

放射免疫治疗在肿瘤诊疗中的最新研究进展

徐东升, 敦译霆, 张友, 魏伟军, 刘建军*

(上海交通大学医学院附属仁济医院 核医学科, 上海 200127)

[摘要] 放射免疫治疗联合了放射性核素的物理杀伤作用及抗体的靶向特异性, 能够有效杀伤肿瘤细胞并减少对健康组织的损害, 日益成为肿瘤精准医疗中不可或缺的手段和工具。随着核素制备技术的成熟和抗体药物的广泛临床应用, 放射免疫治疗抗体在肿瘤诊疗中也取得了较大进展。结合近年来核素标记抗体药物的临床前研究和临床试验, 通过对单克隆抗体、单域抗体及预靶向策略在放射免疫治疗领域的研究进展以及应用价值进行详细介绍, 进一步为靶点特异性肿瘤诊疗一体化提供新的思路与方向。

[关键词] 放射免疫治疗; 单克隆抗体; 单域抗体; 诊疗一体化; 预靶向

[中图分类号] R979.1; R817 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094 (2023) 05-0370-09

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2023.05.005

Recent Advances of Radioimmunotherapy in Tumor Diagnosis and Treatment

XU Dongsheng, DUN Yiting, ZHANG You, WEI Weijun, LIU Jianjun

(Department of Nuclear Medicine, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China)

[Abstract] Radioimmunotherapy combines the physical killing effect of radionuclides and the targeting specificity of antibodies, which can effectively kill tumor cells and reduce damage to healthy tissues, and has become an increasingly indispensable means and tool in precision treatment of tumor. With the maturity of nuclide preparation technology and the extensive clinical application of antibody drugs, great progress of radioimmunotherapy antibody has been made in tumor diagnosis and treatment. Based on the preclinical research and clinical trials of radiolabeled antibody drugs in recent years, this article introduces in detail the research progress and application values of monoclonal antibodies, single domain antibodies and pre-targeting strategies in the field of radioimmunotherapy, aiming to provide new ideas and directions for the target-specific paired diagnosis and treatment in tumor.

[Key words] radioimmunotherapy; monoclonal antibody; single domain antibody; integrated diagnosis and treatment; pre-targeting

放射免疫治疗 (radioimmunotherapy, RIT) 以抗体为载体, 通过抗原-抗体特异性结合的原理, 将标记了治疗用放射性核素 (衰变产生 α 或 β 粒子及俄歇电子) 的抗体注入体内, 使得放射性药物在抗原特异性表达部位浓聚而产生治疗作用^[1]。RIT 目前主要应用于血液系统肿瘤及实体瘤的治疗, 也有少量研究用其治疗细菌、真菌或病毒感染^[2]。目前已有多种治疗性放射性核素用于制备 RIT 药物, 如 ^{90}Y [半衰期 ($t_{1/2}$) = 64.1 h]、 ^{131}I ($t_{1/2}$ = 8 d)、 ^{177}Lu ($t_{1/2}$ = 6.7 d)、 ^{211}At ($t_{1/2}$ = 7.2 h)、 ^{225}Ac ($t_{1/2}$ = 10 d) 等。

同样有多种双功能螯合剂应用于抗体的偶联与金属核素的标记, 如 1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7, 10-四乙酸 (1, 4, 7, 10-tetraazacyclododecane-1, 4, 7, 10-tetra-acetic acid, DOTA)、1, 4, 7-三氮杂环壬烷-1, 4, 7-三乙酸 (1, 4, 7-triazacyclononane-1, 4, 7-triacetic acid, NOTA) 等。本文通过对 RIT 探针的最新研究进展以及改善 RIT 效果的策略进行综述, 并且对该领域未来的发展前景进行展望, 为临床转化提供新的思路与方向。

接受日期: 2023-02-21

项目资助: 国家重点研发计划 (No. 2021YFA0910000); 国家自然科学基金 (No. 82001878); 上海市青年科技启明星 (No. 20QA1406100)

*** 通信作者:** 刘建军, 教授, 博士生导师;

研究方向: 分子影像;

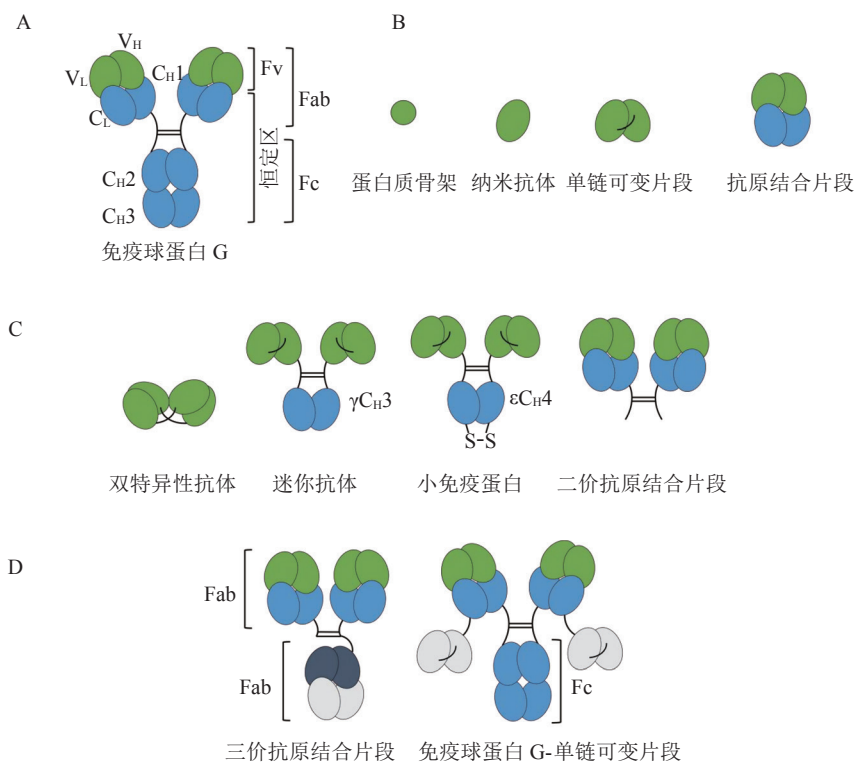
Tel: 021-68383098; **E-mail:** nuclearj@163.com

1 RIT 探针的抗体及核素类型

可用于构建 RIT 探针的抗体类型包括完整的单克隆抗体和通过酶学或蛋白质工程生产的抗体片段 (见图 1A)。抗体可被改造成多种类型的抗体片段, 比如较小的一价抗体片段, 包括抗原结合片段 (Fab)、单链可变片段 (scFv)、纳米抗体

(nanobody, Nb) 或单域抗体 (sdAb) 以及蛋白质骨架等 (见图 1B)。单特异性二价片段如双价抗体 (diabody)、迷你抗体 (minibody)、小免疫蛋白 (small immunoprotein, SIP) 和二价抗原结合片段 [F(ab')₂] (见图 1C), 以及三价抗原结合片段 [tri-F(ab')] 和免疫

球蛋白 G-单链可变片段 [IgG-scFv] 等, 以上均可用于构筑 RIT 探针^[3] (见图 1D)。用于构建放射免疫治疗探针的核素包括 α 发射体、 β 发射体和俄歇电子发射体^[4] (见表 1)。本文主要概述单克隆抗体以及纳米抗体 RIT 探针。



A: 单克隆抗体; B: 一价抗体片段; C: 二价抗体片段; D: 双特异性抗体

图 1 RIT 探针的抗体类型

Figure 1 Antibody type of RIT probes

表 1 RIT 探针的放射性核素种类以及它们的半衰期、衰变特性、路径长度和螯合剂

Table 1 Radiometals of RIT probes with their half-life, decay characteristics, path length in tissue and reported chelators

放射性金属	半衰期 ($t_{1/2}$)	衰变特性	路径长度	螯合剂
α 发射型放射性核素				
²²³ Ra	11.4 d	5.8-7.53(α)	46 ~ 68 μ m	H2macropa
²²⁵ Ac	9.9 d	5.8-8.4(α)	47 ~ 85 μ m	DOTA, H2macropa, Crown
²²⁷ Th	18.7 d	6.14(α)		DOTA, Me-3,2-HOPO
²¹² Pb	10.6 h	6.05(α)		DOTA, TCMC
²¹² Bi	60.6 min	6.05(α , 36%); 0.834 (β , 64%)	51 ~ 92 μ m	3p-C-DEPA, NETA, DOTA, CHX-A"-DTPA
²¹³ Bi	45.6 min	5.87(α , 2.2%); 0.492 (β , 97.8%)	48 ~ 85 μ m	3p-C-DEPA, NETA, DOTA, CHX-A"-DTPA
β 发射型放射性核素				
¹⁷⁷ Lu	6.7 d	0.497(β -)	1.8 mm	DOTA, NETA, CHX-A"-DTPA
⁹⁰ Y	2.7 d	2.28(β -)	11.3 mm	DOTA, NETA, CHX-A"-DTPA, DTPA
⁶⁷ Cu	2.6 d	0.395(β -)	2.1 mm	DOTA, NOTA
¹⁸⁸ Re	17 h	2.12(β -)	10.4 mm	Direct, MAG2-GABA, Trisuccin

续表 1

放射性金属	半衰期 ($t_{1/2}$)	衰变特性	路径长度	螯合剂
^{64}Cu	12.7 h	0.573(β^- , 38.4%)	0.95 ~ 1.4 mm	TETA, DOTA, NOTA; p-SCN-Bn-Oxo-DO3A, p-SCN-Bn-Oxo-PCTA
俄歇电子发射型放射性核素				
^{67}Ga	3.26 d	6.3(AE)	0.002 ~ 2.1 μm	DFO, NOTA, DOTA, PCTA, p-NH2-Bn-Oxo-DO3A
^{111}In	2.8 d	6.8(AE)	2-500 nm	DOTA, CHX-A"-DTPA, H4octapa, NOTA, DTPA
^{64}Cu	12.7 h	2(AE, 41%)	126 nm	TETA, DOTA, NOTA; p-SCN-Bn-Oxo-DO3A, p-SCN-Bn-Oxo-PCTA

DOTA: 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸; NOTA: 1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸; DTPA: 二乙烯三胺五乙酸; p-SCN-Bn-oxo-PCTA: 3,6,9,15-四氮杂双环[9.3.1]十五烷基-1(15),11,13-三烯-4-S-(4-异硫氰酸苄基)-3,6,9-三乙酸; P-SCN-Bn-oxo-DO3A: 1-氧杂-4,7,10-四氮杂环十二烷-5-S-(4-异硫氰酸苄基)-4,7,10-三乙酸; DFO: 去铁胺; 3 p-C-DEPA: (2-[(羧甲基)]5-(4-硝基苯基)-1-[4,7,10-三(羧甲基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1-基]戊烷-2-基]氨基]乙酸); DTPA: 2-[双[2-[(羧甲基)氨基]乙基]氨基]乙酸; NETA: 乙基三甲基碘化铵; CHX-A"-DTPA: 2-[2-[(羧甲基)氨基]环己基]-[2-[(羧甲基)氨基]-3-(4-异硫氰酸苄基)丙基]氨基]乙酸; H4octapa: 6,6'-(乙烷-1,2-二基双((羧基甲基)偶氮))双(亚甲基)二吡啶酸); TETA: N^2 -[2-(2-氨基乙基氨基)乙基]乙烷-1,2-二胺; p-NH2-Bn-Oxo-DO3A: 1-氧杂-4,7,10-四氮杂环十二烷-5-S-(4-氨基苄基)-4,7,10-三乙酸; MAG2-GABA: S-乙氧基乙基硫基乙酰甘氨酸氨基丁酸酯; H2macropa: 大环 N,N -双[(6-羧基-2-吡啶)甲基]-4,13-二氮杂-18-冠-6; Crown: 2,2',2'',2'''-(1,10-二氧杂环十八烷-4,7,13,16-四氧)四乙酸; TCMC: 2-[4,7,10-三(2-氨基-2-氧代乙基)-6-[(4-异硫氰酸苄基)甲基]-1,4,7,10-四氮杂环十二烷基]乙酰胺; Trisuccin: 4-[[1,7-二氧-4-[3-氧代-3-(苯甲氧基氨基)丙基]-1,7-双(苯甲氧基氨基)庚烷-4-基]氨基]-4-氧代丁酸

2 单克隆抗体 RIT

2.1 靶向表皮生长因子受体

西妥昔单抗 (cetuximab), 是靶向表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 的 IgG1 单克隆抗体。Dietrich 等^[5]制备了 ^{90}Y -cetuximab, 并在头颈部鳞状细胞癌异种移植肿瘤模型中研究了其与外放射治疗的协同作用, 结果表明 ^{90}Y -cetuximab 联合外放射治疗可以显著提高肿瘤抑制率, 并展示了其治疗潜力。尼妥珠单抗 (nimotuzumab, hR3) 是另一种靶向 EGFR 的单克隆抗体, Nguyen 等^[6]制备了 ^{131}I -hR3 和 ^{90}Y -hR3, 并在人喉表皮样癌 (HEp-2 细胞) 裸鼠异种种植肿瘤模型中评估了上述探针抑制肿瘤生长的效果。研究结果显示, 与对照组相比, ^{131}I -hR3 或 ^{90}Y -hR3 治疗组小鼠肿瘤体积缩小更明显、存活率更高。此外, 研究结果显示在等放射性剂量的情况下, ^{90}Y -hR3 比 ^{131}I -hR3 具有更强的肿瘤抑制效能。

2.2 靶向癌胚抗原

M5A 是靶向癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 的人源化单克隆抗体。在 Akhavan 等^[7]进行的剂量递增 I 期临床试验中, 16 位 CEA 高表达的恶性肿瘤患者接受了 $12 \text{ mCi} \cdot \text{m}^{-2}$ 的 ^{90}Y -M5A 单独治疗或 $12 \text{ mCi} \cdot \text{m}^{-2}$ 的 ^{90}Y -M5A 联合 $150 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 的吉西他滨 (gemcitabine) 协同治疗, 结果显示 10 位患者在治疗后 3 个月时病情稳定, 2 位患者 CEA 恢

复正常且分别降低了 88% 和 64%。

2.3 靶向人表皮生长因子受体-2

人表皮生长因子受体-2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 作为一种细胞膜受体, 在乳腺癌、卵巢癌和胃癌细胞膜上过度表达^[8]。目前应用于临床的靶向 HER2 单克隆抗体包括曲妥珠单抗 (trastuzumab)、帕妥珠单抗 (pertuzumab)、马吉妥昔单抗 (margetuximab) 等。迄今为止, 在靶向 HER2 的 RIT 领域, 已经对包括 ^{177}Lu -trastuzumab 和 ^{177}Lu -pertuzumab 在内的许多放射性标记单克隆抗体进行了临床前诊断和治疗性试验^[9]。Li 等^[10]将 ^{211}At -trastuzumab 静脉注射到 8 只 HER2 阳性的原发性胃癌肝转移的异种移植小鼠体内, 一周后通过化学发光成像法观察到小鼠体内的原发性胃癌病灶显著减少; 此外, 与对照组小鼠相比, 实验组小鼠的存活时间明显延长。以上结果提示 ^{211}At -trastuzumab RIT 治疗胃癌肝转移具有潜在的临床转化前景, 但仍需要完善因 ^{211}At 半衰期较短而需多次注射所带来的毒性研究评估。

2.4 靶向白细胞共同抗原

白细胞共同抗原 45 (leukocyte common antigen, CD45) 在造血细胞表面高表达, 其主要功能为促进造血细胞在骨髓内的均匀分布^[11]。Tuazon 等^[11]使用 ^{90}Y 标记抗 CD45 单克隆抗体 (BC8) 制备了 ^{90}Y -

BC8, 并与氟达拉滨和小剂量全身外放射治疗联合治疗 14 名进行异基因造血细胞移植的多发性骨髓瘤患者, 研究结果显示在 5 年随访期内, 纳入患者的总生存率为 71%, 无进展生存率为 41% (中位数 40.9 个月)。Vo 等^[12]在开展的另一项 I 期临床试验中, 使用 ⁹⁰Y-BC8 治疗 15 名难治性的高危白血病或骨髓增生异常患者, 研究结果表明 13 (87%) 名患者达到了完全缓解 (complete response, CR), 表明了 ⁹⁰Y-BC8 RIT 对于高危白血病或骨髓增生异常患者具有良好的临床转化应用潜力。

2.5 靶向 CD20

目前, 美国 FDA 批准了 2 款靶向 CD20 的治疗非霍奇金淋巴瘤 (Non-Hodgkin lymphoma, NHL) 的 RIT 制剂, 即 ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin) 和 ¹³¹I-tositumomab (Bexxar)^[13]。研究结果表明使用 Zevalin 治疗可获得总体缓解率 (overall response rate, ORR) 为 80% 和完全缓解率 (complete response rate, CRR) 为 30%; 使用 Bexxar 治疗则可获得 ORR 为 95% 和 CRR 为 75%^[13]。虽然治疗效果良好, 但 Bexxar 因血液系统不良反应、转诊程序复杂及竞品治疗效果类似等原因于 2014 年停止供应^[13]。Audicio 等^[14]将 CD20 特异性单克隆抗体利妥昔单抗 (rituximab) 与 DOTA 偶连, 经 ¹⁷⁷Lu 标记后制备了 ¹⁷⁷Lu-anti-CD20, 该探针放射化学纯度大于 97%, 并显示出良好的生化稳定性及结合 CD20 抗原的靶向特异性。CD20 是 NHL 理想的诊疗靶点, CD20 特异性 RIT 和免疫正电子发射断层成像 (immuno-positron emission tomography, immunoPET) 联合应用有望实现 NHL 的精准诊疗。

2.6 其他靶点特异性 RIT 探针

组织因子 (tissue factor, TF) 是外在凝血级联反应的触发蛋白, 在胃癌等各种癌症组织中高表达^[15]。Takashima 等^[15]使用 ²¹¹At 标记 TF 特异性单克隆抗体 clone 1084, 制备了 RIT 探针 ²¹¹At-clone 1084, 其研究结果表明在高表达 TF 的胃癌异种移植小鼠模型中, ²¹¹At-clone 1084 显著抑制了肿瘤的生长。笔者所在课题组的一项前期研究制备了 TF 特异性分子影像诊疗体系 ⁶⁴Cu-ALT-836 和 ¹³¹I-ALT-836, 其中基于 ⁶⁴Cu-ALT-836 的免疫 PET 显

像可无创揭示 TF 的表达情况从而实现肿瘤的精准诊断, 而 ¹³¹I-ALT-836 靶向 TF 的 RIT 则可有效抑制肿瘤的增殖^[16]。值得注意的是, TF 在正常组织器官普遍高水平表达, 因此靶向 TF 探针的临床使用安全性及剂量学仍有待研究验证。

有研究表明 P-钙黏蛋白 (P-cadherin) 在多种癌症 (包括乳腺癌、结肠癌、肺癌和胰腺癌等) 中过表达, 有望成为 RIT 的理想新靶标^[17]。Funase 等^[17]研究了 FF-21101 (一种 ⁹⁰Y 标记、靶向 P-钙黏蛋白的 RIT 制剂) 的临床前药代动力学和药理学, 结果显示 FF-21101 介导的 RIT 在人肺腺癌细胞小鼠异种移植模型中具有良好的靶向亲和力和抗肿瘤增殖效果。

磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3 (glypican-3, GPC3) 是肝细胞肝癌最具特异性的肿瘤指标之一^[18]。Labadie 等^[18]在对小鼠原位肝癌异种移植模型的临床前研究中, 用 ⁹⁰Y 标记了靶向 GPC3 抗原的抗体 α GPC3 并评估了 ⁹⁰Y- α GPC3 在小鼠原位肝癌异种移植模型中的治疗反应。其研究结果显示, 与对照组相比, ⁹⁰Y- α GPC3 治疗后 30 d 的小鼠血清甲胎蛋白 (alpha fetoprotein, AFP) 水平明显降低。

CD37 是一种高度糖基化的跨膜蛋白, 在正常 B 细胞和大多数 B 细胞来源的淋巴瘤中选择性高表达, 是淋巴瘤领域极具吸引力的治疗靶标^[19-21]。¹⁷⁷Lu-利洛单抗沙曲西坦 (¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan, Betalutin) 由抗 CD37 鼠单克隆抗体利洛单抗 (lilotomab) 与 ¹⁷⁷Lu 标记的螯合剂沙曲西坦 (p-SCN-benzyl-DOTA) 螯合组成^[22]。在 Kolstad 等^[22]进行的 I/II a 期临床试验中, 对 74 例复发/难治性惰性非霍奇金 B 细胞淋巴瘤患者用 ¹⁷⁷Lu-利洛单抗沙曲西坦进行了单次给药, 其研究结果显示患者的 ORR 为 61% (滤泡性淋巴瘤患者为 65%), CRR 为 30%, 总体缓解时间中位数为 13.6 个月 (其中完全缓解患者平均缓解时间为 32 个月)。¹⁷⁷Lu-利洛单抗沙曲西坦有望为复发/难治性 NHL 患者, 尤其是患有淋巴瘤合并症而不适合使用更密集治疗的患者, 提供有价值的替代治疗方法。

3 纳米抗体 RIT

纳米抗体作为单域抗体的典型代表, 是驼类重

链抗体可变区经克隆后得到的相对分子质量最小的抗原结合单位。纳米抗体凭借其亲和力高、相对分子质量小、循环时间短和稳定性高等优点, 已成为构建免疫 PET 显像和 RIT 探针的良好靶向载体^[23]。

3.1 靶向 HER2

2Rs15d 是靶向 HER2 的纳米抗体, 它不与曲妥珠单抗和帕妥珠单抗竞争性结合 HER2, 因此理论上可将其作为对上述单抗耐药的 HER2 阳性肿瘤的治疗药物^[24]。2017 年 D'Huyvetter 等^[25]制备了¹³¹I-2Rs15d, 并在 HER2 表达阳性小鼠肿瘤模型评估了其治疗潜力, 研究结果表明在人乳腺导管癌细胞 (BT474/M1) 和人卵巢癌细胞 (SKOV-3) 异种移植肿瘤小鼠模型中均可观察到较高的肿瘤摄取; 此外, 单用¹³¹I-2Rs15d 治疗或联合曲妥珠单抗治疗均显著延长了荷瘤小鼠的中位生存时间。2018 年, Pruszynski 等^[23]制备了²²⁵Ac-2Rs15d。体外实验中, 该探针对过表达 HER2 的 SKOV-3 细胞 IC₅₀ 为 10.2 kBq·mL⁻¹, 对低表达 HER2 的人乳腺癌细胞 (MDA-MB-231) 的 IC₅₀ 为 282.2 kBq·mL⁻¹。在荷瘤小鼠离体实验中, 相比于 MDA-MB-231 肿瘤, SKOV-3 肿瘤对²²⁵Ac-2Rs15d 的摄取速度更快, 2 h 摄取值分别为 (0.49±0.20) vs. (4.01±1.58)%ID·g⁻¹, 突出的肿瘤亲和能力提示²²⁵Ac-2Rs15d 可作为潜在的乳腺癌 RIT 的选择之一。D'Huyvetter 等^[8]开展的 I 期临床试验, 在招募的 6 名健康志愿者和 3 名转移性 HER2 阳性乳腺癌患者中研究了¹³¹I-2Rs15d 的药代动力学和安全性, 其研究结果显示静脉注射低活度的¹³¹I-2Rs15d 后所有受试者均未观察到不良事件的发生, 且¹³¹I-2Rs15d 在 HER2 表达阳性的乳腺癌患者肿瘤组织中有明显摄取同时未结合的¹³¹I-2Rs15d 通过肾脏迅速排出体外。

3.2 靶向巨噬细胞甘露糖受体

巨噬细胞甘露糖受体 (macrophage mannose receptor, MMR) 在低氧区域的肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAM) 上高表达, 并且可以与 α -MMR 纳米抗体特异性靶向结合^[26]。Bolli 等^[26]的研究结果表明, ¹⁷⁷Lu- α -MMR 纳米抗体介导的基质靶向性 RIT 在鼠乳腺癌 TS/A 异种种植小鼠模型中具有显著的抗肿瘤增殖效果, 且其疗

效优于目前临床其他类型抗肿瘤药物比如 α -PD1、 α -VEGFR2、阿霉素和紫杉醇等, 这一结果提示¹⁷⁷Lu- α -MMR 可能可以作为对免疫治疗、抗血管治疗或化疗抵抗的高表达 MMR 的乳腺癌患者的补充治疗方法。此外, 预先注射未标记的二价 α -MMR 纳米抗体可有效提高¹¹¹In- α -MMR 纳米抗体的肿瘤靶向能力, 并降低探针在其他正常组织器官的非特异性摄取。

3.3 靶向 CD20

Krasniqi 等^[29]用¹⁷⁷Lu 标记靶向 hCD20 的纳米抗体 sdAb 9079 制备了¹⁷⁷Lu-sdAb 9079, 并用异种种植 hCD20 表达阳性的肿瘤小鼠比较¹⁷⁷Lu-sdAb 9079、¹⁷⁷Lu-rituximab 和利妥昔单抗的抗肿瘤效果, 结果显示¹⁷⁷Lu-sdAb 9079 具有高特异性的肿瘤摄取, 在除肾脏以外的非靶器官组织呈低水平摄取; 相比于¹⁷⁷Lu-rituximab, ¹⁷⁷Lu-sdAb 9079 有更高的靶本比 (target to background ratio, TBR), 分别为 0.8±0.1 和 7.1±2.4。更重要的是, 相比于对照组, ¹⁷⁷Lu-sdAb 9079 显著延长了荷瘤小鼠的中位生存期, 且与¹⁷⁷Lu-rituximab 或利妥昔单抗的治疗效果相当。

4 预靶向放射免疫治疗

预靶向放射免疫治疗 (pretargeted radioimmunotherapy, pRIT) 通过两步法实现, 即首先注射修饰的抗体定位肿瘤细胞, 经过一定的时间间隔后, 未结合的抗体经机体代谢后排出体外, 再注射放射性核素标记的小分子快速结合已预注射的抗体。理想状态下, 相对分子质量小的核素标记探针能快速结合肿瘤细胞表面锚定的抗体, 而未结合部分则快速从肾脏或肝胆系统快速排出^[30]。预靶向放射免疫治疗可有效提高治疗指数 (therapeutic index, TI) 并减少对正常组织器官的辐射损伤。

4.1 基于双特异性抗体 pRIT

双特异性抗体是一种经过修饰的抗体, 包含 1 个半抗原肽结合位点和 1 或 2 个肿瘤抗原结合位点^[31]。亲和力增强系统是二价半抗原与肿瘤表面上的 2 个双特异性抗体交联的过程, 可以增加双特异性抗体的结合亲和力从而使肿瘤的摄取和保留能力得到显著改善^[32]。Goldenberg 等^[32]已开发出允许协同结合

的二价半抗原(如组胺-琥珀酰-甘氨酸, HSG), 它可以作为“连接臂”将2个双特异性抗体连接在肿瘤细胞表面, 通过协同结合和自发环化使细胞表面上放射性标记的配体稳定。

TF2是一种人源化的三价双特异性抗体, 包含了3个抗原结合片段, 其中2个片段特异性靶向CEA, 1个片段特异性结合HSG, IMP-288是一种用于放射性核素标记的di-HSG-DOTA肽^[33]。Heskamp等^[33]通过在人结直肠腺癌(LS174T)小鼠异种植瘤模型中预先注射TF2, 评估了²¹³Bi-IMP288和¹⁷⁷Lu-IMP288的肿瘤靶向性、肿瘤抑制作用以及小鼠的生存率, 其研究表明相比于正常组织, 肿瘤对²¹³Bi-IMP288和¹⁷⁷Lu-IMP288具有相似且更高的标准摄取值, 且两者均可显著抑制肿瘤生长。相比磷酸盐缓冲溶液治疗组小鼠22d的中位生存期, 使用12MBq²¹³Bi-IMP288治疗的小鼠的中位生存期延长至45d。综上所述, pRIT的疗效优于传统的RIT, 并且能有效降低辐射所引起的不良反应^[34]。

4.2 基于体内点击化学pRIT

点击化学的反应特点是模块化和立体特异性, 其优点是作用域广、产率高、且只产生可通过非色谱法去除的无害副产物, 所需的过程特征包括简单的反应条件, 理想情况下, 该过程应对氧气或良性溶剂(例如水)或易于去除的溶剂不敏感和简单的产物分离^[35]。一种典型的点击化学反应是叠氮和炔基之间的1,3-Huisgen环加成反应, 但是由于该反应需要铜作为催化剂, 因此不能与活体生物系统兼容, 同时也限制了⁶⁸Ga、⁶⁴Cu等金属核素的使用^[36]。反式环辛烯(trans-cyclooctene, TCO)和四嗪(tetrazine, Tz)之间逆电子效应的第尔斯-阿尔德点击化学反应(inverse electron-demand Diels-Alder cycloaddition, IEDDA)在生物体内反应迅速并且特异性好, 在pRIT中极具应用前景^[37]。Rondon等^[38]制备了TCO修饰的靶向CEA的单克隆抗体35A7和¹⁷⁷Lu标记含Tz的放射性配体, 并在腹膜癌裸鼠模型中进行了纵向pRIT研究, 结果发现与仅接受生理盐水或接受40MBq¹⁷⁷Lu-Tz-2的对照组小鼠相比, 全身给药35A7-TCO后24h进行腹膜内注射

40MBq¹⁷⁷Lu-Tz-2的实验组小鼠的肿瘤生长被明显抑制。以上结果说明基于TCO-Tz点击化学反应的pRIT有良好的治疗效果。

5 腔内放射免疫治疗

一种增强RIT疗效的方法是使用放射性标记抗体进行腔内给药, 即腔内放射免疫治疗(compartmental radioimmunotherapy, cRIT)^[30], 目前颇具发展前景的临床适应证之一是对中枢神经系统肿瘤进行放射免疫共靶向的鞘内或脑室内给药。腔内放射免疫治疗作为一种较为新颖的肿瘤治疗手段, 有证据表明可以有效延缓或阻止局部肿瘤的再生长。其基本原理是通过Ommaya容器直接在术后切除腔内给药可以跨过血脑屏障, 从而实现有效治疗剂量的局部药物递送并且减少非靶器官组织的辐射损伤^[39]。例如, 促纤维增生性小圆细胞瘤(desmoplastic small round cell tumor, DSRCT)是一种主要累及腹膜的罕见肉瘤, 目前在积极的治疗措施干预下其长期生存率也只有20%。B7-H3是一种高表达于DSRCT细胞表面的抗原, 也是目前用于免疫治疗的新型靶点之一^[40]。Omburtamab是一种靶向B7-H3的单克隆抗体, 在一项I期临床试验中, Modak等^[40]对52名患有DSRCT或其他累及腹膜并表达B7-H3的肿瘤患者应用了¹³¹I-omburtamab腹膜内给药治疗, 并评估其体内安全性、药代动力学以及生物分布情况, 该研究未发现剂量限制性毒性, 且正常组织器官对¹³¹I-omburtamab的吸收剂量较低, 证明了其临床应用的潜力。

6 联合用药提高RIT疗效

RIT联合化疗、外照射、靶向治疗或免疫治疗可进一步提高治疗疗效^[30]。Ren等^[41]制备了小鼠PD-L1靶向特异性RIT探针¹⁷⁷Lu-Y003, 并分别用¹⁷⁷Lu-Y003、Y003以及¹⁷⁷Lu-Y003联合Y003治疗小鼠结肠癌(MC-38)肿瘤模型, 结果显示RIT联合免疫治疗疗效显著优于单独的RIT或免疫治疗, 并有效减少了放射性药物和抗PD-L1抗体用量且几乎没有观察到不良反应。其原理可能是RIT探针特异性靶向肿瘤细胞, 螯合于抗体上的核素在肿瘤范

围内释放细胞毒性辐射,利用放疗的免疫调节功能,将免疫“冷”环境转化为“热”环境,从而提高了免疫治疗反应率。与联合外部放射诱导治疗相比,这种治疗组合也是治疗转移性肿瘤的潜在且具有临床转化意义的方法。

7 结语与展望

目前 RIT 主要应用于治疗血液系统相关肿瘤,特别是 NHL,取得了较理想的治疗效果,但对实体瘤的治疗效果欠佳。其原因可能包括基于单克隆抗体的核素探针在正常器官组织的沉积所引起的不良反应限制了大剂量给药^[30]、实体瘤的组织灌注差导致抗肿瘤疗效欠佳^[42]、肿瘤细胞容易产生放疗抵抗^[42]等。因此,尚需进一步开发和完善新型 RIT 以克服上述局限,推动 RIT 在实体瘤治疗领域的应用并改善其对于实体瘤治疗的效果。此外,基于单克隆抗体的 RIT 由于其较长的血液循环时间使其存在一定的血液毒性^[43]以及诱发血液恶性肿瘤的可能性^[44]。

因此,有关单克隆抗体核素探针的药代动力学及药物剂量学的临床前研究将为 RIT 探针的临床转化应用奠定坚实的研究基础。

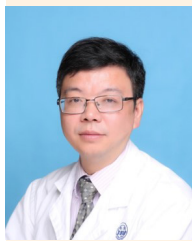
笔者认为,RIT 制剂的研发应与 ImmunoPET 探针的研发同步开展^[45]。研发基于同一抗原的 ImmunoPET 探针,可实现肿瘤关键靶点的无创可视化、异质性肿瘤的精准诊断、靶向治疗以及 RIT 患者的筛选及疗效评价;而 RIT 探针的串联应用将有望实现靶点特异性诊疗一体化,显著改善恶性肿瘤的临床诊疗,具有积极的临床意义和极具吸引力的发展潜力。值得注意的是,基于单克隆抗体的 RIT 对正常组织的辐射损伤较大,而 pRIT 有望降低其在体循环时间过长所致的非必要辐射损伤。同时,基于纳米抗体的 RIT 也有较大的临床转化应用前景,但其主要经由肾脏代谢,从而造成放射性核素在肾脏蓄积浓度过高,有可能导致一定的肾脏毒性或一过性肾功能不全,因此仍需进一步优化纳米抗体 RIT 探针的药代动力学及药效动力学性质。

[参考文献]

- [1] 翁丁虎,秦赛梅,安锐. 实体瘤放射免疫治疗[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(2): 134-137.
- [2] Helal M, Dadachova E. Radioimmunotherapy as a novel approach in HIV, bacterial, and fungal infectious diseases[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2018, 33(8): 330-335.
- [3] Tsai W K, Wu A M. Aligning physics and physiology: engineering antibodies for radionuclide delivery[J]. *J Labelled Comp Radiopharm*, 2018, 61(9): 693-714.
- [4] White J M, Escorcía F E, Viola N T. Perspectives on metals-based radioimmunotherapy (RIT): moving forward[J]. *Theranostics*, 2021, 11(13): 6293-6314.
- [5] Dietrich A, Andreeff M, Koi L, et al. Radiotherapy enhances uptake and efficacy of ⁹⁰Y-cetuximab: a preclinical trial[J/OL]. *Radiother Oncol*, 2021, 155: 285-292[2023-02-02]. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.11.013>.
- [6] Nguyen T T, Ho A S, Nguyen T K, et al. Efficacy of nimotuzumab (hR3) conjugated with ¹³¹I or ⁹⁰Y in laryngeal carcinoma xenograft mouse model[J]. *Int J Radiat Biol*, 2021, 97(5): 704-713.
- [7] Akhavan D, Yazaki P, Yamauchi D, et al. Phase I study of Yttrium-90 radiolabeled M5A anti-carcinoembryonic antigen humanized antibody in patients with advanced carcinoembryonic antigen producing malignancies[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2020, 35(1): 10-15.
- [8] D'Huyvetter M, Vos J D, Caveliers V, et al. Phase I trial of ¹³¹I-GMIB-Anti-HER2-VHH1, a new promising candidate for HER2-targeted radionuclide therapy in breast cancer patients[J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(8): 1097-1105.
- [9] Altunay B, Morgenroth A, Beheshti M, et al. HER2-directed antibodies, affibodies and nanobodies as drug-delivery vehicles in breast cancer with a specific focus on radioimmunotherapy and radioimmunodiagnosis[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(5): 1371-1389.
- [10] Li H K, Morokoshi Y, Kodaira S, et al. Utility of ²¹¹At-trastuzumab for the treatment of metastatic gastric cancer in the liver: evaluation of a preclinical α -radioimmunotherapy approach in a clinically-relevant mouse model[J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(10): 1468-1474.
- [11] Tuazon S A, Sandmaier B M, Gooley T A, et al. ⁹⁰Y-labeled anti-CD45 antibody allogeneic hematopoietic cell transplantation for high-risk multiple myeloma[J]. *Bone Marrow Transpl*, 2021, 56(1): 202-

- 209.
- [12] Vo P, Gooley T A, Rajendran J G, *et al.* Yttrium-90-labeled anti-CD45 antibody followed by a reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for patients with relapsed/refractory leukemia or myelodysplasia[J]. *Haematologica*, 2020, 105(6): 1731–1737.
- [13] White J M, Escorcía F E, Viola N T. Perspectives on metals-based radioimmunotherapy (RIT): moving forward[J]. *Theranostics*, 2021, 11(13): 6293–6314.
- [14] Audicio P F, Castellano G, Tassano M R, *et al.* ¹⁷⁷LuDOTA-anti-CD20: Labeling and pre-clinical studies[J]. *Appl Radiat Isot*, 2011, 69(7): 924–928.
- [15] Takashima H, Koga Y, Manabe S, *et al.* Radioimmunotherapy with an ²¹¹At-labeled anti-tissue factor antibody protected by sodium ascorbate[J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(5): 1975–1986.
- [16] Wei W, Liu Q, Jiang D, *et al.* Tissue factor-targeted immunopet imaging and radioimmunotherapy of anaplastic thyroid cancer[J/OL]. *Adv Sci*, 2020, 7(13): 1903595[2023-02-02]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/advs.201903595>.
- [17] Funase Y, Nakamura E, Kajita M, *et al.* Preclinical characterization of the radioimmunoconjugate ¹¹¹In or ⁹⁰Y-FF-21101 against a P-cadherin-expressing tumor in a mouse xenograft model and a nonhuman primate[J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(2): 232–239.
- [18] Labadie K P, Ludwig A D, Lehnert A L, *et al.* Glypican-3 targeted delivery of ⁸⁹Zr and ⁹⁰Y as a theranostic radionuclide platform for hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 3731[2023-02-02]. <https://www.nature.com/articles/s41598-021-82172-w>. DOI: 10.1038/s41598-021-82172-w.
- [19] Link M P, Bindl J, Meeker T C, *et al.* A unique antigen on mature B cells defined by a monoclonal antibody [J]. *J Immunol*, 1986, 137(9): 3013–3018.
- [20] Schwartz-Albiez R, Dörken B, Hofmann W, *et al.* The B cell-associated CD37 antigen (GP40-52). Structure and subcellular expression of an extensively glycosylated glycoprotein[J]. *J Immunol*, 1988, 140(3): 905–914.
- [21] Dahle J, Repetto-Llamazares A H, Mollatt C S, *et al.* Evaluating antigen targeting and anti-tumor activity of a new anti-CD37 radioimmunoconjugate against Non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(1): 85–95.
- [22] Kolstad A, Illidge T, Bolstad N, *et al.* Phase 1/2a study of ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetraxetan in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma - ScienceDirect[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(17): 4091–4101.
- [23] Pruszyński M, D'Huyvetter M, Bruchertseifer F, *et al.* Evaluation of an anti-HER2 nanobody labeled with ²²⁵Ac for targeted alpha-particle therapy of cancer[J]. *Mol Pharm*, 2018, 15(4): 1457–1466.
- [24] Vaneycken I, Devoogdt N, Gassen N V, *et al.* Preclinical screening of anti-HER2 nanobodies for molecular imaging of breast cancer[J]. *FASEB J*, 2011, 25(7): 2433–2446.
- [25] D'Huyvetter M, De Vos J, Xavier C, *et al.* ¹³¹I-labeled Anti-HER2 camelid sdAb as a theranostic tool in cancer treatment[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(21): 6616–6628.
- [26] Bolli E, D'Huyvetter M, Murgaski A, *et al.* Stromal-targeting radioimmunotherapy mitigates the progression of therapy-resistant tumors[J/OL]. *J Control Release*, 2019, 314: 1–11[2023-02-02]. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.10.024>.
- [27] Carlin S. Penetrating the barriers to successful α -radioimmunotherapy[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(6): 934–936.
- [28] Witzig T E, Fishkin P, Gordon L I, *et al.* Treatment recommendations for radioimmunotherapy in follicular lymphoma: a consensus conference report [J]. *Leuk Lymphoma*, 2011, 52(7): 1188–1199.
- [29] Krasniqi A, D Huyvetter M, Xavier C, *et al.* Theranostic radiolabeled anti-CD20 sdAb for targeted radionuclide therapy of Non-Hodgkin lymphoma[J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(12): 2828–2839.
- [30] Bartholomä M D. Radioimmunotherapy of solid tumors: approaches on the verge of clinical application[J]. *J Labelled Comp Radiopharm*, 2018, 61(9): 715–726.
- [31] Doussal J, Martin M, Gautherot E, *et al.* *In vitro* and *in vivo* targeting of radiolabeled monovalent and divalent haptens with dual specificity monoclonal antibody conjugates: enhanced divalent hapten affinity for cell-bound antibody conjugate[J]. *J Nucl Med*, 1989, 30(8): 1358–1366.
- [32] Goldenberg D M, Sharkey R M, Paganelli G, *et al.* Antibody pretargeting advances cancer radioimmunodetection and radioimmunotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(5): 823–834.
- [33] Heskamp S, Hernandez R, Molkenboer-Kueneen J, *et al.* Alpha- versus beta-emitting radionuclides for pretargeted radioimmunotherapy of CEA-expressing human colon cancer xenografts[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(6): 926–933.
- [34] Larson S M, Carrasquillo J A, Cheung N, *et al.* Radioimmunotherapy

- of human tumours[J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(6): 347–360.
- [35] Kolb H C, And M, Sharpless K B. Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2001, 40(11): 2004–2021.
- [36] Borrmann A, Hest J V. Bioorthogonal chemistry in living organisms[J]. *J Cheminform*, 2014, 5(6): 2123–2134.
- [37] Rondon A, Degoul F. Antibody pretargeting based on bioorthogonal click chemistry for cancer imaging and targeted radionuclide therapy[J]. *Bioconjug Chem*, 2020, 31(2): 159–173.
- [38] Rondon A, Schmitt S, Briat A, et al. Pretargeted radioimmunotherapy and SPECT imaging of peritoneal carcinomatosis using bioorthogonal click chemistry: probe selection and first proof-of-concept[J]. *Theranostics*, 2019, 9(22): 6706–6718.
- [39] Reulen H J, Molina E S, Zeidler R, et al. Intracavitary radioimmunotherapy of high-grade gliomas: present status and future developments[J]. *Acta Neurochir*, 2019, 161(6): 1109–1124.
- [40] Modak S, Zanzonico P, Grkovski M, et al. B7H3-directed intraperitoneal radioimmunotherapy with radioiodinated omburtamab for desmoplastic small round cell tumor and other peritoneal tumors: results of a phase I study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(36): 4283–4291.
- [41] Ren J Y, Xu M X, Chen J Y, et al. PET imaging facilitates antibody screening for synergistic radioimmunotherapy with a ^{177}Lu -labeled alpha PD-L1 antibody[J]. *Theranostics*, 2021, 11(1): 304–315.
- [42] Jain M, Gupta S, Kaur S, et al. Emerging trends for radioimmunotherapy in solid tumors[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2013, 28(9): 639–650.
- [43] Deshayes E, Kraeber-Bodéré F, Vuillez J, et al. Tandem myeloablative ^{131}I -rituximab radioimmunotherapy and high-dose chemotherapy in refractory/relapsed non-Hodgkin lymphoma patients[J]. *Immunotherapy*, 2013, 5(12): 1283–1286.
- [44] Mahsa, Eskian, Mirhojjat, et al. Radioimmunotherapy-based conditioning regimen prior to autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin lymphoma [J]. *Int J Hematol Oncol*, 2018, 7(1): IJH01[2023-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6176953/>. DOI: 10.2217/ijh-2017-0025.
- [45] Wei W, Rosenkrans Z T, Liu J, et al. ImmunoPET: concept, design, and applications[J]. *Chem Rev*, 2020, 120(8): 3787–3851.



【专家介绍】刘建军：教授、主任医师、博士生导师、上海仁济医院核医学科主任，上海市医学会核医学专科分会候任主任委员，《中华核医学与分子影像杂志》常务编委，中国医师协会核医学分会常务委员，中华医学会核医学分会委员，中华医学会核医学分会第九届青年委员会副主任委员，上海医师协会核医学分会副会长。研究领域为分子影像与代谢。近5年主持国家重点研发计划子课题1项、国家自然科学基金面上项目2项、省部级课题3项。以第一作者或通讯作者发表高水平论文50余篇，其中多篇文章发表在核医学、放射医学等领域顶级学术杂志，例如 *J Nucl Med*、*Eur J Nucl Med Mol Imaging*、*Radiology*、《中华核医学与分子影像杂志》等；指导研究生发表论文40余篇。以第三完成人分别获得华夏科技进步奖一等奖1项、上海市科技进步等省部级二等奖2项、三等奖1项。作为仁济医院PI申报获得上海市第三期影像医学与核医学重点学科建设和卫生部医学影像科国家临床重点专科。