

硼中子俘获治疗应用及展望

扈吉浪^{1,2}, 杨卫卫^{2*}

¹延安大学第一临床医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院肿瘤科, 陕西 延安

收稿日期: 2024年4月13日; 录用日期: 2024年5月7日; 发布日期: 2024年5月14日

摘要

癌症的发病率和死亡率一直保持在相对比较高的水平, 且有逐年上升的趋势, 而现在精准放疗的概念逐渐引进现代医疗, 所以一种新的癌症治疗方法——硼中子俘获疗法(boron neutron capture therapy, BNCT)值得进一步发展, 尽管在该方法的研究中存在诸多问题, 但BNCT的发展和临床应用前景十分广阔, 并且符合现代医疗的观点。本文章介绍了新技术BNCT的原理及其发展, 目前可用的硼递体的特点, 以及BNCT的临床应用。

关键词

硼中子俘获, 硼载体, 热中子

Boron Neutron Capture Therapy Application and Prospects

Jilang Hu^{1,2}, Weiwei Yang^{2*}

¹The First Clinical Medical College of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Oncology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Apr. 13th, 2024; accepted: May 7th, 2024; published: May 14th, 2024

Abstract

The incidence and mortality of cancer have been maintained at a relatively high level and have been increasing year by year, and now the concept of precision radiotherapy is gradually introduced into modern medicine, so a new cancer treatment method, boron neutron capture therapy (BNCT), is worthy of further development, although there are many problems in the research of this method,

*通讯作者。

文章引用: 扈吉浪, 杨卫卫. 硼中子俘获治疗应用及展望[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 695-701.

DOI: 10.12677/acm.2024.1451479

the development and clinical application of BNCT are very promising, and it is in line with the perspective of modern medicine. This article describes the principles and development of the new technology BNCT, the characteristics of currently available boron transmitters, and the clinical application of BNCT.

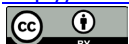
Keywords

Boron Neutron Capture, Boron Carrier, Thermal Neutron

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 历史背景

中子这一概念是在 1932 年由 James Chadwick 首次提出[1], 他在研究铍和硼被钚的 α 粒子轰击时发出的物质后提出这一概念。1936 年, Locher 在文章中提出中子治疗疾病这一概念[2] [3], 他基于硼在肿瘤中的浓度差和热中子照射的概念提出了 BNCT 原理。在治疗时, 我们发现肿瘤组织比正常组织接受更高的辐射剂量[3]。1951 年, 布鲁克海文石墨研究反应堆首次对恶性胶质瘤患者进行了 BNCT 临床试验[4]。此后, 人们尝试使用 BNCT 治疗其他癌症患者, 但出现了严重的不良反应, 主要包括放射导致的皮肤病、脑水肿、顽固性休克和脑坏死。同时热中子对深部肿瘤的穿透能力较差, 再加上第一代硼化合物在肿瘤中的非选择性积累, 这些实验都失败了, 由于这些原因, 所以美国宣布在 1961 年停止了 BNCT 的临床试验。

1968 年, Hatanaka 报道了在日本用硼正丁酸钠(BSH)作为硼递体进行 BNCT 临床试验的结果, 该实验方法是把 BSH 作为硼递体, 使用中子束直接瞄准颅内肿瘤床病灶, 本实验 5 年生存率为 58% [5], 这一结果爆出又重新引起了美国和欧洲对 BNCT 临床试验的新兴趣。1987 年, 日本的 Mishima 首次报道了将硼苯丙氨酸(BPA)作为硼化合物, 应用 BNCT 治疗恶性黑色素瘤[6]。

2. 物理原理

BNCT 是基于热中子和 ^{10}B 发生裂变反应产生 $^7\text{Li}+^4\text{He}$ [7]。 ^{10}B 原子捕获热中子并立即衰变产生 α 粒子(^4He)、反冲锂核(^7Li)和低线性能量转移(LET) γ 辐射。 ^{10}B 同位素原子吸收低能热中子($<0.5\text{ eV}$), 产生反应: $^{10}\text{B}+n\rightarrow^7\text{Li}+^4\text{He}$, 其中 α 粒子获得高 LET $\approx 150\text{ keV}/\mu\text{m}$, ^7Li 粒子 $\approx 175\text{ keV}/\mu\text{m}$ [8]。这些粒子的一个特点是, 它们在非常短的路径($<10\text{ }\mu\text{m}$)提供高能量, 这路径与一个细胞的直径相当。除此以外, BNCT 的有效性还取决于细胞内是否存在 ^{10}B 。因此, 只有含有 ^{10}B 的细胞才会被这些方法破坏, 此理论在理想状态下只杀伤肿瘤细胞, 避免了普通放疗导致的毒副作用而且还达到了根治肿瘤的目的。根据研究者的报道, BNCT (致死损伤)所需的最小 ^{10}B 浓度约为每个细胞 1×10^9 个 ^{10}B 原子或 $20\text{ }\mu\text{g/g}$ 组织[9], 为了在体外测量病灶中 ^{10}B 的浓度, 后续研究人员在硼递体中加入放射物质 ^{18}F 便于体外用仪器来检测硼递体的分布, 例如次级离子质谱仪(SIMS) [10], 从而保证 BNCT 的疗效; 硼化合物的给药方式通常采用静脉输注, 然后用热中子照射人体, 由于 ^{10}B 的递送剂对肿瘤细胞的浓度差异, 中子束选择性的破坏含 ^{10}B 的肿瘤细胞, 而周围的正常组织保持完整。BNCT 反应导致的 γ 辐射可以穿透组织, 构成总吸收剂量, 而准直器散射出的其余小质子束被认为是 BNCT 产生不良反应的重要原因[11] [12]。

3. 硼递体

经研究,对硼递体的要求如下:① 正常组织摄食量低;② 肿瘤组织摄食量高,肿瘤组织中 ^{10}B 浓度为 $20\text{ }\mu\text{g/g}$;③ 肿瘤-正常组织(T/N)和肿瘤-血(T/B) ^{10}B 浓度比不小于 3;④ 血液和正常组织中硼的清除速度快,全身毒性低;⑤ BNCT 期间肿瘤内硼浓度恒定[13]。根据硼递体的先后发展顺序,我们把硼递体大致分成 3 代[7]。

第一代硼递体为硼酸及其衍生物,主要为无机物,于 20 世纪 50 年代和 60 年代首次用于临床试验。这些基本化合物是没有选择性的,无法对肿瘤组织及正常组织进行区分,实验中都由于副作用太大从而放弃了该类别的研究。

第二代硼化合物包括在 20 世纪 60 年代使用的巯基十氢-近十二硼酸钠或硼正丁酸钠(BSH),以及含硼氨基酸(L)-4 二羟基-硼基苯丙氨酸或硼苯丙氨酸(BPA),这些化合物被目前许多研究和临床试验选择[14][15],同时在 BPA 中加入 ^{18}F ,就可以通过正电子发射断层扫描(PET)来确定 BPA-F 的摄取,从而确定 BNCT 治疗时机。L-[(18)F]BPA/PET 通过 T/N 或 T/B 比值评估肿瘤中 BPA 的积累,对选择合适的 BNCT 候选者至关重要。在 BNCT 之前,它已经在常规临床实践中使用。BPA 通过系统 L-氨基酸转运体(LAT1)介导的选择性摄取进入肿瘤细胞。LAT1 的表达在各种癌症中被高度上调,据推测它通过增加氨基酸供应来促进肿瘤生长。不同的转运体(ATB⁰⁺、LAT1 和 LAT2)在 BPA 摄取中的功能已被高效液相色谱法评估[16]。此外, ^{18}F -BPA 也是 LAT1 的底物,与 BPA 在肿瘤中的转运能力相当,利用 L- ^{18}F -BPA/PET 可以定量估计 BPA 的组织硼浓度[17][18][19][20]。另一种常用的硼递体为 BSH,BSH 的结构中含有 12 个硼原子,是一个阴离子多面体硼烷二十面体,目前认为 BSH 通过质膜被动扩散进入肿瘤细胞[21]。经研究证明,BSH 的 T/N 比高,但在肿瘤细胞中积累较弱;BPA 在肿瘤细胞中积累较好,但 T/N 比低[22][23]。通常来说,静脉给药 BPA 后 2 h,就可以观察到最大 T/N 硼浓度比[24]。在上述研究结果公布后,1994 年,BPA-果糖复合物就开始被用于治疗胶质母细胞瘤[25]。学者发现 BPA 和含硼的天然氨基酸 L-氨基-3-硼-环戊烷羧酸可以将大约 70%的游离或结合形式的硼输送到人胶质母细胞瘤细胞的细胞核和细胞质中[10]。细胞内和细胞外的硼浓度可以达到一定的平衡,而且在加入 BPA 的情况下,营养培养基中苯丙氨酸的存在可能会影响细胞内游离硼。研究者还发现在 BNCT 治疗前给予患者低苯丙氨酸饮食[10]可能会增强 BNCT 的疗效。BPA 及其代谢物的排泄途径主要还是主要从肾脏中通过尿液排出,肾脏功能受损者慎用[24][25][26]。

第三代硼化合物由于第一代和第二代化合物不能充分满足硼的输送要求,已经研究了上述化合物,包括硼烷或碳硼烷的一个或多个多面体阴离子的第三代试剂[27]。低分子量和高分子量的稳定硼递送剂通过水解稳定的连锁连接与肿瘤靶向成分或片段(硼载体)连接,更倾向于细胞本身正常结构[27]。这些第三代硼化合物包括硼化 DNA 插入物、硼化氨基酸、硼化脂肽、硼化肽、硼化叶酸受体、含硼表皮生长因子(EGF)或表皮生长因子受体(EGFR)单克隆抗体(mab)、含硼免疫脂质体和脂质体等。通常,这些化合物对肿瘤细胞、肿瘤细胞核和肿瘤细胞 DNA 表现出更大的特异性,因此可以降低有效 BNCT 所需的硼化合物浓度,减少代谢及硼浓度蓄积所带来的副作用,但只有 BPA 和 BSH 被用于临床。这就是为什么在寻找新的硼递体的同时,需要改进 BPA 和 BSH 的剂量和输送。

4. BNCT 的临床应用

BNCT 结合了化疗和传统放疗两种基本方法。虽然肿瘤细胞中硼递体的选择性浓度可以增强中子束辐射的效果[28],但由于硼递体的非特异性、硼递体在血液中浓度较高、辐射剂量不足等原因,BNCT 可能会失败[1]。截至目前,BNCT 临床应用的主要肿瘤有脑胶质瘤[29]、头颈癌[30]、多灶性肝细胞癌[31]、复发性肺癌[32]、鳞状细胞癌、涎腺癌、肉瘤、复发性恶性脑膜瘤[33]、乳腺外 Paget 病[34]。由于 BNCT 更常用于治疗胶质母细胞瘤、黑色素瘤、头颈癌和恶性间皮瘤,我们在下面重点讨论这些恶性肿瘤。

① 多形性胶质母细胞瘤(Glioblastoma multiforme, GBM)或 IV 级胶质瘤, 在全球范围内, GBM 发病率在北美、澳大利亚、北欧和西欧最高。美国胶质母细胞瘤的总患病率为每 10 万人口 9.23 例, 我国脑胶质瘤发病率为 7.00/10 万, 男性发病率略高于女性, 是成人中最常见的恶性脑癌。预后很差, 迫切需要改善患者分层和治疗。GBM 是神经上皮性肿瘤。它起源于中枢神经系统的神经胶质细胞。胶质细胞瘤的组织学类型有星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤、混合少突星形细胞瘤和混合胶质神经元瘤, 它们分别起源于星形细胞、少突胶质细胞、混合少突星形细胞和神经元-胶质细胞。根据组织病理学特征(细胞学异型、发育不全、有丝分裂活性、微血管增生和坏死), 根据世界卫生组织(WHO)的分类, 将胶质瘤分为 1 级、2 级称为低级别, 3 级、4 级称为最高级别, 级别越高预后越差[35]。但胶质母细胞瘤的治疗有几个困难, 其中包括血脑屏障的渗透性有限以及对常规治疗的耐药性和低 DNA 修复能力。遗憾的是, 不同组的临床结果均未充分显示 BNCT 作为胶质母细胞瘤治疗方式的有效性。

② 头颈部肿瘤头颈鳞状细胞癌(Head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC), 俗称头颈癌, 是一种常见的恶性肿瘤, 死亡率和发病率都很高。2020 年全世界范围内唇癌/口腔癌、喉癌、口咽癌和下咽癌的新发病例估计约 74 万例, 死亡病例约 36 万例。中国国家癌症中心 2022 年发布的数据显示, 中国唇癌/口腔癌、喉癌、口咽癌和下咽癌的新发病例和死亡病例数分别约为 7.8 万例和 4.0 万例, HNSCC 是由头颈部粘膜表面的鳞状细胞形成的(例如, 在口腔, 鼻子和喉咙内), 在极少数情况下也会由唾液腺形成, 在大多数情况下(75%), 这些癌症是由吸烟和饮酒引起的[36]。但 16 型人乳头瘤病毒和 EB 病毒感染也可被认为是某些类型头颈癌, 特别是口咽癌和鼻咽癌的危险因素。HNSCC 的常规治疗手段治疗包括手术、放疗和以铂类为基础的化疗。目前的靶向治疗 HNSCC 的药物是西妥昔单抗、尼妥珠单抗和帕尼单抗等, 但由于出现耐药性, 所以其疗效有限[37]。此外, HNSCC 通常具有放射耐受性和化学耐药性。通常来说, BNCT 可以解决这个问题。体外研究表明, BNCT 以 p53 依赖性和非依赖性的方式抑制口腔 SCC 细胞[38]。与 p53 野生型相比, p53 突变的口腔 SCC 细胞对 BNCT 的耐药性更强; 此外, 缺乏 G1 阻滞和随后的细胞凋亡可能有助于抵抗[39]。Aihara 等发现 BNCT 治疗 HNSCC 的疗效已在不同的临床试验中得到证实, 总有效率高达 90% [40] [41] [42]。尽管疗效得到极大提升, 但由于 BPA-F 在肿瘤中的分布不均匀, 治疗后仍观察到复发[41]。

③ 恶性黑色素瘤被认为是人类的一种侵袭性癌症, 几乎占有致死性皮肤肿瘤的 60%。黑色素瘤的发生是外源性和内源性危险因素相互作用的结果, 目前认为皮肤细胞未修复的 DNA 损伤导致突变是恶性黑色素瘤形成的主要机制。临床上把黑色素瘤分成以下几种类型: 结节性黑色素瘤、肢端黄斑性黑色素瘤、恶性黄斑性黑色素瘤和浅表性扩散黑色素瘤。结节性黑色素瘤从一开始就是侵入性的, 而其余三种类型的黑色素瘤从皮肤的顶层开始, 并可能成为侵入性的[43]。在过去的二十年中, 黑色素瘤的发病率在男性和女性中都有显著增加[44]。2020 年, 全球约共有 325,000 例新发黑色素瘤(17.4 万位男性, 15.1 万位女性)和 5.7 万例死亡(3.2 万位男性, 2.5 万位女性)。各国和世界各区域之间的发病率存在很大的地理差异, 澳大利亚/新西兰的男性和女性的发病率最高(42/10 万人·年和 31/10 万人·年), 其次是西欧(男性和女性均是 19/10 万人·年)、南美(18/10 万人·年和 14/10 万人·年)和南欧(17/10 万人·年和 18/10 万人·年)。在大多数非洲和亚洲国家, 黑色素瘤仍较为罕见, 发病率基本都低于 1/10 万人·年。黑色素瘤致死率的地理差异没有发病率那么大, 最高的是新西兰(5/10 万人·年)。在全球大部分地区, 黑色素瘤在男性中的发病率高于女性。如果以 2020 年的发病率和死亡率进行推算, 到 2040 年时, 全球约增加至 51 万例新发病例(约增加了 50%), 死亡病例增加至 9.6 万例(增加了 68%)。研究表明, 黑色素瘤具有高度的基因组不稳定性, 这是良性黑素细胞病变(包括斯皮兹痣)中罕见的特征。黑色素瘤的标准治疗方法是手术切除。然而, 当肿瘤处于转移的晚期时, 这些疗法的有效性很差。1987 年, 研究者将 BPA 用于 BNCT 治疗恶性黑色素

瘤[6]。这是 BNCT 首次应用于中枢神经系统以外。采用相同 BNCT 方案治疗的黑色素瘤患者, 尽管组织病理学诊断相同, 但其临床结果却不同[26]。由于黑色素瘤具有转移的能力, 免疫疗法和 BNCT 都可以推荐用于解剖区域治疗困难的黑色素瘤, 如外阴。

④ 恶性间皮瘤(Malignant mesothelioma, MM)是一种罕见的侵袭性肿瘤, 预后差。MM 的发病率和死亡率取决于过去接触石棉的水平, 全球恶性间皮瘤年发病人数从 1990 年的 21224 人增长至 2017 年的 34,615 人, 但年龄标化后的发病率基本持平。基于全球疾病负担 GBD2017 数据库, 我们发现: 第一、我国 2017 年间皮瘤新发病人数约 2900 例, 比 1990 年(约 1300)增加了一倍以上, 年龄标化后的发病率从 0.136/10 万人增长至 0.149/10 万人。第二、进一步的趋势分析显示, 我国间皮瘤新发病例在缓慢增长至 2005 年后出现了较快速的增长, 发病率也在 2005 年出现了较大幅度的增长, 但最近的 2012~2017 期间开始趋稳, 这可能与人们对间皮瘤的重视与早期诊断相关。诊断后的 MM 中位生存期短于 9~12 个月[45]。恶性细胞见于胸膜或腹膜, MM 也可在心脏或睾丸形成, 但罕见[46]。几种放射敏感组织的存在降低了常规放疗的有效性, 并对最大剂量施加了限制[47]。由于缺乏高度特异性的分子标记物, 没有有效的靶向治疗, 这也降低了 MM 早期诊断的可能性[48]。对于因年龄或其他疾病而无法手术的患者, BNCT 是一种很有前景的治疗方法[45]。

5. 结论

BNCT 目前短板主要是硼递体的选择性不强、中子射程较短以及中子来源困难等, 但目前仍有许多研究结果尚未公布, 如果能解决这些短板, BNCT 将成为除目前治疗肿瘤的方式, 主要包括手术、化疗、放疗、靶向治疗、免疫治疗, 效果最好、副反应最小的临床治疗手段。

参考文献

- [1] Chadwick, J. (1932) The Existence of a Neutron. *PRSL*.
- [2] Barth, R.F., Zhang, Z. and Liu, T. (2018) A Realistic Appraisal of Boron Neutron Capture Therapy as a Cancer Treatment Modality. *Cancer Communications*, **38**, 1-7. <https://doi.org/10.1186/s40880-018-0280-5>
- [3] Locher, G. (1936) Biological Effects and Therapeutic Possibilities of Neutrons. *The American Journal of Roentgenology Radium Therapy*, **36**, 1-13.
- [4] Farr, L.E., Sweet, W.H., Locksley, H.B. and Robertson, J.S. (1954) Neutron Capture Therapy of Gliomas Using Boron. *Transactions of the American Neurological Association*, **79**, 110-113.
- [5] Hatanaka, H. (1990) Clinical Results of Boron Neutron Capture Therapy. *Basic Life Sciences*, **54**, 15-21. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-5802-2_2
- [6] Mishima, Y., Ichihashi, M., Hatta, S., Honda, C., Yamamura, K., Nakagawa, T., *et al.* (1989) First Human Clinical Trial of Melanoma Neutron Capture. Diagnosis and Therapy. *Strahlentherapie und Onkologie*, **165**, 251-254.
- [7] Nedunchezian, K. (2016) Boron Neutron Capture Therapy—A Literature Review. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, **10**, ZE01-ZE04. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/19890.9024>
- [8] Suzuki, M. (2019) Boron Neutron Capture Therapy (BNCT): A Unique Role in Radiotherapy with a View to Entering the Acceleratorbased BNCT Era. *International Journal of Clinical Oncology*, **25**, 43-50. <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01480-4>
- [9] Kawabata, S., Miyatake, S.I., Nonoguchi, N., Hiramatsu, R., Iida, K., Miyata, S., *et al.* (2009) Survival Benefit from Boron Neutron Capturetherapy for the Newly Diagnosed Glioblastoma Patients. *Applied Radiation and Isotopes*, **67**, S15-S18. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2009.03.015>
- [10] Chandra, S., Ahmad, T., Barth, R.F. and Kabalka, G.W. (2014) Quantitative Evaluation of Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) Drugs for Boron Delivery and Retention at Subcellular-Scale Resolution in Human Glioblastoma Cells with Imaging Secondary Ion Mass Spectrometry (SIMS). *Journal of Microscopy*, **254**, 146-156. <https://doi.org/10.1111/jmi.12126>
- [11] Carlsson, J., Forssell-Aronsson, E., Glimelius, B. and Swedish Cancer Society Investigation Group (2002) Radiation Therapy through Activation of Stable Nuclides. *Acta Oncologica*, **41**, 629-634.

- <https://doi.org/10.1080/028418602321028238>
- [12] Taskaev, S.Y. (2012) VITA Means Life. Boron Neutron Capture Therapy of Cancer. *Science First Hand*, **32**, N2.
 - [13] Barth, R.F., Mi, P. and Yang, W. (2018) Boron Delivery Agents for Neutron Capture Therapy of Cancer. *Cancer Communications*, **38**, 1-15. <https://doi.org/10.1186/s40880-018-0299-7>
 - [14] Barth, R.F.H., Vicente, M.G., Harling, O.K., Kiger, W., Riley, K.J., Binns, P.J., *et al.* (2012) Current Status of Boron Neutron Capture Therapy of High Grade Gliomas and Recurrent Head and Neck Cancer. *Radiation Oncology*, **7**, Article No. 146. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-7-146>
 - [15] Kato, I., Fujita, Y., Maruhashi, A., Kumada, H., Ohmae, M., Kirihata, M., *et al.* (2009) Effectiveness of Boron Neutron Capture Therapy for Recurrent Head and Neck Malignancies. *Applied Radiation and Isotopes*, **67**, S37-S42. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2009.03.103>
 - [16] Wongthai, P., Hagiwara, K., Miyoshi, Y., Wiriyasermkul, P., Wei, L., Ohgaki, R., *et al.* (2015) Boronophenylalanine, a Boron Delivery Agent for Boron Neutron Capture Therapy, Is Transported by ATB⁰⁺, LAT1 and LAT2. *Cancer Science*, **106**, 279-286. <https://doi.org/10.1111/cas.12602>
 - [17] Hanaoka, K., Watabe, T., Naka, S., Kanai, Y., Ikeda, H., Horitsugi, G., *et al.* (2014) FBPA PET in Boron Neutron Capture Therapy for Cancer: Prediction of 10B Concentration in the Tumor and Normal Tissue in a Rat Xenograft Model. *EJNMMI Research*, **4**, Article No. 70. <https://doi.org/10.1186/s13550-014-0070-2>
 - [18] Watabe, T., Hanaoka, K., Naka, S., Kanai, Y., Ikeda, H., Aoki, M., *et al.* (2017) Practical Calculation Method to Estimate the Absolute Boron Concentration in Tissues Using 18F-FBPA PET. *Annals of Nuclear Medicine*, **31**, 481-485. <https://doi.org/10.1007/s12149-017-1172-5>
 - [19] Yoshimoto, M., Honda, N., Kurihara, H., Hiroi, K., Nakamura, S., Ito, M., *et al.* (2018) Non-Invasive Estimation of 10 B-4-Boron-L-Phenylalanine-Derived Boron Concentration in Tumors by PET Using 4-Boron-2-18 F-Fluoro-Phenylalanine. *Cancer Science*, **109**, 1617-1626. <https://doi.org/10.1111/cas.13553>
 - [20] Yoshimoto, M., Kurihara, H., Honda, N., Kawai, K., Ohe, K., Fujii, H., *et al.* (2013) Predominant Contribution of L-Type Amino Acid Transporter to 4-Boron-2-18F-Fluoro-Phenylalanine Uptake in Human Glioblastoma Cells. *Nuclear Medicine and Biology*, **40**, 625-629. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2013.02.010>
 - [21] Farhood, B., Samadian, H., Ghorbani, M., Zakariaee, S.S. and Knaup, C. (2018) Physical, Dosimetric and Clinical Aspects and Delivery Systems in Neutron Capture Therapy. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*, **23**, 462-473. <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2018.07.002>
 - [22] Goodman, J.H., Yang, W., Barth, R.F., Gao, Z., Boesel, C.P., Staubus, A.E., *et al.* (2000) Boron Neutron Capture Therapy of Brain Tumors: Biodistribution, Pharmacokinetics, and Radiation Dosimetry Sodium Borocaptate in Patients with Gliomas. *Neurosurgery*, **47**, 608-621. <https://doi.org/10.1227/00006123-200009000-00016>
 - [23] Koivunoro, H., Hippeläinen, E., Auterinen, I., Kankaanranta, L., Kulvik, M., Laakso, J., *et al.* (2015) Biokinetic Analysis of Tissue Boron(10B) Concentrations of Glioma Patients Treated with BNCT in Finland. *Applied Radiation and Isotopes*, **106**, 189-194. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2015.08.014>
 - [24] Ferrari, C., Zonta, C., Cansolino, L., Clerici, A.M., Gaspari, A., Altieri, S., *et al.* (2009) Selective Uptake of P-Boronophenylalanine by Osteosarcoma Cells for Boron Neutron Capture Therapy. *Applied Radiation and Isotopes*, **67**, S341-S344. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2009.03.059>
 - [25] Diaz, A.Z. (2003) Assessment of the Results from the Phase I/II Boron Neutron Capture Therapy Trials at the Brookhaven National Laboratory from a Clinician's Point of View. *Journal of Neuro-Oncology*, **62**, 101-109. <https://doi.org/10.1007/BF02699937>
 - [26] Carpano, M., Perona, M., Rodriguez, C., Nievas, S., Olivera, M., Santa Cruz, G.A., *et al.* (2015) Experimental Studies of Boronophenylalanine (¹⁰BPA) Biodistribution for the Individual Application of Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) for Malignant Melanoma Treatment. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **93**, 344-352. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.05.039>
 - [27] Fuentes, I., García-Mendiola, T., Sato, S., Pita, M., Nakamura, H., Lorenzo, E., *et al.* (2018) Metallacarboranes on the Road to Anticancer Therapies: Cellular Uptake, DNA Interaction, and Biological Evaluation of Cobaltabisdicarbollide [COSAN]. *Chemistry: A European Journal*, **24**, 17239-17254. <https://doi.org/10.1002/chem.201803178>
 - [28] Suzuki, M., Kato, I., Aihara, T., Hiratsuka, J., Yoshimura, K., Niimi, M., *et al.* (2014) Boron Neutron Capture Therapy Outcomes for Advanced or Recurrent Head and Neck Cancer. *Journal of Radiation Research*, **55**, 146-153. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrt098>
 - [29] Miyatake, S.I., Kawabata, S., Hiramatsu, R., Kuroiwa, T., Suzuki, M. and Ono, K. (2018) Boron Neutron Capture Therapy of Malignant Gliomas. In: *Progress in Neurological Surgery*, 48-56. <https://doi.org/10.1159/000469679>
 - [30] Wang, L.W., Liu, Y.W.H., Chou, F.I. AND Jiang, S.H. (2018) Clinical Trials for Treating Recurrent Head and Neck Cancer with Boron Neutron Capture Therapy Using the Tsing-Hua Open Pool Reactor. *Cancer Communications*, **38**,

- 1-7. <https://doi.org/10.1186/s40880-018-0295-y>
- [31] Yanagie, H., Higashi, S., Seguchi, K., Ikushima, I., Fujihara, M., Nonaka, Y., *et al.* (2014) Pilot Clinical Study of Boron Neutron Capture Therapy for Recurrent Hepatic Cancer Involving the Intra-Arterial Injection of a 10BSH-Containing WOW Emulsion. *Applied Radiation and Isotopes*, **88**, 32-37. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2014.01.014>
 - [32] Suzuki, M., Suzuki, O., Sakurai, Y., Tanaka, H., Kondo, N., Kinashi, Y., *et al.* (2012) Reirradiation for Locally Recurrent Lung Cancer in the Chest Wall with Boron Neutron Capture Therapy (BNCT). *International Cancer Conference Journal*, **1**, 235-238. <https://doi.org/10.1007/s13691-012-0048-8>
 - [33] Koivunoro, H., Kankaanranta, L., Seppälä, T., Haapaniemi, A., Mäkitie, A. AND Joensuu, H. (2019) Boron Neutron Capture Therapy for Locally Recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: An Analysis of Dose Response and Survival. *Radiotherapy & Oncology*, **137**, 153-158. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.04.033>
 - [34] Hiratsuka, J., Kamitani, N., Tanaka, R., Yoden, E., Tokiya, R., Suzuki, M., *et al.* (2018) Boron Neutron Capture Therapy for Vulvar Melanoma and Genital Extramammary Paget's Disease with Curative Responses. *Cancer Communications*, **38**, 1-10. <https://doi.org/10.1186/s40880-018-0297-9>
 - [35] Komori, T. (2017) The 2016 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System: The Major Points of Revision. *Neurologia Medico-Chirurgica*, **57**, 301-311. <https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2017-0010>
 - [36] Blot, W.J., McLaughlin, J.K., Winn, D.M., Austin, D.F., Greenberg, R.S., Preston-Martin, S., *et al.* (1988) Smoking and Drinking in Relation to Oral and Pharyngeal Cancer. *Cancer Research*, **48**, 3282-3287.
 - [37] Leonard, B., Brand, T.M., O'Keefe, R.A., Lee, E.D., Zeng, Y., Kemmer, J.D., *et al.* (2018) BET Inhibition Overcomes Receptor Tyrosine Kinase-Mediated Cetuximab Resistance in HNSCC. *Cancer Research*, **78**, 4331-4343. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-0459>
 - [38] Fujita, Y., Kato, I., Iwai, S., Ono, K., Suzuki, M., Sakurai, Y., *et al.* (2009) Role of P53 Mutation in the Effect of Boron Neutron Capture Therapy on Oral Squamous Cell Carcinoma. *Radiation Oncology*, **4**, Article No. 63. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-4-63>
 - [39] Zhou, G., Liu, Z. and Myers, J.N. (2016) TP53 Mutations in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma and Their Impact on Disease Progression and Treatment Response. *Journal of Cellular Biochemistry*, **117**, 2682-2692. <https://doi.org/10.1002/jcb.25592>
 - [40] Aihara, T., Morita, N., Kamitani, N., Ono, K., Hiratsuka, J. and Harada, T. (2014) BNCT for Advanced or Recurrent Head and Neck Cancer. *Applied Radiation and Isotopes*, **88**, 12-15. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2014.04.007>
 - [41] Haapaniemi, A., Kankaanranta, L., Saat, R., Koivunoro, H., Saarilahti, K., Mäkitie, A., *et al.* (2016) Boron Neutron Capture Therapy in the Treatment of Recurrent Laryngeal Cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **95**, 404-410. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.11.010>
 - [42] Kankaanranta, L., Seppälä, T., Koivunoro, H., Saarilahti, K., Atula, T., Collan, J., *et al.* (2012) Boron Neutron Capture Therapy in the Treatment of Locally Recurred Head-And-Neck Cancer: Final Analysis of a Phase I/II Trial. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **82**, E67-E75. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.09.057>
 - [43] Bobos, M. (2021) Histopathologic Classification and Prognostic Factors of Melanoma: A 2021 Update. *Italian Journal of Dermatology and Venereology*, **156**, 300-321. <https://doi.org/10.23736/S2784-8671.21.06958-3>
 - [44] Arnold, M., Singh, D., Laversanne, M., *et al.* (2022) Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040. *JAMA Dermatology*, **158**, 495-503. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2022.0160>
 - [45] Alberti, D., Deagostino, A., Toppino, A., Protti, N., Bortolussi, S., Altieri, S., *et al.* (2018) An Innovative Therapeutic Approach for Malignant Mesothelioma Treatment Based on the Use of Gd/Boron Multimodal Probes for MRI Guided BNCT. *Journal of Controlled Release*, **280**, 31-38. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.04.043>
 - [46] Van Meerbeeck, J.P., Scherpereel, A., Surmont, V.F. and Baas, P. (2011) Malignant Pleural Mesothelioma: The Standard of Care and Challenges for Future Management. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **78**, 92-111. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2010.04.004>
 - [47] Røe, O.D. and Stella, G.M. (2015) Malignant Pleural Mesothelioma: History, Controversy and Future of a Manmade Epidemic. *European Respiratory Review*, **24**, 115-131. <https://doi.org/10.1183/09059180.00007014>
 - [48] Lagniau, S., Lamote, K., Van Meerbeeck, J.P. and Vermaelen, K.Y. (2017) Biomarkers for Early Diagnosis of Malignant Mesothelioma: Do We Need another Moonshot? *Oncotarget*, **8**, 53751-53762. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17910>