第694次学术讨论会·用于硼中子俘获肿瘤治疗的含硼药物

硼中子俘获治疗临床应用进展及展望

徐菁¹, 王俊杰^{2*}, 魏启春^{1*}

1. 浙江大学医学院附属第二医院放疗科, 杭州 310009;

2. 北京大学第三医院放疗科, 北京 100091

* 联系人, E-mail: junjiewang_edu@sina.cn; Qichun_Wei@zju.edu.cn

2021-08-30 收稿, 2021-11-07 修回, 2021-11-08 接受, 2021-11-17 网络版发表

国家自然科学基金(82073332, 81572952)资助

摘要 硼中子俘获治疗(boron neutron capture therapy, BNCT)具有精准肿瘤靶向性、生物自适性强、对正常组织损伤小和治疗次数少等优点。目前, BNCT的发展还面临研发硼(^{10}B)含量高和肿瘤细胞靶向性强的含硼药物、开发更为精确的硼剂量测量与治疗计划系统, 以及建造安装在医院内的加速器中子源等问题。已经开展的BNCT临床研究主要包括新诊断胶质母细胞瘤、复发胶质瘤、复发头颈部肿瘤、脑膜瘤、恶性黑色素瘤、肝转移癌等病种。然而, 高质量的BNCT临床试验尚欠缺。开展高水平临床试验是BNCT发展的必经之路, 只有获得更多高级别临床研究证据, 才能有效推动BNCT临床应用。胶质母细胞瘤的BNCT研究可以考虑从新诊断的初治患者开始, 其他肿瘤从复发/转移患者的后线治疗做起。需要探索BNCT联合治疗模式, 比如将BNCT与传统光子放疗、免疫治疗、靶向治疗和化疗等多种治疗方法有机结合, 还可以探索多种给药途径来提升肿瘤对含硼药物的摄取。BNCT的发展需要多领域、多学科的协作, 共同促进BNCT早日成为常规开展的临床治疗方式。

关键词 硼中子俘获治疗, 恶性肿瘤, 含硼药物, 中子束, 临床研究

1935年, 英国物理学家James Chadwick发现中子, 并因此获得诺贝尔物理学奖。1936年, 美国生物物理学家Gordon Locher教授首次提出硼中子俘获治疗(boron neutron capture therapy, BNCT)的设想。他指出, 如果足量的硼-10(^{10}B)在肿瘤细胞中聚集并且暴露于热中子, 肿瘤组织接受的照射剂量将远大于正常组织^[1]。这是由于BNCT产生的高能 α 粒子和 ^7Li 的射程短(分别为9和5 μm), 而通常肿瘤细胞的直径约10~20 μm 。BNCT治疗肿瘤时首先需要对患者注射富含非放射性 ^{10}B 同位素的药物, 含硼药物在肿瘤细胞中特异性聚集。然后利用来自反应堆或加速器的热中子束或超热中子束对肿瘤部位进行外照射, ^{10}B 对热中子的吸收截面大(3837 barn), 热中子与肿瘤内的 ^{10}B 发生致死性的 $^{10}\text{B}(\text{n}, \alpha)^7\text{Li}$ 中子俘获反应, 并释放出高线性能量传递(liner energy

transfer, LET)的 α 粒子(^4He , $\approx 150 \text{ keV}/\mu\text{m}$)和 ^7Li ($\approx 175 \text{ keV}/\mu\text{m}$), 并最终选择性杀死肿瘤细胞^[2]。

BNCT治疗需要将含硼药物传递到肿瘤组织并且避免正常组织摄取过量的硼。因此含硼药物需要具备肿瘤组织摄取高、正常组织摄取低、治疗后清除快及自身毒性低的特性。目前BNCT治疗临床可及的含硼药物仅有两种: 硼基十二硼烷二钠盐(sodium borocaptate, BSH)及4-二羟基硼酰基苯丙氨酸(*p*-boronophenylalanine, BPA)。虽然BPA含硼量较低, 自身的水溶性和分散性较差, 但是BPA能与果糖结合形成具有较好分散性的复合物BPA-F(*p*-BPA-fructose), 临床使用较多。

BNCT是一种基于核俘获和裂变反应的新型放射治疗(放疗)模式, 理论上它结合了“生物靶向”和“重离子放疗”两者的优势, 通过发生在肿瘤细胞内的原子核

引用格式: 徐菁, 王俊杰, 魏启春. 硼中子俘获治疗临床应用进展及展望. 科学通报, 2022, 67: 1479–1489

Xu J, Wang J J, Wei Q C. Boron neutron capture therapy in clinical application: Progress and prospect (in Chinese). Chin Sci Bull, 2022, 67: 1479–1489, doi: 10.1360/TB-2021-0907

反应产生射程与肿瘤细胞直径相当的粒子射线摧毁肿瘤细胞,同时能够很好地保护周围正常组织.该反应释放的带电粒子可引起不可修复的DNA损伤,更有效地抑制肿瘤细胞生长.此外,中子的穿透力强,可用于深部肿瘤的治疗.中子能特异性地与肿瘤细胞中的 ^{10}B 发生俘获反应,BNCT治疗同样适合大范围弥漫型恶性肿瘤的治疗,具有精准的肿瘤靶向性.光子常规放疗方案是每天1次,每周5次,总共照射30次左右.而BNCT治疗通常只需照射1次,也有少数采用照射2次的方案,治疗疗程明显短于传统光子放疗.上述BNCT生物学和物理学的优势使其可能成为一种理想的肿瘤治疗方式^[3].

1 恶性肿瘤BNCT治疗的临床研究

当前BNCT的基础和临床研究主要集中在日本、欧美和中国,全球BNCT临床病例累计超过2000例,已证明BNCT治疗脑胶质瘤、复发头颈部肿瘤、脑膜瘤、恶性黑色素瘤、肝转移癌等多种实体肿瘤有较好疗效.

1.1 脑胶质瘤

最初BNCT主要应用于复发高级别胶质瘤的治疗.Miyatake等人^[4]报告了22例复发高级别胶质瘤BNCT的治疗结果,全组患者的中位生存期(median survival time, MST)为10.8个月(95% CI 7.3~12.8个月),其中复发胶质母细胞瘤的MST为9.6个月(95% CI 6.9~11.4个月).Carson等人^[5]分析了10项I期及II期临床研究共333例复发胶质瘤患者的预后相关因素,并提出对复发胶质瘤进行递归划分分析(recursive partitioning analysis, RPA)的预后分类.按RPA分类,高危组129例复发胶质瘤患者的MST为4.4个月(95% CI 3.6~5.4个月).在Miyatake等人^[4]的研究中,RPA分类为高危组复发胶质瘤患者(11例)BNCT治疗的MST为9.1个月(95% CI 4.4~11.0个月).该研究提示,BNCT治疗能提高包括高危组患者在内的复发胶质瘤患者的生存时间.

日本最新一项多中心II期临床研究共纳入27例复发恶性胶质瘤患者,其中24例为胶质母细胞瘤.入组患者采用 ^{10}B -boronophenylalanine(SPM-011)为含硼药物,利用回旋加速器超热中子源(BNCT-30)进行BNCT治疗.研究结果同既往用贝伐珠单抗治疗复发胶质瘤的临床研究(JO22506)进行对比.所有患者初诊接受标准的手术及辅助放疗,且之前未接受过贝伐单抗治疗.

该项研究结果显示,BNCT治疗的患者1年生存率为79.2%(95% CI: 57.0%~90.8%),MST为18.9个月;接受贝伐单抗治疗患者的1年生存率为34.5%(95% CI: 20.0%~49.0%),MST为10.5个月.9例患者(33.3%)发生治疗相关毒性反应,其中4例(14.8%)发生脑水肿.因此,我们认为复发胶质瘤患者给予BNCT治疗总体耐受良好,且较贝伐珠单抗治疗有更长的生存期^[6].

对于既往接受过放疗的复发胶质瘤,BNCT治疗最大的缺陷是有临床症状的假性进展及放射性脑坏死发生率高.尽管BNCT可通过含硼药物肿瘤靶向递送实现治疗的精准性,然而胶质瘤在初始治疗阶段通常已经接受60 Gy常规分割剂量照射,肿瘤复发后给予BNCT,两次照射的作用叠加起来仍有可能发生脑组织放射性坏死,并导致最终出现严重脑水肿及神经系统损伤.放射性脑坏死的发生依赖于血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF).既往研究报道VEGF单克隆抗体贝伐珠单抗的应用可有效控制复发胶质瘤BNCT治疗后导致的假性进展和放射性坏死,并可能提高此类患者的生活质量及延长生存期^[7].有研究纳入7例复发胶质瘤患者在给予BNCT治疗后立即应用贝伐珠单抗以预防放射性脑坏死,其中2例患者由于发生2级或3级蛋白尿而终止贝伐珠单抗的治疗.7例患者的MST和无进展生存期(progression-free survival, PFS)分别为15.1和5.4个月.因此,复发胶质瘤患者在BNCT治疗后对贝伐珠单抗治疗的耐受性良好,在有效预防放射性脑坏死的同时可能延长患者生存^[8].

新诊断胶质母细胞瘤的标准治疗方案是最大限度地安全切除肿瘤,加上替莫唑胺同步放化疗联合替莫唑胺辅助化疗(Stupp方案).在Stupp研究中,新诊断胶质母细胞瘤患者术后经过单纯放疗的MST为12.1个月;经过术后替莫唑胺同步放化疗及辅助化疗患者的MST为14.6个月^[9].2008年瑞典学者报告了BNCT治疗新诊断胶质母细胞瘤的一项II期临床研究,共纳入30例(27例减瘤手术,3例仅作活检)患者.研究采用BPA-F(900 mg/kg)作为含硼药物,静脉输注超过6 h.入组患者的肿瘤中位体积为45 cm³(14~306 cm³),肿瘤范围内最小剂量为15.4~54.3 Gy(w).该项研究中患者对毒副作用的总体耐受性良好,MST为16个月.这是第一个BNCT治疗新诊断胶质母细胞瘤的临床研究,取得了较好的疗效,入组患者MST为16个月,长于Stupp方案中术后单纯放疗(MST为12.1个月)或者术后同步放化疗及辅助化疗(MST为14.6个月)^[10].

日本的一项BNCT研究共纳入21例新诊断胶质母细胞瘤术后患者,其中10例患者术后仅接受BNCT治疗(protocol 1),第二阶段另外11例患者在BNCT治疗后接受常规分割剂量的光子放疗(20~30 Gy)局部加量(protocol 2)。所有患者在肿瘤进展前不接受化疗。BNCT采用BPA联合BSH作为含硼药物。结果显示,protocol 1和protocol 2的MST分别为14.1和23.5个月。患者最终的死亡原因主要是脑脊液播散及局部复发^[11]。Hopewell等人^[12]进一步比较了BNCT对比光子放疗及BNCT对比光子放疗联合替莫唑胺化疗的临床治疗疗效。分析结果显示BNCT对比光子放疗联合替莫唑胺化疗,风险比(hazard ratio, HR)接近1.0,即BNCT与光子放疗联合化疗患者的生存期相当;BNCT与单纯光子放疗相比,HR约为0.6,即BNCT疗效好于单纯光子放疗。此外,进一步的亚组分析显示,MGMT启动子非甲基化的患者通过BNCT治疗有更多的生存获益。

总之,BNCT用于复发胶质瘤的治疗有较好的临床疗效。根据目前有限的临床研究,BNCT治疗新诊断的胶质母细胞瘤患者的疗效比单纯光子放疗好,与目前同步放化疗联合辅助化疗的标准治疗方案的疗效相当。MGMT非甲基化的患者可能从BNCT治疗中更多地获益。在BNCT治疗的基础上加入一定剂量的常规光子放疗可能降低局部复发,延长患者生存。关于上述新诊断胶质母细胞瘤BNCT的临床研究,虽然病例数不多,但极为珍贵,为未来开展高质量的临床试验提供了宝贵的经验和研究基础。

1.2 复发头颈部肿瘤

阿根廷学者利用RA-6核反应堆,对罹患头颈部肿瘤的动物给予BPA为含硼药物的BNCT治疗,研究的动物肿瘤均达到部分缓解(partial response, PR),副反应方面仅出现轻中度黏膜炎,总体耐受性良好。该研究同时也展示出以核反应堆为基础的BNCT治疗的潜力,未来可利用RA-6核反应堆进行更多的临床研究^[13]。

2007年,芬兰的研究者报道了针对复发头颈部肿瘤BNCT的首项前瞻性、单中心I/II期临床研究。最终共纳入了12例复发无法手术的局部晚期(rT3、rT4或rN2)头颈部肿瘤患者,这些患者既往接受过54~74 Gy光子放疗,复发肿瘤最大径达8.4 cm。采用含硼药物BPA-F(400 mg/kg)静脉输注。患者出现最常见的急性毒副反应是黏膜炎、疲劳及局部疼痛,2例患者发生3级晚期毒副反应(其中1例口腔干燥,1例吞咽困难)。肿瘤

中位缓解时间(duration of response, DOR)为12.1个月,完全缓解(complete response, CR)率和PR率分别为58%和25%,中位PFS和MST分别为9.8及13.5个月^[14]。2012年,Kankaanranta等人^[15]更新了该项I/II期临床研究的结果。研究最终纳入30例复发无法手术的局部晚期头颈部肿瘤患者接受BNCT治疗,其中26例患者接受2次BNCT治疗,4例患者接受1次BNCT治疗。先前接受的治疗包括手术及常规分割光子放疗(累积剂量为50~98 Gy)同步或不同步化疗。在最终29例可评估患者中,中位PFS为7.5个月(95% CI, 5.4~9.6个月),27%患者生存2年且无局部区域复发。最常见的急性3级毒副反应包括黏膜炎(发生率为54%)、口腔疼痛(发生率为54%)以及疲劳(发生率为32%)。复发无法手术的局部晚期头颈部肿瘤患者对以BPA为含硼药物的BNCT治疗效果较好且耐受良好,但同时也发现BNCT治疗后肿瘤复发仍比较常见。

新竹“清华大学”的清华开放池反应堆(Tsing Hua Open-pool Reactor, THOR)为BNCT的基础和临床研究提供了高质量的超热中子源。2010~2013年,有学者利用THOR开展复发头颈部肿瘤BNCT治疗的前瞻性I/II期临床研究。研究共纳入17例曾经接受过放疗的复发头颈部肿瘤患者,既往中位放疗剂量为107 Gy(63~165 Gy)。15例患者进行了2次BNCT,含硼药物采用BPA(400 mg/kg),2次治疗间隔为28 d;另外2例给予单次BNCT治疗。第1次和第2次的处方剂量分别为19.8和14.6 Gy-Eq(gray equivalent, Gy-Eq对应于能对肿瘤组织及正常脑组织产生相同生物效应的X线剂量)。中位随访19.7个月,6例患者达CR,6例患者达PR。2年总生存(overall survival, OS)率为47%。5例患者出现3级急性黏膜炎,1例患者出现4级喉水肿和颈动脉出血,2例患者出现3级颅神经病变^[16]。该中心2014年继续针对复发头颈部肿瘤采用图像引导调强放疗(image-guided intensity-modulated radiotherapy, IG-IMRT)联合BNCT的临床研究,共入组9例患者(口咽鳞癌4例、口腔鳞癌3例、腮腺黏液表皮样癌1例、下颌骨骨肉瘤1例),先前放疗中位剂量为66 Gy(60~102 Gy)。7例患者接受BNCT联合IG-IMRT治疗,2例仅接受1次BNCT治疗。BNCT中位剂量为19.4 Gy-Eq; IG-IMRT处方剂量为45 Gy/25 F。中位随访11.7个月后,CR、PR、SD的患者各3例,1年OS为56%。不良反应与2010~2013年的研究病例相似,局部复发仍然是治疗失败的主要原因,这也提示BNCT联合其他局部或者全身治疗方法是未来BNCT临床试

验的研究方向^[17].

为进一步探索BNCT剂量与局部复发头颈部肿瘤治疗反应率及患者生存的关系, Koivunoro等人^[18]的研究共入组79例无法手术的局部复发HNSCC利用BPA-F为含硼药物的BNCT治疗. 其中40例患者接收1次BNCT, 另外39例患者接收2次BNCT, 两次治疗中位间隔时间为6周. 最终69例可评估患者中的47例(68%)肿瘤退缩, 其中25例(36%)达到CR, 22例(32%)达到PR, 17例(25%)疾病稳定, 5例(7%)疾病进展. 中位随访7.8年, 2年局部区域无进展生存率(locoregional progression-free survival, LRPFS)和总生存率分别为38%及21%. 多因素分析显示肿瘤剂量的最低值是影响患者生存期的独立相关因素, 肿瘤剂量高的患者有更大受益.

2021年, Hirose等人^[19]发表了首项针对复发局部晚期头颈部肿瘤患者接受基于回旋加速器超热中子源(cyclotron-based epithermal neutron source, C-BENS)的开放标签II期BNCT临床研究(JHN002). 这项研究最终入组8例复发鳞癌(R-SCC)及13例复发或局部晚期非鳞癌患者(R/LA-nSCC). 肿瘤照射剂量取决于黏膜的最大耐受剂量12 Gy-Eq. 中位随访24.2个月, 所有患者总体客观缓解率(objective response rate, ORR)为71%, 其中R-SCC组患者的CR率和PR率分别为50%和25%, R/LA-nSCC组患者的CR率和PR率分别为8%和62%. R-SCC组和R/LA-nSCC组患者的2年总生存率分别为58%及100%. 最常见的副反应包括脱发(95%)、高淀粉酶血症(86%)及恶心(81%). 研究结果也显示了采用C-BENS的BNCT对于治疗复发头颈部肿瘤的良好前景.

虽然以上研究显示了BNCT治疗临床棘手的复发、无法手术、局部晚期头颈部肿瘤的有效性, 但仍缺乏BNCT治疗与系统治疗的疗效比较. EXTREME研究中, 442例复发或转移头颈部鳞癌患者接受标准铂类为基础的化疗(CTX组)或化疗联合西妥昔单抗(CTX/C225组)治疗的中位生存期分别为7.4及10.1个月^[20]. 有研究纳入7项针对手术及常规放疗或放化疗后复发无法手术的局部晚期头颈部肿瘤给予BNCT治疗的临床研究(日本5项、芬兰1项和中国1项)^[21]. 该项研究中BNCT治疗患者的中位生存期为13.1个月. BNCT治疗后患者生存期较EXTREME研究中化疗(CTX组)或化疗联合靶向治疗(CTX/C225组)显著延长($P<0.0001$). BNCT治疗、CTX/C225组和CTX组的中位PFS分别为7.5、5.6和3.3个月, 缓解率分别为76%、36%和20% ($P=0.001$). BNCT治疗患者的3、4级毒副反应也明显

轻于CTX及CTX/C225治疗患者. 总体而言, 针对复发无法手术的头颈部肿瘤, BNCT治疗显示出良好的疗效及较传统化疗更轻的毒副作用.

小样本临床研究已经显示, BNCT治疗复发无法手术的头颈部肿瘤疗效甚至优于标准化疗或者化疗联合靶向治疗并且耐受良好. 日本已经在2020年3月批准了BNCT用于治疗不能手术切除的或者局部复发性头颈部肿瘤^[22], 这也标志着BNCT正式成为临床上治疗恶性肿瘤的手段之一. 未来还需要更多高质量的前瞻性临床研究验证BNCT在复发头颈部肿瘤中的应用价值. 此外, 还需将BNCT这种新型局部治疗方式同立体定向放射外科(stereotactic radiosurgery, SRS)、IMRT、质子放疗(proton therapy)等放疗手段进行比较, 评估其是否具有疗效优势.

1.3 高级别脑膜瘤

高级别脑膜瘤(世界卫生组织分级2级和3级)经过手术及放疗后的复发率仍比较高, 且一旦复发预后不良, 复发后中位PFS和OS分别为5.2及24.6个月^[23]. 目前高级别脑膜瘤放疗后复发缺乏标准治疗方案. Kawabata等人^[24]报道了BNCT治疗复发高级别脑膜瘤的经验, 共纳入20例复发高级别脑膜瘤患者, 所有患者先前进行过反复手术及放疗. BPA在中子照射前至少2 h以200 mg/(kg h)的速度静脉输注, 中子照射期间以100 mg/(kg h)静脉输注. 照射时间取决于正常组织的剂量限制, 以脑组织最大剂量不超过15.0 Gy-Eq给予肿瘤治疗照射剂量. BNCT治疗2个月内肿瘤体积平均减少64.5%, 随访4年以上, 距BNCT治疗及疾病诊断的MST分别为14.1个月(95% CI: 8.6~40.4个月)及45.7个月(95% CI: 32.4~70.7个月). 最终3例患者发生局部肿瘤进展, 6例患者发生系统转移, 7例患者发生颅内野外复发. 2018年, 有研究报道了针对复发高级别脑膜瘤BNCT治疗更大样本量(共33例: 12例II级, 21例III级)的临床研究, 其中9例患者肿瘤位于颅底. 采用BPA(500 mg/kg)联合或不联合BSH(2.5或5 g)作为含硼药物, 并利用正电子放射断层扫描成像(positron emission tomography, PET)检测肿瘤及正常组织中¹⁸F-BPA的浓度. 正常脑组织的剂量不超过15 Gy-Eq. BNCT对位于颅底或非颅底脑膜瘤的疗效相近, 与肿瘤的位置关系不大. 33例患者距BNCT治疗后及确诊为高级别脑膜瘤的MST分别为24.6及67.5个月^[25]. 未来需要更多研究对复发脑膜瘤的BNCT治疗进行探索.

1.4 恶性黑色素瘤

日本神户大学Mishima等人^[26]早期的创新型研究表明,恶性黑色素瘤经BNCT治疗后可以使肿瘤达到CR。有研究总结了1987~2014年以BPA-F为含硼药物进行BNCT治疗的32例皮肤黑色素瘤患者的疗效。结果显示,25例患者(78%)达到CR,其中原发病灶的CR率为81%(22/27),转移病灶的CR率为60%(3/5)。在BNCT治疗原发病灶的27例患者中,结节性黑色素瘤的CR率为33%(1/3),非结节性黑色素瘤的CR率为87.5%(21/24)。最常见的并发症是照射部位的水肿和皮肤糜烂。因此,BNCT治疗非结节性原发性皮肤黑色素瘤取得了良好的治疗效果^[27]。

2009年12月,中国原子能科学研究院设计建造了一座基于微堆的医院中子照射器(in hospital neutron irradiator-mark 1, IHNI-1)。IHNI-1配备有2条不同能域的照射束装置,可由治疗医师及放射剂量人员自行操纵,既能够开展动物试验,又能够照射治疗人体浅表以及体内脏器的肿瘤,还具有体积小、功率低、造价低、操作方便及高安全性等优势。2014年8月,Yong等人^[28]利用IHNI-1实施了我国首例黑色素瘤患者的BNCT临床治疗,PET-CT检查及病理活检均证实肿瘤达到CR。BNCT治疗后4周内发生2级急性放疗相关损伤并随后痊愈,随访24个月,患者未发生晚期放疗相关毒性反应。

生殖器黑色素瘤和乳腺外Paget病(extramammary Paget's disease, EMPD)是临床上相对罕见的恶性肿瘤,目前广泛性手术切除是推荐的标准治疗方法,但手术创伤过大且会影响患者性功能。Kyoto大学Hiratsuka等人^[29]利用以BPA-F为含硼药物的BNCT治疗了4例生殖器恶性肿瘤患者(1例外阴黑色素瘤女性、3例生殖器EMPD患者),选择介于最大皮肤/黏膜耐受剂量和肿瘤治愈剂量间的辐射剂量进行超热中子束照射。所有局部肿瘤在6个月内达到CR,并且在随访期间(最长6.9年),患者未出现照射野内复发。所有患者治疗后均表现为相似的肿瘤和正常组织反应,最严重的正常组织反应(中度皮肤糜烂)在治疗后2个月内出现,随后逐渐减弱。

1.5 其他肿瘤

目前也有越来越多的临床研究尝试将BNCT应用于其他瘤种的治疗。意大利学者创新性地对2例结肠癌肝转移患者实施“卸肝-照射-装肝”的治疗模式,即先手术

卸下有许多转移瘤病灶的肝脏,在体外对肝脏行BNCT治疗,最后实施自体肝移植将肝脏装回体内。其中1例患者生存长达44个月,生存质量良好,最终死于肠癌广泛转移。另外1例患者术后33天死于扩张性心肌病,心功能衰竭^[30]。Suzuki等人^[31]对1例肺腺癌术后胸壁局部复发、光子放疗(60 Gy/20次)后49个月再次出现胸壁局部复发的患者,进行2次分割的BNCT再程治疗。肿瘤在BNCT治疗后7个月达PR,且未发生急性及晚期毒副反应。有研究针对多发肺转移瘤采用BNCT全肺照射。该研究利用超热中子束照射,并采用4个不同角度照射野照射的平板(右前斜位、右后斜位、左前斜位及左后斜位),最终达到平均肺剂量为7.5 Gy-Eq,肺肿瘤的剂量达到8.3~26 Gy-Eq^[32,33]。另有研究报道了1例BNCT治疗恶性胸膜间皮瘤的病例。BNCT治疗后患者胸部疼痛消失,治疗后6个月影像学复查提示肿瘤部分缓解,没有2级以上的毒副反应发生^[34]。此外,还有研究探讨了BNCT对构建的乳腺癌细胞系骨转移模型的治疗疗效,研究结果显示BNCT抑制髓内肿瘤细胞的同时对正常组织没有损伤。该项研究开拓了BNCT对于恶性肿瘤骨转移治疗的新局面,未来需要更多的临床研究加以验证^[35]。

2 BNCT应用的相关进展

BNCT治疗发展的3个要点包括中子加速器的开发、新型含硼药物的研发及以BNCT为基础的联合治疗模式的开展^[36]。

2.1 加速器中子源的发展

BNCT的中子源需满足以下两个条件:中子通量(中子能量范围为0.5 eV~10 keV)需要达到至少 1×10^9 n/(cm² s);中子必须有足够高的能量以穿透肿瘤组织^[37]。2012年前,BNCT治疗常规采用核裂变反应堆作为中子源。然而,核反应堆体积大、建造维护费用高等因素限制了BNCT的临床应用^[38]。相较基于核反应堆的中子源,基于加速器的中子源(accelerator-based neutron sources, ABNS)具有如下优势:不使用放射性核燃料、安全性高、公众接受度高;小型化、维护成本低;高速准确控制中子通量和能量等。目前我国、日本、俄罗斯、韩国及欧美多国在大力发展ABNS,为BNCT的临床应用提供了设备保障。

多种类型的加速器可产生中子,从低能静电加速器(2~2.8 MeV)、中能直线加速器(2.5~10 MeV)到高能

回旋加速器(30 MeV). 利用ABNS进行照射的中子实际来源于加速器将质子或氦离子加速后轰击金属铍(Be)或者金属Li的靶材, 使其发生裂变并产生中子. 有学者进一步将ABNS和核反应堆BNCT在不同肿瘤治疗中进行剂量学的比较. 对于脑肿瘤及头颈部肿瘤临床靶区的最低权重剂量分别为大于30及14 Gy. 恶性黑色素瘤在同样的实施条件下, ABNS达到的最低肿瘤剂量大于RA-6反应堆BNCT治疗的肿瘤剂量. 这项研究认为, 基于ABNS的BNCT治疗对于浅表肿瘤及深部肿瘤均具有较好的治疗疗效^[39].

2020年3月, 日本住友重工(Sumitomo Heavy Industries)建成的基于回旋加速器的中子源被日本厚生劳动省(the Ministry of Health, Labor and Welfare, MHLW)批准用于临床治疗. 该加速器为30 MeV的质子回旋加速器, 撞击金属Be靶材时产生最高1 mA的射速电流加速质子并产生中子^[40]. 中国在ABNS设备的研制方面也取得了很多进展. 2020年8月, 中国科学院高能物理研究所成功构建了ABNS装置并顺利通过验收. 此外, 南京中硼联康医疗科技公司联合南京航空航天大学在厦门弘爱医院建造了临床研究用ABNS, 期待开展更多的临床研究^[22].

尽管基于ABNS的BNCT治疗的临床应用日益增多, 然而中子束强度的不稳定性及靶材的冷却仍是阻碍加速器BNCT发展的两大阻力^[40]. 提高ABNS中子束强度所需要的强流加速器是目前设备发展的技术瓶颈, 有待于未来进一步的研发和临床应用^[41].

2.2 含硼药物的研发

BNCT成功实施最大的挑战在于将足量的¹⁰B选择性递送到肿瘤细胞内并且避免正常组织摄取过量¹⁰B. 理想的含硼药物应该可以被动态监测且毒性低, 能够较长时间滞留在肿瘤组织中, 每克肿瘤组织中至少摄取20 μg以上的¹⁰B(相当于每个肿瘤细胞内10⁹个以上的¹⁰B原子). 此外, 血液及正常组织中含硼药物能被快速代谢, 肿瘤组织与正常组织中¹⁰B浓度比(T/N)以及肿瘤组织与血液中¹⁰B浓度比(T/B)应该>3^[42].

迄今共有3代含硼药物用于BNCT治疗和研究. 第1代含硼药物主要包括硼酸钠、硼酸及其衍生物, 它们缺乏肿瘤细胞的靶向能力且容易被代谢排出体外, 无法在肿瘤细胞内聚集. 第2代含硼药物BPA及BSH目前被美国食品和药物管理局批准用于肿瘤BNCT的临床治疗. 患者体内的BPA苯环上的氢原子可以被示踪

剂¹⁸F取代而得到¹⁸F-BPA(¹⁸F-2-氟-4-二羟基硼基苯丙氨酸). 从1991年开始, 有学者利用PET预先评估¹⁰B在肿瘤组织及正常组织中的分布和代谢. ¹⁸F-FBPA PET能筛选出适合BNCT治疗的肿瘤患者, 找到能真正从BNCT治疗中获益的患者群体, 也有利于进行准确的放射剂量学设计, 从而提高BNCT的治疗效果^[43]. 然而, ¹⁸F-PET半衰期较短, 不能充分评估时间窗全貌. 需要开发具有肿瘤靶向和常规影像可视化功能的新一代BNCT含硼药物.

此外, 尽管BPA和BSH在研制过程中强调了药物在肿瘤细胞内的聚集, 性能上有很大改进, 但仍存在瘤内¹⁰B含量不足的问题, 其T/N值、T/B值距离临床实际需求仍有差距. 同时, BPA易被内源性的过氧化氢降解而导致硼酸基团脱落, 因此体内代谢稳定性较差^[44]. BNCT治疗后肿瘤的复发可能是由于BPA在肿瘤某些区域非均匀性的摄取及微分布引起的. 有学者不断尝试通过增加含硼药物的输注时间、剂量或者BPA和BSH联合使用来改善BNCT的疗效^[45]. 此外, 含硼药物的给药途径除了传统的静脉给药以外, 还可考虑选择性动脉给药、瘤内给药、与甘露醇结合后给药等途径^[46]. 目前还有研究使用脉冲超声通过瞬时破坏血脑屏障, 从而改善BPA和BSH摄取的同时可以促进¹⁰B在颅内胶质瘤以及头颈部肿瘤内的微分布^[47,48].

目前越来越多的第3代新型含硼药物正在被构建并应用于临床评价中, 例如含硼脂质体、硼化DNA嵌入剂、硼化卟啉、硼化生长因子(epidermal growth factor, EGF)、含硼纳米颗粒等^[49]. 本课题组^[50]利用iRGD肽修饰的聚合物纳米颗粒将¹⁰B及阿霉素(doxorubicin, DOX)靶向传递至肿瘤细胞用于BNCT研究(图1). 肿瘤细胞¹⁰B吸收量较BSH提高了5倍, 达到209.83 ng ¹⁰B/10⁶细胞; 在A549细胞荷瘤小鼠体内也具有更长的滞留时间, T/B比例达到14.11. 此外, 也有研究团队制备了核心聚集的含硼胶束(core-polymerized and boron-conjugated micelles, PM-micelles), PM-micelles在血液内滞留时间明显延长, 肿瘤组织内¹⁰B含量比正常组织高达7倍. 结肠癌细胞荷瘤小鼠的动物实验进一步表明, PM-micelles可提高肿瘤组织与正常组织和血液中¹⁰B的比例且能更好地抑制肿瘤的生长^[51].

未来第3代含硼药物研发的挑战除了对肿瘤细胞的选择性靶向以外, 还包括如何有效地穿透血脑屏障(分子量大于200 Da的药物通常不易穿透血脑屏障), 以及胶质瘤细胞存在的高度浸润性和基因组的异质性等.

图1 (网络版彩色)聚合物纳米颗粒向肿瘤细胞靶向传递BSH及阿霉素。(a) iRGD-PEG-PCC-B/DOX合成图解;(b) iRGD介导传递途径的机制^[50]

Figure 1 (Color online) Schematic illustration of polymers's self-assembly for targeting delivery of BSH and DOX into cancer cells. (a) Synthetic scheme of iRGD-PEG-PCC-B/DOX; (b) the working mechanism of the iRGD-mediated transport pathway^[50]

未来的研究需要发掘更新更好的含硼药物供临床使用,也需要更多临床研究验证新型含硼药物的应用效果。

2.3 综合治疗模式

既往的临床研究受到当时肿瘤治疗手段缺乏的影响,大多采用BNCT作为单一治疗模式,这不符合目前肿瘤治疗的理念。在当今免疫治疗、靶向治疗和化疗在临床上普遍使用的年代,开展BNCT研究要考虑综合治疗模式,包括BNCT与光子放疗治疗联合、BNCT联合细胞毒化疗药物、BNCT与免疫治疗相结合、BNCT与靶向治疗相结合等。

有研究纳入9例接受BNCT单次照射(中位剂量为19 Gy-Eq)的复发头颈部肿瘤患者,比较BNCT治疗联合45 Gy/20次IMRT(BNCT+IMRT组)与仅行BNCT治疗(BNCT组)。结果表明, BNCT+IMRT组计划的适形指数(conformity index)及均质指数(homogeneity index)均显著优于BNCT组。BNCT治疗在头颈部肿瘤中剂量的不

均质性分布产生的冷点可能导致肿瘤复发,因此, BNCT联合IMRT的治疗模式可能提高肿瘤(尤其是肿瘤体积 $>100\text{ cm}^3$ 的大肿块)患者局部控制率^[52]。

BNCT治疗和免疫治疗联合可利用BNCT高LET属性激活并增强免疫反应,达到协同治疗的目的。动物实验表明BNCT治疗能在接种结肠癌细胞的大鼠中产生远隔效应。该研究中26只大鼠右后肢皮下注射结肠癌细胞造瘤3周后,其中12只大鼠右后肢肿瘤结节接受BPA-BNCT治疗(皮肤吸收剂量限制在7.5 Gy-Eq);14只大鼠不接受治疗作为阴性对照。BNCT治疗2周后,所有经BNCT治疗的26只大鼠左后肢皮下接种结肠癌细胞。结果显示, BNCT治疗有效的大鼠左侧肿瘤体积明显小于BNCT治疗无效大鼠(13 ± 15 vs. $271\pm128\text{ mm}^3$);BNCT治疗有效的大鼠左侧肿瘤体积也明显小于不接受BNCT治疗的大鼠(13 ± 15 vs. $254\pm251\text{ mm}^3$)。据此,研究者推测BNCT可能会激发远隔效应^[53]。未来需要更多的研究评价BNCT的免疫原性。恶性黑色素瘤具有高度的转移倾向,并且BNCT治疗不杀伤免疫细胞,因此,治疗转移性恶性黑色素瘤的免疫治疗与原发肿瘤的BNCT相结合的治疗模式可能成为恶性黑色素瘤治疗的一个突破^[29,54]。

与本课题组^[50]利用iRGD肽修饰的聚合物纳米颗粒将 ^{10}B 及DOX靶向传递至肿瘤细胞用于BNCT治疗类似, Li等人^[55]构建了双重功效的 ^{10}B 传递系统two-dimensional boron-10-rich nanosheets(BNNSs),可以同时靶向传递 ^{10}B 及化疗药物。低能热中子照射后, BNNSs既可以产生高LET粒子杀伤肿瘤细胞,同时能够原位释放化疗药物。BNCT局部照射与传统全身化疗联合,也是值得探索的治疗模式。

近年来,随着分子生物学技术的发展以及从细胞、分子水平对肿瘤发病机制的进一步认识,可药化驱动基因(druggable driver oncogene)的相关研发已富有成效,肿瘤靶向治疗已经进入了一个全新的时代。BNCT治疗主要病灶、靶向治疗控制全身播散的思路值得进行临床尝试。

3 总结和展望

经过几十年的发展和临床研究探索, BNCT已然成为一种高效且极具潜力的肿瘤精准治疗方法。目前全世界已经建成和规划在建的用于BNCT的加速器达到了20余台。2020年3月日本首台专用于BNCT的加速器设备和含硼药物BPA(商品名steboronine)被批准正式临

床应用,宣告BNCT进入一个新的发展阶段。

然而,BNCT的临床应用仍然存在很多困难。首先,中子源设备比较昂贵、中子束流的通量和稳定性方面还存在较大的提升空间。其次,含硼药物还很缺乏,需要开发肿瘤靶向性更强、瘤内分布更好、有穿透血脑屏障能力、具备可视化功能的含硼药物。BNCT临床治疗的病例数还比较少,除了上述原因外,高质量的临床研究相对欠缺,循证医学证据级别较低也是一个因素。

目前已经开展的BNCT临床研究主要包括新诊断胶质母细胞瘤、复发胶质瘤、复发头颈部肿瘤、脑膜瘤、恶性黑色素瘤、肝转移癌等。然而,高质量BNCT治疗的临床研究尚缺乏,胶质母细胞瘤和头颈部肿瘤BNCT治疗方面的证据相对充分,但也只是基于II期临床研究的数据。瑞典和日本对新诊断胶质母细胞瘤的

BNCT临床研究极为珍贵,其意义在于BNCT应用于肿瘤的一线治疗,而且取得了较好的疗效。

开展高水平临床试验是BNCT发展的必经之路,只有获得更多高级别临床研究证据,才能有效推动BNCT临床应用。胶质母细胞瘤的BNCT研究可以从新诊断的初治患者开始,其他肿瘤从复发/转移患者的后线治疗做起。建议探索BNCT联合治疗模式,比如将BNCT与传统光子放疗、免疫治疗、靶向治疗和化疗等多种治疗方法有机结合。含硼药物的给药途径以静脉输注为主,可以考虑选择性动脉给药、瘤内给药等多种方式相结合。此外,还可以利用脉冲超声、甘露醇等药物促进含硼药物透过血脑屏障,提升肿瘤硼摄取。BNCT的发展需要多领域多学科的协作,共同促进BNCT早日成为常规开展的临床治疗方式。

参考文献

- 1 Nedunchezian K, Aswath N, Thirupathy M, et al. Boron neutron capture therapy—A literature review. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10: ZE01–ZE04
- 2 Dymova M A, Taskaev S Y, Richter V A, et al. Boron neutron capture therapy: Current status and future perspectives. *Cancer Commun*, 2020, 40: 406–421
- 3 Malouff T D, Seneviratne D S, Ebner D K, et al. Boron neutron capture therapy: A review of clinical applications. *Front Oncol*, 2021, 11: 601820
- 4 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
- 5 Carson K A, Grossman S A, Fisher J D, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with recurrent glioma enrolled onto the new approaches to brain tumor therapy CNS consortium phase I and II clinical trials. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 2601–2606
- 6 Kawabata S, Suzuki M, Hirose K, et al. Accelerator-based BNCT for patients with recurrent glioblastoma: A multicenter phase II study. *Neurooncol Adv*, 2021, 3: vdab067
- 7 Miyatake S I, Kawabata S, Hiramatsu R, et al. Boron neutron capture therapy with bevacizumab may prolong the survival of recurrent malignant glioma patients: Four cases. *Radiat Oncol*, 2014, 9: 6
- 8 Shiba H, Takeuchi K, Hiramatsu R, et al. Boron neutron capture therapy combined with early successive bevacizumab treatments for recurrent malignant gliomas—A pilot study. *Neurol Med Chir*, 2018, 58: 487–494
- 9 Stupp R, Mason W P, van den Bent M J, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*, 2005, 352: 987–996
- 10 Henriksson R, Capala J, Michanek A, et al. Boron neutron capture therapy (BNCT) for glioblastoma multiforme: A phase II study evaluating a prolonged high-dose of boronophenylalanine (BPA). *Radiother Oncol*, 2008, 88: 183–191
- 11 Kawabata S, Miyatake S I, Kuroiwa T, et al. Boron neutron capture therapy for newly diagnosed glioblastoma. *J Radiat Res*, 2009, 50: 51–60
- 12 Hopewell J W, Gorlia T, Pellettieri L, et al. Boron neutron capture therapy for newly diagnosed glioblastoma multiforme: An assessment of clinical potential. *Appl Radiat Isot*, 2011, 69: 1737–1740
- 13 Schwint A E, Hughes A M, Garabalino M A, et al. Clinical veterinary boron neutron capture therapy (BNCT) studies in dogs with head and neck cancer: Bridging the gap between translational and clinical studies. *Biology*, 2020, 9: 327
- 14 Kankaanranta L, Seppälä T, Koivunoro H, et al. Boron neutron capture therapy in the treatment of locally recurred head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 69: 475–482
- 15 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82: e67–e75
- 16 Wang L W, Chen Y W, Ho C Y, et al. Fractionated boron neutron capture therapy in locally recurrent head and neck cancer: A prospective phase I/II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 95: 396–403
- 17 Wang L W, Liu Y W H, Chou F I, et al. Clinical trials for treating recurrent head and neck cancer with boron neutron capture therapy using the

- Tsing-Hua Open Pool Reactor. *Cancer Commun*, 2018, 38: 37
- 18 Koivunoro H, Kankaanranta L, Seppälä T, et al. Boron neutron capture therapy for locally recurrent head and neck squamous cell carcinoma: An analysis of dose response and survival. *Radiother Oncol*, 2019, 137: 153–158
 - 19 Hirose K, Konno A, Hiratsuka J, et al. Boron neutron capture therapy using cyclotron-based epithermal neutron source and borofalan (^{10}B) for recurrent or locally advanced head and neck cancer (JHN002): An open-label phase II trial. *Radiother Oncol*, 2021, 155: 182–187
 - 20 Vermorken J B, Specenier P. Optimal treatment for recurrent/metastatic head and neck cancer. *Ann Oncol*, 2010, 21: vii252–vii261
 - 21 Lim D, Quah D S C, Leech M, et al. Clinical potential of boron neutron capture therapy for locally recurrent inoperable previously irradiated head and neck cancer. *Appl Radiat Isot*, 2015, 106: 237–241
 - 22 Xu D, Zhang Y C, Zhou Q Y, et al. Boron neutron capture therapy of cancers: Principles and recent research progress (in Chinese). *Chin J Radiol Med Protect*, 2021, 41: 74–77 [徐笛, 张玉财, 周琪怡, 等. 肿瘤硼中子俘获治疗的理论基础及近期研究进展. 中华放射医学与防护杂志, 2021, 41: 74–77]
 - 23 Kaley T J, Wen P, Schiff D, et al. Phase II trial of sunitinib for recurrent and progressive atypical and anaplastic meningioma. *Neuro-Oncology*, 2015, 17: 116–121
 - 24 Kawabata S, Hiramatsu R, Kuroiwa T, et al. Boron neutron capture therapy for recurrent high-grade meningiomas. *J Neurosurg*, 2013, 119: 837–844
 - 25 Takeuchi K, Kawabata S, Hiramatsu R, et al. Boron neutron capture therapy for high-grade skull-base meningioma. *J Neurol Surg B*, 2018, 79: S322–S327
 - 26 Mishima Y, Honda C, Ichihashi M, et al. Treatment of malignant melanoma by single thermal neutron capture therapy with melanoma-seeking ^{10}B -compound. *Lancet*, 1989, 334: 388–389
 - 27 Fukuda H, Hiratsuka J, Kobayashi T, et al. Boron neutron capture therapy (BNCT) for malignant melanoma with special reference to absorbed doses to the normal skin and tumor. *Australas Phys Eng Sci Med*, 2003, 26: 97–103
 - 28 Yong Z, Song Z, Zhou Y, et al. Boron neutron capture therapy for malignant melanoma: First clinical case report in China. *Chin J Cancer Res*, 2016, 28: 634–640
 - 29 Hiratsuka J, Kamitani N, Tanaka R, et al. Boron neutron capture therapy for vulvar melanoma and genital extramammary Paget's disease with curative responses. *Cancer Commun*, 2018, 38: 38
 - 30 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. *Appl Radiat Isot*, 2009, 67: S67–S75
 - 31 Suzuki M, Suzuki O, Sakurai Y, et al. Reirradiation for locally recurrent lung cancer in the chest wall with boron neutron capture therapy (BNCT). *Int Canc Conf J*, 2012, 1: 235–238
 - 32 Farias R O, Bortolussi S, Menéndez P R, et al. Exploring boron neutron capture therapy for non-small cell lung cancer. *Phys Med*, 2014, 30: 888–897
 - 33 Farias R O, Garabalino M A, Ferraris S, et al. Toward a clinical application of *ex situ* boron neutron capture therapy for lung tumors at the RA-3 reactor in Argentina. *Med Phys*, 2015, 42: 4161–4173
 - 34 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: 192–195
 - 35 Andoh T, Fujimoto T, Satani R, et al. Preclinical study of boron neutron capture therapy for bone metastasis using human breast cancer cell lines. *Appl Radiat Isot*, 2020, 165: 109257
 - 36 Fukunaga H, Matsuya Y, Tokuyue K, et al. Implications of radiation microdosimetry for accelerator-based boron neutron capture therapy: A radiobiological perspective. *Br J Radiol*, 2020, 93: 20200311
 - 37 Levin V, Andreo P, Dodd B. Current Status of Neutron Capture Therapy (TD-1223). International Atomic Energy Agency, 2001
 - 38 Nakagawa Y, Yoshihara H, Kageji T, et al. Cost analysis of radiotherapy, carbon ion therapy, proton therapy and BNCT in Japan. *Appl Radiat Isot*, 2009, 67: S80–S83
 - 39 Herrera M S, González S J, Minsky D M, et al. Evaluation of performance of an accelerator-based BNCT facility for the treatment of different tumor targets. *Phys Med*, 2013, 29: 436–446
 - 40 Miyatake S I, Wanibuchi M, Hu N, et al. Boron neutron capture therapy for malignant brain tumors. *J Neurooncol*, 2020, 149: 1–11
 - 41 Miyatake S I, Kawabata S, Hiramatsu R, et al. Boron neutron capture therapy of malignant gliomas. *Prog Neurol Surg*, 2018, 32: 48–56
 - 42 Barth R F, Mi P, Yang W. Boron delivery agents for neutron capture therapy of cancer. *Cancer Commun*, 2018, 38: 35
 - 43 He J, Tang X B, Liu Y H, et al. Progress in clinical trials of boron neutron capture therapy of head and neck cancers (in Chinese). *Chin J Radiol Med Protec*, 2020, 40: 642–647 [何静, 汤晓斌, 刘渊豪, 等. 硼中子俘获治疗头颈部肿瘤临床试验进展. 中华放射医学与防护杂志, 2020, 40: 642–647]
 - 44 Li J, Shi Y, Zhang Z, et al. A metabolically stable boron-derived tyrosine serves as a theranostic agent for positron emission tomography guided

- boron neutron capture therapy. [Bioconjugate Chem](#), 2019, 30: 2870–2878
- 45 Sköld K, H-Stenstam B, Diaz A Z, et al. Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme: Advantage of prolonged infusion of BPA-f. [Acta Neurol Scand](#), 2010, 122: 58–62
- 46 Barth R F, Yang W, Rotaru J H, et al. Boron neutron capture therapy of brain tumors: Enhanced survival and cure following blood-brain barrier disruption and intracarotid injection of sodium borocaptate and boronophenylalanine. [Int J Radiat Oncol Biol Phys](#), 2000, 47: 209–218
- 47 Burgess A, Hynynen K. Microbubble-assisted ultrasound for drug delivery in the brain and central nervous system. [Adv Exp Med Biol](#), 2016, 880: 293–308
- 48 Sorace A G, Korb M, Warram J M, et al. Ultrasound-stimulated drug delivery for treatment of residual disease after incomplete resection of head and neck cancer. [Ultrasound Med Biol](#), 2014, 40: 755–764
- 49 Miyatake S I, Kawabata S, Hiramatsu R, et al. Boron neutron capture therapy for malignant brain tumors. [Neurol Med Chir](#), 2016, 56: 361–371
- 50 Chen J, Yang Q, Liu M, et al. Remarkable boron delivery of iRGD-modified polymeric nanoparticles for boron neutron capture therapy. [Int J Nanomed](#), 2019, 14: 8161–8177
- 51 Sumitani S, Oishi M, Yaguchi T, et al. Pharmacokinetics of core-polymerized, boron-conjugated micelles designed for boron neutron capture therapy for cancer. [Biomaterials](#), 2012, 33: 3568–3577
- 52 Lee J C, Chuang K S, Hsueh Y W L, et al. A comparison of dose distributions in gross tumor volume between boron neutron capture therapy alone and combined boron neutron capture therapy plus intensity modulation radiation therapy for head and neck cancer. [PLoS One](#), 2019, 14: e0210626
- 53 Trivillin V A, Pozzi E C C, Colombo L L, et al. Abscopal effect of boron neutron capture therapy (BNCT): Proof of principle in an experimental model of colon cancer. [Radiat Environ Biophys](#), 2017, 56: 365–375
- 54 Achkar T, Tarhini A A. The use of immunotherapy in the treatment of melanoma. [J Hematol Oncol](#), 2017, 10: 88
- 55 Li L, Dai K, Li J, et al. A boron-10 nitride nanosheet for combinational boron neutron capture therapy and chemotherapy of tumor. [Biomaterials](#), 2021, 268: 120587

Summary for “硼中子俘获治疗临床应用进展及展望”

Boron neutron capture therapy in clinical application: Progress and prospect

Jing Xu¹, Junjie Wang^{2*} & Qichun Wei^{1*}

¹ Department of Radiation Oncology, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China;

² Department of Radiation Oncology, Peking University Third Hospital, Beijing 100091, China

* Corresponding authors, E-mail: junjiawang_edu@sina.cn; Qichun_Wei@zju.edu.cn

Boron neutron capture therapy (BNCT) is an emerging radiotherapeutic modality aimed at selectively concentrating boron compounds in tumor cells and then subjecting the tumor cells to neutron beam radiation. Treatment with BNCT is based on the nuclear capture and fission reactions that occur when nonradioactive boron-10 (^{10}B) is irradiated with neutrons to yield an alpha particle (helium, ^4He) and a recoiling lithium-7 (^7Li) nuclei. The ^4He particle has a range of 9 μm and the ^7Li particle 5 μm in tissue. In theory, the short range of this reaction limits the damage to malignant cells while sparing adjacent normal cells.

The development of BNCT is still constrained by the progress in developing boron delivery agents with a high tumor uptake, low normal tissue uptake, and optimizing the dosing paradigms and quantitative estimation of the ^{10}B concentrations. It is widely recognized that the second generation boron-containing agents, sodium borocaptate (BSH) and boronophenylalanine (BPA), are less than ideal. New and more effective boron-containing agents are urgently required for clinical use to deliver the requisite amounts of boron to tumor cells. The delivery of boron-containing agent can also be optimized to improve cancer cell uptake and subcellular distribution. Additionally, it is crucial to design high intensity neutron sources and establish hospital-based BNCT. Compared with nuclear reactors, accelerator-based neutron sources are more realistic to be applied in clinical practice. In future, the critical issues regarding novel boron-containing agents, the appropriate delivery strategies, and neutron sources of BNCT for clinical use must be addressed.

Two clinical trials with newly diagnosed glioblastoma have been reported, BNCT alone after surgery provided a mean survival time of 17.7 and 19.5 months respectively. The survival outcomes were good as compared to the current standard of care which is post-operation fractionated radiotherapy with concomitant and adjuvant TMZ. Several clinical studies of BNCT in the treatment of recurrent head and neck cancer have been reported, with high response rate and acceptable toxicity. To date, BNCT has been clinically evaluated as an alternative to conventional radiotherapy for the treatment of several tumor types, including newly diagnosed glioblastoma, recurrent glioma, recurrent head and neck tumors, meningioma, malignant melanoma, and liver metastasis. Recently, accelerator-based neutron source has been used in clinical trials for recurrent malignant gliomas and head & neck cancers. Although initial results with BNCT are promising, high-quality prospective clinical trials are still lacking. Well-designed phase II/III clinical research is necessary to define the efficacy and safety of BNCT in various tumor types. Meanwhile, studies comparing the outcomes of BNCT with other standards of care are needed for the further development of BNCT. Based on the previous studies, the BNCT clinical trials in glioblastoma can be initiated with newly diagnosed glioblastoma patients. For other tumor types, late-stage patients with recurrent or metastatic disease after the first-line treatment might be recruited. Last but not the least, in the era of comprehensive treatment for malignant tumor, it is necessary to explore the combined treatment mode of BNCT. For the future research, BNCT may be coupled with a variety of anti-tumor modalities, including traditional photon radiotherapy, immunotherapy, targeted therapy and chemotherapy. It is also possible to explore a variety of drug delivery methods to improve the uptake of boron-containing agents by tumor sites. Multidisciplinary model is needed to jointly promote BNCT to become a routine clinical treatment modality.

boron neutron capture therapy, malignant tumor, boron-containing agents, neutron beam, clinical trial

doi: [10.1360/TB-2021-0907](https://doi.org/10.1360/TB-2021-0907)