

·综述·

# <sup>131</sup>I-肿瘤细胞核人鼠嵌合单克隆抗体治疗实体瘤的研究进展

郭艾楠 魏玲格 傅鹏

**【摘要】** <sup>131</sup>I-肿瘤细胞核人鼠嵌合单克隆抗体(<sup>131</sup>I-chTNT)以肿瘤的坏死区域为靶目标,因其靶抗原广泛存在于细胞核中,突破了传统放射免疫治疗中核素标记的单克隆抗体仅能以肿瘤细胞表面抗原为靶向的局限性,从而可实现对肺癌、肝癌、大肠癌及神经胶质瘤等多种实体瘤的有效治疗。<sup>131</sup>I-chTNT与现有放、化疗及射频消融方法等联合应用,可增加肿瘤坏死区域,暴露更多结合靶点,使<sup>131</sup>I-chTNT治疗实体瘤取得更好的疗效。

**【关键词】** 抗体,单克隆;碘放射性同位素;肿瘤;放射免疫疗法

**Advances on the treatment of solid tumor by <sup>131</sup>I labeled mouse-human chimeric tumor necrosis therapy monoclonal antibody** GUO Ai-nan, WEI Ling-ge, FU Peng. Department of Nuclear Medicine, the Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China

Corresponding author: WEI Ling-ge, Email: weilingge522@yahoo.com.cn

**【Abstract】** <sup>131</sup>I labeled mouse-human chimeric tumor necrosis therapy monoclonal antibody (<sup>131</sup>I-chTNT) is a kind of new drug targeting at degenerated or necrotic nuclei in the tumor necrosis zone, and may be applicable to the majority of human solid tumors, such as lung cancer, liver cancer, colon carcinoma and glioma, while conventional tumor cell monoclonal antibody can target only tumor cell surface antigen. Enhanced effects can be achieved by <sup>131</sup>I-chTNT in combination with other therapies, such as radiotherapy, chemotherapy or radiofrequency ablation, which may increase tumor necrosis region and expose more combinative targets.

**【Key words】** Antibodies, monoclonal; Indine radioisotopes; Neoplasms; Radioimmunotherapy

利用放射性核素标记单克隆抗体(monoclonal antibody, McAb)对肿瘤进行放射免疫治疗(radioimmunotherapy, RIT)的方法,具有靶向性好、病灶区局部核素浓聚度高的优点,对肿瘤细胞的选择性杀伤优于放疗和化疗,并可同时通过放射免疫显像(radioimmunoimaging, RII)进行诊断和监测<sup>[1]</sup>,是核医学科的重要发展方向和临床肿瘤治疗的重要补充手段<sup>[2]</sup>。传统的RIT利用McAb识别肿瘤细胞表面的肿瘤相关抗原,在B细胞恶性肿瘤特别是B细胞非霍奇金淋巴瘤的治疗中具有显著的疗效,但对实体瘤的治疗疗效仍不理想<sup>[3]</sup>。

传统的RIT治疗实体瘤的困难,包括正常组织靶抗原的表达、循环抗原的存在、抗原调变和肿瘤摄取率低等方面<sup>[4]</sup>。为了解决上述问题,一种以

肿瘤的坏死区域为靶目标的新方法被用于实体瘤的治疗研究中,称为肿瘤坏死疗法(tumor necrosis treatment, TNT)。这种方法是基于大多数实体瘤内部存在较高比例的变性和坏死细胞,以McAb为载体,识别实体瘤坏死区内暴露的细胞内抗原,从而达到治疗的目的<sup>[4]</sup>。<sup>131</sup>I-肿瘤细胞核人鼠嵌合单克隆抗体(<sup>131</sup>I labeled human-mouse chimeric tumor necrosis therapy monoclonal antibody, <sup>131</sup>I-chTNT)规避了传统RIT中膜抗原McAb仅表达少数肿瘤的局限,其靶抗原广泛存在于细胞核中<sup>[5]</sup>。因此,<sup>131</sup>I-chTNT能与各种肿瘤坏死区的细胞核特异性结合,从而实现了对多种实体瘤进行有效治疗。

## 1 <sup>131</sup>I-chTNT的作用机制

RIT成功的关键在于选择合适的载体及治疗用的核素,其实施的基础为核素能与载体稳定地结合,且放射免疫复合物在体内的生物学分布具有靶

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2013.02.015

作者单位: 050051 石家庄,河北医科大学第三医院核医学科

通信作者: 魏玲格(Email: weilingge522@yahoo.com.cn)

向性。由于完整的 McAb 的相对分子质量较大,不易通过血管内皮间隙和肿瘤间质渗入肿瘤内部,因此起效较慢;且大多数 McAb 为鼠源性,其 Fc 段(恒定区片段)容易产生人抗鼠抗体反应,除可能导致可能的严重机体免疫反应外,还将加快机体对 McAb 的排出速率,使其在体内的存留时间缩短,抗癌活性下降。

chTNT 是利用基因工程技术对鼠源性 McAb 进行人源化改造,将小鼠抗体可变区与人免疫球蛋白恒定区嵌合而成,既保留了鼠源性抗体的亲和力及特异性,又避免或降低了其在人体内的人抗鼠抗体反应<sup>[6]</sup>。chTNT 以实体瘤坏死区域内常见的细胞内抗原(如核酸)为靶点,突破了传统 RIT 中 McAb 仅能以肿瘤细胞表面抗原为靶向的局限性。坏死区内大量细胞核的暴露成为大且稳定的目标,使 chTNT 与肿瘤细胞的结合率明显提高,从而实现治疗实体瘤的目的。

目前,肿瘤 RIT 最常用的放射性核素主要为发射  $\beta$  射线的放射性核素,其中以  $^{131}\text{I}$  最为常见。 $^{131}\text{I}$  的物理半衰期为 8.06 d,且 98% 以上是  $\beta$  衰变,同时还发射  $\gamma$  射线,平均能量为 181 keV,有效作用半径为 0.55 cm<sup>[7]</sup>,具有价格便宜、来源方便、易于标记等优点;另外, $^{131}\text{I}$  作为一种非金属核素对肝脏的毒性作用较小,可同时用于治疗 and 显像。 $\beta$  射线由于具有较高的能量,可以杀死抗体附着处邻近的细胞。

大分子抗体无法携带放射性核素进入正常组织的细胞核内。与正常组织的生物学特性明显不同,实体瘤组织内既有很高比例的肿瘤细胞处于旺盛的增殖状态,也有相当比例的肿瘤细胞发生不同程度的变性和坏死。有研究证实,肿瘤细胞分裂后形成的子细胞中 50%~90% 在短时间内发生变性坏死,从而使大量的靶点暴露出来<sup>[8]</sup>。实体瘤内变性坏死细胞的膜系统的通透性会异常增高,使  $^{131}\text{I}$ -chTNT 能够顺利通过细胞膜、核膜,有效进入肿瘤坏死病灶并选择性地结合在变性坏死细胞的细胞核(组蛋白)上。由于  $^{131}\text{I}$ -chTNT 的靶抗原广泛存在于细胞核内,属于非特异性抗原,因此, $^{131}\text{I}$ -chTNT 具有广谱的抗肿瘤功效。国外有研究表明, $^{131}\text{I}$ -chTNT 对多种实体瘤如肝癌、肺癌、脑胶质瘤等,均具有亲和性且定位良好,肿瘤病灶中心有放射性摄取,给药 3 d 后 T/TNT 值可达 5~30<sup>[9]</sup>。 $^{131}\text{I}$ -chTNT 一方面可通过抗体依赖性细胞介导细胞毒作用和补体依赖性细胞毒作用的细胞溶解效应杀伤肿瘤细胞;另一方面, $^{131}\text{I}$ -chTNT 利

用  $^{131}\text{I}$  发射的  $\beta$  射线杀死周围有活力的肿瘤细胞,使药物能结合在新的变性区域,形成更大的坏死区,如此反复由内而外地破坏整个肿瘤组织。

## 2 $^{131}\text{I}$ -chTNT 的生物学分布、药代动力学特征及主要不良反应

### 2.1 生物学分布

有研究发现,以静脉直接推注方式给药后, $^{131}\text{I}$ -chTNT 能很快分布于全身,主要集中在肺、肝、肿瘤组织,而脑组织最少,甲状腺呈现放射性逐渐浓聚<sup>[10]</sup>。肺和肝的放射性摄取多且滞留时间长,分别与肺血管床丰富和肝是主要的蛋白质代谢器官有关。由于血脑屏障的原因,脑的放射性浓聚最少。甲状腺来源组织可摄取  $^{131}\text{I}$ -chTNT 在体内代谢脱落的游离碘,故放射性浓度呈上升趋势。 $^{131}\text{I}$ -chTNT 属生物大分子,不能透过正常的肾基底膜,因此尿液中不会存在原形药物。从全身显像图像中可见,体内放射性随时间逐渐减低,除物理衰变原因外,含有放射性核素的代谢产物从尿中持续排泄是主要原因。

### 2.2 药代动力学特征

$^{131}\text{I}$ -chTNT 的药代动力学符合二室模型,静脉注射后其在血清放射性成分中所占的百分比在 72 h 内超过 95%,在 168 h 时仍保持在 80% 以上<sup>[10-11]</sup>。基础实验证明, $^{131}\text{I}$ -chTNT 注入后,体内放射性化学成分仅包括  $^{131}\text{I}$ -chTNT 和游离  $^{131}\text{I}$ <sup>[12]</sup>。代谢产物分析结果证实,尿中放射性物质的化学成分均为游离  $^{131}\text{I}$ 。这种药代动力学特点既有利于  $^{131}\text{I}$ -chTNT 向靶组织中浓聚,又可加速代谢产物的清除;既提高了治疗靶区的辐射剂量,又减少了对正常组织的损伤。

### 2.3 不良反应

$^{131}\text{I}$ -chTNT 在体内最明显的不良反应是骨髓抑制,其中又以血小板降低最为常见<sup>[13]</sup>。骨髓抑制的产生与 McAb 形成胶体被骨髓巨噬细胞吞噬、射线损伤及抑制造血干细胞有关。 $^{131}\text{I}$ -chTNT 治疗脑恶性胶质瘤后 3~5 d 是脑水肿发生的高峰期,其原因主要是射线损伤肿瘤细胞,引起细胞内水肿所致,病情进展也可加重脑水肿。此外,在临床应用中还应注意碘过敏反应、甲状腺功能异常等。

## 3 $^{131}\text{I}$ -chTNT 在实体瘤中的应用

$^{131}\text{I}$ -chTNT 进入体内后,逐渐地穿透毛细血管

壁与肿瘤细胞核抗原特异性结合,且呈浓聚趋势,注入24h后肿瘤组织的放射性浓聚达到最大值,TI/NT值在3~7d达到最大值<sup>[10-11]</sup>,其浓聚的时间、程度与肿瘤组织的血供、抗原与抗体间的亲和力有关。

### 3.1 肺癌

<sup>131</sup>I-chTNT的研究在美国及中国同时进行,在中国主要进行了治疗肺癌的临床研究<sup>[4]</sup>,107例肺癌患者在8个肿瘤中心接受静脉全身给药或肿瘤内局部给药,体内药物分布及RII研究均可见药物在肿瘤部位浓聚,治疗10周后复查X线或CT,结果显示所有患者的总客观缓解率为34.6%,其中,完全缓解4例(3.7%),部分缓解33例(30.8%),病情稳定59例(55.1%),进展11例(10.3%)。对<sup>131</sup>I-chTNT的临床初步研究表明,其对放、化疗失败的晚期肺癌患者具有明显的疗效,不受肿瘤的生长部位和病理类型的限制,并且适用于其他晚期实体瘤患者。

### 3.2 肝癌和大肠癌

由于肿瘤细胞具有异质性及抗原调变,单独运用某一种McAb往往难以取得较好的效果。目前,运用两种或多种靶向性不同的抗体联合导向治疗已经成为RIT研究的新热点。国内有学者应用<sup>131</sup>I标记的以肿瘤细胞膜抗原为靶点的McAb与<sup>131</sup>I-chTNT联合应用,对实体瘤的治疗取得了较好的疗效。杜阳峰等<sup>[15]</sup>的研究结果证实,抗<sup>131</sup>I-乙型肝炎病毒表面抗原(<sup>131</sup>I labeled hepatitis B surface antigen, HBsAg)的抗体联合<sup>131</sup>I-chTNT的肿瘤抑制率为73.09%,明显高于单独应用组。抗HBsAg抗体的抗原结合片段是以HBsAg为靶点的完全人源性McAb,对表达HBsAg的肿瘤细胞起到杀伤作用,联合<sup>131</sup>I-chTNT应用能使相同量的抗体具有结合更多肿瘤细胞抗原的能力;同时,被抗<sup>131</sup>I-HBsAg抗体杀伤而变性坏死的肿瘤细胞还将为<sup>131</sup>I-chTNT提高更多的结合位点,从而提高抗肿瘤的作用,达到协同治疗的目的。

罗荣城等<sup>[16]</sup>对荷人大肠癌Lovo移植瘤裸鼠应用<sup>131</sup>I标记的抗大肠癌细胞膜抗原McAb联合<sup>131</sup>I-chTNT治疗,研究结果显示,联合应用组的肿瘤抑制率为82.3%,明显高于单独应用组,也证实了这种方法能明显提高<sup>131</sup>I-chTNT对实体瘤的治疗效果。

### 3.3 恶性胶质瘤

脑恶性胶质瘤患者的平均生存期仅52周,是预后最差的肿瘤之一,而脑胶质瘤的发生率却占全部脑肿瘤的50%左右,目前,临床研究对脑胶质

瘤的治疗策略仍然是在手术切除瘤主体的基础上,采用多种手段杀灭残存瘤细胞或抑制其增殖。

有研究比较了<sup>131</sup>I-chTNT经鞘内注射、脑动脉介入注射和经Ommaya化疗囊瘤内注射3种给药途径的临床疗效和不良反应,结果发现,以经化疗囊瘤内注射最有效,脑动脉介入注射次之,经鞘内注射疗效较差<sup>[17]</sup>。研究结果表明,通过Ommaya化疗囊瘤内局部注射<sup>131</sup>I-chTNT,可以明显提高瘤腔放射性的聚集,是治疗恶性脑胶质瘤最有效的给药途径。

## 4 提高<sup>131</sup>I-chTNT对实体瘤治疗疗效的途径

<sup>131</sup>I-chTNT的治疗效果取决于肿瘤组织中变性坏死细胞的数量和分布,而且局部治疗的效果优于静脉给药,因此,<sup>131</sup>I-chTNT介导的RIT与现有放、化疗及射频消融等方法联合应用,对实体瘤的治疗可取得更好的疗效<sup>[18]</sup>。

### 4.1 改变给药方式

局部(瘤内)给药能够减少全身对<sup>131</sup>I-chTNT的暴露,明显增加其在肿瘤内的浓聚,并且充分利用了<sup>131</sup>I-chTNT的最佳活性状态,能够获得与肿瘤的最佳结合和对肿瘤细胞的最强杀伤力。局部(瘤内)给药者血清药物浓度和各器官组织内放射性的积累量均明显低于静脉给药者,因此其引起的全身不良反应也将明显低于静脉给药者。由于正常组织压力对注射形成的阻力,注射当时可能有少量药物返流,若减慢注射速度可以缓解这一现象<sup>[19]</sup>。此外,通过瘤内直接注射<sup>131</sup>I-chTNT注射液与碘化油混合液的方式,既可增强注射液的黏稠度也可提高疗效。

### 4.2 对chTNT的进一步改进

为了提高chTNT的应用潜力,临床上仍需要新方法增加肿瘤对抗体的摄取,同时最大限度地减少抗体与正常组织的结合。Khawli等<sup>[20]</sup>率先使用化学修饰的方法对分别以细胞核内的组蛋白DNA复合物、异染色质DNA和单链DNA为靶抗原的3种嵌合McAb——chTNT-1、chTNT-2和chTNT-3进行了分析,结果表明生物素修饰后的chTNT的全身清除更快且生物学分布更好,其中,生物素修饰后的chTNT-2在三者中具有最高的肿瘤摄取率,由此认为对chTNT采用生物素化学修饰的方法,对改善chTNT的药代动力学及其生物学分布是可行的。

### 4.3 与其他抗肿瘤方法联合应用

应用减瘤治疗可增加肿瘤坏死靶点,因此有学

者认为利用 TNT 的特性,在化疗或放疗等减瘤术后立即使用  $^{131}\text{I}$ -chTNT 可以提高疗效<sup>[14,22]</sup>。 $^{131}\text{I}$ -chTNT 结合外照射的动物实验证实,在给药前进行 20 Gy 的外照射比单纯给药组的疗效更好。这是因为外照射以恒定高剂量率射线作用于肿瘤,可使肿瘤组织坏死区域扩大、组织间隙渗透压下降、血管通透性增加,这些因素增加了  $^{131}\text{I}$ -chTNT 的结合位点,使其能够更多、更快地进入肿瘤并发挥治疗作用。此外,采用微波或射频消融<sup>[21]</sup>、氩氦刀冷冻治疗等,都是增加肿瘤坏死区域的有效方法,能够创造大量的结合靶位点,联合  $^{131}\text{I}$ -chTNT 瘤内局部注射也可提高对晚期肺癌的疗效<sup>[22-23]</sup>。

## 5 展望

利用  $^{131}\text{I}$ -chTNT 治疗实体瘤的特点可归纳如下:靶向性强、TNT 值高;在人体内稳定,其药代动力学符合二室模型;能够深入实体瘤的乏氧区,对肿瘤细胞的杀伤力大;不受病理类型的限制,只要瘤体内有坏死区存在即可发挥确切疗效;可通过 RII 对患者进行即时观察,及时调整用药方案,提高疗效;使用安全、不良反应少。

从目前的动物实验和临床研究来看,  $^{131}\text{I}$ -chTNT 对部分实体瘤的短期疗效和安全性是可靠的,并显示出了很好的应用前景;而对于其他实体肿瘤,如肝癌、神经胶质瘤等的治疗尚在临床试验中,还需要大规模的临床研究积累资料,对其远期疗效与安全性进行综合评价。

## 参 考 文 献

- [ 1 ] Börjesson PK, Postema EJ, de Bree R, et al. Radioimmunodetection and radioimmunotherapy of head and neck cancer. *Oral Oncol*, 2004, 40(8): 761-772.
- [ 2 ] Lin FI, Iagaru A. Current concepts and future directions in radioimmunotherapy. *Curr Drug Discov Technol*, 2010, 7(4): 253-262.
- [ 3 ] Song H, Sgouros G. Radioimmunotherapy of solid tumors: searching for the right target. *Curr Drug Deliv*, 2011, 8(1): 26-44.
- [ 4 ] Epstein AL, Khawli LA, Chen FM, et al. Tumor necrosis imaging and treatment of solid tumors//Torchilin VP. *Handbook of targeted delivery of imaging agents*. Boca Raton: CRC Press, 1995: 259-288.
- [ 5 ] Shapiro WR, Carpenter SP, Roberts K, et al.  $^{131}\text{I}$ -chTNT-1/B mAb: tumour necrosis therapy for malignant astrocytic glioma. *Expert Opin Biol Ther*, 2006, 6(5): 539-545.
- [ 6 ] Yu L, Ju DW, Chen W, et al.  $^{131}\text{I}$ -chTNT radioimmunotherapy of 43 patients with advanced lung cancer. *Cancer Biother Radiopharm*, 2006, 21(1): 5-14.
- [ 7 ] Srivastava S, Dadachova E. Recent advances in radionuclide therapy. *Semin Nucl Med*, 2001, 31(4): 330-341.
- [ 8 ] Cooper EH. The biology of cell death in tumours. *Cell Tissue Kinet*, 1973, 6(1): 87-95.
- [ 9 ] Aarts F, Bleichrodt RP, Oyen WJ, et al. Intracavitary radioimmunotherapy to treat solid tumors. *Cancer Biother Radiopharm*, 2008, 23(1): 92-107.
- [ 10 ] 陈仰纯, 陈绍亮, 鞠佃文, 等.  $^{131}\text{I}$  碘肿瘤细胞核素鼠嵌合单抗药代动力学研究. *中国药科大学学报*, 2004, 35(2): 164-167.
- [ 11 ] 张浩然, 马庆杰, 赵劫, 等.  $^{131}\text{I}$ -chTNT 在分化型甲状腺癌肺转移患者体内的生物学分布. *中国老年学杂志*, 2009, 29(1): 65-67.
- [ 12 ] Hornick JL, Sharifi J, Khawli LA, et al. Single amino acid substitution in the Fc region of chimeric TNT-3 antibody accelerates clearance and improves immunoscintigraphy of solid tumors. *J Nucl Med*, 2000, 41(2): 355-362.
- [ 13 ] Kraeber-Bodéré F, Rousseau C, Bodet-Milin C, et al. Targeting, toxicity, and efficacy of 2-step, pretargeted radioimmunotherapy using a chimeric bispecific antibody and  $^{131}\text{I}$ -labeled bivalent hapten in a phase I optimization clinical trial. *J Nucl Med*, 2006, 47(2): 247-255.
- [ 14 ] Chen S, Yu L, Jiang C, et al. Pivotal study of iodine-131-labeled chimeric tumor necrosis treatment radioimmunotherapy in patients with advanced lung cancer. *J Clin Oncol*, 2005, 23(7): 1538-1547.
- [ 15 ] 杜阳峰, 罗荣城, 李贵平, 等. 抗乙型肝炎表面抗原 Fab 片段联合抗细胞核单抗为载体的肝癌放射免疫治疗实验研究. *南方医科大学学报*, 2008, 28(3): 460-462.
- [ 16 ] 罗荣城, 李爱民, 廖旺军, 等. 核素标记不同性质单抗瘤内注射治疗大肠癌的研究. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2001, 8(4): 257-259.
- [ 17 ] 傅相平, 李安民, 张志文, 等.  $^{131}\text{I}$ -肿瘤细胞核素鼠嵌合单抗脑胶质瘤瘤内放免治疗研究. *中华实验外科杂志*, 2005, 22(1): 102-103.
- [ 18 ] Epstein AL, 王静. 放射免疫治疗的若干进展. *中华核医学杂志*, 2007, 27(1): 60-62.
- [ 19 ] Vignaud JM, Ménard O, Weinbreck N, et al. Evaluation of the spatial diffusion of methylene blue injected in vivo by bronchoscopy into non-small cell lung carcinoma. *Respiration*, 2006, 73(5): 658-663.
- [ 20 ] Khawli LA, Mizokami MM, Sharifi J, et al. Pharmacokinetic characteristics and biodistribution of radioiodinated chimeric TNT-1, -2, and -3 monoclonal antibodies after chemical modification with biotin. *Cancer Biother Radiopharm*, 2002, 17(4): 359-370.
- [ 21 ] McTaggart RA, Dupuy DE. Thermal ablation of lung tumors. *Tech Vasc Interv Radiol*, 2007, 10(2): 102-113.
- [ 22 ] 韦青, 赵晟.  $^{131}\text{I}$ -chTNT 放射免疫联合微波消融术综合治疗晚期肺癌. *中国误诊学杂志*, 2011, 11(6): 1278-1280.
- [ 23 ] 王凯, 孙业全, 王丽英, 等. 氩氦刀联合  $^{131}\text{I}$ -chTNT 放射免疫治疗中晚期非小细胞肺癌的疗效观察. *国际医学放射学杂志*, 2012, 35(3): 211-215.