



硼中子俘获治疗头颈部肿瘤临床试验进展

何静¹ 汤晓斌² 刘渊豪² 林小艺³ 孔祥泉³

¹南京中硼联康医疗科技有限公司生物医药部 211102; ²南京航空航天大学核科学与技术系 211106; ³福建医科大学附属厦门弘爱医院肿瘤放疗科 361006

通信作者: 孔祥泉, 邮箱: kongxiangquan@haxm.org

【摘要】 硼中子俘获治疗 (boron neutron capture therapy, BNCT) 是结合靶向治疗和重离子治疗的先进二元放疗技术。其原理是利用含有¹⁰B 同位素的硼药在肿瘤细胞中靶向聚集, 随后中子束流外部照射肿瘤部位, 发生¹⁰B (n, α)⁷Li 核反应, 释放出杀伤范围为一个细胞大小 (5~9 μm) 的高传能线密度 α 粒子和⁷Li 粒子杀死肿瘤细胞。BNCT 具有精准的肿瘤靶向性, 对正常组织损伤小, 分割次数 (1~3 次) 少于传统放疗 (30 次) 等优点。BNCT 使用的中子由反应堆或加速器产生, 临床使用的硼药包括 BPA 和 BSH 两种。本文介绍国内外开展的头颈部肿瘤 BNCT 临床试验及取得的重要进展。BNCT 对于头颈部肿瘤治疗具有良好疗效。随着加速器中子源的推广应用和新型硼药的研发, BNCT 将会在临床放射治疗领域发挥更大的作用。

【关键词】 硼中子俘获治疗; 头颈部肿瘤; 临床试验; 硼药

基金项目: 科技部国家重点研发计划数字诊疗装备研发 (2017FYC0107700); 科技部国际科技合作专项 (2016YFE0103600)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2020.08.000

Progress in clinical trials of boron neutron capture therapy of head and neck cancers

He Jing¹, Tang Xiaobin², Liu Yuanhao², Lin Xiaoyi³, Kong Xiangquan³

¹Department of Biology and Pharmacy, Nanjing Neutron Medtech Ltd, Nanjing 211102, China;

²Department of Nuclear Science and Technology, Nanjing University of Aeronautics & Astronautics, Nanjing 211106, China; ³Department of Radiation Oncology, Fujian Medical University Xiamen Humanity Hospital, Xiamen 361006, China

Corresponding author: Kong Xiangquan, Email: kongxiangquan@haxm.org

【Abstract】 Boron neutron capture therapy (BNCT) is an advanced radiotherapy combined with targeted therapy and heavy ion therapy. BNCT is based on the nuclear reaction ¹⁰B (n, α) ⁷Li that occurs when boron-10 isotopes is irradiated with neutrons of the appropriate energy to produce high-energy recoiling ⁷Li nuclei and α particles. The released high linear energy transfer (LET) particles have path lengths of approximately one cell diameter (5-9 μm) and deposit most of their energy within the boron-containing tumor cells. BNCT has the advantages of precise tumor targeting, less damage to normal tissue and fewer irradiation fractionations (1-3 fractionations) than conventional radiotherapy (30 fractionation). The neutrons used in BNCT are produced by reactors or accelerators. The boron drugs used in clinical trials include BPA and BSH. In this paper, we review the clinical trial status and the significant progress of BNCT for head and neck tumors. The clinical data have approved the effectiveness of BNCT in the treatment of head and neck cancer. With the technical improvement of accelerator neutron source and the development of new boron drugs, BNCT will play a more important role in the field of clinical radiotherapy in the future.

【Key words】 Boron neutron capture therapy; Head and neck cancer; Clinical trials; Boron drug

Fund programs: National Key Research and Development Program of the Ministry of Science and Technology, Research and Development of Digital Diagnosis and Treatment Equipment (2017FYC0107700); National International Science and Technology Cooperation Project of Ministry of Science and Technology (2016YFE0103600)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2020.08.000



头颈部肿瘤 (head and neck cancer, HNCs) 是指位于头颈部, 除了脑瘤以外的其他恶性肿瘤^[1]。全球每年新发头颈部肿瘤病例为 50 至 60 万例, 5 年总体存活率为 52%。手术治疗、放疗和化疗是治疗头颈部肿瘤的常规方法。但对于复发的无法手术的头颈部肿瘤, 可能会出现放疗或放化疗抗性, 很难再次进行放疗。硼中子俘获治疗 (boron neutron capture therapy, BNCT) 是一种先进的细胞水平的二元靶向放射治疗系统, 是结合药物靶向治疗和重离子治疗的先进放疗技术。BNCT 治疗时需要患者预先注射含非放射性¹⁰B 同位素的肿瘤靶向含硼药物, 硼药进入体内在癌细胞中特异性聚集, 患者接受来自反应堆或加速器的热中子束或超热中子束照射,¹⁰B 与中子发生¹⁰B (n, α)⁷Li 核反应, 释放出高传能线密度 (linear energy transfer, LET) 的 α 粒子 (≈ 150 keV/ μ m) 和⁷Li 粒子 (≈ 175 keV/ μ m), 从而可以达到杀死肿瘤细胞的目的^[2]。BNCT 技术具有精准肿瘤靶向性、生物自适形调强、对正常组织损伤小和治疗次数少等优点, 其对大范围弥散性恶性肿瘤的治疗, 如原发性脑肿瘤、复发性头颈部肿瘤等具有特殊治疗优势。

早在 1936 年 Locher^[3] 就提出了在癌症治疗中使用中子俘获反应的想法。1940 年 Kruger^[4] 首次报道了 BNCT 的体外肿瘤实验, 同年 Zahl 等^[5] 发表了 BNCT 的小鼠体内实验数据。1950 年开展了第 1 例 BNCT 临床实验^[6]。随后的 BNCT 临床应用可以划分为 4 个时期: 1951 至 1961 年间美国的早期临床应用, 1968 年至 20 世纪 80 年代末 Hatanaka^[7] 在日本的开拓性工作, 从 90 年代中期至今仍在进行的前瞻性早期临床试验以及从 2014 年开始使用基于加速器的超热中子源 BNCT。

目前, 俄罗斯^[8]、英国^[9]、日本^[10]、意大利^[11]、以色列^[12]、阿根廷^[13]、古巴^[14]、芬兰^[15]、韩国等多个国家和我国都在进行加速器 BNCT 的研究。日本率先于 2014 年开展了加速器 BNCT 的临床试验^[16], 2019 年已开始报导相关临床数据^[17]。芬兰基于加速器 BNCT 的临床试验也于 2018 年底开展进行。硼药的研发也进入一个快速发展时期, 除了¹⁰B-4-二羟基硼基-L-苯丙氨酸 (boronophenylalanine, BPA) 和巯基十二硼烷二钠盐 (sodium borocaptate, BSH) 这两种在临床实验中使用的硼药, 其他小分子、大分子、纳米颗粒、

脂质体、单抗等多种硼药已开展动物实验及细胞实验^[18]。各国已经开展的 BNCT 治疗头颈部肿瘤临床试验详细情况分述如下。

一、日本临床研究现状

日本于 2001 年开始开展 BNCT 治疗头颈部肿瘤相关研究, 入组患者患有无法手术、放化疗失败的复发的头颈部肿瘤^[19-20]。这些患者在接受 BNCT 前已无其他治疗选择。首例腮腺黏液表皮样癌患者接受 BNCT 后局部控制良好, 疾病无进展生存 72 个月, BNCT 后 7 年死于其他疾病。Kato 等^[21]报道 26 例头颈部肿瘤患者接受 BNCT 的平均生存期为 33.6 个月, 总存活率为 37%, 6 年存活率为 31.7%。

Suzuki 等^[22-23] 回顾性研究了从 2001 年到 2007 年治疗的 62 例头颈部肿瘤病患, 其中 49 例为复发肿瘤, 13 例为新诊断的不能手术治疗的肿瘤。患者接受单次 250 或 500 mg/kg 的 BPA 或 250 mg/kg BPA 与 5 g/body BSH 联用。BNCT 治疗后 6 个月的总反应率为 58%, 治疗后的中位生存期为 10.1 个月, 平均生存期为 18.7 个月 (0.7~40.8 个月)。1 年和 2 年的总存活率为 43.1% 和 24.2%。治疗导致的主要急性 3 级和 4 级不良反应为高淀粉酶血症 (38.6%)、疲劳 (6.5%)、黏膜炎/口腔炎 (9.7%) 和疼痛 (9.7%), 相关不良反应都在可控范围内。这些显著的治疗结果显示 BNCT 有高的反应率^[24]。接受 BNCT 治疗的大部分患者是局部复发的晚期患者, 1 d 治疗后高的肿瘤退缩率提示 BNCT 作为保守治疗是合宜的。

Aihara 等^[25] 报道了 2003 年 10 月—2007 年 9 月间对 20 例患者进行的 BNCT 临床试验结果。其中复发的 SCC 10 例、复发的非 SCC 7 例 (其中腺样囊性癌 2 例, 腺癌 1 例, 乳头状腺癌 2 例, 黏液表皮样癌 1 例, 未分化癌 1 例) 和新发 T₄ 晚期非 SCC 3 例 (包括腺样囊性癌 2 例和腺泡细胞癌 1 例)。这 20 例患者的中位随访期为 15.9 个月 (3~56 个月)。患者的局部反应如下: 11 例患者完全缓解 (complete response, CR), 7 例患者部分缓解 (partial response, PR), 2 例无变化。总缓解率 [(CR+PR)/总例数] 为 90%。1 年和 2 年的总生存率 (overall survival, OS) 分别为 53.8 和 32.3%, 1 年和 2 年无病生存率分别为 34.2% 和 0。然而, 1 年和 2 年局部无进展生存率分别为 58.8% 和 47.7%。3 例新诊断 T₄ 晚期非 SCC 患者经



BNCT 后 3 个月肿瘤原发部位均为完全缓解, 1 年局部无进展生存率为 100%, 18 个月的总生存率为 100%。这些数据表明 BNCT 治疗复发头颈部肿瘤的效果显著。

2019 年 6 月日本南东北 BNCT 研究中心 (Southern Tohoku BNCT Research Center) 报道了基于加速器提供中子的加速器-BNCT (accelerator based-BNCT, AB-BNCT) 的 II 期临床试验结果^[17]。该研究是多中心、开放性的 II 期临床试验, 包括了不能手术、对铂类化疗有耐药性的复发性头颈部鳞状细胞癌 (HNSCC) 患者 8 例和不能手术的复发性/局部晚期非鳞状细胞癌 (R/LA-HNSCC) 患者 13 例。入组的患者接受了应用¹⁰B-BPA 药物的加速器-BNCT 治疗。在前 3 个月内每 30 天评估一次抗肿瘤活性和安全性, 此后每 90 天评估一次。对于主要疗效终点, 头颈部鳞状细胞癌和头颈部非鳞状细胞癌患者的客观缓解率 (objective response rate, ORR) 分别为 75.0% 和 69.2%, 优于外部对照中铂药/⁵FU 组显示的最佳 ORR 值 20%; 疾病稳定 (stable disease, SD) 率分别为 12.5% 和 30.8%, 疾病进展 (progressive disease, PD) 率皆为 0。对于次要疗效终点, 尽管总生存期尚未达到, 但无进展生存期, 特别是对 SCC 患者而言, 比历史对照显示出相当或更好的结果, 而且次要安全性终点毒性指标低得多。该研究认为, 应用¹⁰B-BPA 作为硼药的 AB-BNCT 是一个安全的挽救性治疗方法。

二、芬兰临床研究现状

芬兰的 BNCT 临床试验是在 FiR1 反应堆开展, 从 1999 年到 2012 年有 140 例头颈部肿瘤患者接受了 BNCT 治疗^[26-27]。Haapaniemi 等^[28]报道了 BNCT 对 9 例复发的喉癌患者的疗效。结果 1 例患者早期死亡, 6 例有缓解, 其中 2 例完全缓解, 4 例部分缓解。1 例患者无复发保留咽喉生存 60 个月。Kankaanranta 等^[29]报道了 BNCT 的 I 期临床试验结果, 12 例复发的无法手术的头颈部癌患者经 BNCT 治疗后, 10 人 (83%) 有缓解。Kankaanranta 等^[27]报道了 30 例复发的、无法手术的头颈部癌患者接受了 BNCT 治疗的 I / II 期临床试验结果。这些患者之前都接受过手术治疗和光子放射治疗, 其中部分患者伴有化疗史。对治疗后的 29 例患者进行的评估表明, 22 例 (76%) 有缓解, 其中 6 例 (21%) 肿瘤停留在稳定期的平均时间为 8.5 个

月 (5.1~20.3 个月), 只有 1 例患者肿瘤出现进展。中位无进展生存期是 7.5 个月 (95% CI 5.4~9.6 个月), 2 年无进展存活率和总存活率分别为 20% 和 30%, 其中 27% 的患者 2 年内无复发。最常见的治疗后急性 3 级不良反应是黏膜炎 (54%)、口腔疼 (54%) 和疲劳 (32%)。基于以上数据, 可以认为 BNCT 是治疗复发的、无法手术的头颈部癌的有效手段。

Koivunoro 等^[30]进一步回顾性分析了芬兰在 2003 年 2 月至 2012 年 1 月间接受 BNCT 治疗的 79 例无法手术的局部复发的头颈部肿瘤患者数据。其中 40 例只接受了一次 BNCT 治疗, 39 例接受了两次 BNCT 治疗。两次治疗的间隔期平均为 6 周。评估的 69 例患者中有 47 例有总缓解 (ORR 68%; 95% CI 57%~79%), 其中 25 例 (36%) 有完全缓解, 22 例 (32%) 有部分缓解, 17 例 (25%) 有平均为 4.2 个月的疾病稳定期, 5 例 (7%) 有疾病进展。接受 BNCT 两次治疗的患者比接受 BNCT 一次治疗的患者有更高的缓解率。BNCT 后中位随访时间为 7.8 年。2 年局部无进展生存期为 38%, 总生存期率为 21%。多变量分析表明高的肿瘤接受剂量和肿瘤体积大小与长的生存期无关。这些数据再次表明 BNCT 是治疗复发的、无法手术的头颈部癌的有效手段。

2012 年芬兰 FiR1 反应堆因财务问题被关闭, BNCT 临床试验也随之终止。2018 年, 由中子治疗公司 (Neutron Therapeutics Inc) 制造的静电加速中子源被安装在赫尔辛基大学中心医院, 在芬兰卫生当局批准后将启动涉及复发性头颈部肿瘤患者的临床试验。

三、台湾临床研究现状

我国台湾的清华大学自 2010 年开展 BNCT 临床研究, 至 2013 年已治疗 17 例复发的头颈部肿瘤患者^[31-32]。患者在接受 BNCT 之前有受到 63~136.4 Gy 的常规放射剂量的放疗史。在第一次 BNCT 之前和之后接受了¹⁸F-BPA-PET 影像学检查, 所测得的肿瘤/非肿瘤组织比 (T/N 比) 分别为 3.7 和 2.5。平均随访时间为 12.2 个月 (1.8~22.9 个月)。几乎所有患者都感受到症状有不同程度缓解, BNCT 治疗后生活质量提高。4 例患者对治疗有完全缓解, 3 例有部分缓解, 2 例疾病稳定, 3 例疾病进展。总缓解率为 58%, 1 年存活率为 50%。



Wang 等^[33]报道了自 2014 年开展的基于 IG-IMRT 图像引导的 BNCT 头颈部临床治疗试验, 至 2017 年 5 月已治疗患者 7 例, 治疗相关的不良反应与之前的两次治疗相似。3 例患者有完全缓解, 但局部复发仍是治疗失败的主要原因。这也提示 BNCT 与其他局部或全身治疗方法的联合使用是 BNCT 临床试验的研究方向。

四、临床试验数据综合分析

Lim 等^[34]回顾性研究了 BNCT 对于局部复发的无法手术且有过放射治疗史的头颈部肿瘤患者的安全性和有效性, 并与顺铂治疗的化疗患者比较。研究者选择了 7 个针对局部复发且无法手术切除的头颈部肿瘤患者的 BNCT 临床 I/II 期试验^[21,23,27,32,35-37] (日本 5 个, 芬兰 1 个和中国台湾 1 个), 并与西妥昔单抗, 5-FU 和顺铂 3 药联合标准化疗方案 (EXTREME) III 期随机对照、系统治疗临床试验^[38]进行对比。5 个 BNCT 临床试验加权后的总缓解率为 72.1% (95% CI 62.5% ~ 78.8%)。该研究还评估了 7 个 BNCT 临床试验中的严重不良反应。Kankaanranta 等^[27]报道的临床试验中 3 级不良反应发生率最高, 达到 53%, 而 3 个报道的临床试验中^[21,23,27]4 级不良反应发生率都低于 10%。最常出现的不良反应是黏膜炎。比较 Kankaanranta 等^[27]报道的 BNCT 临床试验与 EXTREME^[38]标准化疗临床试验, 接受 BNCT 治疗的患者比接受单独化疗或化疗联合西妥昔单抗治疗的患者显示出更好的疗效。Kankaanranta 等^[27]的 BNCT 临床试验有 30 例患者, 而 EXTREME^[38]标准化疗临床试验参与病人数为 442 人, 包括化疗 (chemotherapy, CTX) 组 (220 人) 和化疗加西妥昔单抗治疗 (CTX/C225) 组 (222 人) 两组。BNCT, CTX/C225 和 CTX 组的中位生存期分别为 13.1、10.1 和 7.4 个月, BNCT 较常规放疗显示出的存活优势有统计学意义 ($P < 0.001$)。BNCT, CTX/C225 和 CTX 组的中位无进展生存期分别为 7.5、5.6 和 3.3 个月, 而缓解率分别为 76%、36%和 20%。BNCT 组长期存活时间 (≥ 2 年) 也明显提高 (BNCT 组为 30%, EXTREME 组 $< 1\%$), 且有 18% 的患者在 BNCT 后 4 年仍存活。与 CTX/C225 和 CTX 组相比, BNCT 组疾病无进展存活期也大大增加 ($P < 0.001$)。BNCT, CTX/C225 和 CTX 组的 3 级不良反应事件分别为 53%、51%和 45%, 而 4 级不良反应事件分别为 3%、31%和

31%, BNCT 组无 5 级不良反应事件, 而 CTX/C225 组和 CTX 组分别为 1%和 3%。因此 BNCT 治疗复发头颈部肿瘤显示出好的疗效及轻度的副作用。

五、前景展望

综上所述, BNCT 已经成为一种有前景的治疗头颈部肿瘤的有效手段。日本、芬兰和我国台湾地区的临床试验结果表明, BNCT 治疗原发和复发的头颈部肿瘤都有不亚于常规放疗的疗效。

既往 BNCT 的生物医学研究基本是基于反应堆中子源开展的, 成本昂贵, 临床试验主要由研究者发起, 病例仍然偏少, 设计上也存在缺少双盲试验等问题。基于加速器中子束流的 AB-BNCT 技术在近年来取得了长足的进展。AB-BNCT 具有建造维护费用较低、运行方式便捷、核安全水平高等优势, 可以实现在医院进行 BNCT 临床治疗, 使 BNCT 有可能进行普及推广, 迅速成为了发展趋势和研究热点。在 2018 年台湾举办的第 18 届中子俘获治疗国际会议 (ICNCT) 中, 报道了全世界已经建成和在建及规划中的用于 BNCT 的加速器达到了 20 台, 日本也完成了加速器 BNCT 的 II 期临床试验, 对于主要疗效终点, SCC-HN 和 nSCC-HN 患者的 ORR 分别为 75%及 69.2%^[17]。这些结果远远优于该研究建立的外部对照“极限研究”中铂/³FU 组显示的最佳 ORR 20%。2020 年 3 月日本首台专用于 BNCT 的加速器设备和硼药 BPA (商品名 steboronine) 批准上市, 宣告 BNCT 进入了一个新的发展阶段。随着 AB-BNCT 商业化步伐的加快, 扩大 BNCT 临床研究范围和规模已成为可能。

¹⁸F-2-氟-4-二羟基硼基苯丙氨酸 (¹⁸F-BPA) 是为 BNCT 开发的正电子放射断层扫描成像 (PET) 诊断药物。对患者进行 BNCT 治疗前进行¹⁸F-BPA PET 显像就可以预先评估 BPA 药物的肿瘤靶向性, 以及测算 BPA 在肿瘤患者体内的肿瘤/正常组织比。这样不仅能筛选出适合 BNCT 治疗的肿瘤患者, 找到更能从 BNCT 中获益的群体, 也有利于进行准确的放射性剂量学设计, 有助于提高 BNCT 治疗效果。传统的¹⁸F-BPA 显像剂是利用医用回旋加速器气体靶生产的¹⁸F-氟气和亲电反应制备的, 生产效率低, 并且配备有氟气靶的医用回旋加速器并不普及。近年来日本和我国分别在开发利用医用回旋加速器常规生产的¹⁸F-离子进行亲核反应制备¹⁸F-BPA 的新方法, 这将有助于推动 BNCT 在



包括头颈部肿瘤在内的恶性肿瘤治疗中的应用。

BNCT 治疗头颈部肿瘤也存在一些亟待解决的问题, 台湾、日本和芬兰的临床医生治疗复发性头颈部肿瘤患者均存在治疗后复发的的问题。这可能是由于 BPA 在肿瘤某些区域非均匀性的摄取及微分布引起的。目前除 BPA 和 BSH 之外还没有新的硼药进入临床试验, 可以进一步采用优化 BPA 的给药剂量和给药方式来提高疗效和治愈率。台湾学者也提出设想通过用光子照射复发性肿瘤靶区 (GTV) 周围更大的区域, 可以获得更好的局部控制^[39]。影像介导的调强放射治疗 (IG-IMRT) 作为挽救性治疗复发性头颈部肿瘤, 具有可接受的不良反应。因此, 他们联合 IG-IMRT 与 BNCT 联合治疗 7 例患者, 期望能够不显著增加治疗不良反应而获得更低的复发率^[33], 目前对该 II 期临床试验作出任何结论还为时过早。我们需要清楚认识到, 即使应用 BNCT 这样的靶向放射治疗, 治疗复发性头颈部肿瘤仍然是一大难题。随着分子靶向治疗和免疫治疗在头颈部肿瘤治疗领域不断出现突破, 联合治疗模式的多种可能性越来越受到关注。这也提示, 今后可以不断探索 BNCT 的多模式治疗方式, 如将 BNCT 与脉冲超声联合, 与免疫治疗联合, 与传统放疗联合, 与图像引导的手术治疗联合等多种新的治疗方法, 有可能避免过度的正常组织损伤, 获得更持久的肿瘤反应, 提高治疗效果, 为肿瘤患者增加了治疗希望。

利益冲突 无

作者贡献声明 何静负责数据收集, 统计分析及论文撰写; 孔祥泉、林小艺负责论文数据收集及撰写指导; 汤晓斌、刘渊豪负责整体论文指导, 论文撰写及修改

参 考 文 献

[1] Chow L. Head and neck cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (1): 60-72. DOI: 10.1056/NEJMra1715715.

[2] Hopewell JW, Morris GM, Schwint A, et al. The radiobiological principles of boron neutron capture therapy: a critical review [J]. *Appl Radiat Isot*, 2011, 69 (12): 1756-1759. DOI: 10.1016/j.apradiso.2011.04.019.

[3] Locher GL. Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons [J]. *Am J Roentgenol Radium Ther*, 1936, 36 (1): 1-13.

[4] Kruger PG. Some biological effects of nuclear disintegration products on neoplastic tissue [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1940, 26 (3): 181-192. DOI: 10.1073/pnas.26.3.181.

[5] Zahl PA, Cooper FS, Dunning JR. Some *in vivo* effects of

localized nuclear disintegration products on a transplantable mouse sarcoma [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1940, 26 (10): 589-598. DOI: 10.1073/pnas.26.10.589.

[6] Sweet WH. The uses of nuclear disintegration in the diagnosis and treatment of brain tumor [J]. *N Engl J Med*, 1951, 245 (23): 875-878. DOI: 10.1056/NEJM195112062452301.

[7] Hatanaka H. Clinical results of boron neutron capture therapy [J]. *Basic Life Sci*, 1990, 54: 15-21. DOI: 10.1007/978-1-4684-5802-2_2.

[8] Aleynik V, Burdakov A, Davydenko V, et al. BINP accelerator based epithermal neutron source [J]. *Appl Radiat Isot*, 2011, 69 (12): 1635-1638. DOI: 10.1016/j.apradiso.2011.03.010.

[9] Culbertson CN, Green S, Mason AJ, et al. In-phantom characterisation studies at the Birmingham accelerator-generated epithermal neutron source (BAGINS) BNCT facility [J]. *Appl Radiat Isot*, 2004, 61 (5): 733-738. DOI: 10.1016/j.apradiso.2004.05.057.

[10] Tsukamoto T, Tanaka H, Yoshinaga H, et al. A phantom experiment for the evaluation of whole body exposure during BNCT using cyclotron-based epithermal neutron source (C-BENS) [J]. *Appl Radiat Isot*, 2011, 69 (12): 1830-1833. DOI: 10.1016/j.apradiso.2011.03.013.

[11] Ceballos C, Esposito J, Agosteo S, et al. Towards the final BSA modeling for the accelerator-driven BNCT facility at INFN LNL [J]. *Appl Radiat Isot*, 2011, 69 (12): 1660-1663. DOI: 10.1016/j.apradiso.2011.01.032.

[12] Halfon S, Paul M, Arenshtam A, et al. High-power liquid-lithium target prototype for accelerator-based boron neutron capture therapy [J]. *Appl Radiat Isot*, 2011, 69 (12): 1654-1656. DOI: 10.1016/j.apradiso.2011.03.016.

[13] Kreiner AJ, Baldo M, Bergueiro JR, et al. Accelerator-based BNCT [J]. *Appl Radiat Isot*, 2014, 88: 185-189. DOI: 10.1016/j.apradiso.2013.11.064.

[14] Musacchio Gonzalez E, Martin Hernandez G. An accelerator-based boron neutron capture therapy (BNCT) facility based on the ${}^7\text{Li} (p, n){}^7\text{Be}$ [J]. *Nucl Instrum Methods Phys Res B*, 2017, 865: 148-151. DOI: 10.1016/j.nima.2016.11.059.

[15] Barth RF, Zhang Z, Liu T. A realistic appraisal of boron neutron capture therapy as a cancer treatment modality [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2018, 38 (1): 36. DOI: 10.1186/s40880-018-0280-5.

[16] Yoshioka M. Review of accelerator-based boron neutron capture therapy machines [C]. *Proc 7th Int Particle Accelerator Conf (IPAC '16)*, Busan, Korea. 2016, 3171-3175. DOI: 10.18429/JACoW-IPAC2016-THXB01.

[17] Hirose K, Konno A, Yoshimoto S, et al. Updated results of a phase II study evaluating accelerator-based boron neutron capture therapy (AB-BNCT) with borofalan (10B) (SPM-011) in recurrent squamous cell carcinoma (R-SCC-HN) and recurrent and locally advanced non-SCC (R/LA-nSCC-HN) of the head and neck [J]. *Annals Oncol*, 2019, 30 (Suppl 5): 460.



- DOI: 10.1093/annonc/mdz252.027.
- [18] Luderer MJ, de la Puente P, Azab AK. Advancements in tumor targeting strategies for boron neutron capture therapy [J]. *Pharm Res*, 2015, 32 (9): 2824-2836. DOI: 10.1007/s11095-015-1718-y.
- [19] Kato I, Ono K, Sakurai Y, et al. Effectiveness of BNCT for recurrent head and neck malignancies [J]. *Appl Radiat Isot*, 2004, 61 (5): 1069-1073. DOI: 10.1016/j.apradiso.2004.05.059.
- [20] Barth RF, Vicente MG, Harling OK, et al. Current status of boron neutron capture therapy of high grade gliomas and recurrent head and neck cancer [J]. *Radiat Oncol*, 2012, 7: 146-186. DOI: 10.1186/1748-717x-7-146.
- [21] Kato I, Fujita Y, Maruhashi A, et al. Effectiveness of boron neutron capture therapy for recurrent head and neck malignancies [J]. *Appl Radiat Isot*, 2009, 67 (7-8 Suppl): S37-S42. DOI: 10.1016/j.apradiso.2009.03.103.
- [22] Suzuki M, Sakurai Y, Nagata K, et al. Impact of intra-arterial administration of boron compounds on dose-volume histograms in boron neutron capture therapy for recurrent head-and-neck tumors [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66 (5): 1523-1527. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.07.1373.
- [23] Suzuki M, Kato I, Aihara T, et al. Boron neutron capture therapy outcomes for advanced or recurrent head and neck cancer [J]. *J Radiat Res*, 2014, 55 (1): 146-153. DOI: 10.1093/jrr/rt098.
- [24] 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 (1): 43-50. DOI: 10.1007/s10147-019-01480-4.
- [25] Aihara T, Morita N, Kamitani N, et al. BNCT for advanced or recurrent head and neck cancer [J]. *Appl Radiat Isot*, 2014, 88: 12-15. DOI: 10.1016/j.apradiso.2014.04.007.
- [26] Kankaanranta L, Saari-Lahti K, Mäkitie A, et al. Boron neutron capture therapy (BNCT) followed by intensity modulated chemoradiotherapy as primary treatment of large head and neck cancer with intracranial involvement [J]. *Radiother Oncol*, 2011, 99 (1): 98-99. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.02.008.
- [27] Kankaanranta L, Seppälä T, Koivunoro H, et al. Boron neutron capture therapy in the treatment of locally recurrent head-and-neck cancer: final analysis of a phase I/II trial [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82 (1): e67-e75. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.09.057.
- [28] Haapaniemi A, Kankaanranta L, Saat R, et al. Boron neutron capture therapy in the treatment of recurrent laryngeal cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 95 (1): 404-410. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.11.010.
- [29] Kankaanranta L, Seppälä T, Koivunoro H, et al. Boron neutron capture therapy in the treatment of locally recurrent head and neck cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 69 (2): 475-482. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.03.039.
- [30] 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 [J]. *Radiother Oncol*, 2019, 137: 153-158. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.04.033.
- [31] Wang LW, Wang SJ, Chu PY, et al. BNCT for locally recurrent head and neck cancer: preliminary clinical experience from a phase I/II trial at Tsing Hua Open-Pool Reactor [J]. *Appl Radiat Isot*, 2011, 69 (12): 1803-1806. DOI: 10.1016/j.apradiso.2011.03.008.
- [32] Wang LW, Chen YW, Ho CY, et al. Fractionated BNCT for locally recurrent head and neck cancer: experience from a phase I/II clinical trial at Tsing Hua Open-Pool Reactor [J]. *Appl Radiat Isot*, 2014, 88: 23-27. DOI: 10.1016/j.apradiso.2013.11.134.
- [33] Wang LW, Liu YH, Chou FI, et al. Clinical trials for treating recurrent head and neck cancer with boron neutron capture therapy using the Tsing-Hua Open Pool Reactor [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2018, 38 (1): 37. DOI: 10.1186/s40880-018-0295-y.
- [34] Lim D, Quah DS, Leech M, et al. Clinical potential of boron neutron capture therapy for locally recurrent inoperable previously irradiated head and neck cancer [J]. *Appl Radiat Isot*, 2015, 106: 237-241. DOI: 10.1016/j.apradiso.2015.07.044.
- [35] Ariyoshi Y, Miyatake S, Kimura Y, et al. Boron neutron capture therapy using epithermal neutrons for recurrent cancer in the oral cavity and cervical lymph node metastasis [J]. *Oncol Rep*, 2007, 18 (4): 861-866. DOI: 10.3892/or.18.4.861.
- [36] Kimura Y, Ariyoshi Y, Shimahara M, et al. Boron neutron capture therapy for recurrent oral cancer and metastasis of cervical lymph node [J]. *Appl Radiat Isot*, 2009, 67 (7-8 Suppl): S47-S49. DOI: 10.1016/j.apradiso.2009.03.019.
- [37] Aihara T, Morita N, Kamitani N, et al. Boron neutron capture therapy for advanced salivary gland carcinoma in head and neck [J]. *Int J Clin Oncol*, 2014, 19 (3): 437-444. DOI: 10.1007/s10147-013-0580-3.
- [38] Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359 (11): 1116-1127. DOI: 10.1056/NEJMoa0802656.
- [39] Chen AM, Farwell DG, Luu Q, et al. Prospective trial of high-dose reirradiation using daily image guidance with intensity-modulated radiotherapy for recurrent and second primary head-and-neck cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 80 (3): 669-676. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.02.023.