

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БОР-НЕЙТРОНЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВЫ И ШЕИ, СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Выжигина Б.Б.^{✉1}, Долгушин Б.И.², Кропотов М.А.³

¹ Онкологический центр №1 ГКБ им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения; Россия, 117152, Москва, Загородное шоссе, 18А

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

³ Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал НМИЦ радиологии; Россия, 249031, Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10

✉ Выжигина Белла Борисовна, vyz.bella@gmail.com

РЕФЕРАТ

Введение: Рак головы и шеи характеризуется высокой частотой локорегионарных рецидивов. Лечение прогрессирующего заболевания малоэффективно, что существенно ухудшает прогноз пациентов. В связи с этим актуально изучение бор-нейтронзахватной терапии (БНЗТ) как перспективного метода, способного обеспечить селективное уничтожение опухолевых клеток при минимальном повреждении окружающих тканей.

Цель систематического обзора — комплексная оценка эффективности и безопасности БНЗТ при местно-распространенном, рецидивном раке органов головы и шеи.

Материалы и методы: Следуя рекомендациям PRISMA (предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и мета-анализов), мы провели систематический поиск в PubMed всех статей по январь 2025 г.

Результаты: 22 исследования было включено в систематический обзор: 8 исследований I/II фазы и одно исследование II фазы, а также 11 ретроспективных работ. Поиск выявил 680 пациентов с рецидивными либо местно-распространенными нерезектабельными злокачественными новообразованиями органов головы и шеи. Анализ показал, что БНЗТ демонстрирует многообещающую эффективность при различных видах рака с управляемым профилем безопасности.

Выводы: БНЗТ демонстрирует существенные перспективы в качестве метода лечения, предлагая потенциальные преимущества с приемлемыми профилями безопасности. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования для совершенствования его клинического применения и обеспечения безопасности и эффективности.

Ключевые слова: БНЗТ, бор-нейтронзахватной терапия, лучевая терапия, рак органов головы и шеи

Для цитирования: Выжигина Б.Б., Долгушин Б.И., Кропотов М.А. Эффективность бор-нейтронзахватной терапии в лечении пациентов злокачественными опухолями головы и шеи, систематический обзор. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2025;8(3):18-26.

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-3-18-26>

Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy

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

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ | RADIOTHERAPY

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-3-18-26>

EFFICACY OF BORON NEUTRON CAPTURE THERAPY FOR HEAD AND NECK CANCER: SYSTEMATIC REVIEW

Bella B. Vyzhigina^{✉1}, Boris I. Dolgushin², Michael A. Kropotov³

¹ Oncology Center No. 1 of S.S. Yudin City Clinical Hospital of the Department of Health 117152 Moscow, Zagorodnoye Shosse, 18A.

² N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow, Russia 115478

³ A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of the National Medical Research Radiological Centre; Russia, 249031, Obninsk, 10 Zhukova str.

✉ Bella B. Vyzhigina, vyz.bella@gmail.com

ABSTRACT

Introduction. Head and neck cancer is characterized by a high rate of locoregional relapses. Treatment of progressive disease is ineffective, which significantly reduces the prognosis. The importance to study boron neutron capture therapy (BNCT) as a promising method capable of providing selective destruction of tumor cells with minimal damage to surrounding tissues.

The aim of this systematic review was to comprehensively evaluate the efficacy and safety of BNCT in locally advanced recurrent head and neck cancer.

Materials and methods: Following the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines, we conducted a systematic search of PubMed for all articles up to January 2025.

Results: 22 studies were included in the systematic review: 8 phase I/II studies and one phase II study, as well as 11 retrospective studies. The search identified 680 patients with recurrent or locally advanced unresectable head and neck cancer. The analysis showed that BNCT demonstrates promising efficacy in various cancer types with a manageable safety profile.

Conclusions: BNCT shows significant promise as a treatment modality, offering potential benefits with acceptable safety. However, further research is needed to improve its clinical application and ensure its safety and efficacy.

Key words. BNCT, boron neutron capture therapy, radiation therapy, head and neck cancer

For citation: Vyzhigina B.B., Dolgushin B.I., Kropotov M.A. Efficacy of Boron Neutron Capture Therapy for Head and Neck Cancer: Systematic Review. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2025;8(3):18-26. (In Russ.).

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-3-18-26>

Введение

Рак органов головы и шеи входит в десятку наиболее распространенных злокачественных новообразований [1]. Для некоторых локализаций 5-летняя общая выживаемость не превышает 60 %, а выживаемость без прогрессирования составляет около 50 % [2–4]. Несмотря на достижения современной онкологии, локорегионарные рецидивы представляют серьезную проблему, ввиду ограниченности терапевтических возможностей. Прогноз при рецидиве рака головы и шеи, как правило, неблагоприятный — медиана общей выживаемости составляет от 6 до 12 месяцев [4–9].

Спасательная операция при локорегионарном рецидиве связана с высоким риском осложнений, если она проводится на фоне ранее проведенной химиолучевой терапии (ХЛТ) [10]. Для пациентов с неоперабельными рецидивами одним из вариантов лечения является лучевая терапия (ЛТ), однако повторное облучение представляет значительную сложность, поскольку суммарная доза может превышать максимально переносимый уровень для нормальных тканей [5, 11]. Варианты системного лечения такие как химиотерапия, таргетная и иммунотерапия демонстрируют ограниченную эффективность, так как частота объективного ответа опухоли остается невысокой: 10–36 % при химиотерапии с цетуксимабом или без него [8], 17–36 % при иммунотерапии моно или комбинированном режиме [7, 12, 13], 52 % при сочетании химиотерапии с повторным облучением в высоких дозах [5].

Одним из перспективных направлений в терапии пациентов с рецидивирующим раком органов головы и шеи является бор-нейтрон-захватная терапия (БНЗТ). Этот метод сочетает избирательное накопление бора-10 в опухолевой ткани с последующим облучением низкоэнергетическими нейтронами. Несмотря на более чем 70-летнюю историю клинического применения, БНЗТ продолжает развиваться, демонстрируя многообещающие результаты лечения различных видах опухолей. На сегодняшний день Япония — единственная страна, где БНЗТ официально разрешена для клинического использования с 2020 г. [14]. В других странах метод доступен исключительно в рамках клинических испытаний.

Исследования показали, что БНЗТ обеспечивает высокий уровень локального контроля опухоли у пациентов с местно-распространенным или рецидивирующим раком головы и шеи. Целью данного систематического обзора литературы явилось изучение сравнительно нового метода лечения больных с местно-распространенными неоперабельными или рецидивирующими злокачественными опухолями органов головы и шеи.

Материалы и методы

Систематический поиск опубликованной литературы производился с использованием базы данных PubMed по различным комбинациям слов: «Boron Neutron Capture Therapy», «BNCT», «Boron Neutron Capture Therapy head and neck cancer», «boron neutron capture therapy», «head and neck cancer». Проведен поиск всех статей с 1982 г. по январь 2025 г. Отбор исследований проводился в соответствии с протоколом для систематических обзоров PRISMA [15].

Критерии включения результатов исследования:

1. Исследования I и II фаз.
2. Ретроспективные исследования.

Критерии исключения:

1. Обзор литературы.
2. Исследование случай—контроль.
3. Абстракты, мета-анализы, рефераты, комментарии и протоколы.

Первоначально все статьи прошли проверку по названию и аннотации. Затем оставшиеся результаты прошли полнотекстовый обзор, чтобы определить, следует ли их включать в исследование, на основе критериев включения и исключения. Была создана таблица Excel с описанием данных, включенных в исследование: характеристика, демографические данные пациентов, эффективность и клинические результаты.

Результаты

По описанному выше запросу было найдено 218 работ с 1982 по 2025 г. С исключением дублирующих исследований, по изучению особенностей захвата бора, исследований с моделированием Монте-Карло и *in vitro*, под критерии оценивалось 79 исследований. В итоге было отобрано 22 исследования, отвечающих критериям включения. Из них 10 исследований I/II фазы и одно исследование II фазы, а также 11 ретроспективных работ (рис. 1). Исследования были проведены в четырех странах: 11 в Японии, 6 в Тайване, 4 в Финляндии и одно в Германии.

Характеристика пациентов и проведенного лечения

В 22 исследованиях, включенных в систематический обзор, было 680 пациентов с рецидивными либо местно-распространенными нерезектабельными злокачественными новообразованиями органов головы и шеи. Медиана выборки пациентов, включенных в исследования, составила 16 (4–162) человек. В исследованиях всем 680 пациентам была проведена БНЗТ и были получены данные о ее эф-



Рис. 1. Блок-схема селекции статей для включения в обзор

Fig. 1. PRISMA flow diagram of study selection

фективности, общей и безрецидивной выживаемости, токсичности БНЗТ. Медиана наблюдений составила 15,9 месяцев (3–24,2 мес.). Самые частые локализации опухолей: полость рта ($n = 151$), гортаноглотка ($n = 77$), слюнные железы ($n = 77$), гортань ($n = 60$), полость носа и придаточные пазухи ($n = 49$), ротоглотка ($n = 34$), носоглотка ($n = 23$). В исследовании были включены следующие морфологические варианты злокачественных опухолей: 77,1 % ($n = 523$) плоскоклеточный рак и 22,9 % ($n = 156$) другие различные морфологические варианты (аденокистозный ($n = 17$), меланома ($n = 12$), аденокарцинома ($n = 6$), саркома ($n = 2$)). Средний возраст пациентов составлял 61,8 лет. Большинство паци-

ентов ранее получали различное лечение: индукционная химиотерапия, хирургическое лечение, лучевая или химиолучевая терапия, химиотерапия либо иммунотерапия после рецидива. Средняя доза полученной лучевой терапии составила 69,6 Гр. В табл. 1 включены исследования I и II фаз, так как они обладают наибольшей доказательной базой.

В клинических исследованиях для доставки бора изучались два соединения: борфенилаланин (БФА) и боркапнат натрия (BSH) с изотопом ^{10}B . Среди проанализированных исследований борфенилаланин (БФА) использовался в 91 %, тогда как боркапнат натрия (BSH), либо отдельно, либо в сочетании с БФА, использовался в 9 %. Это обусловлено тем, что в доклинических и клинических испытаниях БФА продемонстрировал более высокую избирательность накопления в опухолевой ткани по сравнению с BSH [16]. После выхода нерандомизированного исследования II фазы JHN002 [17] используется уже зарегистрированный в 2020 г. лекарственный препарат Steboronine, который представляет собой инфузионный комплекс БФА с D-сорбитом.

Эффективность

Анализ клинических исследований показал, что частота объективного ответа (ЧОО) варьирует от 58 до 100 %, а полного ответа (ПО) — 16,6–100 %. В исследовании I/II фазы [17, 21–36] 12 пациентов

Таблица 1. Демографические данные исследования, типы борсодержащих агентов и сведения о дозировке во включенных исследованиях I/II фаз

Table 1. Demographic and clinical characteristics types of boron-containing agents and dosage information in included phase I/II studies

Исследование	Год	Фаза	Количество пациентов	Борсодержащий агент	Нейтронная лучевая терапия	Результаты
EORTC, [16]	2004–2007	I	6	БФА/BSH	—	—
T. Aihara et al [18]	2003–2007	I/II	5	500 мг БФА/кг	20 Гр	ПО 100 %
T. Aihara et al [19]	2003–2007	I/II	20	500 мг БФА/кг	20 Гр	ЧОО 90 %, ОВ 2-л — 31,4 %, ВБП 2-л — 22,4 %
L. Kankaanranta et al [20]	2003–2008	I/II	30	400 мг БФА/кг	10 Гр	ЧОО 76 %, ОВ 2-л — 30 %, ВБП 2-л — 20 %
L. Kankaanranta et al [21]	2003–2005	I/II	12	400 мг БФА/кг	20 Гр	ЧОО 83 %
L.W. Wang et al [22]	2010–2015	I/II	17	400 мг БФА/кг	20 Гр	ЧОО 71 %, ОВ 2-л — 47 %, ВБП 2-л — 28 %
L.W. Wang et al [23]	2010–2013	I/II	12	400 мг БФА/кг	—	ЧОО 58 %
JC Lee et al [24]	2013–2019	I/II	9	400 мг БФА/кг	18 Гр	—
L.W. Wang et al [25]	2014–2021	I/II	14	500 мг БФА/кг	21,6 Гр	ЧОО 64 %, ОВ 1-л — 56 %, ВБП 1-л — 21 %
JHN002 [17]	2016–2018	II	21	400 мг БФА/кг	12 Гр	ЧОО — 71 %, ОВ 2-л ПКР — 58 %, НеПКР — 100 %

с рецидивным неоперабельным местно-распространенным (rT₃, rT₄ или rN₂) раком головы и шеи прошли БНЗТ. Исследование завершилось в 2013 г., при этом 83 % пациентов показали объективный ответ на лечение, а у 17 % была выявлена стабилизация опухоли в течение 5,5–7,6 месяцев. В другом исследовании той же исследовательской группы [20] было включено 30 пациентов, из которых у 11 опухоль локализовалась в полости рта (рис. 2). Отдельно по локализациям ЧОО не рассматривалась, а у всех пациентов составила 76 %. У 6 пациентов наблюдалась стабилизация заболевания в течение медианы 8,5 месяцев (диапазон 5,1–20,3 месяцев), а у 1 (3 %) наблюдалось прогрессирование. В исследование Н.Коивунго et al [26] было включено 69 пациентов, где самыми частыми локализациями злокачественных опухолей были полость рта — 39 и глотки — 22 пациента. Больше половины пациентов — 68 % (47) ответили на лечение, а 36 % (25) достигли ПО с помощью БНЗТ, у 25 % (17) — стабилизация, продолжавшаяся в среднем 4,2 месяца, и у 7 % (5) наблюдалось прогрессирование.

В трех исследованиях с участием пациентов отказавшихся от ларингэктомии и пациентов с остаточными или рецидивными опухолями гортани

ЧОО составил 75–93,3 % с ПО на терапию 25–73,3 % [27–29]. В работе М. Higashino et al [28] было включено 15 пациентов. Всем пациентам была проведена превентивная трахеостомия перед БНЗТ с целью снижения риска стеноза верхних дыхательных путей из-за отека гортани. Отек гортани был выявлен у 9 пациентов (60 %) на следующий день после БНЗТ. Среднее течение отека гортани достигало пика на второй день после БНЗТ и почти полностью восстанавливалось через 1 неделю у всех пациентов. Медиана времени до прогрессирования составила 6,6 месяца, а медиана общей выживаемости — 13,3 месяца после БНЗТ. Один пациент с ПО жив без признаков повторного рецидива с функционирующей гортанью в течение 60 месяцев после БНЗТ.

Другие два исследования были посвящены БНЗТ пациентам с рецидивами или первичными злокачественными новообразованиями слюнных желез [18, 30]. В исследование Т. Aihara et al [18] было включено 5 пациентов: два из них с рецидивом аденокистозного рака и трое первичных пациентов с IV стадией (рис. 3). У всех был выявлен ПО с локорегионарным контролем более 2 лет (22–38 мес.). Два пациента погибли из-за генерализации процесса и отдаленного метастазирования.

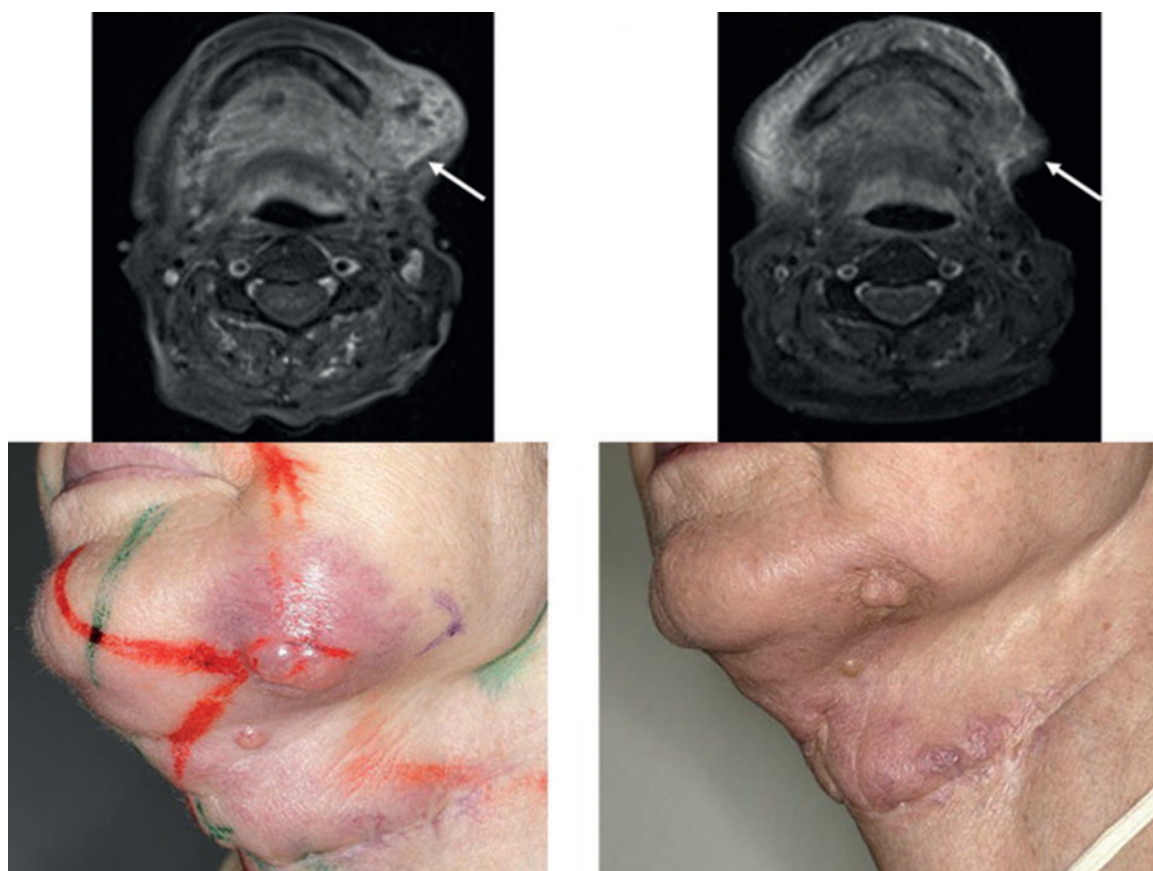
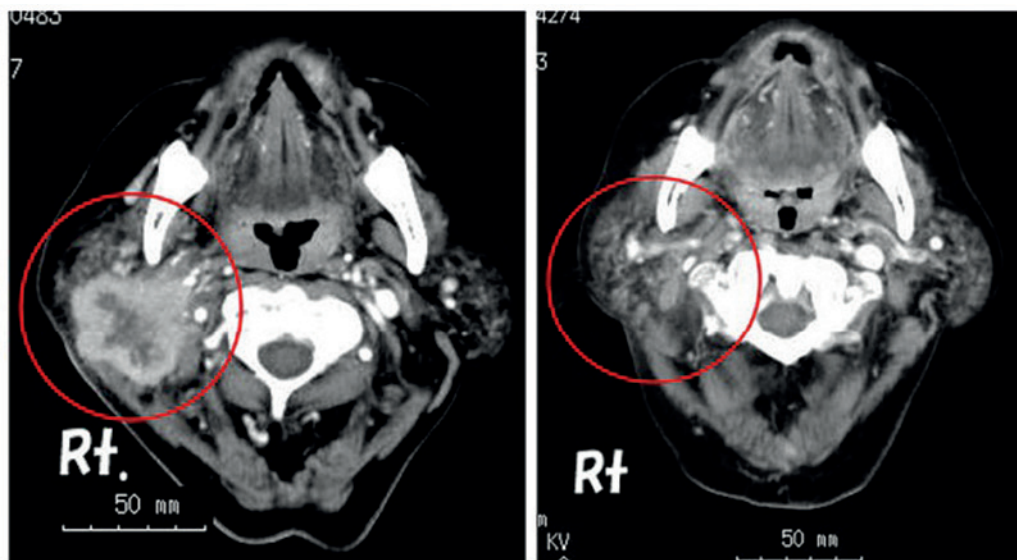


Рис. 2. Частичный ответ после БНЗТ пациентки с рецидивным плоскоклеточным раком альвеолярного края нижней челюсти с распространением на кожу [20]

Fig. 2. Partial response after BNCT of patient with recurrent squamous cell carcinoma of mandible with extension to the skin [20]

Рис. 3. Полный ответ после БНЗТ пациентки с первичной ацинарно-клеточной карциномой cT_{4a}N₀M₀ [18]Fig. 3. Complete response after BNCT of patient with primary acinar cell carcinoma cT_{4a}N₀M₀ [18]

БНЗТ наиболее эффективна при поверхностно расположенных опухолях или тех, которые доступны для направленного пучка нейтронов. С целью достижения лечебной дозы пучком эпителиевых нейтронов опухолью, максимальная глубина опухоли должна составлять 5 см [2, 31, 32]. При опухолях, находящихся на значительной глубине, эффективность метода снижается из-за рассеяния нейтронов в мягких тканях.

Клинические результаты

Включение пациентов с различными гистологическими подтипами, стадиями заболевания и предшествующим лечением, а также использование разных источников нейтронов приводит к значительной вариабельности клинических данных. Это затрудняет проведение прямых сравнений между исследованиями и требует осторожности при интерпретации результатов. В клинических исследованиях БНЗТ применялась как для лечения больных с плоскоклеточным раком (ПКР), который является наиболее распространенной гистологической формой опухолей головы и шеи, так и неплоस्कлеточного рака (НПКР), к которому относятся аденокистозный рак, саркомы и другие редкие подтипы. Различия в биологии этих опухолей могут существенно влиять на общую выживаемость (ОВ), выживаемость без прогрессирования (ВБП) и ЧОО после БНЗТ. В исследовании II фазы JHN002 [17] средний период наблюдения составил 31,2 месяца. Двухлетняя ОВ среди пациентов с ПКР (8 пациентов) и НПКР (13) составила 58 % и 100 % соответ-

ственно, однако ЧОО оказалась выше у пациентов с ПКР (75 % против 63 %). ПО отмечался у 50 % пациентов с ПКР и только у 8 % пациентов с НПКР. Медиана ВБП у пациентов с ПКР составила 11,8 месяца, тогда как у пациентов с НПКР не была достигнута. Крупное ретроспективное исследование M. Sato et al [35], в которое были включены 162 пациента (из них 144 с ПКР), показало двухлетнюю ОВ 60,7 %, что коррелирует с данными предыдущего исследования.

В другом ретроспективном анализе S. Takeno et al [36], включавшем 69 пациентов (из них 59 с ПКР), были получены следующие показатели: однолетняя ОВ — 75,4 %, ВБП — 57,1 %. Авторы отметили, что можно ожидать лучшего локорегионального контроля у пациентов с рецидивом опухолей с распространенностью T₁₋₂, в сравнении с T₃₋₄, $p = 0,03$. Это может быть обусловлено тем, что местно-распространенный рак характеризуется неоднородным и агрессивным ростом, приводящим к неравномерному распределению борсодержащих соединений в опухолевых тканях. Этот фактор может играть ключевую роль в снижении терапевтической эффективности БНЗТ при запущенных формах заболевания.

В исследовании L. Kankaanranta et al [20] были получены менее обнадеживающие результаты: двухлетняя ОВ составила 30 %, ВБП — 20 %. В рамках дальнейшего изучения эффективности метода исследователи инициировали клиническое испытание, в котором цетуксимаб вводился сразу после БНЗТ с целью усиления противоопухолевого эффекта. Другие потенциальные подходы, которые

Таблица 2. Зарегистрированные нежелательные явления 3–4 степени
Table 2. Toxicity grade 3–4

Исследование	Мукозит, % (n)	Боль в полости рта, % (n)	Ксеростомия, % (n)	Усталость, % (n)	Дисфагия, % (n)	Тошнота и рвота, % (n)	Остеонекроз, % (n)	Некроз мягких тканей, % (n)	Отек гортани, % (n)	Кровотечение из сонной артерии, % (n)
L. Kankaanranta et al [20]	53 (16)	53 (16)	20 (3)	33 (10)	17 (5)	10 (3)	10 (3)	3,3 (1)	—	—
L. Kankaanranta et al [21]	42 (5)	42 (5)	8 (1)	33 (4)	17 (2)	8 (1)	0	—	—	—
L.W. Wang et al [22]	29,4 (5)	—	—	—	—	—	—	—	5,9 (1)	5,9 (1)
L.W. Wang et al [25]	0	—	—	—	14,3 (2)	0	—	—	7 (1)	7 (1)
JHN002, [17]	5 (1)	—	0	0	—	0	5 (1)	—	—	—
M. Sato et al [35]	10,5 (17)	—	0,6 (1)	—	4,9 (8)	1,2 (2)	—	—	—	—
M. Suzuki et al [31]	9,7 (6)	9,7 (6)	1,6 (1)	6,5 (4)	3,2 (2)	—	—	—	3,2 (2)	—
S. Takeno et al [36]	7,2 (5)	—	—	—	5,8 (4)	—	1,4 (1)	—	1,4 (1)	—

могут повысить эффективность БНЗТ, включают последовательное введение БНЗТ с модулированной ЛТ, сопутствующее введение препаратов платины, внутриартериальную или пролонгированную инфузию борсодержащих соединений [37].

Токсичность

БНЗТ характеризуется высокой селективностью, что позволяет минимизировать повреждение окружающих здоровых тканей, однако метод не лишен побочных эффектов. Наиболее частыми осложнениями являются лучевой мукозит (5–53 %), боль в полости рта (9,7–53 %) и дисфагия (3,2–17 %) (табл. 2). Примечательно, что в ряде исследований нежелательные явления 3–4 степени не были зарегистрированы [18, 19, 23].

Согласно данным T. Aihara et al [18], дерматит I–II степени развивался у всех пациентов с раком головы и шеи непосредственно после БНЗТ и сохранялся в течение трех недель. Мукозит проявлялся уже в первую неделю после лечения и длился от трех до пяти недель. В другом исследовании тяжелая форма мукозита привела к аспирационной пневмонии, вызвавшей повторный рост опухоли и летальный исход [38].

Остеонекроз встречается относительно часто, его частота варьирует в диапазоне 1,4–10 %. Отдельные тяжелые осложнения были зафиксированы в ретроспективных исследованиях: в работе M. Sato et al [35] отмечены один случай анафилактического шока и один случай хондронекроза гортани, а в исследовании S. Takeno et al [36] зарегистрирован еще один случай хондронекроза гортани.

Обсуждение

Лечение пациентов с рецидивирующим раком органов головы и шеи, который наблюдается более чем у 50 % пациентов в течение трех лет после первоначального лечения, представляет значительную клиническую проблему. У пациентов с резектабельными рецидивными опухолями и удовлетворительным общим статусом хирургическое вмешательство остается наиболее эффективным методом, обеспечивающим высокий уровень локорегионарного контроля. Однако у пациентов с неоперабельными опухолями единственными терапевтическими возможностями остаются системное лечение или повторная ЛТ, при этом частота последующих рецидивов достигает 25–50 % [39]. БНЗТ изначально применялась в лечении больных с злокачественными опухолями головного мозга, в частности глиобластомами, но в последние годы метод находит применение в терапии при рецидивирующих и нерезектабельных опухолях головы и шеи [14]. Потенциально БНЗТ может изменить подход к лечению этих пациентов, обеспечивая новые терапевтические возможности для групп с ограниченными вариантами лечения.

В систематический обзор вошли 22 исследования, соответствующие критериям включения, однако следует отметить, что средний размер выборки составил 16 пациентов, что указывает на сложности в организации и реализации клинических испытаний в данной области.

Клинические исследования свидетельствуют о том, что ЧОО при БНЗТ превышает показатели, наблюдаемые при лечении пациентов с рецидивирующим раком органов головы и шеи с применением традиционных системных методов терапии,

включая химиотерапию, таргетную терапию и иммунотерапию. Так, в исследовании EXTREME [40], в котором применялся режим на основе цетуксимаба в сочетании с дуплетом платины и 5-фторурацила, ЧОО составила 36 %, медиана ВБП — 5,6 месяца, а медиана ОВ — 10,1 месяца. Пембролизумаб, как в комбинации с химиотерапией (платина + 5-фторурацил), так и в монотерапии у пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 (CPS) ≥ 1 , был одобрен для лечения в первой линии рецидивирующего и метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи. В исследовании B. Patanchi et al [13] частота ответа составила 17 % в группе монотерапии пембролизумабом и 33 % в группе комбинированного лечения пембролизумабом с химиотерапией, что сопоставимо с данными исследования KEYNOTE-048 [12], где показатели составили 19 % и 36 % соответственно в популяции пациентов с CPS ≥ 1 . Медиана ВБП в исследовании B. Patanchi et al [13] составила 5,5 месяца, а медиана ОВ — 12,3 месяца в общей когорте. При этом различия в выживаемости зависели от уровня экспрессии PD-L1: медиана ВБП у пациентов с CPS 1–19 составила 3,9 месяца, а у пациентов с CPS ≥ 20 — 6,4 месяца ($p = 0,09$), медиана ОВ в этих же подгруппах составила 7,3 и 14,6 месяца соответственно ($p = 0,04$). В свою очередь, ЧОО при БНЗТ варьировалась от 58 % до 100 %, а частота ПО колебалась в диапазоне 16,6–100 % в зависимости от исследования.

Среди ключевых преимуществ метода выделяют высокую селективность воздействия, позволяющую минимизировать повреждение здоровых тканей, возможность применения у ранее облученных пациентов, для которых повторная традиционная лучевая терапия ограничена, эффективность при радиорезистентных опухолях, что делает метод перспективным в случаях резистентности к стандартной терапии, а также отсутствие необходимости многократных сеансов, что отличает БНЗТ от традиционной ЛТ.

Современные исследования направлены на повышение точности доставки борсодержащих агентов и оптимизацию режимов нейтронного облучения. Разработка новых ускорительных БНЗТ-установок позволяет индивидуально адаптировать параметры облучения, что повышает эффективность лечения и улучшает показатели локального контроля опухоли. Лидерами в разработке ускорительных БНЗТ-установок являются Япония (Sumitomo, NeuCure), Италия (SABINA) и Китай, где ведутся активные испытания новых генераторов нейтронов. Япония остается единственной страной, разрешившей клиническое использование БНЗТ с 2020 г., в то время как учреждения из других стран разрешали БНЗТ только в клинических испытаниях.

БНЗТ имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при ее клиническом применении. Одним из ключевых факторов является необходимость строгой иммобилизации пациента стоя или сидя во время процедуры [17, 18, 25]. Дополнительные сложности связаны с доставкой специфических борсодержащих агентов [16]. Еще одним существенным ограничением является глубина проникновения нейтронного излучения, что делает метод эффективным преимущественно при поверхностно расположенных опухолях (≤ 5 см) [2, 31, 32].

Основные нежелательные явления включают лучевую мукозит (5–53 %), боль в полости рта (9,7–53 %) и дисфагию (3,2–17 %), причем выраженность этих эффектов коррелирует с дозой облучения и глубиной проникновения нейтронов. Во время лечения больных раком гортани часто необходима превентивная трахеотомия, ввиду выраженного отека гортани, который встречается от 1,4 до 60 % [22, 25, 28, 31, 36]. Однако в большинстве исследований нежелательные явления 3–4 степени встречаются редко, что отличает БНЗТ от повторного облучения стандартными методами, где острая и поздняя токсичность 3–4 степени встречается у 23 % и 15 % случаев [5].

Этот систематический обзор не лишен ограничений, так как гетерогенность исследований по БНЗТ, обусловленная различиями в характеристиках пациентов, схемах терапии и параметрах облучения, затрудняет их прямое сравнение. В том числе отсутствие многоцентровых рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) снижает достоверность доступных данных и ограничивает возможность объективного сопоставления БНЗТ с традиционными методами лечения, что требует дальнейшей стандартизации исследований.

Заключение

Резюмируя вышесказанное, авторы приходят к выводу, что БНЗТ эффективна в лечении больных с локально рецидивирующим, неоперабельным и ранее облученным раком органов головы и шеи. Для рекомендации метода в качестве рутинного требуется проведение дальнейших клинических исследований с достаточным уровнем методологии. Необходимо продолжить исследование безопасности и эффективности БНЗТ в рандомизированном исследовании в сравнении с ЛТ или 1-й линией химиотерапией.

Список литературы / References

1. Bray F, Laversanne M, Sung H. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide

- for 36 cancers in 185 countries. *Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-63.
<https://doi.org/10.3322/caac.21834>
2. Dong L, Xue L, Cheng W, et al. Comprehensive survival analysis of oral squamous cell carcinoma patients undergoing initial radical surgery. *BMC Oral Health.* 2024;24(1):919.
<https://doi.org/10.1186/s12903-024-04690-z>
3. Guntinas-Lichius O, Kreppel MP, Stuetzer H, et al. Single modality and multimodality treatment of nasal and paranasal sinuses cancer: a single institution experience of 229 patients. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(2):222-28.
<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2006.10.033>
4. Yang KL, Chi MS, Hao CY, et al. Phase II clinical trial assessing the addition of hyperthermia to salvage concurrent chemoradiotherapy for unresectable recurrent head and neck cancer. *Radiat Oncol.* 2025;20(1):21.
<https://doi.org/10.1186/s13014-025-02585-z>
5. Lee N, Chan K, Bekelman JE, et al. Salvage re-irradiation for recurrent head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(3):731-40.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.12.055>
6. Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, et al. Phase II study of cetuximab plus platinum-based chemotherapy in platinum-refractory metastatic head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(24):5568-77.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2005.07.119>
7. Ferris RL, Blumenschein GJ, Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1856-67.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602252>
8. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008;359(11):1116-27.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802656>
9. Salama JK, Vokes EE, Chmura SJ, et al. Long-term outcome of concurrent chemotherapy and reirradiation for recurrent and second primary head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(2):382-91.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.07.005>
10. Sewnaik A, Keereweere S, Al-Mamgani A, et al. High complication risk of salvage surgery after chemoradiation failures. *Acta Otolaryngol.* 2012;132:96-100.
<https://doi.org/10.3109/00016489.2011.617779>
11. Dionisi F, Fiorica F, D'Angelo E, et al. Organs at risk's tolerance and dose limits for head and neck cancer re-irradiation: a literature review. *Oral Oncol.* 2019;98:35-47.
<https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.08.017>
12. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy vs cetuximab with chemotherapy in recurrent/metastatic head and neck cancer (KEYNOTE-048). *Lancet.* 2019;394:1915-28.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32591-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32591-7)
13. Patachi B, Jensen KH, Gothelf A, et al. Pembrolizumab as first-line treatment for recurrent/metastatic head and neck cancer: single-centre data. *Acta Oncol.* 2025;64:143-46.
<https://doi.org/10.2340/1651-226X.2025.42128>
14. Zhou T, Igawa K, Kasai T, et al. The current status and novel advances of boron neutron capture therapy clinical trials. *Am J Cancer Res.* 2024;14(2):429-47.
<https://doi.org/10.62347/HBBE6868>
15. Moher MD, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097.
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
16. Wittig A, Collette L, Appelman K, et al. EORTC Trial 11001: distribution of two ¹⁰B-compounds in patients with squamous cell carcinoma of head and neck. *J Cell Mol Med.* 2009;13:1653-65.
<https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2009.00856.x>
17. Hirose K, Konno A, Hiratsuka J, et al. BNCT 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. *Radiother Oncol.* 2021;155:182-87.
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.11.001>
18. Aihara T, Morita N, Kamitani N, et al. Boron neutron capture therapy for advanced salivary gland carcinoma in head and neck. *Int J Clin Oncol.* 2014;19:437-44.
<https://doi.org/10.1007/s10147-013-0580-3>
19. Aihara T, Morita N. BNCT for advanced or recurrent head and neck cancer. *Neutron Capture Therapy: Principles and Applications.* Springer; 2012:417-24.
<https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2014.04.007>
20. Kankaanranta L, Seppälä T, Koivunoro H, et al. BNCT for locally recurrent head and neck cancer: final analysis of a phase I/II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:e67-e75.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.09.057>
21. Kankaanranta L, Seppälä T, Koivunoro H, et al. BNCT in the treatment of locally recurrent head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69:475-82.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.03.039>
22. Wang LW, Chen YW, Ho CY, et al. Fractionated BNCT in locally recurrent head and neck cancer: a prospective phase I/II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95:396-403.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.02.028>
23. Wang LW, Chen YW, Ho CY, et al. Fractionated BNCT for locally recurrent head and neck cancer: experience from a phase I/II trial at Tsing Hua Open-Pool Reactor. *Appl Radiat Isot.* 2014;88:23-27.
<https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2013.11.134>
24. Lee JC, Chuang KS, Liu YW, et al. Comparison of dose distributions in gross tumor volume between BNCT alone and BNCT plus IMRT for head and neck cancer. *PLoS One.* 2019;14:e0210626.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210626>
25. Wang LW, Liu YH, Chu PY, et al. BNCT followed by image-guided IMRT for locally recurrent head and neck cancer: a prospective phase I/II trial. *Cancers (Basel).* 2023;15(10):2762.
<https://doi.org/10.3390/cancers15102762>
26. Koivunoro H, Kankaanranta L, Seppälä T, et al. BNCT for locally recurrent head and neck squamous cell carcinoma: an analysis of dose response and survival. *Radiother Oncol.* 2019;137:153-58.
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.04.033>
27. Haapaniemi A, Kankaanranta L, Saat R, et al. BNCT in the treatment of recurrent laryngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95:404-10.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.11.010>
28. Higashino M, Aihara T, Takeno S, et al. BNCT as a larynx-preserving treatment for locally recurrent laryngeal carcinoma after conventional radiation therapy: a preliminary report. *Auris Nasus Larynx.* 2024;51(4):792-96.
<https://doi.org/10.1016/j.anl.2024.06.007>
29. Sato M, Hirose K. Efficacy and safety of BNCT for hypopharyngeal/laryngeal cancer in previously irradiated patients. *Radiother Oncol.* 2024;198:110382.
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2024.110382>
30. Kikuoka Y, Aihara T, Higashino M, et al. LAT1 expression in high-grade parotid carcinoma and potential of BNCT as a treatment option. *Appl Radiat Isot.* 2025;218:111657.
<https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2024.111657>

31. Suzuki M, Kato I, Aihara T, et al. BNCT outcomes for advanced or recurrent head and neck cancer. *J Radiat Res.* 2014;55(1):146-53.
<https://doi.org/10.1093/jrr/rrt098>
32. Wang LW, Wang SI, Chu PY, et al. BNCT for locally recurrent head and neck cancer: preliminary clinical experience from a phase I/II trial. *Appl Radiat Isot.* 2011;69:1803-06.
<https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2011.03.008>
33. Kimura Y, Ariyoshi Y, Shimahara M, et al. BNCT for recurrent oral cancer and cervical lymph node metastasis. *Appl Radiat Isot.* 2009;67(Suppl 7-8):S47-49.
<https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2009.03.019>
34. Lan TL, Chang FC, Wang CW, et al. Prevention and early management of carotid blowout syndrome in patients receiving salvage BNCT. *J Dent Sci.* 2021;16(3):854-60.
<https://doi.org/10.1016/j.jds.2020.12.013>
35. Sato M, Hirose K, Takeno S, et al. Safety and efficacy of BNCT with Borofalan (^{10}B) for recurrent head and neck cancer: real-world post-marketing outcomes. *Cancers (Basel).* 2024;16(5):869.
<https://doi.org/10.3390/cancers16050869>
36. Takeno S, Yoshino Y, Aihara T, et al. Preliminary outcomes of BNCT for head and neck cancers under public insurance in Japan: real-world experiences. *Cancer Med.* 2024;13(11):e7250.
<https://doi.org/10.1002/cam4.7250>
37. Suzuki M, Sakurai Y, Nagata Y, et al. Impact of intra-arterial boron administration on dose-volume histograms in BNCT for recurrent head and neck tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66:1523-27.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.07.1373>
38. Ariyoshi Y, Miyatake SI, Kimura Y, et al. BNCT using epithermal neutrons for recurrent cancer in oral cavity and cervical lymph nodes. *Oncol Rep.* 2007;18(4):861-66.
<https://doi.org/10.3892/or.18.4.861>
39. Agra IM, Carvalho AL, Ulbrich FS, et al. Prognostic factors in salvage surgery for recurrent oral and oropharyngeal cancer. *Head Neck.* 2006;28:107-13.
<https://doi.org/10.1002/hed.20309>
40. Rivera F, García-Castaño A, Vega N, et al. Cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: the EXTREME trial. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009;9(10):1421-28.
<https://doi.org/10.1586/era.09.113>

Вклад авторов

Б.Б. Выжигина: написание текста статьи, проведение исследовательской работы, анализ данных, подготовка иллюстративного материала.

М.А. Кропотов: научное редактирование.

Б.И. Долгушин: научное редактирование.

Authors' contributions

B.B. Vyzhigina: writing the text of the article; data analysis, preparation of illustrative materials.

M.A. Kropotov: scientific editing.

B.I. Dolgushin; scientific editing.

Information about the authors

Bella B. Vyzhigina: <https://orcid.org/0000-0002-3275-2886>

Michael A. Kropotov, <https://orcid.org/0000-0002-9132-3416>

Boris I. Dolgushin, <https://orcid.org/0000-0001-7185-7165>

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.
Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию данных.

Тип статьи: Систематический обзор, оригинальная статья.

Поступила: 02.06.2025.

Принята к публикации: 20.07.2025.

Опубликована online: 26.09.2025.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interests. Not declared.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Informed consent. The patients signed informed consent for the publication of the data.

Article type: Systematic review, original article.

Received: 02.06.2025.

Accepted for publication: 20.07.2025.

Published online: 26.09.2025.