

中子俘获疗法临床应用国际进展

张紫竹^{1,2}, 金从军¹, 刘 凯¹, 张国珍¹, 杨立军¹

(1. 中国原子能科学研究院中国核工业北京四〇一医院, 北京 102413; 2. 北京凯佰特科技有限公司, 北京 102413)

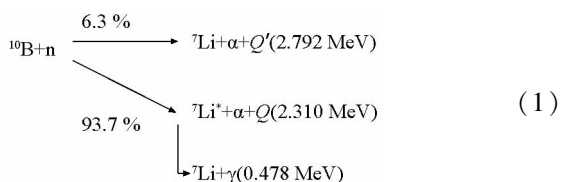
[摘要] 硼中子俘获疗法(BNCT)目前在国际上已经临床应用于千余例患者,并取得了较好的治疗效果。主要对 BNCT 的原理、发展历史及国际 BNCT 临床进展情况作了主要介绍。对脑胶质瘤、恶性黑色素瘤、复发性头颈部肿瘤及转移性肝癌 BNCT 临床治疗情况及治疗效果作了较详细的讨论。

[关键词] BNCT; 脑胶质瘤; 恶性黑色素瘤; 复发性头颈部肿瘤; 转移性肝癌

[中图分类号] R730.55 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1009-1742(2012)08-0100-06

1 BNCT 原理

硼中子俘获疗法(boron neutron capture therapy, BNCT)是一种在细胞尺度上的二元靶向放疗方法,其实现过程为:首先给患者注射¹⁰B 靶向性携带剂(携带剂本身无放射性,且无毒性),使¹⁰B 浓聚在肿瘤细胞中,而正常组织细胞¹⁰B 含量很少,之后以中子束照射肿瘤部位。中子与¹⁰B 发生俘获反应产生 α 粒子和⁷Li 粒子,反应式如下:



α 粒子和⁷Li 粒子在细胞中的射程分别为 9 μm 和 5 μm 。这些粒子产生的电离辐射损伤作用仅限于摄取¹⁰B 的细胞,从而达到选择性地杀死目标细胞,对未摄取¹⁰B 的正常组织细胞损伤极少的目的。

从原理上讲 BNCT 具有以下优势:a. 从微观角度讲, α 和⁷Li 是高传能线密度(linear energy transfer, LET)粒子,具有辐射生物学效应(radiation biology effect, RBE)高,氧增强比(oxygen enhancement ratio, OER)低,放射敏感性随细胞周期变化小的特点。因此对乏氧细胞及静止期细胞同样有致死作用,这些细胞是肿瘤复发的根源。b. 从宏观角度讲,¹⁰B

携带剂的靶向性可以使瘤组织内¹⁰B 的含量远大于正常组织内¹⁰B 的含量,因而肿瘤组织接受剂量远大于正常组织。因此,理论上 BNCT 是治疗癌症的完美手段。

2 BNCT 发展历史

1936 年,美国的 G. L. Locher 提出了用中子俘获治疗恶性肿瘤的思想^[1]。他指出原子核硼-10 俘获一个热中子后会产生一种高能、短射程的放射性产物,这种产物有较强的生物效应,这种治疗方法有可能作为一种具有选择性的治疗方法。20 世纪 40 年代初期,W. Sweet 和 M. Javid 证明存在一种在人脑肿瘤中的富集度高于正常脑组织中的富集度的硼的化合物^[2]。

1951—1958 年,W. Sweet 等人在美国布鲁海文国家实验室(Brookhaven National Laboratory, BNL)首先进行了硼中子俘获治疗临床试验,1959—1961 年,麻省理工学院(Massachusetts Institute of Technology, MIT)和 BNL 同时进行了第二次试验,但这两次试验中的患者生存期均小于一年,疗效与其他疗法相比没有优势^[3]。主要是因为当时使用硼携带剂没有较好地实现在肿瘤组织的浓聚,含硼药物在血液和正常组织中的含量过高,血管和正常组织所接受剂量较高。后来美国暂停了 BNCT 的临床试验,

[收稿日期] 2012-04-26

[作者简介] 张紫竹(1983—),女,河北保定市人,助理研究员,研究方向为辐射医学物理;E-mail: zizhuzhang@163.com

国家	反应堆	堆功率 /MW	反应堆类型	中子源类型	病例数	肿瘤部位(例数)	年份
	JRR-4	3.5		超热中子	99	脑(62)/ 皮肤(2)/ 其他(35)	1999—2007
欧盟	HFR	57		超热中子	22	脑	1997年至今
芬兰	FiR-1	0.25		超热中子	150	脑/头颈	1999年至今
捷克	LVR-15	10		超热中子	2	脑	2000年至今
瑞典	R2-0	1		超热中子	52	脑	2001—2005
意大利	TRIGA Mark II	0.25		超热中子	2	肝	2002年至今
阿根廷	RA-6	0.5		超热中子	7	皮肤	2003年至今

由表1可以看出日本有多达7座反应堆开设了BNCT治疗孔道,其治疗病例数最多,约占世界BNCT治疗总数的一半;芬兰BNCT虽然开展较晚但发展较快,其利用VTT公司的FiR-1反应堆孔道较大规模地开展了BNCT临床试验并且新的试验在不断进行中。由表1还可以看出,目前世界已经开展BNCT研究的国家均使用大型或较大型研究堆作为中子源,中子源类型由早期的热中子扩展,到了超热中子,提高了中子束穿透深度,为治疗深部肿瘤提供了条件。此外,随着研究领域的扩展,BNCT治疗的癌症种类不断增加,由脑胶质瘤逐步扩展到皮肤恶性黑色素瘤及转移性肝癌等领域。下面将分别介绍各癌种BNCT治疗的进展情况。

3 临床研究进展

目前BNCT临床治疗除了针对恶性脑胶质瘤,对于其他恶性肿瘤的临床治疗也不断增加,特别是复发性头颈部肿瘤、皮肤恶性黑色素瘤及转移性肝癌的治疗。

3.1 脑胶质瘤

恶性脑胶质瘤占颅内肿瘤的40%,侵袭性强,易复发,预后较差。世界卫生组织(WHO)根据脑胶质瘤肿瘤细胞不典型性、细胞组成、血管增生和坏死程度等病理学因素,将脑胶质瘤分为4级^[8],BNCT主要研究方向是高级别星形胶质细胞瘤,包括WHO III级的间变性星形细胞瘤(anaplastic astrocytoma, AA)和WHO III级的多形性胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)。

日本最早使用热中子照射束治疗脑胶质瘤,1968—1996年共在5座反应堆(HTR、JRR2、JRR3、

进而转向BNCT相关的基础研究和对新型含硼药物的研究。

1968—1985年,日本帝国大学的H. Hatanaka博士^[4],采用一种新的硼携带剂BSH(sodium mercaptoundecahydro dodecaborate, $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$)^[5],在切除大部分肿瘤组织后,在开颅状态下,经动脉或由静脉注射BSH,14h后患者接受热中子照射。该阶段共治疗脑瘤患者77例,其中40例为高级别神经胶质瘤患者。根据Kaplan-Meier方法评价患者生存期,肿瘤深度为6cm的患者的5年生存率为58%,10年生存率为29%^[6]。同时期采用其他手段治疗的同类患者的5年生存率只有5.7%。这个试验结果极大地振奋了当时世界神经外科界,并成为BNCT发展的里程碑。

如今,随着BSH及另一种硼携带剂BPA(L-4-dihydroxy-borylphenylalanine, $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{BNO}_4$)^[7]相继在各国和地区食品药品监督部门通过临床试验许可,BNCT进入了较快发展的阶段。20世纪90年代,在美国能源部的财政资金支持下,美国重启了对脑胶质瘤临床I/II期的研究;日本也有JRR-2, JRR-4, KURR等多个反应堆投入到BNCT临床试验研究中;欧洲多个国家也在1990年后开启了BNCT临床研究,截至2009年国际BNCT临床应用情况见表1。

表1 国际BNCT临床应用情况表
Table 1 BNCT clinical development

国家	反应堆	堆功率 /MW	中子源类型	病例数	肿瘤部位(例数)	年份
美国	BMRR	5	热中子	28	脑	1951—1958
	BMRR	5	热中子	17	脑	1959—1961
	BMRR	5	超热中子	54	脑	1994—1999
	MITR	5	热中子	18	脑	1959—1961
	MITR	5	超热中子	24	脑(18)/ 皮肤(6)	1994年至今
日本	HTR	0.1	热中子	13	脑	1968—1974
	JRR-3	10	热中子	1	脑	1969
	MuITR	0.1	热中子	108	脑(99)/ 皮肤(9)	1977—1989
	KURR	5	热中子	61	脑(47)/ 皮肤(14)	1974, 1987, 1990—1995
	KURR	5	超热中子	210	脑(97)/ 皮肤(8)/ 其他(105)	1996—2006, 2009年至今
	JRR-2	10	热中子	33	脑	1990—1996

MuTR 和 KUR)进行了临床试验,硼携带剂为 BSH,共治疗患者约 200 例。治疗后患者中位生存时间:GBM 患者 21.3(3~271)个月,AA 患者 60.4(0.6~221)个月^[9]。试验结果还表明 BNCT 对正常脑组织无明显放射损伤。

1994 年至今,超热中子束更多地应用到脑肿瘤 BNCT 治疗中,尤其是多形性胶质母细胞瘤的治疗。表 2 为 1994 年至今各国使用超热中子束治疗多形性胶质母细胞瘤情况表^[10~16]。

表 2 超热中子束治疗多形性胶质母细胞瘤情况表
Table 2 Epithermal neutron beam BNCT for GBM

年份	反应堆	临床试验单位和阶段	病例数	¹⁰ B 携带剂剂量/(mg·kg ⁻¹), 注射时间	中位生存时间/m	肿瘤靶区最小剂量 /Gy-eq	正常脑组织剂峰值/平均值 /Gy-eq
1994 — 1999	美国 BMRR	美国国家实验室, 临床 I/II 期	53	BPA: 250 ~ 330, 2 h	12.8	18 ~ 55	8.4 ~ 14.8/1.8 ~ 8.5
1997 — 1999	美国 MITR - II	哈佛大学和麻省理工学院, 临床 I 期	20	BPA: 250 ~ 350, 1 ~ 2 h	12	7.3 ~ 24.8	8.7 ~ 16.4/3.0 ~ 7.4
1997 — 2002	荷兰 HFR	EORTC 11961, 临床 I 期	26	BSH: 100	13.2	-	8.6 ~ 11.4 Gy
1999 — 2005	芬兰 FiR1	赫尔辛基大学和 VTT 公司, 临床 II 期	30	BPA: 290 ~ 500, 2 h	21.9	-	8 ~ 13.5/3 ~ 6
2001 — 2003	瑞典 R2 - 0	Studsvik, 临床 II 期	29	BPA: 900, 6 h	17.7	15.5 ~ 54.3	7.3 ~ 15.5/3.3 ~ 6.1
2001 —	捷克 LVR - 15	NRI Rez, 临床 I 期	5	BSH: 100, 1 h	14.1	-	14.2/2
2002 — 2004	日本 KUR KURRI	大阪医学院, 临床 II 期	10	BPA: 250, 1 h BSH: 100, 1 h	14.1	16.3 ~ 63	13 >
2004 — 2006	同上	同上	11	BPA: 700, 6 h BSH: 100, 1 h	23.5	26.9 ~ 65.4	15 >
1998 — 2007	日本 JRR - 4	筑波大学和 JAEA, 临床 I/II 期	8	BPA: 250, 1 h BSH: 5 g/body, 1 h	27.1	15.5 ~ 42.5	8.4 ~ 11.4/2.5 ~ 3.4

由表 2 可以看出,在用超热中子治疗脑胶质瘤的临床 I/II 期试验中,各国使用 BPA 和 BSH 为硼携带剂,BPA 注射剂量为 250 ~ 900 mg/kg;注射与照射间隔时间 1 ~ 6 h;BSH 注射剂量一般为 100 mg/kg;BPA 和 BSH 可同时使用。肿瘤靶区最小剂量为 7 ~ 65 Gy-eq;正常组织最大剂量 < 14 ~ 16 Gy-eq;正常组织平均剂量为 2 ~ 8 Gy-eq。患者多接受 X 线放疗和化疗等辅助治疗。在总共约 200 例的 GBM 超热中子束 BNCT 治疗中,中位生存时间为 12 ~ 27.1 个月,中位无疾病进展时间为 4.9 ~ 11.9 个月。

目前最新的治疗方案是 BNCT + X 线放疗。大阪医学院 Miyatake 教授等应用 BNCT 30 ~ 35 Gy 治疗后追加小剂量多次 X 线照射,X 线剂量为 20 ~

30 Gy(2 Gy/d)^[17]。所有 12 例患者接受治疗后无明显不良反应。该方案显著提高患者中位生存期到 23.5 个月,优于单纯 BNCT 或 X 线照射。日本筑波大学的 Yamamoto 博士等^[18]报道了类似的试验结果,他们在 JRR - 4 反应堆,以 BPA 加 BSH 为硼携带剂,进行 BNCT 治疗,治疗后追加分析小剂量 X 线照射,平均生存期提高至 27.1 个月。根据以上两个试验结果可以看出,BNCT 结合 X 线照射可以显著提高脑胶质瘤的治疗效果。

相对于常规放疗的报道:Narayana 等报道使用调强技术治疗新诊断的高级别星形胶质细胞瘤的临床研究,接受治疗的 58 例患者中位生存期:AA 患者为 36 个月,GBM 患者为 9 个月;中位无疾病进展时间:AA 患者为 5.6 个月,GBM 患者为 2.5 个

月^[19]。以上数据说明,高级别星形胶质细胞瘤 BNCT 治疗效果好于调强放疗。但两种治疗效果的全面评价还受到患者平均年龄、病理分期、生活能力评分等多种因素的影响,还需大量临床病例统计。

3.2 头颈部肿瘤

头颈部肿瘤发病率约占肿瘤患者总数的 10%,其中 90% 为鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)。由于头颈部器官有大量重要生理功能,对于高级别和复发性头颈部肿瘤采用常规的方法、手术、化疗和 X 线放疗很难达到理想的治疗效果,且复发患者很难耐受二次 X 线放疗,如 Worden 等对 69 例高级别或复发性头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)患者采用化疗方案治疗的有效率为 30%,中位生存时间为 6~10 个月^[20],Lee 等对 105 例复发性头颈部肿瘤二次 X 线照射的有效率为 42%^[21]。

头颈部存在大量人体对辐射敏感的紧要器官,如脑干、晶状体和腮腺等,BNCT 靶向杀死癌症组织同时对正常组织损伤小,是头颈部肿瘤的理想治疗方案。Kato 等^[22]首先将 BNCT 用于头颈部肿瘤的治疗并取得了令人鼓舞的疗效。其对 26 例复发性腮腺癌患者进行了 BNCT 治疗,给予 BPA 250 mg 加 BSH 5 g/kg 或 BPA 250~500 mg/kg,静脉输入 1~2 h 后用超热中子照射,有效率 80%,平均生存期为 13.1 个月,6 年生存率达 24%。

2003—2007 年,日本川崎医学院 T. Aihara 等^[23]进行了 20 例头颈部肿瘤患者的治疗,其中 10 例为复发 SCC,7 例为复发非 SCC,3 例为新诊断 SCC,治疗后 11 例完全反应,7 例部分反应,有效率达 90%,无明显辐射损伤,且大大提高了患者的生存质量。芬兰赫尔辛基大学 Kankaanranta 等报道临床 I/II 期研究结果^[24],30 例头颈部不可手术的复发恶性肿瘤患者中 29 例为上皮癌(以 SCC 为主),1 例为肉瘤;29 例接受两次 BNCT,中子照射前给予 BPA 400 mg/kg;13 例完全反应,9 例部分反应,有效率达 76%。

中国台湾也于 2010 年利用改造后的清华大学泳池堆进行了复发性头颈部肿瘤的治疗^[25]。首次治疗患者 10 例,照射前 2 h 给予 BPA 400 mg/kg,80% GTV 剂量 20 Gy-eq 两次照射,正常组织最大剂量 10 Gy-eq,治疗后 3 例完全反应,4 例部分反应,有效率达 70%。

3.3 皮肤恶性黑色素瘤

皮肤恶性黑色素瘤(malignant melanoma, MM)

恶性程度较高,占有恶性肿瘤的 1%~2%,常规治疗手段为手术切除,其对化疗和 X 线放疗均不敏感,但对于患有侵袭型恶性黑色素瘤及发生多处转移的患者选择手术往往会大大影响其生活质量,因此早在 1972 年, Mishima 等就提出用 BNCT 治疗 MM^[26],经过 13 年的基础研究,1985 年该研究小组进行了首例皮肤恶性黑色素瘤 BNCT 治疗,到目前为止共治疗患者 30 例,照射前 3~4 h 给予 BPA 170~250 mg/kg,单次照射肿瘤靶区最小剂量 25 Gy-eq,皮肤最大剂量 18 Gy-eq。治疗后总完全反应率 77%,原发灶和转移灶完全反应率分别为 81% 和 50%,平均生存时间为 6.1(2.0~12.1)年^[27]。

阿根廷在国家原子能机构支持下,于 2003—2007 年开展了黑素瘤 BNCT 临床 I/II 期试验^[28],7 例患者,共 8 个治疗单元,10 个照射部位。患者平均年龄 64 岁,BPA 给药剂量 14 g/m²,皮肤最大剂量 16.5~24 Gy-eq,总有效率为 69.2%。

3.4 其他癌症

2001 年意大利 Zonta 等^[29]对一名 48 岁的男性转移性肝癌患者进行肝切除并体外 BNCT 后再将肝移植于体内,BPA 剂量 300 mg/kg b. w.,手术照射时间 21 h,无肝时间 5.5 h,7 个月后肝脏内转移结节完全消失,两年内无复发,此患者生存长达 44 个月。

4 结语

综上所述,BNCT 已经成为治疗癌症的新手段,临床研究结果表明,BNCT 治疗恶性脑肿瘤是安全有效的;在治疗头颈部肿瘤、恶性黑色素瘤以及转移性肝癌的治疗方面取得了明显好于常规治疗方法的疗效。BNCT 原理至今已问世 70 多年,临床试验也已开展 60 余年,但国际 BNCT 临床试验总数不超过千例,究其原因主要是受到硼携带剂和中子源两方面的限制^[30]。多样化的硼携带剂研究已经在多个国家展开,而可以应用于临床的中子源均为大型反应堆,呈日趋减少的趋势,因此迫切需要一种专门用于 BNCT 的中子源,而我国自主研发的医院中子照射器的研制成功刚好填补这一空白。相信随着医院中子照射器这种微型专用中子源投入临床治疗,BNCT 疗法将迎来新的发展阶段。

参考文献

[1] Locher G L. Biological effects and therapeutic possibilities of neu-

- trons[J]. *Am J Roentgenol*, 1936, 36: 1 – 13.
- [2] Farr L E, Sweet W H, Robertson J S, et al. Neutron capture therapy with boron in the treatment of glioblastoma multiforme[J]. *Am J Roentgenol*, 1954, 71: 279 – 291.
- [3] Sweet W H. Practical problems in the past in the use of boron – slow neutron capture therapy in the treatment of glioblastoma multiforme[C]//Fairchild R G, et al. Proceedings of the First International Symposium on Neutron Capture Therapy. New York: Associated Universities. INC, 1983: 376 – 378.
- [4] Hatanaka H. Boron Neutron Capture Therapy for Tumors [M]. Asashimashi – dori Niigata, Nishimura, 1986.
- [5] Synder H R, Reedy A J, Lennarz W J. Synthesis of aromatic boronic acids, aldehyde boronic acids and a boronic acid analog of tyrosine [J]. *J Am Chem Soc*, 1958, 20: 835 – 838.
- [6] Hatanaka H, Nakagawa Y. Clinical results of long – surviving brain tumor patients who underwent boron neutron capture therapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994, 28: 1061 – 1066.
- [7] Soloway A H, Hatanaka H, Davis M A. Penetration of brain and brain tumor. VII. tumor – binding sulfhydryl boron compounds [J]. *J Med Chem*, 1967, 10: 714 – 717.
- [8] Kleihues P, Cavenee W R. WHO classification of tumors pathology and genetics of tumors of the nervous system [M]. Lyon IARC Press, 2000: 251 – 253.
- [9] Diaz A Z. Assessment of the results from the phase I/II boron neutron capture therapy trials at the Brookhaven national laboratory from a clinician’s point of view [J]. *Neurooncol*, 2003, 62: 101 – 109.
- [10] Busse P M, Harling O K, Palmer M R, et al. A critical examination of the results from the Harvard – MIT NCT program phase I clinical trial of neutron capture therapy for intracranial disease [J]. *Neurooncol*, 2003, 62: 111 – 121.
- [11] Wittig A, Hidephery K, Paquis P, et al. Current clinical results of the EORTC – study [C]//Sauerwein W. Research and Development in Neutron Capture Therapy. Bologna, Italy: Monduzzi Editore, 2002: 1117 – 1122.
- [12] Kankaanranta L, Seppälä T, Koivunoro H, et al. L – boronophenylalanine – mediated boron neutron capture therapy for malignant glioma progressing after external beam radiation therapy: a phase I study [J]. *Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 80: 369 – 376.
- [13] Henriksson R, Capala J, Michanek A, et al. Boron neutron capture therapy (BNCT) for glioblastoma multiforme: a phase II study evaluation a prolonged high – dose of boronophenylalanine (BPA) [J]. *Radiat Oncol*, 2008, 88: 183 – 191.
- [14] Kawabata S, Miyatake S I, Kuroiwa T, et al. Boron neutron capture therapy for newly diagnosed glioblastoma. [J]. *Radiat Res*, 2009, 50: 51 – 60.
- [15] Barth R F, Grecula J C, Yang W, et al. Combination of boron neutron capture therapy and external beam radiotherapy for brain tumors [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58: 267 – 277.
- [16] Yamamoto T. Boron neutron capture therapy for glioblastoma [C]//Shian – Huei Jiang, Liu – Hao Yuan. The Front Edge of BNCT Development: Proceedings of the 6th Young Researchers Boron Neutron Capture Therapy Meeting. Taiwan (R. O. C.): National Tsing Hua University, 2011: 259 – 260.
- [17] Miyatake S I, Kawabata S, Yokoyama K, et al. Survival benefit of boron neutron capture therapy for recurrent malignant gliomas [J]. *Neurooncol*, 2009, 91: 199 – 206.
- [18] Yamamoto T, Nakai K, Nariai T, et al. The status of Tsukuba BNCT trial: BPA – based boron neutron capture therapy combined with X – ray irradiation [C]// Liberman S, et al. New Challenges in Neutron Capture Therapy 2010: Proceedings of the 14th International Congress on Neutron Capture Therapy. Buenos Aires, 2010: 7 – 8.
- [19] Narayana A, Yamada J, Berry s, et al. Intensity – modulated radiotherapy in high – grade gliomas: clinical and dosimetric results [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 64(3): 892 – 897.
- [20] Worden F P, Moon J, Samlowski W, et al. A phase II evaluation of a 3 – hour infusion of paclitaxel, cisplatin, and 5 – fluorouracil in patients with advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. *Cancer*, 2006: 319 – 327.
- [21] Lee N, Chan K, Bekelman J E, et al. Salvage re – irradiation for recurrent head and neck cancer [J]. *Radiat Oncol Bio Phys*, 2007: 731 – 740.
- [22] Kato I, Fujita Y, Maruhashi A, et al. Effectiveness of boron neutron capture therapy for recurrent head and neck malignancies [J]. *Appl Radiat Isotopes*, 2009, 67: 37 – 42.
- [23] Aihara T. BNCT for advanced head and neck carcinoma [C]//Shian – Huei Jiang, Liu – Hao Yuan. The Front Edge of BNCT Development: Proceedings of the 6th Young Researchers Boron Neutron Capture Therapy Meeting. Taiwan (R. O. C.): National Tsing Hua University, 2011: 6 – 7.
- [24] Kankaanranta L, Seppälä T, Koivunoro H, et al. Boron neutron capture therapy in the treatment of locally recurred head – and – neck cancer: final analysis of a phase I/II trial [J]. *Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 82(1): 67 – 75.
- [25] Wang L W, Wang S J, Chu P Y, et al. Preliminary clinical experience of boron neutron capture therapy for locally recurrent head and neck cancer at Tsing Hua open pool reactor [C]//Shian – Huei Jiang, Liu – Hao Yuan. The Front Edge of BNCT Development: Proceedings of the 6th Young Researchers Boron Neutron Capture Therapy Meeting. Taiwan (R. O. C.): National Tsing Hua University, 2011: 257.
- [26] Mishima Y. Neutron capture treatment of malignant melanoma using ¹⁰B – chlorpromazine pigment cell [J]. *Res*, 1973, 1: 215 – 221.
- [27] Hiratsuka J, Aihara T, Sasaoka S, et al. BNCT for skin cancer and advanced head and neck cancer in Japan [C]//Shian – Huei Jiang, Liu – Hao Yuan. The Front Edge of BNCT Development: Proceedings of the 6th Young Researchers Boron Neutron Capture Therapy Meeting. Taiwan: National Tsing Hua University, 2011: 85 – 86.
- [28] Menendez P R, Roth B M C, Pereira M D, et al. BNCT for skin melanoma in extremities: updated Argentine clinical results [C]// Zonta A, et al. A New Option Against Cancer: Proceed-

ings of the 14th International Congress on Neutron Capture Therapy. Florence, Italy, 2010; 7-8.

[29] Zonta A, Pinelli T, Prati U, et al. Extra-corporeal liver BNCT for the treatment of diffuse metastases: what was learned and what is still to be learned [J]. Appl Radiat Isotopes, 2009, 67: 67-

75.

[30] Zhou Yongmao. Neutron capture therapy (NCT) & in-hospital neutron irradiator (IHNI) - a new technology on binary targeting radiation therapy of cancer [J]. Engineering Sciences, 2009, 7(4): 2-21.

Neutron capture therapy clinical development in the world

Zhang Zizhu^{1,2}, Jin Congjun¹, Liu Kai¹,
Zhang Guozhen¹, Yang Lijun¹

(1. China Nuclear Industry Beijing 401 Hospital of China Institute of Atomic Energy, Beijing 102413, China;
2. Beijing Capture Technology Co. Ltd., Beijing 102413, China)

[Abstract] Boron neutron capture therapy (BNCT) method was applied to about one thousand clinical patients and achieved good results internationally. In this paper, the principle of BNCT, the development history and international BNCT clinical progress were mainly introduced. The BNCT clinical treatment situation and evaluation in glioblastoma (GBM), malignant melanoma, recurrent head and neck cancer and metastatic liver cancer were discussed in detail.

[Key words] BNCT; GBM; malignant melanoma; recurrent head & neck cancer; metastatic liver cancer

(上接 81 页)

evaluated by high performance liquid chromatography (HPLC). As the basis of the encapsulation efficiency, the optimal conditions for preparing liposomes were explored by the single factor method. The optimal chromatographic conditions of the three drugs were filtered out. They had a good linear relation in a range of 1 ~ 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$. The encapsulation efficiency of HBA, TBA and BBA liposomes were 25.7%, 38.9% and 94.8% at the optimal preparation and condition. The optimal conditions for preparing BBA liposomes are as follows: the mass ratio of cholesterol and phospholipid is 1:1, the ratio of drug and lipid is 1:50 and the optimal pH value is 7.4. The entrapment efficiency for BBA liposomes in the optimal groups reached 94.8%. The technique of preparing folate-targeted liposomes is feasible and the method of quality control is simple and high accuracy. The liposomes appear to be round, and well separated with high entrapment efficiency.

[Key words] boron neutron capture therapy; liposomes; folate-targeted; encapsulation efficiency