

Zevalin 和 Bexxar 在放射免疫治疗中的研究进展

刘 钊(综述)^{*} 李军民(审校)

(上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科 上海 200025)

【摘要】 应用核素偶联的单抗进行放射免疫治疗已经被公认为新一代治疗难治非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)的有效手段。⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan(Zevalin)和¹³¹I-tositumomab tiuxetan(Bexxar)等CD20核素标记的单克隆抗体在难治或复发的滤泡型/低度恶性或转化型非霍奇金淋巴瘤的治疗研究中取得显著成效。本文将对 Zevalin 和 Bexxar 的作用机制、治疗方法、临床研究及安全性作一个回顾性的总结及展望。

【关键词】 非霍奇金淋巴瘤; 放射免疫治疗; 放射同位素; CD20

【中图分类号】 R 730.58 **【文献标志码】** B

Current research of Zevalin and Bexxar in the field of radioimmunotherapy

LIU Zhao^{*}, LI Jurmin

(Department of Hematology, Shanghai Ruijin Hospital, School of Medicine,
Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China)

【Abstract】 Radioimmunotherapy using monoclonal antibodies incorporated with radionuclide has been showed to be an effective agent for refractory non-Hodgkin's lymphoma (NHL). Many anti-CD20 antibodies labeled with radionuclide, such as ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin) and ¹³¹I-tositumomab tiuxetan (Bexxar), have been reported to be effective for the treatment of patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed NHL. This review summarizes the current advance in clinical trials and studies of Zevalin and Bexxar for the treatment of NHL patients.

【Key words】 non-Hodgkin's lymphoma; radioimmunotherapy; radioisotope; CD20

尽管CD20单克隆抗体在B细胞淋巴瘤的治疗结果令人鼓舞,但仍有40%左右的患者会出现复发耐药。为了提高疗效,克服耐药,放射免疫治疗(radioimmunotherapy, RIT)应运而生。RIT是指能与肿瘤抗原结合的物质如单克隆抗体(Mcab)作为靶向载体,偶联放射性核素作为“弹头”(治疗剂),使治疗药物注入体内与肿瘤细胞相关抗原特异结合后的肿瘤局部放射剂量比其他正常组织剂量明显升高,达到对肿瘤杀伤而对正常组织损伤小的一种治疗方法。

目前,淋巴瘤的RIT临床上主要集中于CD20核素标记的单克隆抗体^[1]。2002年替伊莫单抗(ibritumomab, Zevalin)成为第1个被FDA批准用于对其他治疗方案无效的非霍奇金淋巴瘤RIT治疗的核素标记单抗;2003年托西莫单抗(¹³¹I-tositumomab, Bexxar)也被FDA正式批准用于治疗顽固性非霍奇金淋巴瘤和CD20阳性滤泡性非霍奇金淋巴瘤^[1,2]。近几年,淋巴瘤的放射免疫治疗研究已从小规模临床试验进入了多中心的III期临床试验阶段。多项研究表明,RIT对B细胞淋巴瘤的有效率可达70%~80%,完全缓解率达35%~40%,毒性反应可控制,在临床取得较满意

的疗效^[3]。本文综述了 Zevalin 和 Bexxar 在治疗非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)的研究现状。

Zevalin 和 Bexxar 的作用机制和应用方法

Zevalin Zevalin 是直接的CD20单克隆抗体,它由鼠源性IgG₁型CD20单抗ibritumomab(Y2B8)通过双功能螯合剂Tiuxetan(MX-DTPA)与⁹⁰Y或¹¹¹In形成强力稳定的硫脲共价键而形成。主要起治疗作用的⁹⁰Y,其发射β射线长度大约5mm,比Bexxar使用的碘¹³¹(¹³¹I)发射的长1mm,更长的射线使 Zevalin 对大的肿瘤更有效,但亦会使更多的正常组织受到影响。由于 Zevalin 并不发射γ射线,患者可以进行门诊治疗,不需要避免与其他人的接触。

无论是¹¹¹Ir Zevalin 还是⁹⁰Y-Zevalin,都没有成品,需要现场配置^[18]。Zevalin 临床治疗分两步对患者给药:第1步是在第1天静脉注射利妥昔单抗250mg/m²,主要目的是封闭外周血和骨髓中B系正常成熟淋巴细胞和B系恶性肿瘤细胞上表达CD20抗原的结合位点,以便随后的 Zevalin 能导向到更重要的肿瘤位点;4h后静脉注射5mCi ¹¹¹Ir Zevalin (注射时间需大于10min),然后可利用成像的方法确定

*Corresponding author. E-mail: sundaylalaliu@hotmail.com

Zevalin 适当的剂量。第 2 步注射治疗剂量的 Zevalin。患者再一次接受利妥昔单抗 $250 \text{ mg}/\text{m}^2$ 注射,然后接受治疗剂量的 Zevalin,固定剂量为 $0.4 \text{ mCi}/\text{kg}$ (血小板计数正常;若血小板计数在 $100\ 000 \sim 149\ 000$ 个/ mm^3 时,剂量调整为 $0.3 \text{ mCi}/\text{kg}$),但总量不得超过 32 mCi ($1\ 184 \text{ MBq}$)^[6]。需要注意的是:肿瘤部位若不能浓集 ^{111}Ir Zevalin,则该患者无法用 Zevalin 治疗;此外,患者血小板计数若低于 $100\ 000/\text{mm}^3$ 时,也不能进行治疗。

Bexxar Bexxar 由两部分组成: Tositumomab 和 ^{131}I , 其中 Tositumomab 是 IgG_{2a} 型鼠源性抗 CD20 单抗,通过化学键与放射性核素 ^{131}I 连接。同 ^{90}Y 相比, ^{131}I 的优势在于易通过化学键与抗体连接,价格便宜,可用于显像和治疗。但 ^{131}I 连接物在肿瘤细胞内化后被降解,可导致 ^{131}I 酪氨酸和游离 ^{131}I 释入血循环。此外, ^{131}I 发射的 γ 射线穿透力强,对人体正常组织可造成损害,对家庭成员和医务工作者有辐射的危险,故患者需在院进行放射隔离治疗,同时所有接受 Bexxar 治疗的患者在治疗后 1 周要避免与其他人接触^[12]。

Bexxar 的使用具体步骤包括剂量测定及治疗两步^[4]。第 1 步是剂量测定以确定个体化治疗剂量,保证每个患者接受最大可耐受全身吸收剂量(total body dose, TBD): 患者第 1 天接受 450 mg 托西莫单抗静脉滴注 1 h 以改善标记抗体的生物学分布,随后以标记 $1.85 \times 10^8 \text{ Bq}$ (5 mCi) ^{131}I 的托西莫单抗 35 mg 静滴 20 min 作为示踪剂,当天、第 2~4 天和第 6~7 天进行系列全身 γ 照相共 3 次,以确定其代谢率和排泄率,计算给予 TBD 为 75 cGy (血小板计数为 $100 \sim 149 \times 10^9$ 个/L 时,此剂量调整为 65 cGy ^[15]; 低于 100×10^9 个/L 的患者不宜使用 Bexxar^[3]) 所需整合的 ^{131}I 剂量;第 2 阶段是一次性给予治疗剂量 Bexxar^[5]: 第 7~14 天中任意一天,患者接受 450 mg 托西莫单抗静滴 1 h 及已整合 ^{131}I 的托西莫单抗 35 mg 静滴 20 min。为阻断 ^{131}I 对甲状腺的潜在损害,患者在剂量测定前 24 h 至治疗开始后连续 14 d 需口服碘化钾饱和溶液^[3]。

Zevalin 和 Bexxar 的临床研究

Zevalin 和利妥昔单抗在治疗复发/难治滤泡型或转化型 NHL 的有效性和安全性比较 在一项 III 期临床试验中,143 例复发或难治、低度恶性滤泡型或转化型 NHL 的病例随机分组。试验组使用 Zevalin 治疗方案,而另一组给予利妥昔单抗 $375 \text{ mg}/\text{m}^2$,每周 1 次,共 4 周。经过分析,Zevalin 治疗后总有效率(overall response rate, ORR) 达 80%,而仅用利妥昔单抗治疗后 ORR 为 56% ($P = 0.002$)。Zevalin 治疗患者 30% 达到完全缓解(complete response, CR),而利妥昔单抗治疗的 CR 率仅 16% ($P = 0.04$)。虽然 Zevalin 是否能提高总存活量(overall survival, OS) 还不清楚,但 Zevalin 治疗后患者有效持续时间较利妥昔单抗治疗延长 2 m^[16]。

Bexxar 治疗利妥昔单抗治疗无效或复发的滤泡型大细胞淋巴瘤患者的临床研究 这是一个多中心、单组临床试验,总共 40 例滤泡型大细胞淋巴瘤患者接受 Bexxar 单药治疗。所有患者之前至少进行了 4 个疗程的利妥昔单抗治疗,但未达到客观的缓解或疾病复发但未采取进一步的治疗措施。结果,总有效率达到 68%。其中位缓解时间为 16 个月。

1/3 患者达到 CR。其中利妥昔单抗治疗复发亚组的患者的 ORR 也达到 63%,其中位缓解时间为 25 m,20% 的患者达到 CR^[15]。

短程 R-CHOP 联合 Zevalin 及密集利妥昔单抗治疗初发滤泡型淋巴瘤的临床研究 2004 年至 2007 年间, Jacobs 等^[13] 对 60 例患者进行了一项 II 期研究,入组的是 II~IV 期有症状或大包块的初发滤泡型淋巴瘤患者。患者在确诊后接受 3 个 R-CHOP 疗程、4 次利妥昔单抗(每周 1 次),最后用 Zevalin 治疗。55 名患者完成了整个疗程,中位随访期为 19.7 月(范围 0.26~35.9 月)。根据意向治疗(ITT) 分析 R-CHOP 治疗后,CT 和 PET 评估 CR 率各自为 40% 和 46%,但在 RIT 后 CR 率达到 82% 和 89%。10 位患者有进展,包括 8 位 CT 评估曾达 CR,这其中 7 例在 R-CHOP 治疗后 PET 阳性,3 例 PET 阴性($P = 0.010$)。由此可见,短期免疫化疗及利妥昔单抗密集治疗联合 RIT 可获得高 CR 率,但 R-CHOP 后早期 PET 未显示 CR 提示复发高风险率。

CHOP 联合 Bexxar 治疗初治的晚期滤泡型淋巴瘤的临床研究 1999 年至 2000 年间, SWOG (美国西南肿瘤组织) 组织了一项 II 期试验(S9911): 90 名先前没有经过治疗的晚期滤泡型淋巴瘤患者入选,运用新的治疗策略包括 6 个周期 CHOP 后 4~8 周用 Bexxar。结果显示 ORR 达到 91%,其中 CR 69%。在中位随访 5.1 年后,预计 5 年 OS 87%, PFS 67%。5 年预计 OS 和 PFS 与先前 SWOG 研究中单用 CHOP 治疗的患者相比都各自提高了 23%。根据 FL 国际预后指数分组,21% 高危,44% 中危,34% 低危。高危患者比低危患者 OS 较差($P = 0.05$),但 PFS 没有统计学意义($P = 0.21$)。用 PCR 连续观察骨髓中 t(14; 18) 易位后,发现 32/38 患者中获得分子 CR,其中 CHOP 7 名(18%), Bexxar 24 名(63%)^[14]。

Zevalin 联合减低剂量预处理的异基因造血干细胞移植治疗 NHL 的临床研究 ASCT 是治疗淋巴瘤的有效手段,减低剂量预处理的异基因造血干细胞移植(RIC-HSCT) 能降低非复发死亡率,但在疾病活动期复发率依然很高。Shimoni 等^[18] 分析了在进展期淋巴瘤治疗中用 Zevalin 联合 RIC 的安全性和有效性。这项研究包括 12 个患者,中位年龄为 54 岁(37~62 岁),先前中位疗程数为 4 个疗程(2~6 个疗程),而且 PET-CT 证实在疾病活动期。予以 Zevalin $0.4 \text{ mCi}/\text{kg}$ 在治疗第 14 天,福达拉滨联合白消安($n = 6$)或美法仑($n = 6$)在第 6 天。所有患者植入中位数为 14 d,83% 的患者达到 CR 或 PR,中位随访 21 个月(12~37 个月),2 年 PFS 为 33%。只有 3 例患者复发,累积复发率为 25%。无复发致死率为 42%,主要是因为急性 GVHD。研究提示,Zevalin RIC 在序贯的移植治疗中是可行的,不良反应亦可接受,有发生急性 GVHD 的高风险率。但低复发率暗示了强大的抗淋巴瘤效应,因此作者认为 Zevalin RIC 值得更进一步研究。

大剂量 Bexxar 和自体干细胞移植在复发或难治型 B 细胞淋巴瘤老年患者(年龄 ≥ 60 岁)中的临床研究 24 位 60~76 岁的患者(先前接受过 2~14 个化疗,中位数为 4),其中 13 位患者(54%) 对化疗耐药,接受了 $185 \sim 370 \text{ MBq}$ ($5 \sim 10 \text{ mCi}$) 的 ^{131}I tositumomab 作为放射量测定,10 d 之后各自应用 ^{131}I tositumomab(中位数, 19.4 Gbq [525 mCi]; 范围 12.1~42.7

Gbq[328~1154 mCi]),将25~27 Gy 发送到各组织,使其达到允许范围的最大放射剂量。大约2周后患者进行了ASCT。随访中位数为2.9年(范围1~6年),3年OS和PFS分别为59%和51%。所有患者在接受骨髓移植后(中位时间为9~15 d),骨髓得到重建(标准为血小板($\geq 20\,000/\mu\text{L}$)和嗜中性粒细胞($\geq 500/\mu\text{L}$)),无治疗所引起的死亡,只有2位患者经历IV级非血液性毒性,提示RIT和ASCT治疗在老年患者中是安全有效的^[20]。

Zevalin和Bexxar的安全性

Zevalin中⁹⁰Y虽有肝脏蓄积特性,但目前未发现明显肝损现象。主要副反应为骨髓抑制,呈剂量限制性,且细胞减少特点与化疗不同,一般于治疗后7周左右出现,大约持续2周,较短暂且可逆^[7]。Rachel Jankowitz等^[8]报道会发生过敏性反应,主要为胸闷、呼吸微弱、低血压和尿失禁。Zevalin大都不需住院治疗^[18],超过一半的患者会经历3~4周的粒缺或血小板减少症。出血和某些可致命的感染在小部分患者中也时有发生。

Bexxar作为一种外源性蛋白,Bexxar的输注可能引起与输液相关的不良反应。但也有报道患者在利妥昔单抗治疗后Bexxar治疗还是安全的^[12]。与Bexxar治疗相关的最常见的不良反应是严重的或威胁生命的血细胞减少症,71%的患者在临床研究中出现了这种情况。这些不良反应主要有53%严重的血小板减少症和63%粒缺。在临床研究中观察到不良反应主要包括感染(45%)和出血(12%),远期有8%的患者并发了MDS(骨髓异常增生综合征)或急性白血病。12%~15%患者需造血刺激因子和血制品支持治疗^[13]。

总结与展望

在化疗和干细胞移植领域中,RIT目前正进行着深入的治疗研究和评估。许多I/II期临床试验正在运用以RIT为基础(CD45,CD33,CD66及更多单抗)的自体或异体干细胞治疗方法,甚至在白血病的治疗上也小有成就^[18]。由于这些重要的结果,我们可以看到⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan和¹³¹I-tositumomab在临床试验中取得了长足发展^[13-15]。虽然RIT用于NHL的临床研究国内鲜有报道,但它的出现不仅给淋巴瘤患者带来新的希望,也给我们的临床工作带来的新的思路。分子放射疗法(Molecular radiotherapy, MRT)^[20]的概念也已提出,越来越受到人们的关注。我们也期待有更好的人源性单抗来完善治疗,为淋巴瘤患者的康复带来一个美好的未来。

参 考 文 献

[1] 陈昀.放射免疫疗法——治疗NHL的新手段[N].中国医学论坛报,2004-07-29(920).

[2] 李娜,诸黎星,邹翔.1996年~2005年全球上市新药研发趋势及分析[J].医药沙龙,2007,31(5):228-231.

[3] 陈立波,朱瑞森.Bexxar治疗非霍奇金淋巴瘤的研究现状[J].国外医学:放射医学核医学分册,2005,32(2):67-70.

[4] 刘欣,洪小南.¹³¹I-托西莫单抗在非霍奇金淋巴瘤中的治疗进展[J].世界临床药物医药专论,2007,128(5):278-281.

[5] 李国,林保和,杨志.CD20阳性B细胞NHL¹³¹I-美罗华放射

免疫治疗剂量个体化的临床初步研究[J].同位素,2004,117(4):204-209.

[6] 袁志斌.ZevalinTM:一种放射免疫治疗新药[J].国外医学:放射医学核医学分册,2002,26(5):225-227.

[7] 富丹,朱敏,孙明.肿瘤放射免疫疗法的临床应用进展[J].牡丹江医学院学报,2007,28(3):62-64.

[8] Jankowitz R, Judith J, Samuel A, et al. Anaphylaxis after administration of ibritumomab tiuxetan for follicular non-Hodgkin lymphoma[J]. *Clinical Nuclear Medicine*, 2008, 22(33):94-96.

[9] Vose JM, Colcher D, Gobar L, et al. Phase I/II trial of multiple dose ¹³¹Iodine M Ab LL2 (CD22) in patients with recurrent non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2000, 3:91-101.

[10] Denardo GL, Lamborn KR, Goldstein DS, et al. Increased survival associated with radiolabeled Lym-1 therapy for non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia[J]. *Cancer*, 1997, 80:2706-2711.

[11] Postema EJ, Raemaekers JM, Oyen WJ, et al. Final results of a phase I radioimmunotherapy trial using (186) Re epratuzumab for the treatment of patients with non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(10 Pt 2):3995S-4002S.

[12] Andreas O. ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan: new drug, interesting concept and encouraging inpractice[J]. *Nuclear Medicine Communications*, 2006, 27:595-596.

[13] Jacobs SA. Phase II trial of short course CHOP-R followed by ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan and extended rituximab in previously untreated follicular lymphoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(21):7088-7094.

[14] Press OW. Phase II trial of CHOP chemotherapy followed by tositumomab/iodine ¹³¹I tositumomab for previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma: five year follow-up of Southwest Oncology Group Protocol S9911[J]. *J Clinical Oncology*, 2007, 25(7):915-916.

[15] Dillman OR. Radioimmunotherapy in the treatment of low grade B cell lymphoma[EB/OL].(2003-05-15). <http://www.cecility.com/nocr/ash2003/section3.pdf>.

[16] Gibson AD. Updated results of a phase III trial comparing ibritumomab tiuxetan with rituximab in previously treated patients with non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Clin Lymphoma*, 2002, 3(2):87-89.

[17] Zhang M. Radioimmunotherapy based conditioning regimens for stem cell transplantation[J]. *Semin Hematol*, 2008, 45(2):118-125.

[18] Zevalin Prescribing Information, 2008.

[19] Gerald L. Systemic radiotherapy can cure lymphoma: a paradigm for other malignancies[J]. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*, 2008, 23(4):258-260.

[20] Ajay K. High-dose ¹³¹I-tositumomab (anti-CD20) radioimmunotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for adults ≥ 60 years old with relapsed or refractory B cell lymphoma [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2007, 25(11):485-494.

(收稿日期:2009-03-05;编辑:王蔚)