

# 硼中子俘获治疗人脑胶质母细胞瘤的前景和困惑

周幽心, 孙 婷, 杨伟廉, 杜子威

(苏州大学附属第一医院神经外科暨脑神经研究室, 江苏苏州 215006)

**[摘要]** 硼中子俘获疗法是一种可以选择性杀伤肿瘤细胞的放射疗法,其产生的 $\alpha$ 粒子对临床治疗新诊断和复发的脑胶质母细胞瘤有较好的疗效。发达国家20世纪五六十年代就已进入临床试验,但一直受到硼携带体和 neutron 源发展的限制。现就其治疗脑胶质母细胞瘤的前景做一综述。

**[关键词]** 硼中子俘获疗法;多形性胶质母细胞瘤;胶质瘤干细胞

**[中图分类号]** R815.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1009-1742(2012)08-0082-03

## 1 前言

硼中子俘获疗法(boron neutron capture therapy, BNCT)是一种理论上可以选择性杀伤已经浸润到正常组织中的肿瘤细胞的治疗方法。该理论基于 James Chadwick 对中子的发现和 Maurice Goldhaber 对于非放射性元素 $^{10}\text{B}$ 物理特性的研究。当 $^{10}\text{B}$ 受到低能量中子照射时,即发生核反应,产生具有高线性能量转换的 $\alpha$ 粒子,杀伤反应的范围在一个细胞内(约 $5\sim 9\ \mu\text{m}$ ),其本身衰变为锂元素( $^7\text{Li}$ )<sup>[1]</sup>。

## 2 BNCT 燃起了复发人脑胶质母细胞瘤临床治疗的新希望

BNCT 的临床研究最早于1951年—1962年在美国展开,日本也从1968年开始进行临床试验,均以对各种形式治疗不敏感的多形性胶质母细胞瘤(glioblastoma multiform, GBM)为治疗对象。随后欧洲一些国家如荷兰、芬兰等也开始了BNCT的临床试验<sup>[2]</sup>。近些年来 Miyatake S 报道BNCT能够有效减小GBM患者肿瘤的体积<sup>[3]</sup>, Kageji T 在1998年—2011年间对23名GBM患者进行BNCT治疗,

平均生存期为19.5月,2年、3年和5年生存率分别为26.1%、17.4%和5.8%,优于传统的放射治疗<sup>[4]</sup>。Sköld K 也认为MGMT去甲基化的GBM患者行BNCT治疗效果好于常规放疗和替莫唑胺化疗<sup>[5]</sup>。Yamamoto T 的研究组在日本Tsukuba大学先后对6名胶质瘤患者行BNCT治疗,证实安全性与保守治疗相似<sup>[6-7]</sup>。这里认为对于复发GBM,在常规放射治疗受到限制,替莫唑胺化疗不敏感时,选择BNCT可能是疗效性和安全性最值得信赖的优质技术。

## 3 BNCT 在发展中遇到的关键问题

BNCT要取得疗效,关键问题之一是肿瘤细胞内必须含有足量的 $^{10}\text{B}$ 原子,而周围正常组织和血液中 $^{10}\text{B}$ 原子的浓度是肿瘤中浓度的 $1/4\sim 1/3$ ,并且有足量的热中子被 $^{10}\text{B}$ 原子吸收。

目前研究显示,向肿瘤细胞运送足量的 $^{10}\text{B}$ 原子而尽量减少正常组织的硼含量仍存在问题。临床试验中允许使用的有两种含 $^{10}\text{B}$ 的化合物,即对二羟苯丙氨酸硼(boronophenylalanine, BPA)和巯基硼烷(sodium borocaptate, BSH),但效果均不理想。研

**[收稿日期]** 2012-06-11

**[基金项目]** 江苏省医学领军人才与创新团队项目(K201106);苏州大学青年教师自然科学基金项目(Q312202810)

**[作者简介]** 周幽心(1964—),男,江苏苏州市人,主任医师,教授,博士生导师,主要从事脑胶质瘤方面的研究工作;

E-mail:zhouyxyq2008@sohu.com

究者们不断地合成可增加肿瘤吸收比例的含 $^{10}\text{B}$ 化合物,并制备了多种靶向肿瘤细胞的生物制剂提高肿瘤细胞对 $^{10}\text{B}$ 的吸收,有 GB-10、硼化核苷酸、硼化氨基酸和硼化的抗肿瘤单抗等<sup>[8]</sup>。近几年新出现的 $^{10}\text{B}$ 载体如 Crossley EL 合成的一种能够结合转运蛋白的硼烷,能将 $^{10}\text{B}$  更有效地转到人胶质瘤细胞中<sup>[9]</sup>。Sumitani S 制备的载 $^{10}\text{B}$  的核心聚集微粒(Core - polymerized and boron - conjugated micelles, PM micelles)在血液内滞留时间延长,肿瘤组织 $^{10}\text{B}$ 含量比正常组织高 7 倍<sup>[10]</sup>。动物实验表明,这些制剂均可提高肿瘤组织与正常组织和血液 $^{10}\text{B}$ 的比例,临床研究有待于进一步验证。硼化的表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)和 EGF 受体的单克隆抗体可明显增加肿瘤细胞对 $^{10}\text{B}$ 的摄取率,提高肿瘤与正常组织比例,已进行过大量动物实验,最佳给药及联合治疗方案正在探讨中,成为很有希望的 $^{10}\text{B}$ 携带制剂<sup>[11-12]</sup>。

BNCT 要取得疗效,关键问题之二是要有发射高质量中子束的中子源,使肿瘤细胞中 $^{10}\text{B}$ 有效裂变产生 $\alpha$ 粒子从而杀死肿瘤细胞。

热中子产生的 $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ 反应使得 BNCT 得以杀伤细胞,但穿透能力低,治疗脑肿瘤需要开颅手术再行照射,而超热中子有较强的穿透力,目前治疗脑肿瘤均使用超热中子,它可以穿透颅骨,到达组织深部衰减为热中子。现有的中子装置发出的射线除中子外还包括 X 射线和 $\gamma$ 光子, BNCT 治疗方案的基本原则是靶器官吸收中子的剂量不能超出正常组织的耐受能力。中子束设计要求提高中子能量和穿透力而不增加正常组织损伤,根据中子的能量分布和其他射线污染在治疗时间和剂量方面选择最佳的方案。美国、日本、芬兰、荷兰、瑞典和阿根廷等国家的反应堆均在不断改进中,目前尚无能够发射高质量中子束的中子源出现。俄罗斯新西伯利亚核物理研究院制造的串联式加速器,以及由中国原子能科学研究所和北京凯佰特科技有限公司共同开发的医院中子照射器,有望成为新一代专门用于临床的中子发射装置<sup>[13]</sup>。

## 4 BNCT 人脑胶质母细胞瘤的优点

BNCT 的优越性在于中子裂变在组织中产生的高线性能量转换及相关的生物学终效应和非线性效应的分析。中子介导的细胞亚致死和潜在致死性损伤无法修复、细胞周期依赖性和细胞内氧饱和度的

减弱成为肿瘤细胞被杀伤的机理,因此该反应也可以杀死乏氧细胞和 $G_0$ 期的细胞,并对化疗和放疗后 DNA 损伤经常进行修复的难治性肿瘤有明显疗效,在抑制肿瘤复发上优于现有的治疗方法。

尤其脑胶质瘤干细胞(glioma stem cells, GSCs)在体内处于静止期,对放疗、化疗均有抵抗性,自其被发现以来一直受到研究者们高度重视。Bao 的研究发现,CD133<sup>+</sup>的脑胶质瘤细胞比 CD133<sup>-</sup>的脑胶质瘤细胞能更容易地启动 DNA 修复,从而具有更高的放射耐受性,因此,CD133<sup>+</sup>的胶质瘤干细胞被认为是放射治疗后肿瘤复发的根源<sup>[14]</sup>。对 GSCs 进行 BNCT 首先需要足量的 $^{10}\text{B}$ 被 GSCs 吸收,初步结果显示胶质瘤干/祖细胞 SU2 能够吸收 BPA,虽然 24 h 细胞内 $^{10}\text{B}$ 的含量仅为分化的胶质瘤细胞 SHG-44 的 60%,但已达到 BNCT 杀伤细胞的要求,在足量的热中子照射下能够被杀伤<sup>[15]</sup>。BNCT 所产生的亚致死性损伤和潜在致死性损伤无法进行 DNA 修复;同时 $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ 反应所产生的 $\alpha$ 粒子同样可以杀伤静止期的细胞,因此 BNCT 有望成为杀伤 GSCs、治疗 GBM 防止肿瘤复发的技术,具体的治疗方案还有待于进一步研究。

## 5 结语

目前脑胶质母细胞瘤的治疗没有令人满意的方案,在所出现新方法和新技术中, BNCT 无论有效性还是安全性都已得到专家们的认可,中子源、治疗剂量、治疗计划、硼的吸收和检测在不断改进中。进一步发展和优化 BNCT 临床治疗技术, BNCT 可能成为未来治疗脑胶质母细胞瘤的最佳选择。

## 参考文献

- [1] Yamamoto T, Nakai K, Matsumura A. Boron neutron capture therapy for glioblastoma[J]. Cancer Lett, 2008, 262(2): 143 - 152.
- [2] Cumberlin RL. Clinical research in neutron capture therapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 54(4): 992 - 998.
- [3] Miyatake S, Kawabata S, Yokoyama K, et al. Survival benefit of Boron neutron capture therapy for recurrent malignant gliomas[J]. J Neurooncol, 2009, 91(2): 199 - 206.
- [4] Kageji T, Mizobuchi Y, Nagahiro S, et al. Clinical results of boron neutron capture therapy (BNCT) for glioblastoma[J]. Appl Radiat Isot, 2011, 69(12): 1823 - 1825.
- [5] Sköld K, Gorlia T, Pellettieri L, et al. Boron neutron capture therapy for newly diagnosed glioblastoma multiforme; an assessment of clinical potential[J]. Br J Radiol, 2010, 83(991): 596 - 603.

- [6] Yamamoto T, Matsumura A, Nakai K, et al. Current clinical results of the Tsukuba BNCT trial[J]. *Appl Radiat Isot*, 2004, 61(5):1089 – 1093.
- [7] Aiyama H, Nakai K, Yamamoto T, et al. A clinical trial protocol for second line treatment of malignant brain tumors with BNCT at University of Tsukuba[J]. *Appl Radiat Isot*, 2011, 69(12):1819 – 1822.
- [8] 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(11):3987 – 4002.
- [9] Crossley EL, Issa F, Scarf AM, et al. Synthesis and cellular uptake of boron – rich pyrazolopyrimidines: exploitation of the translocator protein for the efficient delivery of boron into human glioma cells[J]. *Chem Commun (Camb)*, 2011, 47(44):12179 – 12181.
- [10] Sumitani S, Oishi M, Yaguchi T, et al. Pharmacokinetics of core – polymerized, boron – conjugated micelles designed for boron neutron capture therapy for cancer[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(13):3568 – 3577.
- [11] Yang W, Barth RF, Wu G, et al. Convection enhanced delivery of boronated EGF as a molecular targeting agent for neutron capture therapy of brain tumors[J]. *J Neuro – oncology*, 2009, 95:362 – 365.
- [12] Yang W, Wu G, Barth RF, et al. Molecular targeting and treatment of composite EGFRvIII and EGFR – positive gliomas using boronated monoclonal antibodies [J]. *Clinical Cancer Res*, 2008, 14:883 – 891.
- [13] 杨伟廉, Barth RF, 霍天瑶, 等. 硼中子俘获疗法进展和展望[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2012, 21(1):76 – 79.
- [14] Bao S, Wu Q, Sathornsumtee S, et al. Stem cell – like glioma cells promote tumor angiogenesis through vascular endothelial growth factor[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(16):7843 – 7848.
- [15] Sun T, Zhou YX, Xie XS, et al. Selective uptake of boronophenylalanine in glioma stem/progenitor cells[J/OL]. *Applied Radiation and Isotopes* (DOI:10.1016/j.apradiso.2012.04.005).

## Boron neutron capture therapy for glioblastoma of prospects and confused

Zhou Youxin, Sun Ting, Yang Weilian, Du Ziwei

(Neurosurgery and Brain & Nerve Research Laboratory,

The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215006, China)

[ **Abstract** ] Boron neutron capture therapy (BNCT) is a selective radiotherapy of damage tumor cells, and  $\alpha$  particle produced by which is effective to prevent glioblastoma multiform recurrence. Clinical trails of BNCT were carried out in fifties to sixties of 20 century in developed countries, but it was limited because of the development of boron carrier and neutron source. This is a review of BNCT prospect on glioblastoma multiform.

[ **Key words** ] boron neutron capture therapy; glioblastoma multiform; glioma stem cells