

硼中子俘获治疗新技术的研究进展

李铭航, 林 想, 李俊杰*

南方医科大学附属东莞医院皮肤科, 广东 东莞

收稿日期: 2022年7月3日; 录用日期: 2022年8月1日; 发布日期: 2022年8月8日

摘 要

硼中子俘获治疗(Boron Neutron Capture Therapy, BNCT)是中国散裂中子源(China Spallation Neutron Source, CSNS)首个直接转化的产业化项目,是一种利用中子射线选择性杀伤肿瘤细胞的全新放射疗法,能有效杀死癌细胞而不损伤周边组织,具有安全性高、定位精准、价格低廉、治疗效果显著等优点,已能成功治疗脑胶质瘤、皮肤恶性黑色素瘤等多种肿瘤。现就目前国内外硼中子俘获治疗新技术的研究进展作一综述。

关键词

中国散裂中子源, 硼中子俘获治疗, 恶性肿瘤, 恶性黑色素瘤

Progress of New Techniques in Boron Neutron Capture Therapy

Minghang Li, Xiang Lin, Junjie Li*

Department of Dermatology, Dongguan Hospital Affiliated to Southern Medical University, Dongguan Guangdong

Received: Jul. 3rd, 2022; accepted: Aug. 1st, 2022; published: Aug. 8th, 2022

Abstract

Boron neutron capture therapy is the first direct transformation industrialization project of China spallation neutron source. It is a new radiotherapy that uses neutron rays to kill tumor cells selectively and effectively without damaging surrounding tissues. With the advantages of high safety, precise positioning, low price, and remarkable curative effect, it has been able to successfully treat a variety of tumors such as glioma and skin melanoma. This article will review the recent progress of new techniques in boron neutron capture therapy at home and abroad.

*通讯作者。

Keywords

China Spallation Neutron Source, Boron Neutron Capture Therapy, Malignant Tumor, Malignant Melanoma

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

硼中子俘获治疗是目前最新的细胞内靶向疗法。其原理主要是硼化合物(与肿瘤细胞的亲和力强,进入人体后能迅速聚集到肿瘤细胞中)俘获通过中子源装置产生的中子,进而在肿瘤细胞内发生局部核反应,释放 α 粒子和锂离子,这些反应产物具有很高的线性能量转移特性,在单位路径中的线性能量传递 $> 150 \text{ KeV}/\mu\text{m}$ [1],足以在肿瘤细胞内部对肿瘤细胞产生致死效应[2],同时它们也具有射程短的特点,在组织中的射程 $< 10 \mu\text{m}$ (相当于1个细胞的直径),因此可以实现在细胞水平高选择性地杀死肿瘤细胞,而对未被硼化合物定位的肿瘤周边组织破坏极小,即相对于传统放射疗法具有更精准的靶向性[3] [4]。目前应用广泛的中子源包括同位素放射源和低能加速器源、反应堆、医院中子照射器(In Hospital Neutron Irradiator-mark 1, IHNI-1)及散裂源[5] [6]。而随着中国散裂中子源的研制成功,意味着我国也拥有了强流质子加速器驱动的高通量脉冲中子源,基于CSNS的BNCT将会开创我国肿瘤治疗的新时代。本文就硼中子俘获治疗的技术装备及原理、技术优势以及国内外临床研究进展作一综述。

2. 技术装备及原理: CSNS

CSNS是我国第1台、世界第4台通过高能质子束流轰击钨靶产生强流中子,并利用其进行物质微观结构和运动研究的科学装置。CSNS向全球用户开放,为全球的材料科学技术、生命科学、资源环境、新能源等学科的基础研究和高新技术的研发提供了强力的手段[7] [8]。散裂中子源的原理主要是利用加速器将质子加速后,使质子束流能量提高到最终能量,高能质子束流进一步轰击金属锂或钨靶,从而发生散裂反应,每颗质子可以散裂出20~30个中子,中子经过慢化后形成超热中子,供科学家开展实验研究[5]。散裂中子源的优势在于对轻元素非常敏感,适用于研究含有大量碳、氢、氧、氮等轻元素的物质的微观结构;由于它本身具有磁矩,可以与物质中的电子和原子核的磁矩相互作用,从而直接探测各种超导材料和磁性材料的磁性;由于它穿透能力强,可以给文物、生物或者精密设备拍照,从而无损地观测到其内部情况,进行考古和其他相关科学研究等。近年来,人们发现散裂中子源除了用于科学研究外,还能用于治疗许多癌症。

3. 技术优势

1) 由于BNCT定位精确、靶向性强,可以克服肿瘤因人体呼吸等运动而发生形变与位移(定位困难)的难题,对弥散型肿瘤也有更强的杀伤力[3]。

2) 中子发生俘获反应后,释放出的 α 粒子和锂离子在生物组织中的射程短,约为 $9 \mu\text{m}$ 和 $5 \mu\text{m}$,均小于肿瘤细胞直径(约为 $10 \mu\text{m}$),因此可以杀死单个肿瘤细胞,而不影响周围正常细胞及健康组织[3]。

3) 核反应释放的带电粒子可以损伤细胞DNA、蛋白质及各种生物膜等,使肿瘤细胞功能紊乱、丧失,从而更有效地抑制肿瘤复发[9]。相关临床研究显示:1例头颈癌患者经BNCT后,随访6个月无复

发迹象[10]; 1例颞骨鳞状细胞癌患者接受 BNCT 后, 随访 6 个月没有肿瘤残留及复发的迹象[11]; 日本学者报道了 1 例恶性外周神经鞘瘤患者接受 2 次 BNCT, 随访 2 年无复发[12]。

4) 与质子、离子等粒子相比, 在同等能量下中子的穿透能力更强, 为深部癌症的治疗带来可能[13]。

5) 中子的使用成本相对低廉[14], 对病人造成的负担也相对小, 根据现有的病例, 每例患者仅需 1~2 次照射即可完成治疗, 每次照射时间仅为 30 分钟。

4. 国外临床研究进展

BNCT 技术俨然是目前国内外最前沿的抗癌治疗技术, 其发展历经了理论发展阶段(1936~1950 年)、尝试失败阶段(1951~1970 年)、取得初步成效阶段(1971~2010 年)以及加速器 BNCT 逐步兴起阶段(2011 年至今)。1936 年, 美国生物物理学家 Locher [15]发表了一篇关于 BNCT 的生物学效应和治疗可能性的文章, 并首先提出了 BNCT 的概念及基本原理。1940 年, 美国学者 Kruger [16]和 Zahl 等[17]报道了应用 BNCT 的动物实验, 发现硼积聚的肿瘤组织被中子照射后产生了明显坏死。1951 年至 1961 年间, Sweet 等在美国布鲁海文国家实验室进行了第一次 BNCT 临床研究, 并应用 BNCT 治疗恶性胶质瘤 17 例, 但效果不佳, 患者的中位生存期仅为 87 天, 可能是由于硼化合物在肿瘤细胞中的非选择性积累[14], 以及当时的中子对深部肿瘤的穿透性差所致。由于当时使用 BNCT 治疗癌症患者的过程中出现了放射性皮肤病、脑水肿、顽固性休克、脑坏死等严重不良反应, 美国于 1961 年停止了 BNCT 的临床试验[2]。日本于 1959 年开始进行了中子俘获疗法的基础研究。1968 年, 日本已经成功治疗了多例脑胶质瘤患者。1968 年至 1985 年间共治疗了 77 例脑部肿瘤患者, 其中肿瘤深度为 6 cm 的患者 5 年生存率为 58% [18], 明显高于同时期用其他手段治疗的同类患者的 5 年生存率(5.7%), 这再一次引起了美国和欧洲对 BNCT 临床试验的兴趣。1972 年, 日本研究团队开始了应用 BNCT 治疗皮肤黑色素瘤的基础研究[19] [20], 1987 年, 该团队首次应用 BNCT 治疗了 1 例左枕部皮肤的转移性黑色素瘤患者, 肿瘤可完全消退[21], 这是 BNCT 第一次用于治疗中枢神经系统以外的肿瘤。而后, Mishima 等[22]又成功治疗了 1 例右足底黑色素瘤患者, 病灶被完全消除, 且随访 18 个月无复发。据文献报道, 1990 年至 2005 年间日本研究所应用 BNCT 治疗的病种由恶性脑肿瘤、颅外头颈部肿瘤、恶性黑色素瘤逐渐扩展至肝、肺等体内肿瘤[23] [24] [25] [26] [27]。2001 年至 2007 年间日本对于头颈部肿瘤的临床研究提示 BNCT 治疗具有高应答率[28]。2002 年至 2007 年间, 日本的 Miyatake 等[29]用 BNCT 治疗了 22 例复发性恶性脑胶质瘤, 结果显示该类患者的中位生存时间为 9.1 个月, 显著高于传统治疗方法(4.4 个月)。除美国和日本外, 芬兰于 2002 年也开始了 BNCT 的研究试验[30]。2003 年至 2008 年间芬兰使用 BNCT 治疗复发或未治疗的头颈部肿瘤, 该临床试验结果提示患者的完全缓解率为 45% [29]。1999 年至 2012 年间, 249 例高级别神经胶质瘤或头颈部肿瘤患者在芬兰赫尔辛基的 FiR-1 反应堆接受了 300 余次 BNCT 治疗[31], 其中 43% 患者完全缓解, 30% 患者部分缓解, 20% 患者中位生存时间为 8.5 个月[26], 另有 1 例无法接受手术治疗的头颈部肿瘤患者, 在接受 BNCT 治疗后联合化疗和光子照射, 获得了完全缓解[10]。意大利学者于 2001 年首次使用 BNCT 治疗肝癌, 患者肝叶病灶完全消失, 7 个月后患者所有实验室检查结果均为阴性, 2 年内无复发[32]。阿根廷研究团队在 2003 年完成了首例 BNCT 对四肢皮肤黑色素瘤的治疗[33], 并于 2003 年至 2007 年间开展了 BNCT 用于治疗黑色素瘤的 I/II 期临床试验, 7 名患者共接受了 8 个疗程的治疗, 有效率达 69.3% [34]。截至 2013 年, 国际上使用基于研究性反应堆的 BNCT 已经治疗了上千例患者[32]。目前, 日本和美国的 BNCT 研究处于世界领先水平, 日本治疗的疾病种类以及病例报道最多, 约占全世界 BNCT 治疗总数的一半[35]。

5. 国内临床研究进展

我国的 BNCT 研究起步较晚, 我国于 1990 年 6 月在北京首次举办了 BNCT 治疗肿瘤学术研讨会。

2006年10月,我国首次参加了在日本召开的第12届BNCT国际大会,并参与了一些基础性研究工作。2009年12月我国在北京建造了IHNI-1,它是世界上首座为BNCT提供中子源的专用研究堆[36]。2010年至2011年间,中国台湾应用清华开放池反应堆的BNCT对复发性头颈部肿瘤患者进行治疗,有效率达70.6% [37]。2013年,丁大冬团队通过研究发现基于IHNI-1的BNCT能够杀伤黑色素瘤细胞,其机制可能是通过线粒体途径诱导肿瘤细胞凋亡[38] [39]。2014年9月,我国使用基于IHNI-1的BNCT进行了首例黑色素瘤患者的治疗,成功治愈并且随访24个月未发现晚期放射性损伤[9]。截至2017年,我国还进行了3例恶性黑色素瘤患者的BNCT临床研究,均达到了研究预期[35]。目前,研制基于加速器驱动的BNCT中子源是国际BNCT界公认的发展方向,且近10余年发展迅速[40]。2020年8月,中国科学院高能物理研究所在广东东莞已成功研制了一台基于加速器驱动的BNCT中子源装置并通过验收[41],有望在近年建成首座BNCT治疗中心;南方医科大学也将与南方医科大学附属东莞医院合作共建一所BNCT研究院,用于开展临床试验及新型硼剂的研发;上海已经建成一座中子质子治疗肿瘤医院,且预计10年之内将建成一所BNCT肿瘤治疗中心;我国的BNCT临床研究即将进入在医院实施的新阶段。

6. 结语与展望

纵观国内外, BNCT对于脑胶质瘤、头颈部肿瘤、皮肤恶性黑色素瘤以及生殖器乳腺外Paget病[42]等疾病都有非常卓越的疗效,也逐渐开始应用于治疗肺癌、胰腺癌等内脏肿瘤。然而,我们也需警惕BNCT相关不良事件的发生,其中以放射性脑坏死、脑水肿及皮肤毒性反应较为常见:在Kawabata等人的研究中,20例复发或难治的高级别脑膜瘤患者在BNCT后,5例出现放射性脑坏死[43];在日本的一项回顾性研究中,15例胶质母细胞瘤患者接受BNCT后,4例出现2级眼眶水肿,1例出现4级癫痫后脑水肿[44] [45];瑞典学者在2001年至2003年间,用BNCT治疗了30例胶质母细胞瘤患者,7例出现癫痫发作,5例发生血栓栓塞事件,8例出现1~3级皮肤毒性反应,生活质量逐渐下降[24]。随着更先进的用于BNCT的中子源的研发,尤其是强流质子加速器驱动的高通量脉冲中子源的问世,加上新一代的高效含硼药物的研发、辐射剂量的进一步精确、越来越多的临床试验数据的收集,相信适用于BNCT的疾病适应症将会进一步增多,不良事件的发生也会进一步减少;随着未来更多BNCT医疗中心的建设及投入使用,相信日益增多的各种癌症患者将会看到前所未有的曙光。由于BNCT对皮肤恶性黑色素瘤治疗的高效,因此应该引起皮肤科医生的高度关注,而对于该新技术治疗恶性黑色素瘤以及基底细胞癌、鳞状细胞癌等皮肤恶性肿瘤的机制、临床疗效、安全性等,亟待进一步研究以阐明。

参考文献

- [1] Moss, R.L. (2014) Critical Review, with an Optimistic Outlook, on Boron Neutron Capture Therapy (BNCT). *Applied Radiation and Isotopes*, **88**, 2-11. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2013.11.109>
- [2] Dymova, M.A., Taskaev, S.Y., Richter, V.A. and Kuligina, E.V. (2020) Boron Neutron Capture Therapy: Current Status and Future Perspectives. *Cancer Communications*, **40**, 406-421. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2013.11.109>
- [3] 王淼, 童永彭. 硼中子俘获治疗的进展及前景[J]. 同位素, 2020, 33(1): 14-26.
- [4] 江海燕, 储德林. 硼中子俘获治癌的技术进展及关键问题[J]. 物理通报, 2014, 4(4): 114-116.
- [5] 陈延伟. 中国散裂中子源(CSNS) [J]. 中国科学院院刊, 2011, 26(6): 726-728+725.
- [6] 杨伟廉, Barth, R.F., 霍天瑶, 周永茂, 刘彤. 硼中子俘获疗法进展和展望[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2012, 21(1): 76-79.
- [7] 程贺, 张玮, 王芳卫, 陈延伟. 中国散裂中子源的多学科应用[J]. 物理, 2019(11): 701-707.
- [8] 陈延伟. CSNS: 提升我国整体科研实力的散裂中子源[J]. 科技纵览, 2019(6): 52-55.
- [9] Zhong, Y., Song, Z., Zhou, Y., Liu, T., Zhang, Z., Zhao, Y., et al. (2016) Boron Neutron Capture Therapy for Malignant Melanoma: First Clinical Case Report in China. *Chinese Journal of Cancer Research*, **28**, 634-640.

- <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2016.06.10>
- [10] Kankaanranta, L., Saarilahti, K., Makitie, A., Välimäki, P., Tenhunen, M. and Joensuu, H. (2011) Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) Followed by Intensity Modulated Chemoradiotherapy as Primary Treatment of Large Head and Neck Cancer with Intracranial Involvement. *Radiotherapy and Oncology*, **99**, 98-99. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.02.008>
- [11] Inui, T., Haginomori, S.I., Ichihara, T., Takamaki, A. and Kawata, R. (2012) Boron Neutron Capture Therapy for Squamous Cell Carcinoma of the Skull Base. *Otolaryngology: Head and Neck Surgery*, **147**, 148. <https://doi.org/10.1177/0194599812451426a75>
- [12] Fujimoto, T., Andoh, T., Sudo, T., Fujita, I., Fukase, N., Takeuchi, T., *et al.* (2015) Potential of Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) for Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors (MPNST). *Applied Radiation & Isotopes*, **106**, 220-225. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2015.07.059>
- [13] 罗军益, 何佳恒. 硼中子俘获疗法治疗肿瘤及相关技术研究进展[J]. 辐射防护通讯, 2010, 30(2): 26-29.
- [14] 张紫竹, 金从军, 刘凯, 张国珍, 杨立军. 中子俘获疗法临床应用国际进展[J]. 中国工程科学, 2012, 14(8): 100-105.
- [15] Locher, G.L. (1936) Biological Effects and Therapeutic Possibilities of Neutrons. *American Journal of Roentgenology Radium Therapy and Nuclear Medicine*, **36**, 1-13.
- [16] Kruger, P.G. (1940) Some Biological Effects of Nuclear Disintegration Products on Neoplastic Tissue. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **26**, 181-192. <https://doi.org/10.1073/pnas.26.3.181>
- [17] Zahl, P.A., Cooper, F.S. and Dunning, J.R. (1940) Some *in Vivo* Effects of Localized Nuclear Disintegration Products on a Transplantable Mouse Sarcoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **26**, 589-598. <https://doi.org/10.1073/pnas.26.10.589>
- [18] Hatanaka, H. (1990) Clinical Results of Boron Neutron Capture Therapy. In: Harling, O.K., Bernard, J.A., Zamenhof, R.G., Eds., *Neutron Beam Design, Development, and Performance for Neutron Capture Therapy*, Springer, Boston, 15-21. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-5802-2_2
- [19] Mishima, Y. (1973) Neutron Capture Treatment of Malignant Melanoma Using ^{10}b -Chlorpromazine. *Pigment Cell & Melanoma Research*, **1**, 215-231.
- [20] Mishima, Y. (1996) Selective Thermal Neutron Capture Therapy of Cancer Cells Using their Specific Metabolic Activities—Melanoma as Prototype. In: Mishima, Y., Ed., *Cancer Neutron Capture Therapy*, Springer, Boston, 1-26. https://doi.org/10.1007/978-1-4757-9567-7_1
- [21] Mishima, Y., Ichihashi, M., Hata, S., *et al.* (1989) First Human Clinical Trial of Melanoma Neutron Capture. Diagnosis and Therapy. *Strahlentherapie und Onkologie*, **165**, 251-254.
- [22] Mishima, Y., Honda, C., Ichihashi, M., Obara, H., Hiratsuka, J., Fukuda, H., *et al.* (1989) Treatment of Malignant Melanoma by Single Thermal Neutron Capture Therapy with Melanoma-Seeking ^{10}b -Compound. *Lancet*, **334**, 388-389. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)90567-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(89)90567-9)
- [23] Cruickshank, G.S., Ngoga, D., Detta, A., Green, S., James, N.D., Wojnecki, C., *et al.* (2009) A Cancer Research UK Pharmacokinetic Study of BPA-Mannitol in Patients with High Grade Glioma to Optimise Uptake Parameters for Clinical Trials of BNCT. *Applied Radiation and Isotopes*, **67**, S31-S33. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2009.03.016>
- [24] Kawabata, S., Miyatake, S.I., Nonoguchi, N., Hiramatsu, R., Iida, K., Miyata, S., *et al.* (2009) Survival Benefit from Boron Neutron Capture Therapy for the Newly Diagnosed Glioblastoma Patients. *Applied Radiation and Isotopes*, **67**, S15-S18. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2009.03.015>
- [25] Kankaanranta, L., Seppl, T., Koivunoro, H., Välimäki, P., Beule, A., Collan, J., *et al.* (2011) L-Boronophenylalanine-Mediated Boron Neutron Capture Therapy for Malignant Glioma Progressing after External Beam Radiation Therapy: A Phase I Study. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **80**, 369-376. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.02.031>
- [26] Kankaanranta, L., Seppl, T., Koivunoro, H., Saarilahti, K., Atula, T., Collan, J., *et al.* (2012) Boron Neutron Capture Therapy in the Treatment of Locally Recurred Head-and-Neck Cancer: Final Analysis of a Phase I/II Trial. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **82**, e67-e75. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.09.057>
- [27] Kato, I., Fujita, Y., Maruhashi, A., Kumada, H., Ohmae, M., Kirihata, M., *et al.* (2009) Effectiveness of Boron Neutron Capture Therapy for Recurrent Head and Neck Malignancies. *Applied Radiation Isotopes*, **67**, S37-S42. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2009.03.103>
- [28] Suzuki, M. (2020) Boron Neutron Capture Therapy (BNCT): A Unique Role in Radiotherapy with a View to Entering the Accelerator-Based BNCT Era. *International Journal of Clinical Oncology*, **25**, 43-50. <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01480-4>
- [29] Miyatake, S.I., Kawabata, S., Hiramatsu, R., Kuroiwa, T., Suzuki, M. and Ono, K. (2018) Boron Neutron Capture

- Therapy of Malignant Gliomas. *Progress in Neurological Surgery*, **32**, 48-56. <https://doi.org/10.1159/000469679>
- [30] Cumberlin, R.L. (2002) Clinical Research in Neutron Capture Therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **54**, 992-998. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(02\)03041-9](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(02)03041-9)
- [31] Barth, R.F., Zhang, Z.Z., Liu, T. 硼中子俘获治疗作为癌症治疗方式的现实评估[J]. *癌症*, 2018, 37(7): 281-288.
- [32] 赵志祥. 应用前景广阔的硼中子俘获治疗技术[J]. *中国核工业*, 2013(9): 33-35.
- [33] González, S.J., Bonomi, M.R., Cruz, G., Blaumann, H.R., Calzetta Larriou, O.A., Menéndez, P., et al. (2004) First BNCT Treatment of a Skin Melanoma in Argentina: Dosimetric Analysis and Clinical Outcome. *Applied Radiation and Isotopes*, **61**, 1101-1105. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2004.05.060>
- [34] Menéndez, P.R., Roth, B., Pereira, M.D., Casal, M.R., González, S.J., Feld, D.B., et al. (2009) BNCT for Skin Melanoma in Extremities: Updated Argentine Clinical Results. *Applied Radiation and Isotopes*, **67**, S50-S53. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2009.03.020>
- [35] 张紫竹. 硼中子俘获疗法关键技术取得突破性进展[J]. *科技成果管理与研究*, 2017(2): 13.
- [36] 周永茂. 迈入新世纪的硼中子俘获疗法(BNCT) [J]. *中国工程科学*, 2012, 14(8): 4-13.
- [37] Wang, L.W., Liu, Y.H., Chou, F.I. and Jiang, S.-H. (2018) Clinical Trials for Treating Recurrent Head and Neck Cancer with Boron Neutron Capture Therapy Using the Tsing-Hua Open Pool Reactor. *Cancer Communications*, **38**, 1-7. <https://doi.org/10.1186/s40880-018-0295-y>
- [38] 丁大冬. BNCT 治疗人黑色素瘤的初步探讨[D]: [硕士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2013.
- [39] 孙婷, 丁大冬, 李斌, 陈桂林, 韦永新, 谢学顺, 等. 硼中子俘获疗法促人黑色素瘤细胞凋亡[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2013, 33(1): 10-13.
- [40] Taskaev, S.Y. (2015) Accelerator Based Epithermal Neutron Source. *Physics of Particles and Nuclei*, **46**, 956-990. <https://doi.org/10.1134/S1063779615060064>
- [41] 徐笛, 张玉财, 周琪怡, 赵利. 肿瘤硼中子俘获治疗的理论基础与近期研究进展[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2021, 41(1): 74-77.
- [42] Hiratsuka, J., Kamitani, N., Tanaka, R., Yoden, E., Tokiya, R., Suzuki, M., 等. 硼中子俘获治疗外阴黑色素瘤和生殖器乳腺外 Paget 病的疗效[J]. *癌症*, 2018, 37(7): 316-326.
- [43] Kawabata, S., Hiramatsu, R., Kuroiwa, T., Ono, K. and Miyatake, S. (2013) Boron Neutron Capture Therapy for Recurrent High-Grade Meningiomas. *Journal of Neurosurgery*, **119**, 837-844. <https://doi.org/10.3171/2013.5.JNS122204>
- [44] Yamamoto, T., Nakai, K., Kageji, T., Kumada, H., Endo, K., Matsuda, M., et al. (2009) Boron Neutron Capture Therapy for Newly Diagnosed Glioblastoma. *Radiotherapy and Oncology*, **91**, 80-84. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.02.009>
- [45] Yamamoto, T., Nakai, K., Tsurubuchi, T., Matsuda, M., Shirakawa, M., Zaboronok, A., et al. (2009) Boron Neutron Capture Therapy for Newly Diagnosed Glioblastoma: A Pilot Study in Tsukuba. *Applied Radiation and Isotopes: Including Data, Instrumentation and Methods for Use in Agriculture, Industry and Medicine*, **67**, S25-S26. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2009.03.011>