

放射治療於癌症骨轉移之應用

成佳憲^{1,2}、吳采玲^{3,4}、王悅心^{3,4}

¹ 國立臺灣大學醫學院附設醫院腫瘤醫學部放射腫瘤科, 台北, 台灣

² 國立臺灣大學醫學院腫瘤醫學研究所, 台北, 台灣

³ 國立臺灣大學藥學院臨床藥學研究所, 台北, 台灣

⁴ 生物醫學編輯部, 台北, 台灣

壹、前言

近年來，放射線治療 (radiation therapy, RT) 的發展日新月異。因此，透過本文簡要說明放射療法與近年來的發展與治療建議。

貳、針對癌症骨轉移之放射線治療

大致上可分為簡單 (simple way) 及複雜 (complicated way) 兩種方式，兩者的差別主要在所需設備的簡單與複雜及可容許劑量之高低。簡單的方式為單一照野 (single-field) 或對照 (opposed-field) 照野的設計，在劑量方面則可以有 30 Gy / 10 fractions、24 Gy / 6 fractions 及 8 Gy / 1 fraction 的作法。而複雜的方式則為固定、多照野的設計，劑量部分會以電腦依照所輸入的電子斷層影像區域作試算，常見的則可以有 >30 Gy / 6 fractions 和 16 Gy / 1 fractions 的作法。由於複雜的方式在技術及設備方面都更好、更安全，故可容許更高的劑量且可將能量集中於有問題的骨頭。

放射線治療一直存在少量多次及多量少次的爭論，主要是因為多量少次可讓病人更加方便，但卻可能有療效以及安全性上的疑慮。以下以三篇臨床試驗結果說明：

一、Dutch Bone Metastasis Study¹

在 1996-1999 間，納入 1,171 位沒有接受放療過的病人，比較 24 Gy/6 Fr 和 8 Gy/1 Fr 對癌症骨轉移的療效。結果無論在平均疼痛得分 (mean pain score)、達到反應時間 (time to response)、發生惡化時間 (time to progression)、總存活期 (overall survival) 皆無差異。但在再治療比率 (retreatment rate) 上卻有達到顯著差異 (6% [6×4 Gy] vs. 24% [1×8 Gy], 95% HR 4.3 [2.9-6.1], P value <0.001)。另外，肺癌相較乳癌也有顯著增加的再治療比率 (17% [lung cancer] vs. 13% [breast cancer], 95% HR 2.6 [1.7-3.8], P value 0.01)

二、RTOG/NCCTG Study²

在 1998-2001 間，納入 898 位預後較好的乳癌及攝護腺癌病人，比較 30 Gy/10 Fr 和

通訊作者：成佳憲 教授
電話：886-2-2312-3456
傳真：886-2-2371-1174
地址：100 台北市中山南路 7 號
E-mail：jasoncheng@ntu.edu.tw

8 Gy/1 Fr 對癌症骨轉移的療效。結果無論在疼痛藥物使用比率、疼痛量表最痛得分 (BPI [Brief Pain Inventory] worst pain score)、整體反應 (overall response) 皆無差異。但在再治療比率 (retreatment rate) 上卻有達到顯著差異 (9% [10×3 Gy] vs. 18% [1×8 Gy], P value <0.001)。

三 .NCIC/TROG/RTOG/UK Study³

在 2004-2012 間，納入 425 位針對接受過放射線治療的病人 (肺癌病人占約 20%)，進行比較 20 Gy/multiple Fr 和 8 Gy/1 Fr 對癌症骨轉移再治療療效的不劣性試驗。若以意向分析方法 (intention to treat, ITT) 分析結果，則 8 Gy/1 Fr 在整體止痛反應 (overall pain response) 上不劣於 20 Gy/multiple (p=0.21; 整體反應差距 [response difference] 4.00%, upper limit of the 95% CI 9.2%, < prespecified

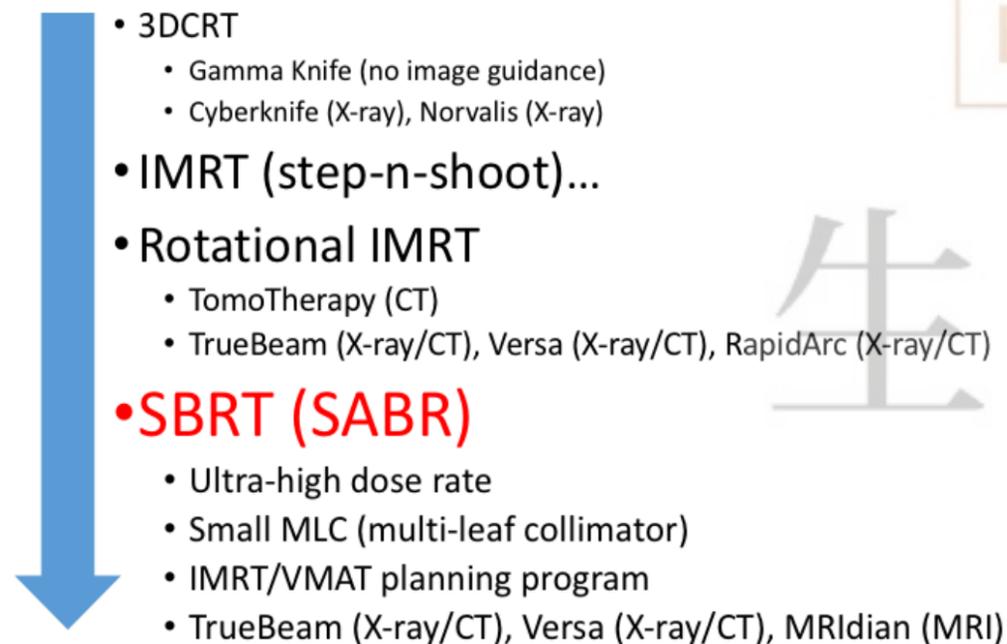
non-inferiority margin of 10%)。而若以實際治療分析法 (per-protocol, PP) 則令人有所顧慮，8 Gy/1 Fr 在整體止痛反應 (overall response) 上未能達到不劣於 20 Gy/multiple (p=0.17; 整體反應差距 [response difference] 6.00%, upper limit of the 95% CI 13.2, > prespecified non-inferiority margin of 10%)。

另外，在安全性方面，8 Gy/1 Fr 相較 20 Gy/multiple 則有顯著較低的副作用，例如：食慾下降 (56% vs. 66%, p=0.011) 和腹瀉 (23% vs. 31%, p=0.018)

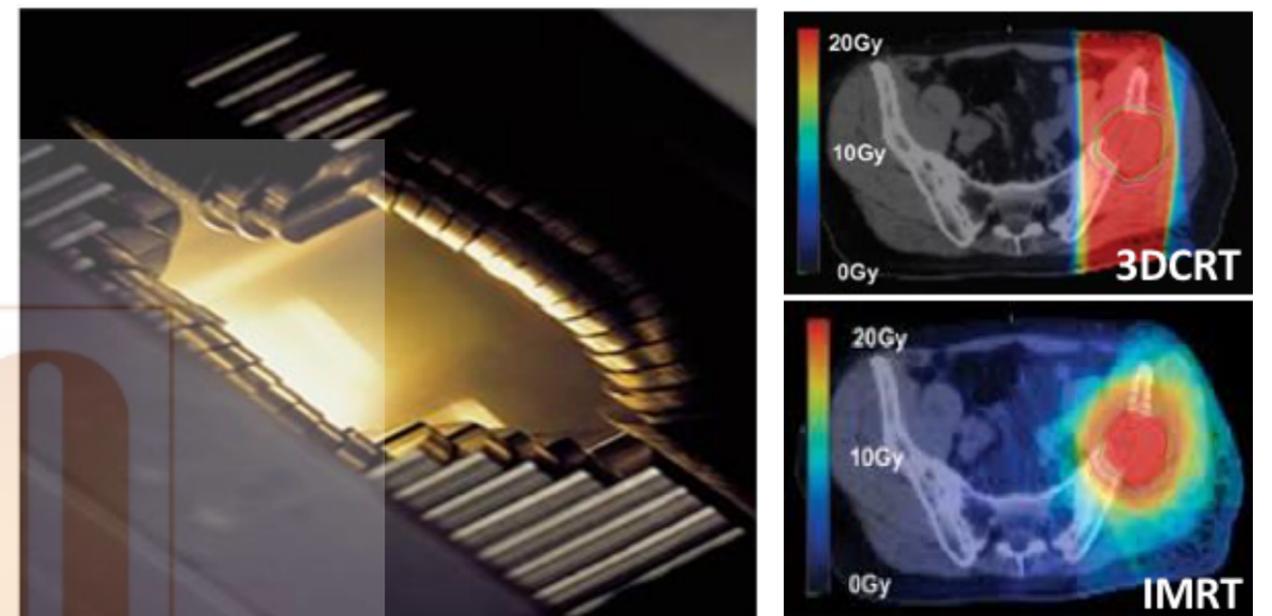
參、放射線治療科技的演進

近年來放射線治療科技的演進如圖一所示，從三度空間順形放射治療 (Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy, 3D-CRT)、強度調控放射治療技術 (Intensity-

圖一 放射線治療的進展



*Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) 、Stereotactic radiosurgery (SRS)



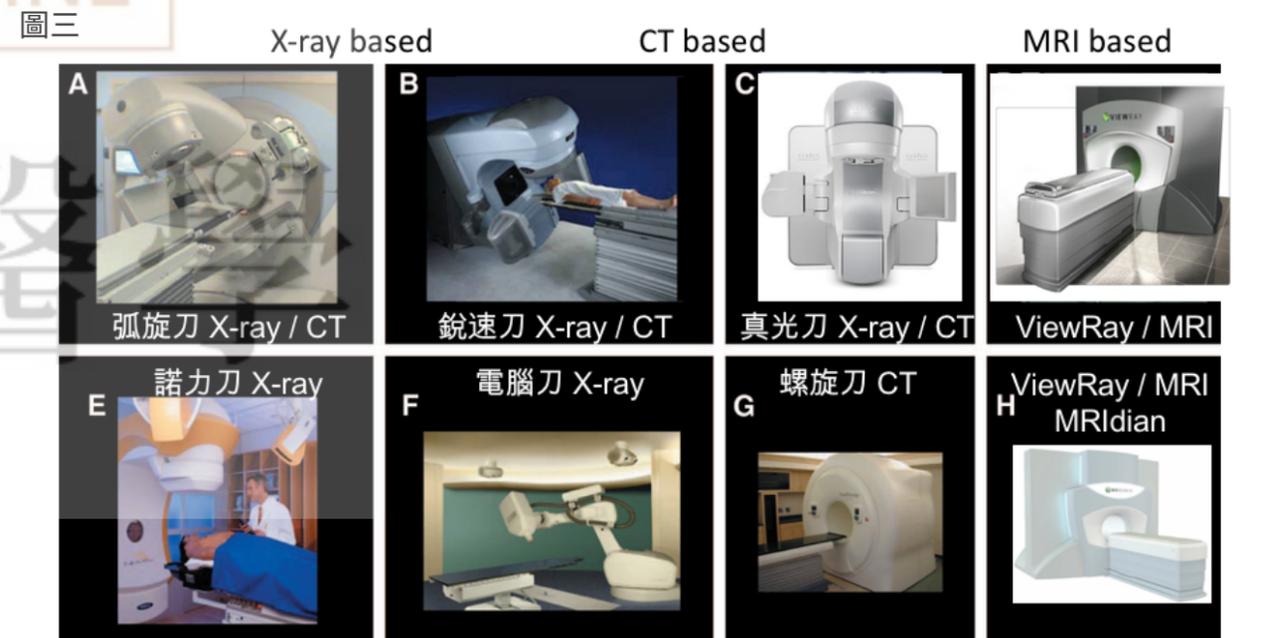
圖二 移動式多葉式準直儀

Modulated Radiation Therapy, IMRT)、旋轉強度調控放射治療技術 (rotational IMRT) 到立體定位放射線治療 (Stereotactic Body Radiation Therapy, SBRT*)。

其中，最重要的轉捩點為強度調控放射治療技術 (Intensity-Modulated Radiation Therapy, IMRT) 的發明，其使用移動式多葉式準直儀 (Dynamic multi-leaf collimator) (圖

二) 讓個別照野內劑量有高低不同的分布，也因為角度更多，可以讓放射線更集中於病灶 (圖二右上為 3DCRT 的影像，右下則為 IMRT 的影像)。

另，有影像輔助功能者，可稱為影像導引放射治療 (Image Guided RT System, IGRT) (圖三)，以不同的影像輔助工具 (X-ray, CT, MRI, fluoroscopy, cone-beam CT) 進一步分類。



圖三

目前最新的立體定位放射線治療 (Stereotactic Body Radiation Therapy, SBRT) 則需具備以下特性：次數 (fraction number) 較少 (應 ≤ 5)、每單位次數劑量較高 (≥ 600 cGy / fraction)、使用直線加速器讓輸出劑量率加快 (傳統上輸出劑量率大約 <600 MU/min，使用直線加速器可提升至 1400 MU/min (6 MV) 及 2400 MU/min (10MV) 令病人治療所需的時間有機會縮短)、每次治療更準確 (利用 X-ray, CT, MRI 等工具做影像導引)。

臺灣目前 SBRT 的使用仍較少，而目前在臺大醫院針對脊椎骨轉移的病患使用的約有 31 位，其中癌症種類分布分別為非小細胞肺癌 (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC)/ 肝細胞癌 (Hepatocellular Carcinoma Cell, HCC)/ 大腸直腸癌 (Colorectal Cancer, CRC): 26/4/1。脊椎區域分別為胸椎 / 腰椎 / 薦椎 : 18/ 19/ 2。放

射劑量為 15~18Gy in single fraction/ 24~27Gy in 3 fractions/ 35~40Gy in 5 fractions: 34/ 3/ 2。追蹤時間的中位數為 8.2 個月，治療失敗原因有 15% 為局部惡化，1% 為有症狀、治療引起的壓迫性骨折 (Compression Fracture)。局部惡化的危險因子為 paraspinal extension (HR 5.6 [95% C.I.: 0.88~36], p = 0.07)。

肆、目前針對癌症脊椎轉移治療建議⁴

主要視病人有無症狀、有無壓迫性骨折做分組，而有觀察、傳統體外放射治療 (conventional external-beam radiation, cEBRT)、SBRT、固定 (vertebral augmentation, VA)、手術等選項。

伍、結語

傳統多次少量的放射療法建立在肺癌病人的存活期較低的時代，隨著近年來肺癌存活率的增加，這樣的治療已不足以使用，且我們越來越重視的問題是一開始應該要給怎樣的治療才能使病人有較長期的益處。新放療技術效果上和傳統放療差異不大，卻大幅增加了病人的方便性和降低副作用的發生，應於未來多加推廣。

陸、問題與討論

1. SBRT 比傳統的較為方便，但副作用會比較多嗎？
- A：放射治療後會產生細胞激素 (cytokine) 而加

重副作用的發生，故給越多次細胞激素活化的越多，因此多量少次的 SBRT 產生的副作用較少。

2. 放射治療的效果多久會出現？

A：如果給予的是長療程的放射治療，至少要過一半或三分之二的療程才會感受到，最大效果也要等到做完療程後再一倍的時間。但如果是給予高劑量一次的放射療法則要回推為長療程做計算。

3. 癌症骨轉移至脊椎應選擇一次還是多次較適合病人？

A：主要考量是轉移處多寡及存活率的高低。例如：少量轉移 (小於三處)、存活時間較久者，應選擇 SBRT。

引用文獻

1. Steenland, E., et al., The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol*, 1999. 52(2): p. 101-9.
2. Hartsell, W.F., et al., Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst*, 2005. 97(11): p. 798-804.
3. Chow, E., et al., Single versus multiple fractions of repeat radiation for painful bone metastases: a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*, 2014. 15(2): p. 164-71.
4. Wallace, A.N., et al., The Metastatic Spine Disease Multidisciplinary Working Group Algorithms. *Oncologist*, 2015. 20(10): p. 1205-15.

圖四 癌症脊椎轉移治療建議

1. Asymptomatic spinal metastases
2. Uncomplicated painful spinal metastases
3. Stable pathologic vertebral compression fracture
4. Unstable pathologic vertebral compression fracture
5. Metastatic epidural spinal cord compression

