

- 17 Rogers BE, Chaudhuri TR, Reynolds PN, et al. Non-invasive gamma camera imaging of gene transfer using an adenoviral vectorencoding an epitope-tagged receptor as a reporter[J]. *Gene Ther*, 2003, 10(2): 105-114.
- 18 Dewanjee MK, Ghafouripour AK, Kapadvanjwala M, et al. Noninvasive imaging of c-myc oncogene messenger RNA with indium-111-antisense probes in a mammary tumor-bearing mouse model [J]. *J Nucl Med*, 1994, 35(6): 1054-1063.
- 19 Mairs R J, Cunningham SH, Boyd M, et al. Application of gene transfer to targeted radiotherapy[J]. *Curr Pharm Des*, 2000, 6(14): 1419-1432.
- 20 Buchsbaum DJ. Imaging and therapy of tumors induced to express somatostatin receptor by gene transfer using radiolabeled peptides and single chain antibody constructs[J]. *Semin Nucl Med*, 2004, 34(1): 32-46.
- 21 Rogers BE, Zinn KR, Buchsbaum DJ. Gene transfer strategies for improving radiolabeled peptide imaging and therapy [J]. *Q J Nucl Med*, 2000, 44(3): 208-223.
- 22 Rosenfeld ME, Rogers BE, Khazaeli MB, et al. Adenoviral-mediated delivery of gastrin-releasing peptide receptor results in specific tumor localization of a bombesin analogue in vivo [J]. *Clin Cancer Res*, 1997, 3(7): 1187-1194.
- 23 Celinski SA, Fisher WE, Amaya F, et al. Somatostatin receptor gene transfer inhibits established pancreatic cancer xenografts [J]. *J Surg Res*, 2003, 115(1): 41-47.
- 24 Boland A, Magnon C, Filetti S, et al. Transposition of the thyroid iodide uptake and organification system in nonthyroid tumor cells by adenoviral vector-mediated gene transfers[J]. *Thyroid*, 2002, 12(1): 19-26.
- 25 Watanabe N, Sawai H, Endo K, et al. Labeling of phosphorothioate antisense oligonucleotides with yttrium-90[J]. *Nucl Med Biol*, 1999, 26(2): 239-243.

(收稿日期: 2004-05-19)

文章编号: 1001-098X(2004)04-0149-04

恶性胶质瘤的放射免疫治疗

高云朝

摘要 恶性胶质瘤以手术切除为主, 辅以放疗和化疗, 在此基础上再进行适当的放射免疫治疗, 可进一步延长生存期。¹³¹I 和 ⁹⁰Y 标记的抗腱生蛋白抗体用于恶性胶质瘤的实验和临床 I、II 期治疗研究获得了满意效果。

关键词 胶质瘤; 放射免疫治疗; 抗腱生蛋白单抗

中图分类号 R817.5 **文献标识码** A

Radioimmunotherapy for malignant glioma

GAO Yun-chao

(Department of Nuclear Medicine, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

Abstract Malignant glioma is treated mainly by surgery with chemotherapy and external radiotherapy as adjuvant remedies. Survival time can be prolonged if appropriate radioimmunotherapy is employed as another concurrent alternative. Per-clinical, clinical phase I and II studies of ¹³¹I and ⁹⁰Y labeled anti-tenascin monoclonal antibodies in the treatment of malignant glioma have resulted in satisfactory therapeutic efficacy.

Key words glioma; radioimmunotherapy; anti-tenascin monoclonal antibodies

恶性胶质瘤(WHO 病理分级 III & IV)是神经系统常见肿瘤, 病死率高, 其中多形性恶性胶质瘤(glioblastoma multiform, GBM)常规治疗后的平均中位生存期约 12 月^[1-6], 成为威胁人类健康, 困扰医务人员的最重要疾病之一。

手术切除原发灶是目前治疗恶性胶质瘤的主要手段, 由于该肿瘤浸润力强, 手术切除后仍有大量肿

瘤细胞残留。术后放疗可提高疗效, 但由于受到正常脑组织辐射损伤的限制, 给予剂量一般不宜超过 60Gy, 此剂量尚达不到完全杀死瘤细胞的水平。化疗药物在引起严重副作用背景下, 疗效尚不确定^[1-3]。多年来, 人们尝试用多种方法对恶性胶质瘤进行辅助治疗, 如 ¹⁹²Ir 和 ¹²⁵I 籽源的间质放疗、免疫治疗、生物治疗、基因治疗等, 都不同程度地提高了疗效, 延长了病人生存期。腱生蛋白(tenascin)在恶

性胶质瘤等多种肿瘤中高表达,少数正常组织如肝脏、脾脏呈低表达,而正常脑组织不表达^[3,7-9],因此抗腱生蛋白单抗的放射免疫治疗可以对残留组织进行特异和高剂量的放射免疫治疗。

1 放射性药物与治疗模式

目前用于临床研究的针对抗腱生蛋白单抗的放射免疫治疗不同抗原决定簇的抗体主要是鼠源性抗体 81C6(IgG2b)、BC-2 和 BC-4(IgG1/k)等,所用放射性核素主要有 ¹³¹I 和 ⁹⁰Y 等,由静脉或局部给药。静脉给药方法简便,但增加了正常组织对放射性核素标记抗体的摄取,同时受到可能存在的瘤组织血流减少、坏死和纤维化以及药物的分解代谢、血脑屏障、人抗鼠抗体(human anti-mouse antibody, HAMA)等对药物摄取的干扰,使肿瘤组织实际获得的辐射剂量不足而影响疗效。利用生物素-亲和素进行的三步预定位方法在一定程度上克服了上述缺点,该方法先静脉注射生物素化单抗,间隔一定时间后给予亲和素和链霉亲和素,最后注射放射性核素标记的生物素。由于有了第一步的预定位和生物素-亲和素结合的高亲和力及放大作用,可以使放射性核素较集中地聚集于肿瘤部位,与直接静脉注射放射性核

素标记抗体相比,提高了疗效,减少了毒副作用^[7-15]。局部给药通常是通过手术后留置的 Rickham 或者 Ommaya 管进行,与静脉用药相比,局部给药能最大程度提高 T/N,提高疗效,降低对全身关键器官及周边正常脑组织损伤,不过这种方法适合局限性单一病灶,对多灶性、弥漫性病灶不适宜^[8]。¹³¹I 标记物多为局部给药,⁹⁰Y 标记物常见于预定位静脉途径。

¹³¹I 或 ⁹⁰Y 标记抗腱生蛋白单抗的放射免疫治疗在国外目前已进入 I、II 期临床试验,在病人选择上,除要求较强的腱生蛋白抗原表达外,Karnofsky 评分通常要大于 60%,预期寿命至少 4 月等。治疗的方案一般为手术切除原发灶,再接受平均约 60Gy 的外放射治疗后进行,也有的在放疗之前进行,主张残留组织在放疗前应有良好的血供,以利于放射性标记抗体在其中的分布,提高疗效。对于复发肿瘤,往往需要第二次手术,部分身体状况好的病人尚接受化疗。局部放射免疫治疗期间常使用糖皮质激素和抗癫痫或抗惊厥类药物,¹³¹I 治疗患者用碘化钾封闭甲状腺等,治疗期间病人要隔离防护。

临床疗效评价指标主要是中位生存期,以第一次手术到病人死亡或最后随访日计(见表 1)。

表 1 不同作者对 GBM 治疗研究结果比较

作者	病例数	治疗顺序	标记物	单次剂量(MBq)	次数	中位生存期(月)	神经毒性(%)*
RivaP 等 ^[1,2]	70	放疗后	¹³¹ I	1295~2775	3~6	19	2.5
PopperlG 等 ^[10]	8	放疗后	¹³¹ I	1100	1~5	18.5	0
ReardonDA 等 ^[11]	32	放疗前	¹³¹ I	740~6660	1	16	16
ReardonDA 等 ^[11]	27	放疗前	¹³¹ I	4440	1	18.5	15
GoetzC 等 ^[6]	24	放疗后	¹³¹ I+ ⁹⁰ Y	1100**	≤8	17	8
RivaP 等 ^[2]	35	放疗后	⁹⁰ Y	740	1~5	20	0
PaganelliG 等 ^[14]	31	放疗后	⁹⁰ Y 预定位	2220~2960	1~3	16	0
GranaC 等 ^[15]	8	放疗后	⁹⁰ Y 预定位	2220	1	33.3	0

* 指放疗治疗+放疗累计引起的不可逆性毒性; ** 指 ¹³¹I 用量, ⁹⁰Y 用量不详。

2 剂量

恶性胶质瘤术后复发往往发生在术后残腔边缘 2cm 厚脑组织^[4-6,8],因此应该使该处获得足够高的吸收剂量,以便诱导足够的细胞毒效应,杀死肿瘤细胞,同时尽量避免正常组织的损害,特别是不可逆损害,即应给予最大容许剂量(maximum tolerated dose, MTD)。由于生物学效应受吸收剂量、剂量率、射线种类及个体敏感性等影响,而吸收剂量又

与放射性活度用量、有效半衰期及残腔大小有关(反比关系),因此 MTD 受多种因素的制约,要使每个患者均获得最佳治疗效果,放射性药物用量应因人而异。但是,由于存在诸多不确定因素,事前确定每个人的最佳用量很难,因此,放射免疫治疗一般采用分次间隔治疗,根据 CT、MRI、PET 和血液学检测等了解治疗反应和毒副作用,决定终止或继续治疗。一般,把可能引起不可逆性神经毒性作用(10 人中有 3~4 人)的剂量定为 MTD,这些毒

性作用包括脑坏死、记忆丧失、癫痫、严重思维混乱、轻度偏瘫、共济失调等。血液毒症包括血小板和白细胞下降等，但是多为可逆性改变，多数患者出现的 HAMA 等都不影响 MTD。

3 ^{131}I 标记抗髓生蛋白单抗治疗

多数学者^[1,2,4,6,8]在 I 期临床研究表明， ^{131}I 标记抗髓生蛋白单抗治疗单次 MTD 为 2 590~4 440MBq (70~120mCi)。Reardon DA 等^[11] 报道，对于存在术后残腔与蛛网膜下腔相通的恶性胶质瘤患者，MTD 为 2 960MBq (80mCi)；对于复发并已接受放疗的患者，MTD 为 3 700MBq (100mCi)，对于尚未接受放疗的原发患者，MTD 为 4 440MBq (120mCi)。

Akabani G 等^[4]研究表明，当残腔 2cm 边缘组织吸收剂量小于 27Gy 时，易出现肿瘤复发，但无放射性坏死和神经毒性发生；大于 47Gy 时表现为放射性坏死和神经毒性；当剂量介于其间时，肿瘤和坏死并存，并认为 $43\pm 16\text{Gy}$ 为最佳剂量。Cokgor I 等^[5] 对 42 例恶性胶质瘤患者治疗的剂量学研究表明，单位放射性活度用量在 2cm 残腔壁获得的吸收剂量为 0.06~2.1cGy/MBq 时，对应于 MTD (4 440MBq) 的平均剂量为 46Gy；Akabani G 等^[8] 计算结果分别是 1.1(0.4~1.9)cGy/MBq 和 40(16~68) Gy(MTD: 3 700MBq)；Reardon DA 等^[11] 对 27 例恶性胶质瘤患者的治疗表明，MTD 4 440MBq 时 2cm 残腔壁的平均剂量为 48Gy，与上述结果基本一致。

接受核素标记抗髓生蛋白单抗的放免治疗期间，血液、肝、肾及代谢方面的指标未见明显变化^[1,2,8]，甲状腺累计剂量小于 4Gy，而肝、肾、骨髓小于 0.5Gy^[11]；另有报道，肝、甲状腺、骨髓平均吸收剂量分别是 0.031、0.05、0.022cGy/MBq，按 MTD 4 440MBq 计算，甲状腺吸收剂量小于 3Gy，肝和骨髓分别为 1.4 和 1.0Gy^[8]。

Riva P 等^[12]在 II 期临床实验中局部治疗了 70 例 GBM，单次 ^{131}I 剂量平均为 1 665MBq (45mCi)，并重复多次，最高累计剂量达 20.35GBq (550mCi)。24h 肿瘤放射性分布平均为 3.1%ID/g，平均有效半衰期为 57.1h，平均瘤床吸收剂量为 150Gy。结果，15%患者出现一过性头痛，59%患者出现人 HAMA (但并不影响以后的治疗)，2.5%患者发生放射性坏死 (有症状者手术切除)；平均中位生存期为 19 月，其中残瘤体积大于 3cm^3 的患者组为 17 月，在残瘤体

积小于 2cm^3 的原发肿瘤患者为 25 月，复发患者为 21 月，说明大的残瘤体积和复发病变对预后不利。

Reardon DA 等^[11] 在 II 期临床研究中用单一剂量 4 440MBq (120mCi) 术后治疗了 27 例 GBM 患者，然后再接受放疗和化疗，结果中位生存期为 79.4 周，86%患者 HAMA 阳性，27%患者出现可逆的血液毒症，15%患者发生了不可逆的神经毒症，其中 3%患者需要手术切除放射性坏死灶。

4 ^{90}Y 标记抗髓生蛋白单抗治疗

Riva P 等^[13]在 I 期临床试验中给 18 例 GBM 患者局部注射了 ^{90}Y 标记抗髓生蛋白单抗 370~1110MBq (10~30mCi)，2h 平均肿瘤放射性分布为 4.58%ID/g，平均有效半衰期为 48.6h，平均瘤床吸收剂量为 32Gy/37MBq，肝、骨髓、肾的吸收剂量均小于 10cGy/37MBq，所有患者未见相关毒性反应。这批患者在放免治疗时由于肿瘤复发已经接受了两次至四次手术，并处于疾病进展中，所以放免治疗未获得明显疗效。

Riva P 等^[2]在 II 期临床试验中用 ^{90}Y 标记抗髓生蛋白单抗局部治疗 35 例 GBM 患者，治疗前肿瘤已被尽量切除，并预测至少有四个月的生存期， ^{90}Y 标记抗单抗单次用量为 740MBq (20mCi)，最多重复 5 次，瘤床吸收剂量达 280Gy。结果，平均中位生存期为 20 月，其中瘤体积 $< 2\text{cm}^3$ 组为 31 月。

Paganelli G 等^[14] 用三步预定位法对 31 例 GBM 患者进行了临床 I、II 期研究：入选患者 Karnofsky 评分只有 50%~70%，单次剂量 2 220~2 960MBq/m²，给予 1~3 次，MTD 为 2 960MBq/m²。第一次治疗后近 20%病例血循环出现 HAMA，56%出现抗亲和素抗体，85%出现抗链霉亲和素抗体，在下一轮治疗中相对于上述三种抗体的过敏反应发生率分别是 3%、3%和 26%，有皮疹和低血压，无肝、肾功能改变；在 2 960MBq/m² 治疗组中有 30%发生明显血液毒性 (血红蛋白 $< 80\text{g/L}$ ，白细胞数 $< 2.0 \times 10^9/\text{L}$ ，血小板数 $< 50 \times 10^9/\text{L}$)，中位生存期为 16 月。

Grana C 等^[15] 非随机对照研究了 20 例 GBM 患者，全部患者接受研究时 Karnofsky 评分 $> 70\%$ ，CT/MRI 未见残余肿瘤，其中 8 例接受 2 220MBq/m² 的三步预定位 ^{90}Y 治疗，另外 12 例由于不表达髓生蛋白等原因未接受任何治疗而作为对照。结果接受放免治疗的 8 例 GBM 患者平均中位生存期为 33.3 月，

对照组为8月,有明显差异。

5 α 辐射体核素用于放免治疗

α 辐射体核素在胶质瘤以及其他肿瘤治疗方面尚处于基础研究阶段,但是所得结果和 α 粒子优良的物理化学性能使其迅速成为肿瘤治疗的新希望,此类核素主要包括 ^{211}At (砹)、 ^{225}Ac (锕)、 ^{213}Bi (铋)等。

Hauck ML等^[16]研究了 ^{211}At 标记的抗腱生蛋白单抗81C6对直径为 $200\mu\text{m}$ 的人胶质瘤微球的生长抑制作用,结果为125和250kBq/mL的标记物可明显抑制肿瘤生长。

6 结语

恶性胶质瘤极易局部复发,而很少远处转移,绝大多数呈单病灶,非常适合局部放射免疫治疗。

^{131}I 廉价易得,抗体标记简单快捷,疗效确切,因此被很多研究人员采用。但是,其物理半衰期稍长, β 射线能量偏低, γ 射线对环境易造成不必要的辐射污染,标记物在体内易被脱碘酶脱碘,生物稳定性稍差,因此越来越多的学者选用物理学和生物学特性更适合的 ^{90}Y 。

^{90}Y 价格较昂贵,标记物制备较繁琐是其缺点。 ^{90}Y 的 β 射线能量较高,组织内最大穿透距离达11mm,因此 ^{90}Y 无需达到并进入所有瘤细胞即可发挥作用(crossfire effect),一定程度上克服了组织异质性,比较适宜较大病灶($>0.5\text{cm}$)。

α 粒子组织最大穿透距离只有几个细胞直径,更适合抗原均匀表达的细胞簇和微小转移灶^[14-18]。高传能线密度 α 粒子的细胞杀伤作用不依赖于细胞的氧供状态和分裂周期,并能抵抗细胞自身损伤修复机制,与 β 射线比较,同样的吸收剂量会诱导更强的生物学效应,应用前景良好^[16-18]。

参 考 文 献

- Riva P, Franceschi G, Frattarelli M, et al. ^{131}I radioconjugated antibodies for the locoregional radioimmunotherapy of high-grade malignant glioma: Phase I and II Study [J]. *Acta Oncologica*, 1999, 38(3): 351-359.
- Riva P, Franceschi G, Riva N, et al. Role of nuclear medicine in the treatment of malignant gliomas: the locoregional radioimmunotherapy approach[J]. *Eur J Nucl Med*, 2000, 27(5): 601-609.
- Santis RD, Anastasi AM, Alessio VD, et al. Novel antitenascin antibody with increased tumour localisation for pretargeted antibody-guided radioimmunotherapy (PAGRIT[®]) [J]. *Br J Cancer*, 2003, 88(7): 996-1003.

- Akabani G, Cokgor I, Coleman RE, et al. Dosimetry and dose-response relationships in newly diagnosed patients with malignant gliomas treated with iodine-131-labeled anti-tenascin monoclonal antibody 81C6 therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 46(4): 947-958.
- Cokgor I, Akabani G, Kuan CT, et al. Phase I trial results of iodine-131 labeled antitenascin monoclonal antibody 81C6 treatment of patients with newly diagnosed malignant gliomas [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(22): 3862-3872.
- Goetz C, Rive P, Poepperl G, et al. Locoregional radioimmunotherapy in selected patients with malignant glioma: experience, side effects and survival times[J]. *J Neuro Oncol*, 2003, 62: 321-328.
- Mahesparan R, Read TA, Lund-Johansen M, et al. Expression of extracellular matrix components in a highly infiltrative in vivo glioma model[J]. *Acta Neuropathologica*, 2003, 105(1): 49-57.
- Akabani G, Reist CJ, Cokgor I, et al. Dosimetry of ^{131}I -labeled 81C6 monoclonal antibody administered into surgically created resection cavities in patients with malignant brain tumors [J]. *J Nucl Med*, 1999, 40(4): 631-638.
- Hasegawa K, Yoshida T, Matsumoto K, et al. Differential expression of tenascin-C and tenascin-X in human astrocytomas [J]. *Acta Neuropathologica*, 1997, 93: 431-437.
- Popperl G, Gotz C, Gildehaus FJ, et al. Initial experiences with adjuvant locoregional radioimmunotherapy using ^{131}I -labeled monoclonal antibodies against tenascin(BC-4) for treatment of glioma(WHO III and IV)[J]. *Nuklearmedizin*, 2002, 41(3): 120-128.
- Reardon DA, Akabani G, Edward CR, et al. Phase II trial of murine ^{131}I -labeled antitenascin monoclonal antibody 81C6 administered into surgically created resection cavities of patients with newly diagnosed malignant gliomas[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(5): 1389-1397.
- Hopkins K, Chandler C, Eatough J, et al. Direct injection of ^{90}Y -MoAbs into glioma tumor resection cavities leads to limited diffusion of the radioimmunoconjugates into normal brain parenchyma: a model to estimate absorbed radiation dose[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998, 40(4): 835-844.
- Riva P, Franceschi G, Frattarelli M, et al. Loco-regional radioimmunotherapy of high-grade malignant gliomas using specific monoclonal antibodies labeled with ^{90}Y : a Phase I study[J]. *Clin Cancer Res*, 1999, 5: 3275s-3280s.
- Paganelli G, Grana C, Chinol M, et al. Antibody-guided three-step therapy for high grade glioma with yttrium-90 biotin [J]. *Eur J Nucl Med*, 1999, 26(4): 348-357.
- Grana C, Chinol M, Robertson C, et al. Pretargeted adjuvant radioimmunotherapy with yttrium-90-biotin in malignant glioma patients: a pilot study[J]. *Br J Cancer*, 2002, 86: 207-212.
- Hauck ML, Larsen RH, Welsh PC, et al. Cytotoxicity of α -particle emitting astatine-211-labelled antibody in tumour spheroids: no effect of hyperthermia[J]. *Br J Cancer*, 1998, 77(5): 753-759.
- Zalutsky MR, Zhao XG, Alston KL, et al. High-level production of α -particle emitting ^{211}At and preparation of ^{211}At labeled antibodies for clinical use[J]. *J Nucl Med*, 2001, 42(10): 1508-1515.
- Imam SK. Advancement in cancer therapy with alpha-emitters: a review[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51(1): 271-278.