

## Оглядіві статті

---

УДК 616.831—006:615.849

### Бор-нейтронзахватная терапия опухолей головного мозга (обзор литературы)

Розуменко В.Д.

Институт нейрохирургии им. акад. А.П.Ромоданова АМН Украины, г.Киев, Украина

*Ключевые слова:* бор-нейтронзахватная терапия, опухоль мозга, борсодержащие препараты.

Лечение больных со злокачественными опухолями головного мозга относится к наиболее сложным проблемам нейрохирургии. Высокая смертность при этой патологии, психоэмоциональное бремя, которое ложится на больных в результате понимания “безысходности” неожиданно возникшего серьезного заболевания, и большие материальные затраты на лечение, которые в прогностическом плане часто оказываются неоправданными, обосновывают актуальность научного поиска, разработки и внедрения принципиально новых методов лечения злокачественных опухолей. По результатам эпидемиологических исследований, проведенных в США в 1990—2000 гг., установлена тенденция к увеличению числа больных с опухолями головного мозга. Если заболеваемость первичными опухолями головного мозга в 1990 г. составляла 8,2 на 100 000 населения и возросла до 10,9 на 100 000 населения в 1995 г, то в 1997 году этот показатель достиг 11,5 на 100 000 населения, а в 2000 — 12,8 на 100 000 населения, то есть 35 000 впервые выявленных новых случаев опухолей мозга [12—14,25,45,46,79]. В Украине ежегодно диагностируют до 5 000 первичных опухолей мозга [1,2]. Среди первичных опухолей головного мозга 55—60% относятся к злокачественным.

Несмотря на совершенствование методов диагностики церебральных опухолей, значительный прогресс хирургических технологий, внедрение в клиническую практику новых антибластических препаратов и современных методов лучевой терапии, существенного улучшения результатов лечения больных со злокачественными новообразованиями головного мозга не наблюдается [2,17,44].

По данным литературы [7,11,31,38,41—43,65], обнадеживающие перспективы в лечении злокачественных первичных опухолей головного мозга возлагаются на бор-нейтронзахватную

терапию (БНЗТ). Концептуально метод БНЗТ основан на целенаправленной доставке линейной энергии излучения высокой интенсивности непосредственно к опухолевым клеткам с целью их разрушения. Однако обеспечение эффекта селективного разрушения клеток злокачественной опухоли с минимальным воздействием на нормальные тканевые структуры требует разработки и применения совершенных диагностических, геометрических, физических и биологических методологий [22,23,27,70,73].

Механизм селективного энергетического деструктивного воздействия на клетки опухоли обеспечивается за счет их предварительного насыщения изотопом бора-10 с последующим нейтронным облучением опухолевой ткани. В результате такой реакции взаимодействия, а именно “захвата” бором-10 нейтронов, образуется ядро He-4 ( $\alpha$ -частица) и ядро отдачи Li-7 с высокой ионизирующей способностью, которые разрушают опухолевые клетки [4,5]. Благодаря тому, что обе частицы имеют малый “пробег” (в сумме не превышающий 14 мкм), разрушение клеток происходит только в пределах опухолевой ткани, насыщенной изотопом бора-10 без повреждающего воздействия на клетки окружающих нормальных тканей [4,5,15,31]. Выбор для метода нейтронзахватной терапии изотопа бора обусловлен тем, что клетки определенных видов злокачественных опухолей обладают способностью задерживать этот элемент на более продолжительное время по сравнению с клетками нормальных тканей, а также тем, что с химико-биологической точки зрения бор не оказывает вредного побочного воздействия на организм. Одним из критериев селективности воздействия и эффективности метода БНЗТ является показатель значительной дифференциации концентрации бора в опухоли по сравнению с нормальными тканями [34,35,72]. Существует множество других нук-

лидов с даже более высоким эффективным сечением взаимодействия, чем у бора-10, которые могут рассматриваться как возможные агенты для БНЗТ, например, гадолиний [48,60]. Однако основной интерес исследователей направлен на бор-10, так как соединения бора конкурируют с углеродом по их экстенсивной ковалентной химии и стабильности, что позволяет синтезировать различные химические соединения, от низко- до высокомолекулярных [6,8,81,82].

*История развития метода БНЗТ.* Применение реакции нейтронного захвата для лечения злокачественных опухолей впервые было предложено G. Locher вскоре после открытия J. Chadwick в 1932 г. нейтрона. Тогда было известно, что “захват” (поглощение) нейтронов атомами бора-10 в тканях человеческого организма приводит бор к делению с образованием двух частиц с энергией достаточной для повреждения клеток в окружающей области. Принцип, заложенный в основу предложенного метода, был относительно простым. Первый шаг должен был состоять в “имплантации” борсодержащего агента в опухоль, которая в дальнейшем захватит тепловые нейтроны с низкой энергией для продуцирования разрушительно-го в отношении опухолевых клеток излучения. Репродукция опухолевых клеток предотвращается в результате повреждающего воздействия на структуры ДНК. В идеале излучение должно действовать только в пределах строго ограниченной зоны (соответствующей диаметру клетки). Таким образом, нормальная смежная ткань за пределами опухоли окажется неповрежденной. Проведенные в 1941 г. исследования по БНЗТ в эксперименте на мышцах показали, что эти изотопы концентрируются в опухолевых клетках и приводят к явному регрессу опухоли после нейтронного облучения.

Это послужило обоснованием к проведению в 1952 г. в США клинической апробации метода БНЗТ в Brookhaven National Laboratory (BNL) и Massachusetts Institute of Technology (MIT). С применением метода БНЗТ проведено лечение 10 больных. Исследования были направлены на возможное улучшение результатов лечения злокачественных глиом головного мозга и, в частности, глиобластом. С 1959 г. по 1961 г. 16 больным лечение проводилось на реакторе в BNL, а с 1961 г. по 1962 г. 18 больным лечение проводилось в MIT. Следует отметить, что по показателю продолжительности жизни эффективность лечения методом БНЗТ у этих больных не была установлена [62,69]. Эти пионерские клинические исследования по БНЗТ были приостановлены в 1962 г., прежде всего из-за технических несовершенств. Реакторы

BNL и MIT излучали только термальные нейтроны с ограниченной глубиной проникновения, вследствие этого “живая” опухоль обнаруживалась после проведенного лечения на глубине, превышающей 2—3 см, тогда как поверхностно расположенные над опухолью ткани были избыточно облучены. Используемые в то время борсодержащие средства были простыми неорганическими соединениями, которые не обладали способностью селективного накопления в опухоли. Одним из тяжелых осложнений, вызванных облучением, был отек мозга. Синтетические стероиды, которые в настоящее время обычно используют для купирования отека мозга, в те годы не были доступны. Не существовали в то время и такие высокоинформативные диагностические методы, как компьютерная аксиальная томография (КАТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), которые сегодня позволяют неинвазивно оценивать степень отека мозга. На определенный период времени в США научный интерес к БНЗТ злокачественных опухолей снизился. Однако более широко эти исследования развернулись в Японии. Японский нейрохирург Н. Hatanaka [28,29], который принимал участие в ранних клинических исследованиях, проводимых в США, по возвращении в Японию продолжил разработку БНЗТ с использованием нового борсодержащего соединения  $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$  (*borocaptate sodium* или *BSH*). BSH соединение, как было установлено, концентрировалось в клетках опухоли и оставалось там в течение некоторого времени, тогда как другие ткани и кровеносная система “очищались” от него и при последующем нейтронном облучении не подвергались разрушительному воздействию. Из 40 больных с глиомами головного мозга, которые до 1979 г. в Японии прошли лечение с использованием метода БНЗТ, 33% жили более 5 лет. В дальнейшем Н. Hatanaka показал возможность пятилетней выживаемости 50% больных с глиобластомами головного мозга. При этом не наблюдалась их умственная деградация, характерная для применения традиционной лучевой терапии. Обобщив результаты экспериментальных и клинических исследований, Н. Hatanaka пришел к выводу, что предшествующие результаты, полученные в США, не были действительно неудачными, а отражали ограниченный объем знаний в области БНЗТ, существующий в то время [28,29]. Первоначальные исследования с применением низкоэнергетических термальных нейтронов требовали проведения БНЗТ посредством открытого хирургического вмешательства, чтобы мягкие покровы черепа и костные структуры не отражали излучения и обеспечивалось адекватное его проникновение в мозг

к опухоли. Это требовало также увеличения времени облучения до нескольких часов при том, что больной должен был находиться под общим наркозом. Однако идеальной ситуацией в первую очередь для больного является проведение БНЗТ без хирургического вмешательства и с короткой экспозицией облучения. Этим условиям отвечает применение эпитепловых нейтронов, которые практически беспрепятственно проникают через внешние покровы (кожа, кость, оболочки мозга) к очагу внутримозгового опухолевого поражения. По результатам исследований [54], основанных на материале применения БНЗТ при лечении 149 больных с глиобластомами, средняя продолжительность жизни составила 1,8 года. Конечно, статистическая достоверность эффективности того или иного метода лечения злокачественных глиом головного мозга определяется целым рядом факторов [17], включающих возраст больного, состояние по шкале Карновского, гистологический диагноз и др. Вместе с тем применение метода БНЗТ предусматривает не только обеспечение факта продления жизни больного, но и, как результат лечения, высокое ее качество. Результаты клинических исследований, проведенных в Японии, и достижения в области физики, химии, радиационной биологии привели к новому всплеску интереса к методу БНЗТ как методу выбора при лечении злокачественных опухолей головного мозга. Программы исследований по проблеме БНЗТ получили свое развитие в США, Великобритании, Германии, Австралии, Нидерландах, Швеции, Швейцарии, Италии, России. В октябре 1983 г. был проведен первый Международный симпозиум по вопросам БНЗТ. В США основная программа исследований по БНЗТ глиобластом мозга проводится в BNL. В 1987 г. была сформирована двусторонняя программа исследований с участием ученых Австралии и Японии по лечению методом БНЗТ больных с меланомами. Кроме того, в 1987 г. было основано Европейское Сотрудничество (ЕС), в задачи которого входило проведение исследований и клинического применения метода БНЗТ глиом головного мозга на базе реактора в Петтене (Нидерланды) и обеспечение условий для проведения исследований по изучению более широких возможностей метода БНЗТ при злокачественных опухолях различных органов и систем. В настоящее время проводится монтаж и настройка нейтронных источников еще на двух реакторах в США и Аргентине, близки к завершению проектные работы на Тайване, выполнены физические расчеты в Португалии, Бразилии, Чехии, Индонезии, Казахстане. Рассматривается возможность кооперированного подхода

стран Европы к вопросу лечения больных со злокачественными опухолями мозга на работающих европейских ядерных реакторах.

*Препараты для БНЗТ.* Одной из основных проблем успешного клинического применения метода БНЗТ является создание борсодержащих препаратов, которые должны отвечать следующим требованиям, определяющих эффективность их использования:

- селективное накопление в опухоли с преимущественной внутриклеточной локализацией препарата с целью более эффективного лучевого воздействия на клеточное ядро [24,39,80];

- обеспечение клеточной концентрации изотопа бора  $10^9$  атомов/клетка или 20—35 мкг/г опухоли [34,40];

- достигать соотношение концентрации бора-10 в опухоли по отношению к нормальной ткани 3—4 : 1 [5,39];

- сохранять постоянную концентрацию накопления бора-10 в опухоли в течение процедуры облучения [29,39,40];

- быть достаточно нетоксичным для организма при поступлении бора-10 в количествах, обеспечивающих необходимую концентрацию в опухоли [4,31,35].

Ключевой вопрос проблемы БНЗТ [30,6167] состоит в следующем: могут ли быть разработаны и синтезированы борсодержащие составы, соответствующие этим требованиям, и на основании каких критериев это возможно оценить?

Идеальным борсодержащим агентом, обеспечивающим доставку бора-10 в опухолевую клетку, должно быть такое химическое соединение, которое селективно достигало бы, по крайней мере, поверхности всех опухолевых клеток и, что еще лучше, опухолевой ДНК, дополнительно увеличивая результат воздействия на опухоль [24]. Если бы борсодержащее соединение обладало нереально высокой селективностью, оно бы проникало через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и достигало даже микроскопических разрастаний опухоли на отдалении от основного опухолевого очага, определяя высокий эффект метода БНЗТ.

Более 30 лет для целей БНЗТ глиобластом головного мозга используются *sodium borocaptate (BSH)* и *boronophenylalanine (BPA)* [50,63,66]. Эти соединения нетоксичны для организма при их применении в дозах, обеспечивающих лечебный эффект БНЗТ [16,19,54]. Однако до настоящего времени полностью не установлены их метаболизм и уточненные биохимические основы взаимодействия с опухолью. Следует указать, что BPA, наряду с применением при глиобластомах, может быть использован также и для лечения методом БНЗТ кожных меланом [49,50].

В настоящее время рассматриваются принципиально новые подходы к разработке и синтезу новых борсодержащих препаратов. Исходя из биохимических и физиологических соображений, разрабатываются борсодержащие препараты, основанные на использовании “элементов”, которые принимают непосредственное участие в жизнедеятельности клетки. Цель состоит в том, чтобы создать борсодержащие структуры, которые моделируют естественно встречающиеся химические составляющие, необходимые для роста и пролиферации клеток. Они включают исходные нуклеиновой кислоты, аминокислот, пептидов, липидов, фосфолипидов, углеводов [61,66,8]. Большинство из них являются низкомолекулярными соединениями, которые обладают возможностью проникать через мембрану клетки и сохраняться в клетке. Однако, учитывая тот факт, что пролиферация в пределах опухоли происходит асинхронно и только небольшой процент опухолевых клеток глиобластомы в одно и то же время находится в стадии пролиферации, логически обоснованным является создание борсодержащих агентов на основе нуклеозидов [57,76], которые трансформируясь в нуклеотиды будут соединяться с ДНК и РНК размножающихся клеток [56].

Другой класс низкомолекулярных борсодержащих соединений основан на использовании структурных “цепочек”, которые могут включаться в ДНК опухолевых клеток и сохраняться в пределах ядра клетки. Среди этих соединений можно использовать борсодержащие алкилирующие агенты, которые являются аналогами цитостатических химиотерапевтических и ДНК соединений [61,71], олигонуклеотидов [67,68], полиаминов [8,26,81]. Однако препараты, созданные на их основе, не обеспечивают возможности накопления бора-10 на терапевтически полезном уровне.

Другие низкомолекулярные борсодержащие составы, которые могли бы разрабатываться как потенциальные агенты для БНЗТ включают фосфаты, пирофосфаты, фосфолаты, циклические тиоуреазы, депрессанты ЦНС, фталоцианины, гормоны, антагонисты гормонов, амины, никотинамиды, азулены, койевую кислоту, лучевые сенсбилизаторы [58,67].

Специального внимания в качестве переносчиков бора в опухолевые клетки заслуживают порфирины. Борсодержащие порфирины при исследованиях *in vivo* проявляют селективность накопления, оптимально распределяются в опухолевых клетках, имеют низкую системную токсичность [32,51,52,59]. Кроме того, с их использованием рассматривается возмож-

ность сочетанного проведения БНЗТ и фотодинамической терапии [32,34].

Принципиально к другому классу борсодержащих соединений для БНЗТ относятся такие высокомолекулярные структуры, как моноклональные антитела и их фрагменты [3,64] и биспецифические антитела [47], общим для которых является наличие опухольассоциированных антигенов. Они высокоспецифичны, но основной их недостаток заключается в том, что они лишь в малых количествах достигают опухоли мозга при системном введении [20]. Исследуется также возможность использования борсодержащих биоконъюгатов эпидермального фактора роста [9,10], рецептор для которого гиперэкспрессирован на различных опухолях, включая глиобластомы. Хотя эти биоконъюгаты имеют более низкий молекулярный вес, чем антитела, и их фрагменты не обеспечивают высокой концентрации накопления бора-10 в опухоли при системном введении, но возможно их прямое введение непосредственно в опухоль.

В виде высокомолекулярных соединений для БНЗТ могут быть использованы и низкоплотностные липопротеины [37], рецепторы для которых также гиперэкспрессированы на опухолевых клетках. Синтезированы также борсодержащие липосомы [21], которые проникают через мембраны опухолевых клеток и локализуются в опухолях подкожной локализации. Однако эти структуры могут оказаться неэффективными при лечении опухолей головного мозга из-за низкой способности проникновения через ГЭБ, если их диаметр не будет меньше 50 мкм. Однако при нарушенном ГЭБ липосомы и другие высокомолекулярные структуры, содержащие бор-10, могут быть использованы как средства для БНЗТ.

При создании борсодержащих компонентов в будущем планируется использование компьютерного моделирования таких препаратов [4,5]. По мере установления физиологических и биохимических различий между нормальными и опухолевыми клетками, а также исходя из результатов исследований в области молекулярной биологии и биохимии опухолей мозга, создаются предпосылки для синтеза препаратов более избирательных для опухоли. Утверждается концепция, что применение “коктейля” из различных борсодержащих препаратов может быть наиболее эффективным, как это имеет место в случаях противоопухолевой полихимиотерапии. Выбор комбинации борсодержащих препаратов будет основан на их клеточном и субклеточном распространении, чтобы максимизировать концентрацию бора-10 в опухоли и минимизировать поглощение нор-

мальными тканями. Большинство из синтезированных борсоставов мишенью воздействия избирают ядро опухолевой клетки, которое является наиболее критической структурой для лучевого губительного повреждения. Селективное разрушение таких других субклеточных органелл, как митохондрии или лизосомы, также может привести к гибели опухолевой клетки, что должно учитываться при создании новых борсодержащих препаратов.

Одной из проблем БНЗТ является системная токсичность. По всей вероятности, применение комбинации составов с более низкими дозами для каждого из них позволит уменьшить суммарную токсичность при условии увеличения концентрации бора в опухоли. Используемый в настоящее время внутривенный путь введения борсодержащих препаратов может оказаться не оптимальным для доставки в опухоль синтезируемых низко- и высокомолекулярных средств. В этой связи исследуются как внутриартериальный и интракаротидный, так и внутриопухолевый пути введения, а также возможность имплантации в опухолевую ткань полимерных борсодержащих соединений [56,78].

*Источники нейтронов для БНЗТ.* В настоящее время установлено, что оптимальными для БНЗТ являются нейтроны в энергетическом уровне от 0,1 до 10 КэВ, так называемые эпитепловые нейтроны, поскольку их KERMA (Kinetic Energy Release in Materials) фактор и тем самым непосредственное повреждение тканей является меньшим, чем для тепловых и быстрых нейтронов [74]. В то же время вероятность их захвата изотопом бора-10 является очень высокой (так называемое сечение захвата достигает почти 4000 барн) и поэтому в результате происходящей реакции количество образовавшихся ядер He-4 и Li-7, непосредственно разрушающих опухолевые клетки, является также высоким. Эпитепловые нейтроны свободно проходят через кожный покров и кости черепа, оболочки мозга и проникают в мозговое вещество непосредственно к опухоли. Чтобы инициировать реакцию “захватной терапии” эпитепловые нейтроны должны достичь места расположения опухоли. Но только те клетки, которые накопили достаточное количество  $^{10}\text{B}$ , вступают в реакцию, разрушительную для них. Эпитепловые нейтроны имеют меньшую вероятность захвата в нормальных тканях, что обеспечивает снижение дозовой нагрузки на кожу, а замедляясь в тканях головы — дают увеличение пика облучения непосредственно в месте расположения опухоли.

При том уровне накопления бора-10 в злокачественных опухолях мозга, который позволяет получить борсодержащие препараты, что-

бы обеспечить достаточную терапевтическую дозовую нагрузку на протяжении 40—60-минутного сеанса облучения, интенсивность потока нейтронов должна достигать  $10^9$  н/см<sup>2</sup>.с. Такие потоки нейтронов могут быть сформированы на специальных высокопоточковых реакторах, но их строительство стоит десятки миллионов долларов, что маловероятно не только для Украины, но и для многих стран мира. На сегодняшний день единственным реальным источником эпитепловых нейтронов для клинического применения метода БНЗТ являются модифицированные ядерные реакторы. В настоящее время в мире есть шесть атомных реакторов, которые могут быть использованы для БНЗТ — в Брукхевене, Бостоне, Токио, Киото, Петтене и Хельсинки. В США для этих целей планируется переоборудование еще двух реакторов. Планируется использование для БНЗТ существующих реакторов в Италии, Чехии, Аргентине, Португалии, Бразилии. Существующий в Киеве в Институте ядерных исследований НАН Украины исследовательский ядерный реактор ВВР-М по своим параметрам не уступает установкам, которые уже используются для БНЗТ.

Как уже отмечалось выше, наиболее эффективными для лечения глиобластом головного мозга являются нейтроны с энергией от 0,1 до 10 КэВ, что необходимо учитывать, наряду с требованиями к интенсивности нейтронного пучка, при планировании и переоборудовании реакторов для целей БНЗТ. Для выделения из цельного спектра нейтронов с энергией от 0,1 до 10 КэВ существует несколько методов, но наиболее перспективным считается метод фильтрованных пучков нейтронов. Он заключается в том, что из общего пучка нейтронов (их спектр в случае использования реактора состоит из нейтронов с энергией от сотых эВ до десятков МэВ) необходимо пропустить с помощью специального фильтра только нейтроны с необходимой энергией и задержать все другие нейтроны. В качестве фильтров могут быть использованы специальные нейтронные фильтры, состоящие из изотопов, которые имеют интерференционные минимумы в полных сечениях в необходимой области энергии [53]. В связи с ограниченным числом существующих реакторов, обеспечивающих возможность проведения БНЗТ, исследуются альтернативные источники тепловых и эпитепловых нейтронов [75,77]. Наиболее приемлемым является использование низкоэнергетических протонных ускорителей, которые применяются в медицинской практике для проведения лучевой терапии. Современные технологии позволяют проектировать компактные ускорители. Предлага-

ется для целей БНЗТ использовать радиочастотные четырехполосные линейные ускорители (LINAC), тандемные электростатические ускорители [5,6]. Специальные исследования проводятся по вопросам дозиметрии при БНЗТ [18,36,40,55].

*Заключение.* Несмотря на потенциальные возможности и перспективность, БНЗТ является сложным методом лечения злокачественных опухолей. Большие надежды в развитии метода БНЗТ возлагаются на новые низкомолекулярные и высокомолекулярные борсодержащие соединения. Применение эпитепловых нейтронов обеспечивает поступление терапевтических доз нейтронов к глубоко расположенным внутримозговым опухолям. Кандидатами для применения метода БНЗТ, как показали результаты исследований, являются больные с глиобластомами головного мозга. Возможно, что больным с меланомами и метастатическими опухолями этот метод также окажет существенную пользу. Доступность клинического применения метода БНЗТ определяются наличием ядерного реактора в регионе расположения специализированного медицинского учреждения, в котором находится на лечении указанная категория больных. В настоящее время при лечении больных с глиобластомами мозга ведущие позиции занимает хирургическое вмешательство и сопутствующая адъювантная терапии, однако имеются все предпосылки, что важной составляющей комплексного лечения в нейроонкологии XXI в. будет БНЗТ. Решающая цель исследований и клинического применения метода БНЗТ - увеличение продолжительности жизни и обеспечение высокого качества жизни больных со злокачественными опухолями. Необходимы углубленные исследования, которые позволят выявить эффективность метода БНЗТ. Прогресс в этой области связан с синтезом новых борсодержащих составов, оптимизацией их доставки к опухоли, совершенствованием методов нейтронного воздействия на опухолевую ткань, разработкой специального программного обеспечения процесса БНЗТ и оптимальных алгоритмов лечения больных. Метод БНЗТ злокачественных опухолей является наиболее гуманным направлением использования ядерной энергии в мирных целях и ставит в этом отношении в выгодное положение государства, обладающие ядерными реакторами.

#### Список литературы

1. Зозуля Ю.А., Розуменко В.Д., Лисяный Н.И. Проблемы современной нейроонкологии // Журн. АМН України. —1999. — т. 5, № 3. — С. 426—441.
2. Розуменко В.Д. Принципы оказания помощи при неотложных состояниях в нейроонкологии // Укр. Мед. альманах. —1999. — Т.2, №3 (додаток). — С.87—90.
3. Barth R.F., Adams K.M., Soloway A.H. et al. Boronated starburst dendrimer-monoclonal antibody immunoconjugates: Evaluation as a potential delivery system for neutron capture therapy // Bioconjug. Chem. —1994. — V.5. — P.58—66.
4. Barth R.F., Soloway A.H., Brugger R.M. Boron neutron capture therapy of brain tumors: past history, current status, and future potential / / Cancer Invest. —1996. — V.14, N6. — P.534—550.
5. Barth R.F., Soloway A.H., Goodman J.H. et al. Boron neutron capture therapy of brain tumors: an emerging therapeutic modality// Neurosurgery. —1999. — V.44, N3. — P.433—451.
6. Barth R.F., Yang W., Bartus R.T. et al. Enhanced delivery of boronophenylalanine for neutron capture therapy of brain tumors using the bradykinin analog Cereport (Receptor-Mediated Permeabilizer—7) //Neurosurgery. —1999. — V.44, N2. — P.351—360.
7. Beddoe A.H. Boron neutron capture therapy // Br. J. Radiol. —1997. — V.70. — P.665—667.
8. Cai J., Soloway A.H., Barth R.F. et al. Boron-containing polyamines as KNA targeting agents for neutron capture therapy of brain tumors: synthesis and biological evaluation // J. Med. Chem. —1997. — V.40. — P.3887—3896.
9. Capala J., Barth R.F., Bendayan M. et al. Boronated epidermal growth factor as a potential targeting agent for boron neutron capture therapy of brain tumors // Bioconjug. Chem. —1996. — V.7. — P.7—15.
10. Carlsson J., Gedda L., Gronvik C. et al. Strategy for boron neutron capture therapy against brain tumor cells with over-expression of the epidermal growth factor receptor // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. —1993. — V.30. —105—115.
11. Catterall M., Bloom J.G., Ash K.V. et al. Fast neutrons compared with megavoltage X-Rays in the treatment of patients with supratentorial glioblastoma: a controlled pilot study // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. —1980. — V.6. — P.261—266.
12. Central Brain Tumor Registry of the United States. —1990.
13. Central Brain Tumor Registry of the United States. —1995.
14. Central Brain Tumor Registry of the United States. —1998.

15. *Chadha M., Capala J., Coderre J.A. 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. — V.40. — P.829—834.
16. *Coddere J.A., Elowitz E.H., 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. — V.33. — P.141—152.
17. *Curran W.J., Scott C.B., Horton J. et al.* Recursive Partitioning analysis of prognostic factors in three radiation therapy oncology group malignant glioma trials // *J. Nat. Cancer Inst.* —1993. — V.85,N9. — P.704—710.
18. *Krollette K.* Optical fiber could revive troubled cancer treatment // *Biophotonics Intern.* —2000. — N 1—2. — P.46—49.
19. *Elowitz E.H., Bergland R.M., Coderre J.A. et al.* Biodistribution of *p*-boronophenylalanine in patients with glioblastomas multiforme for use in boron neutron capture therapy // *Neurosurgery.* —1998. — V.42. — P.463—469.
20. *Fallot T., Magdelena T.H., Mady E. et al.* A phase I study of an antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody for the treatment of malignant gliomas // *Neurosurgery.* —1996. — V.39. — P.478—483.
21. *Feakes K.A., Shelly K., Hawthorne M. et al.* Selective boron delivery to murine tumors by lipophilic species incorporated in the membranes of unilamellar liposomes // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* —1995. — V.92. — P.1367—1370.
22. *Feinendegen L.E.* Strategic planning workshop on research needs for neutron capture therapy // *J. Neurooncol.* —1997. — V.33. — N1—2. — P.179—185.
23. *Fine H.A.* The basis for current treatment recommendations for malignant gliomas // *J. Neurooncol.* —1994. — V.20. -N2. -P.11—120.
24. *Gabel K., Foster S., Fairchild R.G.* The Monte Carlo simulation of the biological effect of the  $^{10}\text{B}$  (n, $\alpha$ )  $^7\text{Li}$  reaction in cells and tissue and its implication for boron neutron capture therapy // *Radiat. Res.* —1987. — V.111. — P.25—36.
25. *Greig N., Ries L.* Increasing annual incidence of primary malignant brain tumors in the elderly // *J. Nat. Cancer Inst.* —1990. — V. 82. — P. 1621—1623.
26. *Hariharan J.R., Wyzlic I.M., Soloway A.H.* Synthesis of novel boron-containing polyamines agent for KNA targeting in neutron capture therapy // *Polyhedron.* —1995. — V.14. — P.823—825.
27. *Haselsberger K., Radner H., Pendl G.* Boron neutron capture therapy for glioblastoma: improvement of boron biodistribution by hyaluronidase // *Cancer Lett.* —1998. — V.131. — P.109—111.
28. *Hatanaka H.* Clinical results of boron neutron capture therapy // *Basic. Life Sci.* —1990. — V.54. — P. 15—21.
29. *Hatanaka H.* Experience of boron neutron capture therapy for malignant brain tumours with special reference to the problems of postoperative CT follow-ups // *Acta Neurochir. Suppl. (Wien).* —1988. — V.42. — P.187—192.
30. *Hawthorne M.F.* The role of Chemistry in the development of boron neutron capture therapy of cancer // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* —1994. — V.32. — P.950—984.
31. *Hideghety K., Sauerwein W., Haselsberger K. et al.* Postoperative treatment of glioblastoma with BNCT at the petten irradiation facility // *Strahlentherapie Oncol.* —1999. — V.175. — Suppl. 2. — P.111—114.
32. *Hill J.S., Kahl S.B., Kaye A.H. et al.* Selective tumor uptake of boronated porphyrin in an animal model of cerebral glioma // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* —1992. — V.89. — P.1785—1789.
33. *Hill J.S., Kahl S.B., Stylli S.S. et al.* Selective tumor kill of cerebral glioma by photodynamic therapy using a boronated porphyrin photosensitizer // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* —1995. — V.92. — P.12126—12130.
34. *Javid M., Brownell G.L., Sweet W.H.* The possible use of neutron capture isotopes such as boron—10 in the treatment of neoplasms: II — Computation of the radiation energy and estimates of effects in normal and neoplastic brain // *J. Clin. Invest.* —1952. — V.31. — P.603—610.
35. *Joel K.K., Coderre J.A., Micca P.L., Nawrocky M.M.* Effect of dose and infusion time on the delivery of *p*-boronophenylalanine for neutron capture therapy // *J. Neurooncol.* —1999. — V.41, N3. — P.213—221.
36. *Kabalka G.W., Tang C., Bendel P.* The role of boron MRI in boron neutron capture therapy // *J. Neurooncol.* —1997. — V.33, N 1—2. — P.153—161.
37. *Kahl S.B., Pate K.W., Waunschel L.A.* Low density lipoprotein reconstitution with alkyl and aryl carboranes // *Soloway A.H., Barth R.F., Carpenter K.E. (ed).* *Advances in Neutron Capture Therapy.* — New York: Plenum Press, 1993. — P.399—402.
38. *Kneschaurek P., Weissfloch L.* Boron neutron capture therapy // *Biomed. Tech. (Berl.).* —1997. — V.42. — P.31—33.
39. *Kobayashi T., Kanda K.* Analytical calculation of boron—10 dosage in cell nucleus for neutron

- capture therapy // *Radiat. Res.* —1982. — V.91. — P.77—94.
40. Kobayasshi T., Kanda K. Microanalysis system of ppm-order  $^{10}\text{B}$  concentrations in tissue for neutron capture therapy by prompt gamma-ray spectrometry // *Nucl. Instr. Meth.* —1983. — V.204. — P.96—103.
  41. Kurup P.K., Pajak T.F., Nelson J.S. et al. Fast neutron therapy for malignant astrocytomas // *J. Neurooncology.* —1986. — V.4. — P.123—129.
  42. Laramore G.E., Kiener-West M., Griffin T.W. et al. Randomized neutron dose searching study for malignant gliomas of the brain: Results of an RT<sub>6</sub>G study // *Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.* —1988. -V.14. — P.1093—1102.
  43. Laramore G.E., Griffin T.W., Gerdes A.J. et al. Fast neutron and mixed (neutron/proton) beam teletherapy for grades III and IV astrocytoma // *Cancer.* —1978. — V.42. — P.96—103.
  44. Latif A.Z.B., Signorini K., Gregor A. et al. Application of the MRC brain tumour prognostic index to patients with malignant glioma not managed in randomised control trial // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* —1998. — V.64. — P.747—750.
  45. Laws E., Kamat T. Brain Tumors // *A Cancer Journal for Clinicians.* —1993. — V. 43. — P. 263—265.
  46. Legler J., Ries L., Smith M. et al. Brain and other central nervous system cancers: recent trends in incidence and mortality // *J. Nat. Cancer Inst.* —1999. — V. 91, N 16.
  47. Liu L., Barth R.F., Adams K. et al. Critical evaluation of bispecific antibodies as targeting agents for boron neutron capture therapy of brain tumors // *Anticancer Res.* —1996. — V.16. — P.2581—2588.
  48. Matsumoto T. Evaluation of dept-dose distributions for gadolinium neutron capture therapy // Soloway A.H., Barth R.F., Carpenter K.E. (eds). *Advances in neutron capture therapy.* New York: Plenum Press, 1993. — P.235—240.
  49. Mishima Y. Selective thermal neutron capture therapy of cancer cells using their specific metabolic activities-melanoma as prototype // *Cancer Neutron Capture Therapy.* — New York: Plenum Press, 1996. — P.1—26.
  50. Mishima Y., Honda C., Ichihashi M. et al. Treatment of malignant melanoma by single neutron capture treatment with melanoma-seeking  $^{10}\text{B}$  compound // *Lancet.* —1989. — P.388—389.
  51. Miura M., Micca P.L., Fisher C.K. et al. Evaluation of carborane-containing porphyrins as tumor targeting agents for boron neutron capture therapy // *Br. J. Radiol.* —1998. — V.71. — P.773—781.
  52. Munday A.K., Sriratana A., Hill J.H. et al. Mitochondria are the functional intracellular target for photosensitizing boronated porphyrin // *Biochem. Biophys. Acta.* —1996. -V.1311. — P.1—4.
  53. Murzin A.V. et al. Reactor filtered neutron beams for astrophysical and BNCT investigations // IX International Symposium on Capture Rays Spectroscopy and related Topics. — Budapest, 1996. — P.850—853.
  54. Nakagawa Y., Hatanaka H. Boron neutron capture therapy: Clinical brain tumor studies // *J. Neurooncol.* —1997. — V.33. — P.105—115.
  55. Nigg K.W., Wheeler F.J., Wessol K.E. et al. Computational dosimetry and treatment planning for boron neutron capture therapy // *J. Neurooncol.* —1997. -V.33. — P.93—104.
  56. Rong F.G., Soloway A.H. Synthesis of 5-tethered carbone-containing pyrimidine nucleosides as potential agents for KNA incorporation // *Nucleosides & Nucleotides.* —1994. — V.13. — P.2021—2034.
  57. Rong F.G., Soloway A.H., Ikeda S., Ives K.H. Synthesis and biochemical activity of hydrophilic carborane-containing pyrimidine nucleosides as potential agents for KNA incorporation and BNCT // *Nucleosides & Nucleotides.* —1997. — V.16. — P.379—401.
  58. Scobie M., Threadgill M.K. Synthesis of carborane-containing nitroimidazole compounds via mild 1,3-dipolar cycloaddition // *J. Chem. Soc. Comm.* —1992. — P.939—941.
  59. Shibata Y., Matsumura A., Yamamoto T. et al. Neutron capture therapy with a new boron-porphyrin compound in the rat 9L glioma model // *J. Exp. Clin. Cancer. Res.* —1998. — V.17, N 3. — P.285—289.
  60. Shil J.A., Brugger R.M. Gadolinium as a neutron capture therapy agent // *Med. Phys.* —1992. — V.19, N3.
  61. Sjoberg S., Carlsson J., Ghaneolhosseini H. et al. Chemistry and biology of some low molecular weight boron compounds boron neutron capture therapy // *J. Neurooncol.* —1997. — V.33. — P.41—52.
  62. Slatkin K.N. A history of boron neutron capture therapy of brain tumors // *Brain.* —1991. — V.114. — P.1609—1629.
  63. Snyder H.R., Reedy A.J., Lennarz W.J. Synthesis of aromatic boronic acids, aldehyde boronic acids and a boronic acid analog of tyrosine // *J. Am. Chem. Soc.* —1958. — V.80. — P.835—838.
  64. Soloway A.H., Barth R.F., Alam F. et al. Delivery of boron- $^{10}$  for neutron capture therapy by means of chemical compounds and antibodies



- // Hatanaka H. (ed) Boron Neutron Capture Therapy for tumors. — Niigata, Nishimura Co, 1986. — P.47—58.
65. Soloway A.H., Barth R.F., Gahbauer R.A. et al. The rationale and requirements for the development of boron neutron capture therapy of brain tumors // *J.Neurooncol.* —1997. — V.33. — P.9—18.
  66. Soloway A.H., Hatanaka H., Kavis M.A. Penetration of brain and brain tumor: VII — Tumor-binding sulfhydryl boron compounds // *J. Med. Chem.* —1967. — V.10. — P.714—717.
  67. Soloway A.H., Tjarks W., Barnum B.A. et al. The chemistry of neutron capture therapy // *Chem. Rev.* —1998. — V.98. — P.1515—1562.
  68. Spielsvogel B.F., Soad B.F., Soad A., Powell W. et al. Chemical and enzymatic incorporation of boron into KNA // Soloway A.H., Barth R.F., Carpenter K.E. (eds). *Advances in Neutron Capture Therapy.* — New York: Plenum Press, 1993. — P. 389—393.
  69. Sweet W.H. Early history of development of boron neutron capture therapy of tumors // *J. Neurooncol.* —1997. — V.33. — P.19—26.
  70. Taylor S.A. New agents in the treatment of primary brain tumors // *J.Neurooncol.* —1994. — V.20, N2. — P.141—153.
  71. Tjarks W., Malmquist J., Gedda L. et al. Synthesis and initial biological evaluation of carborane-containing phenanthriferin derivatives // *Sixth Int. Symp. on Neutron Capture Therapy for Cancer.* Kobe (31 oct.—4 Nov.,1994). —1994. — P.112.
  72. Tolpin E.L., Wellum G.R., Kohan F.C. et al. Boron neutron capture therapy of cerebral gliomas: II — Utilization of the blood-brain barrier and tumor-specific antigens for the selective concentrations of boron in gliomas // *oncology.* —1975. — V.32. — P.223—246.
  73. Vertosick F.T. Brain tumor biology and therapy // *Curr. opin. Neurol. Neurosurg.* —1991. — V.4, N1. — P.24—28.
  74. Wagner F.M., Koester L., Wehrmann R. et al. The fast neutron facility at the research reactor Munich: determination of the beam quality and medical applications // *IX International School on Nuclear Physics, Neutron Physics and Nuclear Energy.* — Varna, 28 Sep. —7 oct., 1989.
  75. Wang C.K., Blue T.E., Gahbauer R. A neutronic study of an accelerator-based neutron irradiation facility for boron neutron capture // *Nucl. Technol.* —1989. — V.84. — P.93—107.
  76. Wyzlic I.M., Tjarks W., Soloway A.H. et al. Strategies for the design and synthesis of boronated nucleic acid and protein components as potential delivery agents for neutron capture therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1994. — V.28. — P. 1203—1213.
  77. Yanch J.C., Zhou X.I., Shefer R.E. et al. Accelerator-based epithermal neutron beam design for neutron capture therapy // *Med. Phys.* —1992. — V.19. — P.709—722.
  78. Yang W., Barth R.F., Adams K.A., Soloway A.H. Intratumoral delivery of boronated epidermal growth factor for neutron capture therapy of brain tumors // *Cancer. Res.* —1997. — V.57. — P.4333—4339.
  79. *Year 2000 Standard Statistical Report // Central Brain Tumor Registry of the United States, 1999.* — P. 7—18.
  80. Zamenhof R.G. Microdosimetry for boron neutron capture therapy: A review // *J. Neurooncol.* —1997. — V.33. — P.78—92.
  81. Zhuo J.C., Cai J., Soloway A.H. et al. Synthesis and biological evaluation of boron-containing polyamines as potential agents for neutron capture therapy of brain tumors // *J. Med. Chem.* —1999. — V.42, N7. — P. 1282—1292.
  82. Zuo C.S., Prasad P.V., Busse P. Et al. Proton nuclear magnetic resonance measurement of p-boronphenylalanine (BPA): a therapeutic agent for boron neutron capture therapy // *Med. Phys.* —1999. — V.26, N7. — P. 1230—1236.

#### Бор-нейтронзахватна терапія пухлин головного мозку

Розуменко В.Д.

У роботі наведено сучасні відомості щодо методу бор-нейтронзахватної терапії (БНЗТ) пухлин головного мозку. Розглянуті сучасний стан проблеми, актуальні питання розробки та клінічного впровадження БНЗТ, майбутні перспективи.

#### Boron neutron capture therapy of brain tumors

Rozumenko V.K.

The paper provides the modern information about the method of boron neutron capture therapy of brain tumors. Current status of the problem, actual questions of development and clinical application of BNCT, future prospect are considered.