

硼中子俘获治疗靶向硼携带剂 4-硼-L-苯丙氨酸患者体内生物分布

祝夏阳¹, 刘凯¹, 邵玉军¹, 金从军¹, 赵春元¹, 崇奕峥²,
郭志滨³, 孙琪³, 刘志博³, 刘彤⁴, 张紫竹^{1,*}

1. 北京核工业医院, 北京 102413; 2. 中国中原对外工程有限公司, 北京 100083;
3. 北京大学化学与分子工程学院, 北京 100871; 4. 北京凯佰特科技股份有限公司, 北京 102413

摘要: 硼中子俘获治疗(boron neutron capture therapy, BNCT)是二元靶向放射治疗方法, 中子并不直接提供肿瘤治疗剂量, 而是利用肿瘤靶向¹⁰B携带剂将¹⁰B(n, α)⁷Li俘获反应产生的剂量沉积于肿瘤细胞。因此了解血液、肿瘤组织和正常组织中¹⁰B携带剂的生物分布对于BNCT临床治疗是必不可少的。目前国际上BNCT临床主要使用4-硼-L-苯丙氨酸(4-borono-L-phenylalanine, BPA)为硼携带剂。本文简要总结了BPA的结构、理化特性、细胞摄取机制以及人体生物分布等数据, 目的是支持和促进基于BPA的BNCT临床试验准备。

关键词: BNCT; BPA; 生物分布

中图分类号: TL923; R817.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-9950(2023)06-0477-10

doi: 10.7538/hhx.2023.45.06.0477

Biological Distribution in Patients of Boron Agent 4-Borono-L-Phenylalanine for Boron Neutron Capture Therapy

ZHU Xia-yang¹, LIU Kai¹, SHAO Yu-jun¹, JIN Cong-jun¹, ZHAO Chun-yuan¹,
CHONG Yi-zheng², GUO Zhi-bin³, SUN Qi³, LIU Zhi-bo³, LIU Tong⁴, ZHANG Zi-zhu^{1,*}

1. Beijing Nuclear Industry Hospital, Beijing 102413, China;

2. China Zhongyuan Engineering Corporation, Beijing 100083, China;

3. College of Chemistry and Molecular Engineering, Peking University, Beijing 100871, China;

4. Beijing Capture Technology Limited Co., Beijing 102413, China

Abstract: Boron neutron capture therapy(BNCT) is a binary targeted radiation therapy in which neutron does not directly provide tumor dose. The dose produced by the ¹⁰B(n, α)⁷Li capture reaction will be deposited in tumor cells by using targeted ¹⁰B agents. Therefore, understanding the biological distribution of ¹⁰B agents in the blood, tumor and normal tissue is essential for BNCT. 4-borono-L-phenylalanine (BPA) is the mainly used ¹⁰B agent in BNCT clinical trials worldwide. In order to support and facilitate the preparation of BPA-

收稿日期: 2023-05-22; 修订日期: 2023-08-23

基金项目: 中核集团基础科研项目(CNNC-JCYJ-202214); 中国宝原科研基金(ZHYL-BHY-2021001); 中核医疗核医科技创新项目(ZHYL-ZD-2021003)

* 通信联系人: 张紫竹

based BNCT clinical trials, information on the structure, physicochemical properties, cellular uptake mechanisms and human biological distribution of BPA are summarized in this paper.

Key words: BNCT; BPA; biological distribution

硼中子俘获治疗(boron neutron capture therapy, BNCT)原理主要利用天然元素硼的无放射性同位素 ^{10}B 与热中子(0.025 eV)的俘获反应,即 $^{10}\text{B}(\text{n},\alpha)^7\text{Li}$ 俘获反应,反应将产生高传能线密度(linear energy transfer, LET)的 α 粒子(^4He)与反冲 ^7Li 核,这两种粒子具有高相对生物有效性(relative biological effectiveness, RBE),能对细胞产生致死性伤害,且在组织中的射程与细胞直径尺度相当(5~9 μm),可将破坏力限制在单细胞尺度^[1]。BNCT是二元靶向放射治疗方法,目前主要在恶性黑色素瘤、恶性脑瘤及复发性头颈癌等局部侵袭性恶性肿瘤的治疗中发挥着重要作用,其成功治疗的基本前提是在肿瘤细胞内聚集足够数量的 ^{10}B (约20 $\mu\text{g}/\text{g}$ 质量比或约 10^9 原子/细胞),同时需在肿瘤部位有足够的热中子来引起 $^{10}\text{B}(\text{n},\alpha)^7\text{Li}$ 俘获反应,使得 α 粒子与反冲 ^7Li 核对肿瘤细胞产生致死损伤。区别于一元放疗直接利用高能射线装置引出的射线产生的物理剂量聚焦于肿瘤区域,BNCT过程中的中子并不直接提供肿瘤治疗剂量,而是引入了靶向 ^{10}B 携带剂,巧妙地将 $^{10}\text{B}(\text{n},\alpha)^7\text{Li}$ 俘获反应物理剂量的沉积与 ^{10}B 携带剂的代谢相结合,在理论上为肿瘤放射治疗提供了一个选择性破坏癌变细胞的治疗途径。BNCT实现肿瘤细胞的精准破坏需要解决两个主要问题:如何有选择地向癌细胞输送足够数量的 ^{10}B 原子以及如何使足够数量的热中子触发中子俘获反应,其中 ^{10}B 原子的递送也就是硼携带剂的开发及临床转化一直是BNCT领域研究热点。

目前硼携带剂的主要需求是^[2-3]:低毒性、高肿瘤细胞摄取量(约20 $\mu\text{g}/\text{g}$)、高肿瘤特异性(肿瘤/正常组织(T/N)、肿瘤/血液(T/B)硼浓度比值接近3)、从血液和正常组织中迅速清除且在中子照射时仍滞留在肿瘤中等。此外,理想的硼携带剂还可以实现组织内的定量释放、可追踪成像的功能,在工业化生产中能够大批量生产,具有良好的化学稳定性、易于长时间保存等特点^[4]。自1936年美国宾夕法尼亚州斯沃斯莫尔的富兰克林研究所Locher^[5]提出用中子俘获治疗恶性肿

瘤的思想后,硼携带剂的研发从未停止,其研发历程主要历经了三代变革^[4,6]。

初代硼携带剂主要是硼砂、硼酸及其衍生物^[7-8],20世纪50年代和60年代初美国布鲁海文国家实验室(Brookhaven National Laboratory, BNL)、麻省总医院(Massachusetts General Hospital, MGH)及麻省理工学院(Massachusetts Institute of Technology, MIT)研究者Farr、Sweet等^[9-10]利用戊硼酸钠($\text{Na}_2\text{B}_{10}\text{O}_6\cdot 10\text{H}_2\text{O}$)和硼砂($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7\cdot 10\text{H}_2\text{O}$)为硼携带剂进行了首次BNCT临床试验,主要治疗多形性胶质母细胞瘤患者,试验结果表明戊硼酸钠和硼砂为携带剂的BNCT治疗未能延长患者的生命,有些患者还出现了照射引起的并发症。实验人员得出结论,戊硼酸钠和硼砂作为硼携带剂不具备肿瘤特异性,同时热中子没有渗透到足够的深度,造成对正常组织的过度损伤和对深部肿瘤的不充分破坏^[9-10]。

Soloway等^[11]开始寻找能够选择性地集中在多形性胶质母细胞瘤细胞中的硼化合物,并从众多化合物中筛选出十一氢硫基十二硼化钠(sodium mercapto-undecahydro-closo-dodecaborate, BSH),分子式为 $\text{Na}_2[\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}]$ 。Hatanaka^[12]首先将其应用于患者。多形性胶质母细胞瘤BNCT临床I期试验(EORTC 11961)结果表明,注射BSH后,尽管在脑部的肿瘤组织中 ^{10}B 浓度远高于正常脑组织,但与血液中 ^{10}B 浓度相似^[13]。在另外一项结直肠癌、甲状腺癌或头颈部鳞状细胞瘤BNCT I期试验(EORTC 11001)中,研究结果显示肿瘤组织和血液 ^{10}B 浓度水平基本相当,且肿瘤组织与正常组织之间的 ^{10}B 浓度比低于期望值^[14-15]。但对于胶质瘤细胞摄取BSH的机制以及BSH在不同组织中的浓度差异目前尚无定论^[16-17]。另一个BNCT研究方向是开发可能用于治疗恶性黑色素瘤的硼携带剂。黑色素瘤可将大量苯丙氨酸结合到黑色素及其前体以及蛋白质中。因此,实验者转向合成含有硼的苯丙氨酸衍生物。1957年由伊利诺伊大学香槟分校的Snyder等^[18]首次合成了4-硼-L-苯丙氨酸(4-borono-L-phenylalanine, BPA),分子式 $\text{C}_9\text{H}_{12}^{10}\text{BNO}_4$ 。

Mishima 等^[19]首次将 BPA 应用于恶性黑色素瘤 BNCT 临床研究^[19]。BPA 分子结构类似于酪氨酸,在其他类型的肿瘤中也显著累积^[20-23]。Mori 等^[24]考虑到溶解性,在 BPA 中加入果糖配制输注液。BPA 为硼携带剂的 BNCT 临床试验逐步应用于恶性脑肿瘤、脑膜瘤、复发性头颈部肿瘤、恶性胸膜间皮瘤、骨肉瘤、恶性黑色素瘤、乳腺外佩吉特病等癌种的治疗^[25-31]。

第二代硼携带剂 BPA 和 BSH 目前是 BNCT 临床可用的硼携带剂,其在肿瘤治疗的应用中取得了较好的效果,但这两种化合物仍无法满足理想硼携带剂的需求,研究人员从未停止过新型硼携带剂的探索。第三代硼携带剂大致可以分为三类^[4,6]:含硼小分子、含硼生物大分子、含硼纳米药物等。新型硼携带剂的研发在细胞、动物实验中获得了令人振奋的实验结果,但距离临床应用尚需研究者的进一步努力。在新的更有效的硼携带剂研发出来之前,改善优化现有硼携带剂的剂量和给药是研究人员努力的方向。由于 BSH 在前期的临床研究中未能表现出良好的肿瘤靶向性,目前国际上 BNCT 临床使用的硼携带剂以 BPA 为主流。因此本文总结了 BPA 的结构、理化特性、细胞摄取机制以及人体生物分布的数据,目的是支持和促进基于 BPA 的 BNCT 临床试验准备。

1 BPA 结构和理化特性

BPA 有三种结构异构体,其不同之处在于硼酸残基相对于芳香环上丙氨酸官能团的位置,见图 1:*o*-异构体(2 位)、*m*-异构体(3 位)和 *p*-异构体(4 位)。在叙利亚仓鼠黑色素瘤模型中的分布测试发现,*p*-异构体比其他异构体在肿瘤中产生更高的硼浓度^[32-33]。因此,*p*-异构体(4-硼代苯丙氨酸,*p*-isomer(4-boronophenylalanine))是目前临床研究和临床试验中使用的结构异构体。

BPA 有两种手性分子结构,分别为 *L* 和 *D* 光学异构体。早期文献^[23,34]利用 BALB/c 小

鼠黑色素瘤细胞移植模型和乳腺癌细胞移植模型进行的代谢试验证明了 BPA 作为氨基酸类似物递送至组织的过程中,*L*-异构体参与代谢,*D*-异构体没有参与代谢。因此,后期临床研究中一般采用 BPA 的 *L*-异构体(*L*-BPA)。4-硼-L-苯丙氨酸异构体广泛应用于 BNCT 临床研究和正在进行的临床试验。在本文中 BPA 指的是 4-硼-L-苯丙氨酸异构体。

BPA 物理性质为无色无味晶体,不溶于水,但溶于酸和碱,密度为 0.89 g/cm³。根据硼同位素含量的不同,BPA 的相对分子质量不同。天然硼为原料的 BPA 的相对分子质量为 209.000 8, BNCT 临床常用的 BPA 相对分子质量为 208.260 8,¹⁰B 含量通常为 95%(或更高)。BPA 粉末在室温条件下可保持数年稳定^[35]。目前 BPA 在临床中应用的主要给药途径是静脉给药,主要剂型是水溶液。BPA 是一种两性离子,在生理条件(pH=7.4)下几乎不带电,因此不易溶于水。为了提高 BPA 在生理条件下的溶解度,BPA 需要与碳水化合物的阴离子配位,Mori 等^[24]发现使用 *D*-果糖作为增溶剂可实现 BPA 的高水溶性。BPA-果糖溶液的 pH 值为 7.94,接近生理条件的 pH 值^[36]。BPA-果糖溶液制备后 2~3 d 内,氨基会与羰基缩合引发美拉德反应,溶液变为棕色,BPA 的定量值也降低。在 2~8 °C 条件下保存,该溶液的保存期限也不会大幅度改善^[37]。因此,最好在 BNCT 之前现场制备 BPA-果糖溶液^[38]。最新的研究结果显示,以 *D*-山梨醇为增溶剂可有效避免美拉德反应,使得 BPA 溶液可在冷藏状态下长期保存,以 *D*-山梨醇为增溶剂的 BPA 注射液已应用于临床^[39],但未见详细人体生物分布报道。

2 BPA 细胞摄取机制

BPA 通过 *L*-氨基酸细胞转运体系统,特别是 *L*-氨基酸转运体-1(*L*-amino acid transporter-1, LAT-1)转运入细胞。Wittig 等^[40]研究了 BPA 在体外细胞膜上的转运机制,特别是中性氨基酸转运系统作为 BPA 的潜在载体的可能。中性氨基酸主要通过 L、A 和 ASC 系统转运,其中 L 系统对具有线性或支链的中性氨基酸和芳香结构如酪氨酸、苯丙氨酸和亮氨酸具有广泛的特异性。L 系统转运的驱动力是细胞内预先积累的氨基酸的化学梯度。研究结果支持了 BPA 由 L 系统转运的假说,并且证明 L 系统或氨基酸转运系统预

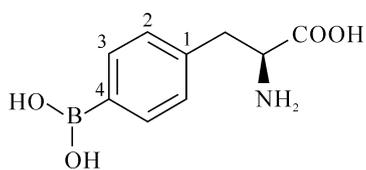


图 1 *L*-BPA 的结构

Fig. 1 Structure of *L*-BPA

积累的氨基酸可进一步刺激 BPA 的转运。Detta 等^[41]的研究报告利用从脑肿瘤患者手术切除的脑组织细胞证明了 LAT-1 是 BPA 进入细胞的通路。Wongthai 等^[42]在爪蛙卵母细胞中功能性表达了人类芳香族氨基酸转运体,并检测了其对 BPA 的摄取和动力学参数,证明了氨基酸转运体(amino acid transporter B^{0,+}, ATB^{0,+})和 LAT-1 在临床有效剂量下可显著促进 BPA 的肿瘤累积。Kreimann 等^[43]的研究结果表明,BPA 会积聚在表皮内代谢活跃的基底细胞和肿瘤实质内,肿瘤细胞细胞膜的代谢活性增加以及 LAT-1 表达上调,使得 BPA 选择性地靶向不同类型的肿瘤,包括脑肿瘤、黑色素瘤等,同时 BPA 聚集在黏膜,BPA-BNCT 后表现出显著黏膜毒性,尤其是在更敏感的癌变黏膜中。由于 BPA 异质地靶向具有不同 LAT-1 表达的肿瘤细胞群,静息期的癌细胞群吸收 BPA 的效率可能较低^[44-45],并且该部分细胞可能成为 BPA-BNCT 后复发的原因^[46]。

3 BPA 人体生物分布

BPA 作为氨基酸类似物本身并不具有毒性,在临床使用的浓度范围内也不会抑制细胞生长或繁殖^[36],因此 BNCT 的治疗效果很大程度上取决于其在血液、正常组织及肿瘤组织中的积聚和留存情况。了解血液、正常组织及肿瘤组织中¹⁰B 的浓度分布对于使用 BPA 进行肿瘤硼中子俘获治疗是必不可少的。以下总结了在患者注射 BPA 后,

血液、正常组织和肿瘤组织中的生物分布。以下总结数据中,BPA 注射液的增溶剂均为 D-果糖,BPA 给药剂量单位均为 mg(BPA)/kg(体重)。

3.1 血液代谢

BPA 注射结束后的血液中¹⁰B 清除曲线表现为双相清除动力学特点:第一阶段为再分布阶段,其半衰期表示为 $T_{1/2\alpha}$;第二阶段为消除阶段,其半衰期表示为 $T_{1/2\beta}$ 。Kiger 等^[47]认为,BPA 主要通过肾脏途径排泄。在患者泌尿系统中可见未代谢的 BPA^[48]。表 1 总结了 BPA 输注后血液¹⁰B 浓度代谢情况。

日本 Fukuda 等^[49]进行了多项 BPA 在患者血液及肿瘤组织中的代谢研究,研究结果表明 BPA 的累积量、峰值和清除率在不同病例之间存在明显的差异。在早期的黑色素瘤研究中^[50],9 例患者接受 170~210 mg/kg BPA 注射,注射时间 3~5 h,然后接受 BNCT。¹⁰B 值在 BPA 输注结束时达到峰值,峰值变化较大,峰值归一后用双指数函数拟合 $T_{1/2\alpha}$ 和 $T_{1/2\beta}$ 分别为 2.8 h 和 9.2 h。7 例患者接受 170~180 mg/kg BPA 注射后马上接受多次瘤周皮下注射(共 30 mg/kg),血液¹⁰B 代谢情况与前组相似,但无法评估额外给药对血液中¹⁰B 代谢的影响,预期此方法将增加皮肤肿瘤中的¹⁰B 浓度,但无法测量得到实际照射时皮肤肿瘤的¹⁰B 浓度。另有 7 例患者接受 85 mg/kg BPA 注射,注射时间 2~3 h,注射结束后通过手术方式获得组织样本, $T_{1/2\alpha}$ 和 $T_{1/2\beta}$ 分别为 2.2 h 和

表 1 BPA 输注后血液¹⁰B 浓度代谢情况

Table 1 ¹⁰B concentration kinetic in blood following administration of BPA

| 国家 | BPA 剂量/ (mg · kg ⁻¹) | 输注 时间/h | 患者数 | ¹⁰ B 峰值/ (μg · g ⁻¹) | $T_{1/2\alpha}$ /h | $T_{1/2\beta}$ /h | 参考文献 |
|-----|-------------------------------------|------------|-----|--|--------------------|-------------------|---|
| 美国 | 250 i. v. | 1 | 12 | 约 27 | 0.34 ± 0.12 | 9.0 ± 2.7 | Kiger 等 ^[47] |
| | 300 i. v. | 1.5 | 2 | n. a | | | |
| | 350 i. v. | 1.5 | 10 | 约 32 | | | Ryynänen 等 ^[51] Elowitz 等 ^[23] |
| | 290 i. v. | 2 | 10 | 约 25 | 0.27 ± 0.08 | 6.6 ± 2.0 | |
| | 250 i. v. | 2 | 3 | 22.1 ± 3.4 | 1.2 | 8.2 | |
| | 210 i. v. | 2 | 3 | 17.3 ± 3.7 | n. a. | n. a. | |
| | 170 i. v. | 2 | 4 | 14.2 ± 2.2 | n. a. | n. a. | |
| | 130 i. v. | 2 | 5 | 13.1 ± 1.9 | n. a. | n. a. | |
| 日本 | 500 i. v. | 2~3 | 9 | 36.9 ± 6.9 | 0.8 | 7.7 | Fukuda 等 ^[49] |
| | 179.7 ± 14.9 i. v. | 3~5 | 9 | 9.4 ± 2.6 | 2.8 | 9.2 | Fukuda 等 ^[50] |
| | 174.3 ± 7.0 i. v. + 30 s. c. | 3~5 | 7 | 7.4 ± 2.1 | 3.3 | 9.0 | |
| | 85 i. v. | 2~3 | 7 | 6.8 ± 1.2 | 3.7 | 10.0 | |
| 阿根廷 | 300 i. v. | 1~1.5 | 1 | 22.1~25.3 | n. a. | n. a. | Lieberman 等 ^[52] |
| | 100 i. v. | 1~1.5 | 5 | 5.5~9.8 | 0.3 ± 0.1 | 11.0 ± 7.0 | |

注:i. v. (intravenous infusion):静脉注射;s. c. (subcutaneous administration):皮下注射;n. a. (not available):不可用

10.6 h。在近期报道^[49]的头部和颈部肿瘤研究中,BPA 剂量为 500 mg/kg,最大¹⁰B值为(36.9±6.9) μg/g, $T_{1/2\alpha}$ 和 $T_{1/2\beta}$ 分别为 0.8 h 和 7.7 h;在 BPA 给药剂量相同的情况下,输注速率对血液中¹⁰B峰值有一定影响,快速输注产生的¹⁰B峰值高于慢速输注产生的¹⁰B峰值。

美国 Kiger 等^[47]设计了一种药物动力学双房室模型,评估注射 BPA 之后血液中¹⁰B的浓度,研究包括 24 名患者,其中 21 名多形性胶质母细胞瘤(GBM)患者、2 名转移性黑色素瘤患者和 1 名皮肤黑色素瘤患者,研究结果详见表 1。Rynänen 等^[51]报道了 10 例多形性胶质母细胞瘤患者输注 BPA 后的代谢情况,使用开放双房室模型和双指数函数模型的组合描述了输注 290 mg/kg BPA 后,血液中¹⁰B的清除率,研究结果详见表 1。Elowitz 等^[23]报道了 BPA 在多形性胶质母细胞瘤患者中的生物分布,分析了静脉注射 130、170、210、250 mg/kg BPA 2 h 后的血液¹⁰B代谢情况,认为 BPA 展示了双相清除动力学特点,再分布阶段半衰期约为 1.2 h,消除阶段半衰期为 8.2 h。

Lieberman 等^[52]对潜在 BNCT 患者,包括 4 例肢端黑色素瘤和 2 例高级别脑胶质瘤(胶质母细胞瘤和神经节细胞胶质瘤),进行了 BPA 人体生物分布研究。此研究采用了开放双房室模型拟合实验生物分布数据。5 例患者在 60~90 min 内静脉输注 100 mg/kg BPA,1 例黑色素瘤患者在 3 项研究中接受了 300 mg/kg BPA,研究结果详见表 1。由表 1 可见,临床试验中 BPA 的剂量、给药持续时间和照射时间点等方面存在较大差异,只有少数报告评估了在人类患者血液中¹⁰B的浓度代谢情况。BPA 的输注方式多为静脉注射,血液中¹⁰B浓度值在 BPA 输注结束时达到峰值,然后逐渐降低,但峰值个体化差异较大^[49],再分布半衰期($T_{1/2\alpha}$)的区间为:0.27~3.7 h,消除半衰期($T_{1/2\beta}$)的区间为:6.6~11.0 h。

为了在中子照射过程中保持较高的肿瘤¹⁰B浓度,Ono 等^[53]提出了在中子照射过程中连续输注 BPA 的方案,并将该方案命名为两阶段输注法。在该方法中,第一阶段以 400 mg/kg 剂量输注 BPA 2 h,此阶段输注后血液¹⁰B浓度为(26.8±5.5) μg/g;第二阶段以 100 mg/kg 输注 BPA 1 h,并在此阶段进行中子照射,此阶段血液¹⁰B浓度为(26.4±5.9) μg/g。照射前后浓度比值为 0.99。在 THOR 进行的临床研究^[48,54]、日本基于加速

器 BNCT 治疗复发性头颈部肿瘤^[55]也使用了这种 BPA 输注方法。使用此种 BPA 注射方法,使得中子照射期间,血液¹⁰B浓度几乎恒定,对 BNCT 剂量掌握带来了潜在的优势。但两步输注法直接测量肿瘤¹⁰B浓度动力学的研究尚未见报道。

3.2 组织中的分布

BNCT 作为一种放疗方法,靶区剂量和紧要器官剂量的估算对于制定治疗计划至关重要。BNCT 的辐射剂量主要来源于¹⁰B(n,α)⁷Li反应,需要了解中子照射时靶区和紧要器官的¹⁰B浓度。然而,目前还没有在 BNCT 中直接测量肿瘤/正常组织的¹⁰B浓度的方法。由于血液¹⁰B浓度可以测量,既往的临床研究采用假设肿瘤与血液¹⁰B浓度的比值(T/B)以及正常组织与血液¹⁰B浓度的比值(N/B),来推算 BNCT 中肿瘤及正常组织¹⁰B浓度,即肿瘤或正常组织¹⁰B浓度是通过测量血液的¹⁰B值乘以 T/B 或 N/B 比值来计算的。因此,T/B 和 N/B 比值的可靠性非常重要。

在基于 BPA 的 BNCT 中,4-硼-2-[¹⁸F]氟-L-苯丙氨酸(4-borono-2-[¹⁸F]fluoro-L-phenylalanine,¹⁸F-FBPA)已用于定量评估 T/B 和 N/B 比值^[56-58],并用于评估患者是否可以从 BNCT 中获益。但由于 BPA 和¹⁸F-FBPA 的给药方法不同,且 PET 影像无法给出组织或细胞中¹⁰B浓度的绝对值,因此,使用手术切除的方法获得组织和血液样本并测量¹⁰B浓度更接近于 BNCT 治疗的情况,无法被使用正电子发射断层扫描(PET)的评估所替代^[59]。表 2 总结了使用手术切除的方法直接测定静脉注射 BPA 后的肿瘤组织、正常组织、血液中¹⁰B浓度比值。

Coderre^[60]报道了 1 例多形性胶质母细胞瘤患者手术减瘤时的 BPA 生物分布研究结果,在手术减瘤前输注 100 mg/kg BPA,减瘤期间的血硼浓度为 6.0 μg/g,正常脑组织的硼浓度为 3.8 μg/g ($n=2$)。肿瘤组织中硼浓度为(19.2±3.2) μg/g ($n=10$),硼浓度范围为 15.2~26.6 μg/g,因此 T/B 和 N/B 比值分别为 2.5~4.4 和 0.6。输注结束后 0.7、1.0、2.2 h 获得头皮样本,¹⁰B含量分别为 7.3、6.6、8.4 μg/g,但没有报道获得头皮样本时的血硼浓度。

Elowitz 等^[23]在多形性胶质母细胞瘤开颅手术开始前 2~3 h,给患者静脉注射不同剂量的 BPA (130~250 mg/kg)手术时采集了肿瘤、大脑和头皮的多个样本用于硼和组织学分析,分析

表2 静脉注射 BPA 后肿瘤组织、正常组织、血液中¹⁰B浓度比值Table 2 ¹⁰B-concentration ratios between tumor, normal tissue and blood following intravenous infusion of BPA

| 国家 | BPA 剂量/ (mg · kg ⁻¹) | 患者 人数 | 肿瘤 类型 | 肿瘤/ 血液 | 正常 组织类型 | 正常组织/血液 | 参考文献 | | |
|------|-------------------------------------|----------|----------|--------------------------|------------|---------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|----------|
| 美国 | 100 | 1 | GBM | 2.5~4.4 | 脑 | 0.6 | Coderre ^[60] | | |
| | 250 | 3 | GBM | 1.9±0.5 | 脑 | 1.13 | Elowitz 等 ^[23] | | |
| | 210 | 3 | GBM | 2.4±0.5 | | 1.0±0.5 | | | |
| | 170 | 3 | GBM | 2.6±0.8 | | 0.8±0.1 | | | |
| | 130 | 5 | GBM | 2.4±0.8 | | 0.7±0.3 | | | |
| 澳大利亚 | 12.6±3.2 | 12 | MM | 4.4±3.2 | n. a. | n. a. | Mallesch 等 ^[61] | | |
| | 21.2±6.9 | 6 | 高级别神经胶质瘤 | 2.2±1.2 | n. a. | | | | |
| 日本 | 85,170 | 14 | MM | 3.40±0.83 | 皮肤 | 1.31±0.22 | Fukuda 等 ^[50] | | |
| 德国 | 100 | 3 | 结直肠癌肝转移 | 边缘:2.4±0.3 中心:1.7±0.3 | 肝 | 1.4±0.1 | Wittig 等 ^[62] | | |
| | | | | | 皮肤 | 1.6±0.1 | | | |
| | | | | | 脂肪 | 0.4±0.1 | | | |
| | 100 | 4 | 头颈部鳞状细胞癌 | 4.0±1.7 | 皮肤 | 2.0±0.01, 3.5±0.1, 1.8±0.1, 3.4 | Wittig 等 ^[59] | | |
| 肌肉 | 2.0±0.4, 1.7±0.1, 2.4, 1.7±0.6, 2.0 | | | | | | | | |
| 黏膜 | 2.1±0.2, 3.0±0.2 | | | | | | | | |
| 舌 | 4.3±2.2, 2.8 | | | | | | | | |
| 阿根廷 | 100~300 | 4 | MM | 2.1±0.4 | 皮肤 | 1.5±0.4 | Lieberman 等 ^[52] | | |
| | | | | | 1 | GBM | | 1.8~3.4 | n. a. |
| | | | | | 1 | 神经节胶质瘤 | | 0.8~1.2 | n. a. |
| | 100,300 | 5 | 结直肠癌肝转移 | n. a. | 肝 | 1.05±0.08 | Cardoso 等 ^[63] | | |
| | 瑞典 | 200 | 3 | GBM | 3.1~3.6 | n. a. | n. a. | Pellettieri 等 ^[64] | |
| 1 | | | | | | | | | 间变性星形细胞瘤 |
| 中国 | 350,100 | 3 | MM | 2.56±0.69 | 皮肤 | 1.29±0.35 | Zhang 等 ^[65] | | |

注:GBM(glioblastoma multiforme);多形性胶质母细胞瘤;MM(metastatic melanoma);恶性黑色素瘤;n. a. (not available);不可用

结果显示所有胶质母细胞瘤样本中的 T/B 比值为 0.3~3.5。在单个肿瘤中, T/B 比值的差异也可高达 6 倍。正常人脑中的硼浓度一般等于或小于血液中的硼浓度(详见表 2)。此外,对 17 例患者的 38 个样本的头皮硼浓度进行分析,得出头皮与血液¹⁰B 浓度比为 1.3±0.5。此研究观察到不同患者之间以及同一患者的多个样本中 BPA 摄取的显著异质性。

Mallesch 等^[61]研究了 BPA 高级别神经胶质瘤和转移性黑色素瘤手术患者中的生物分布,12 例黑色素瘤患者、6 例高级别神经胶质瘤患者参与了研究。转移性黑色素瘤患者的 T/B 比值为 4.4±3.2,高级别神经胶质瘤 T/B 比值为 2.2±1.2,最大值为 10。

Fukuda 等^[50]对原发性或转移性黑色素瘤患者肿瘤、皮肤和血液中 BPA 的代谢分析结果显示,即使将¹⁰B 给药剂量与患者体重进行归一化,

血液和皮肤中的¹⁰B 绝对浓度仍有较大差异,但皮肤与血液的¹⁰B 浓度比值仍保持相对稳定,为 1.31±0.22;BPA 给药结束后 6 h 内,肿瘤¹⁰B 绝对值与血液¹⁰B 绝对值呈平行下降趋势, T/B 比值大致稳定在 3.40±0.83。

Wittig 等总结了 EORTC 试验 11001 中 BPA 结直肠腺癌肝转移^[62]和头颈部鳞状细胞癌^[59]的代谢情况,在两个癌种的研究中各分析了 3 例接受 100 mg/kg BPA 的肿瘤和正常组织¹⁰B 浓度。结直肠癌肝转移的研究中 BPA 在转移灶中浓度最高,¹⁰B 浓度为(12.1±2.2) μg/g;其次是肝脏(8.5±0.5) μg/g 和血液(5.8±0.8) μg/g;肿瘤外周区转移灶与血¹⁰B 浓度之比为 2.4±0.3,中心区转移灶与血¹⁰B 浓度之比为 1.7±0.3。所有患者肝脏中¹⁰B 浓度均高于血液,肝脏与血¹⁰B 浓度之比为 1.4±0.1,另外还测量了皮肤和脂肪组织,结果详见表 2。头颈部鳞状细胞癌的研究中,

BPA 输注后,肿瘤和血液的 ^{10}B 浓度比为 4.0 ± 1.7 ;肿瘤和正常组织的 ^{10}B 浓度比为:皮肤 1.3 ± 0.5 ,肌肉 2.1 ± 1.2 和黏膜 1.4 ± 0.01 ;N/B 值详见表 2。

Lieberman 等^[52]测定了黑色素瘤和脑瘤患者肿瘤、血液和皮肤中 ^{10}B 浓度,结果显示胶质母细胞瘤的 T/B 值在 $1.8 \sim 3.4$;神经节细胞胶质瘤未显示任何显著的硼摄取;结节型转移性黑色素瘤的 T/B 值在 $1.5 \sim 2.6$,平均值为 2.1 ± 0.4 ;皮肤和血液 ^{10}B 浓度比为 1.5 ± 0.4 。

Cardoso 等^[63]对 5 例拟行手术治疗的结直肠癌肝转移患者静脉输注 BPA 后,测定其血液、肝脏和转移灶中的硼浓度。对组织样本按照离体照射的程序处理后进行硼浓度评估。测量结果显示肝脏对 BPA 的摄取呈剂量依赖性,肝脏/血液硼浓度比值接近 1,转移灶/肝脏硼浓度比值范围为 $0.8 \sim 3.6$,部分原因是不同样本间的组织学差异。

Pellettieri 等^[64]对 3 例复发性 GBM 患者和 1 例间变性星形细胞瘤(anaplastic astrocytoma, AA) III 级进行硼摄取测定,GBM 患者 T/B 比值在 $3.1 \sim 3.6$,AA 患者 T/B 比值为 1.1。

Zhang 等^[65]测定了 3 例肢端皮肤黑色素瘤患者注射 BPA 后的肿瘤、血液和皮肤中 ^{10}B 浓度,T/B 比值在 $1.48 \sim 3.82$,平均值为 2.56 ± 0.69 。皮肤和血液 ^{10}B 浓度比值在 $0.81 \sim 1.99$,平均值为 1.29 ± 0.35 。结果显示:结节性转移黑色素瘤的 T/B 比值高于浅表性扩散黑色素瘤; ^{10}B 在皮肤中的浓度高于血液中的浓度。

以上研究结果表明,BPA 的生物分布在不同类型的肿瘤之间存在显著差异,多形性胶质母细胞瘤、恶性黑色素瘤、头颈部鳞状细胞癌等肿瘤组织通常显示较高的硼浓度,T/B 值分别为 $1.8 \sim 4.4$ 、 $2.1 \sim 4.4$ 和 4.0 。神经节胶质瘤、间变性星形细胞瘤样本中未能显示对 BPA 特异性摄取。正常组织和血液的硼浓度比值相对较低:其中脑组织和脂肪组织的 N/B 值较低,分别为 $0.6 \sim 1.13$ 和 0.4 ;正常皮肤的硼浓度一般会高于血硼浓度。此外,一些研究观察到 BPA 摄取在不同患者和同一患者的不同样本之间具有显著的异质性。

4 总 结

BPA 的结构、理化特性、细胞摄取机制以及人体生物分布的数据可以为基于 BPA 的 BNCT 临床方案的设计提供理论支持:(1) BPA 在生理

条件下不易溶于水,在临床应用中需要引入 D-果糖或 D-山梨醇等增溶剂,因此在临床方案设计以及治疗中需要特别关注增溶剂可能引发副反应;(2) BPA 通过 LAT-1 通路选择性地靶向不同类型肿瘤的同时会聚集在黏膜,因此基于 BPA 的 BNCT 需要特别评估射野内的黏膜毒性,但对于黏膜癌变的治疗可能取得较好的治疗效果;(3) BNCT 过程中 BPA 的剂量、给药持续时间和照射时间点等方面存在较大差异,有待更多的探索形成治疗规范:单次 BPA 注射结束后的血液中 ^{10}B 清除曲线表现为双相清除动力学特点,注射剂量和输注时间等因素均会影响 BPA 血液中的代谢情况;两阶段输注法使得中子照射期间血液 ^{10}B 浓度几乎恒定,对 BNCT 剂量掌握带来了潜在的优势;(4) BNCT 的治疗效果很大程度上取决于 BPA 在血液、正常组织及肿瘤组织中的积聚和留存情况,使用手术切除的方法直接测定静脉注射 BPA 后肿瘤组织、正常组织、血液中硼浓度比值结果显示组织 BPA 摄取的异质性,因此在技术条件允许的情况下,可以利用 PET 显像等无创硼携带剂分布评估手段对患者体内 BPA 分布进行个体化评估。

BPA 目前是国际 BNCT 临床研究和治疗中应用最多的硼携带剂,但 BPA 患者体内生物分布的相关研究仍然有限。BNCT 是二元靶向治疗方法,其治疗效果由中子源参数和硼携带剂分布共同决定,随着国际首个 BNCT 治疗系统获批上市,相信 BPA 的临床应用以及新型硼携带剂的开发会与 BNCT 专用紧凑型中子源技术一同进入快速发展阶段,从而推进 BNCT 的临床应用拓展。

参考文献:

- [1] Barth R F, Soloway A H, Fairchild R G. Boron neutron capture therapy for cancer[J]. Sci Am, 1990, 263(4): 100-107.
- [2] Barth R F, Vicente M G H, Harling O K, et al. Current status of boron neutron capture therapy of high grade gliomas and recurrent head and neck cancer[J]. Radiat Oncol, 2012, 7(1): 146.
- [3] Barth R F, Coderre J A, Vicente M G H, et al. Boron neutron capture therapy of cancer: current status and future prospects[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(11): 3987-4002.
- [4] 李纪元,涂智宇,刘志博. 走进曙色的冷门方向:硼

- 携带剂发展历程简述[J]. 中国科学, 2020, 50(10): 1296-1319.
- [5] Locher G L. Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons[J]. Am J Roentgenol Radium Ther, 1936, 36: 1-13.
- [6] Barth R F, Mi P, Yang W. Boron delivery agents for neutron capture therapy of cancer[J]. Cancer Commun, 2018, 38(1): 15.
- [7] Javid M, Brownell G L, Sweet W H. The possible use of neutron-capturing isotopes such as boron-10 in the treatment of neoplasms II: computation of the radiation energies and estimates of effects in normal and neoplastic brain I[J]. J Clin Invest, 1952, 31: 603-610.
- [8] Sweet W H, Javid M. The possible use of neutron-capturing isotopes such as boron-10 in the treatment of neoplasms[J]. J Neurosurg, 1952, 9(2): 200-209.
- [9] Farr L E, Sweet W H, Robertson J S, et al. Neutron capture therapy with boron in the treatment of glioblastoma multiforme[J]. Am J Roentgenol, Radium Therapy, Nucl Med, 1954, 71(2): 279-293.
- [10] Farr L E, Sweet W H, Locksley H B, et al. Neutron capture therapy of gliomas using boron[J]. Transact Am Neurolog Associat, 1954, 13: 110-113.
- [11] Soloway A H, Hatanaka H, Davis M A. Penetration of brain and brain tumor VII: tumor-binding sulfhydryl boron compounds[J]. J Med Chem, 1967, 10(4): 714-717.
- [12] Hatanaka H. A revised boron-neutron capture therapy for malignant brain tumors III: interim clinical result with the patients excluding previous treatments[J]. J Neurol, 1975, 209(2): 81-94.
- [13] Hideghéty K, Sauerwein W, Wittig A, et al. Tissue uptake of BSH in patients with glioblastoma in the EORTC 11961 phase I BNCT trial[J]. J Neuro-Oncol, 2003, 62(1-2): 145-156.
- [14] Sauerwein W, Hideghety K, Gabel D, et al. European clinical trials of boron neutron capture therapy for glioblastoma[J]. Nucl News, 1998, 41: 54-56.
- [15] Sauerwein W, Zurlo A, on behalf of the EORTC Boron Neutron Capture Therapy Group. The EORTC boron neutron capture therapy (BNCT) group: achievements and future projects[J]. Eur J Cancer, 2002, 38: S31-S34.
- [16] Wittig A, Huiskamp R, Moss R L, et al. Biodistribution of ^{10}B for boron neutron capture therapy (BNCT) in a mouse model after injection of sodium mercaptoundecahydro-closo-dodecaborate and *L*-para-boronophenylalanine[J]. Radiat Res, 2009, 172(4): 493-499.
- [17] Wittig A, Stecher-Rasmussen F, Hilger R A, et al. Sodium mercaptoundecahydro-closo-dodecaborate (BSH), a boron carrier that merits more attention[J]. Appl Radiat Isot, 2011, 69(12): 1760-1764.
- [18] Snyder H R, Reedy A J, Lennarz W M J. Synthesis of aromatic boronic acids: aldehyde boronic acids and a boronic acid analog of tyrosine I[J]. J Am Chem Soc, 1958, 80(4): 835-838.
- [19] Mishima Y, Ichihashi M, Hatta S, et al. First human clinical trial of melanoma neutron capture: diagnosis and therapy[J]. Strahlenther Onkol, 1989, 165(2-3): 251-254.
- [20] Coderre J A, Glass J D, Fairchild R G, et al. Selective delivery of boron by the melanin precursor analogue *p*-boronophenylalanine to tumors other than melanoma[J]. Cancer Res, 1990, 50(1): 138-141.
- [21] Coderre J A, Glass J D, Packer S, et al. Experimental boron neutron capture therapy for melanoma: systemic delivery of boron to melanotic and amelanotic melanoma[J]. Pigment Cell Res, 1990, 3(6): 310-318.
- [22] Coderre J A, Chanana A D, Joel D D, et al. Biodistribution of boronophenylalanine in patients with glioblastoma multiforme: boron concentration correlates with tumor cellularity[J]. Radiat Res, 1998, 149(2): 163-170.
- [23] Elowitz E H, Bergland R M, Coderre J A, et al. Biodistribution of *p*-boronophenylalanine in patients with glioblastoma multiforme for use in boron neutron capture therapy[J]. Neurosurgery, 1998, 42(3): 463-469.
- [24] Mori Y, Suzuki A, Yoshino K, et al. Complex formation of *p*-boronophenylalanine with some monosaccharides[J]. Pigment Cell Res, 1989, 2(4): 273-277.
- [25] Barth R F, Zhang Z, Liu T. A realistic appraisal of boron neutron capture therapy as a cancer treatment modality[J]. Cancer Commun, 2018, 38(1): 36.
- [26] Wang S, Zhang Z, Miao L, et al. Boron neutron capture therapy: current status and challenges[J]. Front Oncol, 2022, 12: 788770.
- [27] Cheng X, Li F, Liang L. Boron neutron capture therapy: clinical application and research progress[J].

- Current Oncol, 2022, 29(10): 7868-7886.
- [28] Malouff T D, Seneviratne D S, Ebner D K, et al. Boron neutron capture therapy: a review of clinical applications[J]. Front Oncol, 2021, 11: 601820.
- [29] He H, Li J, Jiang P, et al. The basis and advances in clinical application of boron neutron capture therapy[J]. Radiat Oncol, 2021, 16(1): 216.
- [30] Bortolussi S, Liu Y H, Porras I. Boron neutron capture therapy: from nuclear physics to biomedicine[J]. Biology, 2021, 10(5): 370.
- [31] Dymova M A, Taskaev S Y, Richter V A, et al. Boron neutron capture therapy: current status and future perspectives[J]. Cancer Commun, 2020, 40(9): 406-421.
- [32] Yoshino K, Koike N, Kuroda Y, et al. Examination of stability of *p*-, *m*-, *o*-boronophenylalanine in blood with high performance liquid chromatography[C]. Mishima Y, Ed. Cancer neutron capture therapy. US: Springer, 1996: 115-120.
- [33] Hiratsuka J, Yoshino K, Kondoh H, et al. Biodistribution of boron concentration on melanoma-bearing hamsters after administration of *p*-, *m*-, *o*-boronophenylalanine[J]. Cancer Sci, 2000, 91(4): 446-450.
- [34] Coderre J A, Glass J D, Fairchild R G, et al. Selective targeting of boronophenylalanine to melanoma in BALB/c mice for neutron capture therapy[J]. Cancer Res, 1987, 47(23): 6377.
- [35] Sauerwein W, Bet P, Wittig A. Drugs for BNCT: BSH and BPA[M]//Sauerwein W A G, Wittig A, Moss R, et al. Neutron capture therapy. US: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2012: 118-160.
- [36] Shull B K, Spielvogel D E, Head G, et al. Studies on the structure of the complex of the boron neutron capture therapy drug, *L-p*-boronophenylalanine, with fructose and related carbohydrates: chemical and ¹³C NMR evidence for the beta-*D*-fructofuranose 2, 3, 6-(*p*-phenylalanylorthoboronate) structure[J]. J Pharm Sci-US, 2000, 89(2): 215-222.
- [37] Chanana A. Request for extension of shelf-life for BPA-fructose solutions for patient infusions, FDA report # 43, 317, 15-6-1998[R]. US: FDA, 1998.
- [38] Heikkinen S, Savolainen S, Melkko P. *In vitro* studies on stability of *L-p*-boronophenylalanine-fructose complex(BPA-F)[J]. J Radiat Res, 2011, 52(3): 360-364.
- [39] Kondo N, Hirano F, Temma T. Evaluation of 3-borono-L-phenylalanine as a water-soluble boron neutron capture therapy agent[J]. Pharmaceutics, 2022, 14(5): 1106.
- [40] Wittig A, Sauerwein W A, Coderre J A, et al. Mechanisms of transport of *p*-borono-phenylalanine through the cell membrane *in vitro*[J]. Radiation Res, 2000, 153(2): 173-180.
- [41] Detta A, Cruickshank G S. *L*-amino acid transporter-1 and boronophenylalanine-based boron neutron capture therapy of human brain tumors[J]. Cancer Res, 2009, 69(5): 2126-2132.
- [42] Wongthai P, Hagiwara K, Miyoshi Y, et al. Boronophenylalanine, a boron delivery agent for boron neutron capture therapy, is transported by ATB⁺, LAT 1 and LAT 2[J]. Cancer Sci, 2015, 106(3): 279-286.
- [43] Kreimann E L, Itoiz M E, Longhino J, et al. Boron neutron capture therapy for the treatment of oral cancer in the hamster cheek pouch model[J]. Cancer Res, 2001, 61(24): 8638-8642.
- [44] Masunaga S, Ono K, Sakurai Y, et al. Evaluation of apoptosis and micronucleation induced by reactor neutron beams with two different cadmium ratios in total and quiescent cell populations within solid tumors[J]. Int J Radiat Oncol, Biol, Phys, 2001, 51(3): 828-839.
- [45] Kawabata S, Miyatake S I, Nonoguchi N, et al. Survival benefit from boron neutron capture therapy for the newly diagnosed glioblastoma patients[J]. Appl Radiat Isot, 2009, 67(7-8 Suppl): S15-18.
- [46] Ono K, Masunaga S I, Kinashi Y, et al. Radiobiological evidence suggesting heterogeneous microdistribution of boron compounds in tumors: its relation to quiescent cell population and tumor cure in neutron capture therapy[J]. Int J Radiat Oncol, Biol, Phys, 1996, 34(5): 1081-1086.
- [47] Kiger W S, Palmer M R, Riley K J, et al. Pharmacokinetic modeling for boronophenylalanine-fructose mediated neutron capture therapy: ¹⁰B concentration predictions and dosimetric consequences[J]. J Neuro-Oncol, 2003, 62(1-2): 171-186.
- [48] Lan T L, Chou F I, Lin K H, et al. Using salvage boron neutron capture therapy(BNCT) for recurrent malignant brain tumors in Taiwan[J]. Appl Radiat Isot, 2020, 160: 109105.
- [49] Fukuda H, Hiratsuka J. Pharmacokinetics of ¹⁰B-*p*-boronophenylalanine(BPA) in the blood and tumors in human patients: a critical review with special reference to tumor-to-blood(T/B) ratios using resected

- tumor samples[J]. *Appl Radiat Isot*, 2020, 166; 109308.
- [50] Fukuda H, Hiratsuka J, Honda C, et al. Boron neutron capture therapy of malignant melanoma using ^{10}B -paraboronophenylalanine with special reference to evaluation of radiation dose and damage to the normal skin[J]. *Radiat Res*, 1994, 138(3); 435.
- [51] Ryyänen P M, Kortesiemi M, Coderre J A, et al. Models for estimation of the ^{10}B concentration after BPA-fructose complex infusion in patients during epithermal neutron irradiation in BNCT[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 48(4); 1145-1154.
- [52] Lieberman S J, Dargosa A, Jiménez Rebagliati R A, et al. Biodistribution studies of boronophenylalanine-fructose in melanoma and brain tumor patients in Argentina[J]. *Appl Radiat Isot*, 2004, 61(5); 1095-1100.
- [53] Ono K, Masunaga S, Kinashi Y. Neutron irradiation under continuous BPA injection for solving the problem of heterogenous distribution of BPA[C]// Yoshinobu N. *Advances in neutron capture therapy*. Japan: ISNCT, 2006; 27-30.
- [54] Wang L W, Liu Y W H, Chou F I, et al. Clinical trials for treating recurrent head and neck cancer with boron neutron capture therapy using the Tsing-Hua Open Pool Reactor[J]. *Cancer Commun*, 2018, 38(1); 37.
- [55] Hirose K, Konno A, Hiratsuka J, et al. Boron neutron capture therapy using cyclotron-based epithermal neutron source and Borofalan(^{10}B) for recurrent or locally advanced head and neck cancer (JHN002): an open-label phase II trial[J]. *Radiother Oncol*, 2021, 155; 182-187.
- [56] Mishima Y, Imahori Y, Honda C, et al. *In vivo* diagnosis of human malignant melanoma with positron emission tomography using specific melanoma-seeking ^{18}F -DOPA analogue[J]. *J Neuro-Oncol*, 1997, 33(1-2); 163-169.
- [57] Kabalka G W, Smith G T, Dyke J P, et al. Evaluation of fluorine-18-BPA-fructose for boron neutron capture treatment planning[J]. *J Nucl Med*, 1997, 38(11); 1762-1767.
- [58] Imahori Y, Ueda S, Ohmori Y, et al. Positron emission tomography-based boron neutron capture therapy using boronophenylalanine for high-grade gliomas: part II [J]. *Clin Cancer Res*, 1998, 4(8); 1833-1841.
- [59] Wittig A, Collette L, Appelman K, et al. EORTC trial 11001; distribution of two ^{10}B -compounds in patients with squamous cell carcinoma of head and neck, a translational research/phase 1 trial[J]. *J Cell Mol Med*, 2009, 13(8b); 1653-1665.
- [60] Coderre J A. Boron neutron capture therapy of glioblastoma multiforme using the *p*-boronophenylalanine-fructose complex and epithermal neutrons[C]// *Cancer neutron capture therapy*. US: Springer, 1996; 553-561.
- [61] Mallesch J L, Moore D E, Allen B J, et al. The pharmacokinetics of *p*-boronophenylalanine; fructose in human patients with glioma and metastatic melanoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994, 28(5); 1183-1188.
- [62] Wittig A, Malago M, Collette L, et al. Uptake of two ^{10}B -compounds in liver metastases of colorectal adenocarcinoma for extracorporeal irradiation with boron neutron capture therapy (EORTC Trial 11001)[J]. *Int J Cancer*, 2007, 122(5); 1164-1171.
- [63] Cardoso J, Nieves S, Pereira M, et al. Boron biodistribution study in colorectal liver metastases patients in Argentina[J]. *Appl Radiat Isot*, 2009, 67(7-8); S76-S79.
- [64] Pellettieri L, H-Stenstam B, Rezaei A, et al. An investigation of boron neutron capture therapy for recurrent glioblastoma multiforme[J]. *Acta Neurol Scand*, 2008, 117(3); 191-197.
- [65] Zhang Z, Yong Z, Jin C, et al. Biodistribution studies of boronophenylalanine in different types of skin melanoma[J]. *Appl Radiat Isot*, 2020, 163; 109215.