

硼中子俘获治疗的原理及临床应用

周 凌 刘志刚

(南方医科大学第十附属医院(东莞市人民医院)肿瘤中心 523059)

硼中子俘获治疗(Boron Neutron Capture Therapy, BNCT)是一种二元、靶向的精准放疗技术,通过结合含硼药物与中子照射的相互作用,在细胞水平上精准破坏肿瘤细胞,对复发性、浸润性及局部转移性肿瘤具有显著的临床优势。目前,该技术主要应用于复发性头颈部肿瘤、脑胶质瘤、脑膜瘤及黑色素瘤等疾病的临床治疗。

一、BNCT的治疗原理

BNCT的治疗原理是将含同位素硼-10的化合物引入体内,迅速聚集于癌细胞内,利用来自反应堆或加速器的中子束对肿瘤部位进行外照射。硼-10(^{10}B)受到热中子照射时,发生核反应,释放出 α 粒子和锂原子核杀死肿瘤细胞^[1],如图1所示。粒子在短距离($<10\text{ }\mu\text{m}$)内释放能量,单个细胞的大小约 $10\text{ }\mu\text{m}$,BNCT可选择性地杀灭癌细胞,因此其副

作用小,对肿瘤周围正常组织损伤小^[2]。

二、BNCT的治疗流程

BNCT的治疗流程主要包括治疗前准备、正式治疗和治疗后随访。治疗前准备包括临床医生对患者进行全面评估,确定患者适合接受BNCT后,将进行CT模拟定位,制定个体化治疗方案。治疗包括三个步骤:输注硼药、检测全血硼浓度、BNCT照射。首先,患者需静脉输注硼药,药物通过血液循环会主动聚集到肿瘤细胞内,相当于给肿瘤打上“标记”,具体用药剂量和输注方案由医生根据患者全身情况制定,通常在照射前开始,并在治疗过程中维持输注。随后,需检测患者血硼浓度,作为计算和修正辐照剂量和时间的依据,确保治疗的准确性和安全性。最后,使用BNCT治疗系统对肿瘤进行照射,单次时间约30-60分钟。治疗结束后,患者进入随访阶段,随访内容包括:评估肿瘤对治疗的反应(如影像学变化、肿瘤标志物等),监测并记录治疗相关副作用(包括急性与慢性反应)。

三、BNCT临床进展及治疗疗效

BNCT已经开展的临床试验主要用于治疗复发性头颈部肿瘤、脑胶质瘤、脑膜瘤和黑色素瘤,对其他部位肿瘤如肝癌、肺癌、恶性胸膜间皮瘤、乳腺癌等也有一定疗效,其应用于临床的关键因素是高质量的中子束和高靶向性的含硼药物。以往,中子源主要限于核反应堆,美国、日本、阿根廷和欧洲国家先后建造了10余座用于BNCT研究的核反应堆,但反应堆造价高,占地面积大,运维费用高,改造难度大,基于核反应堆的BNCT系统很少用于临床治疗^[4]。2010年,北京凯佰特公司建造了国内首台医院中子照射器(In-hospital neutron irradiator mark 1, IHNI),专门设计用于BNCT的临床研究与应用,是

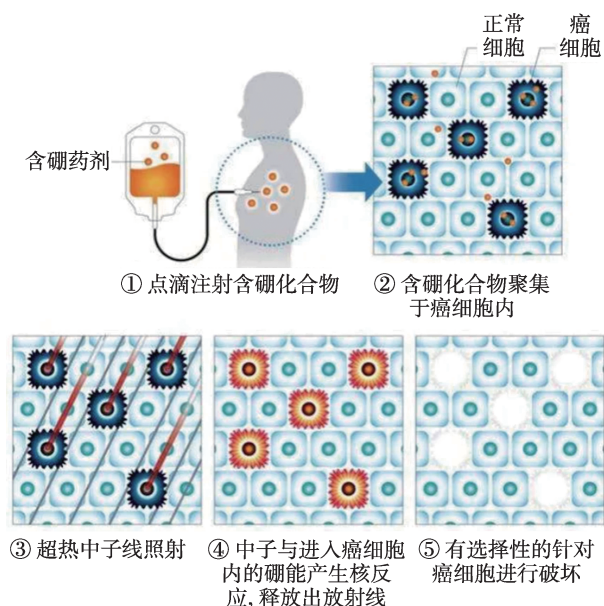


图1 BNCT选择性杀伤肿瘤细胞的原理^[3]

国际上少数基于微型反应堆的BNCT中子源设备之一,为后续加速器BNCT(Accelerator-Based BNCT, AB-BNCT)设备的研发与临床应用奠定技术基础和实践经验。BNCT设备从基于反应堆向基于加速器的中子源的转变推动全球范围内BNCT的发展。目前,全球约有26个AB-BNCT项目,其中15个主要应用于临床,11个主要应用于研究。这些项目主要分布在亚洲和欧洲,阿根廷是美洲唯一的项目所在地,它们采用不同的中子产生反应和加速器技术^[5]。硼药的基本要求包括正常组织毒性低、肿瘤靶向性高、肿瘤组织中硼-10的浓度范围达到20-35 $\mu\text{g }^{10}\text{B/g}$ 、肿瘤/正常组织以及肿瘤/血液的硼浓度的比值需大于3-5^[6]。临床应用广泛的二羟基硼酰基苯丙氨酸(Boronophenylalanine, BPA)和硫基十二硼烷二钠盐(Sodium borocaptate, BSH)是第二代硼药,当前大量研究正不断优化BPA和BSH并开发新型药物,其核心目的是:提高肿瘤中的硼浓度、肿瘤/正常组织(Tumor to normal, T/N)硼比或肿瘤/血液(Tumor-to-blood, T/B)硼比,进而提升硼药的肿瘤特异性和摄取率。

1. 头颈部肿瘤疗效

接受手术和/或放疗的头颈部肿瘤患者中,部分患者会出现局部复发,预后较差,BNCT是局部复发性头颈部肿瘤的可选方案之一。一项评估BNCT治疗头颈部复发性鳞状细胞癌(Recurrent squamous cell carcinoma, R-SCC)或复发性/局部晚期头颈部非鳞状细胞癌(Recurrent or locally advanced non-squamous cell carcinoma, R/LA-nSCC)患者的II期临床试验(JHN002),结果显示所有患者的客观缓解率(Objective Response Rate, ORR)为71%,R-SCC组患者的完全缓解(Complete Response, CR)/部分缓解(Partial Response, PR)率为50%/25%,R/LA-nSCC为8%/62%,R-SCC和R/LA-nSCC的2年总生存(Overall Survival, OS)率分别为58%和100%,未发生4级或更严重的不良事件,基于加速器的BNCT表现出显著的抗肿瘤效果,且安全性良好^[7]。2020年6月,日本药品和医疗器械管理局(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)批准BNCT用于治疗无法手术切除的局部晚期或复发性头颈部肿瘤。2024年,Hirose等回顾性分析2020年5月至

2021年2月,在日本接受BNCT治疗的47例复发性头颈部鳞状细胞癌患者的疗效和预后因素,结果显示ORR为74%,1年和2年的OS率分别为86.1%和66.5%,多因素分析结果提示病变是否为粘膜型与疗效显著相关^[8]。2024年2月,Sato等发表BNCT治疗局部晚期或复发性头颈部肿瘤的前瞻性、大样本临床研究结果,头颈部鳞状细胞癌患者和非鳞状细胞癌的ORR分别为72.3%和47.1%,鳞状细胞癌患者的1年和2年OS率分别为78.8%和60.7%,非鳞状细胞癌患者1年总生存率为100%^[9]。该研究再次证实BNCT治疗头颈部肿瘤的有效性和安全性,未来期待更多的大样本临床研究和长期随访数据。

2. 脑胶质瘤疗效

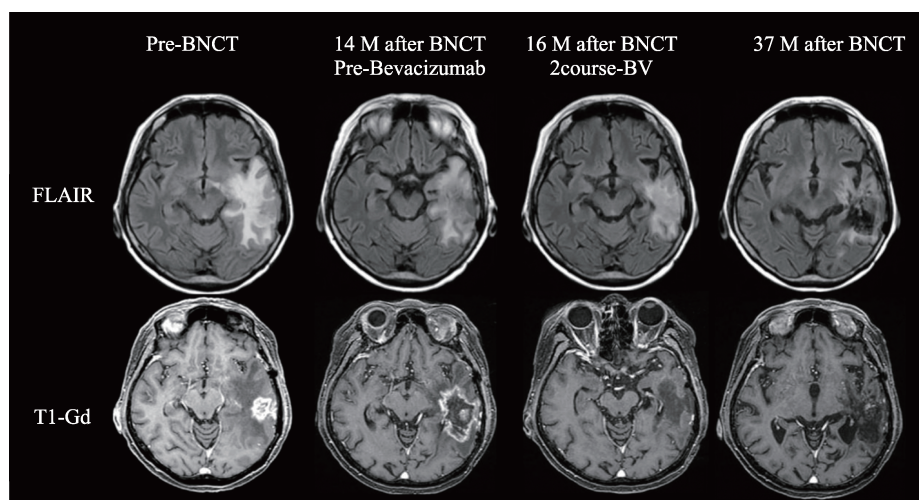
高级别脑胶质瘤(III-IV级)恶性程度高,侵袭性强,中位生存期为12-15个月^[10]。胶质瘤干细胞具有放化疗抵抗性,是耐药及复发的主要原因之一^[11]。BNCT可利用胶质瘤干细胞对BPA的吸收,成为脑胶质瘤的潜在治疗方案^[12]。日本开展一项纳入27例接受基于AB-BNCT治疗的复发脑胶质瘤患者的II期临床研究(JG002)^[13],该研究结果与贝伐珠单抗治疗复发性胶质母细胞瘤的临床研究(JO22506)^[14]进行对比,结果显示1年OS率和中位OS分别为79.2%和18.9个月,明显优于JO22506的研究结果(1年OS率:34.5%;中位OS:10.5个月),该研究代表性病例如图2所示,患者接受BNCT治疗后肿瘤缓解,但随后出现水肿,经贝伐珠单抗治疗后,患者水肿明显缓解,神经功能稳定,随访3年未出现疾病进展。

3. 脑膜瘤疗效

II级或III级脑膜瘤恶性程度高,预后不佳。近日,一项关于BNCT治疗复发性高级别脑膜瘤的随机对照试验结果公布,BNCT治疗组和对照组患者的无进展生存期(Progression-Free Survival, PFS)分别为14.4和1.4个月,BNCT治疗组1年和2年的OS率分别为100%和90.9%。与传统治疗方案相比,BNCT显著提升生存获益^[15]。基于该研究结果,BNCT有望获批用于治疗复发性高级别脑膜瘤。

4. 恶性黑色素瘤疗效

恶性黑色素瘤是一种来源于黑色素细胞的高

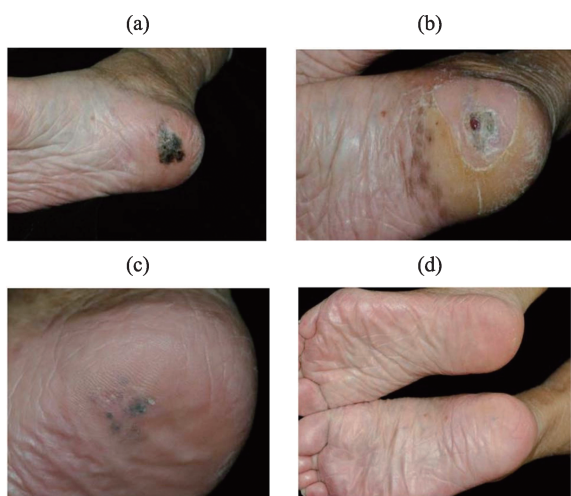
图2 BNCT治疗脑胶质瘤病例^[13]

度恶性肿瘤,可吸收在结构上类似于酪氨酸(黑色素前体)的BPA。近年来,多项研究证实BNCT是治疗黑色素瘤的新型放疗方法。Hiratsuka等纳入8例皮肤黑色素瘤患者接受BNCT,其中6例患者达到CR,2例患者达到PR,仅有1例患者6年后肿瘤复发^[16]。该研究代表性病例如图3所示,2025年,日本国家癌症中心报道首个BNCT治疗皮肤血管肉瘤和恶性黑色素瘤的人体I期临床试验结果,所有患者180天内的ORR为70%。中位肿瘤缩小率为77.5%。该研究仅纳入一例皮肤恶性黑色素瘤的患

者,该患者接受治疗后,6个月内肿瘤达到PR,并在12个月内评估为CR^[17]。

5. 其他常见恶性肿瘤疗效

随着BNCT的发展,已有许多临床研究将其应用于更常见的恶性肿瘤,如肺癌、肝癌或乳腺癌等。Suzuki M等将鳞状细胞癌植入小鼠胸腔,建立肿瘤模型,发现BNCT组小鼠生存期延长31天,明显优于对照组,但轻度肺纤维化发生率也明显较高^[18]。研究报道一例转移性肺肿瘤患者接受2次BNCT治疗左肺下叶和上叶肿瘤,疗效分别是缓解和稳定,随访期间未观察到放射性肺炎或其他晚期不良反应^[19]。2007年,Suzuki M等首次用BNCT治疗一例多发性肝肿瘤的老年男性患者,由于肝功能损伤,肝右叶多发肿瘤行BNCT治疗,肝左叶多发肿瘤行肝动脉栓塞化疗。BNCT治疗1个月内肿瘤大小稳定,3.5个月后肿瘤进展,BNCT治疗10个月后患者死于肿瘤进展引起的肝功能衰竭,该病例证实BNCT在晚期肝癌患者的可行性^[20]。BNCT的主要优势是生物靶向性,对于胸壁放疗后局部复发乳腺癌患者尤为重要。BNCT可治疗HER-2+局部复发的乳腺癌患者,利用曲妥珠单抗标记免疫脂质体作为硼载体,可选择性地靶向复发肿瘤的HER-2过表达细胞^[21]。第二代硼药BPA易被乳腺癌细胞中高度过度表达的Lat-1(L型氨基酸转运体)吸收,这一特性使BNCT为无法接受手术治疗的肿瘤患者提供潜在的治疗选择。在新辅助化疗后没有达到CR的患者,尤其是三阴性乳腺癌患者,术前接受BNCT

图3 BNCT治疗恶性黑色素瘤病例^[16]

注:(a) BNCT治疗前,右足黑色素瘤临床分期为cT2aN0M0;
(b) BNCT治疗后1个月,肿瘤缩小,周围皮肤出现干燥性糜烂;
(c) BNCT治疗后3个月,皮肤反应改善;(d) BNCT治疗后9个月,黑色素斑疹完全消失。患者行走时无疼痛,CR状态持续5.5年,直至患者于90岁时去世。

肿瘤靶向治疗可能提高CR率,增强抗肿瘤疗效。

四、正在开展的临床研究

BNCT的临床研究已在全球多个国家如日本、中国、芬兰进行。日本是全球BNCT临床应用最成熟的国家,已形成由住友重机械工业(Sumitomo Heavy Industries)的加速器BNCT治疗系统、Stella Pharma的硼药以及治疗计划系统组成的完整模式。日本国家癌症中心医院的一项基于CICS-1加速器的BNCT治疗恶性黑色素瘤和血管肉瘤的Ⅰ期临床研究已完成(NCT04293289)。在Ⅰ期研究结果基础上,一项“应用CICS-1加速器和SPM-011硼化合物对不能切除的血管肉瘤患者进行BNCT治疗的Ⅱ期临床研究”(NCT05601232)正在进行中。江户川医院于2023年7月启动一项针对局部复发乳腺癌患者的临床研究(JRCT031220371),该研究旨在评估BNCT治疗局部复发乳腺癌的临床有效性及安全性。

尽管中国在BNCT领域起步较晚,但已进入快速发展期。中国学者正在积极探索BNCT治疗头颈部恶性肿瘤的研究。鹏博(海南)硼中子医院引进日本住友重机械工业株式会社研发生产的Neu-Cure®中子照射系统,2026年3月,该院成功完成首例复发性头颈部鳞癌患者BNCT治疗。厦门弘爱医院开展的一项“NBB-001和硼中子俘获治疗系统的硼中子俘获疗法(BNCT)治疗复发性头颈部恶性肿瘤患者的安全性、耐受性、药代动力学及有效性的Ⅰ期研究”(ChiCTR2400082903)已完成,即将进入Ⅱ期临床阶段。国科中子依托中国散裂中子源的国家重大科技成果,研发出我国首台具有完全

自主知识产权的射频四极(RFQ)-BNCT系统设备(图4),南方医科大学第十附属医院(东莞市人民医院)依托该设备,已启动一项“注射用硼[^{10}B]法仑和硼中子俘获治疗系统的硼中子俘获疗法(BNCT)治疗复发性头颈部恶性肿瘤患者的安全性、药代动力学及有效性的Ⅰ期临床研究”(ChiCTR2500104608),主要目的是探索硼药在体内的分布、代谢过程及安全性。目前,入组的18例患者均已顺利完成治疗,病种以复发的头颈部肿瘤为主,比如鼻咽癌、口腔癌、骨肉瘤、腺癌等,初步疗效及安全性良好,未发生明显副作用。其中,2025年8月入组的首例复发鼻咽癌患者经过8个月以上的随访,影像学评估疗效达到完全缓解,已回归正常生活。2026年下半年即将启动Ⅱ期临床阶段。

五、BNCT未来发展

BNCT是一种新型的肿瘤生物靶向放疗技术,适用于治疗复发性、难治性、浸润性肿瘤,已获批适应症主要是不可切除的局部晚期或复发性头颈部肿瘤,未来,需通过开展前瞻性大样本临床研究,将其适应症拓展至脑胶质瘤、脑膜瘤、黑色素瘤等领域。然而,如何提高硼药在肿瘤中的摄取率,以及进一步发展加速器技术,仍是当前BNCT广泛应用于临床所面临的技术难点。第二代硼药(BPA和BSH)存在局限性,无法成为全部或大部分肿瘤细胞的载体,将来不仅需优化给药模式,还需研发新型、高效、靶向性更强的第三代硼药,包括利用脂质体、聚合物等纳米颗粒与硼药结合,开发对特定肿瘤标志物有更高亲和力的小分子或肽类硼化合物等。基于加速器的中子源正在取代核反应堆的BNCT,

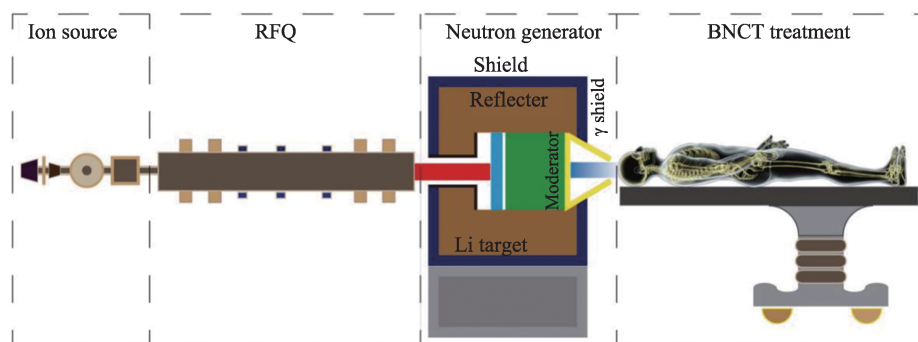


图4 基于RFQ直线加速器的D-BNCT02装置示意图^[22]

随着自主知识产权设备的协同突破,BNCT技术在中国的临床转化与应用正在加速推进,有望实现从“前沿探索”到“临床常规”的历史性跨越。单一的BNCT疗效局限,BNCT与免疫治疗、靶向治疗、其他放射治疗有望实现更有效的协同效应。总之,未来将开发高效硼药实现精准靶向,依靠小型化的国产设备降低成本,开展联合疗法研究提升疗效,将这项革命性技术为更多的肿瘤患者提供治疗新选择。

参考文献

- [1] Coderre JA, Morris GM. The radiation biology of boron neutron capture therapy[J]. *Radiat Res*, 1999, 151: 1-18.
- [2] He H, Li J, Jiang P, et al. The basis and advances in clinical application of boron neutron capture therapy[J]. *Radiat Oncol*, 2021, 16: 216.
- [3] Suzuki M. Boron neutron capture therapy (BNCT): a unique role in radiotherapy with a view to entering the accelerator - based BNCT era[J]. *Int J Clin Oncol*, 2020, 25: 43-50.
- [4] Barth RF, Coderre JA, Vicente MG, et al. Boron neutron capture therapy of cancer: current status and future prospects[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11: 3987-4002.
- [5] Capoulat ME, Cartelli D, Baldo M, et al. Accelerator based-BNCT facilities worldwide and an update of the Buenos Aires project[J]. *Appl Radiat Isot*, 2025, 219: 111723.
- [6] Barth RF, Soloway AH, Fairchild RG, et al. Boron neutron capture therapy for cancer. Realities and prospects[J]. *Cancer*, 1992, 70: 2995-3007.
- [7] Hirose K, Konno A, Hiratsuka J, et al. Boron neutron capture therapy using cyclotron-based epithermal neutron source and borofalan (10B) for recurrent or locally advanced head and neck cancer (JHN002): An open-label phase II trial[J]. *Radiother Oncol*, 2021, 155: 182-187.
- [8] Hirose K, Sato M. Clinical Results and Prognostic Factors in BNCT for Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck under the Japan National Health Insurance System: A Retrospective Study of the Initial 47 Patients[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2024, 120: 796-804.
- [9] Sato M, Hirose K, Takeno S, et al. Safety of Boron Neutron Capture Therapy with Borofalan(10B) and Its Efficacy on Recurrent Head and Neck Cancer: Real-World Outcomes from Nationwide Post-Marketing Surveillance[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(5): 869.
- [10] Stylli SS. Novel Treatment Strategies for Glioblastoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12: 2883.
- [11] Galli R, Binda E, Orfanelli U, et al. Isolation and characterization of tumorigenic, stem-like neural precursors from human glioblastoma[J]. *Cancer Res*, 2004, 64: 7011-7021.
- [12] Kondo N, Hikida M, Nakada M, et al. Glioma Stem-Like Cells Can Be Targeted in BoroNeutron Capture Therapy with Boronophenylalanine[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12: 3040.
- [13] Kawabata S, Suzuki M, Hirose K, et al. Accelerator-based BNCT for patients with recurrent glioblastoma: a multicenter phase II study[J]. *Neurooncol Adv*, 2021, 3: vdab067.
- [14] Nagane M, Nishikawa R, Narita Y, et al. Phase II study of single-agent bevacizumab in Japanese patients with recurrent malignant glioma[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2012, 42: 887-895.
- [15] Kashiwagi H, Wanibuchi M, Ikeda N, et al. Investigator-led clinical trial of boron neutron capture therapy system for recurrent high-grade meningiomas after radiation therapy: Randomized phase II study[J]. *Neuro Oncol*, 2026, noaf279.
- [16] Hiratsuka J, Kamitani N, Tanaka R, et al. Long-term outcome of cutaneous melanoma patients treated with boron neutron capture therapy (BNCT)[J]. *J Radiat Res*, 2020, 61: 945-951.
- [17] Kashiwara T, Nakamura S, Yamazaki N, et al. Boron neutron capture therapy for cutaneous angiosarcoma and malignant melanoma: First in-human phase I clinical trial[J]. *Radiother Oncol*, 2025, 202: 110607.
- [18] Suzuki M, Sakurai Y, Masunaga S, et al. A preliminary experimental study of boron neutron capture therapy for malignant tumors spreading in thoracic cavity[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2007, 37(4): 245-249.
- [19] 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)[J]. *Radiother Oncol*, 2008, 88: 192-195.
- [20] Suzuki M, Sakurai Y, Hagiwara S, et al. First attempt of boron neutron capture therapy (BNCT) for hepatocellular carcinoma[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2007, 37: 376-381.
- [21] Seneviratne D, Advani P, Trifiletti DM, et al. Exploring the Biological and Physical Basis of Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) as a Promising Treatment Frontier in Breast Cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14: 3009.
- [22] Zhou L, Peng M, Chen Y, et al. Boron neutron capture therapy: A new era in radiotherapy[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2025, 138(19): 2517-2519.