

國立臺灣大學管理學院碩士在職專班高階公共管理組
碩士論文

Executive MBA Program in Senior Public Administration

College of Management

National Taiwan University

Master Thesis

硼中子捕獲治療於臺灣癌症放療發展策略研究

Strategic Study of Development of Boron Neutron Capture Therapy on
Cancer Radiotherapy in Taiwan

顏上惠

Sang-Hue Yen

指導教授：陳鴻基 博士

Advisor: Houn-Gee Chen, Ph.D.

中華民國 101 年 1 月

January, 2012

國立臺灣大學碩士學位論文
口試委員會審定書

硼中子捕獲治療於臺灣癌症放療發展策略研究

Strategic Study of Development of Boron Neutron
Capture Therapy on Cancer Radiotherapy in Taiwan

本論文係顏上惠君（學號 P96743019）在國立臺灣大學管理學院碩士在職專班高階公共管理組完成之碩士學位論文，於民國一〇一年一月三十日承下列考試委員審查通過及口試及格，特此證明

口試委員：

陳明哲

（指導教授）

余峻瑜

陳文華

系主任、所長

顏上惠

致謝

畢業後近三十年再重入校園，亦有機會與不同領域、專長及產業人士共聚課堂學習、交換心得與討論，是一特殊的體驗亦是一種樂趣。

原以學習與體驗新的領域及管理相關的思考，期能為自己與服務的領域、醫院同仁做一些管理的推動與人才培養的工作，是否撰寫論文與學位並非原來考量的重點。在 EMBA 的過程中，剛好亦是我個人整合帶領同仁團隊與原已在國際馳名的清大反應爐研究團隊合作，共同使台灣成為世界上少數能執行**硼中子捕獲治療(重粒子標靶放療)**的國家之一。未來以**加速器**型設備設置於國內醫院及其相關待開發與落實的思考評估與發展策略，我正好處在這難得的機會並有卓越的團隊伙伴，若藉此時機將自己與團隊難得的專業經驗與思考作成研究報告，除可激勵相關領域同儕作為參考外，更可激勵團隊朝此願景使命長期規劃努力，期對未來癌症的標靶放療發展能有貢獻，是我後來在論文研究與撰寫的動機。

特別要感謝陳鴻基教授熱心的鼓勵與指導、陳文華教授及余峻瑜教授的熱心指正，尤其有關資源整合、創新發展、臨床應用比較、未來發展之策略思考、如何落實為可設立於醫院臨床治療研究目標的寶貴意見，使此研究報告於策略評估發展能更符實務。

感謝台中榮總雷永耀院長，是此臨床試驗研究的引發與推動者，五年來持續鼓勵與協助，個人有此 *privilege* 擔任整合與進一步推動者並達初步成效。感謝台北榮總癌病中心同仁、院內團隊部科的參與合作、林芳郁院長、李壽東副院長、蘇東平副院長、陳天雄副院長之支持協助，始能與清大團隊共同為台灣進行此臨床試驗研究。

感謝陳一瑋醫師、李玉麟技師、劉晉昇博士、趙良曉博士於專業策略發展的思考、資料收集整理與討論之協助，使得此初步之研究報告更具體實用。希

望隨時代新知、新科技、觀念策略之變化,能再繼續調整更新、長期可作為是項領域發展的參考。

很高興於管理學院部分期間有機會與兒子共同一起學習成長,太太曼青長期的支持與鼓勵,尤其是在共同辦完女兒婚事後再完成此研究論文,太太督促有功,亦是雙喜,但最主要是希望引發及激勵硼中子捕獲之重粒子標靶放療以提昇癌症治療效益之研究推動與臨床應用於未來能早日落實。

顏上惠 謹識

于台大管理學院

民國 101 年 2 月



中文摘要

自民國七零年代起，癌症即成為國人主要之致死原因，近年來，每年因癌病死亡之國人數已突破四萬人，國內外醫學界亦均以突破癌病治療為臨床及基礎研究之主要目標。放射治療的臨床運用甚早，至今已超過百年，在目前及預估未來癌病治療一重要角色，極具效益。其主要特色主要建立在原子科學的成熟發展，透過有效之放射線粒子作用，得以有效摧毀並破壞腫瘤細胞，因此很多結合放射線與腫瘤治療的概念應運而生，從早期普遍利用鈷六十所產生的加馬射線(gamma ray)，直到現今普遍利用直線加速器所產生之 X-rays 以及電子射束等，均提供臨床腫瘤治療一種穩定有效之腫瘤治療方式。然誠如很多腫瘤臨床醫療工作者的觀察，放射線治療並不全然是腫瘤治療的萬靈丹藥，仍有其限制，及待突破之處。主要因素除包含放射線本身物理條件之限制外，其主要亦包括腫瘤細胞本身對於放射源之反應敏感程度，相較於放射敏感之腫瘤(如淋巴瘤 lymphoma、生殖細胞瘤 germinoma 等)，很多具放射抗性之腫瘤(如黑色素細胞瘤 melanoma，惡性腦瘤 malignant glioma，惡性肉瘤 sarcoma 等)，對於傳統放射線射源(加馬線或 X 射線)腫瘤不會明顯消退，侷限了放射線治療的臨床效果。因此具有強大放射生物效應且較低正常組織傷害性的放射線射源，尤其是能專門針對腫瘤的 ” 標靶放射治療 ”，成為現今放射腫瘤醫學熱門發展之目標。

舉凡現今國際知名之重粒子治療(heavy particle radiotherapy)及硼中子捕獲治療(boron neutron capture therapy; BNCT)等，均是建立在此治療概念及實務應用。透過結合較佳之輻射生物反應，以及精準之放射物理技術，可使此放射技術療法對特定的癌症提供較傳統放療有更佳之治療成效。亦可結合現有各類先進之癌症治療方法提供多元治療之選擇與結合，而有最佳之效益及突破。

本研究建立於目前癌症先進設備技術及逐漸進步的放射治療成果經驗，結合多年來國內唯一，世界上少數的硼中子捕獲治療的研究團隊，所共同完成此

令人期待矚目的標靶放射治療臨床試驗研究。以此再進一步探討如何讓此極具發展潛力及效益的標靶放射治療，如何在未來更廣泛的使用。實務發展可設置於醫院的加速器型設備，其應用發展及可與各類治療結合應用推廣的發展策略，在未來是具創新突破性且可落實。本研究於國內立於先基，希此研究及初步成果能更激勵同儕於標靶放射治療研究努力，期對癌症治療有進一步之突破。

關鍵字：癌症、放射治療、硼中子捕獲治療、惡性腦瘤、標靶放射治療、醫院型 BNCT



Abstract

Since 1980s, cancer has become the principal cause of death in Taiwan. The mortality number is higher than 40,000 each year. Both clinical and basic cancer researchers worldwide are eager to overcome this intractable disease. Radiotherapy plays a very important role in cancer treatment for more than one hundred years. The most important characteristic of radiotherapy is that it destroys cancer cells via DNA damage. Therefore, a lot of new radiotherapy techniques, such as gamma-ray (generated by cobalt 60) and X-rays (generated by linear accelerator) had been developed. They all make stable and reliable contributions for cancer treatment. However, not every types of cancer can be overcome entirely by conventional radiotherapy due to dismal response contributed by radioresistance. For some radiosensitive tumors, including lymphoma or germinoma, tumor bulk will disappear soon after radiotherapy. But for some tumors with poor radiosensitivity, such as melanoma in skin or glioblastoma in brain (malignant brain tumor), conventional radiotherapy only has little impact and cannot work efficiently. Therefore, if we can develop some new “targeted radiotherapy” which can provide higher radiation effectiveness with relatively less normal tissue toxicity, it’ll become the most popular goal for the modern radiotherapy development.

Up to now, the most well-established heavy particle radiotherapies globally, such as Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) and so on, are all based on the

modern concepts and practical use. It can combine the excellent radiobiological effectiveness and precise radiation physical technique which can also make better clinical results in current cancer treatment. Therefore, we strongly believe that it will provide a new option and breakthrough for future cancer treatment with higher benefits.

This research project is based on the clinical results of cancer treatment at Taipei Veterans General Hospital and National Tsing-Hua University using BNCT. Our group is one of the few teams in the world who are capable to conduct this state-of-the-art cancer treatment. We will take advantage of our encouraging results as well as experiences to further develop this promising therapy. In the foreseeable future, hospital-based BNCT will be available for widespread utilization of this treatment. Our efforts had laid the groundwork for future development of BNCT in Taiwan. We are hoping these initial results could give our fellow researchers confidence in continuing development of “Targeted Radiotherapy”, thereby bringing breakthrough to cancer treatment.

Key words: cancer, radiotherapy, boron neutron capture therapy, malignant brain tumor, targeted radiotherapy, hospital-based BNCT

目錄

口試委員會審定書.....	I
致謝.....	II
中文摘要.....	IV
英文摘要.....	VI
目錄.....	VIII
圖目錄.....	IX
表目錄.....	X
第一章 緒論.....	1
第一節 研究背景與動機.....	1
第二節 研究目的.....	2
第三節 研究範圍.....	2
第二章 文獻探討.....	3
第一節 硼中子捕獲治療之理論基礎.....	3
第二節 二種中子源治療模式之介紹.....	6
第三節 硼中子捕獲治療在腫瘤放射治療領域所扮演的角色.....	16
第三章 研究方法.....	19
第一節 臺灣硼中子捕獲治療之人體臨床試驗.....	19
第二節 波特五力與價值鏈分析方法.....	24
第三節 SWOT 策略分析.....	28
第四章 硼中子捕獲治療發展之策略分析.....	30
第一節 臨床試驗對發展國際醫療的策略分析.....	30
第二節 醫院型態的硼中子捕獲治療的策略分析.....	33
第三節 含硼藥物開發對硼中子捕獲治療發展的策略分析.....	38
第五章 結論與建議.....	40
第一節 研究結論.....	40
第二節 研究建議.....	41
參考文獻.....	43

圖目錄

圖 1. BNCT 基本原理示意圖	4
圖 2. 治療前及BNCT 治療後3個月MR影像進步情況.....	4
圖 3. 經手術化療放療後復發無法再治之頭頸癌，治療前及BNCT治療後 22個月進步情況.....	5
圖 4. THOR 熱中子柱組成現況.....	7
圖 5. 準備室、模擬室及照射室設計圖	8
圖 6. 照射室現況.....	9
圖 7. 30 MeV迴旋加速器的BNCT裝置.....	11
圖 8. 30 MeV迴旋加速器的BNCT裝置.....	12
圖 9. 各國迴旋加速器用於BNCT裝置發展現況.....	13
圖 10. 30 MeV迴旋加速器BNCT裝置之熱中子治療口設計圖.....	14
圖 11. 5 MeV迴旋加速器的BNCT裝置設計圖.....	15
圖 12. BNCT臨床試驗復發頭頸癌患者治療前,後效益.....	22
圖 13. BNCT臨床試驗復發頭頸癌患者治療前後MRI影像之比較.....	22
圖 14. 台灣第一例BNCT臨床試驗治療團隊與病患合照.....	23
圖 15. 硼中子捕獲治療發展策略波特五力分析圖.....	24
圖 16. 2010年3月22日三方合作簽約圖.....	36
圖 17. 國內BNCT學會/學術團體成立與日本BNCT學會學術交流圖.....	37

表目錄

表 1 硼中子捕獲治療發展策略 SWOT 分析表.....28-29



第一章 緒論

第一節 研究背景與動機

癌症為目前我國及先進國家國民之主要死因[1,3]，自 1982 年即為我國十大死因之首。癌症其發生率逐年增加，其治療為目前及未來醫療重大課題，手術、放療、化療單獨或合併使用為主要療法。放射治療不僅單獨使用可治癒許多癌症，合併其他療法，可治療及提升許多癌症的局部控制率與存活期。估計約有 50-60% 癌患於整個癌症治療過程中，不論是根治性、輔助性或緩解性需使用到放療。隨著設備、科技的進步及經驗累積提升，它是相對最符合醫療及經濟效益的療法。

放療發展一百多年來，設備由傳統的 X 光及鈷六十治療機進展為目前先進可調控劑量及影像導引的各類高能量 X 光治療機，及逐漸發展具特別物理深度效應的質子或重粒子治療，已使癌症放射治療的效益顯著提升。這些由體外照射的設備與技術，腫瘤周圍正常組織都會受到高低不等的劑量。使用硼中子捕獲療法(boron neutron capture therapy, 簡稱 BNCT)即直接於腫瘤細胞內釋放致死劑量的 ” 標靶 ” 放療，周邊正常組織僅有少許無顯著影響的劑量，理論上最符治療效益。在提供癌患多元治療，此研究與臨床應用近五十年來一直持續，但因必須有合適中子源之照射，過去僅能以研究機構或大學內之研究型的原子反應爐來執行，亦是發展仍受限的主因。本研究即基於已累積的基礎研究與初步臨床試驗的基礎上，探討為國人未來可設置於醫院內加速器型的硼中子捕獲療法，簡稱 AB-BNCT(accelerator-based-BNCT)的發展策略，更提供癌症多元治療選項，及更提昇治療效益暨研究上的創新突破。

第二節 研究目的

本研究係從實務經驗，評估癌症治療現況及預估未來亟待提升治療效益及突破的項目作策略規劃與實務發展。以已累積之清大反應器(原子爐)執行的硼中子捕獲治療癌症的寶貴經驗與觀念，與現有各類先進及尖端的放射治療成效比較其效益及互補之處。探討符合可更方便廣泛應用，設於醫院之加速器執行硼中子捕獲治療之設備其使用及發展策略。從實務方面考量發展設置經費，及必須配合使用之含硼藥物開發來降低費用以便更有利更普遍推廣之發展策略。並評估如何與各類治療模式搭配以達相得益彰之效，以提供癌症多元治療與研究。

第三節 研究範圍

本研究乃針對目前癌症放射治療亟待開發的標靶治療(target radiotherapy) 硼中子捕獲療法之發展效益評估：

- 一、現有癌症放射治療效益評估
- 二、國際上 BNCT 發展之起源與現況分析評估
- 三、台北榮民總醫院暨國立清華大學合作團隊(簡稱「榮清團隊」)以反應器發展 BNCT 之臨床治療與研究效益
- 四、國際上以加速器執行 BNCT 設備之發展現況與未來發展潛力。
- 五、「榮清團隊」評估設於醫院內或醫院旁的加速器執行 BNCT 之發展策略，並評估其效益。
- 六、BNCT 含硼藥物國內之開發與效益
- 七、標靶放射治療的實務發展與推廣

第二章 文獻探討

前言

硼中子捕獲治療癌症的概念，早在1936年即由G.L. Locher所提出，此後歷經了1960年代在美國，以及1980年代在日本利用熱中子束進行人體治療實驗，發展至今則改用超熱中子束進行人體治療的過程[2, 13, 18-24]，已歷60幾年的歲月。期間，由於所面臨的兩大問題，包括：(1)如何將足夠數量的硼選擇性的傳送到癌細胞上(藥物問題)以及(2)如何提供相當數目且能量適當的中子以引發硼中子捕獲反應(中子源問題)，使得此一研究至今仍持續的進行。

第一節 硼中子捕獲治療之理論基礎

原理在於透過將含硼-10(硼之同位素； ^{10}B)之合成藥物以臨床有效之方式施予腫瘤細胞中，然後透過熱中子源的照射，以產生具強大生物效應之 α 粒子及反跳性鋰核，來造成腫瘤細胞內致死性破壞(如雙股螺旋DNA之截斷)。其中重要的是該反應所產生之 α 粒子及鋰粒子之射程極短($9\mu\text{M}$ 及 $5\mu\text{M}$)，不超過一般單一腫瘤細胞之直徑範圍(約 $10\text{-}20\mu\text{M}$)。由於腫瘤細胞相對具有較明顯之含硼藥物吸收能力，因此核反應後破壞的範圍僅侷限於腫瘤細胞周圍[2]，對於週遭正常之細胞組織，並不會造成太大之損害，不但能有效地破壞腫瘤細胞(α 粒子之生物效應為傳統光子的三倍)，相對於傳統放射線治療對腫瘤組織旁週遭之正常組織具有較低之傷害性(圖1)。BNCT的臨床人體試驗在國外早已進行多年，主要是以惡性腦瘤亦稱多形性神經膠母細胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM 圖2)及黑色素瘤(melanoma)的治療為主[2, 9, 18]。常用的藥物有BSH與BPA[2, 18]，所用中子源主要是導引自核反應器的熱中子及超熱中子。目前世界各國中以日本、芬蘭、瑞典、荷蘭(歐盟)、以及美國的臨床試驗最具規模。

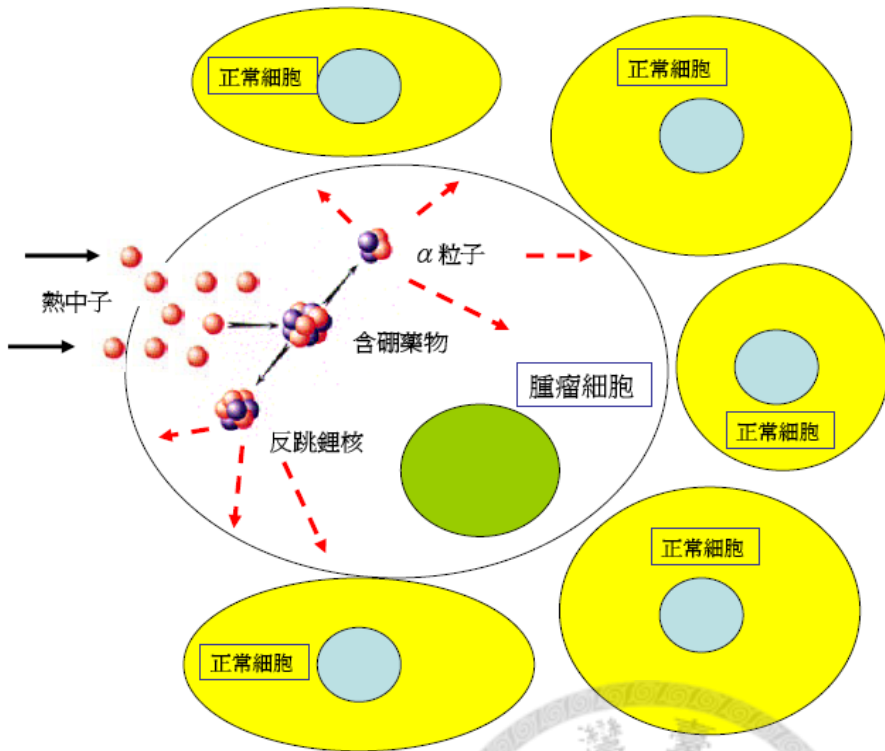


圖 1 BNCT 基本原理示意圖

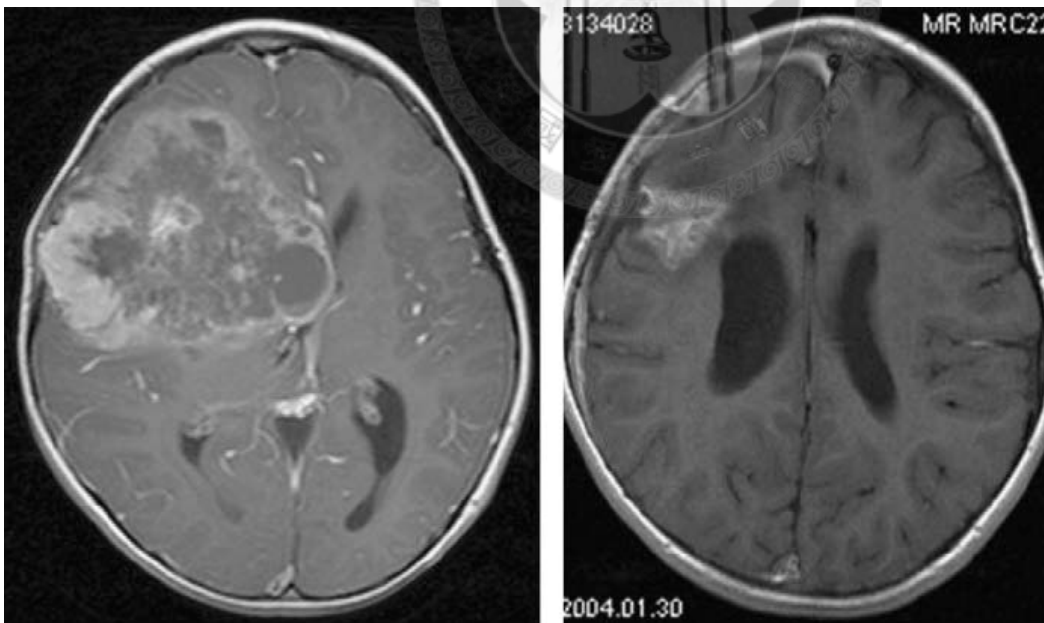


圖2 治療前及BNCT 治療後3個月MR影像進步情況
(Nakagawa, Applied Radiation and Isotopes, 67 (2009) S27–S30)



圖3 經手術化療放療後復發無法再治之頭頸癌，BNCT治療前及治療後22個月進步情況。

(Kato I, Ono K, Sakurai Y; App Radiat Isot 61(5): 1069-1073, 2004)



第二節 二種中子源治療模式之介紹

1. 反應器BNCT(硼中子捕獲治療)設施

清大原科中心水池式反應器(Tsing Hua Open-pool Reactor, 簡稱THOR)是標準的水池式反應器,自1961年4月13日初次達到臨界運轉以來,已有51年的運轉歷史。其爐心為長方體格架(高30呎、長27呎、寬21呎),用鋁架懸吊,浸置於THOR水池內,爐心約位於水面下8公尺處。水池內含有輕水做為屏蔽、冷卻以及緩衝劑的用途;反應器爐心主要由TRIGA燃料、石墨以及四根控制板所組成。THOR目前最高額定運轉熱功率為2 MW,爐心內部的平均熱中子通率在1 MW運轉下約為 6×10^{12} n/cm².sec。自1995年起便致力於中子捕獲治療之研究,並改建THOR之熱中子柱為超熱中子束,目前該設施已於1998年完成第一階段的改建工作,使熱中子柱成為超熱中子束(圖3係THOR熱中子柱組成現況),並提供做為細胞及動物照射實驗的用途。由於此一階段係屬實驗性質,僅將熱中子柱中央40 cm見方的石墨條塊(graphite strings)抽出,並利用此一空間進行超熱中子束的設計與改建,其所導引出的超熱中子束仍無法達到人體治療照射所需的標準。

在累積多年的中子束設計與實驗的經驗之後,經由審慎評估發現,將THOR的熱中子柱進行較大幅度的改建,必能使此一設施符合BNCT人體治療的要求,並與世界上其他國家已興建完成的設施相媲美。

其中工程與設施的改建主要包括:(1)將熱中子柱改建成符合人體治療照射用途的超熱中子照射系統、以及(2)重新規劃THOR使用空間,做為醫療相關輔助設施之用(圖4-5係準備室、模擬室及照射室)。本文的目的即針對改建熱中子柱所做的各項評估。

The cross-section view of the THOR BNCT beam design

The distance from the core center to the beam exit is 226 cm.

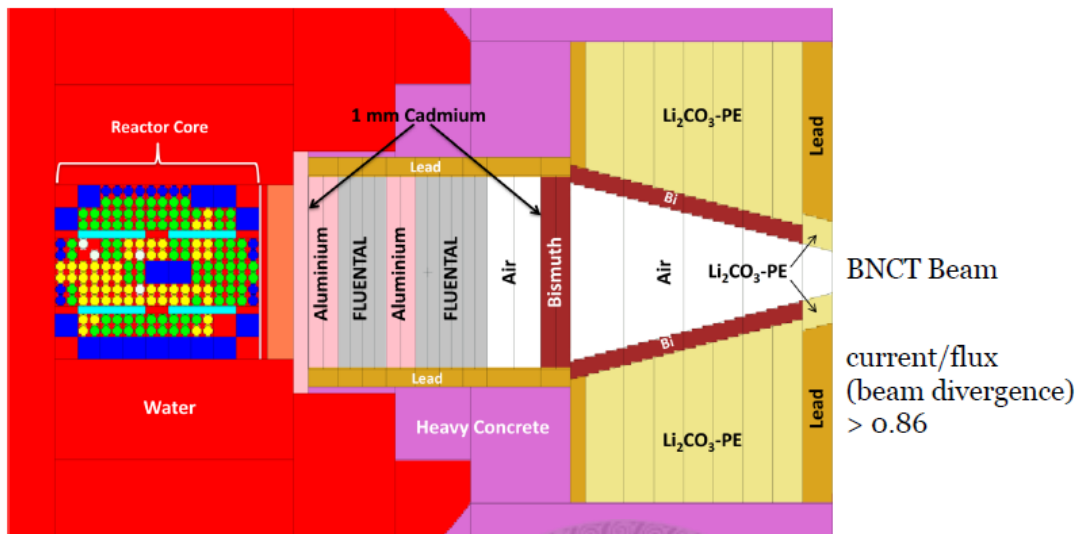


圖4. THOR 熱中子柱組成現況(摘自劉淵豪, 清大原科中心, Aug. 17, 2010)



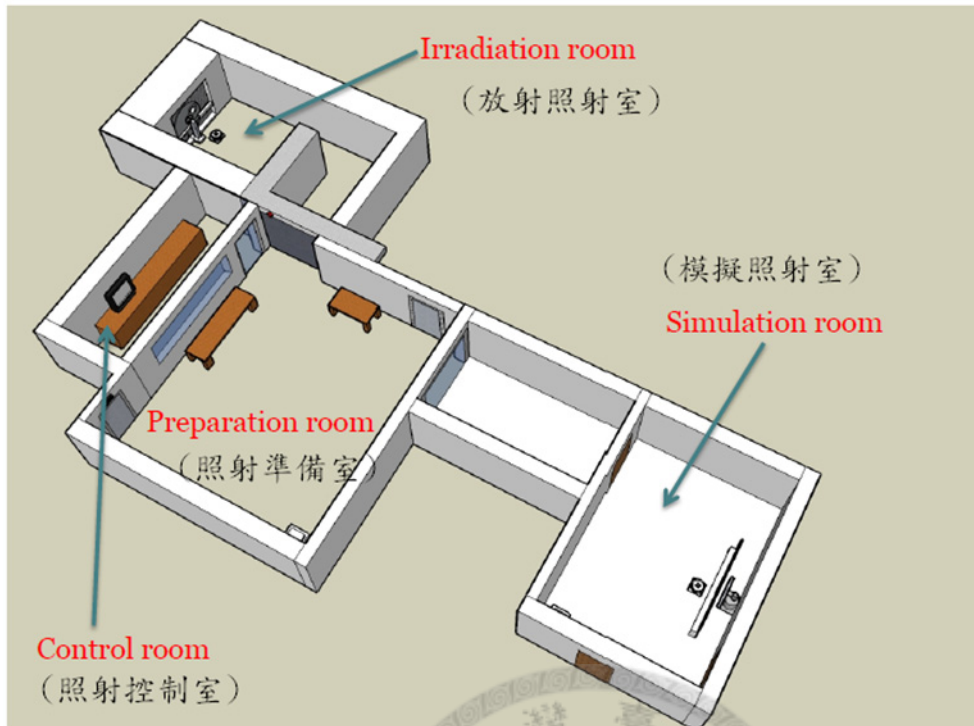


圖5. 準備室、模擬室及照射室設計圖
(摘自劉淵豪, 清大原科中心, Aug. 17, 2010)



The irradiation room



圖6. 照射室現況(摘自劉淵豪, 清大原科中心, Aug. 17, 2010)

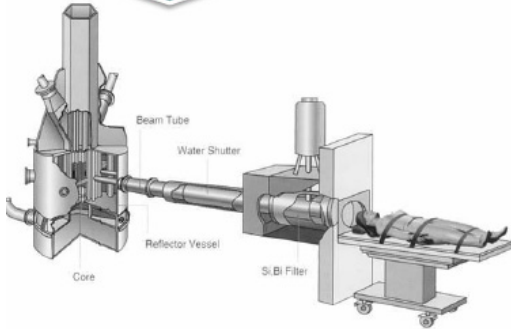
2. 加速器驅動來產生BNCT用熱中子

現在的BNCT使用的是反應爐核裂變產生的熱中子，所以能夠實施BNCT的醫療設施有限。國內只有清大原科中心反應器BNCT(硼中子捕獲治療)設施，日本有京都大學反應爐實驗所和日本原子能研究開發機構兩家[3, 14, 16]。目前世界上作為BNCT研究用途之現役核子反應器約有25座，但可作為臨床治療用途的RB-BNCT(reactor-based BNCT)，僅有其中約八座。其一即為台灣的THOR)。現在想接受BNCT的患者都是到有反應爐的設施接受治療。儘管如此，要安全使用，仍需要相應的技術和措施。日本京都大學的小野 公二 (Koji Ono)教授指出，雖然也有計劃準備針對普通醫療機構開發小型反應爐，但鑒於確保反應爐用地和安全管理等問題，目前還很難實現。因此，小野教授與住友重機械工業現在正聯手開發使用30 MeV迴旋加速器的BNCT裝置[25] (圖6-9)，另外義大利及蘇聯科學家也致力於5 MeV, 30 mA RFQ用迴旋加速器的BNCT裝置[4, 5, 11] (圖10)。質子束撞到鈹 (Be靶) 時，Be靶釋放出大量中子。由此能夠產生破壞癌細胞所需要的中子束，要想從BNCT裝置的Be標靶釋放出大量中子，大前提是有照射束流大的質子束。具體需要約1-30 mA的束流。質子治療裝置輻射的質子的束流為10 mA，由此可見，BNCT裝置需要的束流實際是質子治療裝置的10-30萬倍。

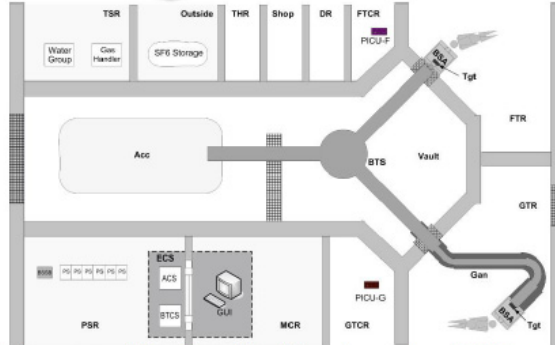
反應器BNCT與加速器BNCT³

目前RB-BNCT僅有一個超熱中子束
建物規模無法被現有醫院接納

AB-BNCT可以擁有一個以上的超熱中子束
建物規模亦可置於一般醫院中



<http://www.naweb.iaea.org>



E. Forton, etc., "Overview of the IBA accelerator-based BNCT system"
Applied Radiation and Isotopes 67 (2009) S262-S265

圖7. 反應器BNCT與30 MeV迴旋加速器BNCT裝置之比較圖
(摘自劉淵豪, 清大原科中心, Apr. 30, 2010)

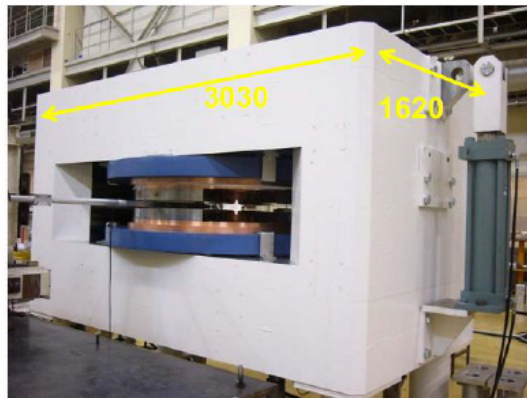


京大AB-BNCT實樣

From PowerPoint provided by Dr. Tanaka

→Be靶件

↓迴旋加速器本體，佔地面積(3.03 x 1.62 m²)



→照射單元



圖8. 京大30 MeV迴旋加速器BNCT裝置的相關圖片
(摘自劉淵豪, 清大原科中心, Apr. 30, 2010)



世界上AB-BNCT的發展現況

- 俄羅斯Obninsk (Dynamitron, ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$, 2.3 MeV, 3 mA)
- 英國伯明罕大學 (Dynamitron, ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$, 2.5-3.0 MeV, 5 mA)
- 比利時IBA (Dynamitron, ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$, 3 MeV, 20 mA)
- 南韓Peking大學(Tandem, ${}^9\text{Be}(p,xn)$, 4 MeV, ? mA)
- 阿根廷CNEA (Tandem, ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$, 2.5 MeV, 30 mA)
- 日本京都大學 (Cyclotron, ${}^9\text{Be}(p,xn)$, 30 MeV, 2 mA)
- 日本京都大學 (FFAG, ${}^9\text{Be}(p,xn)$, 10 MeV, 70 mA, design stage)
- 日本北海道另有一Cyclotron及一FFAG驅動BNCT規劃中

圖9. 世界上各國迴旋加速器用於BNCT裝置發展現況
(摘自劉淵豪, 清大原科中心, Apr. 30, 2010)



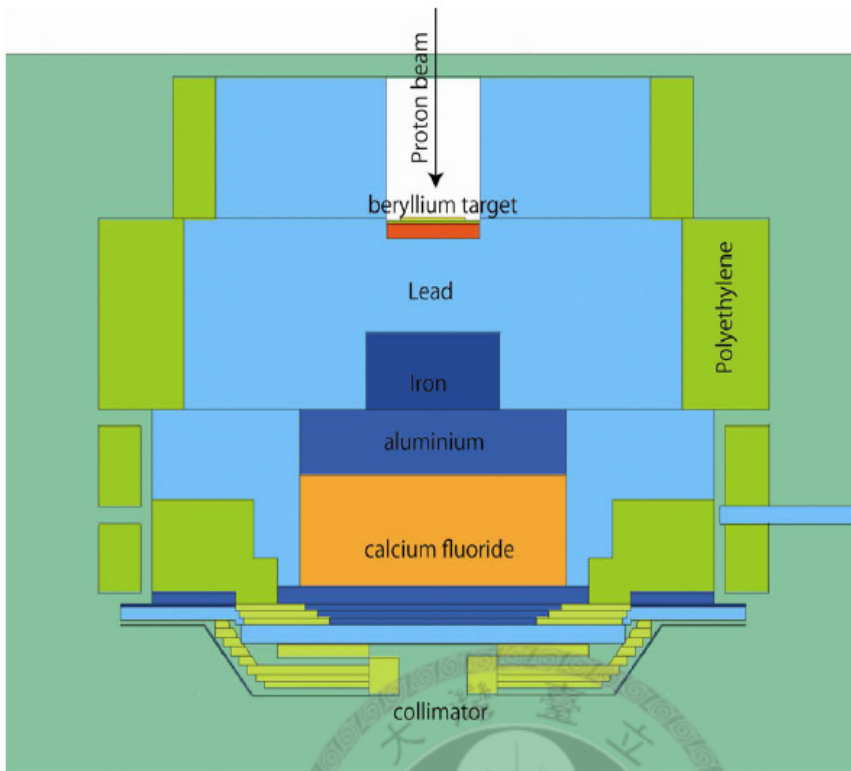


Fig. 1. Schematic layout of BSA for production of epi-thermal neutrons based on beryllium (p,n) reaction using 30 MeV proton beam.

圖10. 30 MeV迴旋加速器BNCT裝置之熱中子治療口設計圖

(具有BNCT相關緩衝及降低中子能量之特殊材料

摘自Suzuki M... etc, Impact of accelerator-based boron neutron capture therapy (AB-BNCT) on the treatment of multiple liver tumors and malignant pleural mesothelioma, Radiotherapy and Oncology 2009, doi:10.1016)

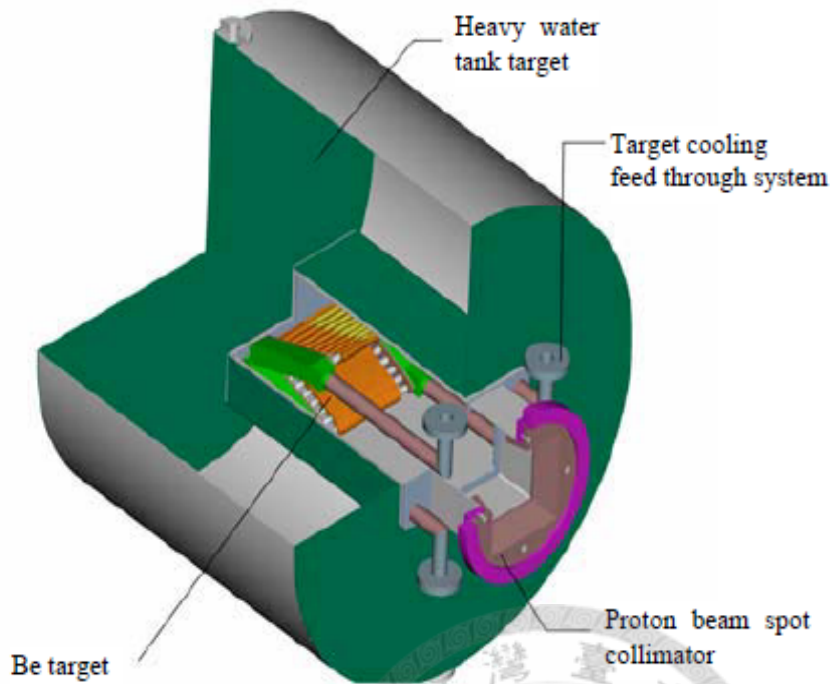


圖11. 5 MeV迴旋加速器的BNCT裝置設計圖
(具有BNCT相關緩衝及降低中子能量之特殊材料
摘自Makhankov A...etc, AN ACCELERATOR-BASED
THERMAL NEUTRON SOURCE FOR BNCT APPLICATION,
Proceedings of EPAC 2004, Lucerne, Switzerland)

第三節 硼中子捕獲治療在腫瘤放射治療領域所扮演的角色

自 1982 癌病即成為國人十大死因之首，近年來，每年因癌病死亡之國人數已突破四萬人，國內外醫學界亦均以突破癌病治療為臨床及基礎研究之主要目標。放射線治療的臨床運用甚早，至今已超過百年，其主要特色主要建立在原子科學的成熟發展，透過有效之放射線粒子作用，得以有效摧毀並破壞腫瘤細胞，因此很多結合放射線與腫瘤治療的概念應運而生。從早期普遍使用鈷六十所產生的加馬射線(gamma rays)，直到現今普遍利用直線加速器所產生之 X-rays 以及電子射束等，均提供臨床腫瘤治療一種穩定有效之腫瘤治療方式。然誠如很多腫瘤臨床醫療工作者的觀察發現，放射線治療並不全然是腫瘤治療的靈丹妙藥，仍具有其相當之臨床限制，其主要因素除包含放射線本身物理條件之限制外，其主要亦包括腫瘤細胞本身對於放射射源之反應敏感程度。相較於放射敏感之腫瘤(如淋巴瘤 lymphoma、生殖細胞瘤 germinoma 等)，很多具放射抗性之腫瘤(如黑色素細胞瘤 melanoma，顱內惡性膠質細胞瘤 malignant glioma，惡性肉瘤 sarcoma 等)，對於傳統放射線射源(加馬線或 X 射線)往往無效，圈限了放射線治療的臨床效果。因此具有強大放射生物效應且較低正常組織傷害性的放射線射源，成為現今放射腫瘤醫學熱門發展之目標，舉凡現今國際知名之重粒子治療及硼中子捕獲治療等均是建立在該等治療之想法及概念上。透過結合較好之輻射生物反應，以及精準之放射物理技術，可使該等放射治療技術較傳統方式具有更佳之治療成果。

BNCT 並不是一個新的放射治療概念[7]，其概念起源相當早，至今已超過七十年以上。其運用於臨床腫瘤治療，主要的應用原理在於透過將含硼-10(硼之同位素; ^{10}B)之合成藥物以臨床有效之方式施予腫瘤細胞中，然後透過熱中子源的照射，以產生具強大生物效應之 α 粒子及反跳性鋰核，來造成腫瘤細胞內致死性破壞(如雙股螺旋 DNA 之截斷)。其中重要的是該反應所產生之 α 粒子及鋰粒子之射程極短($9\ \mu\text{M}$ 及 $5\ \mu\text{M}$)，不超過一般單一腫瘤細胞之直徑範圍(約 $10\text{-}20\ \mu\text{M}$)，由於腫瘤細胞相對具有較明顯之含硼藥物吸收能力，因此核反應後

破壞的範圍僅侷限於腫瘤細胞周圍，對於週遭正常之細胞組織，並不會造成太大之損害，不但能有效地破壞腫瘤細胞(α 粒子之生物效應為傳統光子的三倍)，相對於傳統放射線治療對腫瘤組織旁週遭之正常組織具有較低之傷害性

[10, 13, 24]。除此之外，BNCT 主要透過利用調控腫瘤內含硼藥物濃度的高低來影響腫瘤治療之反應，因此亦不像傳統光子性放射線治療必須透過精準掌控射束角度範圍來減少正常組織之傷害。因此，如果說對抗癌病是一場重要戰役，傳統的光子治療(加馬射線或 X 光線)，就像機關槍般，射程內寸草不留；粒子性放射治療(質子或碳離子)就像深水炸彈，達定點後始劇烈反應；而硼中子捕獲治療就像威力強大地雷，其影響層面僅包含腫瘤附近。因此如何取決有利之武器，成為這場抗癌聖戰成功之關鍵點。

BNCT 由於具有誘人的理論基礎，因此基礎放射生物研究者，很快利用此原理進行基礎性研究，果然驗證其不論在細胞實驗或動物實驗上均有明確反應之優勢，且為傳統光子治療(X 光或加馬射線)至少三倍以上之生物優勢效應，因此 BNCT 亦逐步拓展研究至臨床各類癌症疾病。

臨床上 BNCT 主要針對之腫瘤對象為具傳統放射抗性之惡性顱內膠質瘤，以及黑色素細胞瘤等，日本香川兒童醫院神經外科醫師 Yoshinobu Nagakawa (中川 義信) 曾於 1998 年第八屆國際 BNCT 研討會中報告 201 例惡性腦腫瘤接受 BNCT 治療之成果報告(81 例為 glioblastoma，45 例為 anaplastic astrocytoma，8 例為 brain stem glioma，其餘六例為 meningioma 及其他顱內腫瘤)，其中四十例存活超過三年，十例超過十年以上。但明顯之晚期反應僅有 19 例，顛覆傳統我們對於惡性顱內膠質瘤的認知(傳統治療之 glioblastoma，包括完整手術、放射及化學治療後，存活中位期不超過一年、前教育部長即是如此)。除顱內惡性腫瘤有優異成效外，陸續亦有研究指出針對復發性頭頸部癌病，BNCT 對於此類相對較為表淺之腫瘤疾病，不但具有較強之治療效果，且相對減少如手術後所可能造成廣泛性之組織傷害，因此亦具有其發展之潛力。另外

國際文獻報告包括惡性黑色素細胞瘤、肝癌、胸腔間皮腫瘤等，BNCT 亦有優於傳統放射治療之成果報導，另尚有很多適合 BNCT 治療之腫瘤亦正逐步試驗並發展中。

BNCT 臨床研究雖觀察到具有強大之放射生物效應，然其與傳統放射治療仍有區隔性。由於癌病本身具有周邊浸潤以及遠端移轉之特性，因此若不能對於該等腫瘤特性予以了解克服，即便有再強大之局部性放射治療，對於癌病無法克盡全功，甚至疾病復發移轉。因此 BNCT 的角色可定位在局部強效及加強性治療(boost)。若希望全面掌控癌病之放射治療效益，BNCT 則必須與傳統光子性放射治療或全身性藥物治療互相搭配，以達全面性之療效，彼此之間並未存在排擠效應，互可協力發揮相輔相成之放療效益。



第三章 研究方法

硼中子捕獲治療於台灣癌症放療的發展策略，希望能推動此創新醫療技術，在現有放療及各類醫療中發揮相輔相成的功能。本論文作者很幸運能為台北榮總整合臨床醫療專業人員，結合清華大學原子反應爐及其研究團隊共同參與及推動國內首次 BNCT 人體臨床試驗。應用此寶貴的實際經驗及這幾年在 EMBA 課程中所學習的研究方法，例如波特五力模型、價值鏈分析及 SWOT 等分析方法，針對硼中子捕獲治療在台灣癌症放療的策略研究，希望未來硼中子捕獲治療能正式成為臨床治療選項，為台灣惡性腫瘤合適的病患提供更多元及優質的治療，亦為癌症的放療開拓新領域。

值得一提的是，EMBA 的學習重點是研究從組織高階領導角度，運用策略性的思維，來思考組織的任務、目標與執行方針。若將此新型態的治療技術正式化，是唯一項產品上市的投資企劃案，以商業的觀點來看待一項投資案，所關注的焦點主要是企業何時能回收成本開始獲利。然而，近年來，企業也逐漸開始思考社會責任的重要性，而非一味的追逐利潤的極大化，尤其是身為國家醫學中心的台北榮民總醫院更不遑多讓，這也是本論文稍有不同於其他企業之商業論述。

第一節 臺灣硼中子捕獲治療之人體臨床試驗

台灣於硼中子捕獲治療最早的起源在於清華大學原子科學暨技術發展中心（簡稱原科中心），相關研究已經超過20年，累積相當充足之研究能量。BNCT重點在於臨床試驗及研究，若只一味從事基礎研究，並無法證實BNCT的臨床效益，因此清華大學原科中心積極尋求臨床合作之醫療對象。2007年年中雙方先有一次學術會議，年底台北榮總癌病中心參訪清華大學開放性反應爐（Tsing-Hua Open Pool Reactor; THOR），並開啟雙方臨床試驗合作契機，彼此先從密集會

議交流建立合作默契，並於2008年十月於北海道札幌，榮清團隊與日本京都大學原子反應爐中心BNCT主要研究人員包括小野 公二 教授，平塚 純一 教授等，進行第一次交流活動，逐漸建立了解與默契，也為後續的BNCT臨床試驗合作，開啟一扇大門。當年12月於清華大學原科中心即舉辦國際硼中子捕獲會議，會中台北榮總由當時副院長雷永耀醫師及清華大學當時研發長林永隆教授合簽了榮清BNCT合作備忘錄。雙方依照合作備忘錄之協定，以發展BNCT臨床試驗為共同努力目標，主要以復發性頭頸癌為主要試驗對象[18]，並撰寫臨床試驗計劃書，並分頭送審台北榮總人體試驗委員會，衛生署醫政處，藥政處以及台灣藥物食品管理局(當時仍為藥物查驗登記中心)等相關主管機關。台北榮總癌病中心並派送相關醫療研究醫師於2010年前往日本京都大學原子反應爐中心進行相關BNCT的研修。在2010年三月22日，清華大學原科中心、台北榮總癌病中心及日本京都大學粒子放射腫瘤研究中心三方簽訂BNCT合作備忘錄，強調彼此合作關係(清華大學與京都大學本身已有校際合作關係)，京都大學與榮清BNCT團隊將每年例行舉行交流會議，分享彼此臨床治療及相關基礎研究成果。

榮清團隊所設計之臨床BNCT試驗，是台灣國內第一，亞洲第二，世界第八的臨床BNCT試驗，主要設計針對復發性頭頸癌之第I/II相期(phase I/II)試驗。過往由是差醫等疾病復發後，預後極差，再加上患者已接受過傳統手術及放化學治療，對於能再安排的處置極為有限，因此只能見患者逐漸亡歿，甚為遺憾。因此今日能突破發展新式癌病放射醫療，對於此類病患提供另一重要治療選擇。該臨床試驗計劃於2010年六月通過主管單位衛生署之審核，同意准許該試驗之執行，遂經評估相關合適案例後於2010年八月執行第一例臨床試驗個案，後續至2011年七月止，該臨床試驗總共收案十例復發頭頸癌患者，其中高達三例在執行BNCT兩次治療後即獲得完全反應(complete regression) (圖11)，是高度具有治療效益之治療方式。透過此臨床試驗之執行，具有相當特殊之意義，最主要就是驗證台灣科技及醫療之結合，具有先進之表現，足以跨上國際舞台，毫不遜色，具有極佳的表現。另外透過此臨床試驗之成果，證實

BNCT的臨床療效性，不是僅由國外文獻的証實，包括國內的研究成果，亦足以證實此一結果，深具意義。

另外，國內繼復發性頭頸癌外，亦將逐漸推展數項其他癌病之臨床試驗，因為BNCT於癌病治療市場具有極大之潛力[6,9]，包括惡性腦瘤，黑色素皮膚瘤，肝癌及肝轉移等，透過良善之臨床試驗規劃設計，再經過臨床研究者之配合安排，必能將BNCT朝向更加有利之臨床方向發展。





圖12 BNCT臨床試驗第一例復發頭頸癌患者，在執行BNCT兩次治療後即獲得完全反應(自左至右，分別為治療前、治療後1、3、6個月，此已經兩次放療而無法再放療或其它療法，BNCT能於短時間有此效益，非現有其它療法可達，本臨床試驗研究大多達此效果)。



圖13. 同上病人，MRI影像治療前後之比較。



圖14. 台灣第一例BNCT臨床試驗治療，病人夫婦、清大、榮總團隊暨京大 小野教授 2010 08 11。

第二節 波特五力與價值鏈分析方法

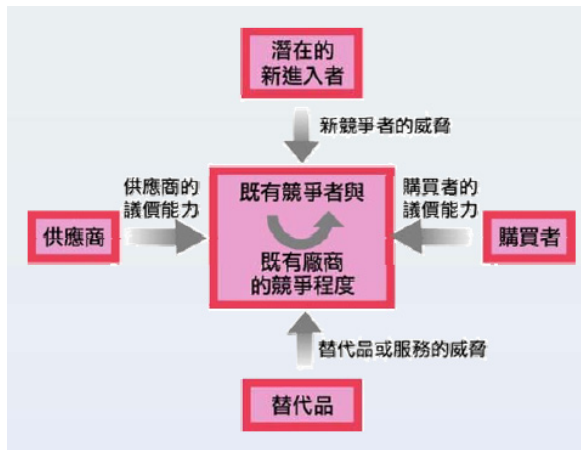


圖 15. 硼中子捕獲治療發展策略波特五力分析圖

1979 年麥可·波特提出的五力分析(five forces analysis) [27]，其用途是決定企業在產業中的競爭優勢。針對硼中子捕獲治療在腫瘤放射治療領域中發展的策略分析，本論文將根據五力分析方法的精神，運用在推廣硼中子捕獲治療成為腫瘤放射治療正式的臨床醫療項目的分析上。

硼中子捕獲治療技術能否蓬勃發展[12]，並在放腫醫療產業中佔有一席之地，可由這五種力量密切影響本技術服務病患的各面向所組成，任何力量的改變都有可能使 BNCT 技術蓬勃發展或逐漸沒落。這是 BNCT 在臺灣腫瘤放療界生存必須面對的挑戰與課題。而臺北榮民總醫院身為推動 BNCT 成為腫瘤放射治療正式醫療項目，在評估及了解該治療技術在整個腫瘤治療的影響競爭能力因素後，可依 BNCT 在產業中的競爭優劣勢，並據以擬定發展策略與方案。

一、BNCT與其他腫瘤放療醫療的關係（產業內的競爭對手）

1. 現有放射治療模式可簡單分為兩類：傳統高能光子放射治療與目前正在發展的粒子治療。前者包含有一般傳統醫用直線加速器(linear accelerator; Linac)、加馬刀(Gamma Knife)、螺旋刀(Tomotherapy)、電腦刀(Cyberknife)、銳迅刀(RapidArc)等；而後者粒子放射治療，有質子治療(proton therapy)、中子治療(neutron therapy)、碳離子治療(carbon ion therapy)等，而硼中子捕獲治療(BNCT)

亦屬於此類重粒子治療，而且是具標靶性的重離子治療。

2. 目前臨床試驗將BNCT定位成頭頸癌復發放射治療，由於頭頸癌復發屬惡性腫瘤，一般傳統放射治療對惡性腫瘤的控制療效不佳，由於惡性腫瘤的抗輻射性與缺氧性，唯有具高能量密度重離子治療，對此惡性腫瘤有較佳的治療效果，尤其BNCT所使用的含硼藥品具有特異性腫瘤內積聚能力(類似標靶藥物)，大大提昇腫瘤劑量與降低周圍正常組織的輻射傷害。

3. 未來不論是配合傳統放射治療當做輔助性治療(adjutant therapy)或是成為第一線治療選項，BNCT對於各類惡性腫瘤治療均有獨特性與不可取代性的角色。這可從此次臺北榮總BNCT人體臨床試驗的結果優異結果獲得應證。

4. 不同方法的比較(BNCT 與其他標靶治療)

近年來由於對於癌病發生機轉的逐步釐清，因此眾多針對癌病發展抑制的標靶藥物陸續上市，然該類藥物主要是針對癌病細胞中特殊機制點予以抑制，因此在疾病治療效果上，往往僅能扮演抑制的角色，要能夠全面徹底大規模破壞控制癌病細胞是有其困難性。然而不同於現今一般標靶治療，BNCT 是一強大之的癌病治療方式，針對可吸收含硼藥物之惡性癌細胞，予以徹底性之破壞。在經濟效益評估上，以現今熱門之末期肝癌或腎細胞癌藥物 Sorafenib(Nexavar)，為維持末癌患者壽命，一個月動輒 10-20 萬元以上之標靶藥物費用，若維持四至六個月以上，患者就必須負擔近百萬藥物費用。而 BNCT 單次治療費用(含住院等及設施執行費用)亦大約 50-60 萬，但是必須以可以接受 BNCT 治療方式的患者(局部病灶) 為比較評估對象。

5. 國內每年癌症病患逐年上升，即使現已有各式各樣治療方式其龐大的數量足以支持BNCT成長生存空間。

6. 延長生命降低痛苦

癌病治療方針主要依據為疾病診斷時的期別，因此當疾病診斷為末期時，預期患者壽命無法延長時，治療策略則以緩和為主。BNCT 在臨床上的角色主要還是在提供癌病患者"積極有效之腫瘤控制處理"，並不是針對晚期或癌末的二線緩解性處置，若能有效提供治療，BNCT 仍然可以提供癌病患者好的疾病控制效果。

二、BNCT病患轉介來源與含硼藥品供應來源(供應商的議價能力)

1. 硼中子捕獲治療病患來源是整個BNCT治療人數的上游，除了放射腫瘤部門針對適合BNCT療程的收案，尚有大量適合BNCT療程病患，留置於內外科各腫瘤相關部門接受各式治療，如何積極將BNCT治療原理與療效廣泛於各醫學學術會議報告相關成果，讓各腫瘤部門了解BNCT的療效，並將該部門預後不佳卻更適合BNCT的病患，轉介癌病中心接受更積極的BNCT治療，就成為推動BNCT重要的策略。

2. 整個BNCT療程費用估計大約需新台幣壹佰萬，而含硼藥物 (BPA)就佔伍、陸拾萬元。如何降低含硼藥物的價格，關係著未來能否大量推廣BNCT治療，是其中一個重要的因素。目前BNCT所需含硼藥物由瑞典藥廠進口，藥品價格不易調降。國內信東藥廠表示極高意願配合生產含硼藥物BPA，預期不久將來不僅國內生產BNCT所需含硼藥物BPA可降低治療成本，甚至可開拓外銷國外市場。

三、BNCT病患的收費與健保給付(購買者的議價能力)

1. 由於目前臺灣BNCT仍處於人體臨床試驗，接受BNCT療程病患並無需付任何費用。而目前已將BNCT腫瘤治療當成臨床正常治療選項的國家芬蘭平均收費為二萬歐元；往後臺灣BNCT若能成為臨床正式治療技術，平均收費估計約為新台幣捌拾萬元左右。

2. 雖然目前台灣健保制度很難給付BNCT療程，但是BNCT療程中所需相關醫療

行為，例如電腦斷層掃描(CT)、正子電腦斷層掃描(PET)均可申請癌症醫療一般健保給付，以減輕癌症病患的經濟負擔。

四、其他腫瘤治療技術(潛在及新加入競爭者的威脅)

1. BNCT為現有癌症放療之創新技術，本身即為一新加入放療技術與其他腫瘤治療技術尚未成為爭奪資源的競爭關係，未來也應該不會成為競爭關係，而是相輔相成及互補的夥伴關係。主要的理由為BNCT服務的病患對象為傳統高能光子放射治療預後不佳的惡性腫瘤病患，或是傳統光子放射治療後，針對腫瘤病灶部位再追加BNCT照射，以防腫瘤細胞的再復發。或是針對復發性惡性腫瘤，傳統光子放射治療預後不佳，所改採希能治癒的積極放射治療選項。

2. BNCT與其他粒子放射治療，例如碳離子治療，性質相近的。然而，目前臺灣尚未有任何碳離子治療機。由於造價昂貴(將近新台幣伍拾億元)設置不易，未來即使有機會裝設，未來十年數量也只會是少數幾臺。至於質子治療機，目前仍只有林口長庚乙台正在興建，預計2014年3月正式治療病患。然而，質子治療機雖具有和碳離子優異的布拉格物理劑量分佈特性，但其生物效應只與傳統X光類似，對於抗放射惡性腫瘤，預後應與傳統放療類似，無法跟BNCT等重離子匹敵比擬。

五、BNCT治療技術的獨特與專一性(替代品或服務的威脅)

此因素是所有因素中最關鍵的，BNCT結合含硼藥品對腫瘤細胞的標靶特性，將硼(^{10}B)原子積聚於腫瘤細胞內，再利用熱中子與之產生核反應，釋放出細胞大小射程的阿伐粒子與重鋰離子，將劑量集中於腫瘤細胞內，並將正常組織的傷害降到最低，BNCT具有其他放射治療模式均無法取代的獨特性與專一性。

善用五力分析，為企業的競爭環境進行診斷，找出自己的優劣點，進而有效調整經營策略，並配合Plan-Do-Check-Action (PDCA) 管理循環持續改善，一步一步地邁進以達到真正的競爭力領先。

第三節 SWOT 策略分析

SWOT分析即強弱機危綜合分析法[28]，是一種企業競爭態勢分析方法，是市場營銷的基礎分析方法之一，對於事業策略的設計和評估工作而言，區分企業的外部環境和內部環境是兩部份，通過評價企業的優勢(Strengths)、劣勢(Weaknesses)、競爭市場上的機會(Opportunities)和威脅(Threats)，用以在制定企業的發展戰略前對企業進行深入全面的分析以及競爭優勢的定位，其架構如下表一：

	優勢(Strength)	劣勢(Weakness)
內部能力	<ol style="list-style-type: none"> 1. 相對生物效應 (relative biological effect;BRE)為質子治療的2~3倍，因而能減少治療次數提高治癒率。 2. 對輻射不敏感或具抗放射性的惡性腫瘤特別有效。 3. BNCT重離子治療後的癌細胞較無修復機會，但其他傳統X光放射治療與質子治療癌細胞仍有修復機會。 4. 腫瘤吸收特異性，對正常組織的輻射傷害及副作用降至最低。 臺北榮總具有卓越的放射治療、醫學影像診療與核子醫學放射化學技術組成醫療團隊，再加上清華大學核工原子反應器專家，我們BNCT團隊已在世界BNCT 領域獲得認同具有世界一流水準。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. BNCT受限於原子反應爐中子射源，榮總醫療團隊必須往後台北、新竹清華大學兩地，對醫療人力運用較無效率。 2. BNCT整個照射時間雖只需30分鐘，但包含事前射束品管、病患擺位設置及事前病情討論與治療計劃均需費時2~3小時，所以每日最多只可治療兩位病患。若超過2位將造成工作人力無法負荷。若能設置醫院型態的中子射源始可能改善此困境。 3. 治療所需含硼藥品BPA相當昂貴，導致治療成本提高，對於BNCT的推廣，有很大的影響。

	機會(Opportunities)	威脅(Threats)
外部因素	<ol style="list-style-type: none"> 1. 癌症已連續 29 年為國人十大死因之首，癌症發生人口逐年顯著成長，因此有效治療癌症為世界各先進國家的重大醫療政策。 2. 對先進癌症醫療之需求增加。 3. 全世界具有 BNCT 治療經驗的國家有八個，但目前仍在正常運作 BNCT 療程只剩下 3 個研究中心，而清華大學原子反應爐是其中之一。甚至日本京都大學年度歲修期間，希望借助我國 BNCT 中心協助治療，這是臺北榮總與清華大學 BNCT 團隊獲得世界醫療界的肯定。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 目前世界各國反核意識高漲，原子反應爐受限於原子能法規的受制，清華大學原子反應爐雖已獲致延長使用期限十年，但是原子爐型態中子射源畢竟不是長遠之計。加速器型態是未來發展的重點。 2. 國內目前有少數醫學中心正在評估設置碳離子放射治療中心，未來與 BNCT 治療有可能形成互補與競爭的情勢。 3. 若要發展醫院型態 BNCT 治療模式將採用加速器中子源，而國內儀器保養修護技術尚未成熟，相關技術勢必掌控受限於日本。

表1 硼中子捕獲治療發展策略SWOT分析表

第四章 硼中子捕獲治療發展之策略分析

第一節 臨床試驗對發展國際醫療的策略分析

臨床醫學上，對於新式藥物及醫用器材等為協助其得以正式上市使用，主要是透過臨床試驗之模式來加以協助，因此對於臨床試驗規範要求需清楚掌握，以便真實呈現出相關藥物及醫用器材的真正功(療)效。

基本上不同的臨床試驗期別所代表之意義均不相同，包括第一期的毒性及安全性測試，第二期之初步藥物及醫用器材測試，以及第三期正式療效之測試等，亦有包括第四期上市後之評估測試等。透過不同臨床試驗之設計安排，可以協助評估藥物及醫用器材的實質效能。

今天倘若需協助一新式醫療技術登上臨床市場，臨床試驗則相對扮演一重要之角色性，包括如何呈現出該新式醫療技術的安全性及確實有效之療效性等，在在都需要規劃良善之臨床試驗以便真實反應出其效果性。好的臨床醫療試驗成果不但能證實相關藥物及醫用器材的安全及療效性，更可以協助國際認證該等藥物及醫用器材的可行性。

關於硼中子捕獲治療的國際臨床試驗概況，由於囿限於經費及相關患者人數之安排，主要以第一/第二期之試驗期別為主，主要透過這些試驗之安排來測試 BNCT 對於人體之影響性及療效性。然而由於設施限制性，國際上由於能夠執行 BNCT 能力之國家不多，過往國際先進醫學研究主要由歐洲，美國以及日本主導，BNCT 亦不例外。世界上最早的 BNCT 臨床研究主要在美國，在麻省總醫院(Massachusetts General Hospital)神經外科主任 W. Sweet 領導下結合麻省理工學院(Massachusetts Institute of Technology; MIT)團隊及 Brookhaven 美國國家核子反應器試驗室，在 1950 至 1960 年代，進行眾多人體試驗研究，主要對象集中在腦部惡性腫瘤個案。然而這段期間的臨床試驗終告失敗，主要原因有三：一、熱中子穿透組織能力不足，導致無法有效產生 BNCT 效益。二、血液中含

硼藥物濃度高於腫瘤組織中濃度，導致治療鑑別性不彰。三、劑量若欲達治療效益時，已超過淺層組織耐受上限。因為這些不利因素，麻省總醫院於1961年中止臨床試驗，並著手於各項不利因子之修正，直到1994年恢復臨床人體試驗，改善上述不利因素，證實BNCT效益。也因為建立醫療系統，理工學院支援，使不同產業學界，異業結盟，開啟醫療科技發展空間。

日本BNCT臨床試驗首先開始於神經外科畠中坦(Hiroshi Hatanaka)教授開始，他曾於麻省總醫院接受Dr. W. Sweet的指導，之後將相關技術觀念導引回日本，開啟日本醫療界對於BNCT持續投入。其主要原因由於日本醫療界對於放射醫療自二戰結束後，即由國家投入大量經費及研究人力，希望釐清放射線對於醫療界之影響，因此日本國內有數座研究用反應爐，投入BNCT之相關研究及發展，如從早年屬於日本原子力開發機構(Japan Atomic Energy Agency)之JRR-1, 2 (Japanese Research Reactor)一直到今日之JRR-3, 4等。隸屬於京都大學原子爐試驗中心(Kyoto University Research Reactor Institute)之重水反應爐等，自1974年起即著手相關BNCT臨床試驗研究，截至2010年為止京都大學原子爐試驗中心針對BNCT臨床執行之個案數近600例，是全世界BNCT個案經驗最多之單位。其主要執行之個案由早年以惡性腦瘤為主搭配惡性皮膚黑色素瘤等。2001年起開發針對復發性頭頸癌，以及肝癌，胸腔間皮性腫瘤(mesothelioma)等，打開BNCT在醫療上的角色。

近年來由於欲協助BNCT能上正式臨床癌症治療，擬發展以30 MeV迴旋加速器(cyclotron)為熱中子之來源，以協助成為醫院設施，並計劃於2012年夏季正式展開臨床試驗，以提升BNCT在日本甚至國際癌症醫療之角色性。日本國內亦有自己之BNCT學會，集全國醫療相關人員，核子工程專家，核醫製藥先進，以及放射物理專家等，每年召開例行年會，針對BNCT產業不斷努力修正，以朝向正式癌症治療努力。因此由日本模式可見，其努力拓展BNCT的臨床影響力，再加上日本團結之民族性，可以順利整合不同之專業，並發揮極度之合作。另外民間對醫師具有極高崇敬度，因此醫師對於臨床試驗的安排有極

高之自由度，也因此可以順利累積眾多資料個案，以進行療效預後之分析，是日本 BNCT 可以順利成功之重要利基點。

歐盟方面，結合五個國家(奧地利，法國，德國，瑞士以及荷蘭)六家醫院，透過使用荷蘭 Petten 的原子反應爐，於 1996 年八月開始，執行歐洲地區第一次 BNCT 臨床試驗，主要研究對象針對惡性腦瘤術後利用 BNCT 的安全性研究(第一期臨床試驗)，利用 BSH 為主要處置使用之含硼藥物。該臨床試驗主要由歐盟臨床試驗機構 EORTC(European Organization for Research and Treatment of Cancer)所監督指導 (EORTC Protocol 11961)，試驗結果總共收集共 13 例個案，呈現 BSH 的安全性以及 100mg BSH/ kg 是一合適之配方值。由歐盟主導之國際臨床試驗，透過跨國的機制，明確呈現不同含硼藥物的安全配方性，是十分值得重視的臨床研究部份。

歐洲方面，執行 BNCT 的國家芬蘭是值得重視，芬蘭是全世界唯一一個國家核可承認 BNCT 為臨床之癌病正式治療方式。只要患者給付約兩萬歐圓之醫療費用，芬蘭國家可以提供 BNCT 之癌症治療。其 BNCT 主要產業架構為國家協助成立 BONECA 公司，該公司與赫爾辛基大學醫院(Helsinki University Central Hospital) 及 VTT Technical Research Centre of Finland 結合，提供原子反應爐及相關 BNCT 醫療技術，是國際 BNCT 領域之先驅。在其完善醫療組織配套安排下，芬蘭 BNCT 團隊執行相當多臨床試驗之設計及規劃，包括惡性腦瘤及復發頭頸癌。近日並將最熱門之標靶治療加入復發頭頸癌之 BNCT 臨床試驗中。搜尋網路上知名臨床試驗網站 ClinicalTrial.gov 有關國際 BNCT 臨床近況，總共登錄有十三筆，其中有三項仍積極在收案研究，依國籍分析，以芬蘭四項最多，其次為德國及美國各有三項，其他為台灣，英國及日本各登錄一項。主要研究項目均為針對惡性腦瘤及頭頸癌，均為第 I/II 相期研究。因此可以顯示臨床試驗對於 BNCT 產業之重要性，不但可以證實 BNCT 的臨床效益，更可以廣泛傳達 BNCT 的特性。

國外不再進行的原因

國際間對於 BNCT 研究實際上持續有所進展，從兩年一次的國際會議即可了解，會員人數持續增加(最近一次會議舉辦為 2010 年於阿根廷首都布宜諾斯艾利斯；下一屆為 2012 年日本筑波)。最主要研究限制為反應爐中子射源之來源不易，加上國際反核勢力以及各國醫療法規限制等，導致 BNCT 臨床研究個數的限制，包括美國研究 BNCT 最先進之 Brookhaven 國家核子反應器試驗室中心反應器，也因為美國國內民間反核聲浪壓力導致反應器被迫停止，間接造成 BNCT 研究中斷，均是十分可惜情形。不可諱言，針對全球大量工業，民間需求電力的要求，核能是一相對具有高度效率產能方式，雖然相對對於安全的需求性大為提升，但也不可為此因噎廢食，核能運用包括在醫療用途上均扮演一重要角色，但不宜逢核必反。若聽到核能就視為洪水猛獸，為反對而反對，將喪失很多各方核能運用之優勢，包括 BNCT 癌病治療的突破，實為可惜。亦因近十年國際上受此限制，在加速器型設備可運用前國內在這方面的臨床應用研究更有其重要性，當未來可設於醫院設備的發展更具先機與優勢。

第二節 醫院型態的硼中子捕獲治療的策略分析

從 Reactor-based 進入 Accelerator-based 的里程碑

由於反應器中子源來源取得不易，導致 BNCT 研究進展屢屢受限，因此各國 BNCT 研究之核工專家，嘗試突破以小型加速器方式，來產生中子射源，特別在日本部分，數個研發 BNCT 治療之機構，均已陸續突破製造可產生熱中子之加速器，該等技術之突破，代表 BNCT 即將進入一新的紀元，BNCT 將由傳統龐大反應器設施，導引成為以醫院設施為基礎之加速器射源，不但操作及應用上更為輕便且具時效，安全防護上也大為提升。將來若運行順利，更可大量配

置於中型以上之醫院，以為癌病之正式放射醫療方式之一，也是世界癌病治療界注目之焦點。

以迴旋加速器為中子源以取代過往龐大之反應器，具有以醫院為基礎的硼中子捕獲治療是未來發展的基本策略，其中以京都大學 BNCT 團隊（目前臨床個案占百分之五十以上；可以說是 BNCT 的權威）與日本住友重工 (Sumitomo Heavy Industry Ltd.) 合作發展以加速器為中子射源之 BNCT 系統為主要觀察重點。京大原子爐試驗中心因此在粒子放射腫瘤研究中心下設立“中性子高度醫療化研究部門 (Advanced Neutron Therapy)” 自 2008 年六月至十二月在 KURRI (Kyoto University Research Reactor Institute) 內建立一能量為 30 MeV 的迴旋加速器 (cyclotron；約 20 億日幣造價)，透過利用以質子 (proton) 撞擊鉍靶 (berytellium target) 方式產生超熱中子 (通量超過 1×10^9 n/cm²/sec)，來執行 BNCT，京大 BNCT 團隊並於 2009 年開始從事加速器之多項前臨床試驗 (包括動物及細胞之相關生物試驗)，並制定相關加速器 BNCT 之標準治療流程 (standard of procedure)，希望透過該成功之發展模式，將來申請日本國家許可，成為一種可收費常規應用之先進醫療模式，並正式成為臨床腫瘤治療之標準方式。但是現今仍存在有相關問題，如建築輻射屏蔽防護之問題，醫療工作人員長期暴露放射線之影響等。此外，位於東京之國立癌症中心 (National Cancer Center) 亦即將設置 BNCT 加速器系統，日本 BNCT 領域發展持續突破方興未艾。

針對以上面對問題，希望提出以下因應對策：

- 一、如同日本京大 BNCT 團隊努力方向，發展以加速器為中子源之 BNCT 系統 (造價約 20 億日幣)，以符合以醫院為基礎之 BNCT 治療模式，就如同現今直線加速器所進行之 X 光放射線治療，小型 BNCT 之迴旋加速器，體積小，操控方便，維持容易，是推動 BNCT 上臨床的重要模式暨方向。
- 二、其次是克服藥價問題，應協助國內生藥廠商自行研發該類藥物之合成，由

於此類藥物合成容易(進入障礙低)，希望透過與我共同合作之藥物製備團隊，朝自我合成之方向發展，國內藥廠有此能力，且可以抑制國外廠商之藥價。

三、針對國內對於 BNCT 認知尚不足，應從數個方面著手:首先應成立國內 BNCT 學會，廣招過往曾從事 BNCT 研究之學者回隊，以及現今從事及對 BNCT 研究發展研究有興趣之各方研究學者，共同組成學會，凝聚向心力。在學會成立後，就可例行性舉辦各式教育及研討會議，並爭取大型重要國際會議於台灣舉行。對於年輕學生及研究者，舉辦定期講座，設立研究獎金，讓彼此研究互相交流，向下紮根，栽培人才，以維持 BNCT 的研究環境成熟發展，相信台灣亦能將該具有高生物效應，低組織傷害之新式放射治療方式發展成為正式腫瘤治療方式及具特色性之醫療，以造福國內日益增多之癌症患者。

與日本合作模式擴散

日本於國際 BNCT 研究及治療界具有領導的地位性，國際 BNCT 研究上也往往以日本研究為主要風向球。目前台北榮總及清華大學已與日本主要 BNCT 研究團隊京都大學原子爐試驗中心建立深厚友好合作交流關係，因此逐漸將京都大學近四十年珍貴臨床治療經驗帶入台灣醫療界。京都大學與清華大學早年已具有合作關係，因此在基礎 BNCT 研究，包括核工，放射物理及生物研究方面已有深厚合作基礎，自從 2010 年再與台北榮總簽訂合作備忘錄後(圖 16)，更加提升台日 BNCT 合作進入更高之臨床領域，實際更能嘉惠更多癌病患者。希望將來合作模式，先以建立台灣 BNCT 學會，廣大教育訓練國內相關研究者關於 BNCT 研究及臨床的特性，之後再透過與日本國內 BNCT 學會平行交流之方式，將合作交換各式 BNCT 知識，包括如何協助此治療為正式國際癌病醫療方式，不但可延續 BNCT 研究活力，更可協助更多癌病患者能獲得一確實有效之癌病治療方式。

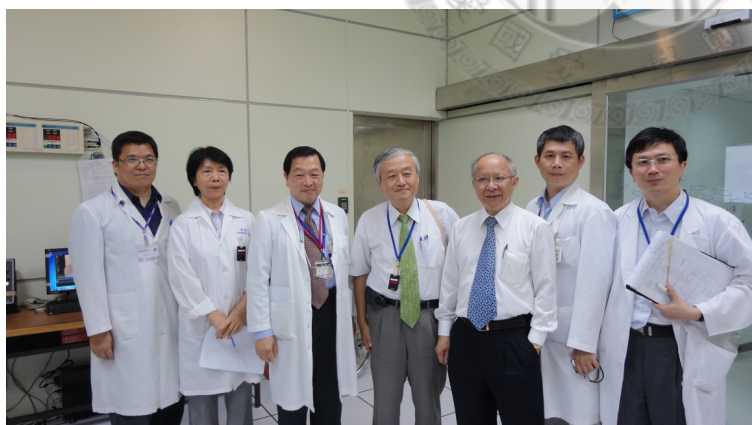


圖 16. 2010 年 3 月 22 日三方合作簽約(左起 顏上惠、清大周鳳英教授、京都大學小野公二 教授)，2010 年派陳一瑋醫師赴京大進修，及 8 月第一例執行時小野 教授專程來台指導，是順利成功主因。



圖 17. 國內 BNCT 學會/學術團體成立(上圖，每月例行會議)，與日本國內 BNCT 學會平行交流(中圖，每半年三邊會議)，參與或主辦國際會議(下圖，2011 年 12 月 10 日主辦國際會議)。

第三節 含硼藥物開發對硼中子捕獲治療發展的策略分析

對於 BNCT 產業而言，藥物的開發與穩定熱中子來源，各扮演重要之角色性。含硼藥物之所以重要在於含硼-10 之同位素硼(不具放射性)，相較其他原子具有最大捕捉熱中子之能力，以進一步產生高放射生物效益之粒子並破壞腫瘤細胞。因此，若要完整發展 BNCT 產業，國內一定也要有製備及開發含硼藥物的能力。

傳統於 BNCT 治療中使用藥物主要有二，一為 BPA (para-boronophenyl alanine): 結構似人體必需胺基酸 phenylalanine。過往研究主要發現其可為惡性黑色素細胞腫瘤所有效吸收。此外，透過與果糖(fructose)的結合亦可增加水溶性以加強腫瘤細胞之吸收能力。另一為 BSH (sodium mercaptoundecahydrododecaborate)，1968 年由日本神經外科 Hiroshi Hatanaka (畠中 坦) 教授首先於日本利用於惡性腦部膠質細胞瘤之臨床治療，由於其具較佳之水溶性，因此亦具有良好之 BNCT 腦瘤治療效果。

國際上曾嘗試合成數種新式含硼性藥物，然均告失敗，目前臨床試驗僅證實只有 BPA 及 BSH 為最適合 BNCT 治療使用之藥物。因此若在國內希望能執行長久穩定之 BNCT 臨床治療，此藥物之製備成為試驗成功的主要關鍵。過往對於 BPA 藥物測試了解，其為一安全性極高之含硼藥物，且製備容易安定性高，而國際間主要製造 BPA 藥物之國際廠家有二，一為瑞典之 Hammercap AB 公司，另一則為捷克的 Interpharma 公司，由於藥物來源稀有必須由硼酸(boric acid)提煉製備，且國際執行 BNCT 處置單位不多，藥物成本高昂。依據歐洲市場價格每克約略台幣 5000 元上下左右，由於目前執行一次 BNCT 所需使用之 BPA 克數約體重一半克數(如六十公斤體重之患者，需一次 30 克 BPA 藥物使用)，因此一次 BNCT 治療單就藥物使用費用就將近 15 萬台幣。因藥費頗為昂貴，若再加上醫療照攝熱中子之費用，一次 BNCT 價格於 30 萬上下左右，近似於國內粒子(質子)放射治療所規劃之治療費用。然若是國內有自行研發之廠商，以合理成本穩定提供此含硼藥物來源，必可減少除藥物國際費用高昂之問題外，貨源的穩定供

應，亦可解決國際影響因素。

國內廠商合成 BPA 等含硼藥物亦必須評估市場需求性，由於國內目前僅有榮清團隊執行 BNCT 治療處置，因此實際國內市場有限，一年實際需求量不如日本、芬蘭之患者數。另外，若需拓展海外市場，目前國際間穩定執行之國家如日本，芬蘭中除日本本身已有製葯工業，芬蘭大部分購置於捷克廠商，因此若想打開該等市場必須有一些策略上安排。此外亦必須與臨床團隊緊密結合，除提供藥物執行臨床治療外，亦須投入新葯研發製備等。放觀國際藥物製備方向，主要朝向以脂溶性高之脂溶體(liposome)包埋含硼藥物為未來發展方向，因此藥物廠家必須保持新式藥物研發之競爭力，以因應國際市場變化。參考日本著名 BNCT 治療單位系統如京都大學，其欲推廣 BNCT 成為正式臨床醫療，主要透過與住友重工(Sumitomo Heavy Industries, Ltd) 合作設計以迴旋加速器為熱中子來源，此外透過 Stella Pharma 製葯公司，自行合成研發高品質之 BPA 藥物，京都大學之 BNCT 團隊由科技廠家，藥物公司與臨床醫療團隊形成緊密三角關係，彼此互相支援，成為一穩定 BNCT 系統，值得效仿學習。

因此含硼藥物的供應是 BNCT 產業重要的一環，唯有自給自足的系統，才能確保其來源供應無虞，國內亦欲發展穩定 BNCT 產業系統則需要尋找可信賴之合作藥廠，以促該等計畫之順利實現。

第五章 結論與建議

第一節 研究結論

癌病治療預估未來半世紀仍是醫學進步突破的挑戰。BNCT 是多項提昇效益的發展項目之一，榮總與清大多年於 BNCT 臨床應用與研究的合作，在國際此領域已受矚目，佔有一席之地。因癌症放射治療設備與方法，近十年蓬勃且多元發展，質子治療與重粒子治療在長庚、台大及榮總相繼發展及規劃，世界各國及台灣於未來十年或二十年間，亦可能因較小型及較不昂貴的質子、碳粒子治療推出而漸變為像目前普遍使用的直線加速器放射治療，治療效益提昇絕對是癌病患者之福。但上述各類先進的放療設備與療法皆是體外放療，有其臨床必要之優點，但亦有其不足之處。為提供癌症治療多元的選擇、進步與突破，BNCT 標靶放射治療的需求與效益，仍是癌症醫學領域不可或缺及亟待開發之項目。

有鑑於醫療臨床實用加速器相關放射治療設備的進展，較太空科技及電子產品之進展顯著較緩慢，目前榮陽團隊仍應在台灣此領域繼續努力。政府核准清大反應器之許可操作執照，應用尚有近十年的時間，未來應是可繼續延長使用壽限與運轉。在加速器型 BNCT 可於醫院內實用前，榮陽團隊應繼續申請各類臨床試驗研究，為醫學界開發研究各類癌症治療效益。以目前優異的成果及預估未來更優異的研究成效宣傳推廣，向政府及企業界申請研究補助及贊助，以進行更多的臨床研究(有關含硼藥物及臨床試驗病人之醫療花費)。

加速器型 BNCT 亦是昂貴設備，以現在國家政策體制，不易由政府撥款。但約質子治療設備四分之一至三分之一之費用，如何讓企業界人士參與共襄盛舉，是我們未來藉現有及繼續累積的成果及獲國際聲譽的優勢，以策略評估執

行來爭取企業界之捐助，包括對癌症有了解及切身體驗的企業界人士，共同為台灣醫學界的突破進步努力。隨著臨床試驗累積及成效之被肯定，BNCT被核准可作為例行的臨床治療，應可予以收費。藉著含硼藥物於國內研發，促進國內外藥廠之競價與需求逐漸增加，而使藥價成本顯著降低，會更有利於BNCT的應用發展。相對現在動輒上百萬或更高金額的「標靶藥物」，此BNCT的「標靶放射治療」將更顯示出其醫療與經濟效益。

第二節 研究建議

國內放射醫學之研究學者，包含各類專家與醫師及學界理工研究學者為文亦多。可先從BNCT學會結合，並激發有志趣的同道，專門或兼顧這方面的研究與發展。因此亦會更參與相關的國際會議，進而主辦國際會議。以滎陽團隊近五年來的合作與學習曲線，於臨床應用發展，值得借鏡與參考。目前日本是國際上研究人力與水準最優，人數亦眾，其臨床經驗亦累積最多。因台日關係良好，滎陽團隊與日本BNCT團隊之長久關係，在近年，於發展臨床應用時，得力於他們的臨床經驗甚多，故能於一年內完成許多國家不易達到的治療人數與累積優質的經驗成果。2011年的311海嘯，台灣對日本的捐輸，令他們特別誌謝，亦是我們在BNCT雙方合作及學術提升很大的助力。雙方地緣相近，交流容易，而且主要之加速器型BNCT設備亦是在各日本重機醫療器材公司規劃生產，這都是對台灣在是項發展及應用突破有利之處。期許醫界尤其是腫瘤與放射醫學人員於現有各類癌症的治療應用時，亦可多瞭解標靶放射治療可結合各類療法，使癌症的治療效益更為提昇，它與現有各類療法幾無排擠效應。有此共識，隨著時間與可設置醫院的加速器型BNCT設備的成熟與較不昂貴時，標靶放射治療造福癌症病患應可更廣泛。

本人長時間於醫學中心工作，亦為放射腫瘤領域資深人員，在瞭解 BNCT 發展潛力，整合醫院團隊，有幸參與協助清大反應器的研究團隊，共同為國內唯一之研究用反應器，開啟臨床應用研究，使我國成為目前世界上少數能執行此臨床治療研究的國家。亦有幸能結合商管知識與自身醫學專業領域，為 BNCT 發展進行開拓整合推動，亦希望此研究能帶動更多人的投入參與，為提升台灣癌病醫療水準盡心力。



References

- [1] Annual Report of Bureau of Health Promotion, Executive Yuan, R.O.C.(Taiwan) 2011:78-97
- [2] Barth RF, Joensuu H. Boron neutron capture therapy for the treatment of glioblastomas and extracranial tumours: as effective, more effective or less effective than photon irradiation? *Radiother Oncol* 2007;82:119 – 22.
- [3] Bi-monthly report, Japan Association of Nuclear Technology in Medicine, Dec. 2011
- [4] Burlon AA, Kreiner AJ. A comparison between a TESQ accelerator and a reactor as a neutron sources for BNCT. *Nucl Instr Meth Phys Res B* 2008;266:763 – 71.
- [5] Blue TE, Yanch JC. Accelerator-based epithermal neutron sources for boron neutron capture therapy of brain tumors. *J Neuro oncol* 2003;62:19 – 31.
- [6] Forton E, Stichelbaut F, Cambriani A, et al. Overview of the IBA accelerator-based BNCT system. *Applied Radiation and Isotopes* 67 (2009) S262–S265
- [7] Hesteloot K, Lievens Y, Schueren E, 2000. Improved management of radiotherapy departments through accurate cost data, *Radiother and Oncol* 55, 251–262.
- [8] IAEA. Current status of neutron capture therapy. In: IAEA TECDOC 1223, Vienna: IAEA; 2001. p. 6 – 8.
- [9] Kawabata S, Miyatake S, Kajimoto Y, et al. The early successful treatment of glioblastoma patients with modified boron neutron capture therapy. Report of two cases. *J Neurooncol* 2003;65:159 – 65.
- [10] Kato I, Ono K, Sakurai Y, et al. Effectiveness of BNCT for recurrent head and neck malignancies. *Appl Radiat Isot* 2004;61:1069 – 73.
- [11] Kiger JL, Kiger WS, Patel H, et al. Functional and histological assessment of the radiobiology of normal rat lung in BNCT. In: Nakagawa Y, Kobayashi T, Fukuda H, editors. *Advances in neutron capture therapy* 2006. Takamatsu:

ISNCT; 2006. p. 85 – 8.

- [12] Makhankov A, AN ACCELERATOR-BASED THERMAL NEUTRON SOURCE FOR BNCT APPLICATION, Proceedings of EPAC 2004, Lucerne, Switzerland
- [13] Nakagawa Y., Yoshihara H. , Kageji T. et al. Cost analysis of radiotherapy, carbon ion therapy, proton therapy and BNCT in Japan, Appl Radiat Isot 67 (2009) S80–S83
- [14] Ono K, Nagata Y, Akuta K, et al. Frequency of micronuclei in hepatocytes following X and fast-neutron irradiations-an analysis by a linear quadratic model. Radiat Res 1990;123:345 – 7.
- [15] Pinelli T, Zonta A, Alteri S, et al. Research and development in neutron capture therapy, in Monduzzi Editore S.p.A. MEDMOND Inc. 2002
- [16] Sakurai Y, Kobayashi T. Controllability of depth dose distribution for neutron capture therapy at the heavy water neutron irradiation facility of Kyoto University Research Reactor. Med Phys 2002;29:2338 – 50.
- [17] Sakurai Y, Kobayashi T. The medical-irradiation characteristics for neutron capture therapy at the heavy water neutron irradiation facility of Kyoto University Research Reactor. Med Phys 2002;29:2328 – 37.
- [18] Suzuki M, Masunaga S, Kinashi Y, et al. Intra-arterial administration of sodium borocaptate (BSH)/lipiodol emulsion delivers B-10 to liver tumors highly selectively for boron neutron capture therapy: experimental studies in the rat liver model. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;59:260 – 6.
- [19] Suzuki M, Sakurai Y, Masunaga S, et al. Preliminary experimental study of boron neutron capture therapy for malignant tumors spreading in thoracic cavity. Jpn J Clin Oncol 2007;37:245 – 9.
- [20] Suzuki M, Sakurai Y, Masunaga S, et al. Dosimetric study of boron neutron capture therapy with borocaptate sodium (BSH)/lipiodol emulsion (BSH/lipiodol-BNCT) for treatment of multiple liver tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58:892 – 6.

- [21] Suzuki M, Sakurai Y, Masunaga S, et al. Feasibility of boron neutron capture therapy (BNCT) for malignant pleural mesothelioma from a viewpoint of dose distribution analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1584 – 9.
- [22] Suzuki M, Sakurai Y, Hagiwara S, et al. First attempt of boron neutron capture therapy (BNCT) for hepato cellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37:376 – 81.
- [23] Suzuki M, Endo K, Satoh H, et al. A novel concept of treatment of diffuse or multiple pleural tumors by boron neutron capture therapy (BNCT). *Radiother Oncol* 2008;88:192 – 5.
- [24] Suzuki M, Tanaka H, Sakurai Y, et al. Impact of accelerator-based boron neutron capture therapy (AB-BNCT) on the treatment of multiple liver tumors and malignant pleural mesothelioma, *Radiotherapy and Oncology* 2009, doi:10.1016.
- [25] Suzuki M, Masunaga S, Kinashi Y, et al. The effects of boron neutron capture therapy on liver tumors and normal hepatocytes in mice. *Jpn J Cancer Res* 2000;91:1058 – 64.
- [26] Tanaka H, Sakurai Y, Suzuki M, et al. An epithermal neutron generator based on the Be(p,n) reaction using a 30 MeV proton cyclotron accelerator at KURRI. In: Zonta A, Altieri S, Roveda L, Barth R, editors. 13th International Congress on Neutron Capture Therapy “A new option against cancer” . Roma: ENEA; 2008.p. 510 – 3.
- [27] 波特五力分析
維基百科網站 <http://zh.wikipedia.org/zh-tw/五力分析>
- [28] SWOT 分析
維基百科網站 <http://zh.wikipedia.org/zh-tw/SWOT>