

癌症剋星，精準醫療科技： THOR-BNCT 於臺灣發展的現況 與前景

Cancer Conqueror, Precision Medical Technology: Current Status and Future Prospects of THOR-BNCT Development in Taiwan

劉珈均、陳之碩、蔣孟伶、劉鴻鳴

Jia-Jun Liu, Chi-Shuo Chen, Meng-Ling Chiang, Hong-Ming Liu

硼中子捕獲治療運用硼中子捕獲反應以直接摧毀腫瘤細胞，減少周遭正常組織傷害。在這個過程中，提高硼藥物遞送效率通常是影響硼中子捕獲治療成效的關鍵因素之一；確保中子源產生高品質的中子束也是實現癌症治療目標的重要一環。目前，臺灣使用 THOR-BNCT 反應器來生成超熱中子束，這在臨床治療與研究領域已取得顯著進展，BNCT 除了為腦瘤以及復發性頭頸癌患者提供新的治療希望之外，更有機會擴大適應症範圍，以提供病患有效的治療選擇。

Boron neutron capture therapy (BNCT) is a treatment that uses the boron neutron capture reaction to target and destroy tumor cells while minimizing damage to surrounding healthy tissue. The efficient delivery of boron drugs and the quality of neutron beams are both critical components in determining the effectiveness of BNCT. In Taiwan, the THOR-BNCT reactor is utilized to generate epithermal neutron beams, which have demonstrated significant contributions to clinical treatment and research fields. BNCT has already achieved successful results in treating patients with brain tumors and recurrent head and neck cancer, and its potential to treat a wide range of indications is expected to benefit more patients in the near future.

一、前言

1. BNCT 原理

BNCT 運用二元性 (binary) 的治療策略，將非放射性之硼同位素藥物選擇性遞送至腫瘤細胞，由於硼同位素原子 ^{10}B 對於 0.025 eV 的低能量慢 (熱) 中子具有高核反應機率，其作

用截面 (cross section) 約為 3850 邦 (Barn, b)，容易發生硼中子捕獲反應： $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ ，如公式 (1)，並產生不穩定的硼同位素原子 ^{11}B 後持續發生高能核裂變反應，形成鋰 $^7\text{Li}^{3+}$ 和氦 $^4\text{He}^{2+}$ (α 粒子) 等高線性能量轉移 (linear energy transfer, LET) 的粒子，以及釋放 2.4 MeV 的動能^(1,2)。

其中，高 LET 的粒子產物在水中的行徑長度約為 5–9 μm ⁽³⁾，最遠的行徑長度小於一顆腫瘤細胞的尺寸，使腫瘤細胞內的 DNA 發生雙股斷裂 (double strand breaks, DSBs)，進而死亡，同時有效保護腫瘤周邊的正常組織，減少治療帶來的副作用 (圖 1)。

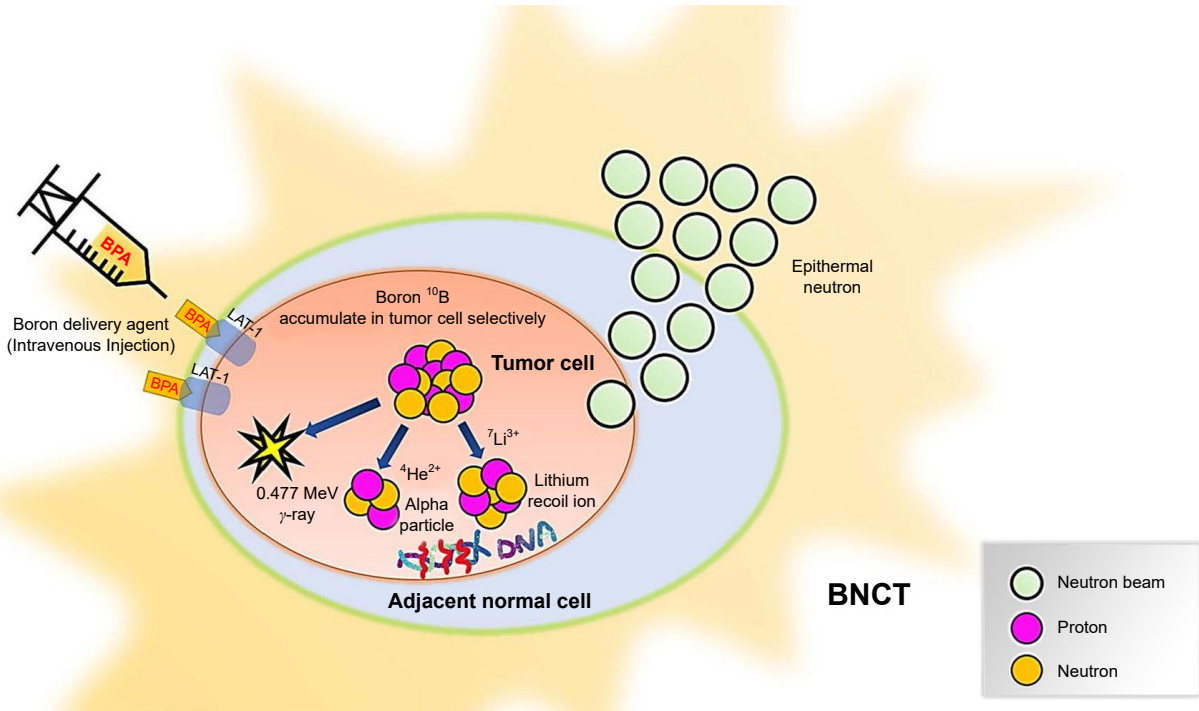
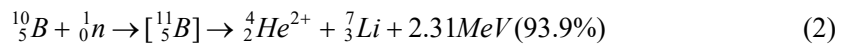
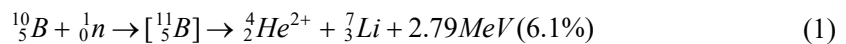


圖 1. BNCT 治療原理。



公式 (1)、BNCT 核反應式 $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ (α 粒子能量約 1.49 MeV，Li 離子約 0.85 MeV)

2. BNCT 歷史發展

回顧 BNCT 的歷史發展蹤跡，1932 年，繼英國物理學家 James Chadwick 發現中子，1935 年，Taylor 和 Burcham 證明了 ^{10}B 中子捕獲引起的高能核裂變反應，釋放 γ 射線和 $^4\text{He}^{2+}$ (α 粒子)，1936 年，Locher 發表 BNCT 的生物效應以及在腫瘤醫學治療的可能性。直到 1950–1960 年代，美國開始利用研究用反應器產生的熱中子，配合 Borax 硼藥物，

進行一系列 BNCT 腦瘤治療的測試，可惜未能成功，其原因歸咎於熱中子的穿透力不足，以及 Borax 於腫瘤的累積性不夠，最終導致美國暫緩了 BNCT 的研究。當時，也在美國參與 BNCT 相關研究的日本教授 Hatanaka 回到日本後，於 1970–1990 年間，Hatanaka 教授開始嘗試使用熱中子與 BSH 硼藥物來治療腦瘤，同時配合外科手術來克服熱中子穿透力不除的問題。Hatanaka 教授隨後所發表的統計結果顯示，若將 BNCT 運用於深度 6 公分內的腫瘤，將可讓罹患復發性膠質瘤的病患在接受 BNCT 治療後的五年生存率從 19.3% 提升至 58.3%^(4, 5)。隨著 BNCT 在日本發展出現曙光後，於 1990–2011 年間，反應器 BNCT 設施於世界展開建設；其中，臺灣於 1992 年亦開始正式投入 BNCT 的設施建設與研究，於國立清華大學建設臺灣第一座清華大學水池式反應器 (Tsing Hua Open-pool Reactor, THOR)。然而，由於熱中子能量使其穿透深度不足，對於較深層的腫瘤治療有限，2004 年，THOR 展開設施改建，成功產生較高能量的超熱中子束 (0.5 eV–10 keV)，使 THOR-BNCT 開始轉向臨床試驗研究發展 (詳細見第二節)。

綜觀今日中子源生成的發展，反應器中子源的取得不再是唯一的方式。2011 年，由於日本福島事件發生，對於核反應器設施的安全性產生顧慮，亦考量到臨床轉化應用的可能性，期望於醫院內取得中子源變得容易。當時的日本住友重工與京都大學成功研發出全世界第一套滿足臨床要求的醫用加速器型 BNCT (accelerator-based BNCT, AB-BNCT) 生成中子源⁽⁶⁾，正式開啟世界建設加速器型 BNCT 設施的新時代 (詳細見附錄)。

二、BNCT的中子源

1. 國際反應器中子源設施

BNCT 治療的成功與失敗有兩大重要的因素，包含硼藥物是否達到理想含硼藥物之高腫瘤攝取量與其他正常組織之比值要求 (表 6) 外，以及腫瘤位置是否有足夠的數量且能量適合的中子抵達腫瘤所在位置。然而，2010 年之前，唯一能產生穩定且大量中子源的僅有研究用核子反應器 (表 1)，目前國際仍持續運轉的反應器僅剩四台，臺灣的清華大學水池式反應器 (THOR) 為其中之一。

2. THOR-BNCT介紹

位在臺灣新竹的國立清華大學光復校區，擁有全台第一座能產生穩定大量中子射束的核子反應器，名為清華大學水池式反應器，英文縮寫為 THOR。有趣的是，此核子反應器除了名字縮寫與漫威漫畫中的超級英雄—雷神索爾的英文：Thor 雷同，其應用於 BNCT 之治療原理亦如同雷神索爾的雷神之槌—妙爾尼爾 (Mjolnir) 般精準地打擊惡性腫瘤。

清華大學水池式反應器 (THOR) 由國立清華大學梅故校長貽琦先生始建於 1959 年，綜觀其反應器設施，反應器核心由含 TRIGA 鈾的燃料棒產生中子和控制棒控制中子通量和核分裂次數，此核心懸吊於 33 英尺的水池中，位在水池面下約 9 公尺處，且水池中的水可做為快中子的緩速 (moderator) 和冷卻劑；反應器同時擁有優化的射束整型組件 (beam shaping assembly, BSA) 設計，並安裝在反應器核心出口的位置⁽⁷⁾。此研究型反應器建立兼具安全性，亦已長期為物理、化學、工程、醫學及材料科學等方面之科學研究做出莫大貢獻。

表 1. 全世界 BNCT 反應器設施應用於臨床研究之發展概況。

國家	反應爐	中子源	主要治療癌別	含硼藥物	起始運轉年份	運作現況
美國	BMRR	熱中子／超熱中子	神經膠質母細胞瘤	BPA	1951	無
美國	MITR	超熱中子	神經膠質母細胞瘤、黑色素瘤	BPA	1959	無
荷蘭	HFR	超熱中子	神經膠質母細胞瘤	BPA	1997	無
芬蘭	FiR1	超熱中子	神經膠質母細胞瘤、頭頸癌	BPA	1991	無
阿根廷	RA-6	超熱中子	黑色素瘤	BPA	2003	有
臺灣	THOR	超熱中子	復發性頭頸癌	BPA	2010	有
中國	IHNI1	超熱中子	黑色素瘤	BPA	2009	有
日本	JRR4	熱中子／超熱中子	神經膠質母細胞瘤、黑色素瘤	BPA/BSH	1968	無
日本	KUR	超熱中子	肝、肺、胸膜癌	BPA/BSH	1974	有
捷克	LVR-15	超熱中子	神經膠質母細胞瘤	BSH	2002	無
瑞典	R2-0	超熱中子	神經膠質母細胞瘤	BPA	2001	無
義大利	TRIGA/MARKII	超熱中子	肝轉移癌	BPA	2002	無

3. 清華大學 THOR-BNCT 設施的中子源射束設計與改建

2003 年，為了能將 THOR 改建符合臨床 BNCT 治療腫瘤的超熱中子束，改建設施的考量：(1) 產生適當的超熱中子能量 (0.5 eV–10 keV)，(2) 將反應器爐心與照射位置縮短，使其有效增加中子束強度，(3) 合理抑低的背景輻射劑量，使伴隨超熱中子所產生的快中子與加馬射線劑量必須小於 1×10^{-10} cGy-cm²，以保護淺部正常組織，(4) 中子束照野的大小，改建後的中子射束出口孔徑直徑為 14 cm，此優勢將可涵蓋較大面積的腫瘤治療範圍以及位置較深的腫瘤，同時，亦可根據治療的部位體積大小，靈活使用中子匯聚管 (extension collimator) 進行照野大小的調整或是治療較表淺的腫瘤，(5) 治療室空間的擴增，可更有彈性地進行病患治療擺位。

為了達到上述 THOR-BNCT 超熱中子束的基本要求，THOR 的新式射束設計 (圖 2)，沿著射束方向所經之濾器 (filter)／緩速器 (moderator) 分別為：Cd (0.1 cm) + Al (10 cm) + FLUENTAL (16 cm) + Al (10 cm) + FLUENTAL (24 cm) + Void (18 cm) + Cd (0.1 cm) + Bi (10 cm) 等材料組成的 BSA，得以將 THOR 反應器爐心所產生的快中子減速。濾器 (filter)／緩速器的周圍覆蓋 6 cm 的鉛反射器 (Pb-reflector) 與重混凝土 (heavy concrete)，其後端連接 88 cm 和 6 cm 厚的準直儀 (bi-lined collimator)，並被 Li₂CO₃-PE 和鉛 Pb 所包圍，以屏蔽有害的 γ 射線，進而減少快中子和 γ 射線所造成的傷害；射束的橫截面積約為 65×60 cm²，反應器核心邊界與射束出口大約為 180 cm⁽⁸⁾，並且，使用蒙特卡羅 N 粒子輻射傳輸計算機程式代碼 (Monte Carlo N-particle radiation transport computer code, MCNP4C) 的 ENDF/B-VI 截面庫 (ENDF/B-VI cross-section library) 以及 TORT 系統進行 THOR 中子射束進行模擬與計算設計⁽⁹⁻¹²⁾。隨著 BNCT 設施於 2005 年建設完成，並歷經 2006 年至 2008 年期間實施臨床前研究，近年來，THOR 運行功率已成功從 1 MW 升級至 2 MW⁽¹³⁾。

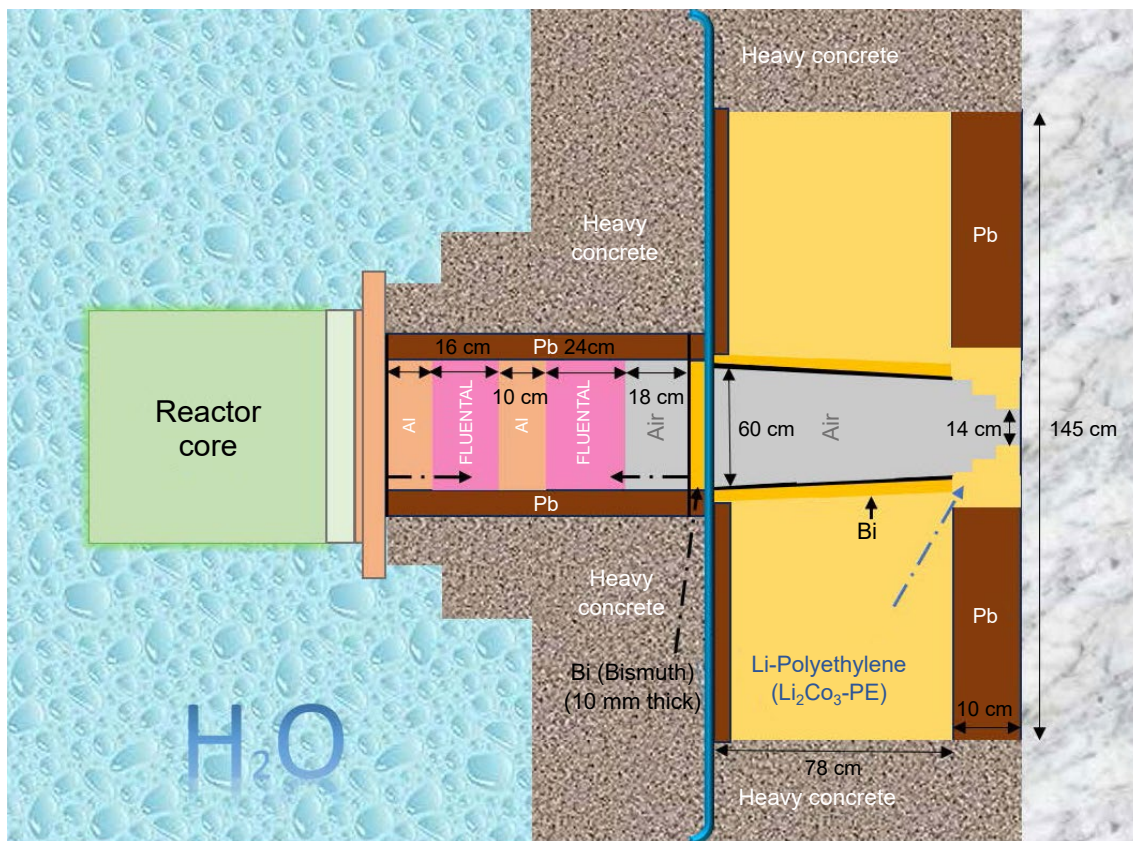


圖 2. THOR 內部構造以及 BSA 設計剖視圖

2009 年，Yuan-Hao Liu 等人研究指出，當 THOR 運轉功率為 1.2 MW，其射束出口中心處之快熱中子射束通量為 $1.07 \times 10^9 \text{ n} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ (14)，且快中子和 γ 射線的污染非常低 (表 4) 可以發現 THOR 當前的中子射束設計在空氣中的熱中子 ($< 0.5 \text{ eV}$) 通量和超熱中子 ($0.5 \text{ eV} - 10 \text{ keV}$) 通量與射束出口處的快中子 (10 keV) 和光子吸收劑量率皆大部分符合 IAEA 報告建議的中子射束設計參數標準值 (表 3) (15, 16)。除此之外，與國際上現有的 BNCT 設施的實測中子束參數進行比較，具有優異的射束品質與強度。

表 3. 清華大學超熱中子原子爐 THOR 之射束出口特性 (15, 17)。

BNCT 射束參數	IAEA 建議	THOR (1.2 MW)
超熱中子通量 ($\Phi_{\text{epi}}, \text{n} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$)	1×10^9	1.07×10^9
與每一個超熱中子伴隨之快中子劑量 ($D_{\text{fn}} / \Phi_{\text{epi}}, \text{Gy} \cdot \text{cm}^2 \text{ per epi. n}$)	$< 2 \times 10^{-13}$	2.8×10^{-13}
與每一個超熱中子伴隨之光子劑量 ($D_{\gamma} / \Phi_{\text{epi}}, \text{Gy} \cdot \text{cm}^2 \text{ per epi. n}$)	$< 2 \times 10^{-13}$	1.25×10^{-13}
超熱中子前向性【Current to flux ratio】 ($J_{\text{epi}} / \Phi_{\text{epi}}$)	> 0.7	0.74
相對超熱中子之熱中子佔比 ($\Phi_{\text{th}} / \Phi_{\text{epi}}$)	< 0.05	0.10

表 4. 清華大學原子爐設施與國際反應器型 BNCT 超熱中子束設施之中子束出口空氣中特性比較^(13, 17, 19, 20)。

國家	反應器	功率 (MW)	孔徑直徑 (cm)	Φ_{epi} ($10^9 \text{ n} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$)	$D_{\text{fn}} / \Phi_{\text{epi}}$ ($10^{-13} \text{ Gy} \cdot \text{cm}^2 \text{ per epi. n}$)	$D_{\gamma} / \Phi_{\text{epi}}$ ($10^{-13} \text{ Gy} \cdot \text{cm}^2 \text{ per epi. n}$)
臺灣	THOR	1.2	14	1.07 (1.69)*	(2.8)*	1.25
美國	BMRR	1	10	0.4	3.0	—
美國	MITR	5	12	4.3	1.4	3.6
瑞典	R2-0	0.5	14x10	1.43 (1.8)*	8.3 (0.8)*	12.6 (5.2)*
芬蘭	FiR1	0.25	14	1.2 (1.1)*	3.3 (2.4)*	0.9 (0.5)*
捷克	LVR-15	9	12	0.68	16.9	10.8
荷蘭	HFR	45	12	0.33	12.1	3.8

備註：

1. 表格數值為空氣中的測量值。
2. (*) 內數值為計算值⁽¹⁸⁾。

表 5. 清華大學原子爐設施與國際反應器型 BNCT 超熱中子束設施之中子束出口假體中特性比較，計算頭部模型與中子束出口距離 10 公分處的 THOR 中子束特性。⁽¹⁰B 濃度 → 腫瘤：正常組織 = 65 : 18 ppm)^(8, 16)。

項目	英文對照	單位	THOR-臺灣	FiR1-芬蘭	R2-0-瑞典
最大腫瘤劑量率	Maximum tumor dose	cGy/min	305	—	—
最大正常組織劑量率	Maximum normal tissue dose	cGy/min	50	45	67
有效治療深度*	Advantage depth (AD)	cm	8.9	9.0	9.7
有效治療比**	Advantage ratio (AR)	—	5.6	5.8	5.6
最大治療比	Maximum therapeutic ratio	—	6	—	5.5
正常組織達到 12.5 Gy 所需的時間	Time required for normal tissue to reach 12.5 Gy	min	—	28	20

備註：

1. 表格數值為水假體中測量值。
2. * 為獲得治療效果之最大深度度量。
3. ** 腫瘤總劑量正常組織劑量之間的比值，結果起始自假體表面到有效治療深度 (AD) 的積分。

由於 THOR 運行的功率可根據臨床用藥的需求在 0.1 至 2 MW 之間穩定調控⁽²¹⁾，且改建後的中子束強度可使治療時間小於 1 小時，並且可透過中子監測系統實時監測隨時間變化的中子射束強度，為臨床試驗或治療提供中子強度的重要資訊。2010 年，清華大學正式與臺北榮民總醫院開始攜手合作進行首位復發性頭頸癌臨床試驗患者的 BNCT 治療。

三、BNCT 的含硼藥物

1. 硼藥物的發展

由於 BNCT 是一種二元式的放射治療方式，為了產生有效的細胞損傷，必須是在硼同位素原子 ^{10}B 捕獲熱中子 (0.025 eV) 或超熱中子 (0.5 eV – 10 keV) 才能發生，其傷害僅限於含硼藥物的細胞，因此，良好藥物動力學特性的硼藥物對於 BNCT 的治療成效至關重要。過去的研究經驗說明了理想的硼藥物需符合以下條件：

- (1) 低細胞毒性。
- (2) 高腫瘤攝取量 ($> 20 \mu\text{g } ^{10}\text{B/g}$ 腫瘤或平均每個腫瘤細胞有約 10^9 顆 ^{10}B 原子) 和低正常組織攝取量 (表 6)。
- (3) 高正常組織清除率，以降低進行中子束照射時正常組織的損傷。
- (4) 低腫瘤排除，硼藥物可在腫瘤停留足夠長時間，有效捕獲熱中子或超熱中子。

表 6. 理想硼藥物之高腫瘤攝取量與其他正常組織之比值要求⁽²²⁾。

腫瘤和肌肉比值 Tumor-to-muscle ratio , T/M ratio	腫瘤和血液比值 Tumor-to-blood ratio , T/B ratio	腫瘤和正常組織比值 Tumor-to-normal tissue ratio , T/N ratio
$> 2.5-3$	$> 2.5-3$	$> 2.5-3$

目前為止，使用於臨床 BNCT 的藥物有二 (圖 3)：第一種由 Soloway 和 Hatanaka 於 1967 年首次提出的 ^{10}B -硼酸鈉 (Sodium ^{10}B -borocaptate, ^{10}B -BSH)，並於 1968 年應用於神經膠質母細胞瘤的 BNCT 治療，另一種則由 Snyder 等人於 1958 年首先合成的 L- ^{10}B -對硼苯丙胺酸 (L- ^{10}B -p-boronophenylalanine, ^{10}B -BPA)， ^{10}B -BPA 是中性胺基酸之苯丙胺酸的衍生物，在細胞增生的過程中，胺基酸是合成蛋白質的不可或缺的物質，其中腫瘤細胞的增生速度大於正常細胞，將使腫瘤大量攝取 ^{10}B -BPA；並且，發現黑色素瘤細胞比其他癌細胞的藥物停留時間更長⁽²³⁾，Mishima 等人於 1987 年展開使用 ^{10}B -BPA 於惡性黑色素瘤之 BNCT 臨床治療⁽²⁴⁾。後續研究中，報導 ^{10}B -BPA 若結成果糖 (fructose)，將有效提高含硼藥物的水溶性⁽²⁵⁾，這使 ^{10}B -BPA 開始應用於神經膠質母細胞瘤的 BNCT 治療⁽²⁶⁻²⁹⁾。然而，臨床試驗研究顯示， ^{10}B -BSH 和 ^{10}B -BPA 各有其優缺點，在神經膠質母細胞瘤的治療， ^{10}B -BSH 無法像 ^{10}B -BPA 一樣主動穿透完整的血腦屏障 (blood-brain barrier, BBB)，僅能在腦腫瘤破壞 BBB 之後，才能積聚在腦腫瘤中；另一方面， ^{10}B -BPA 雖然能夠主動穿透完整的 BBB，卻僅能夠選擇性積聚在分裂的腫瘤細胞中，在非分裂期⁽³⁰⁾，或是靜止 (Q) 期的腫瘤則無法有效積聚⁽³¹⁾， ^{10}B -BPA 的不均勻分布將增加腫瘤復發的風險；相反的是， ^{10}B -BSH 擁有在組織或細胞中均勻分布的優勢，為了能使臨床的硼藥物更接近理想的硼藥物標準，至今仍持續致力開發。截至目前為止，用於 BNCT 的含硼藥物可分為以下 (1)–(9) 類 (表 7)：

- (1) 多面體硼烷與其陰離子化合物⁽³²⁻³⁶⁾
- (2) 硼化胺基酸 (Amino acids) 和肽 (Peptides)⁽³⁷⁾。
- (3) 硼化核苷 (Nucleosides)^(38, 39)。
- (4) 硼化碳水化合物 (Carbohydrates)⁽⁴⁰⁾。
- (5) 含磷硼化物。
- (6) 含硼卟啉化合物 (Porphyrins)^(41, 42)。

- (7) 硼化賀爾蒙衍生物^(43, 44)。
- (8) 脂質體⁽⁴⁵⁾。
- (9) 硼化樹狀大分子 (Dendrimers) 和樹狀聚合物⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾。

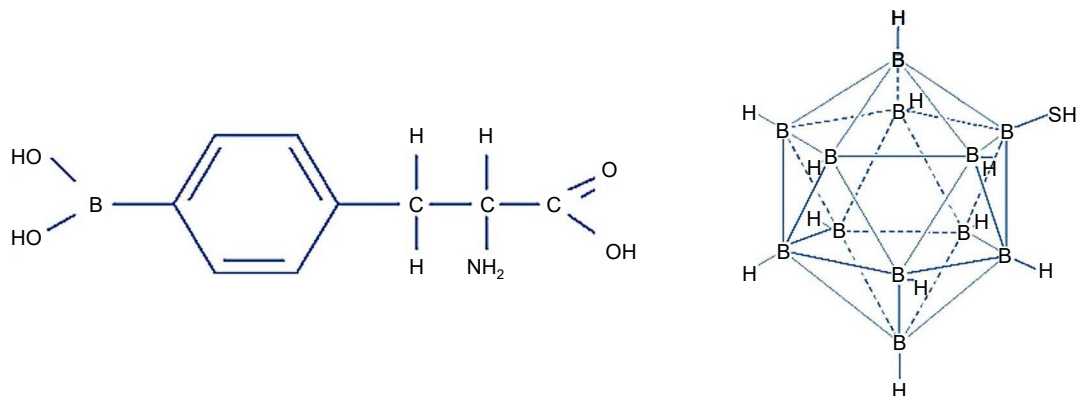


圖 3. BPA 和 BSH 的分子結構。

表 7. BNCT 之含硼藥物分類 (資料取自：臺灣硼中子捕獲治療訓練手冊)。

含硼藥物分類	優勢	限制
多面體硼烷陰離子化合物	化學與水解穩定性高、低生物毒性，Sodium mercapto-undecahydrododecaborate (BSH)，為目前此類化合物中最具潛力的含硼試劑	離子特性，限制穿透血腦障壁能力，血液滯留濃度高，血管以及內皮組織在中子束照射期間常遭到破壞
多面體硼烷化合物	電中性，沒有無法穿透細胞膜的困擾	具相當的疏水性，容易與血管中的血漿蛋白質直接結合而排泄出體外
硼化胺基酸和肽	Boronophenylalanine (¹⁰ B-BPA)，截至 2020 年為止，第一個核准用於 BNCT 的藥物、低毒性、T/N 比高、可穿透血腦障壁	由於 ¹⁰ B-BPA 本身不太溶於水，臨床使用會先和果糖或山梨糖醇反應形成 BPA-糖類複合物 (目前清華大學使用此類別含硼藥物進行臨床治療： ¹⁸ F-BPA)
硼化核苷	可穿透血腦障壁，以及不同細胞類型的細胞膜	—
硼化碳水化合物	—	無實驗證據顯示此類化合物會藉由葡萄糖運送系統進入腫瘤細胞或是腫瘤細胞會利用此類化合物作用其代謝前驅物
含磷硼化物	腫瘤積聚效果明顯	生物毒性高
含硼卟啉化合物	能夠穿透血腦障壁	生物毒性高
硼化賀爾蒙衍生物	相對較低的分子量，能快速針對腫瘤聚積	除了要無毒性，且在生理條件穩定之外，其衍生物須維持原來的生理功能
脂質體	由於具有親水性與疏水性結構的磷脂分子，一旦進入細胞，內部水溶性藥物可以順勢進入細胞中，疏水性藥物也能儲存在親油性脂質層中，具有向癌細胞遞送大量含硼藥物的潛力	通常容易被人體網狀內皮系統快速清除，導致在體內循環時間降低，目前會在其結構加入配體、抗體、葉酸、運鐵蛋白或某些特定胜肽讓其具有腫瘤細胞靶向性
硼化樹狀大分子和樹狀聚合物	均勻尺寸的球狀大分子，高度分支性、多價性、專一的分子量以及可透過修飾表面結構來滿足不同需求的特質。可透過共價鍵或利用樹狀大分子內部空洞空間或外圍結構依附在樹狀大分子上	樹狀大分子依附方式攜帶含硼藥物，容易在運送藥物過程中會有洩漏問題，且抵達目標後，藥物釋放過程難以控制，使 PH 值調控藥物釋放方式應運而生

2. THOR-BNCT 使用的含硼藥物

清華大學於目前臨床治療使用的是第 (2) 類硼化胺基酸 (amino acids) 和肽 (peptides)，且臨床使用的 ^{10}B -BPA 會先和果糖反應形成硼苯丙氨酸的 ^{10}B -BPA-糖類複合物 (^{18}F -BPA)，增加其溶於水的能力，並透過血液協助將 ^{18}F -BPA 傳遞至腫瘤累積，搭配中子束的照射，使 THOR-BNCT 的硼中子捕獲反應發生以進行粒子放射治療。

四、THOR-BNCT 的治療現況與發展潛力

1. THOR-BNCT 的治療流程與適應症

2010 年，THOR 進行 BNCT 臨床試驗計畫獲得臺灣衛生福利部同意，並成功開啟首次的 BNCT 頭頸癌臨床治療的序幕。目前的臨床治療程序首先會讓 THOR-BNCT 的治療病患經過放射腫瘤科醫師門診會診評估後實施登記，先安排含腎功能的基本血液學檢查，以及使用 ^{18}F -BPA 進行正子造影檢查 (positron emission tomography, PET)，以上兩項用以評估病患的代謝含硼藥物的能力，並根據標準攝取值 (standard uptake value, SUV) 量化 ^{18}F -BPA 腫瘤與正常組織的硼藥物之 ^{10}B 濃度 T/N 比值，確認病患是否適合 THOR-BNCT 的治療。進行治療前，病患需配合完成電腦斷層模擬定位和磁振造影 (magnetic resonance imaging, MRI)，確認腫瘤治療位置後，由清華大學原科中心依據物理師或醫師提供的電腦斷層影像 (computed tomography, CT) 以及腫瘤範圍標示來進行 BNCT 治療計畫運算，目前使用的 BNCT 治療計畫包括：THORplan 和 NTHUplan (圖 4)。

BNCT 當日治療前，醫療工作人員首先對病患進行抽血和經靜脈點滴注射給予硼藥物，依據病患體重以 500 mg/kg 給藥，前二小時以相同速率給藥，在第三小時開始治療時，則將濃度減半。常規下，病患在給藥二小時後抽血分析血中的 ^{10}B 濃度，並根據此分析濃度合併中子強度監測值計算病患累計接受的劑量，一般而言，治療時間約可在 30 分鐘內完成。中子束照射結束後一個月，根據 MRI 影像和 CT 影像評估腫瘤反應，檢測標準：完全反應 (complete response, CR)、部分反應 (partial response, PR)、疾病穩定 (stable disease, SD) 和疾病進展 (progressive disease, PD)。治療後，定期隨訪⁽⁷⁾。

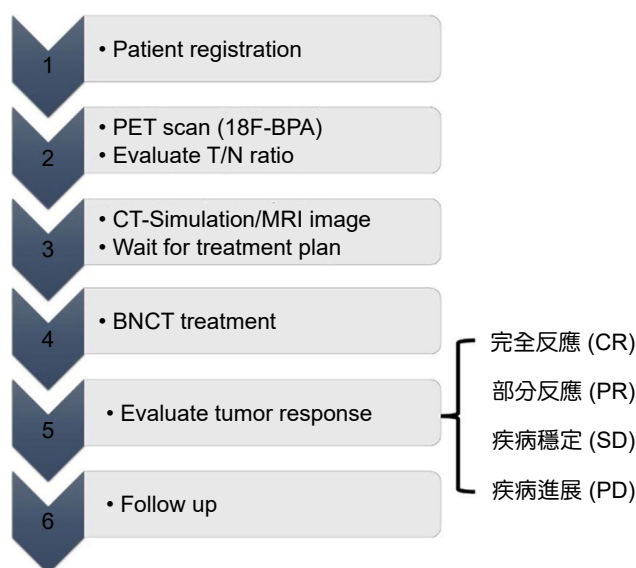


圖 4. BNCT 治療流程圖⁽⁷⁾。

截至 2022 年止，THOR 用於 BNCT 治療已收治療患者人數：腦瘤 (160 人)、頭頸癌 (144 人)，且有效改良患者生命以及生活品質⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾，THOR-BNCT 的治療現況如表 8：

表 8. THOR-BNCT 治療現況統計。

衛福部編制	臨床試驗	執行對象或適應症	治療規劃	病例數	統計時間	治療成效
非正式醫療設施 (2010–2022)	第一階段臨床試驗	復發性頭頸癌	執行兩次 BNCT (間隔一個月)	17	2010–2013	明顯改善病患生活品質，其中 6 位病患判定完全消失 (CR)，6 位病患腫瘤體積縮小 30% 以上 (PR)
	第二階段臨床試驗	復發性頭頸癌	一次 BNCT 治療， 後續再回到醫院使用光子放射治療補足劑量不足的部位	11	2014–2020	治療成效與第一階段相近
	補救性緊急醫療	難以手術或其他需積極性治療的腦瘤或頭頸部腫瘤，需人體試驗委員會 (IRB) 同意及臺灣衛福部專案核准，以個案申請核准方式執行	醫囑	> 250	2017 起	有效緩解病情，並且提升腦癌末期患者生命以及生活品質，其餘狀況待追蹤

2. THOR-BNCT 於癌症治療的發展潛力

由於 BNCT 的生物標靶性粒子治療優勢，國際上目前已有多篇報導 BNCT 對於惡性程度高，且手術、化學治療與放射治療有限的疾病具治療潛力，例如：邊界不清的浸潤型腫瘤 (infiltrative tumor) 的神經膠質母細胞瘤 (glioblastoma multiforme, GBM)^(27, 52)、容易發生遠端轉移的皮膚黑色素細胞癌⁽⁵³⁻⁵⁵⁾、過去常須使用廣泛性切除手術 (wide tumor Resection) 且嚴重影響病患生活品質的骨肉瘤⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾ 以及高復發率的頭頸癌^(59, 60)。

其中，造成轟動的義大利的 A Zonta 等人在 2006 年曾發表首次將 BNCT 應用於二位患者接受「自體移植」肝臟腫瘤照射⁽⁶¹⁾。治療後追蹤其中一位患者存活期長達 44 個月，另一位患者於治療後 33 天死於心臟衰竭，雖然此臨床經驗有限，卻仍表明體外硼中子捕獲肝臟照射也許是一種可行的治療方式。然而，能否將 BNCT 應用於體內肝臟治療仍是未知數，儘管 2007 年 Suzuki 等人團隊已將 BNCT 應用於體內多發性肝癌的治療⁽⁶²⁾，病患仍在治療後 3.5 個月復發，並死於治療後 10 個月，其治療期間除體溫短暫升溫至 38.3 度，和天門冬胺酸轉胺酶 (AST)、丙胺酸轉胺酶 (ALT) 高於 200 IU/L 外，無其他不良反應，這樣的結果似乎讓 BNCT 應用於肝癌治療具有前瞻性；可惜的是，現行的硼藥物若應用於肝癌治療，藥物容易累積於脾臟和胰臟仍是目前待解決的問題，因此；合適的硼藥物開發，以及更多的文獻與臨床經驗支持，是目前 BNCT 應用肝癌治療發展的基礎要素，亦期望未來有更多的硼藥物研發與成功測試，將可擴展 BNCT 適應症的範圍。

伍、THOR-BNCT 未來展望

臺灣的 THOR-BNCT 首次開啟了結合重粒子與標靶概念的癌症治療方法，實現了現代精準醫學的概念，亦成為癌症治療史重要的里程碑；然而，此一整合性的癌症治療方法，幕後需醫療各方面領域專長的專家互相合作討論下才能夠完成。過去清華大學 BNCT 治療團隊和臺北榮民總醫院合作已長達 13 年，期間致力於復發的腦瘤以及頭頸癌患者之臨床治療與研究，為了能夠提升惡性腫瘤的治癒希望，需搭配有經驗且嚴謹的 BNCT 治療流程；重要的是，病患在接受 BNCT 治療的過程中，並不會感受到任何不舒服，使治療品質大幅提升。另外，與臨床光子放射治療採用多次分次治療比較，BNCT 治療僅需 1–2 次，更是減少了許多病患往返醫院的辛勞。

THOR-BNCT 集許多的癌症治療優勢，也仍馳騁於精進腦瘤與頭頸癌的 BNCT 治療，令人振奮的是，2023 年，THOR-BNCT 已獲得衛福部認定為合格的醫療器材，能夠讓更多病患在有限的時間內獲得 BNCT 治療資源，亦期盼未來能夠結合更多專業人員的投入與參與研究，將其適應症擴大至其他癌症的治療，以造福更多癌症患者。

附錄、醫用加速器型 BNCT 設施於國際的發展

醫用加速器 BNCT (AB-BNCT) 產生適合中子源的方式為透過加速的帶電粒子撞擊靶材，以吸熱反應 ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ 和 ${}^9\text{Be}(p,n){}^9\text{B}^{(63)}$ ，或放熱反應的氘核產生中子源，並搭配能夠產生中子能量需求範圍之最佳光束整形組件 (BSA)，用以產生適合臨床治療之中子射束⁽⁶⁴⁾，並以低能粒子加速器產生中子源的方式最符合在醫院中發展目的。目前，被國際採用的 AB-BNCT 關鍵組件本體有三：加速器系統本體、產生中子的靶材和 BSA，其類型主要包含靜電加速器 (electrostatic)、直線加速器 (linac) 和迴旋加速器 (cyclotron)，靶材以鋰(lithium)和鈹 (beryllium) 為主 (附表 1)。與反應器 BNCT 相比，AB-BNCT 擁有可在醫院進行治療的主要優勢，且其輻射危害小、較簡易的儀器許可、安裝與維護，以及與系統相關的支出成本較低，且容易產生理想腫瘤治療深度之超熱中子射束。近年來，十幾座 AB-BNCT 的設施規劃與投建，更加證實了將 BNCT 醫院化的優勢。(附表 2)

附表 1. 加速器靶材種類以及預估質子束能量與電流要求

靶 (Target)	溶點 (攝氏)	靶型態	熱傳導係數 (W/m × K)	化學活性	生物毒性	加速器類型	質子能量 (MeV)	電流 (mA)	功率 (kW)
鋰 (Lithium)	180.54	液態/固態	84.7	高	無	靜電	2.5–2.8	10–30	40–80
鈹 (Beryllium)	1278	固態	201	低	高度致癌物	直線	8–10	8–10	80
						迴旋	30	0.4–2	12–60

備註：國際原子能機構 (International Atomic Energy Agency, IAEA)，建議超熱中子能量： $0.5\text{ eV} \leq E \leq 10\text{ keV}$ ；通量： $1 \times 10^9\text{ n}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{s}^{-1}$

附表 2. 加速器型 BNCT 於世界發展現況⁽⁶⁵⁾。

國家	機構名稱	加速器 (Accelerator)	靶 (Target)	入射粒子種類產生的中子能量 (MeV)	射束電流設計 (mA)	目前電流狀態 (mA)	目前運作狀態
日本	京都大學	迴旋加速器	Be	P:30, N < 28	1	1	研究用途 (現)
日本	南東北綜合醫院	迴旋加速器	Be	P:30, N < 28	1	1	臨床用途
日本	筑波大學	直線加速器	Be	P:8, N < 6	5	<2	物理特性測量研究
日本	國立高度專門醫療研究中心	直線加速器	固態 Li	P:2.5, N < 1	20	12	物理特性測量研究
日本	大阪醫科大學	迴旋加速器	Be	P:30, N < 28	1	—	臨床用途
日本	江戶川醫院 BNCT 醫療中心	直線加速器	固態 Li	P:2.5, N < 1	20	—	建設中
日本	名古屋大學	靜電加速器	固態 Li	P:2.8, N < 1	15	—	試運轉中
俄羅斯	布德克核子物理研究所	靜電加速器	固態 Li	P:2.0, N < 1	10	3	開發中
芬蘭	赫爾辛基大學醫學中心	靜電加速器	固態 Li	P:2.6, N < 1	30	20	建設中
以色列	索雷克加速器研究機構 (SARAF)	直線加速器	液態 Li	P:4, N < 1	20 (待考證)	1—2	開發中
阿根廷	布宜諾斯艾利斯 (CENA)	靜電加速器	Be, 13C	P, d:1.4, N < 6	30	<1	建設中
義大利	萊尼亞羅 (INFN)	直線加速器	Be	P:4, N < 2	30	—	開發中
韓國	A-BNCT	直線加速器	Be	P:10, N < 8	8	—	建設中

參考文獻

- Hawthorne, M.F., BNCT, in *Boranes and Beyond: History and the Man Who Created Them.*, Springer. pp. 207-209 (2023).
- Huang, L.-C.S., et al., *Applied Radiation and Isotopes*, **88**, 89 (2014).
- Yura, Y. and Y. Fujita, *Oral Science International.*, **10** (1), 9 (2013).
- Hatanaka, H. and Y. Nakagawa, *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, **28** (5), 1061 (1994).
- Nakagawa, Y. and H. Hatanaka, *Journal of neuro-oncology*, **33**, 105 (1997).
- Moss, R.L., *Applied Radiation and Isotopes*, **88**, 2 (2014).
- Jiang, S.-H., et al., *Applied Radiation and Isotopes*, **161**, 109143 (2020).
- Liu, Y.W.H., et al., *Applied Radiation and Isotopes*, **61** (5), 1039 (2004).
- Shaaban, I. and M. Albarhoum, *Progress in Nuclear Energy*, **78**, 297 (2015).
- Ay, M., et al., *Physics in Medicine & Biology*, **49** (21), 4897 (2004).
- Favorite, J.A., *Nuclear Science and Engineering*, **142** (3), 327 (2002).
- Tung, C.J., et al., *Applied Radiation and Isotopes*, **61** (5), 861 (2004).
- Liu, Y.-W., et al., *Applied Radiation and Isotopes*, **61** (5), 1039 (2004).
- Liu, Y.-H., et al., *Applied Radiation and Isotopes*, **67** (7, Supplement), S137(2009).
- Tung, C., et al., *Applied Radiation and Isotopes*, **61** (5), 861 (2004).
- Binns, P., K. Riley, and O. Harling, *Research and Development in Neutron Capture Therapy*, 405 (2002).
- Nigg, D., et al., *INEEL Advanced Radiotherapy Research Program Annual Report 2001*, 35 (2002).
- Skold, K., et al., *Applied Radiation and Isotopes.*, **61** (5), 102 (2004).
- Marek, M. and L. Viererbl, *Applied Radiation and Isotopes*, **69** (12), 1918 (2011).
- Lin, Y.-C., et al., *Applied Radiation and Isotopes*, **69** (12), 1834 (2011).
- Chen, Y.-W., et al., *Therapeutic Radiology and Oncology*, **4**, (2020)

23. Yoshino, K., *Advances in Boron Neutron Capture Therapy*, **234** (1997).
24. Soloway, A., H. Hatanaka, and M. Davis, *Journal of Medicinal Chemistry*, **10** (4), 714 (1967).
25. Yoshino, K., et al., *Strahlentherapie und Onkol.*, **165** (2-3), 127 (1989).
26. Chanana, A.D., et al., *Neurosurgery*, **44** (6), 1182 (1999).
27. Henriksson, R., et al., *Radiotherapy and Oncology*, **88** (2), 183 (2008).
28. Kageji, T., et al., *Applied Radiation and Isotopes*, **69** (12), 182 (2011).
29. Miyatake, S.-I., et al., *Neurologia Medico-Chirurgica*, **56** (7), 361 (2016).
30. Coderre, J.A., et al., *Cancer research*, **47** (23), 6377 (1987).
31. Ono, K., et al., *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **34** (5), 1081 (1996).
32. Laird, M., et al., *Nanoscale Advances*, **5** (9), 2537 (2023).
33. Sauerwein, W.A., P.M. Bet, and A. Wittig, *Drugs for BNCT: BSH and BPA, in Neutron Capture Therapy: Principles and Applications.*, Springer. pp.117-160 (2012).
34. Chen, W., S.C. Mehta, and D.R. Lu, *Advanced Drug Delivery Reviews*, **26** (2-3), 231 (1997).
35. Gabel, D., et al., *Acta Neurochirurgica*, **139**, 606 (1997).
36. Kageji, T., et al., *Journal of Neuro-oncology*, **33**, 117 (1997).
37. Kabalka, G.W. and M.-L. Yao, *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, **6** (2), 111 (2006).
38. Goudgaon, N.M., G.F. El-Kattan, and R.F. Schinazi, *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, **13** (1-3), 849 (1994).
39. Bennett, B.D., et al., *Biology of the Cell*, **74**, 105 (1992).
40. Fulcrand-El Kattan, G., et al., *Journal of Medicinal Chemistry*, **37** (16), 2583 (1994).
41. Vicente, M., *Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents*, **1** (2), 175 (2001).
42. Shi, Y., et al., *ACS Applied Materials and Interfaces*, **10** (50), 43387(2018).
43. Hawthorne, M.F., *Angewandte Chemie International Edition in English*, **32** (7), 950 (1993).
44. Rana, G., et al., *Metallotherapeutic Drugs and Metal?Based Diagnostic Agents: The Use of Metals in Medicine*, 9 (2005).
45. Shelly, K., M.F. Hawthorne, and P.G. Schmidt, *Liposomal delivery of boron for BNCT, in Progress in neutron capture therapy for cancer.* Springer. pp.259-264. (1992).
46. Yinghuai, Z., et al., *Current Chemical Biology*, **1** (2), 141 (2007).
47. Pitto-Barry, A., *Polymer Chemistry*, **12** (14), 2035 (2021).
48. Barth, R.F., P. Mi, and W. Yang, *Cancer Communications*, **38**, 1(2018).
49. Wang, L.-W., et al., *Applied Radiation and Isotopes*, **88**, 23 (2014).
50. Lan, T.-L., et al., *Applied Radiation and Isotopes*, **160**, 109105 (2022).
51. Higashino, M., et al., *Applied Radiation and Isotopes*, **189**, 110420 (2022).
52. Chadha, M., et al., *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics.*, **40** (4), 829 (1998).
53. Gonzalez, S., et al., *Applied Radiation and Isotopes*, **61** (5), 1101 (2004).
54. Fukuda, H., et al., *Australasian Physics and Engineering Sciences in Medicine*, **26**, 97 (2003).
55. Menéndez, P., et al., *Applied Radiation and Isotopes*, **67** (7-8), S50 (2009).
56. Mitin, V., V. Kulakov, and V. Khokhlov, *BNCT of canine osteosarcoma.* (2006).
57. Futamura, G., et al., *Radiation Oncology*, **9** (1), 1 (2014).
58. Ferrari, C., et al., *Applied Radiation and Isotopes*, **67** (7-8), S341 (2009).
59. Wang, L., et al., *Applied Radiation and Isotopes*, **69** (12), 1803 (2011).
60. Koivunoro, H., et al. *Tumor 18F-BPA Uptake in PET as a Predictor for Tumor Response and Survival in a Patient Population Treated With BNCT for Locally Recurrent Head and Neck Cancer. in Book of Abstracts.*
61. Zonta, A., et al. *Clinical lessons from the first applications of BNCT on unresectable liver metastases. in Journal of Physics: Conference Series.*. IOP Publishing, (2006).
62. Suzuki, M., et al., *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **37** (5), 376 (2007).
63. González, E.M. and G.M. Hernández, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, **865**, 148 (2017).
64. Kreiner, A.J., *Neutron Capture Therapy: Principles and Applications*, **41** (2012).
65. Kreiner, A.J., et al., *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, **21** (2), 95 (2016).

作者簡介

劉珈均現為國立清華大學生醫工程與環境科學系研究生。

Jia-Jun Liu is currently a M.S. student in the Department of Biomedical Engineering and Environmental Sciences at National Tsing Hua University.

陳之碩為美國加州州立大學生物工程學系博士，現為國立清華大學原子科學院生醫工程與環境科學系副教授。

Chi-Shuo Chen received his Ph.D. in Biological Engineering from University of California, Merced, USA. He is currently an Associate professor in the Department of Biomedical Engineering & Environmental Sciences at National Tsing Hua University.

蔣孟伶現為國立清華大學生醫工程與環境科學系研究生。

Meng-Ling Chiang is currently a M.S. student in the Department of Biomedical Engineering and Environmental Sciences at National Tsing Hua University.

劉鴻鳴為國立清華大學核子工程研究所博士，現為國立清華大學原子科學技術發展中心一等核能師。

Hong-Ming Liu received his Ph.D. in the Institute of Nuclear Engineering and Science from National Tsing Hua University. He is currently the First Class Nuclear Technician in the Nuclear Science & Technology Development Center at National Tsing Hua University.