集的經驗過程，值得台灣癌症登記政策擬定單位參考。

目前台灣癌症登記資料現況，是由各醫院癌登師依據病歷紀錄進行編碼申報，因為台灣全民健保醫療體制具方便性，造成民眾



圖 8、加州癌症登記品質改善方案

可以隨時隨地到任何醫院就醫，罹患癌症的個案可能會到多家醫院進行治療，而每家醫院的癌登師僅能看到自己院內的診療紀錄，無法得知其他醫院進行的治療內容，造成登錄的資料及治療後追蹤內容不完整。

一、建構台灣癌症診療平台

針對以上問題，建議台灣可以仿效加拿大哥倫比亞大資料庫及美國加州 ePath 的概念，結合健保電子病歷（例如藥物、手術、放射治療與追蹤現況），建構互通的癌症病歷系統及資料庫共享模式，將所有癌症病歷進行整合，彙總癌症個案所有電子病歷資料至雲端平台並開放權限予治療醫師及癌登師可以看到完整病歷，以提升癌症登記資料的完整性。

二、AI 癌症即時監測 (near-real time)

在政府重視及法令制度完備下，長期編列足夠的經費，發展癌症醫療相關智慧平台，加上各醫院共同努力，更有意義的使用癌症病歷資料，擴大癌症資料庫附加項目，對於研究功能能更加顯著。推動智慧 AI 技術，預估可以增加申報數量且即時處理多方資料，彙整診斷及額外的資訊，即時的資料也可增加臨床試驗與廠商投入資源的意願，更重要的是該平台資料透過智慧程式，未來可以產生即時癌症發生個案數，進而提早癌登發生率公布時效，將更優越於全球先進國家。

三、擴展癌登師技能

本會自 2006 年成立以來，所執行癌症登記教育課程的大綱，著重於認識癌症診斷治療知識以及學習編碼相關規則，例如腫瘤分類規則、多發癌規則、分期手冊及摘錄手冊，教導醫院癌登師於實務工作正確使用規則，訓練目標是提升癌登師編碼一致性與正確性。

在各醫院癌登師及資料品質穩定下，本會應著手規劃培育癌登師更廣的技能、辦理期刊或電子報，例如資料處理製作報表的技術、專題撰寫、開發 AI 自動編碼設定、參與臨床研究的能力，或鼓勵癌登師在職進修學位。現況已有幾位癌登師取得碩、博士學位，亦有用癌登相關資料進行畢業論文撰寫。引導癌登師協助實證研究及數據應用，配合醫院暨健康署政策，發表論文或辦理相關工作坊，共同提升癌症防治成效。

結語

台灣癌症登記創始於 1970 年台北榮民總醫院，全台癌症滿 40，是亞洲最早建立且具備優良癌登品質的國家之一，登記品質受健康署「癌症診療品質認證」監督，癌症防治醫療機構應制定癌症登記資料庫及品質管理機制。各醫院為通過該認證，必須依基準制約建立資料庫標準作業流程、建立內部品管審查及外部稽核辦法，且嚴格執行相關辦法訂定審查稽核欄位、審查稽核人員資格（具有癌症登記基礎級認證合格證照）、審查稽核比率等，癌症分期由醫師審查稽核。

經此層層手續，癌症登記作業才有依循辦法，也奠定各醫院癌登申報品質之基礎。

「癌症診療品質認證」推動初期，明定醫院需指派醫師負責指導資料庫管理，這樣的架構奠定台灣癌登資料與醫療間有密切關係，其優勢是癌登師遇到病歷疑問，能有醫師以醫療角度來指導與解決問題。少數情況，每位醫師說明不盡相同，偶而會造成院際間或跨科部的編碼不一致。然而台灣癌症登記學會，扮演編碼問題收集與教育訓練的角色，透過線上平台收集問題並回覆，協助醫院端癌登師共識編碼並達成初步共識解決問題。

經幾十年的努力，台灣癌症登記品質已獲認可。台灣癌症登記資料品質與國際標準比較，若以北美中央癌症登記協會認證的標準進行評比，其認證標準分成兩類金獎及銀獎，而台灣癌登資料之完整性為 98.4%（金獎為 > 95%）、僅癌症死亡診斷率為 0.9%（金獎為 < 3%）、即時性為 14 個月（金獎為 23 個月）。台灣與全球重要癌症登記國家比較，台灣漏報癌症而死亡的診斷率為 0.9%，為全球最低的漏報率，台灣經顯微鏡驗證的百分比為 91%，僅次於美國。以上數據呈現台灣的癌症登記工作已達國際一流的資料品質（完整性和準確性）。在全國醫院及癌登中心的努力下，於 2018 年僅 14 個月即完成統計全國資料並可線上共享，2016 年年報出版時程縮短 9 年，呈現台灣癌症登記的即時性具國際水準。台灣癌症登記更已達監測與合作增強醫院的癌症照護品質功能，具有更多的診療數據（例如 TNM 分期），更詳細的治療訊息和存活率績效指標，有力掌握趨勢分析，監測健康且促進計劃成效。

癌症登記是國家健康政策重要的指標，許多先進國家不遺餘力制定政策投入資源，推動全人口的癌症記資料收集工作，從健康相關癌症防治法令制定，編列經費建構癌症登記資料庫，以完善癌症登記申報途徑與欄位定義規範為宗旨，進而辦理癌症登記人員教育訓練，一連串的工作均是達到優質癌症登記必須之任務。近年我們面臨個資法的出現，如何突破跨院資料整合，單一法源需被擴大寬解，應具有國家級的視野。未來如何使用大數據照護更多人的健康，在美國已經有病理及影像採用機器判讀，協助臨床診療的功能。如何結合人工智慧與癌症登記系統，現況面臨癌症登記的擴充，人力資源無法趕上的時刻，經由人來輸入運算式建立與調整，以建立正確 AI 的系統，善用 AI 智慧可以協助癌症登記人員擷取資料，透過雙方系統可順利協助癌登工作。

感謝

感謝台灣癌症登記學會的支持與補助，鼓勵身為癌登師的我出國觀摩，有機會學習國際癌登資料運用現況，此次最大的收穫是打開眼界，了解到癌症登記工作者是很有研究發展潛力的。發覺平時所做的編碼品質審查稽核、提供醫療團隊運用癌登資料於改善癌症存活率或是癌症診療指標檢討，均可整

理成報告主題作為分享。

非常認同本會李明陽理事長於台灣癌症登記 2019 年會員大會中表示，未來將辦理癌登品質稽核暨運用成果徵稿活動，鼓勵會員交流各醫院癌登資料使用的經驗。在台灣醫療體系是非常出色的，醫院只要觀察到標竿比他好的有何不同，有怎麼樣的進步空間，自己就會學習和進步，藉由癌登的資料分析，亦能推動台灣癌症醫療的進步。期望能開創癌登師下個階段的道路，擴展癌登職業生涯的意義。

最後，感謝同行夥伴帶領我出國並安全返家，感謝王驪姬、李英宗、梁玫玲及趙宗美協助，校稿文字並給我鼓勵，在此獻上無限的感恩。

參考資料

1. Lessons learned from the Canadian cancer registry experience
2. https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0840470417733008
3. 台灣癌症發生率地圖 http://cancer.geohealth.tw/
4. https://www.ccrcal.org/submit-data/reporting-by-pathologists/implementing-ab-2325/
5. https://crgc-cancer.org/electronic-pathology-reporting-system-and-ab-2325/
6. https://www.cdc.gov/cancer/npcr/informatics/aerro/activities/epath.htm
7. https://www.cdc.gov/cancer/npcr/informatics/aerro/activities/epath.htm

會場與癌症登記研究專家合影



圖 9、參加專業發展指導委員會座談會，探討癌登人員留任問題與美國國家癌症登記教育方法，與主席 Mignon Dryden(加州電子報告和教育總監) 合照。





圖 10、現場交流學習美國癌症統計軟體使用方法，與數學統計學家陳煥昇 (畢業於國立台灣大學的數學系) 合照，他現職是美國國家癌症研究所癌症控制和人口科學部監視研究計劃的統計研究和應用部門主管。



圖 11、劉麗華 Lihua Liu 南加州大學癌症流行病學博士，專長研究華裔美國人婦女的乳腺癌，發現發病率迅速上升。

達文西機械手臂手術與新科技的結合經驗分享

歐宴泉醫師、博士
童綜合醫院 研發副院長
中華民國泌尿腫瘤關懷協會 理事長

達文西機械手臂的由來

1950 代全球製造業革命化，美國發明家喬治·德沃爾 (George Devol) 於 1954 年（1961 年授予）獲得專利的機械臂設計，Unimate 是第一個工業機器人，

1951 就有用於處理危險放射性核材料的遠程機械手臂系統。1970-1980 微電子和計算機領域的重大進步，1980 年代後期，美國國防部為應用在戰場上治療受傷的士兵，國防高級研究計劃局 (Defense Advanced Research Projects Agency,DARPA) 資助了幾個機構，麻省理工學院 (MIT)、斯坦福國際研究院 (Standford Research Institute，簡稱 SRI)、加州大學 (University of California) 研究針對戰場分類的遠程外科遠端手術 (tele-surgery) 的機器人系統手術計劃的可能性。美國國家航空暨太空總署（National Aeronautics and Space Administration，縮寫為 NASA）也想要研發機器人幫忙執行外太空相關任務，資助噴氣推進實驗室（Jet Propulsion Laboratory 位於加利福尼亞州帕薩迪納市）研究計畫；機器人輔助顯微外科 (Robot Assisted Microsurgery ，RAMS) 工作站也開始將遙控機器人與微創手術聯繫起來。

1995 年成立的直覺手術 (Intuitive Surgical) 公司，向美國太空總署 (NASA)、等單位收購能夠進行微創手術研發的使用權，並創造了達文西手術系統，後經不斷改良與技術的轉移、併購。當時他們的成立是為了創造一個未來，外科醫生執行微創手術，在安全舒適的環境下，手術團隊和醫療設備系統的配合，能精準手術，提升醫療品質，病人術後更快恢復。世界知名的遠程機疾病器人技術，人機界面和微創手術專家齊聚一堂，共同致力於突破性手術平台，醫生及其團隊創造未來的事業時，直覺思維 (Intuitive) 正是我們所需要的。1999 年第一代達文西手術系統 (da Vinci Surgical System) 上市，是進化版的微創手術，命名為「達文西」是為了紀念十五世紀的科學家及藝術家李奧納多．達文西 (Leonardo da Vinci)，他對解剖學的研究影響，歷史上第

一個已知的機器士兵的設計者，達文西曾設計三種自動機械，分別是自走車、機器獅和機器士兵。

達文西手臂的演進

達文西手術系統包含醫生手術控制台、手術車台及影像設備。醫生坐在手術控制台透過電腦操縱桿，即可精確控制手術台車的機器手臂，機器手臂可以連接各種精密手術器械（包括切，割，剪，夾，剝離、電燒，止血，縫合），並可以像手指和手腕般靈活轉動，機器手臂可以在極小的空間運轉操作，執行非常精確的功能。此系統融合最先進的機械設備、三度空間數位影像、手術技巧及電腦科技。第一代 (1999) 達文西三隻手臂系統 Da Vinci system，接續有改良版達文西四隻手臂系統 Da Vinci；第二代 (2006) Da Vinci S 系統機器人，2006 年推出，第二代的機械手臂活動範圍變大，使



圖 1、2018 年 12 月歐宴泉教授已突破 2000 例達文西機械手臂手術，達文西機械手臂系統製造廠商也特別從美國飛抵台灣頒發獎狀，表彰這項重要的成就。

醫生不離開控制台就能進行多圖觀察，三維高清解析度；第三代 (2009) Da Vinci Si 系統機器人，2009 年推出，在第二代基礎上增加了雙控制台、模擬控制器、術中螢光顯影技術等功能，增強型三維高清解析度，卓越的人體工程學設計；第四代 (2014) Da Vinci Xi 懸吊手臂旋轉系統，直線式套管插入，靈活度、精準度、數位式的內視鏡鏡頭的全新設計，比原來的鏡頭更加輕巧靈活，並大幅增進影像品質，使影像系統擁有精緻的成像，開發了遠程觀察和指導系統，可以搭配專屬手術連動床 (Trump 7000)，病人擺位較彈性，自動化使得機械手臂可容易地各種角度依解剖位置進入體腔。第四代簡化版 (2017) Da Vinci X 系統機器人，新一代的達文西機器人是第三代 Da Vinci Si 和第四代 Da Vinci Xi 的雜交版，它添加了聲音系統、鐳射引導系統以及輕量級內窺鏡等新功能，機械臂的體積也更小，但是無懸吊手臂旋轉系統。

第五代 (2018)，推出 Da Vinci SP 系統包括三個多關節，腕關節似的器械和一個全三維高清攝像機，器械和攝像機都通過單個插管伸出，並在目標解剖結構周圍進行適當的三角測量，以避免在狹窄的手術工作空間中發生的外部器械碰撞。該系統通過單個 SP 臂實現靈活的套管放置和優異的內部和外部運動範圍到達 360 度解剖構造，da Vinci SP 系統使用與 da Vinci X 和 da Vinci Xi 系統相同的外科醫生控制台。

個人達文西手臂手術經驗及教育推廣

個人使用過第一代到第四代達文西機械手臂，從 2005 年 12 月至 2018 年 11 月已突破 2000 例，截至 2019 年 12 月已達 2300 案例，包括腎上腺、腎臟、輸尿管、攝護腺、膀胱、骨盆及後腹腔七類手術，25 種不同術式，其中曾幫 65 位醫師、牙醫師、藥師手術，開過 24 國病患，約佔總數的 2.5%，達文西機械手臂系統製造廠商也特別從美國飛抵台灣頒發獎狀，表彰這項重要的成就。

個人撰寫刊登在國際期刊文章達 315 篇，其中約有 42 篇是達文西機械手臂相關文章。值得一提的是刊登於 2011 年 8 月英國泌尿科醫學雜誌《如何降低機器手臂攝護腺根除術之併發症》這篇文章獲得 2011 台灣泌尿醫學會論文獎，2012 亞洲泌尿醫學會最佳論文，2012 英國泌尿科醫學雜誌全球獎 (2012 BJUI Global Award)。目前這篇文章已被其他期刊雜誌引用高達 108 次，榮獲四次國家品質標章國家生技醫療品質獎章包括《達文西機械手臂高品質人性化之醫療》(2008-2012)，《達文西機械手臂根除性攝護腺切除術－世界級保證》(2014-2016)，《預防性機械手臂根除性攝護腺切除術 - 攝護腺疾病全人照護的先驅》(2016-2017)，《防癌保泌一條龍，全程照護，你我同心一童綜合醫院泌尿腫瘤中心》(2019-2020)。

個人結合童綜合醫院與童傳盛文教基金會於 2019/4 月 11 日至 13 日共同承辦 EAU Robotic Urology Section (ERUS)「歐洲泌尿科醫學會泌尿機器手臂手術論壇」，這是歐洲泌尿科醫學會泌尿機器學會首度移師亞洲舉辦。童綜合醫院榮幸獲得台灣泌尿科醫學、台灣婦產科醫學會、台灣婦癌醫學會、台灣手術全期護理會、歐洲泌尿協會 (EAU) 協助，成為亞洲首位獲得主辦權的單位，邀集來自美國、德國、比利時、澳洲、中國大陸、日本、韓國、泰國、台灣等國內外數百名醫學界泰斗巨擘一同進行學術及經驗交流，希望百尺竿頭更進一步，讓機械手臂手術在手術治療的應用上再邁出新的步伐。研討會分為泌尿科、婦產科及護理照護會議三大主題，圍繞機械手臂在手術治療上的應用、癌症治療、手術的護理照護等重要議題進行討論和專題演講，全球各地機械手臂的



圖 2、歐宴泉教授和達文西機械手臂第五代 Da Vinci SP 系統合影。

權威醫師、專家、學者都應邀參加研討會，各地與會者可在會議中提出自身經驗進行分享。ERUS 的舉辦，為泌尿科、婦產科的機械手臂手術知識交流提供平台，透過專家的經驗分享，讓在場的與會者站在巨人的肩膀上學習，共同促進機械手臂手術的醫療品質。

護理方面，因應機械手臂手術的快速發展，手術團隊必需同步學習最新專業知識與技能，以確保病人安全，本次也邀請國內外護理專家分享國際規範與新知，並藉由專家的現場指導，期望能夠降低手術團隊對精密器材處理、高科技連動床使用及手術壓傷預防的學習阻礙，讓手術團隊可隨著手術技術共同精進，共同打造優良的手術品質。

為了響應這場國際盛事，於 4 月 12 日下午 1 點 30 分舉辦「達文西機械手臂學童模擬操作體驗活動」，提供學童與民眾都能同步感受台灣醫療設備的高科技。

台灣的醫療能力一直是享譽國際，尤其手術方面更是不斷進步，但民眾很難實際接觸與感受到手術室裡面的高科技設備，只能憑想像來猜測設備的運作。尤其大家近年來常聽到的達文西機械手臂系統，很難知道所謂的機械手臂如何運作來執行手術，童綜合醫院為了讓更多人能夠了解，舉辦這次



圖 3、歐宴泉教授（左三）在童綜合醫院支持下，該院主辦 ERUS in Asia Pacific 國際學術研討會，這是 EAU Robotic Urology Section (ERUS)「歐洲泌尿科醫學會泌尿機器手臂手術論壇」首次移師亞洲地區舉辦。共有來自美國、德國、比利時、澳洲、中國大陸、日本、韓國、泰國、台灣等國內外數百名醫學界泰斗巨擘一同進行學術及經驗交流，希望讓機械手臂手術有更新與更有效地的手術運用。研討會分為泌尿科、婦產科及護理照護會議三大主題，全球各地機械手臂的權威醫師、專家、學者都應邀參加研討會，約有五百位學者專家與會。希望能藉此機會向國際展示台灣精實的醫療實力，促進國內外交流，落實良好的國際互動關係。

的「達文西機械手臂學童模擬操作體驗活動」，藉此促進與學校之交流，並讓學童能了解醫療科技之進步與發展。「達文西機械手臂學童模擬操作體驗活動」經由童綜合醫院李三剛院長、童綜合醫院歐宴泉副院長、國立陽明大學醫學影像整合實驗室吳東信教授、梧棲區大德國小劉瑞祥校長、梧棲區大德國小家長會楊勝陣會長、童傳盛文教基金會張心怡主任、Intuitive（達文西機械手臂美國總公司）Paul Millman 副總裁與 Intuitive 台灣分公司楊繼盛總經理共同為體驗車剪綵下揭開活動序幕。

這次體驗活動共 40 名的小朋友都穿上特製兒童版手術服來模擬體驗在手術房操作達文西機械手臂系統的感受。除了模擬體驗外，也安排了衛教課程，由童綜合醫院泌尿科莊毓峰醫師簡單講解人體內臟構造與運作，促使學童能了解身體器官的功能，並學習好好愛護自己的健康。最後也將安排進行體驗車紙板模型的手作活動，讓學童能自己動手來摺出一台體驗車，既有趣有好玩，更能加深與拉近孩子們對醫療的認知。藉由這次承辦大型國際研討會機會，舉辦了這場學童模擬體驗活動，讓孩子們能感受醫療科技的進步，以及啟發未來對醫療產業的熱忱。

新科技及人工智能

人工智能（英語：Artificial Intelligence，縮寫為 AI）指在計算機科學的基礎上，綜合信息論、心理學、生理學、語言學、邏輯學、影像學、光學、機械學和數學等知識，製造能模擬人類智能行為的計算機系統的新興學科。

美國 Intuitive Surgical 公司開發的達文西手術機器人輔助系統是最具代表性的視覺導航系統，醫師可通過系統操作在雙目內鏡系統手術臂，通過雙眼不同的視差圖像和真實的三維立體感，更好地感知體內組織的三維分布，使手術視野更清晰、手術效率更高。目前使用虛擬現實 (Virtual Reality，VR) 技術和增強現實技術的發展可將電腦斷層 (CT) 或核磁共振影像 (MRI) 等不同成像系統採集的圖像渲染在術中的視覺影像中。手術當天將 VR 信息與患者面部標誌進行匹配，將術前重建的病變、功能區等虛擬信息疊加到實際手術視野，實現術中 VR 顯示，



圖 4、達文西機械手臂體驗車啟用 (2019/04/12)，童醫院邀學童體驗醫療科技，由童綜合醫院院長李三剛、副院長歐宴泉、Intuitive（達文西機械手臂美國總公司）副總裁 PaulMillman 與 Intuitive 台灣分公司總經理楊繼盛（最後排右二至右五）共同為體驗車剪綵下揭開活動序幕。

醫師可佩戴眼鏡獲取真實手術場景視覺信息和虛擬圖像信息。

另外有幾個名詞，擴增實境 (AR，Augmented Reality)，並不是模擬現實環境，而是將虛擬元素藉由投影或是攝影機的結合，將它投射在現實中，混合實境 (Mixed Reality，MR) 可以看是介於 VR 跟 AR 之間的一種綜合型態，MR 是產生虛擬物件但出現在現實生活中，與 AR 不同的是，MR 可將虛擬的場景與現實世界進行更多的結合、串聯並且產生互動，也就是說當現實生活改變會間接影響到虛擬空間。未來將面對三者融合的大趨勢，成為延展實境 (Extended Reality，XR)。人工智能應可以在術前輔助診斷，術前手術計畫的設定，導入模擬器教育訓練發揮功能，對於手術中幫忙精準定位腫瘤及相關解剖構造，幫忙手術更安全順利。

未來手術機器人還需實現自主學習，根據 3D（三維，三度空間）視覺對病變區點雲圖像進行重建，採用累積神經網絡對大量三維點雲圖像進行訓練，機器人通過圖像特徵匹配和多傳感器數據融合綜合技術對患者進行手術，既使是同一種病，相同的手術術式，然而因為每個疾病的嚴重度，侵犯的程度不一，每個人的體質及解剖構造不同，未來人工智能的手術機器人全程幫病人開刀，可能僅限於簡單的小手術，嚴重的疾病及複雜手術，短暫時間應無法完成。

未來的展望

以前我們在醫學院（30 年前）所學的，到目前為止，真正還可以用到的知識，應該不到 10%，其餘 90%，不是已過時，就是不正確了。所以醫學院的學習與養成，不是一個靜態的，不是只有暫時的記憶知識及練習醫學診斷治療相關的技術，而是要有思辨的能力，主動學習的精神，不斷的研發，創新，參加醫學會議，吸收新知識，時常進修，與時俱進，所謂的“活到老，學到老”，這樣才能給病人最好的醫療照護。

達文西機械手臂系統是新科技結合人工智能最好的例子，應用人工智能可以在手術前輔助診斷，術前計畫包括手術細節步驟的設定，導入模擬器可使教育訓練發揮功能。人工智能，針對手術中可幫忙精準定位腫瘤及相關解剖構造，使手術更安全順利。聖經在哥林多前書 (2:9) 記載「神為愛他的人所預備的是眼睛未曾看見，耳朵未曾聽見，人心也未曾想到的。」上帝會讓我們看到科技的進步，許多神奇的事發生，我們不得不敬畏上帝這位造物主的偉大與全知全能。

電腦刀與免疫合併治療案例報告

張立平醫師、博士
耕莘醫院 放射腫瘤科主任

摘要

本文共有二位個案，一位為 68 歲膽管癌多處轉移個案，外院確診後來本院接受局部電腦刀及放射治療加上外院全身性免疫療法，接受免疫療法 2 個月後產生嚴重的副作用即廣泛性重症肌無力症，導致無法自主呼吸需要接呼吸器使用，所幸病患在重症肌無力治癒後，仍持續接受放射治療及電腦刀局部治療，讓病患疾病得到控制且生活品質能維持。

另一位是 53 歲男性胸腺癌合併多處轉移，接受局部放射治療、電腦刀及化學治療加上免疫療法，治療部位多處且複雜，運用腫瘤劑量運算及電腦刀用電腦驅動加速器發出 X 射線，不需要麻醉即可消除體內腫瘤的滅癌療法，加上最新全身性免疫療法，疾病改善的案例分享。

前言

膽管癌 (Cholangiocarcinoma) 又稱膽道癌，由膽道上皮細胞（或呈現上皮細胞分化特徵的細胞）癌變造而成的癌症，分肝內、肝門周圍及遠端之膽管癌，一般被診斷時已是無法手術的癌症期

別，確認診斷中只有少數能接受手術，儘管接受手術，其 5 年存活率仍低於 30%，其他治療方式包含肝臟移植、化學治療、放射治療、免疫療法或膽道支架等，都有其臨床有效性 [1,2,3,4,5]。本文個案除接受放射治療及電腦刀放射外科 (CyberKnife radiosurgery) 治療，並同時接受外院免疫療法，免疫療法後 2 個月，因持續漸進的全身肌無力及呼吸喘速且無法吞嚥而入住本院加護病房，確認診斷為免疫治療引發之肌無力症。經過 40 天的加護病房救治，才脫離險境，恢復正常生活。在治療後 1 年才又出現轉移腫瘤，持續電腦刀及放射治療，疾病才得到控制且不影響生活。免疫療法引發的重症肌無力，有一個回顧性研究，納入 9869 名接受過 PD-1 抗體治療，發現有 12 位出現重症肌無力，發生率是 0.12%，即千分之 1.2，2 位死亡 6，發生率雖很低但有致死的可能。

另一位為胸腺瘤 (thymic carcinoma)，初次診斷為胸腺、心臟及縱膈惡性腫瘤者占呼吸系統及胸腔內器官個案數的 3.04%，比率雖不高但卻治療困難，組織形態分布均以胸腺瘤最多；首次療程接受手術治療者占 68.42%，其餘包含化學治療、免疫療法及

放射治療等[6]。2019 年 NCCN guidelines 建議胸腺腫瘤治療包括化學治療、放射治療、立體定位放射手術、免疫療法等[8]。放射治療對於胸腺瘤病患的存活率及復發率有研究顯示明顯改善，整體存活率為 0.66 (95% CI: 0.54 to 0.80, $p < 0.001$)，疾病無惡化存活期為 0.54 (95% CI: 0.41 to 0.71, $p < 0.001$)[9]。另有二個大型的研究，一個收 4056 病患術後接受放射治療，另一收 1042 病患，整體存活率在手術後接受放射治療都有明顯延長[9,10]。分析有接受化學治療、手術和放射治療整體疾病復發率低 (log-rank $p = 0.030$)；第四期的情況下手術 (HR, 0.32; $p = 0.004$) 及放射治療 (HR, 0.32; $p < 0.001$) 都有很好的疾病控制效果[11]，化療、手術與放射治療對病患都有益處[10,11,12]。而免疫療法相較於傳統化療也有較好的存活率、疾病控制率及整體存活率[13,14]。

一、病例報告一

案例一為 68 歲男性膽管癌多處轉移個案，有 B 肝感染及高血壓病史且規律服藥控制，因左腳無力至台中榮民總醫院檢查，核磁共振發現腰椎第五節有腫瘤壓迫脊髓且腫瘤指數 CA-199 有升高至 110(2017-8-15)，骨轉移腫瘤取樣為膽管轉移來的腫瘤，且肝內有腫瘤，診斷為肝內膽管癌合併多處骨轉移。2017 年 9 月 25 日來本院評估，外院核磁共振報告後，隨即安排正子檢查及電腦刀治療加免疫療法。

個案評估

2017 年 9 月 25 日，初入院的 CT 定位影像（如圖 1）及正子造影檢查（圖 2）可見肝內及骨骼轉移腫瘤，皆需要精密的準確影像融合對位。2017 年 9 月 27 日開始陸續的肝腫瘤放射治療及電腦刀放射手術，並加上新光醫院的免疫療法（2017 年 10 月，Opdivo -Nivolumab）。

圖 1 2017-9-25 顯示肝內胆管癌。

圖 2 2017-9-26 治療前 PET-CT。

免疫藥物 -Opdivo (Nivolumab)

本個案使用的是 Nivolumab，是一種人類單株抗體，可能的副作用包含免疫性肺炎、免疫性腸炎、免疫性肝炎、腎病、末梢神經症狀及內分泌系統疾病（腦下垂體低下、糖尿病、甲狀腺疾病等）、重症肌無

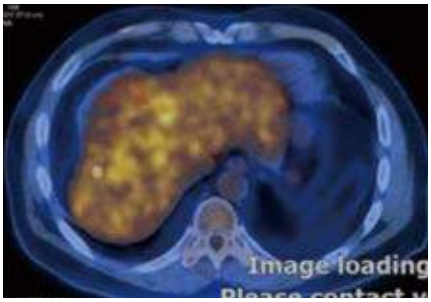
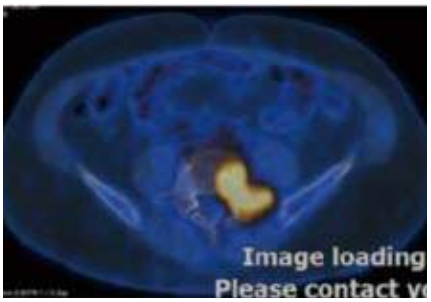


圖 1、肝內胆管癌。



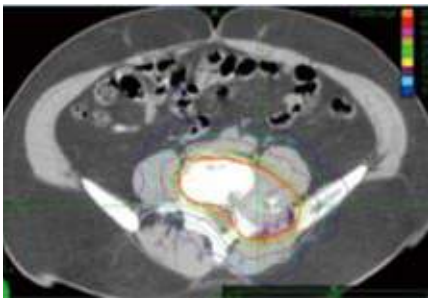


圖 2、2017-9-26 治療前 PET-CT，左圖顯示第 5 腰椎及椎旁侵犯的轉移瘤，右圖為腰椎轉移瘤的治療計劃照射區。

力[15,16,17,18]，2019 年神經腫瘤雜誌發表一篇收集 7604 個接受免疫治療的個案，其中有 583(7.67%) 個案有神經相關的副作用，包含重症肌無力[19]。

重症肌無力症 (myasthenia gravis)

肌無力症一種與 B 細胞相關的神經肌肉自體免疫疾病，接受免疫治療也會引發此副作用，不正常之乙醯膽鹼受體抗體攻擊肌肉，影響神經肌肉交接處導致肌肉無法正常運作，出現肌肉無力現象，B 細胞的消耗使得血清中的數量減少也持續性引發肌無力症發生[19,21]。

治療以免疫球蛋白療法(immunoglobulin-IVIG) 及血漿置換 (plasmapheresis-PLEX) 為主，或以免疫抑制劑及類固醇治療，併用乙醯膽鹼酯化胺抑制劑改善臨床症狀[21,22]。

免疫治療引發廣泛性重症肌無力症的治療過程

病患接受外院免疫療法後 2 個月，因持續漸進全身無力及氣喘，且無法吞嚥而入住本院加護病房，確診為免疫治療引發之肌無力症。病患 2018 年 1 月 3 日至 1 月 31 日於本院住院治療，做過血液分離療法，40 多天才恢復自主呼吸而將呼吸器移除，6 月 6 日出院，住院時間長達 5 個多月。

放射治療及電腦刀治療疾病控制良好

個案於 2017 年 11 月結束本院放射治療及電腦刀，成功消融病灶（圖 3）

2017/9/26 治療前可見肝內和第 5 腰椎腫瘤。

2017/12/20治療後肝內及腰椎腫瘤消失。

患的腫瘤，直到 2018 年 11 月才又出現左肝轉移瘤，2018 年 11 月陸續接受電腦刀及放射治療，疾病控制效果好（圖 4），且無身體不適。

圖 4 治療前後正子影像

2017/11/15治療後左肝出現新轉移瘤。

2019/2/18 追蹤左肝轉移瘤消失。

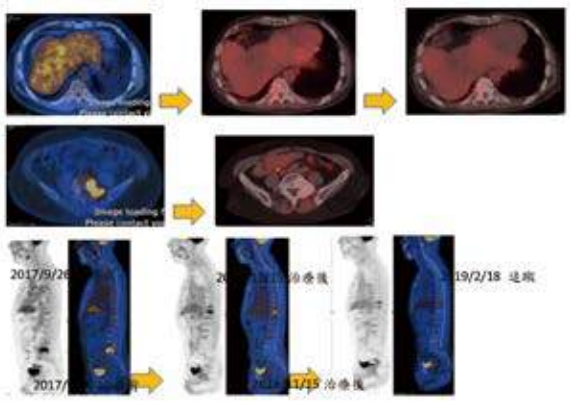


圖 3a、肝內胆管癌及腰椎 L5 轉移瘤治療後消失（PET-CT）。

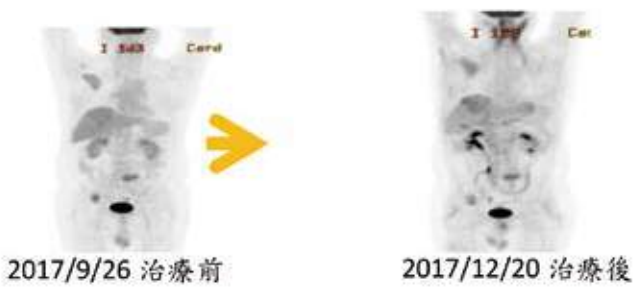


圖 3b、治療前 PET 顯示第 5 腰轉移瘤，治療後腫瘤消失。

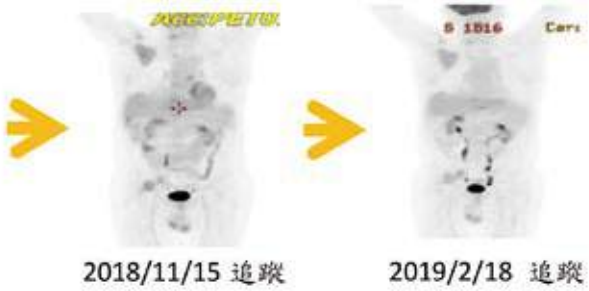


圖 4、左肝轉移瘤治療前後正子影像。

二、病例報告二

53 歲男性胸腺癌多處轉移，一所科技大學之教授老師，2016 年 1 月 6 日來院症狀為持續嚴重雙手麻無力約 2 個月，曾因精細運動受損接受復健但無效，外院核磁共振顯示胸椎第一節有椎體前腫瘤伴隨脊髓壓迫。

個案評估

為第四期的胸腺瘤，日常體能狀態 (The Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status scale, ECOG PS) 1 分，全身性正子 -CT 檢查並會診神經外科做脊椎腫瘤切片，病理報告為轉移性分化不良的鱗狀細胞癌 (metastatic squamous cell carcinoma, poorly differentiated)，初入院的胸部 X 光片可見多顆腫瘤（如圖 5），正子 -CT 胸骨及脊椎多處腫瘤（圖 6）。

免疫、化療、放射治療及電腦刀治療

病患接受多處骨骼轉移的放射治療及電腦刀（2016 年 1 月 19 日開始），加上化學治療（2016 年 1 月 26 日 EP- Q3W），胸部腫瘤放射治療及電腦刀放射手術（2016 年 2 月 23 日及 2016 年 8 月 11 日開始），加上免疫療法（2016 年 8 月 1 日，Opdivo -Nivolumab）。

治療劑量評估

安排病患接受電腦斷層定位，醫生與醫學物理師共同擬定需照射的腫瘤區域及安全劑量（圖 7），對隨呼吸而移動的腫瘤進行同步的動態照射，讓病人在自然呼吸下用高科技 4D 遙控照射的治療。

疾病控制改善

2017 年 10 月 21 日完成局部放射治療及電腦刀放射外科治療後，疾病獲得改善（圖 8 胸部 X 光片及圖 9 正子 -CT 影像），仍繼續接受免疫及化學治療。此個案在局部高劑量放射腫瘤照射加上全身性免疫和

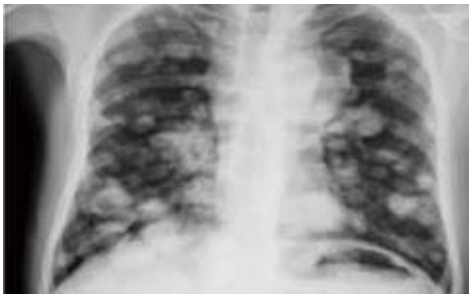


圖 5、2016-1-6 胸部 X 光片。



圖 6、2016-1-8 正子 -CT、胸骨、脊椎、肺部多發性轉移。

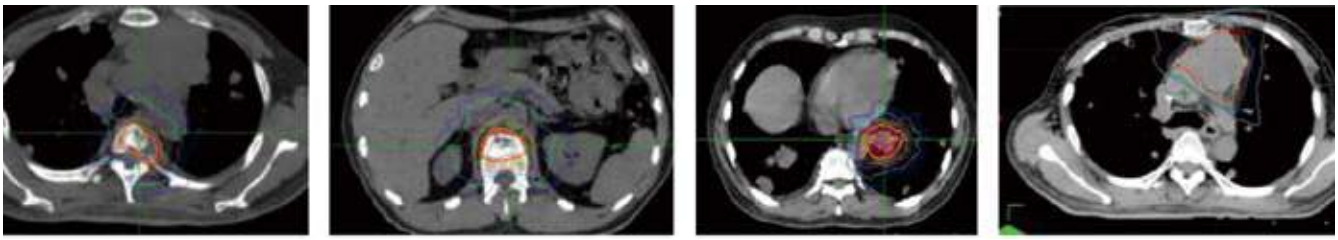


圖 7、個別大塊轉移瘤電腦刀治療計劃圖。

化學治療後，未照射腫瘤也有消退現象即 Abscopal effects。個案疾病得到穩定控制，病患存活期延長 3 年，治療期間病患仍正常生活依舊，如往常回學校任教，經過初期的治療讓疾病症狀改善，生活品質也改善並活得有尊嚴。可惜最後因肺炎無法控制，臨床上判斷與免疫治療引起之副作用相關。

討論與結論

免疫治療在臨床上有其療效，但也會有致命的副作用發生，因此臨床醫生在面對病人狀況都要能掌控，並盡速處理，降低病患因副作用而導致的嚴重性後果。相較全身性的免疫治療，放射治療及電腦刀放射外科治療的副作用小很多，且使用口服藥物就能改善病患臨床症狀即變得舒服，門診就能處理，且局部疾病控制的效果也能明顯看到。本篇個案一在接受放射治療及電腦刀治療後，從影像上可見成功控制疾病，病患也能正常生活並繼續管理他的公司，個案二在治療過程中也能持續在學校教學，這正是臨床治療團隊所希望的。第六代電腦刀 (CyberKnife M6) 設備，優勢在 X 射線照射的精準，能無創的照射少數幾次就能安全的消融腫瘤，形成所謂立體定位放射外科或低次放療的治療方式，以上兩位癌患需要精密的準確對位，電腦刀加上全身性的治療也成功消融病患的腫瘤。

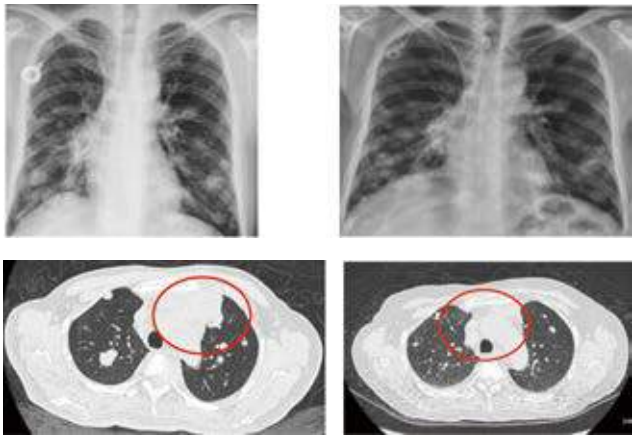


圖 8、治療前 2016-1-8 治療後 2018-9-12、胸部 X 光片 (上) 及電腦斷層造影 (下)。

參考文獻

1. Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, Kelley RK, Gores GJ. (2018). Cholangiocarcinoma -

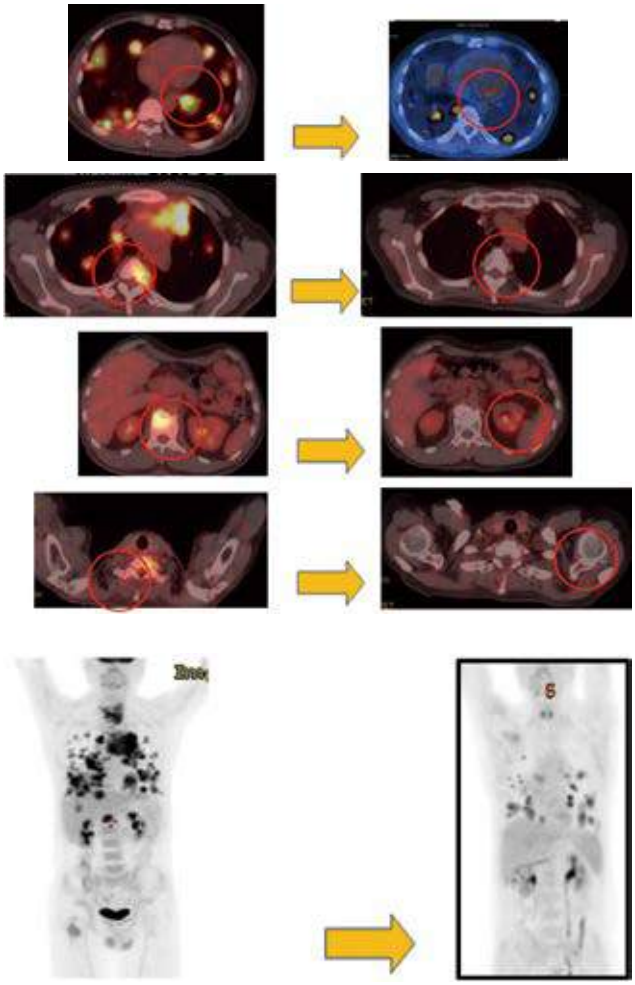


圖 9、正子 -CT 影像，治療前 (左側圖 2016-1-8) 後 (右側圖 2017-3-7) 比較。

evolving concepts and therapeutic strategies. Nature reviews. Clinical oncology, 15(2), 95-111. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.157.
2. Chun, Y.S., Javle, M. (2017). Systemic and Adjuvant Therapies for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. Journal of the Moffitt Cancer Control, 24(3):1073274817729241. doi: 10.1177/1073274817729241.
3. Razumilava, N., Gores, G.J. (2014). Cholangiocarcinoma. Lancet, 383 (9935), 2168–79. doi:10.1016/S0140-6736(13)61903-0
4. Bile Duct Cancer (Cholangiocarcinoma) Treatment –Health Professional Version. (2018). National Cancer Institute.
5. Doherty, B., Nambudiri, V.E., Palmer, W.C. (2017). Update on the Diagnosis and Treatment of Cholangiocarcinoma. Current Gastroenterology Report, 9(1), 2. doi: 10.1007/s11894-017-0542-4.
6. Suzuki, S., Ishikawa, N., Konoeda, F., Seki, N., Fukushima, S., Takahashi, K., Uhara, H., Hasegawa, Y., Inomata, S., Otani, Y., Yokota, K., Hirose, T., Tanaka, R., Suzuki, N., Matsui, M. (2017)..Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan. Neurology, 89(11), 1127-1134. doi: 10.1212/WNL.0000000000004359.
7. 衛生福利部國民健康署癌登資料 https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=10227
8. National Comprehensive Cancer Network (nccn). (2019). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thymomas and Thymic Carcinomas. Fort Washington. https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thymic.pdf
9. Masatsugu, H., Rohan, M. S., Syed, O. A., Aaron, B., Hyun-Sung L., Bryan M. B. (2017). A Meta-Analysis of Postoperative Radiotherapy for Thymic Carcinoma. The Society of Thoracic Surgeons, 103, 1668–75. http://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.12.042
10. Matthew, W. J., David, A. P., D. Ross, C., Bernard, L. J., Tyler, P. R., David, J. S., Matthew, K., Brian, D. K., Laurie, E. G., Chad, G. R. The Impact of Postoperative Radiotherapy for Thymoma and Thymic Carcinoma.(2017). Journal of Thoracic Oncology, 12(4), 734-744. http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2017.01.002
11. Usman, A., Xiaopan, Y., Frank, D., James, H., A., Luigi, F., Enrico, R., William, T., David, R. J., Yilei, Z., Marco, L., and Andreas, R. (2015). Thymic carcinoma outcomes and prognosis: Results of an international analysis. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 149(1), 95-101. http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.09.124
12. Xue, Y., Minglei, Z., Anhui, S., Shengnan, Y., Ziping, W., Meina, W., Tongtong, A., Yuyan, W., Jianjie, L., Jia, Z. , Hanxiao, C., Zhi, D. & Jun, Z. (2019). Optimal first-line treatment for advanced thymic carcinoma. Thoracic Cancer, 1-7. doi: 10.1111/1759-7714.13181
13. Brahmer, J., Reckamp, K.L., Baas, P. (2015). Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine , 373,123-35. doi:10.1056/NEJMoa1504627.
14. Rizvi, N.A., Mazières, J., Planchard, D.(2015). Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. Lancet Oncology, 16, 257-65. doi:10.1016/S1470-2045(15)70054-9.

15. Makarious, D., Horwood, K., Coward, J.I.G. (2017). Myasthenia gravis: An emerging toxicity of immune checkpoint inhibitors. European Journal of Cancer, 82, 128-136. doi: 10.1016/j.ejca.2017.05.041.
16. Michot, J.M., Bigenwald, C., Champiat, S., Collins, M., Carbonnel, F., Postel-Vinay, S., Berdelou, A., Varga, A., Bahleda, R., Hollebecque, A., Massard, C., Fuerea, A., Ribrag, V., Gazzah, A., Armand, J.P., Amellal, N., Angevin, E., Noel, N., Boutros, C., Mateus, C., Robert, C., Soria, J.C., Marabelle, A., Lambotte, O. (2016). Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. European Journal of Cancer, 54, 139-148.
17. Horvat, T.Z., Adel, N.G., Dang, T.O., Momtaz, P., Postow, M.A., Callahan, M.K., Carvajal, R.D., Dickson, M.A., D'Angelo, S.P., Woo, K.M., Panageas, K.S., Wolchok, J.D., Chapman, P.B. (2015). Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Journal of Clinical Oncology, 33, 3193-3198.
18. John, S.Y., Jeffrey, T.G., Panos, S., Richard, J.N., Kevin, C.O. (2018). B cells in the pathophysiology of myasthenia gravis. Muscle Nerve, 57(2), 172–184. doi:10.1002/mus.25973.
19. Kenichiro, S., Tatsuo, M., Tatsushi, T. (2019). Neurological and related adverse events in immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study from the Japanese Adverse Drug Event Report database. Journal of Neuro-Oncology, 145(1), 1-9.
20. Kadono, T. (2017). Immune-related adverse events by immune checkpoint inhibitors. Japanese journal of clinical immunology, 40(2), 83-89. doi: 10.2177/jsci.40.83.
21. Safa, H., Johnson, D.H., Trinh, V.A., Rodgers, T.E., Lin, H., Suarez-Almazor, M.E., Fa'ak, F., Saberian, C., Yee, C., Davies, M.A., Tummala, S., Woodman, K., Abdel-Wahab, N., Diab, A. (2019). Immune checkpoint inhibitor related myasthenia gravis: single center experience and systematic review of the literature. Journal for Immunotherapy of Cancer, 21, 7(1), 319. doi: 10.1186/s40425-019-0774-y.

全身熱療治療規範

陳光耀醫師、博士
台北榮民總醫院腫瘤醫學部顧問
天主教耕莘醫院放射手術中心特約醫師
菁英腫瘤整合治療中心主持人

一、前言

全身熱療是指為了治病的目的調控升高身體中心的溫度，全身熱療的研發，是基於所有溫血動物都具有天賦的、因微生物感染自發性發燒的現象，因身體中心體溫升高，觸動了非凡的免疫反應的開始和調控。

在一些非腫瘤和腫瘤的適症裡，全身熱療已有很多臨床研究紀錄了各種等級的有效性證據，有效的機理包括了中心體溫升高時增加了血液的灌注、新陳代謝活力增強，也帶動了內分泌及免疫系統的功效。全身熱療的溫度範圍從在家可執行的溫和熱度、到實際發燒的體溫，再到只能在加護病房才安全實施的非常高溫之全身熱療。因此各類全身熱療需要細分並有嚴格的定義。

二、目標

有鑑於全身熱療有其久遠的傳統，而現代醫學要求有相當的品質保證，現代的熱療應能滿足下列兩項要求。

1. 工作人員資格、病人照顧和監控的需求，有嚴格的定義並需要建立標準。
   - 病人和操作人員的安全保證達到高標準。
   - 臨床服務達到醫療保險給付的水準。
2. 個別病人全身熱療所需要的檢查及治療的適應症，要有醫學研究的根據。所有前瞻性研究的比較性和登記有案的例行治療之綜合研究數據，無論所用的名詞和所獲的生命參數都要有標準。

三、目的

本指南並不包括發燒治療（fever therapy）或稱積極熱療（active hyperthermia)，那是經由靜脈注射熱原劑（pyrogenic substances) 以提升體溫的方法。

此外，本指南也不包括溫和的、短時的、中心體溫是否升高沒有確認、也沒有測量的全身加溫的使用，例如桑拿（sauna）、紅外線（Infrared）及熱敷（台灣盛行的泡溫泉亦屬此類），不過這不代表否定這類加溫的醫學好處，特別像桑拿已有很廣泛的研究，專業文獻也很豐富。

表 1. 是全身熱療的摘要表，包含不同等級的強度和使用要求。雖然分界線是連續的，但“溫和”、“發燒範圍（fever-range）”和“極高”溫度的全身熱療有很清楚 1 的分界點，亦各自深具不同的特性。所謂溫和的和發燒範圍的全身熱療，是指中心體溫在發燒以下和發燒範圍，這應符合自然療法的觀點；極高溫度的全身熱療則需要現代加護病房照顧式者為代表。

在持有自由選擇治療的範籌內，當採用全身熱療時需要特別強調，使用者對適應症的判斷和治療的操作要負完全的責任。至於個別例案，按個別病情和應病人的要求，有時會和指南要求略異。

全身熱療是基於體外提供的能量調控以升高中心體溫，也稱被動熱療（passive hyperthermia）, 目前如表 1 所示按中心體溫

的高低，細分為溫和的、發燒範圍的和極高溫的全身熱療三種。

溫和溫度的全身熱療以升高中心體溫度到 38.5℃為目標。治療的時間按治療強度暫時分為兩個等級，即 30 分鐘內的短療程和超過 30 分鐘的長療程（見表 1）。

發燒範圍溫度的全身熱療將目標中心體溫自 38.5℃升高至 40.5℃，治療時間按達到目標溫度和治療強度暫時復分為兩種，短療程在 180 分鐘內，長療程超過 180 分鐘（見表 1）。

四、溫和 / 發燒範圍溫度全身熱療

熱療技術

溫和的和發燒範圍溫度的全身熱療技術包含皮膚接觸的熱療，例如熱水浴、來自紅外線輻射的熱。使用經水過濾後紅外線 A 段頻譜的給熱法特別流行，因從物理學和生理學的觀點而言，病人的耐受性最高。大部份紅外線的輻射能量在人體深部的吸收，是透過淺層吸收的熱能靠血液循環把帶有熱量血流運送到全身各處。在德國使用最廣泛的全身熱療就是根據 Heckel 所提示的技術，而 IRATHERM 全身熱療機在德國使用亦極普遍（只用經水過濾後紅外線 A 段的輻射）。

溫度的調控 / 監控

溫和溫度的全身熱療治療時間如果超過 30 分鐘，溫度的調控是必須的，這可定時用腋窩、直腸、舌下、耳洞溫度測量達到目的，測量值和測量法要納入病歷紀錄。不過能用連續測溫法並紀錄在個人電腦上最理想。

如果採用發燒範圍溫度的全身熱療法，體溫的升高對病人神經中樞系統的溫度調控

表 1、全身熱療摘要

項目	溫和全身熱療	發燒範圍全身熱治療		極高溫全身熱治療	
中心溫度（肛溫）	< 38.5℃ x	38.5℃ – 40.5℃ x		> 40.5℃ x	
治療時間	30分鐘	>30分鐘	180分鐘	>180分鐘	一般為60分鐘
患者壓力	呼吸、無熱調節壓力	呼吸、有熱調節壓力	有熱調節壓力、無需鎮定或輕微鎮定	有熱調節壓力、需輕微鎮定或強力鎮定	有熱調節壓力、需靜脈麻醉活全身麻醉
監測項目	不需護理照護	須護理照護： 執行下列任一項量測 1. 腋溫 2. 舌下溫度 3. 耳溫	醫師指導下持續護理照護： 1. 量測肛溫+ 2. 舌下溫度 / 耳溫（選項） 3. 心跳 / 血氧飽和度 4. 心電圖（選項）、定期血壓監測（選項）	醫師指導下持續護理照護： 1. 量測肛溫+ 2. 腋溫 / 心跳 / 血氧飽和度（選項） 3. 心電圖/呼吸速率（選項） 4. 定期血壓監測	醫療監督治療、加護中心監測
適應症（選項）	鬆弛、健康	復健、物理治療、骨科	風濕病學、皮膚病學、精神病學、免疫學、環境醫學	腫瘤學，慢性感染	腫瘤，慢性感染

註：設備製造商義務醫療設備需有CE標誌，為“認證機構”和官方驗證合格證明。

x 限於個體差異的影響，全身熱治療的溫度限制僅用於定向。

+ 表示如果不測量肛溫，可以測量膀胱或陰道的體溫。

功能構成壓力，這需要有醫學制度管理下的護理照顧如表 1 所示，體溫自 38.5℃上升開始連續直腸溫度的測量、心率、SpO2（飽和氧）的監控是最低限度的要求。醫學界廣泛的認可直腸溫度可代表中心體溫。假如體溫在 38.5℃以上超過 180 分鐘，定時測量血壓是需要的，亦可加上心電圖、呼吸率、及第二款連續體溫的量測。假如直腸溫度量測不可行（例如肛門手術後），可考慮胃腸道或陰道測溫紀錄代替。要注意在加溫的後期，腋溫、特別是耳溫比直腸溫度可能低 0.5-1℃。

護理人員特性

溫和溫度全身熱療超過 30 分鐘需要護理的照顧，醫學技師、醫學助理、物理治療師和護理師皆可勝任此一任務。

發燒範圍溫度的全身熱療有或沒有使用輕度鎮靜劑，如治療時間達到或超過 180 分鐘，根據表 1 在醫學監控制度下提供護理照顧是必須的。所謂護理照顧在可靠的病人監控系統下，提供病人可靠的呼叫器，只要出現警示訊號，保證病人獲得不中斷的照顧。醫學監控是指在全身熱療的醫療治療區或診所要有醫生在場。

在給予鎮靜劑執行發燒範圍溫度的全身熱療如超過 180 分鐘，治療室必須固定有一位接受過特別加護訓練的人，且指導的醫師要頻繁的觀察病人的狀況。護理人員必須受過熱療機生產公司人員、生產公司代表、使用相同熱療機的診所 / 醫院工作人員的培訓，而該診所或醫院擁有德國熱療學會頒發熱療培訓中心的證書。培訓課程必須包括最少一位、最好 2-3 位病人接受全身熱療治療時現場操作的情境，訓練過程應保留紀錄備查。在安裝全身熱療機的醫療團隊中任用一位熱療機操作師，接受治療機「調試師 (commissioned persons)」的訓練，讓他未來有能力在自己的診所 / 醫院訓練新手，所有這些活動都要納入紀錄。訓練課程包括該熱療機使用手冊中有關治療的風險和副作用的詳細資料。

不用鎮靜劑或使用輕度鎮靜下在發燒範圍溫度做全身熱療，如果治療時間不超過 180 分鐘，可由任何科別醫師主治。如果採用鎮靜劑且治療時間超過 180 分鐘，則主治醫師對使用鎮靜劑必須有足夠的資格和經驗。

技術師

操作溫和的和發燒範圍溫度的全身熱療機，不需要技術師。不過使用熱療機的醫療團隊必須受過合格人員或儀器生產商代表的訓練和教導，才能可靠的操作治療機。檢驗接受溫和及發燒範圍溫度全身熱療的病人，不需要特別的檢驗科檢查項目。熱療前、中、後需要的檢驗科檢查項目，由主治醫師判斷處理。

全身熱療適應症

由於能調控免疫系統，發燒範圍溫度的全身熱療特別適合考慮對慢性病治療中做為非特異性治療的手段，特別是免疫功能過低和 / 或組織功能受限制的慢性病。因此其治療的適應症很廣，從慢性感染、發炎、疼痛、自體免疫、過敏，以及惡性腫瘤的輔助治療等。由於這項治療長久、傳統上認為是風險及副作用低，因此全身熱治療適用於種類廣泛的疾病，只要小心、慎重排除禁忌症，衡量個別病情及其他治療選項，就能推薦全身熱療（見表 2）。在運動醫學方面，加用局部熱療會加速 肌肉訓練過度的恢復。

全身熱療禁忌症

禁忌症和提升體溫的高度有關，體溫升

高主要會對心臟血管系統帶來壓力，亦可能啟動不必要的炎症，對欠平衡的內分泌及交互作用的新陳代謝打破穩定狀態。

中心體溫超過 38℃有下列兩組絕對的的相對的禁忘症。所列的禁忘症乃根據文獻和從事熱療之治療師的經驗而來。在未來禁忌症可能增加或減少。

1. 絕對禁忌症

- 大腦血管硬化進入精神混亂狀態
- 嚴重的大腦血管灌流不足：如原發腫瘤和轉移腫瘤造成病灶周圍腦水腫，讓顱內壓力上升。
- 控制不住的甲狀腺功能過高症。
- 肺、肝、腎急性、嚴重的感染。
- 破壞性的炎症反應、阻塞性或破壞性的腫瘤引起體內器官性衰竭。
- 活動性、海綿狀肺結核、晚期的肝硬化、晚期的腎硬化。
- 皮膚急性燙傷（例如太陽曬傷）。
- 懷孕。

2. 相對禁忘症

- 心率不整和心衰竭（經心功能評估、心電圖監控）。
- 急性感染。
- 皮膚熱感降低和微細血管循環障礙（例如糖尿病引起的神經病變、化療副作用）。
- 皮膚敏感性增加（例如光敏劑治療後）。
- 發燒引起癲癇有易受性。
- 嚴重的衰弱或一般體能嚴重受損。

溫和 / 發燒範圍溫度全身熱療的操作

1. 準備工作

當病人按時前來接受全身熱療之前，通常已經過門診，和主治醫師溝通過，病人已獲知目前疾病的診斷和治療的選項，也知道適合接受全身熱療。在和醫師的談話中，病人會被告知全身熱療的副作用，例如常見的因體溫升高，對大腦溫度調控的壓力帶來不安的感覺，也被告知偶然會發生皮膚燙傷，雖然非常罕見，但是不會完全不可能發生。

熱療開始之前，工作人員必須先告訴病人熱療如何收費，最好獲得病人 / 家屬接受全身熱療的同意及簽名，以避免未來的法律糾紛。至於病人如何預備開始接受治療如穿著、姿勢、個人衛生等，按病人接受的熱劑量而

表 2、全身熱療適應症

臨床研究證據強度		
強	中	弱
纖維肌痛症候群	免疫活化	癌症治療後的維持治療
慢性背痛	癌症–加強標準療法	過敏性鼻炎
僵直性及椎炎	姑息期的癌症–緩解疼痛和疲勞綜合症	慢性前列腺炎
軸心型脊椎關節炎	支氣管哮喘	關節炎
乾癬性關節炎	骨關節炎	潰瘍性結腸炎與克隆氏症
動脈高壓	全身硬皮病	萊姆病
嚴重抑鬱症	大腸激躁症候群	創傷後康復
		解毒

註：強　代表隨機對照試驗、綜合分析、高品質方法分析、無隨機取樣的對照試驗、準實驗設計。
中　代表比較研究、相關研究、對照研究、臨床先導研究。
弱　代表個案系列，一個或多個專家意見。

定，也就是加熱溫度和治療時間，以及熱療技術等。

2. 溫度調控

所有全身熱療的溫度調控是必須的，以達到特別適應症的目標，熱療的強度以及治療紀錄的種類和格式依全身熱療的種類、溫度和加熱時間而定。

3. 鎮靜劑的使用

病人對大腦體溫調控壓力的感覺因人而異，當用發燒範圍溫度全身熱療不超過 180 分鐘（如表 1），一般不必用鎮靜劑，需要的話用輕度鎮靜劑即可，例如可用植物性或順勢醫療學派（homeopathic）的鎮靜劑。如有需要逐漸加量使用口服鎮靜藥 Lorazepam，如已建立靜脈灌注管道，可輔以靜脈注射 Midazolam。

假如用發燒範圍溫度治療超過 180 分鐘（見表 1），連續鎮靜劑的使用也許有必要，可給予 Midazolam, Fentanyl 或 Propofol，主要使用 Midazolam 和 Fentanyl 的鎮靜方案。

全身熱療加任何藥物的化療，都要富有經驗醫師的督導，對細胞毒性的化療不但要有預防措施，且遵守應有的法規。全身熱療併用化療本身就是複雜的措施。

熱、化療併用追求的機理（增加腫瘤組織的血流灌注、提升藥物的累積、加強新陳代謝和免疫功能）要明白，衡量藥物動力學的特性，以找到兩種療法配搭最佳的時間點。

4. 支持性治療

全身熱療的前、中、後水份的補充一定要充份，病人如未用鎮靜劑，可用喝水或靜脈注射電解液。如全身熱療病人使用鎮靜劑，治療時間超過 180 分鐘，根據表 1 所示，支持性治療必須有電解液靜脈注射。

5. 療後照顧 / 觀察

療後如何照顧和觀察病人，會根據熱療的溫度和治療時間的長短，也參考治療時、降溫期和療後有無任何副作用產生。在發燒範圍溫度的全身熱療及熱療時間在 180 分鐘之內，如心血管參數穩定，休息 30 分鐘應足夠恢復常態。如全身熱療超過 180 分鐘，休息和觀察時間要延長，直至心血管參數達到穩定為止。

五、極高溫度全身熱療

極高溫度全身熱療的治療規範，因涉及較複雜加護病房式的照顧需要另文研討。

PARP 抑制劑的新方向與抗藥機制的探討

陳駿逸醫師
菁英診所 腫瘤醫學門診

基於 DNA 損傷修復的標靶治療

鑒於 DNA 損傷修復機制在癌細胞中呈現過度啟動的作用，而且同時也是癌症治療過程中，DNA 修復對放療與化療敏感性也是屬於負面調控的作用；無論化療、放療，還是免疫治療的聯合，DNA 損傷藥物殺傷癌細胞的的主要抗藥機制，DNA 損傷修復機制，是這些年來標靶治療的新策略。DNA 損傷的修復是細胞賴以維持基因組穩定性和生存的重要機制，PARP 抑制劑是一種作用於聚 ADP 核糖聚合酶 (Poly ADP-ribose Polymerase) 的癌症療法。它是第一種成功利用合成致死 (Synthetic Lethality) 觀念研發成功，現在已經臨床使用的標靶藥物。它的作用原理不難理解：攜帶 BRCA1 或 BRCA2 胚胎系基因突變 (germline mutation) 的癌症患者，因此造成其體內的腫瘤攜帶著特定的 DNA 修復有部分缺陷，因此對同樣能阻礙 DNA 修復的 PARP 抑制劑尤其敏感。

合成致死 (Synthetic Lethality) 到同源重組修復 (Homologous Recombination Repair) 的觀念

合成致死簡單來講指的是，當兩種不同的基因或蛋白同時發生變化，這時候會導致細胞死亡，而這兩種基因／蛋白中如果只有一種異常，則不會導致細胞死亡。PARP1 會透過與 DNA 損傷位點相結合（大多為單鏈 DNA 斷裂），並且催化多聚 ADP 核糖鏈在蛋白底物上的合成。通過這個催化作用，PARP1 能夠召募其它 DNA 修復蛋白到損傷位點，共同進行 DNA 損傷的修復。PARP-1 的作用占到細胞內總體 PARP 活性的至少 80% 以上，與 PARP-2 共同組成了 DNA 損傷所需要的 PARPs 。

PARP1/2 對於 DNA 單鏈斷裂 (single strand break,SSB) 是必需要的。缺乏 PARP1/2 活性將導致 SSB 積累，如果進入 DNA 複製叉 (replication folk)，SSB 就轉變成 DNA 雙鏈斷裂 (double strand break, DSB)。而修復 DSB，則必須啟動同源重組修復 (Homologous Recombination Repair, HRR) 機制和 ATM/Chk1 訊號途徑來完成。

若這兩套機制的重要元件（如 BRCA1/2、ATM 和 Chk1）發生功能性的突變，則無法進行 HR 修復，這樣對 DSB 就是致命性的一擊。

因此，在 BRCA1- 和 BRCA2 胚胎系基因突變的腫瘤使用 PARP 抑制劑，則因為無法修復內在性的 DNA 損傷，從而產生合成致死效應，殺傷癌細胞。

而 PARP 抑制劑則是透過與 PARP1 或 PARP2 催化位點的結合，導致 PARP 蛋白無法從 DNA 損傷位點上脫落，也稱之為 PARP trapping。因而造成 PRAP 束縛在 DNA 上，如此會造成在 DNA 複製時會導致 DNA 複製叉 (replication folk) 停滯，進而導致 DNA 複製無法順利進行。這時候，細胞通常會激發 HRR 的修復方法，來補救地修復這個錯誤。

精準醫療時代下的 PARP 抑制劑

正因為如此，雖然 PARP 抑制劑過去擅長在與 BRCA1 或 BRCA2 胚胎系基因突變的癌症，其實它對其它有同源重組修復 (HRR) 機制有缺陷的腫瘤也可能產生療效。許多癌細胞雖然沒有 BRCA1/2 胚胎系基因突變，但是由於其它原因導致其本身有 HRR 缺陷，這些腫瘤細胞也可能對 PARP 抑制劑敏感。這也大大擴展 PARP 抑制劑的應用範圍。已有研究證明部分的高惡性度漿液性卵巢癌 (High-grade Serous Ovarian Cancer)、晚期攝護腺癌癌和胰臟癌患者會受益於 PARP 抑制劑療法。也正由於精準醫療時代來臨，目前已經開發出檢測腫瘤細胞 HRR 功能的診斷方式，例如 Myriad 的 myChoice HRD，以及積極尋找與 HRR 缺陷相關的生物標誌 (biomarker)。

由於這些特性，PARP 抑制劑的療效有望延伸到其它攜帶著相關 DNA 修復缺陷的腫瘤。目前 PARP 抑制劑已經使用於卵巢癌、乳癌、攝護腺癌以及胰臟癌。

以 PARP 抑制劑 -Olaparib 治療轉移性去勢療法抗性攝護腺癌為例

2019 年 08 月 03 日公佈了 PROfound 研究的研究結果，PROfound 是探討

Olaparib 與 Enzalutamide 或 abiraterone acetate 在患有轉移性去勢療法抗性攝護腺癌 (castrate-resistant prostate cancers ，CRPC) 的研究。該研究收錄的患者之前未接受新的荷爾蒙治療，並且具有同源重組修復 (HRR) 基因缺陷。受試者將根據 HRR 缺陷基因型態分為兩組。共有 340 名受試者按照 2：1 比例隨機分配。A 組包括具有 BRCA1/2 或 ATM 基因突變的男性（約 240 名男性），而 B 組則是包括在其他 12 個 HRR 中的一個中具有突變的男性。基因（約 100 名男性）。

在具有 HRR 缺陷的轉移性 CRPC 患者中，使用 Olaparib 與 enzalutamide 或 abiraterone acetate 相比，在放射學無進展生存期 (rPFS) 方面，Olaparib 的治療顯示出統計學上顯著的改善。在患有 BRCA1/2 或 ATM 基因突變的轉移性 CRPC 患者中，

使用 Olaparib 帶給病患的 rPFS 上面，達到臨床上有意義的益處。符合 PROfound 研究臨床試驗的主要研究終點。

對於轉移性 CRPC 患者，該疾病仍然是有致命的可能性，特別是那些未能接受新的抗癌荷爾蒙治療的患者。該試驗是目前 PARP 抑制劑在轉移性 CRPC 中唯一有正面結果的第三期試驗。PROfound 試驗也證明瞭對於該轉移性 CRPC 患者中，而且針對同源重組修復 (HRR) 基因途徑進行基因組檢測有高度潛在價值。

Olaparib 已獲得美國 FDA 的突破性治療指定，用於治療 BRCA1/2 或 ATM 突變的轉移性 CRPC 患者，這些患者先前都已經接受過含歐洲紫杉醇的化療，並且至少也已經接受過新的抗癌荷爾蒙治療藥物 Enzalutamide 或 abiraterone acetate。

PARP 抑制劑抗藥機制的探討

PARP 抑制劑抗藥機制的主要原因是 BRCA 1/2 的回復性突變 (reverse mutation) 所引起的。2017 年 Journal of Clinical Oncology 發表的一篇研究，發現在 BRCA 1/2 的回復突變的癌瘤細胞中，繼發性的體細胞 BRCA 2 的回復性突變突變可以恢復 BRCA 蛋白表達和重建 HRR 機制，而引起對 PARP 抑制劑的抗藥性。

另外，在 BRCA 突變的癌細胞，BRCA 基因啟動子甲基化的恢復和 HSP-90 穩定了 BRCA-1 的 C 末端結構域等，也有可能恢復細胞的 HRR 功能而引起抗藥性。

近十年前，研究發現一種名為 53BP1 的蛋白如果缺失，53BP1 能阻止複製蛋白 A(replication protein A，RPA) 的磷酸化，在 DNA 損傷修復途徑中，RPA 具有與 DNA 單鏈結合並且修復單鏈 DNA 損傷。53BP1 的蛋白如果缺失，RPA 就不能結合在 DNA 上而修復損傷的 DNA，如此會使得 BRCA1 基因突變細胞克服內在缺陷，因而能正確修復 DNA 雙鏈斷裂，這種抗藥機制可以在 PARP 抑制劑治療期間或治療後出現，有些腫瘤細胞會通過突變導致 53BP1 的蛋白表達缺失，逃避 PARP 抑制劑的治療效應。

另外，ATP 結合轉運蛋白的高表達，例如 P - 糖蛋白 (P-glycoproyein, P-gp) 能夠將細胞內的藥物排出細胞外，從而降低細胞內的藥物濃度，進而降低藥物的療效，也是 PARP 抑制劑抗藥機制之一。

PARP 抑制劑合併其他抗癌療法的前景

雖然開發 PARP 抑制劑的最初目的，是讓癌細胞對化療所導致的 DNA 損傷更為敏感，但是 PARP 抑制劑合併化療的在臨床表現上還有爭議。主要的原因是化療對正常細胞的副作用往往限制了其使用的藥物劑量，而合併 PARP 抑制劑之後可能會增強對正常細胞的副作用。目前臨床研究方向，有化療與持續性相對低劑量的 PARP 或於療程中短暫使用正常劑量 PARP 抑制劑所構成的組合性療法。

臨床前研究發現，PI3K 訊號傳遞路徑

或 CDK4/6 抑制劑等標靶藥物，可能導致或加強癌細胞的 HRR 缺陷，或是因此擾亂癌細胞的細胞週期運轉，使癌細胞對 PARP 抑制劑反應更為敏感。

而 PARP 抑制劑與 CTLA4 和 PD1/PDL-1 的免疫檢查點抑制劑的組成聯合療法，更是蘭人矚目，目前也在接受臨床試驗的檢測。理由是如下 : 一般而言，具備 HRR 缺陷的腫瘤大多攜帶更多基因突變，因而可能會產生更多的新抗原，這會誘發更強的抗癌免疫反應。

而 PARP 抑制劑與抗血管新生藥物的合併療法，這種組合療法的潛在優勢是由於兩種藥物作用方式截然不同，導致癌細胞對此合併療法較難產生抗性。，最近第 3 期臨床試驗 PAOLA-1 公佈的研究結果，olaparib 合併 bevacizumab 對於治療晚期卵巢癌、無論患者 BRCA 突變狀態，都比單用 bevacizumab 更適合作為鉑類化療療效不俗後的維持治療。

抗癌微量元素—硒

劉博仁 醫師 / 營養科學 博士
台灣基因營養功能醫學學會理事長
科博特診所院長 / 菁英診所營運長

人體必須微營養素—硒元素

藥理營養治療在必須的醣類、脂質、蛋白質等巨量分子營養素，已有相當好的發展；近年較多的研究議題進展到「微量營養素」，是指維生素（例如：C 與 E）與微量元素（例如：硒與鋅），這些微營養素在人體代謝、免疫功能、抗氧化防禦扮演重要角色。

硒 (Selenium, Se) 是唯一與基因密碼有關的微量元素，是構成第 21 個胺基酸 - 硒半胱氨酸 (selenocysteine, Sec) 的關鍵元素，在與抗氧化、抗發炎、免疫調節有關蛋白質的活性中心，硒扮演必要的輔因數 / 輔酶角色，也與 DNA 及蛋白質合成密切相關。

正常人的血清硒濃度大約在 110-180 mcg/L，目前檢測的標準方式以 ICP-MS 為 主 (Inductively coupled plasma mass spectrometry 電感耦合電漿體質譜法)，臨床檢測尚不普及，也有文獻指出血清中硒元素佔人體總量低於 10%，並無法代表特定器官或是組織的濃度變化，或可做為治療過程中血液濃度變化的一個參考、並無法單獨成為治療的決策依據。

目前為止人體有發現超過 25 種重要功能蛋白質 / 酵素含有硒元素，這些蛋白質 / 酵素 (Selenoproteins）廣泛存在於紅血球、肝臟、腎臟、肺部、生殖系統、腸胃道、心臟、腦部與肌肉中。有些蛋白質功能未明，但其中最重要的穀胱甘肽過氧化物酶家族（GPx，Glutathione peroxidase），在人體的功能與抗氧化及抗發炎相關。

硒存在於土壤和食物中，硒的食物來源以海鮮、內臟、肉類為主：國外曾有特定地區被報導，因嚴重缺乏硒而引起感染、心臟病變、肌肉病變、關節發炎、癌症發生率升高等問題。台灣過去並沒有大規模的飲食調查顯示是硒缺乏的地區，然而疾病 - 特別是癌症，創傷，重症病人，因體內自由基增多，加上手術、化放療高密度治療過程中的壓力，長期接受不含硒元素的靜脈營養，以及飲食不足、吸收有限等困境，病人容易有硒缺乏的情形。

硒元素氧化還原平衡作用機制

硒 (Se) 是人體必需的獨特微量元素且在健康和疾病中扮演關鍵角色。人體以發現超過 25 種硒蛋白，這些硒蛋白的酵素活性

中心由第 21 個胺基酸 - selenocysteine 組成，這些酶構成了氧化防禦體系的基礎，透過直接或間接作用發揮抗氧化功能，也就是硒化合物能在細胞內維持氧化還原水準以保護健康細胞，免受過氧化物 (reactive oxygen species, ROS) 引發的氧化損傷，因為這些過氧化物會攻擊細胞的細胞膜、蛋白質、粒線體、DNA。硒化合物參與體內抗氧化、調節免疫力等重要生理功能 (Arner 2010)，此外，硒蛋白也負責再活化其他低分子量抗氧化劑，如 Q10、維生素 C 和 E 等，因此在營養缺乏的狀況下或是氧化還原平衡 (Redox balance) 偏向失衡時，硒元素的補充就顯得格外重要 (Hatfield 2009)。

然而，在高劑量下，硒通常變成具有生長抑制特性、細胞毒性的促氧化劑 (pro-oxidant)，不同型態的硒化合物，例如以有機硒或無機硒，在不同的體內濃度下所呈現的氧化還原反應皆不相同，目前硒和癌症的研究大部分集中在減輕化療副作用的影響，本文將整理硒的抗癌機制與近年硒化合物用於癌症的相關研究。

硒元素多重抗癌機制

有研究顯示，硒能限制癌細胞能量代謝，抑制癌細胞核的轉錄和蛋白質合成，同時能刺激腫瘤壞死因子 (TNF) 的產生，並增加自然殺手細胞 (NK cells) 的活力。此外，硒還可以增加免疫細胞的活性，促進免疫功能，從而提高對腫瘤的辨識與殺傷力作用，透過這些作用，硒就可能與放化療以及一些抗癌藥物協同增效，輔助治療癌症，硒的抗癌作用機制與途徑 (Rayman 2005) 包括：

- 硒蛋白酵素 (seleno-enzymes) 可減少細胞 DNA 損傷、氧化壓力和發炎。
- 增強免疫反應，包括毒殺性淋巴細胞和自然殺手細胞活性。
- 促進腫瘤抑制蛋白 p53 的生成。
- 抑制 protein kinase C，protein kinase C 是可受氧化物誘導進而促進腫瘤形成的訊息接受器。
- 改變 DNA 甲基化，使抑癌基因易被表現出來。
- 改變細胞週期，使細胞生長受抑制。
- 經由活化癌細胞 caspase 途徑，誘導癌細胞凋亡。
- 抑制癌細胞血管增生。

硒元素與癌症治療相關臨床研究

一、癌症患者體內硒含量普遍偏低

德國腫瘤學微量元素和電解質工作小組 (The German Working Group Trace Elements and Electrolytes in Oncology, AKTE) 進行的數項研究發現，患有不同腫瘤（頭頸癌、肺癌、直腸癌、子宮內膜癌、前列腺癌）的患者們大多數全血硒含量都低於 110-130 mcg/L 的參考水準，而且良性前列腺增生組織中的硒含量低於前列腺癌組織 (Muecke 2018)。

二、硒減輕放化療副作用的研究

臨床研究顯示，體內硒濃度過低會增加放射線治療帶來的損傷，而充足的硒補充也許能對細胞具有保護作用，並降低放射線暴露帶來的副作用風險，包括腹瀉、味覺異常、吞嚥困難；令人振奮的是，硒元素的補充並不會幹擾放射線治療的療程，也鮮少有不良反應案例報告。

在一些臨床試驗中也顯示，硒化合物可以保護正常組織，減少化學治療造成的毒性。從 1987 年至 2012 年間，硒對放療作用的的醫學研究至少進行了 16 項臨床試驗。整體來說，輔助性補充硒元素 (adjuvant) 並沒有降低放療的有效性，而且改善了患者的一般情況與生活品質。比起相對缺硒的患者，體內硒含量越高的患者對放射治療的耐受度越佳 (Muecke 2018)。

在高劑量化療和同種異體造血幹細胞移植的病人中，進行一項針對 77 位患者口服酵母硒的雙盲隨機安慰劑對照研究，結果指出用藥組嚴重口腔粘膜炎的發生率和持續的時間減少 (Jahangard-Rafsanjani 2013)。一項雙盲試驗包括 62 名接受順鉑類藥物治療的卵巢癌化療婦女，將患者進行隨機分配，於化療開始同時每天口服酵母硒 200mcg 並持續 3 個月 (Sieja 2004)，那些隨機分配到硒的患者，在治療的 3 個月中毒性明顯降低，包括胃腸道黏膜受損、落髮、虛弱和嗜中性白血球低下狀況的改善。Asfour 進行一項非霍奇金淋巴瘤患者的研究，研究結果顯示高劑量硒用藥組的不良預後顯著減少，包括感染和心臟左心室射出率的下降，用藥後嗜中性白血球的凋亡亦減少 (Asfour 2009)。

Muecke 等人的研究指出，補充特定形式的硒元素 - 亞硒酸鈉 (sodium selenite) 後血液硒濃度顯著增加 (primary endpoint)，但對 secondary endpoint 的分析顯示，發生二級以上腹瀉的機率顯著降低（從 46.6% 降至 21.0%，$p = 0.039$），沒有發生任何跟硒用藥相關的副作用 (Muecke 2010)。

近年有一些利用另一種硒元素形式 - L-selenomethionine 減輕鉑類化學治療 - 放療毒性副作用的研究，主要針對頭頸癌與非小細胞肺癌，在一項頭頸癌鱗狀細胞癌 (Head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) 方面的安慰劑對照第二期臨床試驗，18 位病人在開始放療前隨機分派至每天口服二次 3,600 mcg/m^2 L-selenomethionine 或安慰劑，隔日改為每天口服一次，雖然用藥的病人發生 grade 3 毒性副作用與對照組無顯著差異，然而用藥組毒性副作用較輕微，只發生輕微 grade 0-1 粘膜炎 (mucositis) 的比例顯著高於對照組 (50% vs 25%)(Mix 2015a)。

在另一項 single-arm 非小細胞肺癌 (NSCLC) 的臨床研究，收治 16 個病人，於放療前 7 天每天口服二次 4,800 mcg/m^2 L-selenomethionine，接著於化療期間每天口服一次，結果顯示沒有觀察到硒相關的毒性，分析顯示 16 例患者中有 3 例是第 3 級或更嚴重的食道炎 (esophagitis, 19%)，

0 例為肺炎 (pneumonitis)，2 例為白血球減少症 (leukopenia, 12.5%)，1 例為貧血 (anemia, 6%)，與原先試驗前 protocol 預期的 35% 副作用發生率相比，後兩項副作用發生率顯著較低（白血球減少症 P = 0.045，貧血症 p <0.01）(Mix 2015b)。

在一項納入 41 名患者的臨床試驗中，實驗組在化療前 4 天、到化療後 4 天以另一種硒元素形式 - Seleno-Kappacarrageenana，相當於每天給與 4,000 mcg 硒元素，結果顯示化療開始 14 天後，實驗組的周邊白血球計數顯著高於對照組，而白血球生長激素 (G-CSF) 消耗量顯著低於對照組。透過測定化療前與化療後 2、24、48、72 小時的尿液中的酶含量 (NAG、GGT、AAP、LAP、ALP) 來測定順鉑的腎毒性發現，實驗組相關數值均顯著低於對照組，顯示硒可以降低順鉑帶來的腎毒性和骨髓抑制 (Hu 1997)。

Muecke 等人針對 81 位婦科癌症病人進行試驗，將之隨機分派至實驗組口 sodium selenite（放療時每天口服 500 微克硒、放療結束時每天口服 300 微克硒）與單純接受手術後放療之對照組 (Muecke 2007)。結果顯示，相較於對照組，補充硒的實驗組副作用的發生頻率和嚴重程度都更低，其中以常見毒性標準 (common toxicity criteria, CTC2) 評估，腹瀉的發生率顯著降低了；腹瀉是與子宮頸癌等骨盆腔放射線治療明顯相關且常見的副作用，因此預期硒元素的補充可以提升婦癌病人的生活品質。在平均 67 個月的追蹤訪視過程中，無復發存活期 (disease-free survival, DFS) 無顯著差異 (long-rank p = 0.65)，然而硒治療組的整體存活率 (Overall survival) 觀察到有改善的趨勢 (log-rank p = 0.09)(Muecke 2014)。

另一項在 39 名頭頸癌患者中的隨機研究觀察到，在最後一周的放射線治療下，額外補充硒組的病人，吞咽困難症狀顯著減少，尤其是那些血漿和全血硒濃度高的患者 (p=0.04)。同樣的，與額外補充硒組的病人相比，常見副作用之一的味覺喪失在對照組中也發生的更頻繁，雖然差異不顯著 (p=0.172)(Muecke 2018)。

Asfour 等人針對 50 位非何傑金氏淋巴瘤接受 cyclophosphamide，vincristine，doxorubicin and prednisone chemotherapy 化療病人，進行口服高劑量 sodium selenite 200 μg/kg/day 的臨床研究，對照組為沒有口服高劑量 sodium selenite 的化療病人 (Asfour 2007)。口服硒用藥組比對照組有顯著較高的腫瘤反應率（60%vs. 40%），用藥組病人中也觀察到 B 細胞淋巴瘤 2(BCL2) 癌症 oncogene 基因含量較低。

三、硒化物對耐藥癌細胞的抑制作用更強

比起對抗癌藥物敏感的癌細胞，硒化物似乎對有抗癌藥耐受性的癌細胞的抑制作用更強，這可能是透過阻礙癌細胞的多種抵抗機制來完成。一項研究顯示，相較於藥物敏感的癌細胞，化療藥物耐受的癌細胞被發現

對亞硒酸鈉（分別用 0.1-100 μM 處理 48 小時至 4 天）更敏感。另一項一期臨床試驗也發現亞硒酸鈉尤其對細胞抑制藥物有抗藥性的肺癌患者有益 (Tan 2018)。亦研究發現，硒化物能減輕順鉑、5-FU、紫杉醇等常用抗癌藥物的毒性和耐受劑量，並強化其療效 (Tan 2018)。

癌症治療新利器

過去台灣沒有單獨的注射型硒藥品可以使用，直到最近才有新藥被核准，臨床醫師可以多一個武器，用於治療硒缺乏症，或用於預防正在接受靜脈營養病人之硒缺乏症。

注射型的藥品硒元素與平常食用含硒的食物、或是口服含硒的保健品不一樣，口服的硒主要會被用來合成毛髮等結構性的蛋白質，非專一性的純存起來，一旦體內對硒有需求，需經過代謝分解後才能被利用；而注射型的硒可以較快速提升血中硒含量，且其形成的硒化物在研究中屢屢被提出，有加速重金屬等毒物排除、調節免疫反應、抑制過度活化的發炎細胞、抗菌抗病毒等效果，並透過紅血球帶到肝臟，參與多種與健康相關的酵素 / 蛋白質作用，特別是強化麩胱甘肽過氧化酵素 (GPx) 活性，清除體內過氧化物質與有毒物質，這對於因疾病或是治療而有氧化壓力堆積的癌症病人深具意義。

癌症是健康的轉折點，一旦無常臨頭，病友才驚覺對於力抗它、安度它的方法實在懂得太少。癌症治療日新月異，醫學武器愈來愈多、多管齊下，是現在治療癌症的寫照。好好和醫師討論，選擇最適合自己的治療方式，治癌永遠有希望。

參考資料

1. 劉博仁 • 營養醫學抗癌奇蹟 • 新自然主義出版 (2012.10.24）
2. Pei-Chung Chen, Chih-Hung Guo, CJ. Tseng, KC. Wang, Po-Jen Liu（2013） Blood trace mineral concentrations and oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea. The Journal of Nutrition, Health & Aging, 17(8）, 639-644.
3. Chih-Hung Guo, Po-Jen Liu, Kuan-Pin Lin, Pei-Chung Chen（2012） Nutritional Supplement Therapy Improves Oxidative Stress, Immune Response, Pulmonary Function, and Quality of Life in Allergic Asthma Patients. Altern Med Revr. 2012 Mar;17(1）:42-56.（SCI）
4. Arnér ES. Selenoproteins-What unique properties can arise with selenocysteine in place of cysteine? Exp Cell Res. 2010 May 1;316(8）:1296-303.
5. Asfour IA, Fayek M, Raouf S, Soliman M, Hegab HM, El Desoky H, Saleh R, Moussa MA：The impact of high-dose sodium selenite therapy on BCL2 expression in adult non-Hodgkin's lymphoma patients：correlation with response and survival. Biol Trace Elem Res 120：1-10, 2007.
6. Asfour IA, El Tehewi MM, Ahmed MH, Abdel-Sattar MA, Moustafa NN, Hegab HM, Fathey OM：High-dose sodium selenite can induce apoptosis of lymphoma cells in adult patients with non-Hodgkin's lymphoma. Biol Trace Elem Res 127：200-210, 2009.
7. Hatfield DL, Yoo MH, Carlson BA, Gladyshev VN. Selenoproteins that function in cancer prevention and promotion. Biochim

Biophys Acta. 2009 Nov;1790(11）:1541-5.
8. Hu YJ, Chen Y, Zhang YQ, Zhou MZ, Song XM, Zhang BZ, Luo L, Xu PM, Zhao YN, Zhao YB, Cheng G. The protective role of selenium on the toxicity of cisplatin-contained chemotherapy regimen in cancer patients. Biol Trace Elem Res. 1997 Mar;56(3）:331-41.
9. Jahangard-Rafsanjani Z, Gholami K, Hadjibabaie M, Shamshiri AR, Alimoghadam K, Sarayani A, Mojtahedzadeh M, Ostadali-Dehaghi M, Ghavamzadeh A：The efficacy of selenium in prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic SCT：a randomized clinical trial. Bone Marrow Transplant 48：832-836, 2013.
10. Mix M, Ramnath N, Gomez J, de GC, Rajan S, Dibaj S, Tan W, Rustum Y, Jameson MB and Singh AK：Effects of selenomethionine on acute toxicities from concurrent chemoradiation for inoperable stage III non-small cell lung cancer. World J Clin Oncol 6：156-165, 2015.
11. Mix M, Singh AK, Tills M, Dibaj S, Groman A, Jaggernauth W, Rustum Y and Jameson MB：Randomized phase II trial of selenomethionine as a modulator of efficacy and toxicity of chemoradiation in squamous cell carcinoma of the head and neck. World J Clin Oncol 6：166-173, 2015.
12. Muecke R, Reichl B, Glatzel M, Baaske D, Berndt-Skorka R, Buentzel J, Prott F and Micke O：Sodium selenite in gynecologic radiation oncology-final results of a prospective randomized observation study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 69：S393, 2007.
13. Muecke R, Schomburg L, Glatzel M, Berndt-Skorka R, Baaske D, Reichl B, Buentzel J, Kundt G, Prott FJ, Devries A, Stoll G, Kisters K, Bruns F, Schaefer U, Willich N, Micke O：Multicenter, phase 3 trial comparing selenium supplementation with observation in gynecologic radiation oncology. Int J Radiat Oncol Biol Phys 78：828-835, 2010.
14. Muecke R, Micke O, Schomburg L, Glatzel M, Reichl B, Kisters K, Schaefer U, Huebner J, Eich HT, Fakhrian K, Adamietz IA and Buentzel J：Multicenter, phase III trial comparing selenium supplementation with observation in gynecologic radiation oncology：follow-up analysis of the survival data 6 years after cessation of randomization. Integr Cancer Ther 13：463-467, 2014.
15. Muecke R, Micke O, Schomburg L, Buentzel J, Kisters K, Adamietz IA；AKTE. Selenium in Radiation Oncology-15 Years of Experiences in Germany. Nutrients. 2018 Apr 13;10(4）. pii：E483.
16. Rayman MP：Selenium in cancer prevention：a review of the evidence and mechanism of action. Proc Nutr Soc 64：527-542, 2005.
17. Sieja K, Talerczyk M：Selenium as an element in the treatment of ovarian cancer in women receiving chemotherapy. Gynecol Oncol 93：320-327, 2004.
18. Tan HW, Mo HY, Lau ATY, Xu YM. Selenium Species：Current Status and Potentials in Cancer Prevention and Therapy. Int J Mol Sci. 2018 Dec 25;20(1）. pii：E75.

【腫瘤醫學新知】

身體區域性熱療

陳光耀醫師、博士

台北榮民總醫院腫瘤醫學部顧問
天主教耕莘醫院放射手術中心特約醫師
菁英腫瘤整合治療中心主持人

一、熱療的分類

甚麼是熱療（hyperthermia）

Hyper 原意超過，thermia 意即溫度療效，因此 hyperthermia 代表超過體溫的療效，簡稱熱療。

在醫學領域，人體有正常的體溫，一旦體溫升高具有一定含義。在自然狀況下人身如發熱，體溫高達 39℃就會出汗。我們的身體對某些體內訊號傳遞會有升高體溫的效應，例如偵測到細菌感染人體就會發熱，因為體溫在略為升高的環境下，免疫系統會高效對抗細菌的危害。

多年來醫學界為了各種治療理由或動機，利用多種辦法提升全身的或局部身體的溫度，到現在已發展出多種不同系統的治療機。

熱療的種類

A. 主動熱療　亦稱發熱治療（fever therapy），指醫生替病人注射病原感染劑（pathogens），產生自然的發熱反應。在青黴素（penicillin）發明以前維也納的 Julius Wagner-Jauregg 醫師用發熱療法的觀念治好梅毒，因此獲頒 1927 年的諾貝爾獎。他替梅毒病人感染瘧疾原蟲，令病人發高燒以對抗梅毒，至於瘧疾則用奎寧（quinine）降服。

William Coley 是一位美國的外科醫師也是腫瘤學專家，在 19 世紀末為腫瘤病人注射鏈球菌引發高燒，獲得非常有趣的療效，不過這種療法後來嚴加限制，不過自槲寄生（misletoe）植物抽取液灌注到癌患血液裡作為主動療法，仍然在全人醫學（holistic）特別是在人性腫瘤學（anthroposophic oncology）中，扮演重要的角色。

B. 被動熱療　被動熱療通常用儀器自體外使體內溫度升高。2004 年一次在日本的國際會議上，各國同意被動熱療分類為全身熱療（whole body hyperthermia）、灌注熱療（infusion hyperthermia）、插植熱療（interstitial hyperthermia）和區域性熱療（regional hyperthermia）。

B1. 全身熱療

全身熱療指讓全身中心溫度（core temperature）升高，典型的例子是用紅外線燈光經水濾過後（減免皮膚灼傷）照射人體達成，熱水浴也有部分效果。依據提高溫度的需求，全身熱療分為溫和的（約升高 1℃）、中等的（約升高 1.5-2.5℃）和極端的（約升高 3.5-6℃）全身熱療。溫和的和中溫的全身熱療進行時，需要監測生理徵象，極端高溫的全身熱療除了密切監測體徵外，需要給病人鎮靜劑，以策安全。

B2. 灌注熱療

灌注熱療涉及一套迴流裝置，在體外加熱循環的液體，令人體局部升高到 42-44℃，局部可以是一隻腿、（加熱腿部血流）、腹腔（加熱腹水及生理食鹽水）或肝臟。

B3. 插植熱療

一種形式是把細長發熱治療器送進人體自然管腔，自腔裡加熱向四周提升溫度，如治療咽喉、食道、前列腺和膀胱的腫瘤。

B4. 區域性熱療

指人體局部加溫，如一個器官、關節或特定勾劃的區域。局部熱療又可分為微創和無創熱療。微創熱療在影像（如電腦斷層）導引下對體內插入細針而加熱，常用的有射頻消融法（RFA, 即 radio-frequency ablation），針頭可加熱到 70℃以上，相當於微創外科的組織消融術但免除開大刀切除腫瘤，常用在消融轉移性肝腫瘤。

另一方面，有非入侵性的區域性熱療，亦即在病人體外加熱。如果熱療的目標區靠近體表，很容易達到，熱療目標區如在體內深部，技術要求較高，因此深部組織的熱療，又稱為區域性深部熱療，最常用的此類熱療法稱為介電熱療（dielectric heating），這是將病人置於兩個電極之間，每秒改變電壓正、負極達數百萬次之多，因為體內組織的水分子具有（正、負極）極性，當電極頻繁更換正、負極時，水分子不停的隨著相同頻率旋轉 ，水分子因旋轉運動產生的摩擦，在體內產生提升溫度效果而成為熱療的原理。有一個論點認為這種熱療法，不一定能在體內組織達到所要求的高溫。不過目前商業化成功的熱療機及其使用程式，都含有溫度監測裝置，只要治療技術正確，都能確認達到所需的溫度，每次治療時間一般需要 60 分鐘（按需要介乎 45-90 分鐘）。

二、區域熱療加溫的技術分類

依據產熱的效益、病人和操作者的安全、治療的簡單或複雜度、科學證據以及經濟上的考慮等，技術上有三種產熱加溫法。

天線供熱法

本法的典型裝置在病人周圍安裝一圈供熱器，每一個供熱器可獨立操作，遠距、無線、同時聚焦式的向人體內部放射熱能，使體內治療目標區加溫。根據腫瘤所在的位置，最接近腫瘤的供熱器輸送最多的熱能，以達到最佳的溫度分佈。市場上屬於本款的治療機有 Pearson 2000 型熱療機或稱 Alba 熱療機。本機的操作能量最高為 100 MHz, 從技術含量而言，這樣的熱能足夠達到熱療所需的溫度，唯一的難點是如何避免不必要的過熱出現，所謂熱點（hot spots）的發生。

以天線加熱法的熱療機，最高用到 12 個供熱器，這種裝置造成熱能供應互相重疊或互相抵消，加上體內治療目標區並非均質構造，可能內含密度不同的肌肉、骨骼、骨髓、脂肪組織、液體、空腔、及密度不均的臟器，共同構成這款熱療機操作帶來的複雜效果。此外，有些組織特別要避免遇到不必要的熱點如脊髓及神經。因此熱療時最合適的操作要兼有溫度的監測，以避免體內組織灼燒。可是溫度監測並不容易，就算能做到簡單的單點溫度量測，對整個區塊加熱而言，這種定點溫度監測是不夠的，除非對治療靶區有足夠範圍、實時的三維溫度監控和圖像顯示，用 3D 磁振影像顯示溫度有此潛力，因為 MRI 造影也是使用 100 MHz 磁振頻譜，假如熱療時磁振造影機暫停造影使用，對準熱療靶區改做溫度 3D 監測之用，理論上是可行的。這樣一來，使用天線供熱法熱療，就變得非常昂貴和複雜，有數個大學用作研究，但在德國或世界各國，絕大部份的熱療都不採用天線供熱法。

即使採用實時溫度監控，治療的準備和實際的操作挑戰也很高（溫度監控模式的模擬步驟及病人的精準擺位）。

當然，能用天線供熱法加上實時 3D 溫度監控顯示以充分瞭解此款熱療系統的優點，並避免熱點的出現，將是非常卓越和需要的研究。不過其他方法例如電容式熱療（capacitive hyperthermia）也有可能達到同樣理想的溫度

分佈而操作簡單。

綜合而言，天線供熱式的熱療法能提供有效的、臨床證實的療效，但使用步驟複雜、經濟上採購和營運額高，是其缺點。

電容式供熱法

電容式（capacitive）供熱法熱療機的商用機種包括德國的 Celsius42、義大利公司的 Synchotherm、日本的 Thermatron 和匈牙利公司的 Oncotherm。電容式供熱法技術簡單，比較容易使用，商業發展也屬正面，而且都有拓展到肩部和頭部治療的使用配件。和天線式供熱法熱療機比較，有關電容式熱療機的具體研究文論數令人印象深刻。

13.56 MHz 是通用頻率，也是全球可共同使用的頻率，無需安裝複雜的法拉第外罩（Faraday cagrs）。相較於 100 MHz 頻率的使用，8-13.56 MHz 較低頻譜的選用，對人體水樣組織的穿透性更佳，並可達到深層，所以認為電容式熱療機不能對人體深部組織提供足夠高溫度的非議是不合理的，至少對 Thermtron、Synchotherm 及 Celsius42 治療機而言是不成立的。

感應式供熱法

感應式方法（inductive method）是較新的供熱法，是完全無創的。MagForce Nanotechnologies 公司是目前唯一的供應商。採用此法的第一步要對腫瘤注射納米級顆粒的氧化磁鐵（magnetic iron oxide nanoparticles），每立體公克（ml）要達到約 17 個 9 億（septilliona）顆粒（153 億），然後把病人送到磁場內治療若干次，治療時磁場啟動腫瘤裡含磁鐵的顆粒，每秒正、負磁極翻轉約十萬次，納米磁性顆粒的頻繁旋轉在腫瘤裡產熱很容易控制。這樣的加熱法最先用在腦瘤的治療獲得成功。雖然使用時治療師方面的安全性已獲通過，但局部注射納米級顆粒的可靠性及磁鐵顆粒在人體潛在的長期副作用廣受爭議。（圖 1）比較三種供熱法的功能和效益。

三、基礎技術

電容式介電熱療法

以電容式供熱的介電（dielectric）熱療機，含有一對具正電壓和負電壓的電極裝置，放在病人身體的前、後相對面，中間並無導電體，所以兩電極間一般並無電流通過（圖 2）。

能在人體深部產熱的原理，決定在一對正、負電極間的人體呈現何種介電型式。已知所有帶電離子在介電的電場內會隨磁場的變化運動而產熱，而帶正電或負電的離子對（原子和分子）存在於所有細胞內和細胞之間。

熱療機的介電裝置，在理想的狀況下，在一個空間的上下方各放一個電極，實際上電極是一個面，接觸體表面積越大越好，為了達到介電最強的效果，參與介電作用應包括偶極（dipole）現象。因為人體構造含水量達 80%，水分子的特性在介電場中帶來極大的優勢，因水分子正呈現極佳的偶極現象（正負、陰陽）。

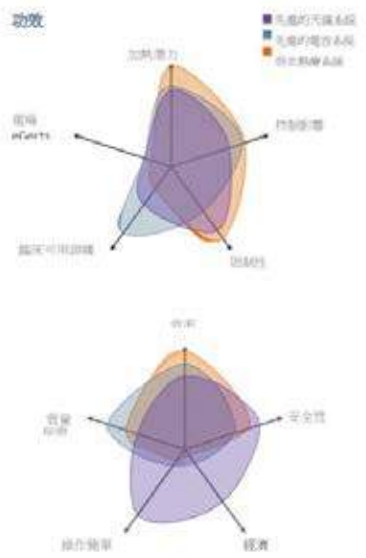


圖 1、三種供熱技術的功能和效益比較。

水分子由一個氧和兩個氫原子合成（H_2O），就算不帶電呈中性的水分子，氧原子的一側仍程輕度的陰電荷，而兩個氫原子另一側，形成正電荷但重量不平衡，一旦正極和負極電場出現，水分子的極性方向便反向順從電場極性（同性相斥，異性相吸，圖 3），電場高頻反覆變動，水分子便 180° 來回旋轉，分子間因高頻的旋轉運動摩擦，就是產熱的原理。德國一款 Celsius42 熱療機，選用每秒 13.56MHz 電磁場，亦即電極正、負變動每秒 1356 萬次，主要是隣近水分子以極快速的旋轉在介電空間摩擦產熱，達到人體深層組織熱療的目的。

偶極現象或產熱效應在體內不同的組織，有強弱之分，偶極分子越多越密集，則偶極現象越增加，例如內臟器官比骨骼組織或骨髓有較高的熱力常數（thermal coefficient），亦即較高無痛感的熱耐量（thermal tolerance）。如果其他的因素不變，電場越強則偶極效應亦增強，以 Celsius42 熱療機而言，代表提高電力的瓦值（wattage），所累積的熱能則用千焦爾值（kj）表示。

臨床前的溫度實驗

在臨床應用前，先對熱療機做些基本的溫度實驗，以瞭解調配那些參數會達到怎樣的溫

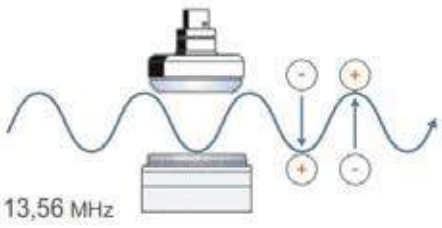


圖 2、介電在電磁場的工作原理。



圖 3、水分子的偶極結構和在電場變化時的表現

度效應，這對產熱參數變化的臨床技術應用助益甚大。不過實驗室所觀察的現象一旦用在人體身上，總會出現誤差，那是因為人體內有血液循環現象，是一套冷卻降溫系統。

溫度實驗的佈置先置一套肌肉組織溫度當量模型，用 4% 的瓊膠（自瓊膠製成的多醣體）混合 0.9% 的食塩水，不過要理解體內的脂肪和內臟組織比肌肉對熱能的輸入反應更敏感。

圖 4 和圖 5 顯示肌肉當量的溫度實驗模式，此一實驗只用 150 W（瓦）電力（最高可調至 500 W）, 結果可以看到平均溫度的梯度差為 6.6℃，而在瓊膠假體的上 1/3 最高相差 +14.5℃（圖 6）。用生物體當量的熱療假體實驗，也得到類似的結果。

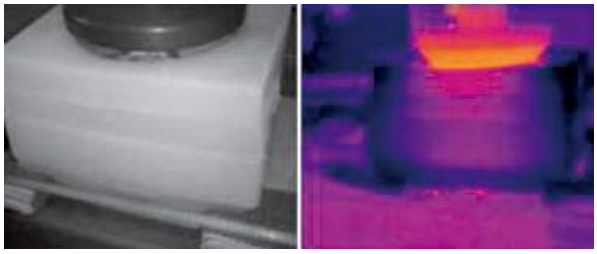


圖 4、肌肉當量的瓊膠假體熱療模型

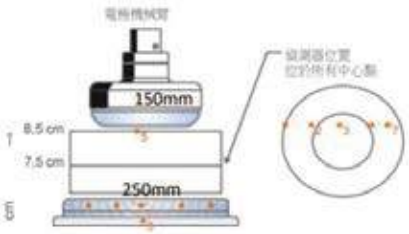


圖 5、熱感器在瓊膠假體的位置。

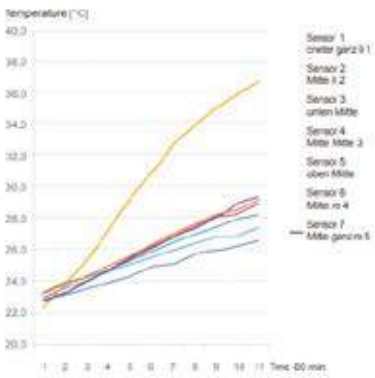


圖 6、各熱感器在假體內相對應的量測溫度。

熱療時電極的選擇

以 Celsius42 熱療機為例，目前該機提供兩個圓形電極，一款直徑 250mm 的電極，另一款直徑 150mm 的電極，在下位者稱為墊極（tile electrode），在上位者稱為臂極（arm electrode），在標準臨床應用時，當病人平躺，上、下都用直徑 250mm 的圓形電極。原則上相同能量輸入到較大面積的電極，溫度梯度差比小面積電極為小。在實用上，上面和下面的電極都有大、小兩個電極選擇的可能。

選擇大小電極在上位和下位，一個因素看腫瘤靠人身前、中、後的位置，另一個因素是病人仰臥比俯臥更自然、舒服。理論上腫瘤如靠近背後，病人俯臥治療，熱療效應較好，不過如無治療技術困難，盡量讓病人仰臥。如何搭配電極直徑的大小，要考慮爭取熱能聚焦效應，選用直徑較小的電極會強化熱能輸出的聚焦效果 。

如圖 7 所示，下列三種狀況有利於選用直徑小的電極。

A. 小腫瘤靠近 150mm 小電極的一方，正好落在熱能聚焦區。

B. 人體特別適合的部位如頸部。

C. 腫瘤靠近前 1/3 或後 1/3（圖 7 的 03、04）。

圖 8、上圖和下圖顯示緩衝水袋在低度和高低冷卻時體表溫度。

冷卻的特性

按統計腫瘤生長在深層組織最常見，因此臨床上熱療加溫部多在深部，要在血液循豐富的深部加溫到 40-42℃對熱療技術是一個不小的挑戰，因為病人對高溫會感到極不舒服，甚至到後來熱到疼痛。

Celsius42 熱療機高評之一是電極接觸皮膚之間，安裝了一個緩衝水袋（buffer water），緩衝水袋一方面讓皮膚的接觸均勻，同時 8℃的循環水流對皮膚產生冷卻作用，沒有灼傷的顧慮。雖然病人不會喜歡皮膚接觸 8℃的水袋，但經過耐心的理由解說，病人通常都欣然接受。固然大多數溫度受體（temperature receptors）都位於皮層或皮下，但也不是身體各部都如此，熱療時皮外加設冷卻會降低溫度受體的敏感性，使熱療進行中皮膚沒有灼熱的感覺，讓治療深部腫瘤時可投放較高的熱能。有效的體表冷卻，可以達到兩個目的：

A. 避免皮膚灼傷。

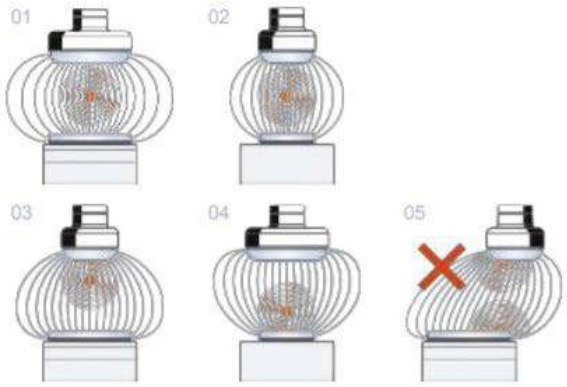


圖 7、熱療時電極大小和位置的效果。上下電極要相互垂直對準，右圖是沒有對準而顯示扭曲的磁力線和加熱區的位移。

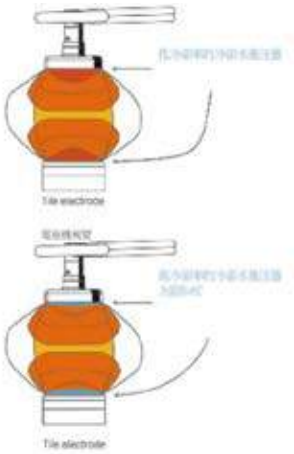


圖 8、上圖和下圖顯示緩衝水袋在低度和高低冷卻時體表溫度。

B. 病人達到更高的溫度耐量 (thermo-tolerance)。

安全面

對研發醫療器械而言，安全性是早期研發期的剛性要求，這會帶來一連串的問題，如何讓病人、操作者、協力廠商的風險降低，應該有何標準需要符合？

Celsius42 熱療機，外號腫瘤細胞解決儀 TCS（tumor cell solution），屬第 II 類醫療器材，只能由受過使用該器材訓練並合格的專業醫務人員才能操作使用。治療機的安裝和訓練只能由 Celsius42 公司任職人員或經合法委任的醫師及人員擔任。

所有醫學器材要求符合歐盟 DIN EN ISO 13485 規範，而歐盟的證照是由多年發展和登記制度所支撐，這套制度包涵許多技術層面的細節，例如機械的安全、電器安全、電磁相融性因素、以及醫療器械每一項零組件都要符合標準並落實保獲人類和環境的法律規定，保存可追溯的證明檔等等。公司內部的工作流程及操作也要按照歐盟 DIN EN ISO 13485 取得經營證照及檔案管理，以保障客戶、病人的安全面。

最重要的安全面是有關病人傷害的風險。在熱療領域，最大的風險是灼傷。灼傷的開始是皮膚輕度發紅，最嚴重是皮膚三度灼傷，因此熱療時要嚴密觀察並記錄，按照歐盟 EN ISO 13485 儀器售後監管規定，公司任何時候有責任以適當的程式糾正潛在風險的發生。

在 Celsius42 TCS 熱療系統，熱療中任何時候，病人有主動中止治療的電線開關在手，當較高的熱能投入並已知進入潛在關鍵之時，熱療系統要求病人每隔一段時間自行操作，表示感覺舒適，並無皮膚灼痛點，一旦熱能達到某個閥值（例如採用 250 mm 直徑電極達到 180 W），治療機自動發出鈴聲，如果病人聽到鈴聲 8 秒之內沒有按下開關表示治療順利，治療機會立即自動中止治療，這樣的療程安排，旨在保證病人維持在清醒狀態下，否則身體上方的臂極立刻上移，讓病人離開熱療的裝置。

以上的熱療流程佈置是經過多方面的考慮和經驗所累積，有利於強化病人和操作者的安全。

四、區域性熱療的合理性

關注溫度

熱療的應用對治療靶區的溫度必需能知道並能證實，而溫度的升高是指腫瘤的所在，往往是人體的深部，升溫的過程應該要偵測到，以顯示當時的溫度及升溫的過程。

根據歐洲熱療學會（European Society of Hyperthermia in Oncology, 簡稱 ESHO）共同的意見，有效的熱療，要符合下列三個要件：

A. 熱能投入熱療靶區開始後 5 分鐘內要能升高溫度 1℃。

B. 熱療的溫度至少必須達到 40-42℃，在理想情形下此一溫度要能維持總治療時間的 50%。

C. 熱療要能提供合理的品質保證。

文獻提供證據，顯示腫瘤熱療後局控率的高低，和能達到的溫度相關。Oguri 等學者報告，通過整理有量溫度並記錄的病例，經分組分析；A 組病人治療溫度 >42℃（59 例），B 組病人 <41℃（26 例），腫瘤反應率 A 組病人顯著的比 B 組者高，中值存活期 A 組病人為 24.3 個月，B 組病人為 17.1 個月（p<0.05），此外同時發現 A 組病人，明顯的大部分有用皮膚冷卻系統。其他作者在肝腫瘤和前列腺癌的報告有類似的結果。在體外細胞培養的研究報告，也是高溫組的細胞致死率較高。

病人體內溫度量測

溫度量測的測溫器必須有效的在電磁場

內操作，因此測溫計本身不能自帶能源，解決之道用感溫器連接不受電磁場干擾的光學纖維線。這一種的量測法的問題是每次提供一個點的溫度。假如測量器如置於腸內郤埋在氣體中，便很難測量到溫度升高，雖然 1 公分外可能已有 1℃的溫差。有時溫度測量器剛好位在血管旁，則測量的溫度值會比實際為低，因此需要溫度能重現的測溫法。半入侵性的測溫法比較容易達到這個目的，例如把測溫器插入人體的管腔如陰道、直腸、口腔、咽部及食道等。

H. Sahinbas 醫師推薦的熱能輸送的參數

經過很多量測以及在病人體內的測溫結果，導至 Sahinbas 醫師得出一套熱療時熱能輸送配套的參數（表 1）。由於病人體位間的差異性，所推薦的參數為平均病人所提供， 因此治療師使用所建議的參數表時，要依據個別病人的狀況和需求做必要的修飾，例如治療的目的是治癒性或姑息性，病人對熱療溫度的耐量等。所推薦的參數設計，在治療進行中熱能的輸送可以逐漸增加，這套熱能輸送參數表的提供，有指導治療師最後能讓病人的治療靶區達到 40℃ –42℃，有些部位的腫瘤所達的溫度可能更高，只是常常缺乏腫瘤內溫度的量測。

結語

上述熱能輸送推薦表雖然很有用，但近年有各種新的測法以提升病人熱療的溫度耐量，這對病人追求治癒性熱療時能提高腫瘤溫度便顯得非常需要。

五、禁忌症、副作用、氣腔

電容式熱療的禁忌症

電容式熱療禁忌症的理由，自來熱療技術、個別病人因素和隨治療而來的狀況。

A）因技術引進的禁忌症包括：

※ 心跳起搏器或其他植入體內金屬裝置及電路。

※ 熱療靶區金屬植入物或模具。

※ 穿戴在身體不能移動的金屬、電路、電線、線圈等裝置。

B）因病人引進因素的禁忌症：

※ 使用鎮靜劑或有癲癇史的病人，必須在非常有經驗的醫學專家全程照顧，否則不能接受熱療。

※ 最近接受外科手術的病人，傷口又靠近熱療靶區，宜延後 7 天才接受熱療，否則只能在全程監控下接受低熱能治療。

表 1、腫瘤細胞解決儀 Celsius TCS 系統治療參數

arm electrode 250mm / tile electrode 250mm			session 1	session 2	session 3	session 4	session 5
cooling temperature			18°C	16°C	12°C	10°C	10°C
1. level	duration	[min]	20	20	20	20	20
	power	[W]	40	60	65	80	100
2. level	duration	[min]	10	10	10	10	10
	power	[W]	60	80	85	100	120
3. level	duration	[min]	10	0	10	10	10
	power	[W]	70	100	110	125	140
4. level	duration	[min]	10	10	10	10	10
	power	[W]	90	120	130	145	160
5. level	duration	[min]	10	10	10	10	10
	power	[W]	100	≥130	Max. tolerable power (>130)	Max. tolerable power (> 150)	Max. tolerable power (>160)
applied energy		[kJ]	~240	~295	~351	~408	~468
session time		[min]	60	60	60	60	60

※ 最近接受骨髓移植的病人。
※ 器官功能缺損。
※ 懷孕或在哺乳期。
※ 酗酒或藥癮患者。
※ 嚴重感染活動期患者，如患敗血症病人。
※ 卡氏（Karnofsky）體力量表 <50 或有嚴重、預後不良的內科、神經科疾病、心血管功能低下狀況、WHO（ECOG）體能為 2 的病人。

C）治療操作引進的禁忌症

※ 需要高熱能輸送治療計劃卻缺乏能全程照顧且合格的醫療人員，尤其是後半段的熱療期。
※ 懷孕中的醫療人員不要直接照顧熱療病人，否則要極端小心。

電容式熱療的副作用

下面所提的熱療副作用，假如投入適當的預警，都是可以避免約。

A）主要副作用

※ 傷灼，1-3 度。　※ 疼痛感覺。
※ 副作用因合併放療及部分藥物化療而加強，例如皮膚發紅及腦水腫因熱療合併放療而加重；用化療藥 mitomycin, 化療也是熱療增敏劑，doxorubincin 都會因合併熱療使用而加強副作用。局部炎症因放療而啟動，如加上熱療副作用更加強。對腦瘤用熱療會堤升頭痛和癲癇發作的機會。

B）其他副作用

※ 熱療後兩小時內短暫無力感。
※ 皮膚發紅。
※ 廣泛的腹痛（不常見）。
※ 低度發熱（肛溫至 39℃）。
※ 手、腳、腿皮膚感覺過敏，偶然熱療後一小時內有觸電的感覺。

參考資料

1. Martin Rosch, Dr. H. Sahinbas: Regional hyperthermia in relation to the technic concept of the Celsius42 device-User Guide, Part 1. May, 2018.
2. The Kadoto Fund International Forum 2004-Clinical group consensus. Van der Zee et al, Int. J. Hyperthermia, March 2008（24）2:111-122.
3. Ohguri, T, Imada, H, Yahara, et al: Effect of 8-MHz radiofrequency-capacitive regional hyperthermia with strong superficial cooling for unresectable or recurrent colorectal cancer. Int J Hyperthermia 2004 Vol. 0（5）, pp. 465-75.
4. Maeta M et al: a case-matched control study of intrahepatoarterioal chemotherapy in combination with or without regional hyperthermia for treatment of primary and metastatic epatic tumors. Int J Hyperthermia 1994；10（1）:51-58.
5. Prostata CA（Tilly 2006）: Strahlentherapie plus locoreg. Hyperthermia correlation between thermal dose and PSA control.

後記

本文主要取材於參考文獻 1 所作中譯，第 2 節提前單獨編排較為合理，原第 3、4 節屬操作細節，本文以推廣新知為目的，連同原附的 105 篇參考文獻，等全文出版專輯時補充，中譯者陳光耀謹識。

赴德國參訪熱療心得

陳智良醫師

中華腫瘤醫學發展協會台德腫瘤醫學發展委員會召集人

協會台德腫瘤醫學發展委員會召集人陳智良醫師，及監事尹華君醫師於 2019.12.16 日上午 10:40 到達位於位於德國 Eschweiler 的 Celsius42 辦公室，在培訓前公司 CEO, Christian 向我們致歡迎詞，之後開始了基礎的理論介紹，還有儀器細部簡介，後到製造工廠參觀，一行人對工廠裡德國人高品管的精神讚嘆不已，也體會台灣還有很長的道路去追趕。

下午就是實務的練習操作，我司物理師 Anthony 也向我們展示他提前一週來的訓練成果，同仁們也感受可以參與一個可以大幅提昇癌症治療成效，改善治療品質的儀器訓練是很有意義的事。

1700 培訓課程結束，公司幫我們安排去參觀 Aachen 聖誕市集，這是全德國最佳的聖誕市集，美麗古老富歷史意含的市區，配合喜樂閃耀美食滿滿的市集，每個人都很開心。

2019.12.17 日上午 10 時，在 Celsius42 公司的安排下，進到了現任德國熱療學會主席 Dr.Sahinbas 位於 Bochum 的診所，進行了三天學習的第一天，Dr.Sahinbas 的治療跟其他標榜整合療法特色如下：

一、他代表目前西醫癌症治療的精髓，無論放療、化療或免疫療法…等，紮實的訓練與廣泛的經驗，讓他給病患有了基本保障的治療！

二、熱療的的應用，如果前項所述治療可以帶給癌症 40-50% 的治療成效，熱療就可帶給癌患 20-30% 的效果，他毋庸置疑是當代熱療大師，透過熱療方式提昇了放療、化療、免疫療法的效果，在他的診所裡包含全身及局部熱療機共有五台，給病患帶來了治療效果的提昇。除了被動性熱療外，他也合併了主動性熱療如細菌與病毒注射療法，這是當代醫





圖 1、陳智良醫師 (上) 與 Celsius42 熱療機與培訓情形 (下)。

療提昇最重要的突破！

三、Biological 治療的成熟應用，biological treatment 如 Cheation therapy,Vit. C, 還有薑黃素，白藜蘆醇，懈寄生（mistole)……等天然草本植物性藥物，得心應手的給病患最好的支持，值得一提的是當代注射型薑黃素的臨床使用，Dr.Sahinbas 是最重要的旗手，也特別推崇薑黃素的療效。除此之外他對中藥的熟悉也令我折服，還有對 Ozone ,oxygenation 等儀器輔助也瞭若指掌，重要的是這些林林總總的治療的選擇，大部份都是建立在實驗室的檢測。

在 Dr.Sahinbas 診所我看到了癌症治療的未來，這應當才是對醫師專業，對病患最好的選擇，期許回台後可以邀請他來台演講，影響更多年輕的醫師，依我看來他代表的德國癌症整合治療，領先台灣至少 10 年以上，德國瑞士有名醫師及診所，我看了不少，這是生平所見最高水準了。

第二天 12/18/2019 上午十時，我們的 team，加上 Dennis 夫婦八人在度來到 Dr. Sahinbas 位於 Bochum 著名的診所接受他的教學培訓。

培訓開始前，本人代表公司贈送他來自台灣的東方美人茶，這是我多年下來累積的經驗，德國人對茶的偏好大於其他諸如糕點，且好的綠茶對健康助益大，又可放的久。今天的培訓主題可分兩部份：

一、上午課程：熱療與放療及化療之間的協同效益。我們知道放療與化療目前仍然是癌症主要的治療方式，但 Dr. Sahinbas 告訴我們癌細胞比人更懂得生存的智慧，因此想要用化、放療來治療轉移性癌症是極其困難的，據統計只有 30% 的癌患死於放、化療，因此這也是熱療為何在當今的癌症治療越顯重要的原因，比如他用統計的結果告訴我們：局部熱療可以加倍放療的效果 (LHT can double the effect of R/T)，可增強化療的效果，減少 chemo-drug 60% 的 dosage, 這個效益是非常的驚人的，很多的病患因此可以獲得幫助。我們也問到在治療轉移性癌症同時如何治療循環癌幹細胞 (circulating cancer stem cells，CSC) 的問題，因為過去我們知道現行的治療無法解決 CSC，而 CSC 是癌細胞一旦轉移後幾乎無法治療成功的主因，他很坦然的告訴我們：薑黃素 (infusion form of Curcumin)，他把不同的 dosage Curcumin 及不同的化療藥物對 CSC 的效果讓我們看到統計數字，特別是 Curcumin+oxaliplatin 可以減少 90% 的 CSC, 也因此 Curcumin infusion 成為他的基本輸液治療，另一是 High C，但 high C 的注射不是劑量的問題，重要的是時間，比如 15g 的 C 在 20 分鐘內打完，就是有效的，時間長就失去效果。

在上課其間穿插而來的病患都是轉移性癌症的病患，他們也樂意的讓我們觀看治療的情況。許多多發性轉移的癌患，在他的治

療下，有意義延長他們的生命，改善了他們的生活品質，我們特別是護理師們也從中學習到照護的細節。

二、下午的課程在介紹熱療在癌症以外的應用。這是一個病患還有醫師常會詢問的問題，熱療除了癌症外對其他的疾病有效嗎？答案是有效，非常有效，比如攝護腺的問題，局部熱療就相當的有效，他拿出病患治療的數據影像比較來讓我們知道，對慢性鼻竇炎齒根部發炎 AIDS , PID, Chron's disease, chronic bronchitis, Asthma, 甚至在台灣目前最夯 anti-anging 都有明顯的效果，他也告訴我們幹細胞絕對不可在癌患者上使用。上課其間剛好有病患要骨髓穿刺去獲取幹細胞，他也告訴我們，要做幹細胞前絕對要排除癌症的可能性，因此 tumor markers, CTC, 都是必要的檢查。下午除了課程，還有許多的病患讓我們有實務的經驗，收獲真的是很大。

第三天 12/19/2019 下午 1330 再度進到 Dr.Sahinbas 的診所最後一天學習，因為 Dr. Sahinbas 在醫院有門診與帶學生，因此只有半天的時間，首先他回答了我們所提出所有的問題後，他又開始講解熱療在慢性病的應用，也讓我們再次確認為何熱療是 21 世紀最具前景的治療，也符合了醫學之父「希伯克拉底」所言：「給我熱，我將治療一切的疾病」，與中醫認為涼是萬病之源雷同。

Dr. Sahinbas 熟撚的運用傳統的化、放療，免疫療法於腫瘤的治療外，也巧妙的使用 biological treatments 來強化治療的效果，那種謙卑又帶著自信的樣式無形中就會感染了他的病患，所謂治其病首先必治其心，這裡就是這樣了，在台灣一般醫師面對這些第三期 四期癌患，那個醫生不是如履薄冰，深怕一不小心就有糾紛。

他也告訴我們他如何在百忙中利用熱療來強化他的身體保持年輕，難怪年近 60 的他，看來比實際小了十歲，上課其間 Celsius42 CEO Christian 來訪，因為他近日奔波勞累，Dr. Sahinbas 也幫他做起了治療。之後護理同事因為想知道攝護腺治療的姿勢定位，我也充當病患讓他們學習，短短的十分鐘，那種從內出的溫熱感，別有一番感受，也告訴了同仁，熱療是從內而外的，而不是一些便宜的紅外線等的儀器皮熱內臟不熱。

到了下午四點，整個訓練結束，首先 Celsius42 CEO Cristian 頒發了產品操作證書。接下來就是 Dr. Hüseyin Sahinbas 頒發熱療訓練證書，同時我跟尹華君醫師也加入德國熱療學會，這是全世界最大的熱療學會，真的是與有榮焉。

晚上 Dr.Sahinss 也邀請我們與他還有他的同事一起晚餐，他一天只吃一餐，確能維持如此的體能與大腦認知，真是很神奇，用餐時我跟他談了熱療在德國的使用狀況，他告訴這幾年因為大量的報告研究結果證明瞭熱療的效果，因此德國的醫學中心 診所使用熱療如雨後春筍般成立，他很關心台灣

熱療的推廣，也告訴我，有醫學院如要開熱療課程，他可以來當客坐教授，我也應允他，會回台灣詢問。晚上九點，我們結束了晚餐，Dr. Sahinbas 也送我們回到飯店，跟我們一個一個擁抱，說再見。我告訴他，我每年都會來找他，且帶著一批年輕的醫生來跟他學習，我們只知道德國有雙 B，保時捷，但醫療上的珍寶更是珍貴。



圖 2、左：陳智良醫師、中：Dr.Sahinbas，右：尹華君醫師

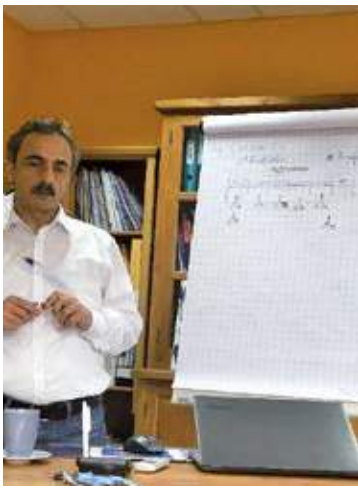


圖 3、Dr.Sahinbas 醫師



圖 4、BOCHUM 診所介紹



圖 5、全身熱療機



圖 6、Dr. Sahinbas 頒發結業證書



圖 7、Celsius TCS 熱療機操作人員結業證書

【會議報導】

2019 韓德生物醫學學會研討會

韓德生物醫學學會（代表姜宗玉）2019年10月25日在光州Ramada酒店大宴會場，以“創新整合的治癌”為主題，進行了主體演講並提出了治癌的過去，現況和未來的方向以及前景。

這研討會介紹全世界引人注目的腫瘤免疫治療有關的全身熱療(systemic hyperthermia)和高劑量硒治療(selenase@)以及Immunocyanin(Immucothel@)的並用療法作為非毒療法，獲得了良好的評價，為此研討會提出了新治癌方案。

參加這次活動的人是乳房癌患者聯合會會長團（光州全南白日紅Gu,Maeng-Im會長，首爾紫丁香會Yem,Yong-Suk會長，大邱慶北實命會Kim,ln-Suk會長，釜山Mothers Baek,Chun-Hee會長），症患及其家屬，以及德國，台灣，香港，中國、越南等國內外醫療人員以及醫療相關人士，為全球醫療連接系統奠定了基礎。

來自德國，台灣，中國和越南的200多名醫務人員參加了10月25日在光州舉行的韓德生物醫學學會國際研討會，以反映出高度關注。

該研討會以Kim,Seung-Jo博士（敬園癌症療養醫院長）和台灣的陳光耀博士作主題演講而開始。

Kim,Seung-Jo博士說明瞭他在韓國驪州建立一家新的癌症康復醫院（敬園癌症療養醫院）的背景。這是因為雖然他有87歲的高齡，但是願意以他的數十年治癌臨床經驗在治癌方面作出貢獻的原因。Kim,Seung-Jo博士強調，我們需要通過學術活動相互交流關於整合癌症新療法，為癌症患者及其家人帶來新的希望。

台灣中華腫瘤醫學發展協會理事長陳博士說，因為目前常規治癌引起許多毒性和副作用，所以新的治癌方向應該是以無毒的治療為中心的，他以“電腦刀”和生物學療法融合的辦法仍然活躍的治療病人，給癌症患者帶來希望。

接著進行了第一部分，Trogisch博士的演講，內容涉及創新和整合性治癌的最新趨勢和方法：無毒免疫治療的重要性。

在古埃及，紙莎草紙上記載著使用火來治療乳腺腫瘤，這就是使用熱治療疾病的開始，醫學之父希波克拉底說：“藥物不能治癒的可用手術來治，手術不能治癒可用熱療來治，熱療不能治癒的就無法可治了。”十九世紀末期，紐約醫學院的威廉科利(William Collie)將被稱為“科利毒素”和其他病菌控制其內毒素，成功地治療了癌症，並試圖生產這些發燒因子作標準熱療注射物質。從此後，將這些發熱因子進行生成標準化的物質，全面展開了利用熱治療疾病的研究。

在現代醫學中，熱療用於提高人體的體溫，主要的方式包括利用聲波能量將癌細胞的目標溫度提高至72℃或更高導致直接壞死癌細胞的HIFU（高強度聚焦超聲）和利

用電磁波，將癌織的溫度升至 42 ～ 48℃，導致逐漸破壞惡性癌細胞的局部熱療以及最近引人注目的全身熱療，使用近紅外線的 Hydro-light 照射到全身，從而使整體體溫升高至 38 ～ 40℃。

熱療與生物醫學治療並用很重要。

為了管理這些常規治療引起的炎症和疼痛以及壓力，通過全身熱療維持人體深部溫度為 39 ～ 40℃，調節生理節奏是非常有效的。

全身熱療旨在通過吸收光能進入全身血管，增加血流量，新陳代謝，氧飽和度等，並通過擴張血管來促進循環並增強免疫力，從而提升人體治癌機制。

另一方面，局部熱療有直接破壞癌細胞和緩解癌病作用。因此，考慮患者的狀況而選用不同的熱療方法是值得考慮的。

Trogisch 博士還強調了將熱療與生物醫學療法相結合的重要性。

Trogisch 博士一直通過全球醫療連接系統提出了生物醫學治癌的概念。這種治療方法是利用癌細胞處於酸性環境的生化特性，保留正常組織不受傷害的話，就能夠避免常規治療的副作用，合併症，以及後遺症。

Park 院長的演講，最重要的是瞭解癌細胞如何逃逸免疫細胞監控。癌症免疫藥物的已知原理是，當癌細胞通過稱為 PD-L1 的逃逸功能與免疫細胞（T 細胞）的 PD-1 結合時，免疫細胞將無法發揮功能。因此將免疫檢查點抑製劑的抗體與癌細胞的 PD-1 結合，可以避免癌細胞的逃逸功能，並啟動免疫殺手 T 細胞，達到摧毀癌細胞的目的。儘管這原理是開創性的，但成功率仍然只有 20-30%。換句話說，由於癌細胞的各種免疫逃逸功能是個大問題，因此結合新的整合療法完全消除癌細胞的免疫逃逸功能是非常重要的。Park 院長發表了施用德國 biosyn 製藥公司的 Selenase 和 Immucothel 的臨床案例，作為對此有效方案的顯示（魏炯煥記）。

中華腫瘤醫學發展協會理監事會議報導

中華腫瘤醫學發展協會第 1 屆第 2 次理監事聯席會議於 108 年 11 月 23 日 10 時 30 分假妮傲絲翠總部 1 樓會議室召開，由協會理事長陳光耀教授主持，會中討論協會期刊創刊號於 108 年 11 月初出版，第二期預計於 109 年春季出刊，請理監事踴躍投稿或鼓勵單位同仁投稿，同時也希能介紹廠商於期刊內刊登廣告（廣告費一面 A4 收 1 萬元），以紓解印製經費壓力。同時提案同意成立「台德腫瘤醫學發展委員會」，研擬推動 BioMed 或 MCC(Matryx Cancer Concept) 德國系統在台發展「熱療 +」腫瘤治療計劃，例如熱療「加」電腦刀 / 放射外科 / 放療「加」藥物治療「加」免疫治療「加」生活形態照顧。主任委員由具有德國交流經驗之候補監事陳智良醫師擔任，並請延聘 3-7 位委員召開委員會議與制訂工作目標。

CyberKnife®

ROBOTIC RADIOSURGERY & SBRT

PRECISE

robotic

TREATMENT

AS INDIVIDUAL AS
EVERY PATIENT



The CyberKnife® M6™ Series, the premier solution for full-body radiosurgery.

The CyberKnife M6 System enables users to Maximize Dose, Minimize side-effects and Maximize patient comfort.

- Sub-millimeter accuracy and precisely sculpted doses deliver the confidence to treat with high doses even close to critical structures
- Reduce the risk of critical structure toxicity and complications
- Combine the flexibility of MLC beam shaping with the benefit of expansive, non-coplanar delivery
- Treatment accuracy and precision even for moving targets

常捷生醫科技股份有限公司
GreenEver Medical Systems Inc.

ACCURAY®
Precise, innovative tumor treatments™

For more information, contact an Accuray distributor, GreenEver Medical Systems Inc. at 02-2808 5960 or visit www.grever.com.tw

Important Safety Statement: Most side effects of radiotherapy, including radiotherapy delivered with Accuray systems, are mild and temporary, often involving fatigue, nausea, and skin irritation. Side effects can be severe, however, leading to pain, alterations in normal body functions (for example, urinary or salivary function), deterioration of quality of life, permanent injury and even death.

Side effects can occur during or shortly after radiation treatment or in the months and years following radiation. The nature and severity of side effects depend on many factors, including the size and location of the treated tumor, the treatment technique (for example, the radiation dose), the patient's general medical condition, to name a few. For more details about the side effects of your radiation therapy, and if treatment with an Accuray product is right for you, ask your doctor.

＜中華腫瘤醫學發展協會期刊＞第一卷 第一期
發 行 人：陳光耀
副發行人：黃純昭
編　　輯：黃博宏
副編輯人：鄒友棠
通訊地址：11494 台北市內湖區行忠路 58 號 5 樓
聯絡電話：02-87917778 #5602
傳真電話：02-87917738
工 本 費：每期新台幣 150 元整
封面設計：中華腫瘤醫學發展協會編輯部
承 印 者：安芃彩色印刷有限公司
創刊日期：2019 年 11 月 16 日
出版日期：2019 年 11 月 16 日

中華腫瘤醫學發展協會捐款專戶
匯款銀行：國泰世華銀行古亭分行
戶　　名：中華腫瘤醫學發展協會 陳光耀
帳　　號：030-03-501150-8

台睿生技

西寧特® Zelnite®

相當於硒50微克/毫升
2毫升玻璃安瓿裝



Se 成　份

每毫升含主成分：
Sodium selenite pentahydrate…….....166.5微克
{相當於硒(Selenium)含量…….....50微克}

Se 適 應 症

用於治療硒缺乏症(Selenium deficiency)，或用於預防正在接受靜脈營養(Parenteral nutrition)病人之硒缺乏症

Se 適 用 對 象

- 接受靜脈營養補充之病人
- 不均衡飲食導致硒缺乏者

Se 劑量與用法

用於硒缺乏症成人每日劑量建議：
預防–100微克(1安瓿)；治療–200微克(2安瓿)
(老年人、肝腎功能不全患者：尚無臨床證據顯示需調整劑量)

給藥方式：
以單次全劑量緩慢靜脈注射；或與100mL 0.9%注射用生理食鹽水充分混合，再行靜脈輸注，亦可與**不含維他命C**的靜脈營養輸注液混合後給藥

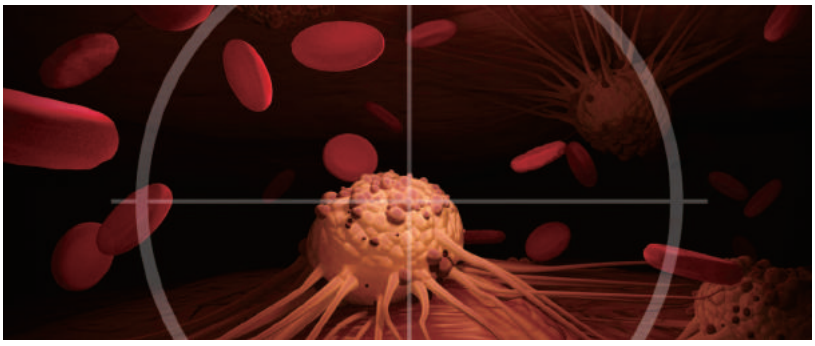
Se 硒元素重要性

- 人體必要的微量元素
- 合成人體超過25種硒蛋白(Selenoproteins)
- 合成穀胱甘肽過氧化物酶(Glutathione peroxidase)
- 功能與抗氧化、抗發炎相關

衛部藥製字第059852號　北市衛藥廣字第109050007號
醫師處方用藥，使用前請詳閱藥品仿單之警語及注意事項

藥商
台睿生物科技股份有限公司
地址：台北市南港區三重路66號6樓之1
電話：02-2653-5007

總經銷
瑪里士實業有限公司
地址：台北市八德路三段219號8樓
電話：02-2577-8383











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