

## ·临床核医学·

 $^{131}\text{I}$ -rituximab 治疗 B 细胞非霍奇金淋巴瘤

蔡秋琼 杜明华

**【摘要】** 放射免疫治疗是将单克隆抗体(单抗)耦联放射性核素,在肿瘤局部产生足够的电离辐射生物学效应,达到高效、低毒的治疗效果。非霍奇金淋巴瘤(NHL)是最常见的淋巴系统恶性肿瘤之一,其绝大多数是 B 细胞来源,细胞分化抗原 CD20 是放射免疫治疗 B 细胞 NHL 的最佳靶点,用  $^{131}\text{I}$  标记 rituximab(一种抗 CD20 单抗)在治疗 B 细胞 NHL 的临床研究中显示出良好的效果,但仍存在许多问题,人们正在进一步研究解决此类问题,以取得更好的治疗效果。

**【关键词】** 抗原, CD20; 抗体, 抗独特性; 放射免疫疗法; 淋巴瘤, 非霍奇金

 $^{131}\text{I}$ -rituximab therapy of B cell non-Hodgkin lymphoma

CAI Qiu-qiong, DU Ming-hua

(Department of Nuclear Medicine, Zhongda Hospital Affiliated to Clinical College of Southeast University, Nanjing 210009, China)

**【Abstract】** Radioimmunotherapy, a kind of internal radiation therapy, can achieve high performance and low toxicity by fewer monoclonal antibodies couple radioactive nuclides, created sufficient ionization biologic effect on tumor. Non-Hodgkin lymphoma (NHL) is the most common hematological malignancy. Most of them are B cell lymphomas. CD20 is the best target of radioimmunotherapy on B cell-NHL. Clinical trials indicate  $^{131}\text{I}$ -rituximab is effective on B cell-NHL, while many problems are existed. Approaches are under investigation to improve outcomes in patients with B cell-NHL.

**【Key words】** Antigens, CD20; Antibodies, anticardiolipin; Radioimmunotherapy; Lymphoma, non-Hodgkin

非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)是最常见的淋巴系统恶性肿瘤之一,其绝大多数是 B 细胞来源,在过去的 50 多年中,对其治疗主要依赖于放、化疗。但是对于大多数 NHL 来说,放、化疗不能改变患者的生存期。目前,放射免疫治疗成为淋巴瘤治疗的研究热点,特别是利用抗 CD20 单克隆抗体(单抗)的放射免疫治疗药物,陆续被批准用于临床。细胞分化抗原 CD20 是人类 B 淋巴细胞特有的表面分化抗原,是治疗 NHL 的理想靶抗原, rituximab(商品名:美罗华)是一种人鼠嵌合型抗 CD20 单抗,不仅是治疗难治性低级别 NHL 的推荐药物,同时也是放射免疫治疗 NHL 的良好载体。

## 1 CD20 的结构与功能

CD20 是 B 淋巴细胞上的跨膜蛋白质,有 279

个氨基酸残基,以非糖基化形式存在,其分子质量因磷酸化程度不同而不同,范围为  $33 \times 10^3 \sim 37 \times 10^3$ 。CD20 分子有 4 个跨膜区,氨基端和羧基端都位于细胞质膜内侧,在第三和第四跨膜区之间,有一个由 43 个氨基酸残基组成的环区,构成其主要的抗原表位。

CD20 的生理作用至今尚未阐明,根据 CD20 与抗 CD20 抗体结合后 B 细胞产生的一系列生物学反应,推测 CD20 可能参与 B 细胞的增殖、分化、信号转导和钙离子的跨膜传递。抗 CD20 抗体可抑制 B 细胞生长并诱导其凋亡的发生<sup>[1]</sup>。越来越多的证据表明,CD20 是调节 B 淋巴细胞生命与分化信号转导的重要分子。

在治疗 B 细胞淋巴瘤时,CD20 分子是理想的靶抗原<sup>[2,3]</sup>。其原因主要有以下几个方面:①CD20 高表达于正常或恶化的 B 细胞表面,通常表达率在 90%以上,它起始表达于前 B 细胞阶段,到 B 细胞终端分化成浆细胞时结束,一直被认为是 B 细胞表面特有的标识,造血干细胞、正常血浆细

基金项目:江苏省重点技术创新项目(7625003030)

作者单位:210009 南京,东南大学临床医学院附属中大医院核医学科

通讯作者:杜明华(E-mail: njdmh@yahoo.com.cn)

胞、淋巴祖细胞和其他正常组织中均不表达 CD20 分子；②CD20 分子比较暴露，易于接近；③CD20 与抗 CD20 抗体结合后内化现象不明显，因此细胞表面 CD20 分子数量并不因为与抗体结合而大量减少<sup>[4]</sup>；④CD20 与抗 CD20 抗体结合后，CD20 也不会发生明显细胞表面脱落的现象；⑤在人体血清中无游离的 CD20 存在。因此，CD20 作为治疗 B 细胞淋巴瘤的靶点，特别是对治疗惰性、复发性、难治性 B 细胞淋巴瘤，有较肯定的疗效。

## 2 抗 CD20 单抗 rituximab

用于 B 细胞淋巴瘤治疗的抗 CD20 单抗主要有鼠源单抗 tositumomab、人源单抗 epratmomab、人鼠嵌合型单抗 rituximab 等。抗 CD20 单抗杀伤 B 细胞是多种机制共同作用的结果，直接作用有：补体依赖的细胞毒作用和抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用；间接作用有：促进细胞结构改变、诱导凋亡、提高细胞对细胞毒性药物的敏感性等。

Rituximab 是首个被批准用于治疗肿瘤的单抗。1997 年 11 月美国食品和药品管理局批准 rituximab (IDEC-C2B8) 作为第一个治疗难治性低级别 NHL 的推荐药物。Rituximab 是人鼠嵌合型单抗，由于人源 Fc 受体比鼠源 Fc 受体能更好地与人源补体及效应细胞相互作用，rituximab 补体介导的细胞溶解作用和抗体介导的细胞毒作用都得到了提高，从而提高了抗体的反应率，延长了反应时间，最终提高了 rituximab 的疗效。Rituximab 主要用于治疗复发的低度恶性或滤泡型 NHL。

Rituximab 是人类免疫球蛋白 G1 $\kappa$  型抗体与鼠抗 CD20 抗体可变区形成的嵌合型单抗，与正常及恶性 B 细胞表面 CD20 具有高亲和力。Rituximab 与其亲本抗体具有相似的亲和力和人组织反应活性，在人体内具有更长的半衰期、更小的免疫原性，基本上不会诱发机体产生宿主抗鼠抗体反应，同时保留了生物学效应，所以是理想的载体<sup>[5]</sup>。

## 3 放射免疫治疗 B 细胞 NHL

放射免疫治疗即利用特异性抗体作载体，用放射性核素标记后，注入体内与肿瘤细胞特异性结合，实现对瘤体的内照射治疗。放射免疫治疗不仅能杀伤与抗体结合的肿瘤细胞，还能杀伤邻近的不表达抗原及无法与抗体结合的细胞。这种治疗多为

静脉给药，也可局部给药。

### 3.1 放射免疫治疗 B 细胞 NHL 的优势

放射免疫治疗淋巴瘤具有许多优势：①淋巴细胞对射线具有高度敏感性；②放射免疫治疗通过射线杀伤肿瘤，不必完全依赖补体依赖的细胞毒作用和抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用，因此即使机体免疫缺陷、抗原表达阴性或肿瘤免疫逃避等导致抗体及免疫毒素无效时，内照射仍可发挥作用；③标记抗体本身固有强大的抗肿瘤效应；④放射性核素释放的  $\beta$  射线能穿透多个细胞直径的距离，因此对于周围抗原表达阴性而没有结合核素的肿瘤细胞同样也有杀伤作用，这种作用称为“交叉火力作用”<sup>[6]</sup>；⑤与传统的分次、短时、高剂量外照射治疗相比，放射免疫治疗为持续性低剂量内照射治疗，避免了肿瘤细胞在放疗间隔期 DNA 的修复，且持续低剂量辐射使肿瘤细胞被阻止在对射线敏感的细胞周期 G<sub>2</sub> 期，从而增加了放射性细胞毒作用<sup>[9]</sup>。

### 3.2 <sup>131</sup>I-rituximab 的临床应用

目前，rituximab 用于治疗 NHL 主要有三种形式：①单纯应用 rituximab 治疗滤泡性 NHL 和病情较轻的淋巴瘤；②Rituximab 与化疗联合应用治疗 B 淋巴瘤；③放射免疫治疗 NHL。相关研究表明，单纯抗体治疗和联合化疗对 B 细胞 NHL 是有效的，放射免疫治疗则临床疗效更高而毒性低，可用于单纯 rituximab 治疗和 rituximab 与化疗联合治疗疗效不理想的患者<sup>[6,7]</sup>。由于未见不良反应叠加的问题，因此放射免疫治疗与 rituximab 治疗联合应用可以提高临床疗效。<sup>131</sup>I 同时释放治疗性的  $\beta$  射线和高穿透性的  $\gamma$  射线，低能量的  $\beta$  射线(0.6 MeV) 可以杀伤直径为 2 mm 以内的恶性细胞， $\gamma$  射线则用于精确剂量测定和生物学分布研究<sup>[8]</sup>。利用  $\gamma$  射线可以获得个体化的剂量分布，计算放射性核素清除率，根据剂量测定结果可以确定针对个体的抗体用量，最大限度减少血液系统的毒性。

Scheidhauer 等<sup>[9]</sup> 对 <sup>131</sup>I-rituximab 的体内分布和药物代谢作了评估，得出结论：<sup>131</sup>I-rituximab 在治疗前需要确定个体剂量。

Turner 等<sup>[10]</sup> 报道了 <sup>131</sup>I-rituximab 的 II 期临床研究：用 375 mg/m<sup>2</sup> 的 rituximab、200 MBq 的 <sup>131</sup>I 作为治疗剂量，结果 35 例患者客观缓解率为 71%，完全缓解率达 54%，中位缓解时间为 20 个月。

Leahy 等<sup>[11]</sup> 对 <sup>131</sup>I-rituximab 治疗难治及复发性

NHL 的疗效及安全性作了研究,在治疗前通过全身  $\gamma$  像机显像确定个体剂量,结果 91 例难治及复发性 NHL 患者(包括 78 例滤泡性 NHL,6 例淋巴结边缘区 B 细胞淋巴瘤,7 例绒毛状淋巴细胞淋巴瘤)的客观缓解率为 76%,完全缓解率(包括不确定完全缓解率)为 53%,中位疾病进展时间为 13 个月,中位持续缓解时间为 23 个月,4 年生存率达(59±10)%;不良反应主要是血液系统疾病,4 级血小板减少的发生率为 4%,嗜中性白细胞减少的发生率为 16%,一般在治疗后 6~7 周最低,以后逐渐恢复。结果显示, $^{131}\text{I}$ -rituximab 用于治疗难治性及复发 NHL 能获得较高缓解率以及较小不良反应。

张军一等<sup>[12]</sup>报道,rituximab 每次剂量 100~200 mg/m<sup>2</sup>, $^{131}\text{I}$  每次 1850~3885 MBq,1/3 患者采用对局部病灶直接注射,2/3 患者采用静脉全身使用,根据患者的治疗反应,间隔 2~3 个月重复,结果:完全缓解 3 例,部分缓解 4 例,稳定 2 例;3 例完全缓解者在治疗后 2 周即见到明显疗效,3 周后达到完全缓解,其中 2 例随访近 1 年无病生存,1 例完全缓解 3 个月以上;1 例全身多组淋巴肿大伴骨髓侵犯者,治疗后骨髓抑制有减轻,白细胞和血小板均有升高;部分缓解者 4 例疗效均维持在 3 个月以上。

### 3.3 放射免疫治疗 NHL 中存在问题及处理措施

应用放射性核素标记抗 CD20 单抗,对难治性 B 细胞淋巴瘤的治疗取得了令人满意的结果,但仍存在着许多问题,其相应处理措施包括:①针对游离抗原,可以预先注射“冷抗体”,以封闭正常 B 淋巴细胞的 CD20 位点;②由于 Fc 受体非特异性结合导致的正常组织损伤,可使用“冷抗体”或使用无 Fc 区的单抗片段克服;③由于 $^{131}\text{I}$  半衰期较长,同时释放  $\gamma$  射线,因此必须加强辐射防护;④抗原表达的异质性,可使用单抗片段结合外照射、细胞因子或局部高温,并选择合适的核素以提高抗原对标记抗体的结合量,使瘤体剂量分布更均匀;⑤对于较大的瘤体,可局部注射(如腹腔注射或瘤内注射),以提高肿瘤深部组织摄取量;⑥针对个体差异,可根据放射免疫显像所示瘤区/非瘤区比值,计算合适的使用剂量。

综上所述,放射免疫治疗已成为目前 B 细胞 NHL 治疗的研究热点,其综合了免疫治疗和放射性内照射治疗的优点,显现出良好的疗效。现有的

临床研究已证实 $^{131}\text{I}$ -rituximab 的良好治疗作用及安全性,有着很好的应用前景,而其长期应用的不良反应、联合化疗以及在自体骨髓干细胞移植中的应用仍需要进一步研究。将来,随着不同放射性核素标记的新抗体的出现,以及治疗经验的不断积累,恶性淋巴瘤的治愈率将会达到更高水平<sup>[13]</sup>。

### 参 考 文 献

- [1] Deans JP, Li H, Polyak MJ. CD20-mediated apoptosis: signaling through lipid rafts[J]. *Immunology*, 2002, 107(2): 176-182.
- [2] Witzig TE. Yttrium-90-ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy: a new treatment approach for B-cell non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Drugs Today(Barc)*, 2004, 40(2): 111-119.
- [3] Ernst JA, Li H, Kim HS, et al. Isolation and characterization of the B-cell marker CD20[J]. *Biochemistry*, 2005, 44(46): 15150-15158.
- [4] Carnahan J, Wang P, Kendall R, et al. Epratuzumab, a humanized monoclonal antibody targeting CD22: characterization of in vitro properties[J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(10Pt2): 3982S-3990S.
- [5] Cheson BD. Radioimmunotherapy of non-Hodgkin lymphomas[J]. *Blood*, 2003, 101(2): 391-398.
- [6] Mounier N, Briere J, Gisselbrecht C, et al. Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl-2-associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma(DLBCL)[J]. *Blood*, 2003, 101(11): 4279-4284.
- [7] Shipley DL, Greco FA, Spielp DR, et al. Rituximab with short duration chemotherapy followed by Y90 ibritumomab tiuxetan as first-line treatment for patients with follicular lymphoma: update of a minnie pearl cancer research network phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(16S): 6577.
- [8] Bischof-Delaloye A. The role of nuclear medicine in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma (NHL)[J]. *Leuk Lymphoma*, 2003, 44 (Suppl 4): S29-S36.
- [9] Scheidhauer K, Wolf I, Baumgartl HJ, et al. Biodistribution and kinetics of $^{131}\text{I}$ -labelled anti-CD20 MABIDEC-C2B8 (rituximab) in relapsed non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002, 29(10): 1276-1282.
- [10] Turner JH, Martindale AA, Boucek J, et al.  $^{131}\text{I}$ -Anti CD20 radioimmunotherapy of relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma: a phase II clinical trial of a nonmyeloablative dose regimen of chimeric rituximab radiolabeled in a hospital[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2003, 18(4): 513-524.
- [11] Leahy MF, Seymour JF, Hicks RJ, et al. Multicenter phase II clinical study of iodine-131-rituximab radioimmunotherapy in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(27): 4418-4425.
- [12] 张军一, 罗海涛, 李爱民, 等.  $^{131}\text{I}$ -美罗华治疗难治性复发性 B 细胞淋巴瘤 9 例[J]. *解放军医学杂志*, 2003, 28(2): 190.
- [13] Fanale MA, Younes A. Monoclonal antibodies in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Drugs*, 2007, 67(3): 333-350.

(收稿日期: 2007-06-28)