

6 Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L, et al. Clinical experience with intensity modulated radiation therapy(IMRT) in prostate cancer[J]. Radiother Oncol, 2000, 55(3): 241–249.

7 Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, et al. The treatment of localized prostate cancer with three-dimensional conformal and intensity modulated radiation therapy at the memorial Sloan-Kettering Cancer Center[A]. Proceedings of the conference of 3D conformal radiation therapy and intensity modulated radiation therapy in the new millennium[C]. Houston, TX: Baylor College of Medicine. 1999.

8 Hunt MA, Zelefsky MJ, Wolden S, et al. Treatment planning and delivery of intensity-modulated radiation therapy for primary nasopharynx cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 49(3): 623–632.

9 Kestin LL, Sharpe MB, Frazier RC, et al. Intensity modulation to improve dose uniformity with tangential breast radiotherapy: initial

clinical experience[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 48(5): 1559–1568.

10 van Asselen B, Cornelis P, Raaijmakers J, et al. An improved breast irradiation technique using three-dimensional geometrical information and intensity modulation[J]. Radiother Oncol, 2001, 58(3): 341–347.

11 Liu HH, Wang X, Dong L, et al. Feasibility of sparing lung and other thoracic structure with intensity-modulated radiotherapy for non-small-cell lung cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 58(4): 1268–1279.

12 Lomax AJ, Bortfeld T, Goitein G, et al. A treatment planning inter-comparison of proton and intensity modulated photon radiotherapy [J]. Radiother Oncol, 1999, 51(3): 257–271.

(收稿日期: 2004–02–19)

文章编号: 1001-098X(2004)04-0188-04

硼中子俘获治疗技术的研究现状

张晓敏¹ 张文仲¹ 骆亿生²

摘要 对硼中子俘获治疗技术的原理、硼中子俘获治疗系统需要研究的相关内容 & 研究现状作了主要介绍; 对加速器或反应堆产生超热中子束的方法及与硼中子俘获治疗相关的硼化合物作了较详细的讨论。

关键词 硼中子俘获治疗; 硼化合物; 超热中子束

中图分类号 R815.4 **文献标识码** A

The research status of BNCT technique

ZHANG Xiao-min¹, ZHANG Wen-zhong¹, LUO Yi-sheng²

(^①Department of Nuclear Defence, CEICD, Beijing 102205, China; ^②Beijing Institute of Radiation Medicine, Beijing 100850, China)

Abstract The principle of boron neutron capture therapy (BNCT), the correlated technique and the latest developments were mainly described in the article. The methods for production of epithermal neutron beam, i. e, nuclear reactor send particle accelerators and the boron compounds used in BNCT were particularly discussed, the article supplies references to BNCT research.

Key words boron neutron capture therapy; boron compounds; epithermal neutron beam

成人原发性脑肿瘤中有 60% 以上为脑胶质瘤和恶性黑色素瘤, 这是一类危害性极大的恶性肿瘤, 如运动障碍、癫痫、视觉障碍和语言障碍等, 发病率高, 死亡率也高, 平均存活不到 180 天, 由于其形状复杂, 像树根一样生长在大脑中, 运用手术、常规放疗、化疗等很难根治这类肿瘤, 5 年存活率还不到 3%。运用硼中子俘获治疗 (boron neutron capture therapy, BNCT) 技术治疗脑胶质瘤, 患者 5 年存活率可达 58%, 是目前治疗胶质瘤的最好方法。

1 BNCT 原理

BNCT 是一种双模式的治疗方法, 它利用元素 ¹⁰B 和热中子发生俘获反应放出的能量来杀死癌细胞:

¹⁰B + n → ⁷Li(0.84 MeV) + ⁴He(1.47 MeV) + γ(0.48 MeV)

作者单位: 1. 102205, 北京防化学院核辐射监测教研室;
2. 100850, 北京放射医学研究所

相对于脑中的其他元素, ^{10}B 对热中子的反应截面非常大, 达到 3 800 靶恩, 反应放出的 ^7Li 粒子和 α 粒子具有很高的 LET(传能线密度), 可以把能量刚好沉积在大约一个癌细胞的范围内, 从而杀死癌细胞, 而对肿瘤周围的正常组织没有多大的影响。在进行治疗前, 先给患者注射一种含硼的特殊化合物, 这种化合物与癌细胞有很强的亲和力, 进入人体后, 迅速浓聚于癌细胞内, 而其他组织内分布很少, 这时用超热中子进行外部照射, 超热中子经过正常组织到达含有硼化合物的肿瘤时, 刚好被慢化为热中子, 然后发生硼俘获反应。BNCT 比其他治疗肿瘤技术更受到人们的青睐在于: 一是它可以精确地选择癌细胞进行治疗, 二是反应放出的粒子能量沉积在一个癌细胞大小的范围内, 对正常组织伤害很小。

2 BNCT 的中子源^[1-4]

目前, 用于 BNCT 的中子源主要有以下三种:

(1)核反应堆中子源。由于反应堆可以提供高通量的中子, 所以受到各国研究人员的重视, 目前欧美一些国家已经投入使用的 BNCT 系统用的大都是反应堆中子源。当前主要研究的问题是: ① 低功率下运行时, 如何有效提高中子通量; ② 优化设计反应堆, 尽量增大堆芯中子产额。但是, 由于反应堆体积庞大、安装复杂、造价高、维护运行费用昂贵, 而且各国在核安全方面有严格的管制, 因此, 反应堆中子源难以在医院普及使用。

(2)基于加速器的中子源^[2-4]。基于加速器的中子源可以在医院得到应用, 这种加速器中子源除了可以避免反应堆那复杂的安装问题, 在提高患者的治疗效果方面也有很大的潜力。这种中子源利用质子加速器出射的质子和低原子序数物质反应得到中子, 如利用 $^7\text{Li}(\text{p}, \text{n})\text{Be}^7$ 反应的加速器中子源放出中子的最大能量比反应堆放出的中子能量低很多, 所以只需要少量的整形材料就可以达到 BNCT 所需的能量范围。此外还有利用 $^2\text{H}-^2\text{H} (^2\text{H}+^2\text{H}\rightarrow\text{n}+^3\text{He})$ 和 $^2\text{H}-^3\text{H} (^2\text{H}+^3\text{H}\rightarrow\text{n}+^4\text{He})$ 反应的加速器中子源, 美国伯克利国家实验室已经对这种加速器中子源用于 BNCT 进行了深入研究, 通过蒙特卡罗方法计算, 理论上得到了可以用于 BNCT 的超热中子辐射场。加速器中子源也有造价昂贵、体积庞大等缺点。

(3)自发裂变中子源。目前各国研究的自发裂

变中子源主要是 ^{252}Cf 。由于这种中子源体积小, 使用方便, 正受到各国重视。用 ^{252}Cf 作为 BNCT 中子源首先是由 Yanch JC, Kim DL 和 Wilson SB 三人提出的。不过, 为了得到有效的治疗效果, 用 ^{252}Cf 中子源需要相当长的治疗时间, 因为对肿瘤治疗来说, ^{252}Cf 源产生的中子通量与反应堆源和加速器源相比非常低, 因此人们正研究利用次临界倍增装置来弥补这一不足, 并研究 ^{252}Cf 作为 BNCT 中子源的可靠性。

总的来说, 目前已经用于 BNCT 的中子源主要是反应堆中子源; 各种加速器中子源相对于反应堆中子源有很多优越性, 是用于 BNCT 最有潜力的中子源; 用自发裂变中子源进行 BNCT 还处在理论研究阶段。

3 中子束的整形(Beam-Shaping Assembly, BSA)

在选择了合适的中子源后, 要对源发出的中子束进行整形, 以使整形后的中子能量范围正好适合于进行 BNCT。整形主要是选择合适的整形材料, 对材料进行合适的排列及进行合适的厚度和形状设计。经过整形后, 中子束的谱分布应是一个峰值在 10keV 左右, 强度较高, 热中子、快中子及 γ 射线份额很小的中子谱^[2,5]。

3.1 整形材料^[1,2,4]

目前欧美各国和日本用的整形材料主要有以下几种: ① 铍: 由于铍和高能中子的很大(n,2n)反应截面, 所以当源出发的高能中子经过铍材料后, 可以增加中子注量; ② 铁: 铁和能量大于 860keV 的中子有很高的非弹性散射截面, 这样可以有效地减少快中子和高能中子份额, 而铁和能量为 20keV 左右的中子有小的非弹性散射截面, 这刚好在超热中子能量范围内, 所以铁是一种很好的整形材料, 它可以对快中子进行有效地过滤, 而把超热中子留下; ③ 铝: 铝和能量大于 27keV 的中子的弹性散射反应截面表现为一种共振结构, 这样可以有效减少能量大于 27keV 的快中子; ④ ^7LiF : F 与能量大于 20keV 左右的中子的弹性散射反应截面也表现为共振结构, 并且这种共振结构刚好和上述铝的共振结构相互弥补, 把能量在 20keV 以上的快中子全部过滤; ⑤ ^6LiF : ^6Li 和低能中子的吸收截面很大, 可以有效地减少热中子; ⑥ 铅: 铅主要用来吸收中子束里伴随的 γ 射线。

3.2 对整形材料进行合适的厚度和形状设计

整形材料厚度及形状的不同直接影响出射中子的谱分布,所以在选好整形材料后,通过过滤、慢化、调整三种方式来调整出射中子能谱,使之满足 BNCT 的要求。若选定的中子源是反应堆中子源,由于其辐射场是一个中子- γ 混合辐射场,且中子能谱范围宽,则必须通过过滤的方式尽量吸收辐射场里的热中子和 γ 射线;通过慢化的方式尽量把快中子和中能中子能量慢化到超热中子能量范围;调整主要是通过改变整形材料的放置顺序,使出射中子能谱得到最优化。若是加速器中子源,也需通过三种方式来调整中子能谱,由于其射出的中子一般是单能中子,所以对其辐射场整形比较容易。

4 BNCT 剂量^[1-3,5]

BNCT 主要是利用硼剂量(硼俘获反应放出的锂粒子和 α 粒子的能量)来杀死癌细胞。但是,中子在发生硼俘获反应的同时也和脑组织中的其他元素发生反应,主要包括热中子与氢元素的俘获反应 $^1\text{H}(n, \gamma)^2\text{H}$, 与氮元素发生的俘获反应 $^{14}\text{N}(n, p)^{14}\text{C}$, 快中子和氢核的弹性碰撞而产生的反冲质子、中子束里伴随的 γ 射线与脑组织中的各种元素反应等。上述各反应构成了脑组织受到的主要剂量,所以 BNCT 总是希望使硼剂量的值最大,而使其他附加剂量成分的值尽量减小。BNCT 剂量研究主要包括:① 计算脑中各种射线造成的剂量成分及脑中组织的剂量分布;② 计算总的生物效应。因为总的生物效应是由脑中各种剂量成分共同引起的,所以要分别对每一种剂量成分的生物效应进行计算,然后才能得出总的生物效应。然而,对于 BNCT 来说,仅仅用每种剂量成分相应的生物权重因子来计算相对生物效应是远远不够的,还要考虑其他各种因素,例如硼的浓度等。

除了上述主要的研究内容,还有很多相关的技术需要研究,如用于测量硼剂量的新型探测器的研究;在治疗中测量各个剂量成分的测量技术研究;BNCT 所需的定位技术研究;BNCT 的配套电气系统及自动化设计研究;用于显示脑中硼浓度分布的三维立体成像技术研究等。

5 BNCT 的硼化合物^[6-10]

作为 BNCT 中使用的硼携带剂,应具备以下特

点:① 硼化合物对肿瘤的选择性要高,即在给药后的某段时间内,药物在肿瘤(T)组织中的浓度与在正常(N)组织或血液(B)中的浓度比(T/N)、(T/B)越大越好,这样可以保证在用中子照射时只杀死瘤细胞而少伤害正常细胞;② 不论单独使用还是与其他硼化合物结合使用,应达到每个肿瘤细胞内约 10^9 个 ^{10}B 原子或 $20\sim 35\mu\text{g/g}$ 肿瘤组织;③ 在照射治疗期间能在肿瘤组织中保持一定浓度;④ 肿瘤中聚集的硼化物对人体无毒性^[6]。迄今为止提出过的 BNCT 药物有 4 大类:

第一类为可溶性硼酸盐,由于它在全身分布,不在肿瘤中浓集,因而其 T/N 及 T/B 均低。这类化合物于 1961 年即被禁止使用。

第二类为有机硼化物,有硼烷及碳硼烷,如琉基十二硼烷二钠盐 $[\text{Na}_2(\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH})]$, 即 BSH]及其二聚分子 $[\text{Na}_4(\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SSB}_{12}\text{H}_{11})]$, 即 BSSB]。BSH 从 1968 年起开始使用,它在脑神经胶质瘤中浓集, T/N ≈ 10 。日本神经外科医生 Hatanak H 首次使用它治疗了 40 例恶性胶质瘤患者,用量为 $30\sim 80\text{mg/kg}$, 静脉注射后 12h 开始照射, T/B 可达 $1.69:1$, 治疗后 5 年生存率为 33%。当时最好的其他治疗结果 5 年生存率也仅为 5.7%。

第三类为 ^{10}B 标记的生物分子类似物,可通过代谢进入癌细胞。属于这一类药物的有 ^{10}B -对-二羟基硼酰苯丙氨酸 $[(\text{HO})_2^{10}\text{BC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}]$, 即 BPA]、硼化卟吩、硼化嘌呤及嘧啶、低密度脂蛋白包容的 ^{10}B 化合物等。BPA 有 D 和 L 两个光学异构体, L 型异构体对癌细胞的选择性比 D 型异构体高。BPA 浓集于黑色素瘤, T/N 约等于 3, 最先用于黑色素瘤的治疗,后来发现,如用口服方式给药, BPA 在其他恶性肿瘤中亦有浓集。由于 BPA 可穿过细胞膜进入癌细胞内,其 ^{10}B 的中子俘获反应产物可直接破坏细胞核,因此其相对生物效应系数值比用 BSH 的要高出许多。日本于 1987 年起将 BPA 用于临床,临床应用证明:当实验动物血脑屏障未被破坏时,注射后 2.5h 的 T/B 为 $8.5:1$, T/N 为 $5.9:1$;当血脑屏障被破坏后,其注射后 2.5h T/B 可达 $10.9:1$, T/N 可达 $7.5:1$ 。

第四类 BNCT 药物为硼化单克隆抗体(McAb):为了达到治疗目的,要求每个 McAb 分子至少携带 1 000 个 ^{10}B 原子。虽然目前的合成技术已达到这个指标,体外实验也证实了它的疗效,但用于临

床还有许多问题需要解决, 主要问题是在肝等正常组织中 ^{10}B 的吸收较高。

总之, 目前公认的比较好的 BNCT 药物是 BSH 和 BPA。不久前 Brookheavn 国家实验室为一女患者的脑瘤施行 BNCT 用的就是 BPA。这类药物的毒副作用很小, 迄今未见化学中毒的报道^[9]。

6 BNCT 存在的主要问题

在传统的放疗中, 一种最有效的避免正常组织受到伤害的方法是分次治疗, 即隔一段时间放疗一次。根据双重辐射作用理论, 对于高 LET 辐射、中小剂量下, 辐射效应的发生率与剂量的一次方成正比, 效应的发生率对剂量率的依赖性不大, 所以分次放疗对于高 LET 辐射的作用不大, 它只对低 LET 辐射有用。在 BNCT 中, 由于正常脑组织里不可避免地有硼化合物, 即有高 LET 辐射, 所以分次治疗不能有效地解决正常脑组织避免受到伤害的问题。另外, 因为在治疗用的射线中混杂着各种剂量成分, 既有高 LET 辐射, 也有低 LET 辐射, 并且它们的值和分布随着在脑中深度的变化而变化, 所以决定正常组织的剂量限值也是一件很困难的事情。

参 考 文 献

1 Bisceglier E, Colangelo P, Colonna N, et al. On the optimal energy

of epithermal neutron beams for BNCT[J]. *Phys Med Biol*, 2000, 45 (1): 49–58.

2 Verbeke JM, Vujic J, Leung KN. Neutron beam optimization for BNCT using the D-D and D-T high energy neutron sources[J]. *Nucl Technol*, 2000, 129(2): 257–278.

3 Agosteo S, Curzio G, Nath R. Characterization of an accelerated-based neutron source for BNCT versus beam energy[J]. *Nucl Instrum Meth*, 2002, A 476: 106–112.

4 Allen DA, Beynon TD. Design study for an accelerator-based epithermal neutron beam for BNCT[J]. *Phys Med Biol*, 1995, 40(5): 807–821.

5 Diaz AZ, Coderre JA, Chanana AD, et al. Boron neutron capture therapy for malignant gliomas[J]. *Ann Med*, 2000, 32(1): 81–85.

6 曹锐峰, 章翔, 吴景文. 硼中子俘获疗法的硼携带剂研究进展[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2002, 1(5): 376–378.

7 Kiger WS, Palmer MR, Riley KJ, et al. A pharmacokinetic model for the concentration of ^{10}B in blood after boronophenylalanine-fructose administration in humans[J]. *Radiat Res*, 2001, 155(4): 611–618.

8 Cemazar M, Skrk J, Mitrovic B, et al. Changed delivery of boron to tumors using electroporation for boron neutron capture therapy with BSH[J]. *Br J Radiol*, 2000, 73(866): 195–200.

9 Adams DM, Ji W, Barth RF, et al. Comparative in vitro evaluation of dequalinium B, a new boron carrier for neutron capture therapy (NCT)[J]. *Anticancer Res*, 2000, 20(5B): 3395–3402.

10 Novick S, Quastal MR, Marcuss, et al. Linkage of boronated polylysine to glycoside moieties of polyclonal antibody; boronated antibodies as potential delivery agents for neutron capture therapy[J]. *Nucl Med Biol*, 2002, 29(2): 159–167.

(收稿日期: 2004-05-28)

(上接第 168 页)

7 Yu C, Apuzzo MLJ, Zee CS, et al. A phantom study of the geometric accuracy of computed tomographic and magnetic resonance imaging stereotactic localization with the leksell stereotactic system [J]. *Neurosurgery*, 2001, 48 (5): 1092–1099.

8 Mack A, Czempel H, Kreiner HJ, et al. Quality assurance in stereotactic space. A system test for verifying the accuracy of aim in radiosurgery [J]. *Med Phys*, 2002, 29 (4): 561–568.

9 Ertl A, Saringer W, Heimberger K, et al. Quality assurance for the Leksell gamma unit: considering magnetic resonance image-distortion and delineation failure in the targeting of the internal auditory canal [J]. *Med Phys*, 1999, 26 (2): 166–179.

10 Mizowaki T, Nagata Y, Okajima K, et al. Reproducibility of geometric distortion in magnetic resonance imaging based on phantom [J]. *Radiother Oncol*, 2000, 57(2): 237–242.

11 Mah D, Steckner M, Hanlon A, et al. MRI simulation: effect of gra-

dient distortion on three-dimensional prostate cancer plans [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 53 (3): 757–765.

12 Major T, Petranyi A, Varjas G, et al. The possibility of the use of MRI images in the three-dimensional external radiotherapy treatment planning [J]. *Magy Onkol*, 2002, 46(3): 239–245.

13 Orth RC, Sinha P, Madsen EL, et al. Development of a unique phantom to assess the geometric accuracy of magnetic resonance imaging for stereotactic localization [J]. *Neurosurgery*, 1999, 45(6): 1423–1429.

14 Mutic S, Dempsey JF, Bosch WR, et al. Multimodality image registration quality assurance for conformal three-dimensional treatment planning [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51(1): 255–260.

15 Krempien RC, Schubert K, Zierhut D, et al. Open low-field magnetic resonance imaging in radiation therapy treatment planning [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 53(5): 1350–1360.

(收稿日期: 2004-04-30)