

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ГЛИАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА. СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Иванов В.А.✉, Черных М.В., Геворкян Т.Г.

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

✉ Валерий Анатольевич Иванов, dr.valeryivanov@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: Бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) — многообещающий и перспективный метод лечения пациентов, в том числе больных глиальными опухолями головного мозга высокой степени злокачественности. С учётом планируемого введения в эксплуатацию ускорительного источника нейтронов в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России целью обзора являлась актуализация результатов эффективности перспективного метода лечения.

Материал и методы: Проведён поиск литературы с целью выявления результатов ретроспективных (с числом анализированных пациентов не менее 30) и исследований I и II фаз в базе данных Pubmed.

Результаты: Из найденных 58 публикаций критериям поиска соответствовали 8 работ: ретроспективное исследование, 5 публикаций данных I фаз исследований и 2 статьи с результатами II фаз исследований. Анализ указанных работ указывает на низкий уровень методологии проведения клинических исследований эффективности БНЗТ и невозможность рекомендовать метод для рутинной практики.

Выводы: Для использования БНЗТ в качестве стандартного метода лечения пациентов с глиальными опухолями головного мозга высокой степени злокачественности требуется проведение клинических исследований с соответствующим высоким уровнем методологии.

Ключевые слова: БНЗТ, БФА, глиобластома, астроцитомы

Для цитирования: Иванов В.А., Черных М.В., Геворкян Т.Г. Эффективность бор-нейтронозахватной терапии в лечении больных глиальными опухолями головного мозга. Систематический обзор литературы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024;7(4):13-18. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-4-13-18>

Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy

ISSN: 2587-7593 (Print) ISSN: 2713-167X (Online)

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ | RADIOTHERAPY

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-4-13-18>

GLIAL BRAIN TUMORS BNCT TREATMENT EFFICACY. A SYSTEMATIC REVIEW

Valerii A. Ivanov✉, Marina V. Chernykh, Tigran G. Gevorkyan

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, Russia 115478

✉ Valerii A. Ivanov, dr.valeryivanov@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: Boron neutron capture therapy is a promising and prospective treatment method, including patients with high-grade glial brain tumors. Taking into account the planned bringing into service of a neutron source accelerator at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, the objective of the review was to update the current status of the effectiveness of a prospective treatment method.

Material and methods: A literature search was conducted to identify results of retrospective (with at least 30 patients analyzed) and phase I and II studies in the Pubmed database.

Results: Of the 58 publications found, 8 papers met the search criteria: a retrospective study, 5 phase I studies, and 2 articles with the results of phase II studies. An analysis of these works indicates a low level of methodology for conducting clinical studies of the BNCT effectiveness thus impossibility to recommend the method for routine practice.

Conclusion: Clinical trials with an appropriate level of methodology are required to recommend BNCT for patients with high-grade glial brain tumors as a standard treatment.

Key words: BNCT, BPA, glioblastoma, astrocytoma

For citation: Ivanov V.A., Chernykh M.V., Gevorkyan T.G. Glial Brain Tumors BNCT Treatment Efficacy. A Systematic Review. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2024;7(4):13-18. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-4-13-18>

Введение

Бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) — это метод лечения больных злокачественными опухолями методом облучения тканей с предварительным внутриклеточным обогащением бором с использованием переносчика бора с целью достижения высокого коэффициента накопления в опухоли по отношению к здоровым тканям.

Суть происходящего заключается в распаде ядра бора на ядро лития-7 и ядро гелия-4 с выделением гамма-излучения, что было установлено ещё в 1935 г. [1], а уже в 1936 г. было предложено потенциальное использование в сфере медицины [2]. Необходимо отметить, что вышеописанная реакция сопровождается выделением энергии на очень короткое расстояние (менее 10 нанометров),

что сопоставимо с диаметром клетки — именно этим и должен достигаться необходимый уровень безопасности лечения при достижении необходимой разности накопления бора между здоровой и опухолевой тканью [3]. На сегодняшний день в клинической практике переносчиками бора в ткани являются два соединения: боркапнат натрия и борфенилаланин (БФА).

Наиболее часто упоминаемые группы нозологий, для которых применяется данный метод — злокачественные новообразования центральной нервной системы, более точно — головного мозга. Именно с попытки лечения данной группы ЗНО и была начата история метода ещё в 1950-х гг. [4]. Это явилось одной из причин заинтересованности коллектива авторов в аспектах бор-нейтронозахватной терапии пациентов с злокачественными опухолями ЦНС с учётом того, что клинические исследования, посвящённые указанной тематике, не прекратились и продолжают, а метод до сих пор не является рекомендованным для рутинного применения.

Вторая причина заключается в планируемом запуске ускорительного источника нейтронов для проведения бор-нейтронозахватной терапии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России [5].

Таким образом в преддверии начала клинических испытаний, в рамках которых с высокой долей вероятности будет изучаться эффективность БНЗТ в лечении больных глиальными опухолями головного мозга, необходимо оценить ранее описанный мировой опыт лечения указанной группы пациентов и попытаться понять, есть ли помимо финансовых ограничений иные факторы, влияние которых не позволило сделать метод рутинно применяемым. Также важно подчеркнуть, что авторы не являются медицинскими физиками и биологами, соответственно, работа раскрывает исключительно клинические аспекты данного метода лечения.

Материал и методы

С целью поиска литературы в электронной базе Pubmed был сформирован запрос «BNCT» и настроен фильтр отображения исключительно клинических исследований без ограничений по годам публикаций.

Критериями включения в рассматриваемые публикации были:

- ретроспективные исследования с количеством пациентов более 30;
- исследования I и II фаз.

Результаты

По описанному выше запросу было найдено 58 работ с 1994 по 2024 гг. Просмотрено резюме 22, не подошли после ознакомления с резюме 8 работ:

- 4 работы касались особенностей захвата бора тканями;
- 1 исследование затрагивало особенности улучшения технической базы метода;
- 1 исследование явилось представлением протокола исследования;
- в 1 исследовании представлялись промежуточные результаты;
- в 1 исследовании изучалось лечение больных менингиомами.

Впоследствии для дальнейшего анализа проведено ознакомление с полными текстами 14 работ, из которых не подошли по критериям шесть публикаций:

- 1 работа была посвящена исследованию концентрации бора в тканях;
- в 1 работе представлялся протокол будущего клинического исследования;
- 1 работа являлась обсуждением результатов ретроспективного исследования;
- в 1 работе представлены ранние результаты исследования II фазы;
- в 2 исследованиях представлен неинтерпретируемый ретроспективный опыт использования одновременно 2 переносчиков бора;
- 1 исследование являлось описанием ретроспективного клинического ретроспективного опыта лечения 22 пациентов.

Таким образом, критериям включения в обзор соответствовали 8 публикаций, из них:

- 1 ретроспективный анализ;
- 5 публикаций I фазы исследований
- 2 исследования II фазы.

Ретроспективное исследование

Необходимо признать, что единственное ретроспективное исследование, включённое в обзор по причине анализа 294 случаев лечения пациентов со злокачественными астроцитомами Grade IV, не в полной мере может соответствовать принципам БНЗТ, так как методом лечения был нейтронный «буст» без использования переносчиков бора [6]. Однако ни количество пациентов, ни выводы из исследования не могут быть опущены в ходе рассмотрения лечения больных с использованием пучка быстрых нейтронов. Авторы публикации заявляли об участии 335 пациентов, которые проходили лечение с 1981 по 1994 гг., при этом в окончательный анализ вошли данные только 294 пациентов по причине возможности осуществить 12-месячный период прослеженности.

В исследование включались пациенты с гистологически верифицированным диагнозом астроцитомы Grade IV головного мозга (на основании послеоперационного или биопсийного гистологического

заклучения), медиана возраста составила 53 года, 92 % пациентов находились в удовлетворительном общем статусе.

Лечение проводилось с использованием нескольких методик: как в рамках облучения фотонами, так и проведения нейтронного «буста» различными схемам. Так, части пациентов проводилось облучение всего объема головного мозга разовой очаговой дозой (РОД) 6 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 18 Гр, другая часть больных с целью стандартизации подходов получала облучение всего объема головного мозга до СОД 30 Гр за 12 фракций.

Через 1–2 недели после проведения ДЛТ фотонами проводилась повторная компьютерная топометрия для проведения нейтронного «буста» на объем сократившейся опухоли. Первоначально нейтронный «буст» проводился дозой 6 Гр, впоследствии при анализе результатов накопленного опыта [6] доза нейтронного «буста» была увеличена до 7 Гр (данный вариант лечения был проведен 110 пациентам). Указанный режим после предварительного анализа не был ассоциирован с улучшением показателей выживаемости у пациентов после полного удаления опухоли, однако выявлен выигрыш у пациентов с неполным удалением или без удаления опухоли [7]. Ещё 60 пациентов получали лечение стандартным курсом ДЛТ фотонами до 30 Гр и «бустом» нейтронами до 8 Гр. Четвёртой группе пациентов «буст» проводился с дозой 7,5 Гр.

Медиана общей выживаемости (ОВ) для всех пациентов составила 10,3 месяцев, 2-летняя ОВ — 10 %, 4-летняя ОВ — 2 %. Данные многофакторного анализа указывали на достоверные преимущества в показателях общей выживаемости в группе пациентов с «бустом» до 8 Гр, однако данное преимущество исчезло к 15 месяцам наблюдения. Говоря о токсичности, авторы заявили, что в ходе наблюдения за пациентами было зарегистрировано только три случая радионекроза. В заключении авторы работы пришли к выводу о том, что наиболее приемлемый уровень нейтронного «буста» — 7,5 Гр, а для увеличения эффективности требуется переносчик бора [8].

Исследования I фазы

Исследования I фазы будут перечислены в хронологическом порядке. Так, в 1997 г. Coderre et al опубликовали работу, в которой изучалась токсичность БНЗТ с использованием борфенилаланина (БФА) в качестве переносчика бора у пациентов с многоочаговой глиобластомой [9]. По критериям включения было отобрано 18 пациентов, 8 из которых в анамнезе выполнялось хирургическое лечение, 10 — повторные хирургические вмеша-

тельства. Из указанной группы пациентам были проведены инфузии БФА со следующими дозами:

- 130 мг/кг (n = 5);
- 170 мг/кг (n = 6);
- 210 мг/кг (n = 3);
- 250 мг/кг (n = 3);
- и одному пациенту в дозе 100 мг/кг.

На основании данных изысканий проводилось исследование уровня БФА в крови и тканях.

Впоследствии 10 пациентам проводилась БНЗТ с введением БФА в дозе 250 мг/кг. Планируемая максимальная доза ЛТ составляла 10,5 Гр с максимальной дозой на здоровую ткань головного мозга до 7,9 Гр.

Говоря о результатах, исследование уровня концентрации БФА не было ассоциировано с токсичностью. Все пролеченные пациенты, получили алопецию и эритему в зоне облучения. Показатели выживаемости без прогрессирования не высчитывались, у 4 пациентов рецидивы заболевания развились в течение первых 7 месяцев (самый ранний срок — 3 месяца). Таким образом, выводом из исследования может явиться констатация переносимости как дозы БФА 250 мг/кг, так и дозы нейтронного облучения [9].

Manjeet Chadha et al в 1998 г. опубликовали похожую по идее на вышеуказанную работу по изучению биодоступности и безопасности различных доз БФА и, собственно, БНЗТ у пациентов с глиобластомами головного мозга [10].

С целью оценки накопления БФА в тканях опухоли 9 пациентам за 2 часа до хирургического вмешательства вводился БФА в дозах 100 мг/кг (n = 1), 170 мг/кг (n = 2), 210 мг/кг (n = 3) и 250 мг/кг (n = 2), одному пациенту БФА вводился за 1 час до вмешательства с дозой 170 мг/кг. Авторы не описывают токсичности, связанной с данным этапом работы, характеристики распределения БФА в тканях опухоли были опубликованы отдельно.

При проведении БНЗТ все пациенты (n = 10) за 2 часа до процедуры получали внутривенные инфузии БФА в дозе 250 мг/кг, максимальная доза ЛТ составляла от 10,3 до 10,9 Гр (медиана 10,5 Гр) у 9 пациентов и 13,8 Гр у 1 пациента. Максимальная эквивалентная доза в опухоли составила от 47,6 до 64,4 (среднее значение $52,8 \pm 4,2$).

Говоря о токсичности, у 8 пациентов отмечалась алопеция, у 3 пациентов — эритема кожи, 3 пациента отметили судорожные приступы.

По данным контрольной МРТ в сроках от 4 до 8 недель после выполнения процедуры частичный ответ был установлен у 3 пациентов, стабилизация у шести. Один пациент умер через 2 месяца по причине краниоспинальной диссеминации, медиана до прогрессирования у оставшихся 9 пациентов составил 6 месяцев. По результатам проведенного анали-

за установлено, что эквивалентные дозы ЛТ от 25,7 до 32,3 Гр (медиана 27,8 Гр) ассоциированы с возможностью ожидать позднее развитие рецидива болезни (≥ 6 месяцев) ($p = 0,0317$). Медиана общей выживаемости для всех 10 пациентов составила 13,5 месяцев [11].

В 2003 г. была опубликована статья с результатами двух протоколов исследований I фаз, проведённых в Финляндии. В обоих протоколах не проводилось исследования переносимости введения БФА, также не проводился забор тканей опухоли после инфузии переносчика бора [12].

В первый протокол «Р-01» было включено 18 пациентов с первичной глиобластомой для изучения БНЗТ в адъювантном режиме после хирургического удаления опухоли. Доза БФА составила от 290 до 400 мг/кг (30 г), доза на здоровую ткань мозга — 7 Гр, доза на облучаемые ткани (эквивалентная) от 30 до 61 Гр. Единственный случай тяжёлой токсичности был связан с острой болью в животе, послужившей причиной для лапаротомии. Транзиторные дисфагия была отмечена у 6 пациентов, амнезия — у трёх, ещё у шести пациентов отмечались эпилептические приступы в течение первой недели после БНЗТ.

Исследователи опубликовали данные отдалённых результатов лечения: 6-месячный показатель общей выживаемости был достигнут у 100 % пациентов, актуаральная 1-летняя ОВ достигла 61 %.

В протокол «Р-03» включались пациенты ($n = 3$) с рецидивными глиобластомами после курса ДЛТ в анамнезе. Данной группе пациентов вводился БФА в дозе 290 мг/кг с максимальной дозой на здоровый мозг до 8 Гр и минимальной дозой на область опухоли не менее 17 Гр (25–29 Гр). По заявлению авторов, в данной группе пациентов не было отмечено выраженной токсичности, 2 пациентов умерли через 5 и 7 месяцев после курса лечения, один пациент преодолел порог в 12 месяцев [12].

Весьма интересный подход в комбинировании тепловых и эпитепловых нейтронов был использован в исследовании I фазы Kagejia et al [13]. Суммарно в исследовании участвовали 18 пациентов, которые были разделены на три группы. В качестве переносчика бора использовался боркапнат натрия, в первой группе доза ЛТ в опухоли составила 15 Гр ($n = 8$), в следующей группе ($n = 4$) минимальная доза в опухоли составляла 18 Гр с последующей редукцией дозы на 10–20 % от 18 Гр для последующих 6 пациентов по причине высокой токсичности.

Максимальный уровень токсичности наблюдался в группе 18 Гр (генерализованные эпилептические приступы). Отсроченная токсичность в виде выраженного снижения неврологических функций отмечалась у 1 пациента в группе с дозой 15 Гр, у всех пациентов с дозой ЛТ 18 Гр. В заключении коллектив исследователей пришёл к выводу, что опти-

мальная доза ЛТ должна составлять 12 Гр и до 10 Гр возле критических структур [13].

В 2011 г. была опубликована ещё одна статья, посвящённая исследованию I фазы изучения безопасности БНЗТ в лечении пациентов с рецидивами глиобластомы или астроцитомы Grade III–IV после химиолучевой терапии. В исследовании приняли участие 22 пациента. В качестве переносчика бора использовался БФА в дозах 290 мг/кг для 10 пациентов в первой части исследования с последующим переходом на 2 часть исследования с последовательной эскалацией дозы БФА до 350 мг/кг ($n = 3$), 400 мг/кг ($n = 3$) и 450 мг/кг ($n = 6$): минимум по три пациента в каждую когорту и максимум до шести пациентов в когортах суммарно до перехода на следующий уровень для установления максимальной толерантной дозы. Средняя доза на здоровую ткань головного мозга составила 3 Гр, средняя доза на РTV — 34 Гр, средняя доза на GTV — 38 Гр. У пациентов, получавших БФА в дозе, превышавшей 290 мг/кг, доза на РTV была достоверно выше (медиана составила 35 Гр против 31 Гр против пациентов, получавших БФА в дозе 290 мг/кг), $p = 0,018$. Такая же достоверная закономерность отмечалась в показателях медианы доз на GTV: 42 Гр против 34 соответственно ($p = 0,001$). В рамках острой токсичности наиболее частой 3 ст. были эпилептические приступы (18 % пациентов) и отёк кожи (14 %), 4 ст. токсичности в исследовании отмечено не было. Говоря о непосредственной эффективности лечения через 3 месяца по данным контрольной МРТ головного мозга, частичный ответ наблюдался у 18 % пациентов, стабилизация у 41 %.

Медиана до прогрессирования составила 3 месяца, медиана общей выживаемости — 7 месяцев (от проведения БНЗТ).

Резюмируя результаты вышеуказанных исследований, можно прийти к выводу, что доза БФА в 400 мг/кг и с дозами (эквивалентными) от 30 до 50 Гр являлись переносимыми. Клиническая интерпретация эффективности метода на основании результатов анализов пациентов из протоколов I фаз бессмысленна, так как и ОВ и БРВ являлись вторичными конечными точками исследований, в отличие от исследований II фазы, которые будут рассмотрены в следующем разделе.

Исследования II фазы

В 2008 г. было опубликовано исследование II фазы, целью которого было изучение эффективности БНЗТ в лечении пациентов с первичными глиобластомами [14]. К сожалению, исследователи не предоставили данные о первичной конечной точке, упомянув, что для расчёта достоверности и/или количества пациентов в выборке использовался двухстадийный дизайн Geehan two-step procedure без

уточнения степени достоверности полученных результатов и показателей, которые необходимо было продемонстрировать.

В исследовании принимали участие 30 пациентов, один из которых был исключён из анализа, не получив полную дозу лечения. В качестве переносчика бора использовался БФА в дозе 900 мг/кг за 2 часа до сеанса ДЛТ. Средняя доза на нормальную ткань головного мозга составляла 3,3-6,1 Гр, на опухоль — от 15,5 до 54,3 Гр, на PTV от 8,8 до 30,5 Гр. Согласно отчёту, токсичность 3-4 степени отмечалась у 4 пациентов.

При анализе отдалённых результатов лечения установлено, что медиана выживаемости без прогрессирования достигла 5,8 месяцев с момента проведения БНЗТ, медиана общей выживаемости — 14,2 месяца. Медиана общей выживаемости была достоверно выше в группе пациентов, которые получали темозоломид после прогрессирования: 17,7 против 11,5 месяцев ($p < 0,05$) [14].

И наиболее актуальным найденным исследованием II фазы является работа Kawabata et al, в которой изучалась эффективность БНЗТ в лечении больных рецидивными глиобластомами (на прогрессировании после ранее проведённых ХЛТ и хирургического лечения) [15].

Первичной конечной точкой была общая выживаемость, однако авторы исследования не раскрыли особенности статистической обработки и дизайна исследования.

В качестве переносчика бора использовался БФА в дозе 500 мг/кг, дозы на ткани здорового мозга, опухоль (GTV) и PTV в полном тексте статьи не указаны со ссылкой на приложение к работе.

В исследовании принимали участие 27 пациентов, токсичность 3 и выше степени была отмечена у большинства больных (81,5 %) однако без случаев токсичности 5 степени.

Анализируя показатели эффективности методом Каплана—Майера установлено, что медиана общей выживаемости достигла 18,9 месяцев, 1-летняя ОВ — 79,2 %. Медиана до прогрессирования составила 0,9 месяцев (оценивалось по критериям RANO) [15].

Обсуждение

Благодаря исследованиям I фазы была установлена безопасная доза БФА минимум в 400 мг/кг, которая без выраженного повышения токсичности лечения была превышена более чем в два раза в исследовании II фазы Henriksson et al [14], при этом уровень токсичности 3 и более степени составил 13,7 %.

Как эффективность, так и токсичность метода лечения принято сравнивать с альтернативными подходами. Так, в рекомендованном и повсеместно

используемом подходе лечения пациентов с глиобластомами, известного как Stupp protocol, токсичность 3-4 степени при проведении ДЛТ с РОД 2 Гр до СОД 60 Гр не отмечалась вовсе, при проведении ДЛТ и радиомодификации темозоломидом токсичность 3-4 степени отмечалась у 7 % больных [16].

Повышенный уровень токсичности мог бы быть оправдан высокими отдалёнными результатами лечения пациентов, однако проведение ХЛТ с темозоломидом и последующим назначением темозоломида позволило достичь показателей медианы ОВ до 14,6 месяцев. Таким образом, проведение БНЗТ с последующим назначением темозоломида после прогрессирования увеличивает медиану ОВ всего на 3 месяца. Можно только спекулировать, удалось бы увеличить ОВ у пациентов, проходивших БНЗТ, путём назначения темозоломида в адъювантном режиме, однако исследований с подобным дизайном не представлено.

Говоря о рецидивных глиальных опухолях, необходимо рассмотреть результаты лечения пациентов пучками тормозного излучения линейных ускорителей электронов: так, в 2023 г. была опубликована работа Tsien et al, в которой пациенты с рецидивными глиобластомами рандомизировались на системную терапию бевацизумабом против повторного курса ДЛТ с бевацизумабом. По данным исследователей, в группе ДЛТ с бевацизумабом удалось достичь показателя медианы общей выживаемости до 10,1 месяца и 6-месячной выживаемости без прогрессирования в 54,3 %, однако в исследуемой группе отмечалась токсичность 5 степени у 5,3 %, токсичность 3 и 4 степени — у 51,3 % [17]. В сравнении с результатами исследования II фазы Kawabata et al, у пациентов с повторными курсам ДЛТ пучками тормозного излучения на линейном ускорителе электронов отмечается более выраженная (вплоть до летальных исходов) токсичность и меньшая медиана общей выживаемости на 8 месяцев. В этой ситуации можно было бы заявить о реальной пользе назначения БНЗТ пациентам с рецидивными глиальными опухолями головного мозга высокой степени злокачественности, однако невозможно не отметить наличие систематических ошибок в опубликованных Kawabata et al результатах: исследование не было рандомизированным, и хотя сами авторы оценивали его как исследование II фазы, в работе не был представлен дизайн, что, по сути, позволяет классифицировать его как ретроспективный анализ клинических исходов пациентов.

Таким образом, на сегодняшний день невозможно с уверенностью утверждать, что БНЗТ является оправданным методом лечения пациентов с глиальными опухолями головного мозга с точки зрения принципов доказательной медицины.

Заключение

Резюмируя вышесказанное, авторы приходят к выводу, что БНЗТ всё ещё остаётся многообещающим и перспективным методом лечения больных глиомами головного мозга высокой степени злокачественности, однако с учётом появления как новых лекарственных агентов, так и повышения уровня методологии исследований, для рекомендации метода в качестве рутинного требуется проведение дальнейших клинических исследований с достаточным уровнем методологии и использования всех доступных современных методов потенциального усиления лечебного эффекта.

Список литературы / References

1. Taylor HJ, Goldhaber M. Detection of nuclear disintegration in a photographic emulsion. *Nature*. 1935;135(3409):341-341.
2. Locher G. Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons. *Am J Roentgenol*. 1936;36:1-13.
3. Dymova MA, Taskaev SY, Richter VA, Kuligina EV. Boron neutron capture therapy: Current status and future perspectives. *Cancer Commun Lond Engl*. 2020;40(9):406-21. <https://doi.org/10.1002/cac2.12089>
4. Farr LE, Sweet WH, Locksley HB, Robertson JS. Neutron capture therapy of gliomas using boron. *Trans Am Neurol Assoc*. 1954;13(79th Meeting):110-3.
5. Никишина М. НМИЦ им. Н.Н. Блохина до 2024 г. получит установку для бор-нейтронозахватной терапии рака. *Vademecum*. 23 сентябрь 2021 г.; Доступно на: <https://vademec.ru/news/2021/09/23/nmits-im-blokhina-do-2024-goda-poluchit-ustanovksu-dlya-bor-neutronozakhvatnoy-terapii-raka/>
Nikishina M. N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology will receive an installation for boron neutron capture therapy of cancer by 2024. 2021; Available via URL: <https://vademec.ru/news/2021/09/23/nmits-im-blokhina-do-2024-goda-poluchit-ustanovku-dlya-bor-neutronozakhvatnoy-terapii-raka/> (in Russ.).
6. Breteau N, Destembert B, Sabattier R, et al. Combination of photons and fast-neutrons for the treatment of grade IV astrocytomas-preliminary-results. *J Eur Radiother*. 1984;5(3):157-61.
7. Breteau N, Destembert B, Favre A, et al. Fast neutron boost for the treatment of grade IV astrocytomas. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al*. 1989;165(4):320-3.
8. Breteau N, Sehlienger M, Favre A, et al. Fast neutrons in the treatment of grade IV astrocytomas. *Bull Cancer Radiotherapie*. 1996;83:135s-41s.
9. Coderre JA, Elowitz EH, Chadha M, et al. Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme using p-boronophenylalanine and epithermal neutrons: Trial design and early clinical results. *J Neurooncol*. 1997;33:141-52.
10. Bergland R, Elowitz E, Coderre JA, et al. A Phase 1 trial of intravenous boronophenylalanine-fructose complex in patients with glioblastoma multiforme. *Cancer Neutron Capture Ther*. 1996;739-45.
11. Chadha M, Capala J, Coderre JA, et al. Boron neutron-capture therapy (BNCT) for glioblastoma multiforme (GBM) using the epithermal neutron beam at the Brookhaven National Laboratory. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;40(4):829-34.
12. Joensuu H, Kankaanranta L, Seppälä T, et al. Boron neutron capture therapy of brain tumors: clinical trials at the Finnish facility using boronophenylalanine. *J Neurooncol*. 2003;62:123-34. <https://doi.org/10.1007/BF02699939>.
13. Kageji T, Nagahiro S, Matsuzaki K, et al. Boron neutron capture therapy using mixed epithermal and thermal neutron beams in patients with malignant glioma—correlation between radiation dose and radiation injury and clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(5):1446-55. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.03.016>.
14. Henriksson R, Capala J, Michanek A, et al. Boron neutron capture therapy (BNCT) for glioblastoma multiforme: a phase II study evaluating a prolonged high-dose of boronophenylalanine (BPA). *Radiother Oncol*. 2008;88(2):183-91. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2006.04.015>.
15. Kawabata S, Suzuki M, Hirose K, et al. Accelerator-based BNCT for patients with recurrent glioblastoma: a multicenter phase II study. *Neuro-Oncol Adv*. 2021;3(1):vdab067. <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdab067>.
16. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352(10):987-96. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330>.
17. Tsien CI, Pugh SL, Dicker AP, et al. NRG Oncology/RTOG1205: A Randomized Phase II Trial of Concurrent Bevacizumab and Reirradiation Versus Bevacizumab Alone as Treatment for Recurrent Glioblastoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2023;41(6):1285-95. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00164>.

Вклад авторов

Статья подготовлена с равным участием авторов.

Authors' contributions

The authors declare equal contribution.

Information about the authors

Valerii A. Ivanov, <https://orcid.org/0000-0003-3028-7578>

Marina V. Chernykh, <https://orcid.org/0000-0003-4944-4035>

Tigran G. Gevorkyan, <https://orcid.org/0009-0008-3486-302X>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.

Тип статьи: Обзор литературы.

Поступила: 05.10.2024.

Принята к публикации: 18.11.2024.

Опубликована online: 26.12.2024.

Funding. The study was performed without external funding.

Conflict of interests. Not declared.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Article type: Literature review.

Received: 05.10.2024.

Accepted for publication: 18.11.2024.

Published online: 26.12.2024.