

An anatomical model of the human respiratory system, showing the lungs and trachea. The model is made of a light-colored, textured material, possibly silicone or plastic, and is set against a light gray background. The lungs are positioned on either side of the trachea, which is shown in a cross-section. The model is detailed, showing the branching of the bronchi and the texture of the lung tissue.

# 質子治療在肺癌的應用

—— 黃俊杰 / 高雄長庚醫院放射腫瘤科主治醫師

## 質子治療的原理

放射治療是肺癌局部治療的重要治療方式，一般放射治療使用的是光子放射治療，於2018年十月，高雄長庚紀念醫院永慶尖端癌症醫療中心（質子中心）開幕，提供癌症病患質子放射治療新選項。

質子治療是屬於放射治療的一種，放射治療是使用的的高能量的放射線照射腫瘤，放射線能從病人體表穿透到深處去破壞腫瘤，主要使癌細胞的DNA被破壞，造成癌細胞停止分裂生長以及凋亡，是癌症局部治療的一種方式。一般放射治療使用的是光子射線，而質子治療使用的是質子射線，兩種射線的產生方式不同。

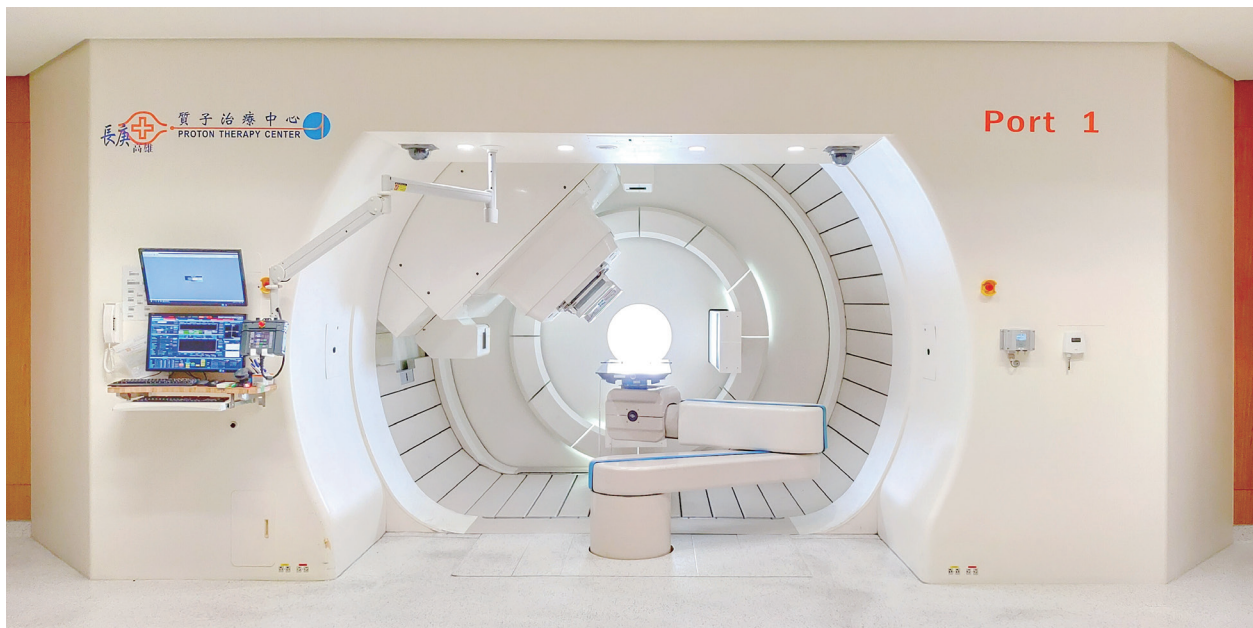
高能量的光子射線主要由醫用直線加速器加速電子撞擊金屬靶產生，直線加速器治療機體積較小，可直接安裝於治療室內，每間治療室的直線加速器治療機各自獨立作業。本院質子治療機所輸出的高能量質子射線由迴旋加速器加速質子產生，迴旋加速器體積較大，無法直接安裝於旋轉機座內，而是置放於治療室外，藉由射束傳導系統連接傳送到機頭，不同治療室由同一迴旋加速器供應質子射束，臨床治療病人時需等待別間治療室停止出束，轉換射束到該治療室才能照射病人。



### 質子治療與光子治療在物理劑量分佈特性及對癌細胞的生物效應之差異

質子治療相對於光子治療的優勢主要在於其物理劑量分佈特性，質子射束由體表穿透至腫瘤位置才釋放大部分的能量，也就是所謂「布拉格峰」的物理特性<sup>1</sup>，除了可對腫瘤造成破壞，也不會進一步穿透，可保護腫瘤後的正常組織，亦即類似「剎車」的效果，減少正常組織所接受到照射，不似光子射束那樣持續穿透。因為布拉格峰的區間很窄，只照射一個能量的射束不足以包覆整個腫瘤，臨床治療會給予多個不同能量的質子射束，使其能形成「布拉格峰散佈」，才能完整包覆腫瘤<sup>2</sup>。

在對癌細胞的生物效應方面，目前大致認為質子治療的布拉格峰散佈相對生物效應為光子治療的一點一倍<sup>3</sup>，若要給與腫瘤和光子治療差不多的生物效應，只要給予九成左右的質子物理劑量即可。但是一點一倍只是一個平均估算值，在布拉格峰散佈較近端可能不到一倍，在布拉格峰散佈較遠端甚至可達到一點五倍<sup>4</sup>。質子治療對癌細胞的生物效應在於可造成更複雜的DNA傷害、差別的基因表現與表觀基因修飾、不同的訊號傳遞路徑，抑制血管新生及腫瘤侵犯，以及調控免疫反應<sup>5</sup>。



圖一、高雄長庚醫院質子治療室

### 質子治療機的射束輸出技術

質子治療機的射束輸出技術傳統為散射式或擾動式技術，也就是讓經由射束傳導系統而來的窄射束經過磁場及散射片，使窄射束變成寬射束，最後經由補償器及準直儀，使質子高劑量範圍能塑形成腫瘤靶區的形狀以治療腫瘤。此一射束輸出方式類似光子的傳統二維治療，先大範圍輸出再塑形。

質子治療機射束輸出技術目前最常用的是筆尖式掃描技術，使質子窄射束經由磁場直接掃描腫瘤靶區位置，就像畫圖著色一樣，使質子高劑量分佈在腫瘤靶區以治療腫瘤，成為目前的輸出技術主流。此一射束輸出方式類似光子的強度調控放射治療，經由治療前的電腦模擬計算，得到精準的射束角度、深度及劑量以治療腫瘤<sup>6</sup>。

### 肺癌的質子治療技術

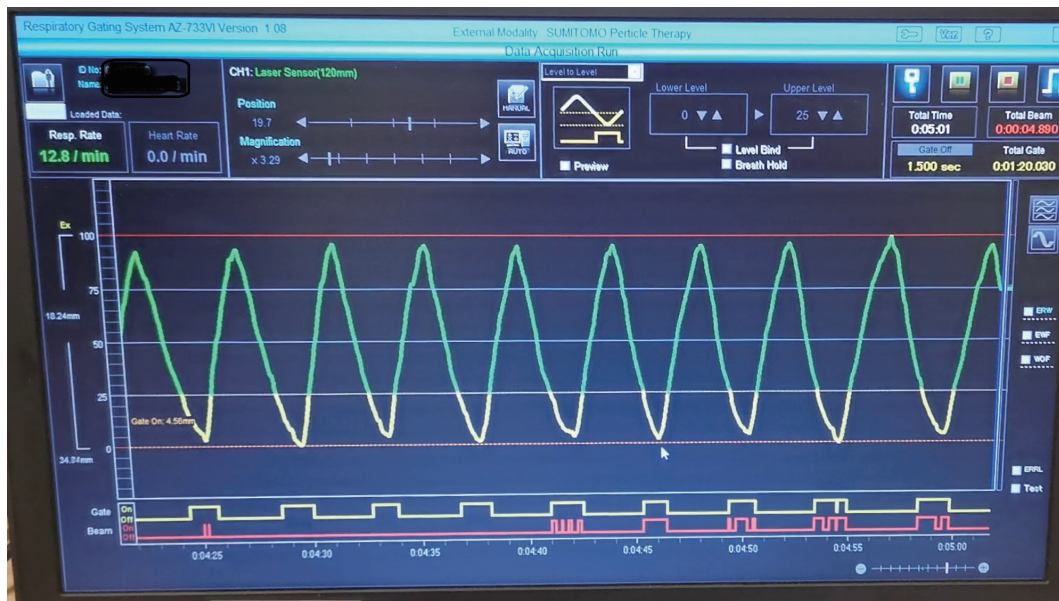
肺癌的質子治療相對於身體其他部位的腫瘤而言，治療技術難度較高，主要由於肺部腫瘤位置通常會隨著吸氣與吐氣變化而在胸腔內來回移動，治療可能會「差之毫

釐，失之千里」，需要相關的配套設備與技術，才能充分發揮質子放射治療的優點。

在本院質子中心開幕之前，院方陸續安排主治醫師、醫學物理師及醫事放射師等放射治療專業人員遠赴國外一流醫院接受質子治療訓練，也學習先進的影像導引及呼吸調控質子治療技術，希望能不負病患所托，把治療做到最好。

影像導引是指在當次治療前，先拍攝照射部位影像，比對治療計畫影像，看照射位置是否有變動。質子治療的三維電腦斷層影像導引，並不像光子治療的三維電腦斷層影像導引那樣普遍，許多比本院早設立的質子中心並無此技術，而僅是二維影像導引，無法看清人體內部解剖器官構造變化。本院肺癌質子治療，執行每日三維電腦斷層影像導引，若發現腫瘤明顯縮小，可提早重新定位擬定新的治療計畫、縮小治療照野，精準治療腫瘤。

本院於2020年5月執行台灣首例「筆尖式掃描質子呼吸調控放射治療」，已累積豐富的治療經驗。我們在病人定位及治療前，



圖二、筆尖式掃描質子呼吸調控放射治療

先進行呼吸訓練，使病人能熟悉配合規則呼吸、吐氣、吸氣或閉氣。在肺癌我們通常採用病人規則呼吸的方式進行呼吸調控治療，在一開始模擬定位時納入病人的呼吸週期採用四維電腦斷層定位影像，在治療計劃擬定時會依腫瘤及橫隔膜在呼吸週期內的移動情況來決定治療要選哪幾個特定呼吸週期，在治療時則依選定的特定呼吸週期來治療腫瘤，以避免傳統全呼吸週期鄰近正常組織器官的照射，減少副作用的發生。

### 質子治療在早期肺癌的應用

只要是一般光子放射治療適用的情況，皆可使用質子治療，只是目前在台灣質子治療需要自費，不似一般光子治療有健保給付。對於早期肺癌腫瘤小於五公分，若外科醫師評估病人身體狀況不適合開刀、麻醉科醫師評估病人身體狀況不適合全身麻醉以進行開刀、或是病人本身不願意接受外科開刀治療，可選擇接受短療程的質子立體定位放射治療。立體定位放射治療是以少次數、單次大劑量、搭配影像導引及呼吸調控技術來執行治療以破壞腫瘤，對於腫瘤的控制效果不輸給外科開刀<sup>7</sup>。

目前我們執行質子立體定位放射治療的療程分次為五次，一天一次，一次約半小時至一小時。治療時就像是接受影像檢查一樣，躺在治療床上接受質子射束照射，肉眼看不到質子射束，治療時通常不會有特別感覺，無侵入性傷口也不用麻醉，治療結束後定期回診電腦斷層影像追蹤，腫瘤通常一開始會縮小，但之後病灶處會慢性局部發炎及纖維化，就像是受傷後留疤痕。

### 質子治療在肺癌局部晚期、手術後殘留或復發的應用

對於肺癌局部晚期，治療以同步放射治療合併化學治療搭配輔助免疫治療為主，放射治療可選擇接受質子治療，減少正常肺部、食道及心臟的照射，以減少副作用的發生，醫師並可考慮局部增加治療劑量，有機會提高療效。質子治療療程一般約為六週，若要照射的肺部腫瘤或縱膈腔淋巴結未靠近食道，則可考慮縮短療程為四到五週。

對於肺癌手術後殘留或復發，除了抗癌藥物治療外，可以質子治療針對殘留或復發的腫瘤位置處行輔助治療或搶救性治療，

減少正常肺部、食道及心臟的照射，以減少副作用的發生。療程一般為四到六週，若局部復發的腫瘤只有一顆，體積不大且未靠近食道，可行短療程的質子立體定位放射治療。

### 質子治療在肺癌寡轉移或寡惡化的應用

對於肺癌寡轉移<sup>8</sup>，可考慮以質子治療針對原發肺部腫瘤、縱膈腔淋巴結及轉移的腫瘤進行局部照射，病人寡轉移無法接受外科手術並不代表無法接受放射治療，因為放射治療無手術可能造成的併發症及體力、傷口恢復等問題，對抗癌藥物的使用影響較小。

對於肺癌經抗癌藥物使用後出現寡惡化<sup>9</sup>，亦可考慮以質子治療針對惡化的腫瘤進行局部照射，使目前抗癌藥物有機會繼續使用，不用立即換到下一線抗癌藥物。

### 質子治療在肺癌遠處轉移的應用

對於腦轉移，若轉移的顆數不多，可以質子治療針對腦腫瘤行精準局部治療或是單次大劑量的立體定位放射手術，避免正常

腦部的照射；若轉移的顆數較多，則可以質子治療行保護海馬迴的全腦照射，保護記憶功能，甚至可以針對腫瘤局部增加劑量，以提高療效。

對於脊椎轉移，可選擇接受質子治療以緩解疼痛，減少食道、腸道所接受到不必要的照射。對於肝、腎上腺、後腹腔淋巴結轉移，可選擇接受質子治療，減少正常肝臟、胃腸道或腎臟所接受到不必要的照射，讓病人有體力接受抗癌藥物治療。

### 質子治療可能造成的副作用

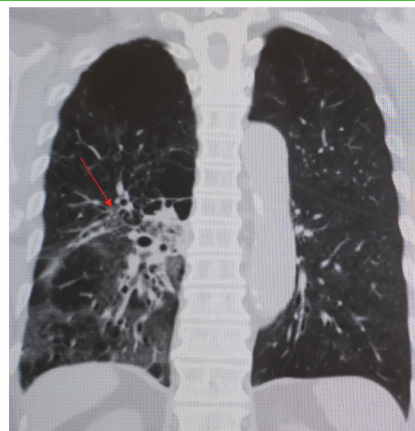
質子治療雖然精準，並不代表就不會有副作用，在肺部腫瘤治療的第三到第四週，皮膚可能會出現放射性皮炎，就像是輕微晒傷一樣；食道可能會出現放射性食道炎，吃東西會覺得卡或是疼痛。這些主要的急性副作用通常在治療結束兩週後會慢慢消退。其他副作用包含放射性肺炎或慢性肺纖維化，病人可能會咳嗽或喘。在療程當中，會定期入門診讓醫師評估目前狀況，若出現副作用症狀，可告知醫師以開立藥物緩解不適，通常可順利完成療程。



## 治療案例：右肺大腫瘤



治療前



治療後1週

圖三、肺癌質子治療成效案例

## 結論

肺癌的治療需要多專科團隊合作，幫病患擬定最適合的治療方針，在經濟情況允許下，選擇最好的治療。質子治療屬於放射治療的一種，提供病人無法進行外科手術的局部治療選項，且較一般光子放射治療，質子治療更能保護周邊組織器官，有機會提高局部腫瘤劑量以增加療效。若經濟情況不允許自費治療，仍可採用健保所給付的治療方式，相信醫療團隊仍會盡全力幫病患做最佳的治療規劃。

## 參考文獻

- 1.Schulz-Ertner D, Tsujii H. Particle radiation therapy using proton and heavier ion beams. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(8):953-964.
- 2.Lu HM, Kooy H. Optimization of current modulation function for proton spread-out Bragg peak fields. *Medical physics*. 2006;33(5):1281-1287.
- 3.Paganetti H, Niemierko A, Ancukiewicz M, et al. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2002;53(2):407-421.
- 4.Matsumoto Y, Matsuura T, Wada M, Egashira Y, Nishio T, Furusawa Y. Enhanced radiobiological effects at the distal end of a clinical proton beam: in vitro study. *Journal of radiation research*. 2014;55(4):816-822.
- 5.Girdhani S, Sachs R, Hlatky L. Biological effects of proton radiation: what we know and don't know. *Radiation research*. 2013;179(3):257-272.
- 6.Mohan R, Das IJ, Ling CC. Empowering Intensity Modulated Proton Therapy Through Physics and Technology: An Overview. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2017;99(2):304-316.
- 7.Chang JY, Senan S, Paul MA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *The Lancet Oncology*. 2015;16(6):630-637.
- 8.Iyengar P, All S, Berry MF, et al. Treatment of Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer: An ASTRO/ESTRO Clinical Practice Guideline. *Practical radiation oncology*. 2023;13(5):393-412.
- 9.Nguyen KT, Sakthivel G, Milano MT, Qiu H, Singh DP. Oligoprogression in non-small cell lung cancer: a narrative review. *Journal of thoracic disease*. 2022;14(12):4998-5011.



作者

### 黃俊杰 醫師

高雄長庚醫院放射腫瘤科 學術組助理教授級主治醫師  
 嘉義長庚醫院放射腫瘤科 主治醫師  
 廈門長庚醫院放射治療科 主治醫師  
 屏東基督教醫院放射腫瘤科 兼任主治醫師  
 韓國Samsung Medical Center質子治療訓練  
 美國Mayo Clinic Arizona質子治療訓練  
 日本National Cancer Center Hospital East質子治療訓練  
 日本Sumitomo Heavy Industries質子治療系統 原廠訓練

邀稿 | 許軒豪