



BNCT jako obiecująca metoda walki z nowotworem

BNCT as a promising tumoricidal modality

Marta Marszewska

ORCID: 0000-0003-2046-653X

e-mail: marta.marszewska@pg.edu.pl

Politechnika Gdańska

Boron Neutron Capture Therapy as a tumoricidal modality features selective destruction of tumor cells. It is based on a nuclear reaction which occurs when ^{10}B , accumulated in a cancer cell, is irradiated with thermal neutrons with appropriately selected energy. This therapy is a promising method which allows treatment of tumors that are difficult to operate due to their location, spatial distribution or resistance to traditional methods of therapy. It gives the chance to cure gliomas, head & neck cancer, and above all brain tumors. The success of this therapy depend mainly on improvements in the boron delivery agents, including their pharmacology and intracellular targeting as well as an accurate measurement of the deposited radiation dose. Paralleled by advances in radiobiology, chemistry and dosimetry it is possible to improve the therapy to meet clinical requirements, which gives the opportunity to development and implementation in medical practice. The article presents an outline of current review of BNCT. Several important aspects such as the physical, chemical basics and related challenges are discussed. Moreover, a brief review of the neutron sources used at BNCT clinics and R&D centers is provided.

Key words: BNCT, ^{10}B isotope, neutron radiation.

Zarys historyczny

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (*ang. International Agency for Research on Cancer*) przewiduje, że wzrost zachorowań na wszystkie rodzaje nowotworu w roku 2040 zwiększy się o ponad 60% względem roku 2018. Ciągły przyrost zachorowań przyczynia się do licznych badań mogących wpływać na ulepszenie metod walki z rakiem.

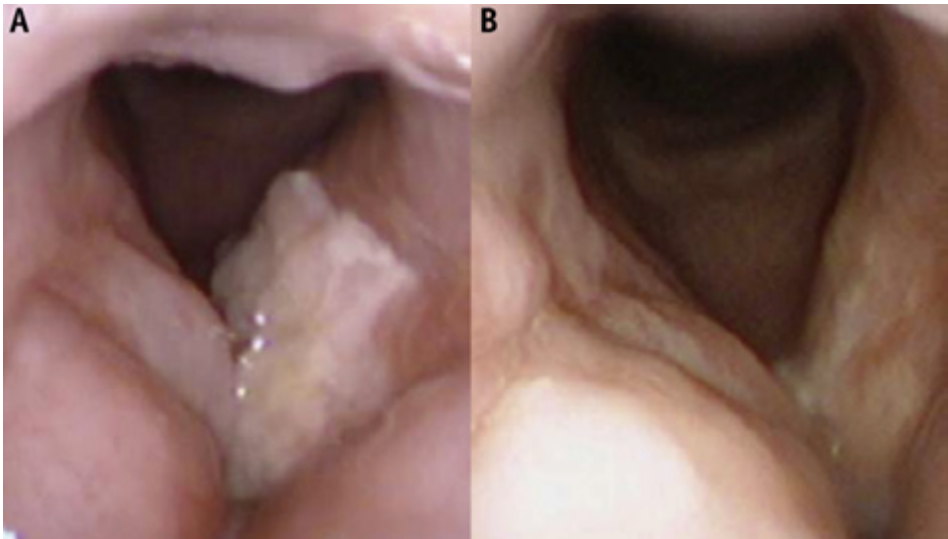
Aktualnie najpowszechniej stosowaną metodą walki z nowotworem jest radioterapia, w której to wykorzystuje się wpływ promieniowania jonizującego na żywe komórki. Celem terapii jest niszczenie komórek rakowych, jednakże w wyniku napromieniania uszkodzeniu ulegają również tkanki zdrowe, co skutkować może upośledzeniem ich funkcjonowania lub nawet ich śmiercią.

Jedną z bardzo obiecujących odmian radioterapii, potencjalnie minimalizującą komplikacje w tkankach zdrowych, jest zapoczątkowana przez Gordona Lochera w 1936 roku, terapia borowo-neutronowa (BNCT), ukierunkowana na wybiórczą destrukcję jedynie komórek zmienionych chorobowo, z jednoczesnym zaoszczędzeniem komórek zdrowych.

Pierwsze próby kliniczne z wykorzystaniem BNCT przeprowadzono w latach 50. XX wieku w Massachusetts General Hospital (MGH) i Brookhaven National Laboratory (BNL), gdzie leczono pacjentów ze złośliwym glejakiem mózgu (Slatkin, 1991). W trakcie kolejnych badań klinicznych zaobserwowano jednak poważne skutki uboczne spowodowane słabą penetracją neutronów w głęboko osadzonych guzach oraz nieselektywną akumulacją związków boru w tkankach sąsiadujących z guzem. Przyczyniło się to do wstrzymania badań w Stanach Zjednoczonych w 1961 roku. Dopiero przedstawione przez Hatanaka w 1968 roku obiecujące wyniki badań klinicznych, przeprowadzonych w Japonii, z wykorzystaniem borokaptanu sodu, jako nośnika boru, przyczyniły się do ponownego zainteresowania BNCT w Stanach Zjednoczonych i Europie (Hatanaka, 1990).

We wrześniu 2017 roku klinicyści z Japonii, Finlandii, Stanów Zjednoczonych, Chin i Tajwanu przedstawili aktualny status BNCT, z którego wynika, że największy nacisk położono na leczenie pacjentów ze złośliwymi guzami mózgu, nawracającymi guzami okolicy głowy i szyi oraz czerniakami skóry (Barth i in., 2018). Ze szczegółowo opisanych przypadków walki z tymi chorobami wynika, że większość pacjentów z guzami mózgu, rakiem głowy i szyi nie zostało wyleczonych. Natomiast imponujące wyniki kliniczne uzyskane zostały w leczeniu pacjentów z czerniakiem

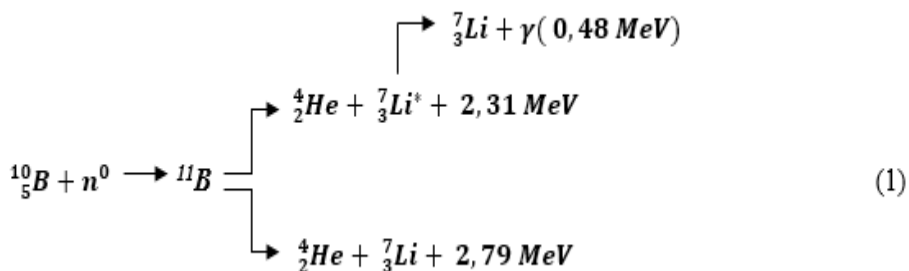
narządów płciowych oraz w pozasutkowej postaci choroby Pagera (EMPD). Doświadczenia te potwierdziły, że istnieją dowody na pewną skuteczność kliniczną stosowanej metody, dlatego pomimo wielu problemów związanych między innymi ze środkami dostarczania boru, źródłami neutronów czy błędami dozymetrycznymi, które należy rozwiązać, dalsze badania kliniczne w celu oceny skuteczności BNCT są uzasadnione. Dla przykładu na rysunku 1 znajduje się zdjęcie nawracającego nowotworu lewej struny głosowej o średnicy 2.1 cm (A) przed terapią i (B) po terapii BNCT (Haapaniemi i in., 2015).



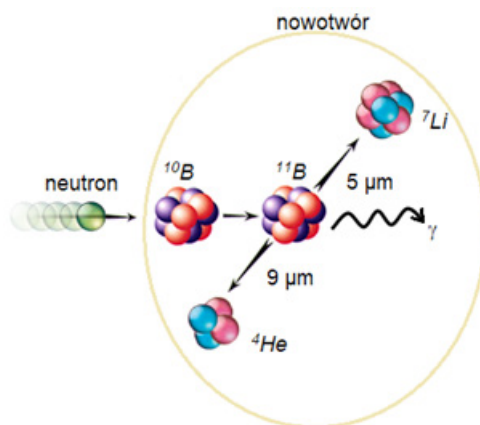
Rys. 1 Guz struny głosowej wykryty 23 miesiące po konwencjonalnej radioterapii.
(A) Guz przed BNCT. (B) Częściowa odpowiedź po BNCT (Haapaniemi i in., 2015).

Podstawy BNCT

BNCT opiera się na reakcji jądrowej wychwytu neutronu termicznego przez stabilny izotop boru ^{10}B , co skutkuje powstaniem cząstki alfa ^4He o bardzo wysokiej gęstości jonizacji mierzonej współczynnikiem liniowego przenoszenia energii (*ang. Linear Energy Transfer - LET*) oraz jądra litu ^7Li , zwanego jądrem odrzutu. W terapii tej wykorzystuje się atom boru ze względu na fakt, że ma on bardzo duży przekrój czynny na wychwyt neutronów.



Zgodnie ze schematem (1) padające neutrony zostają wychwycone przez atom boru tworząc metastabilne jądro ^{11}B , które w sposób spontaniczny i niemalże natychmiastowy rozpada się na cząstkę α i jądro odrzutu. Produkty te przemieszczają się w przeciwnych kierunkach (rys. 2), na odległości odpowiednio ok. $9\text{ }\mu\text{m}$ i $5\text{ }\mu\text{m}$, co w przybliżeniu odpowiada średnicy komórek nowotworowych. Krótki zasięg tych cząstek związany jest właśnie z wysoką gęstością jonizacji LET. Dzięki temu niszczone są tylko komórki guza z zaoszczędzeniem sąsiadujących komórek niezmiennych chorobowo.



Rys. 2 Reakcja rozpadu stabilnego nuklidu boru ^{10}B pod wpływem promieniowania neutronowego (na podstawie Patel i in., 2013)

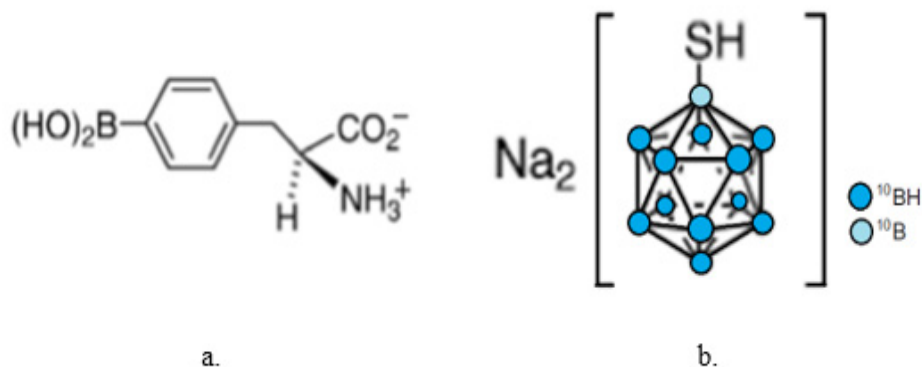
Podstawy chemiczne

Celem najskuteczniejszego leczenia jest odpowiednie dobranie środków dostarczających bor, wykorzystywanych w BNCT. Nośniki podawane do organizmu powinny charakteryzować się:

- niską toksycznością ogólnoustrojową,
- selektywnym gromadzeniem się w dużych objętościach ($\sim 20\text{--}50\text{ }\mu\text{g}$ na 1g lub $\sim 10^9$ atomów na komórkę) w komórkach nowotworowych w celu ich lizy, oraz niskim wychwytem przez zdrowe tkanki (stosunek stężenia boru we krwi dla nowotworu do tkanki zdrowej $> 3:1$),
- szybkim wypłukiwaniem (*ang. clearance*) z krwi i zdrowych tkanek przy jednoczesnym utrzymywaniu się, przez co najmniej kilka godzin podczas napromieniowania neutronami w guzie (Barth, i in., 2018).

Wśród środków dostarczających bor wyróżnić można trzy generacje związków:

- Związki boru pierwszej generacji - kwas borowy i niektóre jego pochodne stosowane w latach 50. i 60. XX wieku.
- Związki boru drugiej generacji - leki o niskiej masie cząsteczkowej zawierające bor: borofenylalanina BPA ($\text{C}_9\text{H}_{12}\text{BNO}_4$) i borokaptan sodu BSH ($\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$), które pojawiły się w 1960 roku. Pierwszy związek (rys. 3 a.) jest aminokwasem, posiadającym w swoim łańcuchu dołączony atom boru. Z uwagi na fakt szybkiego wzrostu oraz podziału komórek nowotworowych wykazują one zwiększony transport aminokwasów, przez co aktywnie wychwytyją BPA. Natomiast związek BSH (rys. 3 b.) wnika z krwi do komórek patologicznych w wyniku pasywnej dyfuzji, która jest możliwa ze względu na zaburzoną barierę krew-mózg. W przypadku komórek niezmiennych chorobowo bariera ta nie była naruszona, co uniemożliwiało na jego проникnięcie. Oba związki charakteryzują się znacznie mniejszą toksycznością i dłuższym czasem przebywania w zmienionych chorobowo komórkach niż środki pierwszej generacji, jednakże wnikają one do nich w sposób niejednorodny, przez co promieniowanie koncentruje się w różnych obszarach. Obecnie BPA i BSH stosowane są w wielu badaniach naukowych, również klinicznych. Budowę związków drugiej generacji przedstawiono na rysunku 3.
- Związki boru trzeciej generacji- biokompatybilne molekuły takie jak mitochondria, liposomy, porfiryny, cukry, itd., które wykazują duże powinowactwo do jąder oraz DNA komórek patologicznych. Dzięki temu można ograniczyć ilość boru dostarczonego do organizmu, przez co związki te są mniej toksyczne.



Rys. 3 Budowa strukturalna związku a. L-BPA (L-paraBoronophenylalanine),
b. BSH (borocaptate sodium) (Barth i in., 2018)

Związki są stale udoskonalane w celu bardziej selektywnego ukierunkowania ich na komórki nowotworowe oraz zapewnienie niższej toksyczności dla organizmu. Najbardziej obiecującymi nośnikami są leki w nanoskali dostarczane przy użyciu liposomów i nanocząstek. Jednakże żadne z dotychczasowych wyników badań nie przekonują do tego, żeby któryś z tych związków był lepszym środkiem do zastosowania klinicznego. W związku z tym obecnie najlepszym sposobem na dalszą poprawę skuteczności klinicznej BNCT byłoby zoptymalizowanie paradygmatów dawkowania i dostarczania BPA i BSH, pojedynczo lub w połączeniu, z nadzieją, że przyszłe badania zidentyfikują nowe i lepsze środki do transportu boru dla zastosowania klinicznego (Barth i in., 2018).

Składniki dawki

Terapia borowo-neutronowa jest bardzo skomplikowana z powodu obecności różnych składników dawki, w tym:

- dawki terapeutycznej (dawka borowa) z emitowanej energetycznej cząstki alfa i jądra litu uwolnionych w wyniku oddziaływania neutronów termicznych z atomami boru: $^{10}B(n, \alpha) ^7Li$,
- dawki od promieniowania gamma powstałej z wiązki neutronów oddziałującej z wodorem: $^1H(n_{th}, \gamma) ^2H$,

- dawki od gamma promieniowania tła (wytworzonej w wyniku wychwytu neutronów z elementów zespołu kształtowania wiązki),

- dawki od protonów powstałych w reakcji neutronów termicznych wychwyconych przez azot: $^{14}\text{N} (n, p) ^{14}\text{C}$,

- dawki od neutronów szybkich wytworzonych w wyniku reakcji sprężystego rozpraszania jąder wodoru: $^1\text{H} (n, n') ^2\text{H}$ (Bavarnegin i in., 2016).

Celem uzyskania całkowitej dawki, która jest sumą dawek równoważnych wymienionych powyżej składników, konieczne jest wykonanie szeregu pomiarów dozymetrycznych. Ze względu na różną względną skuteczność biologiczną (*ang. relative biological effectiveness - RBE*) wymienionych składników dawki, każdy z nich musi być oddzielnie pomnożony przez specyficzny czynnik skuteczności biologicznej, aby uzyskać dawkę równoważną (Khajeali i in., 2015). Jak się jednak okazuje, przy takim założeniu pomija się efekty synergiczne pomiędzy różnymi składnikami dawki. Szczegółowe badania (González i in., 2017) wykazały, że rzeczywista dawka jest zdecydowanie mniejsza niż oszacowana dawka równoważna, w związku z czym proponowano bardziej złożoną metodę oceny dawki izoefektywnej fotonów (*ang. photon iso-effective dose*).

Dozymetria żelowa

Dozymetria żelowa to technika pomiarowa, której celem jest wyznaczenie rozkładu przestrzennego dawki promieniowania jonizującego zaabsorbowanego przez dozymetr żelowy. Jej metodologia obejmuje trzy podstawowe etapy:

1. wytworzenie żelu o odpowiednio dobranym składzie chemicznym oraz wylanie go do naczynia o antropomorficznym kształcie,
2. napromienienie żelu wiązką o odpowiednio dobranych parametrach,
3. skanowanie żelu za pomocą wybranych technik obrazowania.

Idea działania takich dozymetrów jest zmiana ich właściwości pod wpływem ekspozycji na promieniowanie. Naświetlony fantom analizuje się za pomocą technik obrazowania, aby następnie porównać otrzymane wyniki z rozkładem dawki, który został wyliczony za pomocą systemów komercyjnie stosowanych w planowaniu leczenia. Pomimo szeregu wyzwań obejmujących:

- dobór składu chemicznego w taki sposób, aby fantomy jak najdokładniej symulowały środowisko tkankowe,
- osiągnięcie wysokiej czułości dawki,

- otrzymanie integralności przestrzennej,
- osiągnięcie niewrażliwości na temperaturę,
- uzyskanie odpowiedniej mocy dawki,
- oraz osiągnięcie niezależności energetycznej,

badania naukowe potwierdzają duży potencjał dozymetrii żelowej w celu weryfikacji dawek w BNCT (Baldock i in. 2010; Abtahi i in., 2014).

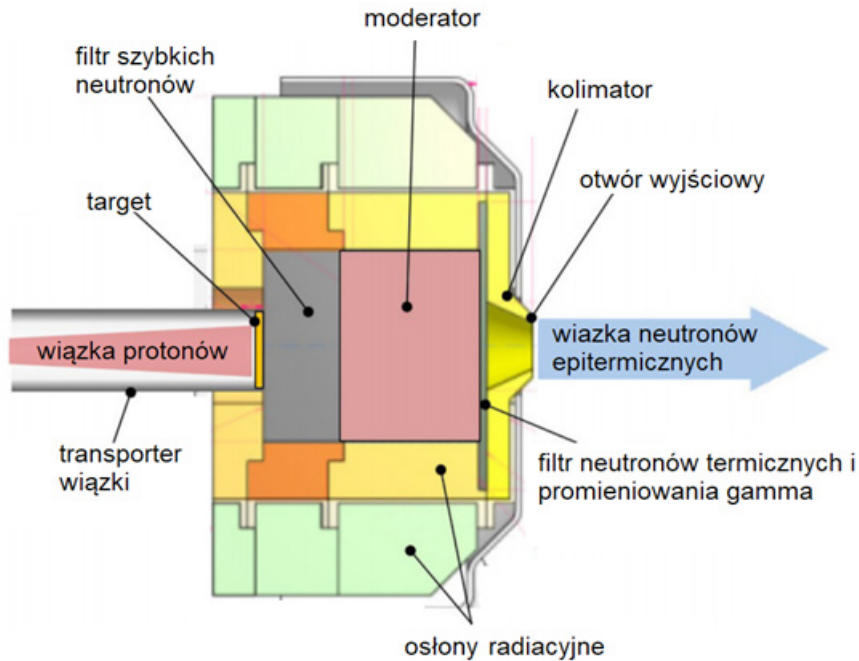
Źródła neutronów

W BNCT wiązka padającego promieniowania musi być dobrana w taki sposób, aby wywołać minimalne zniszczenia zdrowych komórek przy całkowitej destrukcji komórek patologicznych, dlatego też w zależności od umiejscowienia nowotworu do naświetleń stosowane są wiązki neutronów o różnych energiach. Do napromienienia nowotworów powierzchniowych wykorzystywane są neutrony termiczne o energii mniejszej niż 0,05 eV, podczas gdy do głębszych guzów konieczne jest zastosowanie promieniowania o większym zasięgu penetracji, który zapewniają neutrony epitermiczne o energiach z przedziału od 1 eV- 10 keV (<https://www.ncbj.gov.pl/bnct>). Ponadto natężenie wiązki promieniowania skierowanego na guza powinno być większe niż 10^9 neutronów/(cm²·s).

Do niedawna standardowym źródłem neutronów wykorzystywanych w BNCT były reaktory jądrowe, ponieważ umożliwiały otrzymanie wiązki o wysokiej intensywności. Pomimo tego, że potwierdzono ich skuteczność, niemożliwe było umieszczenie reaktorów jądrowych w szpitalach ze względu na ryzyko skażenia promieniotwórczego, a także ze względów ekonomicznych. Większość ze stosowanych poprzednio reaktorów badawczych na świecie zaprzestała działalności klinicznej lub są na skraju zamknięcia. Z tego też względu rozpoczęto badania nad opracowywaniem alternatywnego źródła neutronów- akceleratora. Przyspieszone w nim do bardzo dużych prędkości cząstki naładowane (np. protony), bombardują tarczę z odpowiednio dobranego materiału, w wyniku czego dochodzi do reakcji, prowadzącej do powstania neutronów o niemalże dowolnej energii (zależnej od energii bombardujących cząstek). Następnie dzięki znajdującemu się na tarczy moderatorowi (który spowalnia prędkie neutrony) charakterystyka neutronów wytwarzanych przez akcelerator nie różni się od charakterystyk neutronów reaktora jądrowego (Naito, 2018).

Kluczowym elementem instalacji wykorzystywanej w BNCT jest zespół kształtowania wiązki (*ang. Beam Shaping Assembly - BSA*), którego zadaniem jest zmodyfi-

kowanie pierwotnego widma źródła neutronów w celu uzyskania wiązki neutronów o wymaganych parametrach. BSA składa się z kilku warstw, które powinny być dobrane w taki sposób, aby otrzymać wiązkę o parametrach możliwych do wykorzystania w terapii (Kiyonagi, 2018). Budowę układu modulacji neutronów w akceleratorze przedstawiono na rysunku 4.



Rys. 4 Schemat budowy zespołu kształtowania wiązki (BSA) (Kiyonagi, 2018)

Wiązka protonów wyprowadzona z akceleratora trafia na target zbudowany z jąder atomowych lekkich pierwiastków. Warstwa ta powinna być cienka (kilka milimetrów), aby nie zatrzymywała protonów. W przypadku protonów niskoenergetycznych ($E < 3$ MeV) stosowana jest tarcza litowa, natomiast dla energii większej niż 5 MeV wykorzystywany jest beryl. Wydajność obu reakcji rośnie wraz ze wzrostem energii protonów, co wiąże się ze zwiększeniem energii otrzymanych neutronów. Oznacza to, że energia wytwarzana wskutek reakcji ${}^7\text{Li} (p, n) {}^7\text{Be}$ jest znacznie niższa niż energia ${}^9\text{Be} (p, n) {}^9\text{B}$, co jest równoważne z tym, że wydajność spowolnienia neutronów powstałych w wyniku pierwszej z reakcji jest lepsza niż w przypadku bombardowania tarczy berylowej. Z tego względu ważnym aspektem jest odpowiedni wybór moderatora neutronów dla każdego systemu, aby uzyskać energię odpowiednią do BNCT. Głównym procesem moderacji neutronów jest elastyczne rozpraszanie prędkich neu-

tronów na jądrach atomów moderatora, prowadzące do termalizacji neutronów. Jako materiał spowalniający najlepiej sprawdzają się lżejsze jądra, dlatego też najczęściej wykorzystuje się wodór i deuteron celem uzyskania neutronów termicznych oraz fluorki (np. MgF_2), aby otrzymać neutrony epitermiczne. Alternatywą dla tych materiałów jest zbiornik wodny z filtrem kadmowym, którego zadaniem jest zmiana stanu wiązki z trybu termicznego na tryb epitermiczny. Kolejnym elementem kształtującym wiązkę jest reflektor, który ma zmniejszyć straty neutronów, które w wyniku spowolnienia przez moderator zostają rozproszone. Powinien on składać się z materiału o wysokiej liczbie masowej (np. ołów, żelazo), aby uzyskać wysoką intensywność neutronów epitermicznych oraz dodatkowo przyczynić się do produkcji neutronów w wyniku reakcji mnożącej (n , $2n$). Następnym elementem, który należy odpowiednio dobrać jest filtr pozwalający na uzyskanie wiązki neutronów epitermicznych o wysokiej jakości, poprzez pozbycie się niechcianej dawki resztkowej będącej skutkiem licznych reakcji. Filtry aluminiowe redukują neutrony o niepożądanym energii, podczas gdy filtry Pb i Bi służą do tłumienia promieniowania gamma (Naito, 2018; Kiyanagi, 2018). Znajdujący się za nimi kolimator służy do produkcji równoległych wiązek, co uzyskuje się poprzez skupienie neutronów.

Obecnie istnieje tylko kilka klinik BNCT wyposażonych w różnego rodzaju akceleratorzy cząstek naładowanych. Ich zestawienie przedstawiono w tabeli 1 (Dymova i in., 2020).

W marcu 2020 r. Firma Sumitomo Heavy Industries, Ltd. ogłosiła, że uzyskała zgodę japońskiego Ministerstwa Zdrowia, Pracy i Opieki Społecznej na produkcję i sprzedaż opartego na akceleratorze systemu BNCT (System NeuCure™ System) oraz programu obliczania dawki (NeuCure™ Dose Engine).

Warto podkreślić, że jedynym pionierskim ośrodkiem prowadzącym badania pod kątem BNCT w Europie jest Szpital Uniwersytecki w Helsinkach, który podpisał umowę z Neutron Therapeutics Inc na dostarczenie akceleratora. W lipcu 2019 r. ogłoszono, że NTI zgodził się na zainstalowanie systemu nuBeam do celów BNCT w Shonan Kamakura General Hospital w Japonii. Jeżeli fiński organ ds. Zdrowia wyda zgodę, to zostaną rozpoczęte badania kliniczne z udziałem pacjentów z nawracającym rakiem głowy i szyi (Dymova i in., 2020). Zatem jesteśmy świadkami odrodzenia i przyspieszonego rozwoju badań klinicznych i testów BNCT, które opierają się na zastosowaniu różnych nowych typów akceleratorów.

Tabela 1. Kliniki BNCT na świecie

PLACÓWKA	FIRMA	URZĄDZENIE	ENERGIA [MeV]	NATEŻENIE PRĄDU [mA]	TARGET
Clinic of South Tohoku (Japonia)	Sumitomo Heavy Industries	cyklotron	30	2	beryl
University of Tsukuba (Japonia)	High Energy Accelerator Research Organization, Japan Atomic Energy Agency, Hokkaido University, Ibaraki Prefecture, Mitsubishi Heavy Industry Co.	akcelerator liniowy	8	5 (do tej pory 2)	beryl
National Cancer Center (Japonia)	Cancer Intelligence Care Systems, Inc.	akcelerator liniowy	2.5	20 (do tej pory 11)	-
Helsinki University Hospital (Finlandia)	Neutron Therapeutics Inc.	akcelerator elektrostatyczny	2.6	30	lit
Xiamen Humanity Hospital (Chiny)	Neuboron Medtech Ltd., TAE Life Sciences, Budker Institute of Nuclear Physics	akcelerator tandemowy izolacją próżniową	2.5	10	lit
Kansai BNCT Medical Center (Japonia)	Sumitomo Heavy Industries	cyklotron	30	2	beryl

Podsumowanie

Rozwój BNCT umożliwiający zwalczenie trudnych do wyleczenia nowotworów pociąga za sobą konieczność udoskonalania wielu aspektów, które są kluczowe w weryfikacji planowania leczenia.

W niniejszym artykule przedstawiono skomplikowaną procedurę leczenia za pomocą BNCT, składającą się z szeregu pomiarów dozymetrycznych, w celu wyodrębnienia odpowiedniej dawki terapeutycznej, wytworzenia najlepszego farmaceutyku dostarczającego atomy boru do komórek nowotworowych pacjenta oraz finalnie naświetlenia za pomocą odpowiednio wyprofilowanej wiązki.

Zanim BNCT stanie się terapią powszechnie stosowaną w medycynie, konieczne jest, aby spełniała szereg wymagań klinicznych. Tutaj kluczową rolę odgrywa fizyczne

zbadanie składników dawki celem ustalenia energii zdeponowanej w komórce. Zmierzenie zaabsorbowanej dawki da lekarzowi informację, jaką faktycznie dawkę otrzymał pacjent, co pozwoli na zatwierdzenie lub odrzucenie planu leczenia. Tutaj z pomocą przychodzi stale udoskonalana dozymetria żelowa, w której wykorzystuje się fantomy równoważne tkankom.

Pomimo tego, że poziom skomplikowania dozymetrii promieniowania 3D jest na tyle duży, że wymaga znacznego doświadczenia w obrębie różnych dziedzin nauki, takich jak chemia polimerów, fizyka promieniowania oraz ilościowe zastosowanie technik obrazowania (MRI i CT) badania przeprowadzone w tej dziedzinie potwierdzają jej duży potencjał w weryfikacji dawek w BNCT. W szczególności wyróżnia je wysoka rozdzielczość przestrzenna, możliwość dokonywania pomiarów rozkładu dawki w przestrzeni trójwymiarowej oraz potencjał wykorzystania ich jako fantom, bądź też detektor. Aktualnie prowadzone są badania mające na celu uczynienie dozymetrii żelowej bardziej przyjazną dla użytkownika i mniej toksyczną. Ponadto dąży się do osiągnięcia większej ogólnej dokładności całkowitej techniki dozymetrycznej 3D, w tym zarówno dozymetru żelowego, jak i systemu odczytu.

Warto również zwrócić uwagę, że wprowadzenie na rynek akceleratorów, jako alternatywy dla reaktorów jądrowych, umożliwiających na ich łatwiejsze zlokalizowanie w szpitalach, może spowodować wzrost liczby prowadzonych badań, co może wpłynąć na udoskonalenie metody, a w ostateczności może spowodować, że BNCT stanie się terapią powszechnie stosowaną na całym świecie.

Bibliografia

- Abtahi, S. Aghamiri, S. Khalafi, H. Rahmani, F. (2014). An investigation into the potential applicability of gel dosimeters for dosimetry in boron neutron capture therapy. *International Journal of Radiation Research*. 12. ss. 149-159.
- Baldock, C. De Deene, Y. Doran, S. Ibbott, G. Jirasek, A. Lepage, M. McAuley, K.B. Oldham, M. Schreiner, L.J. (2010), Polymer gel dosimetry. *Phys Med Biol*. 2010 Mar 7;55(5):R1-63. DOI: 10.1088/0031-9155/55/5/R01. [dostęp: 25.10.2020].
- Barth, R. Zhang, Z. Liu, T. (2018). A realistic appraisal of boron neutron capture therapy as a cancer treatment modality. *Cancer Communications*. 38. DOI:10.1186/s40880-018-0280-5.
- Barth, R.. Mi, P. Yang, W. (2018). Boron delivery agents for neutron capture therapy of cancer. *Cancer Communications*. 38. DOI:10.1186/s40880-018-0299-7.
- Bavarnegin, E. Sadremomtaz, A. Khalafi, H. Kasesaz, Y. (2016). Measurement of in-phantom neutron flux and gamma dose in Tehran research reactor boron neutron capture therapy beam line. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, Vol. 12, Nr 2, ss. 826-829. DOI: 10.4103/0973-1482.174541
- Dymova, M. Taskaev, S. Richter, V. Kuligina, E. (2020) Boron neutron capture therapy: Current status and future perspectives. *Cancer Commun (Lond)*. 40(9):406-421. DOI:10.1002/cac2.12089. [dostęp: 25.10.2020].
- González, S. Pozzi, E. Hughes, A. Provenzano, L. Koivunoro, H. Carando, D. Thorp, S. Casal M. Bortolussi, S. Trivillin, V. Garabalino, M. Curotto, P. Heberl, E. Santa Cruz, G. Kankaanranta, L. Joensuu, H. Schwint, A. (2017). Photon iso-effective dose for cancer treatment with mixed field radiation based on dose-response assessment from human and an animal model: Clinical application to boron neutron capture therapy for head and neck cancer. *Phys Med Biol*. 62(20):7938-7958. DOI:10.1088/1361-6560/aa8986
- Haapaniemi, A. Kankaanranta, L. Saat, R. Koivunoro, H. Saarilahti, K. Mäkitie, A. Atula, T. Joensuu, H. (2015). Boron Neutron Capture Therapy in the Treatment of Recurrent Laryngeal Cancer. *International Journal Radiation Oncology Biology Physics*, 1;95(1), ss. 404-410. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.11.010.
- Hatanaka, H. (1990). Clinical results of boron neutron capture therapy. *Basic Life Sciences*, 54: 15-21. DOI:10.1007/978-1-4684-5802-2_2
- International Agency for Research on Cancer. (2020). Pobrane z: <https://gco.iarc.fr/>. [dostęp: 20.10.2020].

- Khajeali, A. Farajollahi, A.R. Khodadadi, R. Kasesaz, Y. Khalili, A. (2015). Role of gel dosimeters In boron neutron capture therapy. *Appl Radiat Isot.* 103:72-81. DOI:10.1016/j.apradiso.2015.05.017
- Kiyanagi, Y. (2018). Accelerator-based neutron source for boron neutron capture therapy. *Therapeutic Radiology and Oncology*, Vol. 2. DOI: 10.21037/tro.2018.10.05.
- Naito, F. (2018). Introduction to accelerators for boron neutron capture therapy. *Therapeutic Radiology and Oncology*, Vol. 2. DOI: 10.21037/tro.2018.10.11.
- Narodowe Centrum Badań Jądrowych. (2020). Pobrane z: <https://www.ncbj.gov.pl/bnct>. [dostęp: 18.10.2020].
- Patel, H. Takagaki, M. Bode, B.P. Šnajdr, I. Patel, D. Sharman, C. Bux, M. Bux, S. Kitora, M. Hosmane, N. (2013). *Carborane-Appended Saccharides: Prime Candidates for Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) Clinical Trials*.
- Slatkin, D. (1991). A history of Boron Neutron Capture Therapy of brain tumor. Postulation of a brain radiation dose tolerance limit. *Brain*, 114, ss. 1609-1629. Pobrane z: <https://www.osti.gov/opennet/servlets/purl/16126605/16126605.pdf>. [dostęp: 18.10.2020].