硼中子俘获疗法临床试验问题与展望

朱晒红*, 孙许龙*, 曾一家, 宋泽文, 雍中

中南大学湘雅三医院, 长沙 410012

* 联系人, E-mail: xulongsun@csu.edu.cn; shzhu@csu.edu.cn

2021-08-18 收稿, 2021-11-20 修回, 2021-11-24 接受, 2021-12-10 网络版发表

摘要 硼中子俘获疗法(boron neutron capture therapy, BNCT)指 ^{10}B 俘获热中子裂变的产物杀灭肿瘤细胞的二元靶向细胞内放疗技术. 中国于2014年开展BNCT的临床试验, 其中早期恶性黑色素瘤2例, 随访5年均成活; 晚期患者17例, 其中8例辐照后局部肿瘤缩小但生存期无延长, 9例患者肿瘤组织内 ^{10}B 未达到治疗所需浓度而无法辐照. 首次试验明确了医院内中子照射器(IHNI-1)及 ^{10}B 药物的安全性, 并验证了其治疗效果. 针对发现的问题, 我们认为, 应将转移性肿瘤、复发瘤及放疗不敏感的晚期肿瘤作为BNCT核心适应证, 以此为目标开展高靶向效率 ^{10}B 药物研发, 以高靶向效率 ^{10}B 药物驱动辐照数学模型探索, 以辐照数学模型驱动大面积或全身辐照中子源的迭代升级, 最终回归临床验证.

关键词 硼中子俘获治疗, 靶向药物, 医院内中子照射器, 恶性肿瘤, 恶性黑色素瘤

1936年, 美国生物物理学家Locher^[1]根据 ^{10}B 俘获热中子原理提出硼中子俘获疗法(boron neutron capture therapy, BNCT). 1951年, 美国神经外科医生Sweet^[2]完成了首例人类BNCT治疗. 1972年, 日本神经外科医生Hatanaka^[3]通过BNCT技术实现脑胶质瘤生存期超10年的存活记录. 2020年3月, 日本加速器BNCT设备与硼药物正式获得日本厚生劳动省批准上市, 该技术在世界上首次正式进入临床. 目前BNCT技术在脑胶质瘤、黑色素瘤、头颈部肿瘤、肝癌等恶性肿瘤中进行了初步的临床试验探索, 但据估算, 参与临床试验案例不足2000人^[4], 且目前并无与肿瘤一线治疗方法对比的优效性随机对照试验.

在中国, 1991年徐梁等人^[5]发表了“胃癌免疫脂质体导向硼中子俘获治疗的实验研究”. 其后, 北京协和医院、北京友谊医院、西京医院、天坛医院、苏州大学陆续开展了BNCT体外及动物试验等临床前研究^[6-10]. 2009年, 周永茂课题组^[11]建成医院内中子照射

器(in-hospital neutron irradiator-1, IHNI-1). 2012年起, 中南大学湘雅三医院与周永茂团队合作, 以IHNI-1为基础开展了中国BNCT的临床试验.

1 中国BNCT临床试治

2012年, 中南大学湘雅三医院以IHNI-1为基础开展BNCT的临床试验. 2013年5月取得医学伦理委员会注册(NCT02759536)(<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02759536>); 2014年9月完成IHNI-1首例临床试验^[12], 2014~2016年共完成中子照射或药物摄取试验共计19例, 涉及黑色素瘤、阴茎癌、颌面部肿瘤等多个病种.

首批BNCT临床试验采用硼苯丙氨酸(boron phenyl alanine, BPA)药物, 由瑞典Hammercap AB公司提供. BNCT照射治疗前进行药物摄取试验, 评估照射时肿瘤组织内 ^{10}B 富集浓度. 采集患者血液及组织标本和肿瘤组织标本, 采用电感耦合等离子体原子发射光谱法(in-

引用格式: 朱晒红, 孙许龙, 曾一家, 等. 硼中子俘获疗法临床试验问题与展望. 科学通报, 2022, 67: 1490-1497

Zhu S H, Sun X L, Zeng Y J, et al. Problems and prospects of clinical trials of boron neutron capture therapy (in Chinese). Chin Sci Bull, 2022, 67: 1490-1497, doi: 10.1360/TB-2021-0844

ductively coupled plasma-atomic emission spectrometry, ICP-AES)测定 ^{10}B 元素浓度, 肿瘤组织中硼含量相比于血液中硼含量比 T/B (T 代表药物在肿瘤中浓度; B 代表药物在血液中的浓度)、肿瘤组织与正常组织药物浓度比 T/N (T 代表药物在肿瘤中浓度; N 代表药物在正常组织中的浓度)。临床试验使用的中子源为周永茂团队研发的医院内中子照射器(IHNI-1), IHNI照射直径为14 cm, 深度为6 cm。患者的照射持续时长通过蒙特卡罗法确定, 使用MCNP6仿真软件, 纳入的参数包括皮肤最大照射剂量、IHNI热中子流、血液中 ^{10}B 浓度和药物摄取试验的 T/B 及 T/N 值。

研究共纳入受试者19例, 完成中子照射或摄取试验共20次(其中1例患者进行2次辐照); 其中9例患者摄取试验结果不佳, 未达到辐照所需肿瘤组织内 ^{10}B 浓度或 T/B 值低于1.5, 未进行辐照治疗, 详见表1。接受照射患者中, 恶性黑色素瘤早期患者2例。

2例早期黑色素瘤患者照射后1~4周, 照射区域出

现表皮干燥、脱屑, 第5周照射区域皮肤的脱屑消失, 第6、7周黑色素瘤表面积缩小, 3月后消失。2例早期恶性黑色素瘤辐照后变化见图1和2。随访5年内, 正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)影像学检查结果显示, 原病变部位及全身无异常, 病理活检结果未见肿瘤细胞, 预后良好。其余接受BNCT辐照的已转移肿瘤患者, 仅针对局部肿瘤组织进行辐照, 尽管随访观察到辐照部位肿瘤表面积缩小, 但由于无法辐照全身已转移的肿瘤组织, 随访生存期无明显改善。

2 临床试验问题分析与BNCT临床定位

2.1 临床试验问题分析

本次临床试验中2例早期黑色素瘤患者的治疗效果明显, 预后良好; 9例患者未达到辐照所需肿瘤组织内 ^{10}B 浓度、 T/B 值低于1.5, 无法进行辐照治疗; 8例晚

表1 受试者接受试验的基本情况^{a)}

Table 1 The basic information of the subjects

编号	入组日期(年/月/日)	性别	年龄	试验类别	治疗部位	肿瘤类型
1	2014/9/4	男	53	UT	左足	黑色素瘤(T2N0M0)
2	2014/9/9	男	53	BNCT	左足	黑色素瘤(T2N0M0)
3	2015/7/17	男	54	BNCT	左足	黑色素瘤(T2N2M1)
4	2015/7/18	男	51	UT	右腿	黑色素瘤(T3N3M1)
5	2015/7/20	女	32	BNCT	右手拇指	黑色素瘤(T1N0M0)
6	2015/7/22	男	51	BNCT	右小腿, 右大腿	黑色素瘤(T4N3M1)
7	2015/12/23	男	54	UT	右手	黑色素瘤(T3N3M1)
8	2016/3/19	女	46	UT	左侧面部	面部混合瘤(T2N2M1)
9	2016/5/18	男	54	BNCT	左腹股沟	黑色素瘤(T4N3M1)
10	2016/5/20	女	77	UT	右小腿	汗孔癌(TXNXM1)
11	2016/5/24	男	23	BNCT	左踝	黑色素瘤(T4N2M1)
12	2016/7/8	男	56	BNCT	阴茎	阴茎癌(T3N2M1)
13	2016/7/22	男	62	UT	左颌面部	鳞癌(T2N2M1)
14	2016/7/27	女	50	UT	右足底	黑色素瘤(T3N3M1)
15	2016/7/27	女	51	UT	左足	黑色素瘤(T4N3M1)
16	2016/7/28	男	56	BNCT	阴茎	阴茎癌(TXN3M1)
17	2016/7/29	男	23	BNCT	左腿腘窝	黑色素瘤(T4N3M1)
18	2016/8/12	男	70	UT	左足	黑色素瘤(T4N3M1)
19	2016/8/17	男	70	BNCT	左足	黑色素瘤(T4N3M1)
20	2016/8/18	女	50	BNCT	右足底	黑色素瘤(T3N3M1)

a) UT, 药物摄取试验

图 1 首例患者左侧足底黑色素瘤预后情况. (a) 照射治疗前; (b) 照射治疗后2周; (c) 照射治疗后5周; (d) 照射治疗后24个月; (e) PET/CT扫描结果(照射前); (f) PET/CT扫描结果(照射后); (g) 肿瘤组织病理切片(照射前); (h) 肿瘤组织病理切片(照射后)
Figure 1 Prognosis of the first patient with left plantar melanoma. (a) Before the treatment; (b) 2 weeks after BNCT; (c) 5 weeks after BNCT; (d) 24 months after BNCT; (e) PET/CT scan results (before BNCT); (f) PET/CT scan results (after BNCT); (g) histopathologic specimen of the tumor (before BNCT); (h) histopathologic specimen of the tumor (after BNCT)

图 2 患者右手拇指第一指节黑色素瘤预后情况. (a) 照射治疗前; (b) 照射治疗后2周; (c) 照射治疗后5周; (d) 照射治疗后24个月
Figure 2 Prognosis of the melanoma in the first knuckle of the right thumb. (a) Before BNCT; (b) 2 weeks after BNCT; (c) 5 weeks after BNCT; (d) 24 months after BNCT

期肿瘤患者尽管其辐照部位肿瘤组织缩小,但由于无法进行大面积深度照射,患者因肿瘤转移复发而生存期无改善.

本次临床试验初步明确医院内中子照射器(IHNI)及药物安全性,它确切的肿瘤细胞杀灭能力得到了验证.但肿瘤组织中药物富集比偏低,严重制约了BNCT的临床应用.一方面,部分早期肿瘤患者由于药物富集

比低或肿瘤内药物浓度低而无法接受BNCT治疗;更重要的是,由于目前药物的富集比过低,广泛转移的晚期肿瘤患者无法实现全身大范围内正常组织与肿瘤的高浓度差,因此机体不具备耐受全身或大面积辐照的安全药物浓度,而仅针对晚期肿瘤患者完成局部照射,并不能使患者预后得到较大改善.因此,当前硼药物肿瘤靶向富集比过低及因此所致患者无法达到大面积辐照

的正常组织耐受浓度,使晚期恶性肿瘤无法成为当前 BNCT 技术的有效适应证^[13]。

2.2 BNCT: 高能高精度的二元靶向细胞内放疗

BNCT 的原理是先向体内输注肿瘤靶向含硼药物,使¹⁰B 在肿瘤细胞内达到治疗所需浓度;然后辐照肿瘤,¹⁰B 受到低能量热中子照射后发生核裂变反应,产生高能量 α 粒子(⁴He)和锂(⁷Li);高能量 α 粒子的射程大约只有1个细胞的直径(10 μ m),其引起的生物学损伤范围仅局限于带有¹⁰B 的肿瘤细胞,从而实现“靶向放疗”^[1]。在受到照射的局部组织中,正常细胞和肿瘤细胞都会产生一定辐射效应,根据热中子在细胞内作用对象、核裂变后放射到组织中的射线量、是否具有高传能线密度(linear energy transfer, LET)等特征,BNCT 照射时体内中子俘获反应可分为3类:热中子俘获氢[H(n, γ)²H]产生低LET γ 射线、热中子俘获氮 [¹⁴N(n, p)¹⁴C]产生高LET 质子、热中子俘获硼 [¹⁰B(n, α)⁷Li]产生高LET α 粒子^[14]。由于组织中氢和氮的俘获能力与硼相差甚远,其俘获反应产生的射线量远小于后者,因此肿瘤细胞内高浓度¹⁰B 所产生的高LET 放射量数倍于周围正常细胞,在靶向杀伤肿瘤细胞的同时不损伤正常细胞^[15,16]。

BNCT 二元靶向特点是,硼药物与中子束两种成分同时兼具治疗才发挥作用。由于单一成分对人体的影响极小,所以二元靶向性使治疗具有更高的安全性;由于同时利用硼药物生物靶向性分布与中子束照射物理靶向性照射,所以就有更高的精准性。另一方面,BNCT 的高传能线密度特性决定了BNCT 高辐射生物学效应与高粒子辐射致损能力。硼原子核和热中子俘获核反应产物 α 粒子与⁷Li属于高放射生物学效应(radiobiological effectiveness, RBE)、高LET的辐射,生物学破坏性更强,能有效破坏DNA双链结构,对于乏氧状态肿瘤具有同样杀灭作用,其杀灭能力不仅远优于X射线、 γ 射线等低LET常规放疗,亦优于氢离子、碳粒子等高LET放疗^[17,18]。与高能相对应的是粒子作用距离极短;不同于手术、放疗等精度为厘米或毫米级别的物理治疗,BNCT 治疗精度能够达到微米甚至细胞尺寸级别^[19]。因此从原理方面来说,BNCT 是高能高精度的二元靶向细胞内放疗,是理想的肿瘤治疗方法。

2.3 BNCT 核心临床定位: 转移性肿瘤、复发肿瘤等晚期肿瘤

恶性肿瘤是影响国民健康的重大问题,占中国居

民全部死因的23.91%^[20]。当前肿瘤治疗主要以手术及放化疗为主,但这些方法仍然存在很多问题,如治疗精准性差引起副损伤、肿瘤微灶无效或杀伤力弱导致易复发转移、肿瘤耐药与逃逸等问题^[21]。数十年来肿瘤治疗方法日新月异,特别是靶向治疗、重离子治疗取得长足进展,其在精准性及耐药性方面实现了巨大突破,使肿瘤患者的治愈率及存活时间都显著提高^[22]。因此,在此背景下,BNCT 是否仍是面向未来的重大技术研究方向?

靶向药物治疗、重离子治疗等肿瘤治疗方法实现了巨大突破,但不完美,因其从原理层面仍存在一定的局限性。以重离子治疗来说,其具有高传能线密度特性,肿瘤杀灭作用显著;而其依据布拉格峰进行照射,治疗尺度已较常规放疗更加精确,但仍处在厘米级,因而对肿瘤微灶或游离癌细胞往往无效,只能减灭一定体积的肿瘤^[23]。靶向药物同样面临肿瘤耐药问题,靶向药物通过定向破坏肿瘤代谢或增殖的某一环节实现肿瘤坏死,但由于生物的复杂性,这些作用环节往往容易通过其他细胞机制阻断或代偿,从而出现耐药性^[24]。因此针对转移、复发等晚期肿瘤,在治疗后期往往束手无策。那么BNCT 是否具有解决上述问题的潜力,而作为面向未来的重大技术研究方向予以集体攻关?其核心适应场景及治疗基本面应如何定位?这些都是基于临床需求而亟待厘清的问题。

BNCT 作为二元靶向的高能高精度的细胞内放疗,其锚定靶细胞的能力是化疗式,达到细胞尺度;而其杀灭方式是高能放疗式,避开化疗的生物机制,从而使耐药性大大降低。因此,一定程度上讲,二元靶向的BNCT 通过化疗式定位富集,高能放疗式的杀灭,在原理层面解决物理治疗微灶无效、生物治疗耐药及逃逸等问题,而兼具两者之长。因此,BNCT 的二元靶向特点决定其相对于其他肿瘤治疗方式的核心优势在于:BNCT 有望有效治疗其他肿瘤治疗方法难以解决的转移性肿瘤、复发性肿瘤及放化疗不敏感的晚期肿瘤。我们应始终将此视为BNCT 的核心临床应用场景与定位,也应作为统筹开展BNCT 多学科研究的基本面。

3 研发高靶向硼药物是BNCT 应用瓶颈的突破口

如果将治疗转移性肿瘤、复发性肿瘤及放化疗不敏感等晚期肿瘤作为BNCT 的核心临床定位,对BNCT

的二元(即硼药物与中子源)就会有明晰的技术要求:需要有能够足量进入肿瘤细胞且 T/B 极高的硼药物,需要有能够实现一定照射深度的大面积或全身照射的中子源。

实现精准的细胞内放疗,核心在于硼药物是否能够靶向抓取肿瘤细胞并实现足够高的肿瘤/正常组织药物富集比。目前以BPA和巯基十二硼烷二钠盐(BSH)为代表的第二代硼载体药物对肿瘤组织选择性不够,药物富集比不高,导致其成为BNCT临床应用的重要瓶颈。美国俄亥俄州立大学Barth^[18]所言:“BNCT的未来将可能会填平那些无论是原发的,还是复发的恶变癌症无法有效治疗时留下的深坑”。而高靶向性硼药物缺失则是BNCT这一未来道路上的最大障碍。从微观角度看,BNCT能够实现高能与高精度细胞内放疗,治疗局部早期肿瘤有很好的疗效;从宏观角度来看,要实现多处转移肿瘤组织的高能与高精度治疗,必须实现硼药物在肿瘤组织中的高浓度及肿瘤/正常组织高富集比。

高毒副作用、低靶向性的硼酸是第一代硼药物代表,BPA等第二代药物降低了硼药物本身的毒副作用^[25],其氨基酸类衍生物小分子通过肿瘤瓦尔堡效应等肿瘤高代谢机制浓聚于肿瘤组织,易于脱靶且富集程度低,离临床需求有很大距离^[26]。第三代硼药物需要在保持毒副作用小的基础上,大大增强药物的肿瘤靶向性,增强药物在肿瘤组织及细胞中的浓度和停留时间。但肿瘤生物学行为极为复杂,不同种类肿瘤之间、同一癌种的不同类型、同一类型的不同个体之间、同一个体不同空间位置与微环境下均存在差异^[27,28]。这种复杂与异质性尤其体现在肿瘤细胞在历经各类肿瘤治疗方法后形成的耐药性^[29]。因此,高靶向硼药物研发充满挑战。

药物研究需从肿瘤组织微环境及肿瘤细胞自身特点等方面入手,完成靶向硼药物合成、理化及药代动力学等评价,高靶向性是其中的核心目标^[30,31]。靶向性指标一般指肿瘤组织血药浓度-时间曲线下面积与全身/血液等正常组织的比值,常见有靶向效率(targeting efficiency, TE)、选择性指数(selectivity index, SI)等,PET-CT诊断SUV值(standard uptake value, 标准摄入值)也可供借鉴^[32,33]。SUV值指局部组织摄取显像剂放射性活度与全身平均放射性活度的比值。在PET-CT诊断中,如果SUV值 >2.5 ,则恶性肿瘤可能性较大;许多肿瘤靶向药物在药物动力学测试中其靶向效率TE值可

达到10以上^[34-36]。通过上述参数对硼药制剂靶向性进行展望,BNCT治疗中肿瘤/组织药物浓度比(靶向效率TE值)应由最基础的2.5向10提升。只有富集比足够高,辐照剂量更小,复发肿瘤多处大面积照射才有可能成为现实。

4 BNCT研发路径建议与展望

二元靶向是BNCT的巨大优势,但同时增加了治疗的复杂性。由于个人药代动力学及肿瘤生物学差异,BNCT不适于类似一般靶向药物临床施用标准化剂量,也无法像各类放疗一样仅依据影像学制定放疗计划。在完成高靶向效率硼药物研发与基础性药代动力学米氏方程后,二元靶向性要求实现患者体内硼浓度的个体化动态监测,并以此为基础建立辐照数学模型^[37];随着 ^{18}F -BPA-PET影像学等技术的发展,实时动态辐射剂量测量成为可能^[38,39]。依据治疗部位 ^{10}B 浓度的准确测量,建立包含中子束照射位置、方向、安全辐照量等动态参数的辐照数学模型与高性能三维治疗系统,从而使BNCT精准化个体化治疗成为现实^[40]。据此建立的辐照数学模型则进一步为能够实施大面积或全身辐照的中子源更新迭代提出技术要求。实现临床需求驱动靶向硼药物研发、硼药物药代特点驱动辐照数学模型研发、辐照数学模型驱动中子源迭代的研究路径。新型硼药物-辐照数学模型-新中子源体系将重新回到临床形成闭环验证,最终完成针对复发恶性肿瘤优效性的随机对照临床研究,实现BNCT的广泛应用。

BNCT核心优势在于能够在细胞层面实现细胞内放疗,其结合了靶向治疗的精准性与放射治疗的高效性,高能精准地杀灭癌细胞,有望治疗其他肿瘤治疗方法难以解决的转移性肿瘤、复发肿瘤或放化疗不敏感癌种。BNCT学科历史悠久,但因涉及核物理等高精尖技术,较高的研究门槛限制了其研究的广泛开展;同时由于其二元靶向特点,需要核物理学、化学制药、肿瘤学、临床医学、影像学、计算机科学等多学科联合攻关。而随着我国BNCT专用微堆、中国散裂中子源的建成,对肿瘤生物学认识的不断加深,以及药物肿瘤靶向研究能力的不断增强,都为BNCT研发攻关提供了前所未有的坚实基础。BNCT作为面向未来的肿瘤治疗技术,对于人民健康意义重大,也是国家综合实力的体现,因此尽管研究难度大、周期长,但在国家战略重视下,必将早日攻克技术难题,造福于民。

参考文献

- 1 Locher G L. Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons. *Am J Roentgenol*, 1936, 36: 1–13
- 2 Sweet W H. The uses of nuclear disintegration in the diagnosis and treatment of brain tumor. *N Engl J Med*, 1951, 245: 875–878
- 3 Hatanaka H, Nakagawa Y. Clinical results of long-surviving brain tumor patients who underwent boron neutron capture therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994, 28: 1061–1066
- 4 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
- 5 Xu L, Zhang X Y, Lü Y X, et al. Boron neutron capture therapy mediated by immunoliposomes against human gastric cancer (in Chinese). *Chin J Cell Mol Immunol*, 1991, (4): 1–5 [徐梁, 张学庸, 吕一辛, 等. 胃癌免疫脂质体导向硼中子俘获治疗的实验研究. *细胞与分子免疫学杂志*, 1991, (4): 1–5]
- 6 Dai C X, Cai F, Hwang K C, et al. Folate receptor-mediated boron-10 containing carbon nanoparticles as potential delivery vehicles for boron neutron capture therapy of nonfunctional pituitary adenomas. *Sci China Life Sci*, 2013, 56: 163–173 [代从新, 蔡锋, 黄国柱, 等. 叶酸受体介导的硼中子俘获疗法治疗无功能垂体腺瘤细胞. *中国科学: 生命科学*, 2013, 43: 119–129]
- 7 Zhang D X, Xie Z L, Wang W Y, et al. The efficacy of boron neutron capture therapy in treatment of ACHN renal clear cell carcinoma in nude mice (in Chinese). *J Clin Exp Med*, 2012, 11: 252–253 [张道新, 解泽林, 王文营, 等. 硼中子俘获疗法治疗裸鼠ACHN肾透明细胞癌的疗效观察. *临床和实验医学杂志*, 2012, 11: 252–253]
- 8 Peng R Q, Wu X J, Ding Y, et al. Co-expression of nuclear and cytoplasmic HMGB1 is inversely associated with infiltration of CD45RO+ T cells and prognosis in patients with stage IIIB colon cancer. *BMC Cancer*, 2010, 10: 661
- 9 Wang S W, Wan H, Yin X Y, et al. *In vitro* effectiveness of boron neutron capture therapy for glioma cells: Proliferation, apoptosis and migration (in Chinese). *Chin J Neurosurg*, 2014, 30: 836–839 [王世伟, 万虹, 尹小雨, 等. 硼中子俘获疗法对胶质瘤细胞增殖、凋亡及迁移影响的体外实验研究. *中华神经外科杂志*, 2014, 30: 836–839]
- 10 Sun T, Zhang Z, Li B, et al. Boron neutron capture therapy induces cell cycle arrest and cell apoptosis of glioma stem/progenitor cells *in vitro*. *Radiat Oncol*, 2013, 8: 195
- 11 Ke G, Sun Z, Shen F, et al. The study of physics and thermal characteristics for in-hospital neutron irradiator (IHNI). *Appl Radiat Isot*, 2009, 67: S234–S237
- 12 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
- 13 Barth R F, Coderre J A, Vicente M G H, et al. Boron neutron capture therapy of cancer: Current status and future prospects. *Clin Cancer Res*, 2005, 11: 3987–4002
- 14 Coderre J A, Morris G M. The radiation biology of boron neutron capture therapy. *Radiat Res*, 1999, 151: 1–8
- 15 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*, 2020, 155: 182–187
- 16 Takai S, Wanibuchi M, Kawabata S, et al. Reactor-based boron neutron capture therapy for 44 cases of recurrent and refractory high-grade meningiomas with long-term follow-up. *Neuro-Oncology*, 2022, 24: 90–98
- 17 Barker H E, Paget J T E, Khan A A, et al. The tumour microenvironment after radiotherapy: Mechanisms of resistance and recurrence. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15: 409–425
- 18 Masunaga S, Ono K, Suzuki M, et al. Reoxygenation in quiescent and total intratumor cells following thermal neutron irradiation with or without ^{10}B -compound—Compared with that after γ -ray irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 44: 391–398
- 19 Halperin E C. Particle therapy and treatment of cancer. *Lancet Oncol*, 2006, 7: 676–685
- 20 Zheng R S, Sun K X, Zhang S W, et al. Report of cancer epidemiology in China, 2015 (in Chinese). *Chin J Oncol*, 2019, 41: 19–28 [郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41: 19–28]
- 21 Riggi N, Aguet M, Stamenkovic I. Cancer metastasis: A reappraisal of its underlying mechanisms and their relevance to treatment. *Annu Rev Pathol Mech Dis*, 2018, 13: 117–140
- 22 Byers T. Two decades of declining cancer mortality: Progress with disparity. *Annu Rev Public Health*, 2010, 31: 121–132
- 23 Schae D, McBride W H. Opportunities and challenges of radiotherapy for treating cancer. *Nat Rev Clin Oncol*, 2015, 12: 527–540
- 24 Suski J M, Braun M, Strmiska V, et al. Targeting cell-cycle machinery in cancer. *Cancer Cell*, 2021, 39: 759–778
- 25 Barth R F. What is the future for BNCT. In: *Proceeding of 13th ICNCT*. Florence, Italy, 2008. 133–137
- 26 Snyder H R, Reedy A J, Lennarz W J. Synthesis of aromatic boronic acids. Aldehyde boronic acids and a boronic acid analog of tyrosine. *J Am Chem Soc*, 1958, 80: 835–838
- 27 Luderer M J, Muz B, de la Puente P, et al. A hypoxia-targeted boron neutron capture therapy agent for the treatment of glioma. *Pharm Res*, 2016,

- 33: 2530–2539
- 28 Siegel R L, Miller K D, Fuchs H E, et al. Cancer statistics, 2021. *CA-Cancer J Clin*, 2021, 71: 7–33
- 29 Keller L, Pantel K. Unravelling tumour heterogeneity by single-cell profiling of circulating tumour cells. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19: 553–567
- 30 Boumahdi S, de Sauvage F J. The great escape: Tumour cell plasticity in resistance to targeted therapy. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19: 39–56
- 31 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
- 32 Kim A, Suzuki M, Matsumoto Y, et al. Non-isotope enriched phenylboronic acid-decorated dual-functional nano-assemblies for an actively targeting BNCT drug. *Biomaterials*, 2020, 268: 120551
- 33 Zhang J, Du Q, Song X, et al. Evaluation of the tumor-targeting efficiency and intratumor heterogeneity of anticancer drugs using quantitative mass spectrometry imaging. *Theranostics*, 2020, 10: 2621–2630
- 34 Gupta P K, Hung C T. Quantitative evaluation of targeted drug delivery systems. *Int J Pharm*, 1989, 56: 217–226
- 35 Leucuta S E. Subcellular drug targeting, pharmacokinetics and bioavailability. *J Drug Target*, 2013, 22: 95–115
- 36 Yang F, Kang J, Yang F, et al. Preparation and evaluation of enrofloxacin microspheres and tissue distribution in rats. *J Vet Sci*, 2015, 16: 157–164
- 37 Suzuki H, Nakai D, Seita T, et al. Design of a drug delivery system for targeting based on pharmacokinetic consideration. *Adv Drug Deliver Rev*, 1996, 19: 335–357
- 38 Aihara T, Hiratsuka J, Morita N, et al. First clinical case of boron neutron capture therapy for head and neck malignancies using ^{18}F -BPA PET. *Head Neck*, 2006, 28: 850–855
- 39 Tani H, Kurihara H, Hiroi K, et al. Correlation of ^{18}F -BPA and ^{18}F -FDG uptake in head and neck cancers. *Radiother Oncol*, 2014, 113: 193–197
- 40 Kanno H, Nagata H, Ishiguro A, et al. Designation products: Boron neutron capture therapy for head and neck carcinoma. *Oncologist*, 2021, 26: e1250–e1255

Summary for “硼中子俘获疗法临床试验问题与展望”

Problems and prospects of clinical trials of boron neutron capture therapy

Shaihong Zhu^{*}, Xulong Sun^{*}, Yijia Zeng, Zewen Song & Zhong Yong

The Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410012, China

^{*} Corresponding authors, E-mail: shzhu@csu.edu.cn; xulongsun@csu.edu.cn

Boron neutron capture therapy (BNCT) is an intracellular radiotherapy that exploits the neutron capture and fission reaction of the boron isotope, ^{10}B . As a binary targeted tumor therapy based on intracellular radiotherapy, BNCT brings new hope to cancer patients. In 2012, the team from the Third Xiangya Hospital of Central South University, together with Prof. Yongmao Zhou's team, started the clinical trial of BNCT in China based on the in-hospital neutron irradiator-1 (IHNI-1), and completed the first trial of BNCT in September 2014.

The following is the summarization of the clinical trial: The first patient, a 53 years old man with black plaque found on the left anterior palmar 7 years ago, was diagnosed as malignant melanoma after pathological examination. The patient completed boron phenylalanine (BPA) drug uptake test and neutron irradiation in September 2014. After irradiation, no tumor tissue was indicated by PET-CT and pathological examination. The team continued to complete drug uptake tests and/or neutron irradiation for a total of 20 cases, including 2 cases of early malignant melanoma, who survived in the 5 years of follow-up. The rest 17 patients were in advanced cancer stage, among which 8 patients had local tumor shrinkage and 9 patients were not suitable for irradiation because ^{10}B in tumor tissue did not reach the required concentration for treatment.

The trial validated the safety of IHNI-1 and boron-containing agent, and the anti-tumor effects of BNCT. However, the board application of BNCT is limited by the lack of targeted boron delivery agent. Currently available boron-containing agents cannot concentrate in tumor lesions of some patients at an early stage, resulting in the impracticable status of BNCT for these patients. Even though some difference was observed in the concentration of ^{10}B between tumor and normal tissues in some cancer patients at an advanced stage, the difference is not large enough for in the safe application of total body irradiation by IHNI-1. On the other hand, patients at advanced stage can only enjoy little survival benefits when local radiotherapy was accomplished.

We highly recommend metastatic and recurrent tumors, and advanced tumors insensitive to current chemotherapy and radiotherapy as the major indications of BNCT. The pivotal task of BNCT research is to develop targeted boron delivery agent which can achieve sufficiently high boron concentration in tumor tissue against normal tissue (T/N). Based on the clinical trial and clinical experience mentioned above, we propose that a boron drug achieving a T/N ratio higher than 10, combined with large area or whole-body neutron irradiation, might be a sign of the maturity of BNCT technology. The current available boron drugs are mainly composed of small molecules of amino acid derivatives such as BPA, which are concentrated in tumor tissues through the high metabolic mechanism of tumor tissues. The shortcomings of these drugs include off-target effects and low concentration in the tumor tissue. Deoxy glucose isotope is a tracer widely used in tumor screening; nanotechnologies such as nanosphere technology also shows good application in tumor drug concentration, and drugs assembled by antibodies and small molecule targeting ligands are becoming increasingly mature. These might be the potential directions for future boron drug development. In addition, the study and parameter design of neutron irradiation can be adjusted according to the development of boron drugs. However, neutron sources should consider irradiation area and depth to meet the requirements of large area or whole-body neutron irradiation, as the major application scenario of BNCT is to treat metastatic and recurrent tumors, and advanced tumors. Ultimately, well-designed clinical studies can be used to validate the efficiency of the newly developed boron drugs and neutron irradiation related techniques, and to give feedback for the improvement of these drugs and techniques.

boron neutron capture therapy, targeted drug, in-hospital neutron irradiator, malignant tumors, malignant melanoma

doi: [10.1360/TB-2021-0844](https://doi.org/10.1360/TB-2021-0844)