

出國報告（出國類別：進修）

2024 年南韓三星首爾醫院質子治療 訓練課程

服務機關：臺中榮民總醫院 放射腫瘤部

姓名職稱：李權 主治醫師

派赴國家/地區：韓國/首爾

出國期間：113 年 10 月 27 日至 113 年 11 月 09 日

報告日期：113 年 11 月 26 日

摘要

三星首爾醫院是世界一流的腫瘤專科醫院，其中質子治療中心扮演重要角色。臺中榮民總醫院為求躋身世界一流醫學中心，亦積極建設質子治療中心。

質子治療與傳統光子放射治療截然不同，需要更多前期準備。此次前往南韓三星首爾醫院質子治療中心接受兩週的專業培訓，主要針對臨床應用（如腦瘤、肝癌等）、輻射生物學（如輻射敏感性、生物標的等）、放射物理學（如接收測試、射束建模、試運轉、品質保證、治療計畫設計等）。

透過此次前往三星首爾醫院質子治療中心培訓，臺中榮民總醫院質子治療中心各職類成員都能更進一步認識各領域的關鍵技術，為本院建設質子治療中心打下良好基礎。

關鍵字：質子治療訓練課程、三星首爾醫院、質子治療中心、神經腫瘤、輻射生物學

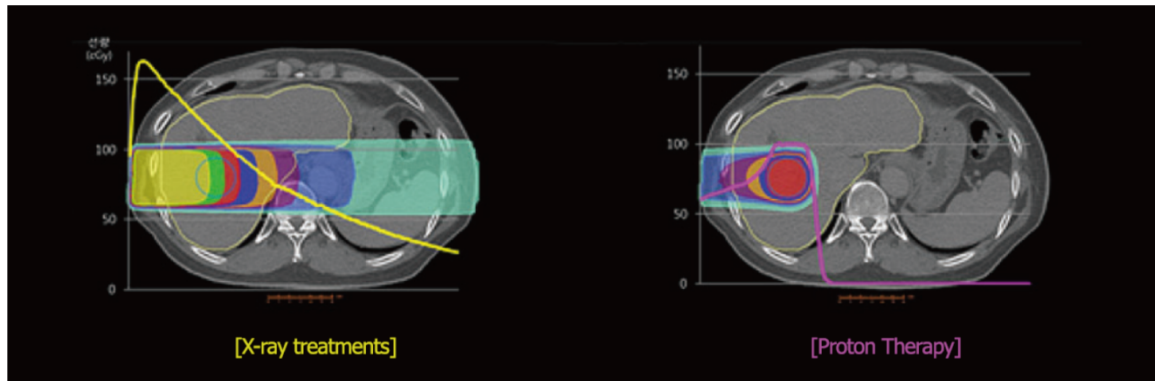
目 次

一、 目的.....	1
二、 過程.....	2
三、 心得.....	6
四、 建議事項	7
五、 附錄.....	9

一、目的

三星首爾醫院是世界一流的腫瘤專科醫院，其中質子治療中心扮演重要角色。

質子治療是一種利用高能量對構成氫原子原子核的質子進行加速，從而對癌細胞造成破壞的治療方法。質子射束具有在通過身體的過程中能夠將對正常組織造成的影響降至最低、在癌變組織所在的位置釋放最大能量之後立即消失的一種被稱之為布拉格峰（Bragg peak）的物理學特性，相對於傳統的 X 線放射治療，能夠在降低副作用的同時達到充分的治療效果。



臺中榮民總醫院為求躋身世界一流醫學中心，亦積極建設質子治療中心。

質子治療與傳統光子放射治療截然不同，需要更多前期準備。此次前往南韓三星首爾醫院質子治療中心接受兩週的專業培訓，除了學習相關知識外，也希望能和三星質子治療團隊的醫師、醫學物理師、放射師、設備運轉員等都能建立良好的諮詢管道，對未來本院建設質子治療中心打下良好基礎。

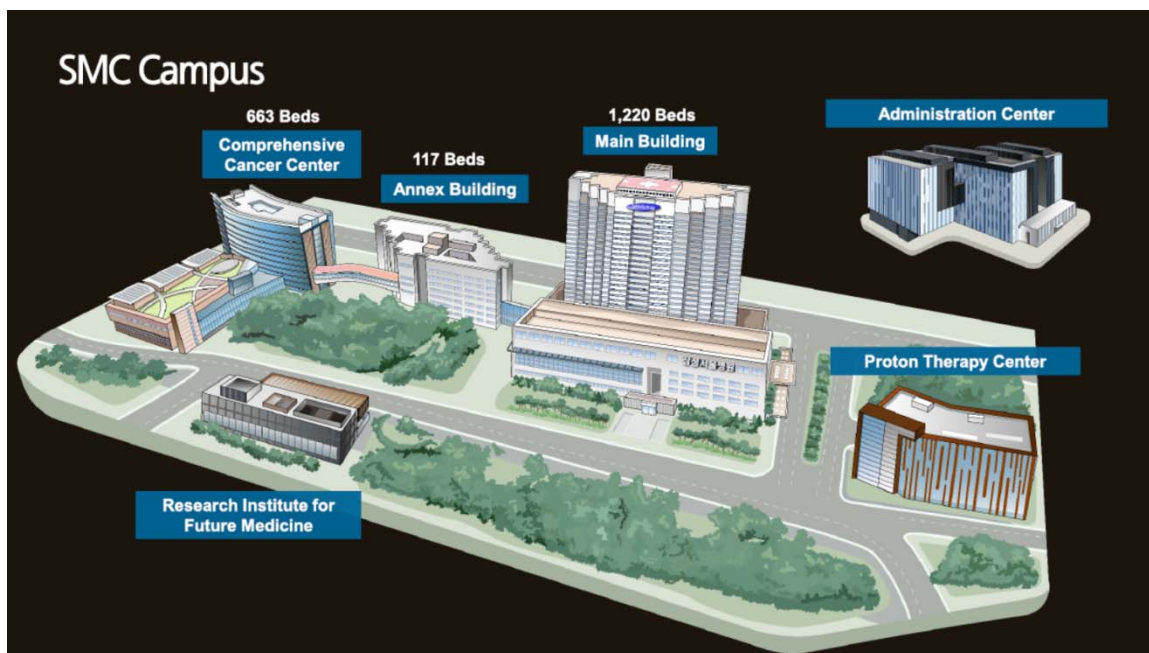
職為放射腫瘤專科主治醫師，治療興趣主要是神經腫瘤及攝護腺癌。在培訓前的聯絡中得知南韓醫療保險並未給付攝護腺癌的質子治療，因而此次培訓的學習重點主要著重在神經腫瘤。此外，雖然質子射束具有優越的物理特性（如布拉格峰），但其輻射生物學特性尚未完全了解，此次培訓亦會向三星首爾醫院的輻射生物學專家 Dr. Changhoon Choi 請益。

預期本次培訓對團隊各職類成員都能更進一步認識各領域的關鍵技術，為本院建設質子治療中心打下良好基礎。

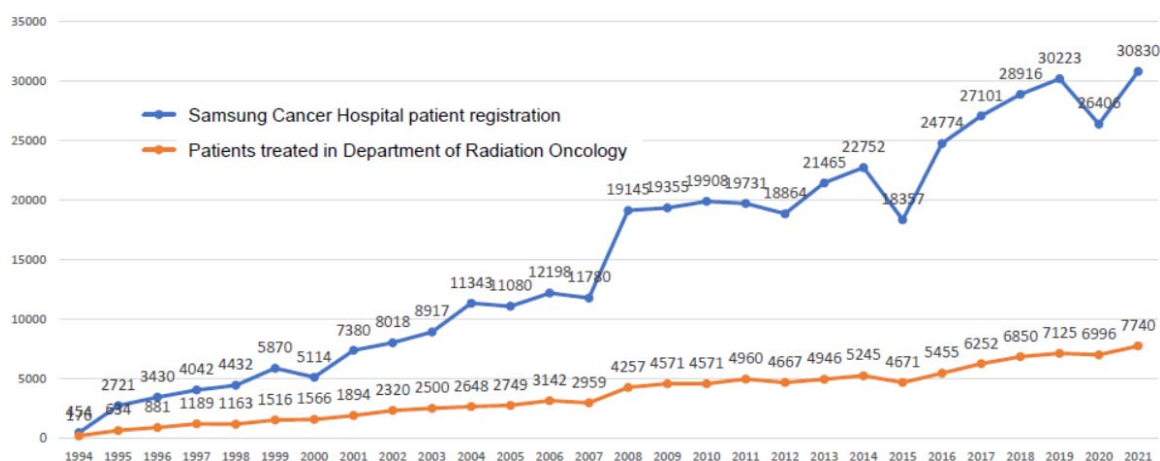
二、 過程

(一) 南韓三星首爾醫院質子治療中心 (課表見附件一)

三星首爾醫院自 1994 年 11 月 9 日開院以來，筆路藍縷，逐步發展成員工超過 8000 人（醫師約 1300 人、護理師 3100 人），約 2000 床（ICU 約 190 床），每年門診服務人次突破 200 萬，每年手術案例數突破五萬的大醫院。除了服務量大之外，三星首爾醫院亦追求服務品質，滿意度在南韓國內亦連續蟬聯第一。在 Newsweek 票選中，於 World's Best Specialized Hospitals (Oncology) 與 World's Best Smart Hospitals 均拿下亞洲第一。



此外，三星首爾醫院亦於 2008 年 3 月成立綜合腫瘤中心(Samsung comprehensive cancer center)，診治病人約佔南韓癌症個案數的 12%。其中放射線治療扮演重要的角色，約有四分之一的癌症病人需要接受放射治療，且佔比逐步成長。



三星綜合腫瘤中心的治療存活率亦優於南韓癌症資料與美國 SEER 資料庫。存活率提升主要歸功於引進了各種低侵入性的先進技術，如單孔手術（single-port surgery）、機器手臂輔助手術（robot-assisted surgery）、無痛腫瘤射頻消融術（painless

radiofrequency ablation)、質子束放射治療 (proton beam therapy)。

5-year relative survival rates			
Cancer Type	SMC (2008-2019)	KCCR (2014-2018)	SEER (2011-2017)
Stomach	87.7	77.0	32.4
Colorectal	84.0	74.3	64.7
Lung	50.7	32.4	21.7
Breast	95.3	93.3	90.3
Liver	55.5	37.0	20.3
Pancreas	18.6	12.6	10.8
NHL ₂	70.4	64.0	73.2
Cervix Uteri	84.7	80.5	66.3

三星質子治療中心於 2015 年 12 月 28 日開幕，2016 年至 2022 年服務人次的年增長率約為 16%，在與 2007 年先行的南韓 national cancer center 激烈競爭下，於 2022 年率先達到治療 5000 例。治療主力為肝癌(23-30%)、頭頸癌(19-20%)、肺癌(14-16%)、腦瘤(9-11%)。兒童癌症約佔質子治療中心病人數的 9.4%。



本次申請至該院進行為期兩周的質子治療訓練，行前三星醫院質子治療中心團隊醫師有事前參與及詢問本次參與培訓人員的臨床領域，除提供廣泛的質子治療基礎及臨床知識外，更針對培訓醫師領域做更深入的討論及回饋。

訓練期間的課程安排主要有講座教學、治療室參訪、臨床病人治療計畫及實作討論、質子治療計畫評估、治療計畫與機器品質校正及多專科討論會，整體課程安排洽當，符合臨床醫師及物理師對質子治療的臨床需求。

三星首爾醫院質子治療中心有兩間治療室，每日開機時間早上七點，治療結束時間大約在晚上 10 至 11 點。物理師於病人治療結束後進行機器品保及新病人治療計畫品保。職專注於神經腫瘤與攝護腺癌，然而南韓的醫療保險並未涵蓋攝護腺癌的質子放射治療，故本次課程職主要針對神經腫瘤（包含成人與兒童神經腫瘤學）與輻射生物學（包含基因組學、表觀基因組學、轉錄組學、蛋白質組學、代謝組學）向三星醫院的專家請益。

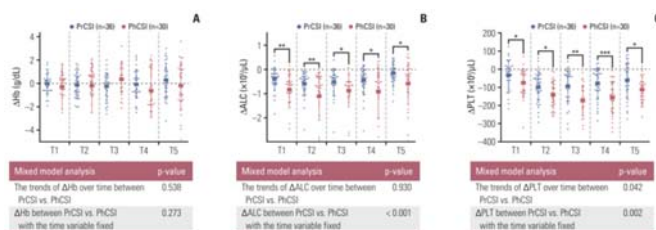
1. 神經腫瘤

以膠質母細胞瘤 (glioblastoma) 為例，傳統放射治療療程為每周五次，共六周 30 次的療程。自 1996 年開始，針對年齡 ≥ 70 歲或 Karnofsky performance scale ≤ 70 的患者，Canada trial (J Clin Oncol 2004;22:1583-1588)與 Nordic trial (Lancet Oncol 2012;13:916-920)嘗試以低分次加速療程 (hypofractionated accelerated course) 將療程縮短為 10 至 15 次，總體存活率與傳統放射治療相比並不遜色。三星首爾醫院亦於 2013 年起開始嘗試低分次加速療程，先縮短為 25 次並於 Yonsei Med J. 2023;2:94-103 發表，得到 25 次療程在無進展存活率及總體存活率均與傳統 30 次療程相仿。隨後她們再將療程縮短為 20 次，亦得到不錯的治療成績並發表於 Cancers (Basel). 2023;16(1):64。此外，她們也發現質子放射治療能減少放射引發之淋巴球下降 (radiation-induced lymphopenia)，進而改善存活率 (Clin Transl Radiat Oncol. 2024;47:100799)。

接著談到顱內胚細胞瘤 (intracranial germinoma)，主流治療可以單用放射治療 (21-24Gy 至全腦室、40-45Gy 至腫瘤床)，或是於化療後視反應調整放療劑量。Children's Oncology Group (COG) ACNS1123 trial 針對化療完全緩解的患者減少放射治療的劑量 (18Gy 至全腦室、30Gy 至腫瘤床)，也觀察到全腦室 18Gy 的患者其注意力/集中力 (attention/concentration) 在放療後 6-9 個月內仍能維持不錯的處理速度 (processing speed) 並能於 24-30 個月後逐漸恢復。三星首爾醫院嘗試了更激進的方針：SMC G-18 study，將化療後的放療劑量大幅降低 (10.8Gy 至全腦室、21.6Gy 至腫瘤床)，發現復發率更高，只好中止。

講到兒童神經腫瘤，全腦脊髓照射 (craniospinal irradiation, CSI) 常會造成兒童脊椎體 (vertebral body) 的生長遲緩 (vertebral body) 及脊柱變形。在譚納階段 (Tanner scale) I-III 的兒童 (16 歲前或陰毛尚未變粗、捲曲)，全腦脊髓照射除了須照射腫瘤高復發風險的椎管 (thecal sac) 之外，也必須左右均勻地照射椎體以避免脊柱變形。在賓夕法尼亞大學 (University of Pennsylvania)，椎體的放射劑量約為椎管的 66%；然而在三星首爾醫院及麻省總醫院 (Massachusetts General Hospital)，椎體與椎管的放射劑量相同。本院或可以追蹤這幾家醫院治療成果的異同，來回顧並利用混合效應多變量迴歸模型 (mixed-effects multivariable regression model) 控制追蹤時間、CSI 劑量、CSI 年齡和治療前椎體高度百分位等參數，以求得更精確的結論 (Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2023;115(3):572-580)。

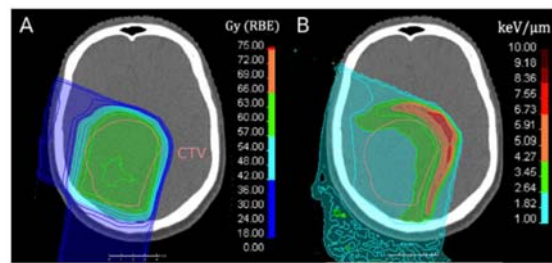
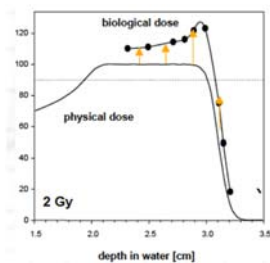
此外，三星首爾醫院也發現質子全腦脊髓照射與傳統光子照射相比，急性血液學毒性如絕對淋巴球計數 (absolute lymphocyte counts) 及血小板計數 (platelet counts) 的下降更少，且恢復更快 (Cancer Res Treat. 2022;54(3):907-916)。



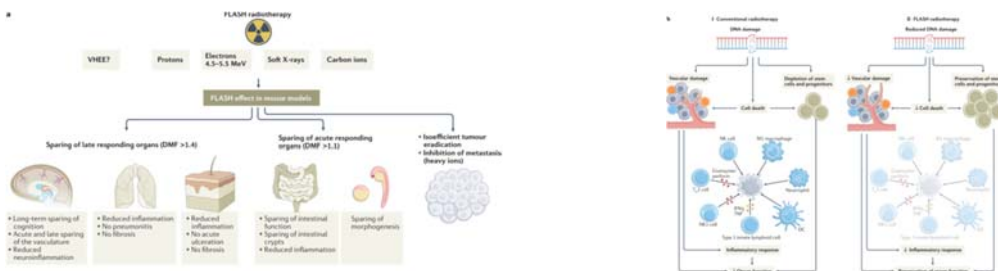
2. 輻射生物學

舊有的輻射生物學認為質子射束與傳統光子都屬於低線性能量轉移（linear energy transfer, LET）的放射線，生物效應也類似。然而越來越多證據顯示這兩者的物理及生物特性也大相逕庭，對細胞 DNA 殺傷的分子路徑不同，也影響到不同的基因表達。質子射束的生物效應主要可分為三個層級：亞細胞層級誘發 DNA 高甲基化（hyper-methylation）而光子則是低甲基化（hypo-methylation）；細胞層級質子則是比光子更能誘發癌細胞凋亡（apoptotic cell death）並使癌細胞停滯在 G2 期細胞週期（輻射敏感性增加）；組織層級則減少正常組織中的發炎因子（如 TGF- β , IL-1, Stat-5a）並抑制腫瘤的基質金屬蛋白酶（matrix metalloproteinases）來抑制腫瘤細胞的侵襲和轉移。

過去的輻射生物模型認為質子射束的相對生物效能（relative biologic effectiveness, RBE）約為光子的 1.1 倍；現在的證據則認為這樣的假定過於簡化，影響 RBE 的參數分為物理性（如 LET、放射劑量/分次）及生物性（如組織種類、細胞週期、細胞含氧分壓、終點事件）。



右上圖證實了 RBE 在布拉格尖峰散佈（spread-out Bragg peak, SOBP）的範圍尾端有非預期且非線性增加的生物效應，這也稱為生物範圍擴展（biological range-extensions），也是兒童腫瘤學組織（Children's Oncology Group, COG）不允許單照野質子治療計劃的主要原因之一。左上圖利用蒙地卡羅模擬（Monte-Carlo simulation）顯示這種生物範圍擴展的主要原因與 SOBP 範圍尾端的劑量平均 LET 上升有關。SOBP 範圍尾端應避免波及危急器官。（Radiother Oncol. 2018;128(1):56-67）



質子治療也能減少正常組織的輻射曝露，保留 T 淋巴球活性以利引發免疫反應以加強免疫治療的效果。右上圖說明 FLASH 質子治療已在小鼠模型證實能保護長期認知功能、減少放射性肺炎、減少急性/慢性皮膚損傷、減少腸道發炎並保護腸道黏膜功能。左上圖說明 FLASH 質子治療較不會損傷正常細胞的 DNA、較不會傷害正常血管、對正常幹細胞傷害較小、發炎反應較小，進而保留正常器官功能。（Nat Rev Clin Oncol. 2022;19(12):791-803）

三、心得

三星首爾醫院質子治療中心為職等安排的培訓課程深富啟發，以下聊舉數點。

臨床各領域及適應症：三星質子治療中心於 2015 年 12 月 28 日開幕以來，治療主力為肝癌(23-30%)、頭頸癌(19-20%)、肺癌(14-16%)、腦瘤(9-11%)。兒童癌症約佔質子治療中心病人數的 9.4%。職之臨床領域專注於神經腫瘤，也是極為適合質子治療的領域。以腦瘤來說，質子射束具有布拉格峰 (Bragg peak) 的物理學特性，在通過身體的過程中能夠將對正常組織造成的影響降至最低、在癌變組織所在的位置釋放最大能量之後立即消失，減少對正常腦組織的放射劑量。三星醫院針對年齡 ≥ 70 歲或 Karnofsky performance scale ≤ 70 的膠質母細胞瘤 (glioblastoma) 患者，於 2013 年起開始嘗試低分次加速療程，獲得與傳統 30 次療程相仿的無進展存活率及總體存活率，大大降低年老體衰病患的舟車勞頓，也減少放射引發之淋巴球下降 (radiation-induced lymphopenia)。此外，三星首爾醫院也發現質子全腦脊髓照射與傳統光子照射相比，急性血液學毒性如絕對淋巴球計數 (absolute lymphocyte counts) 及血小板計數 (platelet counts) 的下降更少，且恢復更快。這些證據在在顯示質子治療除了能兼顧傳統放射治療腫瘤控制的成績之外，更進一步減少不良反應，增進生活品質。

輻射生物學：有越來越多證據顯示質子治療的物理及生物特性與傳統光子放射治療大相逕庭，對細胞 DNA 殺傷的分子路徑不同，也影響到不同的基因表達。質子射束的相對生物效能 (relative biologic effectiveness, RBE) 在布拉格尖峰散佈 (spread-out Bragg peak, SOBP) 的範圍尾端有非線性增加的生物效應，這也稱為生物範圍擴展 (biological range-extensions)，也是兒童腫瘤學組織 (Children's Oncology Group, COG) 不允許單照野質子治療計劃的主要原因之一，主因與 SOBP 範圍尾端的劑量平均 LET 上升有關，也呼應臨床上選擇射束方向應避免目標深度遠端接近危急器官 (如腦幹、視交叉等)。

未來展望：癌症治療需要多專科團隊通力合作。質子治療能減少正常組織的輻射曝露，保留 T 淋巴球活性以利引發免疫反應以加強免疫治療的效果。FLASH 高劑量率質子治療，也已在小鼠模型證實能保護長期認知功能、減少放射性肺炎、減少急性/慢性皮膚損傷、減少腸道發炎並保護腸道黏膜功能。許多基礎研究證明 FLASH 質子治療較不會損傷正常細胞的 DNA、較不會傷害正常血管、對正常幹細胞傷害較小、發炎反應較小，進而保留正常器官功能。

期待本院的質子治療能為廣大癌友帶來生機，幫助患者不只延命，還能提升健康相關生活品質。

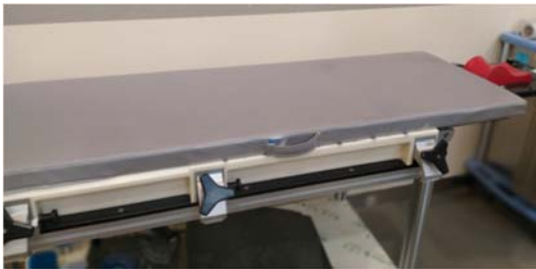
四、建議事項

(一) 制訂各癌別病患的治療流程

癌症治療精細繁雜，從醫療諮詢、確立診斷、多專科會談選擇治療方針、放射治療方案選擇(是否需要質子治療)、是否需要鎮靜/麻醉、是否需要呼吸訓練/調控、治療定位/擺位模擬、每日治療前影像確認、治療中/後評估療效、不良反應監測/管理等。三星首爾醫院質子治療中心啟用前有徵求院內同仁(放腫部放射師)扮演虛擬病人(dummy patient)經歷各癌別的治療流程，以利及早發現盲點。

(二) 研究全腦脊髓照射是否需要位移裝置

全腦脊髓照射治療過程中，腦部照野必須要能與 1 至 2 個脊椎照野相接。為避免交接誤差導致腫瘤復發(交接處劑量過低)或放射性脊髓炎(交接處劑量過高)，三星首爾醫院自行開發位移裝置(sliding couchtop)，使病人在治療過程中能舒適且精確挪動對位，提高每日治療的再現性。經與本部盧勇發物理師討論後，發現三星首爾醫院是使用單一照野最佳化(single-field optimization, SFO)技術，若本院能使用多照野最佳化(multi-field optimization, MFO)合併筆尖式掃描技術(pencil beam scanning)技術應可克服，待虛擬病人(dummy patient)測試治療流程後即可確認完成。



Sliding couchtop

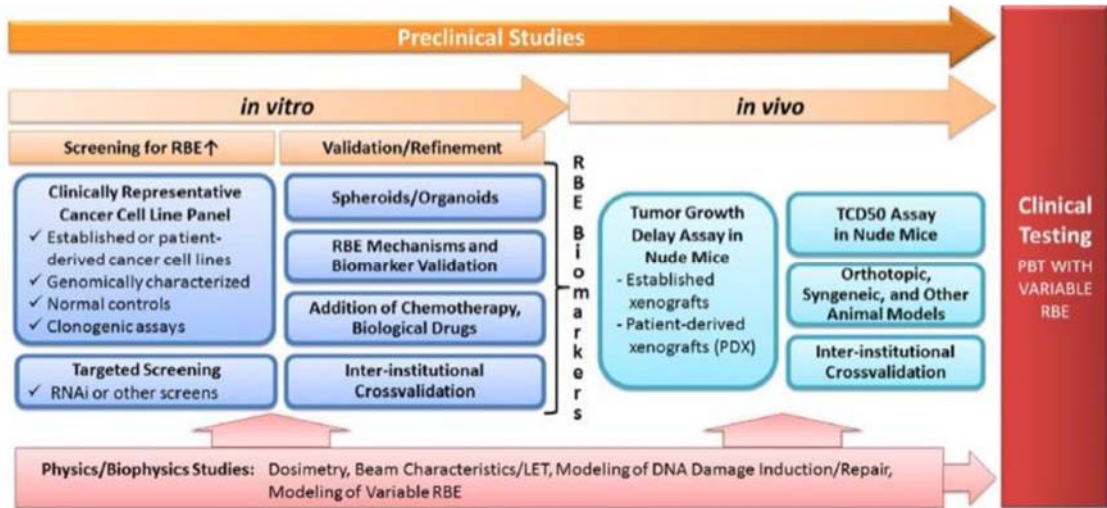
(三) 建立友善病童環境

少子化已是國安問題。兒癌病人約占質子治療的 10-12%。質子放射治療對病童的好處遠遠優於傳統光子治療，尤其在神經認知保留、減少生長遲滯、減少繼發性癌症(secondary cancer)等。若能有友善病童的兒童休憩室(children lounge)，應能大大降低病童的不安，使其更能配合醫療處置，減少鎮靜/麻醉等侵入性處置。剩下約一半仍無法配合或 3 歲以下嬰幼兒，可商請麻醉科一同建立小兒麻醉照護室(pediatric anesthesia care unit)，以利兒癌病人能安全接受放射治療。

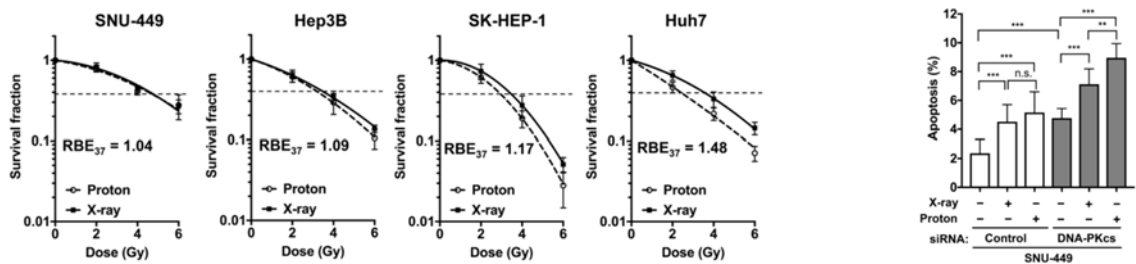


(四) 投入輻射生物研究

雖然質子射束具有優越的物理特性（如布拉格峰），但其輻射生物學特性尚未完全了解。建議可以從轉譯醫學的角度著手，由 *in vitro* 到 *in vivo*，研究是否有臨床上適合的生物標誌（biomarker），以利評估質子射束的相對生物效能（relative biologic effectiveness, RBE），如下圖（Radiother Oncol. 2018;128(1):68-75）。



舉例來說，三星首爾醫院檢測常見的肝癌細胞株 SNU-449、Hep3B、SK-HEP-1、Huh7 的劑量反應曲線（如下左圖，光子為實線，質子為虛線）。Huh7 對質子的反應最好（RBE 1.48 倍），而 SNU-449 對質子的反應最差（RBE 1.04 倍）。



如上右圖，利用小干擾 RNA（small interfering RNA，siRNA）調控 SNU-449 細胞的 DNA-PKcs 基因（DNA-dependent protein kinase catalytic subunit，DNA 依賴性蛋白激酶催化亞基），能誘發腫瘤細胞凋亡，增加質子治療的敏感性。（PLoS One. 2019;14(6):e0218049）。

簡言之，輻射生物研究能辨識質子放射增敏的治療標的、開發保護正常組織的藥物、結合透過多組學分析（基因組學 genomics、表觀基因組學 epigenomics、轉錄組學 transcriptomics、蛋白質組學 proteomics、代謝組學 metabolomics）來辨識與質子放射敏感性相關的預測生物標誌（biomarker）。

五、 附錄

附件一、 首爾三星醫院質子訓練課表

	28 Oct 2024 (Mon)	29 Oct 2024 (Tue)	30 Oct 2024 (Wed)	31 Oct 2024 (Thu)	1 Nov 2024 (Fri)
8:00	Program Orientation (B1) (Hee Chul Park)	Proton treatment under anesthesia (B1) (Sungkoo Cho)	Treatment planning session-Brain / Pediatric Cancer (B1) (Nalee Kim, Seokyoong Kang)	Multidisciplinary Tumor Boards – Head and neck cancer	Multidisciplinary Tumor Boards – Breast cancer
9:00					
10:00	Institute Tour (B1) (Kwangzoo Chung)	Treatment planning session-CSI (B1) (Sungkoo Cho)	Clinical Practicum: Brain / Pediatric Cancer (B1) (Nalee Kim, Seokyoong Kang)	Treatment planning session – Colon and rectal cancer (B1) (Eun Young Yang)	Proton Biology (B1) (Chang Hoon Choi)
11:00					
12:00	Lunch	Lunch	Lunch	Lunch	Lunch
13:00	Introduction : SMC PTC (B1) (Sung Hwan Ahn)	Proton treatment observation (B3) (Kwangzoo Chung)	Clinical Practicum: Brain / Pediatric Cancer (B1) (Nalee Kim, Seokyoong Kang)	IGRT Practicum (B1) (Eun Young Yang)	Proton treatment observation (B3) (Wonkung Cho)
14:00					
15:00	SMC Tour	Multidisciplinary Tumor Boards - GI	Liver tumor board	Treatment planning session – GU (B1) (Eun Young Yang)	Review of proton plans (B1) (Wonkung Cho)
16:00					
17:00					
17:30				Welcome dinner	

	4 Nov 2024 (Mon)	5 Nov 2024 (Tue)	6 Nov 2024 (Wed)	7 Nov 2024 (Thu)	8 Nov 2024 (Fri)
8:00	Treatment planning review – pediatric (B1) (Wonkung Cho)	Multidisciplinary Tumor Boards – GYN	Journal reading (B1)	Multidisciplinary Tumor Boards – Lung cancer	Treatment Planning review – Lung cancer (B1) (Kyungmi Yang)
9:00					
10:00	Treatment planning review (B1) (Dongryul Oh)	Clinical Practicum Head and Neck Cancer (B1) (Dongryul Oh)	Breathing training, 4D simulation (B1) (Sang Hoon Jung)	Clinical Practicum Thoracic Cancer (B1) (Kyungmi Yang)	Treatment Planning review – Head and neck cancer (B1) (Wonkung Cho)
11:00					
12:00	Lunch	Lunch	Lunch	Lunch	Lunch
13:00	Commissioning (B1) (Youngyih Han)	Proton QA (B1) (Kwanghyun Jo)	Clinical Practicum: GI cancer (B1) (Hee Chul Park)	Proton treatment observation (B3) (Wonkung Cho)	Summary discussion (B1) (Hee Chul Park)
14:00					
15:00	PTS management (B1) (Youngyih Han)	Clinical Practicum: GYN cancer (B1) (Wonkung Cho)	Proton treatment observation (B3) (Wonkung Cho)	Treatment planning review – HCC (B1) (Nalee Kim)	
16:00					
17:00					
23:00		Clinical practicum – patient QA (B3) (Kwangzoo Chung)			

