

文章编号: 1001-098X(2002)05-0225-03

## Zevalin™: 一种放射免疫治疗新药

袁志斌

**摘要:** 放射免疫治疗是放射性核素治疗的重要组成和研究的重点之一。Zevalin™是第一个得到FDA批准的用于治疗复发或顽固性低度恶性非霍奇金氏淋巴瘤的放射免疫治疗制剂。本文综述了该制剂的组成、治疗方案、药理作用机制、辐射剂量和临床试验结果等方面的内容。

**关键词:** 放射免疫治疗; 非霍奇金氏淋巴瘤; 90-钇; CD20抗原; Zevalin

中图分类号: R817.5 文献标识码: A

## Zevalin™: A new radioimmunotherapy agent

YUAN Zhi-bin

(Department of Nuclear Medicine, Shanghai 6th People's Hospital, Shanghai 2000233, China)

**Abstract:** Radioimmunotherapy is a major component of radionuclide therapy and always being the main field of research. Zevalin™ is the first FDA marketing approved radioimmunotherapy agent which is indicated for the treatment of relapsed or refractory low grade non-Hodgkin's lymphoma. In this review, the component, therapeutic regimen, pharmacological mechanism, radiation dosage and clinical experiment result of Zevalin™ are described respectively.

**Key words:** radioimmunotherapy; non-Hodgkin's lymphoma; Yttrium-90; CD20 antigen; Zevalin

放射免疫治疗发展至今已近20年,它一直是放射性核素治疗的重要组成和研究重点之一<sup>[1]</sup>,1998年的《The Journal of Nuclear Medicine》专门发表了增刊,介绍放射免疫治疗在淋巴瘤治疗上的新进展。但是,放射免疫治疗没有能够在临床上广泛开展,国内外很多研究小组从这一领域中撤退,政府拨给的以及厂家赞助的研究经费大打折扣,使本来就困难重重的研究更加雪上加霜,而有些研究小组一直在这个逐渐不被人看好的领域中孜孜不倦地努力着,如美国著名的IDEC Pharmaceuticals公司,Zevalin™就是该公司开发的产品,2002年2月19日,它得到FDA的批准而上市,这是第一个得到FDA批准的放射免疫治疗制剂,其治疗指征是复发的或顽固性低度恶性NHL(非霍奇金氏淋巴瘤)。IDEC Pharmaceuticals公司已经从3月份的晚些时候正式向市场供应商品化的Zevalin™。

### 1 Zevalin 的组成

Zevalin 中的抗体成分是Ibritumomab<sup>[2]</sup>,它是CD20抗原的鼠源性IgG<sub>1</sub> kappa单克隆抗体,CD20抗原存在于正常的和恶性的B淋巴细胞的表面。Ibritumomab通过中国仓鼠卵巢细胞得到,由2条包含445个氨基酸的鼠源gamma1重链和2条包含213个氨基酸的轻链组成。Ibritumomab通过稳定的巯基共价键与连接螯合剂Tiuxetan(N-[2-双羧甲氨基]-3-(p-异硫氰苯基)-丙基)-[2-双羧甲氨基]-2-(甲基)-乙基]甘氨酸)形成一个免疫轭合物Zevalin(Ibritumomab Tiuxetan),它的分子质量约为148 000。这是Zevalin 中的核心成分,它能够与<sup>111</sup>In或<sup>90</sup>Y形成稳定的、具有严格构象的络合物。

### 2 Zevalin的治疗方案

Zevalin 的治疗方案见表1<sup>[3]</sup>。

注射<sup>111</sup>In-Zevalin进行扫描的目的是观察肿瘤部位能否摄取Zevalin,如果扫描结果呈阴性,即肿瘤部位不能浓集<sup>111</sup>In-Zevalin,则该病人无法用<sup>90</sup>Y-Zevalin治疗。需要注意的是,病人的血小板计数低于

收稿日期: 2002-05-23

作者简介: 袁志斌(1969-),男,上海市第六人民医院核医学科(上海,200233)副主任技师,主要从事放射性药物的研究工作。

审校者: 上海市第六人民医院核医学科 马奇晓

100 000/mm<sup>3</sup>时,也不能进行治疗。另外,治疗的最大剂量为1184 MBq(32mCi)的<sup>90</sup>Y-Zevalin,不管病人的体重有多重。

表1 Zevalin 的治疗方案

| 时间    | 方案  |
|-------|---|
| 第1天   | Rituxan*(250mg/m <sup>2</sup> )<br>185MBq(5mCi) <sup>111</sup> In-Zevalin<br>2~4h后全身扫描        |
| 第3或4天 | 48~72h后全身扫描   |
| 第4~5天 | 90~120h后全身扫描  |
| 第8天   | Rituxan*(250mg/m <sup>2</sup> )<br>14.8MBq/kg(0.4mCi/kg)( $<118$ MBq) <sup>90</sup> Y-Zevalin |

\* Rituxan 是 IDEC Pharmaceuticals 公司的产品,它也是 CD20 抗原的单克隆抗体,用于治疗复发或顽固性低度恶性非霍奇金氏淋巴瘤。

### 3 Zevalin的药理机制

Zevalin 能够特异性地与CD20抗原结合,  $K_d$ (平衡解离常数)在14~18 nmol/L之间,超过90%的NHL的B淋巴细胞表面表达CD20抗原,它不会从细胞表面脱落,抗体结合后也不会被细胞吞噬。抗原抗体结合后能引发肿瘤细胞的凋亡。另外,<sup>90</sup>Y发射的β射线通过在细胞内靶细胞核周围形成的自由基来达到杀伤细胞的目的<sup>[9]</sup>。体外研究表明,Zevalin能够与骨髓、淋巴结、脾脏、扁桃体和和其他组织器官的淋巴结的淋巴样细胞结合,没有发现Zevalin与非淋巴样组织或生殖腺的结合。Zevalin主要通过肾脏排泄,<sup>90</sup>Y-Zevalin在血液内的平均有效半衰期为30h,7d后约7.2%的注射剂量通过肾脏排泄。

### 4 辐射剂量

<sup>111</sup>In的衰变方式是电子俘获,衰变后的产物是稳定的<sup>111</sup>Cd,<sup>111</sup>In的半衰期是67.3h(2.81d),该核素

一般用于显像。<sup>90</sup>Y的衰变方式是β衰变,半衰期为64.1h(2.67h),衰变后的稳定产物是<sup>90</sup>Zr,发射的β射线在组织内的射程为5.3mm,这一射程相当于100~200个细胞的直径,射线的平均能量为750~935keV。

肿瘤靶组织的吸收剂量是反映疗效的重要指标,Wiseman GA等<sup>[9]</sup>报道了72例接受Zevalin治疗患者的MIRD计算结果,见表2。

表2 正常器官与肿瘤的吸收剂量

| 器官  | 吸收剂量(cGy) |
|-----|-----------|
| 红骨髓 | 71        |
| 肝脏  | 532       |
| 脾脏  | 848       |
| 肺   | 215       |
| 肾脏  | 15        |
| 膀胱壁 | 95        |
| 肿瘤  | 1484      |

研究表明,根据治疗方案的剂量标准[14.8 MBq/kg(0.4 mCi/kg) <sup>90</sup>Y-Zevalin],对非靶器官的辐射剂量是安全的,肿瘤部位的高吸收剂量也保证了治疗的有效性。

### 5 临床研究

由于Zevalin 正式进入市场的时间还很短,尚无大量的临床报道,只有药物实验阶段的临床研究结果。Janakiraman N等<sup>[9]</sup>报道了Zevalin的I/II期临床试验结果,这一研究包括了51例经组织学检查确认的复发性或顽固性低度恶性霍奇金氏淋巴瘤患者,其中5例的治疗剂量为7.8 MBq/kg,15例为11.1 MBq/kg,30例为14.8 MBq/kg,另有1例未治疗,疗效见表3。从表中数据可以看出,Zevalin对低、中恶性程度NHL还是有较高疗效的(34/48,71%)。

表3 Zevalin 的 I/II 期临床试验结果

| 结果 | 按肿瘤恶性程度分类   |            |          |             |
|----|-------------|------------|----------|-------------|
|    | 低度(n=34)    | 中度(n=14)   | 高度(n=3)  | 总计(n=51)    |
| 有效 | 9/34 (26%)  | 4/14 (29%) | 0/3 (0%) | 13/51 (25%) |
| 改善 | 19/34 (56%) | 2/14 (14%) | 0/3 (0%) | 21/51 (41%) |
| 总计 | 28/34 (82%) | 6/14 (43%) | 0/3 (0%) | 34/51 (67%) |

### 6 小结

根据文献报道的数据来看,Zevalin对于NHL的总有效率一般在70%左右,其中完全有效的占15%~20%。这个数据看起来不是很理想,但应该

看到,接受放射免疫治疗的肿瘤患者一般都是无法手术、放疗化疗无效或治疗后复发的病人,在这种情况下,这样的有效率还是令人鼓舞的。当然,Zevalin的放射免疫治疗真正广泛应用于临床仍然还有很多工作要做。

## 参考文献:

- [1] Srivastava S, Dadachova E. Recent advances in radionuclide therapy[J]. *Semin Nucl Med*, 2001, 31(4): 330-341.
- [2] Krasner C, Joyce RM. Zevalin: 90-Yttrium labeled anti-CD20 (Ibritumomabtiuxetan), a new treatment for non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Curr Pharm Biotechol*, 2001, 2(4): 341-349.
- [3] Wagner HN Jr, Wiseman GA, Marcus CS, et al. Administration guidelines for radioimmunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with <sup>90</sup>Y labelled anti-CD20 monoclonal antibody [J]. *J Nucl Med*, 2002, 43(2): 267-272.
- [4] Hainsworth JD. Monoclonal antibody therapy in lymphoid malignancies[J]. *Oncologist*, 2000, 5(5): 376-384.
- [5] Wiseman GA, White CA, Sparks RB, et al. Biodistribution and dosimetry results from a phase III prospectively randomized controlled trial Zevalin™ radioimmunotherapy for low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Critical Revi Oncol Hematol*, 2001, 39(2): 181-194.
- [6] Janakiraman N, Gutheil J, Schilder RJ, et al. Phase I/II trial of IDEC-Y2B8 radioimmunotherapy for treatment of relapsed or refractory CD20 (+) B-cell non-Hodgkin's lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(12): 3793-3803.

文章编号: 1001-098X(2002)05-0227-04

## 恶性肿瘤术中组织间永久植入<sup>125</sup>I粒子放疗

查金顺

**摘要:** <sup>125</sup>I粒子组织间永久植入治疗恶性肿瘤,具有病变组织接受内辐射剂量大、有效抑制或破坏肿瘤组织、操作简便、无并发症等优点。国外主要通过介导植入法广泛用于前列腺癌的治疗。

**关键词:** 组织间放疗; <sup>125</sup>I; 粒子植入术; 肿瘤治疗

**中图分类号:** R817.5 **文献标识码:** A

## Tumor intra-operative interstitial permanent implantation radiation therapy with <sup>125</sup>I seeds

ZHA Jin-shun

(Department of Nuclear Medicine, Yunnan Province Second People Hospital, Kunming 650021, China)

**Abstract:** The therapy of tumor that permanent implantation with <sup>125</sup>I seeds could supplied bigger radiation doses for fault tissue to suppress or destroy tissue of tumor effectively. It is a simple and safety treatment. The <sup>125</sup>I seeds implantation by guided method mostly is widely used treating prostate cancer abroad today.

**Key words:** radiation therapy; iodine-125; interstitial permanent implantation with seeds; treatment of tumor

组织间照射是以胶体、金属或微球标记上放射性核素或做成相应放射性核素针状结构,直接滞留在病变部位对肿瘤进行有效治疗。其优势是:病变组织接受内辐射剂量大,可有效地抑制或破坏肿瘤组织,达到治疗目的;操作简便;无并发症。

组织间照射的实施方式有两种,一种是在超声、CT、NMR等介导下把放射源直接注入肿瘤实体内或周围组织;另一种是直视手术下,把肿瘤切除,然后在手术部位及可能有转移又无法切除或可能发生转移的部位植入放射源至组织间。

组织间放疗常用放射性核素有<sup>137</sup>Cs、<sup>60</sup>Co、<sup>182</sup>Ta、<sup>191</sup>Ir、<sup>198</sup>Au、<sup>131</sup>Cs、<sup>125</sup>I和<sup>103</sup>Pd等,其中,<sup>125</sup>I和<sup>103</sup>Pd是目前组织间放疗最常用的。<sup>103</sup>Pd的生物效应较<sup>125</sup>I高(初始剂量率为7 cGy/h,<sup>125</sup>I为7.5 cGy/h),故其所

收稿日期: 2002-05-08

作者简介: 查金顺(1964-),男,云南昭通人,云南省第二人民医院核医学科(昆明,650021)副主任医师,主要从事核医学、内分泌、肿瘤诊断临床工作研究。