

A Case Report of Using Salvage Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) to Improve a Recurrent Hypopharyngeal Cancer Patient

Yi-Wei Chen^{1*}, Fong-In Chou², Po-Shen Pan³, Ko-Han Lin⁴, Wen-Liang Lo⁵, Yu-Cheng Kuo⁶, Shih-Ming Hsu⁷, Jia-Cheng Lee¹, Feng-Chi Chang⁸, Chun-Wei Wang⁹, Tien-Li Lan¹, Wen-Sheng Huang⁴

¹Division of Radiotherapy, Department of Oncology, Taipei Veterans General Hospital, Taipei Taiwan

²Nuclear Science & Technology Development Department, National Tsing-Hua University, Xinzhu Taiwan

³Department of Chemistry, Tamkang University, Taipei Taiwan

⁴Department of Nuclear Medicine, Taipei Veterans General Hospital, Taipei Taiwan

⁵Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Stomatology, Taipei Veterans General Hospital, Taipei Taiwan

⁶Department of Radiation Oncology, China Medical University Hospital, Taichung Taiwan

⁷Department of Biomedical Imaging and Radiological Sciences, National Yang-Ming University, Taipei Taiwan

⁸Department of Radiology, Taipei Veterans General Hospital, Taipei Taiwan

⁹Division of Radiation Oncology, Department of Oncology, National Taiwan University Hospital, Taipei Taiwan

Email: *chen6074@gmail.com

Received: Oct. 1st, 2019; accepted: Oct. 24th, 2019; published: Oct. 31st, 2019

Abstract

Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) is a binary cancer treatment. The principal mechanism is to deliver a B-10 containing drug into tumor cells firstly and then irradiate tumor lesion specifically with thermal neutron. The fission reaction will generate two particles, α particle and lithium nucleus, which have high biological effectiveness and will damage tumor cells effectively. These high linear energy transfer (LET) particles can not only destroy double strand DNA of tumor cells but it can also protect adjacent normal tissue because it possesses very short reaction area. This time we are trying to report a 77-year-old Shanghai male patient who suffered from huge recurrent hypopharyngeal cancer. After failure of several kinds of treatments, BNCT was chosen for him as a salvage management. Because the recurrent tumor encased his right carotid artery, our BNCT group first helped him to perform a stent-graft placement to protect his right carotid artery. Then he was referred to cancer center in Tsing-Hua University Open Pool Reactor (THOR) for BNCT management. He underwent B-10 drug (4-¹⁰borophenylalanine; BPA) infusion first and then was irradiated by thermal neutron. After BNCT, significant tumor regression was observed. Followed Positron Emission Tomography (PET) scan revealed there was no viability of tumor cells. Patient didn't have any uncomfortable complaints after BNCT. The treatment results showed outstanding

*通讯作者。

文章引用: 陈一玮, 周凤英, 潘伯申, 林可瀚, 罗文良, 郭于诚, 许世明, 李家诚, 张丰基, 王骏玮, 蓝天立, 黄文盛. 透过补救性硼中子俘获治疗后显着改善复发性下咽癌之个案报告[J]. 亚洲肿瘤科病例研究, 2019, 8(4): 29-38.

DOI: 10.12677/acrpo.2019.84005

outcomes, especially for the tumors with infiltrating characteristics. It's really an effective therapy with good post-treatment quality of life.

Keywords

Boron Neutron Capture Therapy, Hypopharyngeal Cancer, Theranostics, Linear Energy Transfer, Quality of Life

透过补救性硼中子俘获治疗后显着改善 复发性下咽癌之个案报告

陈一玮^{1*}, 周凤英², 潘伯申³, 林可瀚⁴, 罗文良⁵, 郭于诚⁶, 许世明⁷, 李家诚¹, 张丰基⁸, 王骏玮⁹, 蓝天立¹, 黄文盛⁴

¹台北荣总肿瘤医学部放射线治疗科, 台湾 台北

²清华大学原科中心, 台湾 新竹

³淡江大学化学系, 台湾 台北

⁴台北荣总核子医学部, 台湾 台北

⁵台北荣总口腔医学部口腔颌面外科, 台湾 台北

⁶中国医药大学放射治疗科, 台湾 台中

⁷阳明大学生物医学影像暨放射科学系, 台湾 台北

⁸台北荣总放射线部, 台湾 台北

⁹台湾大学附设医院肿瘤医学部放射线治疗科, 台湾 台北

Email: *chen6074@gmail.com

收稿日期: 2019年10月1日; 录用日期: 2019年10月24日; 发布日期: 2019年10月31日

摘要

硼中子俘获治疗是一项二元性的肿瘤治疗方式, 主要原理是先透过注射含硼-10的药物入患者体内, 待其肿瘤吸收后, 再施以热中子照射肿瘤区块, 后续的裂解反应会产生两个高生物效应的肿瘤破坏性粒子: α 粒子以及锂核。这些高能量释放的粒子不但能有效破坏肿瘤细胞的双股螺旋DNA, 且其由于影响范围小, 对于周边正常组织亦有安全保护的效果。本次主要报告一位77岁来自上海的男性患者, 其罹患巨大复发性下咽癌, 经反复性各式治疗失败后, 后续尝试透过硼中子俘获治疗来提供补救性的处置。由于复发肿瘤包覆右颈动脉, 本团队首先提供其右颈动脉血管保护性支架处置, 后转介前往清华大学原子反应堆硼中子癌病治疗中心进行治疗安排, 患者首先安排施打含硼-10药物BPA (4-¹⁰borophenylalanine)后并接受热中子照射。执行治疗结束后复发的右颈肿瘤大幅缩小改善, 追踪检查的正子检查并呈现无肿瘤活性的反应表现。患者治疗完后无不适身体主诉表示, 治疗成果高度表现出这个治疗的优越性, 特别适合对于浸润性的肿瘤, 可以提供肿瘤患者一个高质量的治疗协助。

关键词

硼中子俘获治疗, 下咽癌, 诊断治疗, 线性能量转换, 生活质量

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

硼中子俘获治疗(Boron Neutron Capture Therapy, BNCT)是一项新式靶向放射治疗技术, 透过特殊含硼药物的投予, 患者再经过核反应堆热中子射束照射可以产生高放射生物效应的肿瘤破坏效果, 但又不会伤及外围正常组织, 是一项具有先进立基的肿瘤治疗策略。本次主要透过报告一例特殊复发性的下咽癌肿瘤患者, 由于传统治疗已经丧失有力的协助可能, 因此透过安排硼中子俘获治疗来协助该患者改善治疗成效。该患者在经过台湾新竹清华大学硼中子俘获癌症治疗团队的协助下, 顺利完成该项治疗处置, 并在后续的影像追踪报告中, 呈现令人讶异的治疗成效, 因此将该例个案整理, 并在获得病患及家属同意下, 进行治疗成效的回顾与讨论。

2. 病史

这是一位 77 岁男性下咽癌患者, 最早于 2016 年 1 月因持续咳嗽, 声音沙哑, 喉咙疼痛, 于上海某耳鼻喉科地区医院诊断为右侧下咽部恶性肿瘤, 患者当时合并有右侧颈部淋巴肿大, 颈部淋巴的细针切片呈现出扁平上皮性癌细胞(Squamous cell carcinoma), 当时检查并未有远程转移现象, 因此判断为局部区域性下咽癌并颈部淋巴转移, 当时建议患者先执行化学治疗(TP regimen: Taxotere + Cisplatin), 执行为 2016 年 1 月至 2 月期间, 共计两个疗程。治疗完成后追踪所安排的咽喉部内视镜检查中, 肿瘤呈现缩小状态。后续由于家人移住台湾, 后续遂安排于台北市某大型大学附设医院进行后续诊治与追踪。当时再度接受期别判定, 根据国际的头颈癌期别分类, 为 ycT1N2cM0, stage IVA 为维持疾病控制的成效, 患者于 2016 年 3 月开始于该医疗院所继续执行全身性化学治疗 TP 配方, 以及靶向治疗(Cetuximab)八次。后续并安排头颈部放射线治疗(2016/03/29-05/19), 其原发肿瘤以及淋巴侵犯部位总共接受了 70 Gy (格雷)治疗剂量分 33 次执行完成。放射治疗结束后四个月于 2016 年 9 月发现肿瘤有复发状况, 因此该医院提供二氧化碳雷射手术处置, 切除病灶后持续安排患者接受口服化学治疗药物 UFUR 胶囊(Uracil-Tegafur)使用, 使用期间为 2016 年 9 月到 2017 年 8 月。后续持续稳定追踪, 然而在 2018 年 6 月的追踪影像检查中发现右颈部有肿块快速形成, 经判定是肿瘤复发, 因此患者开始安排接受补救性的免疫治疗(Pembrolizumab)九次与持续口服靶向治疗(Afatinib), 治疗自 2018 年 8 月一直执行到 2019 年 2 月, 然而右颈部肿块在此间持续快速增生, 并无其他妥适补救性治疗的建议, 因此患者经转介至本院硼中子俘获治疗团队接受评估治疗的安排。

患者首先于 2019 年 2 月 22 日接受血管性计算机断层的安排(Computed Tomography; CT/Angiogram), 检查结果中呈现出一个右颈部大型浸润性的肿瘤约莫五公分大小, 将右总颈动脉分叉处完全包覆。这是一个非常高风险的肿瘤发展状况, 意指颈部动脉血管随时会因为肿瘤侵犯或治疗反应而造成血管破裂的风险。因此患者于 2019 年 2 月 23 日透过血管摄影的引导下, 由本院放射线部专科医师于患者右侧的内颈动脉血管内置入血管性支架以保护该血管的稳定与安全性(Stent-Graft)。

另外为评估患者是否合适执行硼中子俘获治疗, 必须于治疗前执行特殊性的正子摄影检查(FBPA-PET; 4-borono-2-¹⁸F-fluoro-phenylalanine-positron emission tomography), 该项检查是透过将放射性氟-18 标定于治疗用的含硼-10 药物 BPA 上(4-borono-2-¹⁸F-fluoro-L-phenylalanine), 经注射后透过正子扫描仪器来呈现含硼药物的分布性, 如果肿瘤内的活性检测值 SUV (Standard Uptake Value)大于周边正常组

织的 SUV 比值超过 2.5 倍以上(T/N ratio: Tumor uptake/Normal tissue uptake > 2.5), 依照国际研究建议[1], 此即表示该患者的肿瘤合适安排后续之硼中子俘获治疗安排。很幸运的本次报告的患者于 2019 年 2 月 26 日的特殊正子摄影检查显示患者肿瘤的活性比例值为 3.04 大于所需标准要求 2.5 (图 1)。因此随即替该名患者展开执行治疗的申请安排。

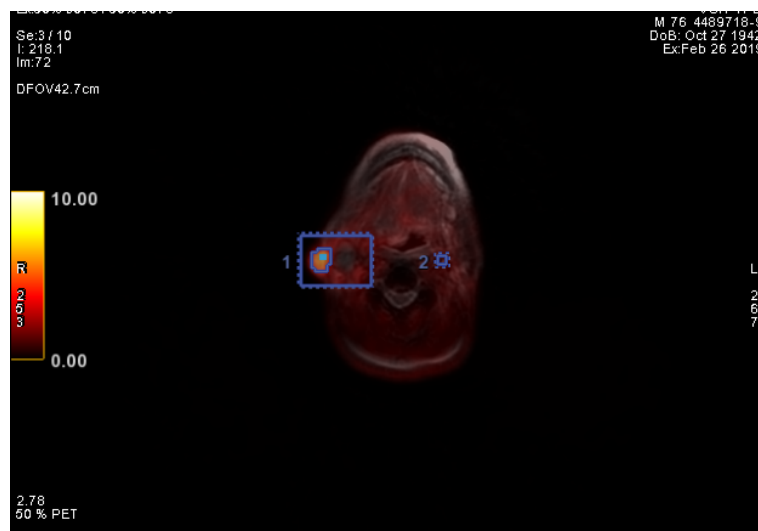


Figure 1. Special positron photography examination before special treatment (FBPA-PET)

图 1. 特殊治疗前特殊正子摄影检查(FBPA-PET)

(图 1)特殊治疗前特殊正子摄影检查(FBPA-PET), 检查结果呈现肿瘤 SUV 与周边正常组织 SUV 的比例值为 3.04, 大于治疗标准所需之最低比例要求 2.5, 评估该患者合适接受硼中子俘获治疗的门槛要求。图像中方框所示是核子医学部专家定义肿瘤活性区块的范围, 专家并会于其中选取活性最大值来进行与正常组织区的比例值估算。

硼中子俘获治疗由于目前于台湾仍非属于标准医疗而是试验性治疗, 因此必须通过上级医药管理单位(医院的人体试验委员会以及药物食品管理署)之审批核准始得执行, 且采用恩慈治疗模式予以执行安排(Compassionate use), 目前没有特殊限定接受治疗患者的国籍(曾安排过澳大利亚, 巴西, 新加坡等外国患者接受过治疗处置)。本次患者很顺利在经过各式申请评估核准后, 安排得于 2019 年 4 月 26 日执行硼中子俘获治疗。执行治疗前, 为维持患者肿瘤状况的稳定, 患者曾被安排接受一个疗程短暂化学治疗(5-FU + Cisplatin), 但由于副作用甚为剧烈, 患者及家属执行一半后拒绝持续接受处置。

3. 硼中子俘获治疗的安排

患者于 2019 年 4 月 26 日上午由本院出发, 搭乘救护车前往新竹清华大学反应堆硼中子俘获癌病中心接受治疗的规划安排, 治疗前有短暂会议讨论决定治疗计划相关状况。后续患者开始先接受 BPA 药物的滴注处置, 滴注量策略为 450 毫克/体重公斤数(即患者每公斤体重须接受 450 毫克 BPA 药物之注射处置), 患者头两小时滴注全量药物, 以点滴帮浦(Infusion pump)进行。后续患者进中子治疗室照射治疗时, 点滴调整为半量注射(每小时注射策略为 180→180→90 毫克/体重公斤数), 此策略主要是希望维持患者血液中硼-10 药物浓度的持续稳定性, 进而确认患者肿瘤的治疗剂量亦能维持稳定。患者执行照射中子前的硼浓度为 33.1 ppm (图 2)。该 BPA 输液滴注的策略模式主要开始是由京都大学原子反应堆试验中心所开发发表[2] [3]。(京都大学原子反应堆试验中心前名为 KURRI; Kyoto University Research Reactor Institute,

后于 2018 年更名为 Institute for Integrated Radiation and Nuclear Science; KURNS)。

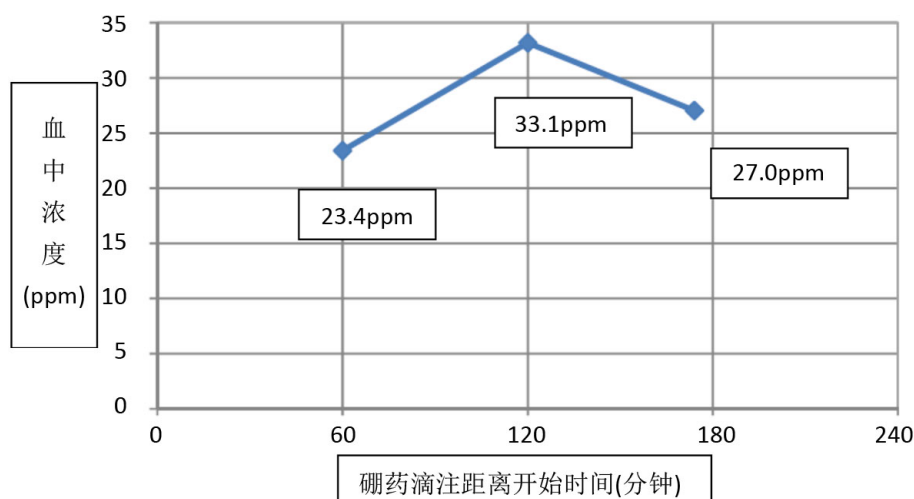


Figure 2. Values of boron concentration in blood at different blood collection points

图 2. 不同采血点血液中硼浓度数值

(图 2)患者于不同采血点所呈现出血液中硼浓度的数值。这个数值重要关系到肿瘤浓度的计算。

患者于滴注两个小时后的 BPA 后, 随即进入中子照射室进行中子照射处置, 由于清华大学反应堆功率极佳(1.66 MW), 因此患者仅接受 21.6 分钟的中子照射处置, 即完成治疗过程, 其间患者无任何特殊不适的感觉, 治疗照射顺利完成(图 3)。



Figure 3. Tsinghua University boron neutron capture treatment neutron irradiation room (left), the stability of the patient can be evaluated by a surveillance camera outside the treatment room (right)

图 3. 清华大学硼中子俘获治疗之中子照射室(左), 治疗室外可透过监视摄像机评估患者的稳定度(右)

本次执行治疗的剂量安排, 肿瘤体积(Gross Tumor Volume; GTV)所接受的平均剂量为 17.82 Gy-E (生物等效剂量); 最高剂量为 23.56 Gy-E; 最低剂量为 8.48 Gy-E。治疗结束后一个月, 无严重副作用发现。后续于 2019 年 7 月 30 日安排的追踪性计算机断层检查呈现肿瘤体积大幅缩减, 且右侧颈动脉无破损反应(图 4)。10 月 31 日患者再次接受本院核子医学部 FBPA-PET 检测, 结果发现没有任何肿瘤活性的呈现, 且远程没有转移性病灶的发现(图 5), 治疗结束至今已超过半年以上的时间, 治疗成效显著, 根据家属描述患者后续返回上海居住, 生活质量良好, 生活作息可自理, 活动一切自如, 无不良反应的回报。这个治疗不但有效控制肿瘤疾病, 重要是无治疗后不适反应的产生, 提供接受治疗的患者满意的治疗质量。

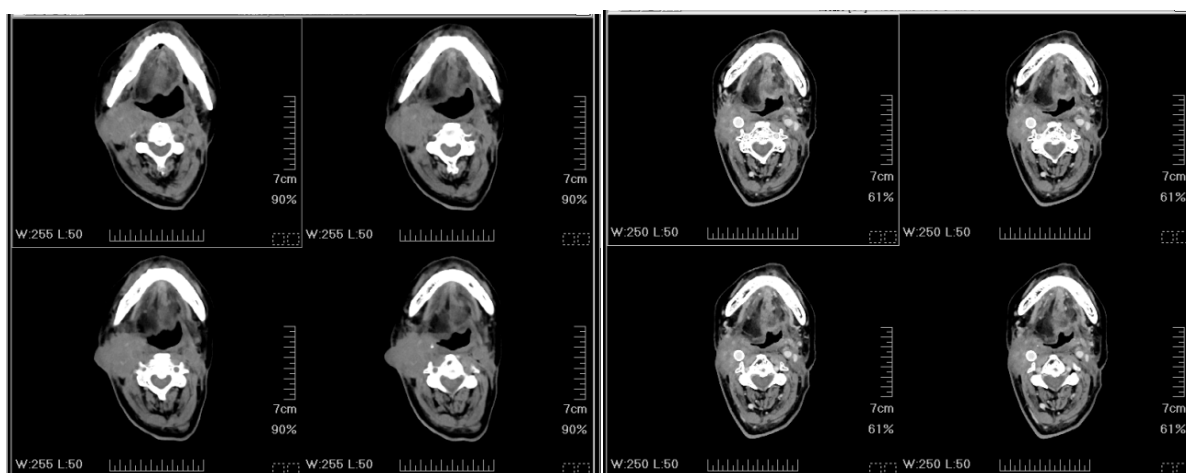


Figure 4. Computed tomography before and after treatment

图 4. 治疗前后的计算机断层影像

(图 4)左四图为治疗前的计算机断层影像(2019 年 2 月 22 日),影像显示复发的肿瘤将右侧颈动脉包覆,经 4 月 26 日一次性硼中子俘获治疗后,右四图为 7 月 30 日经治疗后的影像,除可见肿瘤体积大幅缩减外,并可见右颈动脉内因有支架处置,血管得以安全保护。

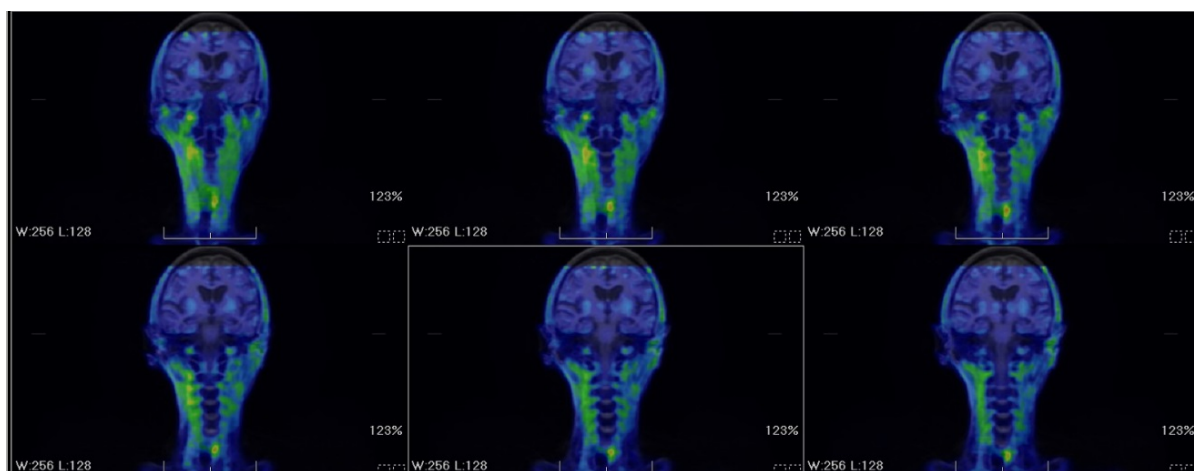


Figure 5. FBPA-PET inspection

图 5. FBPA-PET 检测

(图 5) 2019 年 10 月 31 日之特殊正子扫描检查(FBPA-PET), 检查中没有呈现任何肿瘤活性的发现, 证实在半年前的硼中子俘获治疗已经有效的将该肿瘤疾病控制克服。

4. 讨论

下咽癌是预后极度不佳之头颈部肿瘤, 由于早期发现不易, 诊断时患者常常已经产生颈部淋巴侵犯或远程器官转移。传统的治疗模式主要包括手术切除, 后续合并放射治疗以及化学治疗等。治疗后的预后发展随期别而有所不同, 根据台湾地区的癌症登记数据显示, 下咽癌整体的五年存活率仅 25%~30% [4]。一旦发现该类肿瘤复发, 若无法执行再次手术或放射治疗, 患者仅能采取药物性治疗, 包括补救性太平洋紫杉醇(Paclitaxel)以及白金类的化学性药物搭配(顺铂 Cisplatin)。另靶向性治疗药物, 生长因子阻断性

单株抗体(Antibody for Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) Cetuximab 亦是针对复发下咽癌有效的治疗策略之一,可以有效延长患者数个月的寿命[5]。

本次的患者是历经各式治疗处置,包括化学治疗,放射治疗以及靶向药物治疗后仍持续不断增长复发的巨大下咽癌患者,由于有利治疗纷纷丧失疗效,因此转介至本团队接受硼中子俘获治疗的安排。本团队自 2010 年开始执行第一次人体试验以来,目前已经执行超过 100 人,117 人次(部分患者接受超过一次以上的治疗处置)的硼中子俘获治疗的安排,患者中 2/3 为复发头颈癌,另 1/3 则为复发脑部肿瘤个案。目前的执行模式,由于非正式医疗,所以每一案均须经过相关审批通过,始得执行治疗处置安排。本团队的治疗执行主要透过京都大学原子反应堆试验所粒子放射肿瘤研究中心技术指导。

硼中子俘获治疗的执行是一个需要多重专业共同合作的粒子标靶性治疗,其中包括需要药物化学,辐射生物,医学物理,核子工程以及临床肿瘤放射医学的专家共同合作,始能顺利成功执行。本次患者由于执行治疗前透过相关计算机断层的血管摄影检查评估,已高度预估患者为高风险颈动脉血管破裂(Carotid Blowout)的可能个案,这是因为患者先前曾接受过高剂量放射治疗,且复发肿瘤高度包覆着血管组织,先前的文献及个案显示,此类患者的血管已经受到相当程度的破坏,因此本团队的放射线部专门医师,在患者执行硼中子俘获治疗前,先透过血管内置入支架保护的方式,来减少后续治疗后,因肿瘤大幅缩小而导致血管破裂的风险性。因此,患者在接受完硼中子俘获治疗后,血管得以完整保护,本团队因此针对复发头颈癌患者,在具有高度血管破裂风险性疑虑下,会在治疗前例行安排该类血管摄影检查,以降低治疗伤害的危险[6][7]。硼中子俘获治疗经治疗前配套的血管处置之后,是可以后续无虑的提供照射治疗,这种优势是传统的光子治疗,甚至是质子重粒子治疗所无法达成的。

另外硼中子俘获治疗为一个二元性的治疗,治疗要能成功除了要有专一性的靶向含硼药物,最重要的是要有高质量通量的中子射源。热中子与硼-10 元素有极高的结合俘获效应,所产生的 α 粒子以及锂核是高线性能量转换的粒子,即言之其对于肿瘤有极高的爆破杀伤能力,动物试验结果呈现是传统光子治疗的 3~5 倍以上[8]。这个概念在上个世纪的三零年代就已经被研究学者所提出理论模式[9],然当时没有技术能力去研发专一性的含硼药物以及无法获得高通量质量的中子射源,慢慢时自今日,这些问题才一一被各式领域的专家所逐渐克服,硼中子俘获治疗逐渐于国际肿瘤治疗界露出一线曙光。本团队目前采用的含硼药物主要是透过台湾信东生技公司所制备生产的 BPA 药物,BPA 的结构与人体必需氨基酸苯丙胺酸(Phenylalanine)相似,只是在苯环的侧支以含有硼-10 的硼酸嵌合取代(图 6),目前国际主要是以此药物为临床硼中子俘获治疗的主力。硼-10 中的“10”是硼元素的质量数,自然界中大部分硼元素为硼-11 的存在,硼-10 只占约 1/5 的成分,因此需要硼矿精炼后始能获得,硼-10 虽为一同位素,但不具有放射性质。目前世界各国包括日本,捷克,以及瑞典等国,均有商品化的硼-10 药物 BPA 销售以提供临床使用。

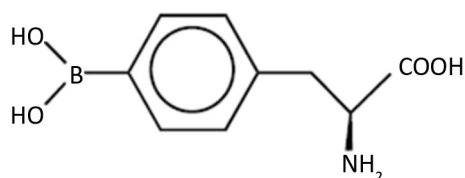


Figure 6. BPA drug structure
图 6. BPA 药物结构

(图 6) BPA 药物的结构,与必须胺氨酸 Phenylalanine (苯丙胺酸)类似,可透过肿瘤细胞表面 LAT-1 接受器而被大量吸收。

本团队所采用的热中子照射源,主要是透过清华大学的研究用原子反应堆,本反应堆为配合临床肿

瘤的照射治疗，特别于二十年前改建，以利提供超热中子射束(Epithermal neutron)，因为热中子(Thermal neutron)射束本身穿透性不足，无法针对深部肿瘤进行治疗处置，因此全力改建反应堆以利超热中子提供，并有效改善中子通量质量的需求。清华大学的原子反应堆的射束质量完全符合国际原子能总署于 2001 年针对需要执行硼中子俘获治疗的反应堆的需求性[1]，中子的通量性超过 10^9 ($\text{n cm}^{-2}\text{s}^{-1}$)，是一个非常高质量的治疗场所。然而虽然有效的操作反应堆可以提供高通量的热中子射束以利治疗执行，然而反应堆毕竟不是一个合适的医疗性器材设施。目前国际中子俘获治疗团队，纷纷改采取以中子加速器来取代反应堆成为合适临床治疗的设备。中子加速器体积小，操控容易，安全性高，且没有核废料处置的困难，是一个可以设置在医疗院所的设施。目前国际上主要有日本，美国，意大利以及大陆地区，均有积极的硼中子俘获加速器计划，相信不久的将来，硼中子俘获治疗必能在肿瘤治疗领域普及化，加速这项治疗模式的推广[10] [11]。

针对治疗的肿瘤剂量设计，以及正常组织剂量的掌握，清华大学团队内部自行研发治疗计划系统(Treatment planning system)，透过该治疗计划系统的剂量运算，我们可以精确掌握治疗的疗效性及安全性，团队并不断透过文献回顾与经验的累积，设定对于正常组织的安全剂量条件限制，此其可以保护正常组织不至于接受治疗后会造造成重大伤害。关于肿瘤剂量的计算，由于团队目前还在初始治疗的阶段，因此针对肿瘤采逐步提升治疗剂量的策略，以期能真正厘清肿瘤之有效治疗剂量范围。执行治疗至现今为止，在复发头颈癌的治疗经验上，肿瘤在经过治疗后产生完全消失反应(Complete response)，或部分消失反应者(Partial response)加总的比例近六成，这是一个非常值得重视的治疗成效反应，甚至远优于近日热门兴起的肿瘤免疫性治疗的效果反应。

国际上执行过硼中子俘获治疗国家甚多，包括全世界第一次人体试验的美国(脑瘤) [12]，其他如日本，芬兰，荷兰，瑞典，阿根廷，捷克等，均尝试过相关的人体治疗试验。北京的 401 医院采用小型的核反应堆，亦曾尝试针对足底的黑色素细胞瘤进行治疗试验，成效甚佳[13]，目前并积极努力推广。临床上合适硼中子俘获治疗的肿瘤除常见的复发头颈部肿瘤[14]，恶性脑瘤等，亦有针对肝癌，各式皮肤肿瘤，间皮细胞瘤(Mesothelioma)，肺癌，乳癌等，均有研究团队尝试突破[15] [16]，这项治疗主要只要肿瘤能大量摄取含硼-10 药物，均能产生后续极佳的治疗反应效果[17]。另外，由于肿瘤会自行摄取该类似胺基酸的药物(BPA)，然后靶向性定位肿瘤的区域范围，因此针对具有浸润性的恶性肿瘤成效极佳，与传统光子放疗，或质子重粒子等治疗必须透过人工定位肿瘤位置，硼中子俘获治疗的自动导向肿瘤区域分布能力，是这个治疗最大的优势[18]。

最后要介绍的是这个治疗主要的治疗前药物摄取评估的重要检查特殊正子摄影扫描 FBPA-PET，这个检查主要是透过本院核子医学部的同仁合成制备含放射性 F-18 的 FBPA 示踪剂(Tracer)，透过这个药物的正子显影可以告知治疗准备医疗者，评估该患者肿瘤对于该 BPA 药物的摄取能力如何[19]。过往核子医学部的分析会透过肿瘤摄取的 SUV 值，与正常组织的 SUV 值比较获得一除值(T/N ratio)，此项除值如果大于 2.5 倍，国际文献所显示[1]，该次治疗才能有相当的疗效性，如果比例值过低，则表示彼此的药物吸收差异性不大，不是一样过高，就是一样过低，这样一样高或一样低的状态，药物吸收没有鉴别性，是无法产生有效的治疗成效。这个 FBPA 根据研究，主要是透过肿瘤表面的 LAT-1 接受器所吸收[20]，而发炎性细胞表面并不具有 LAT-1 接受器，因此 FBPA-PET 甚至可以有效鉴别是肿瘤细胞的摄取反应，还是发炎性细的状况。这个正子摄影的示踪剂 FBPA 是一个非常有利的检查利器，然目前全世界仍未有国家查验认证其为正式核可的检验药剂，仍有突破努力的空间。而这种可以利用同一种药物同时进行诊断与同时进行治疗的双重特性，我们临床称之为“Theranostics”技术(Therapy + Diagnostics)。透过该项 FBPA-PET 的活性评估，亦可以协助治疗结束后，评估肿瘤控制的变化，是一个非常值得推广的检查工具[19] [20]。

5. 结论

本次的复发下咽癌患者在经过硼中子俘获治疗的高度专业肿瘤处置后，不但获得极佳的治疗成效，且治疗后有很好的生活质量，即便病人曾经接受过包括传统高剂量光子放射以及化学治疗，患者仍有执行本治疗的空间，且咽喉器官功能得以保留。本治疗需多种专业共同合作，互相搭配，才能发挥其最大的成效。因此期待这项治疗的各项技术不断的精进，在不久的将来也许可以推广硼中子俘获治疗成为肿瘤治疗正式的一环，协助临床上更多需要协助帮忙的患者。

致 谢

新竹清华大学原科中心原子反应堆癌病中心协助紧急医疗执行之全体同仁，特别是李敏院长，叶宗洸主任以及裴晋哲副主任，刘鸿鸣博士、曾永信核能师所提供之技术协助。

新竹清华大学提供治疗计划系统以利治疗剂量评估(THORplan)，林宗逸博士协助。

台湾信东生技公司全体同仁的含硼药物制备协助，周尚民博士全程协助。

台北荣总核医部全体同仁，以及核药师张智伟，杨邦宏博士全力协助。

台北荣总耳鼻喉部戴世光医师、肿瘤医学部张牧新医师临床协助。

前京都大学原子反应炉试验所粒子放射肿瘤研究中心主任小野公二教授所带领之 BNCT 团队全体同仁协助。

临床试验护理师：赖佩妤女士。

台湾放射肿瘤学会秘书：林孟璇女士

参考文献

- [1] International Atomic Energy Agency (IAEA) Publication (2001) Current Status of Neutron Capture Therapy. IAEA-TECDOC-1223. https://pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/te_1223_prn.pdf
- [2] Miyatake, S., Kawabata, S., Yokoyama, K., *et al.* (2008) Survival Benefit of Boron Neutron Capture Therapy for Recurrent Malignant Gliomas. *Journal of Neuro-Oncology*, **91**, 199-206. <https://doi.org/10.1007/s11060-008-9699-x>
- [3] Suzuki, M., Kato, I., Aihara, T., *et al.* (2014) Boron Neutron Capture Therapy Outcomes for Advanced or Recurrent Head and Neck Cancer. *Journal of Radiation Research*, **55**, 146-153. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrt098>
- [4] 卫生福利部国民健康署(台湾). 2016 年癌症登记年报(下咽癌部分) [N]. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=269>, 2018-12-27.
- [5] Bonner, J.A., Harari, P.M., Giralt, J., *et al.* (2006) Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *The New England Journal of Medicine*, **354**, 567-578. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa053422>
- [6] Chang, F.C., Lirng, J.F., Luo, C.B., *et al.* (2008) Patients with Head and Neck Cancers and Associated Postirradiated Carotid Blowout Syndrome: Endovascular Therapeutic Methods and Outcomes. *Journal of Vascular Surgery*, **47**, 936-945. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.12.030>
- [7] Chang, F.C., Luo, C.B., Lirng, J.F., *et al.* (2015) Endovascular Management of Post-Irradiated Carotid Blowout Syndrome. *PLoS ONE*, **10**, e0139821. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139821>
- [8] Coderre, J.A., Makar, M.S., Micca, P.L., *et al.* (1993) Derivations of Relative Biological Effectiveness for the High-LET Radiations Produced during Boron Neutron Capture Irradiations of the 9L Rat Gliosarcoma *in Vitro* and *in Vivo*. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **27**, 1121-1129. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(93\)90533-2](https://doi.org/10.1016/0360-3016(93)90533-2)
- [9] Locher, G.L. (1936) Biological Effects and Therapeutical Possibilities of Neutrons. *American Journal of Roentgenology and Radium Therapy*, **36**, 1-13.
- [10] Kreiner, A.J., Bergueiro, J., Cartelli, D., *et al.* (2016) Present Status of Accelerator-Based BNCT. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, **21**, 95-101. <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2014.11.004>
- [11] Naito, F. (2018) Introduction to Accelerators for Boron Neutron Capture Therapy. *Therapeutic Radiology and Oncology*, **2**, 54. <https://doi.org/10.21037/tro.2018.10.11>
- [12] Sweet, W.H. (1951) The Uses of Nuclear Disintegration in the Diagnosis and Treatment of Brain Tumor. *The New*

-
- England Journal of Medicine*, **245**, 875-878. <https://doi.org/10.1056/NEJM195112062452301>
- [13] Yong, Z., Song, Z.W., Zhou, Y.M., *et al.* (2016) Boron Neutron Capture Therapy for Malignant Melanoma: First Clinical Case Report in China. *Chinese Journal of Cancer Research*, **28**, 634-640. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2016.06.10>
- [14] Aihara, T., Morita, N., Kamitani, N., *et al.* (2014) BNCT for Advanced or Recurrent Head and Neck Cancer. *Applied Radiation and Isotopes*, **88**, 12-15. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2014.04.007>
- [15] Sauerwein, W., Wittig, A., Moss, R. and Nakagawa, Y. (2012) Neutron Capture Therapy. Springer, Berlin, 41-54. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-31334-9>
- [16] Barth, R.F., Vicente, M.G., Harling, O.K., *et al.* (2012) Current Status of Boron Neutron Capture Therapy of High Grade Gliomas and Recurrent Head and Neck Cancer. *Radiation Oncology*, **7**, 146. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-7-146>
- [17] Yang, F.Y., Chen, Y.W., Chou, F.I., *et al.* (2012) Boron Neutron Capture Therapy for Glioblastoma Multiforme: Enhanced Drug Delivery and Antitumor Effect Following Blood-Brain Barrier Disruption Induced by Focused Ultrasound. *Future Oncology*, **8**, 1361-1369. <https://doi.org/10.2217/fon.12.118>
- [18] 陈一玮, 周凤英, 小野公二, 等. 硼中子捕获肿瘤治疗之原理及现况[J]. 临床医学月刊(台湾), 2010, 66: 341-348.
- [19] Lin, K.H., Chen, Y.W., Lee, R.C., *et al.* (2019) Nuclear Theranostics in Taiwan. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **53**, 86-91. <https://doi.org/10.1007/s13139-019-00576-z>
- [20] Watabe, T., Ikeda, H., Nagamori, S., *et al.* (2017) ^{18}F -FBPA as a Tumor-Specific Probe of L-Type Amino Acid Transporter 1 (LAT1): A Comparison Study with ^{18}F -FDG and ^{11}C -Methionine PET. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **44**, 321-331. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3487-1>