

[文章编号] 1007-385X(2005)04-0312-03

抗造血系统肿瘤抗体的特点、用法和毒副作用

王惠琴¹综述; 孙卫民²审阅¹(1. 上海理工大学医疗器械学院, 上海 200093; 2. 第二军医大学免疫学研究所, 上海 200433)

[摘 要] 抗体治疗为复发和难治性造血系统肿瘤提供了一种新的选择。目前被批准治疗造血系统肿瘤的抗体有 5 个。本文介绍了这 5 种抗体的特点、用法和毒副作用。Rituximab 是人/鼠嵌合抗体, Gemtuzumab 和 Alemtuzumab 为人源化抗体, 而 Ibritumomab 和 Tositumomab 是小鼠 抗体与放射性毒素连接物。这些治疗性抗体的毒副作用为可逆性, 病人大多可耐受, 主要包括输液反应、肿瘤溶解综合征、骨髓抑制等。

[关键词] 淋巴瘤; 白血病; 抗体治疗; 用法; 毒副作用

[中图分类号] R392.11 [文献标识码] A

肿瘤的抗体治疗指用各种特异性抗体或抗体片断治疗肿瘤, 是当前医学研究的热点之一。造血系统肿瘤包括淋巴瘤和白血病, 虽然放疗和化疗可缓解大多数造血系统肿瘤, 但仍存在复发和治疗无效(难治) 的病人。抗体治疗以其较高的安全性和有效率为复发和难治的病人提供了一种选

择。在已被批准临床应用的 15 个抗体制剂中, 有 5 个是用于治疗造血系统肿瘤的(表 1), 还有更多正在临床试治。本文介绍这 5 种治疗造血系统肿瘤的抗体制剂治疗的特点、用法和毒副作用。

表 1 用于治疗血液系肿瘤的抗体制剂

抗体名称(商品名)	靶抗原	适应症
Rituximab(Rituxan)	CD20	复发或难治性低度或滤泡型 CD20 ⁺ B 细胞 NHL
Gemtuzumab(Mylotarg)	CD33	≥60 岁、不宜其他细胞毒治疗的、第一次复发的 CD33 ⁺ AML
Alemtuzumab (Campath)	CD52	对 fludarabine 无反应和烷化剂治疗后的 B 细胞 CLL
Ibritumomab(Zevalin)	CD20	复发或难治性低度、滤泡型或已转化的 CD20 ⁺ B 细胞 NHL
Tositumomab(Bexxar)	CD20	CD20 ⁺ B 细胞淋巴瘤

1 抗体治疗造血系统肿瘤的机制

造血系统肿瘤易与治疗性抗体接触, 因此抗体治疗的效果较好。抗体治疗造血系统肿瘤的机制可能有: ①通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用(ADCC)、补体介导的溶细胞作用(CDCC)和调理吞噬等作用杀伤或吞噬销毁肿瘤细胞。②抗体偶联的效应分子(放射性核素、细胞毒药物等) 杀伤肿瘤细胞。③利用双特异性抗体将效应细胞(例如杀伤性 T 细胞等) 和肿瘤细胞连接起来, 以增强效应细胞的杀伤作用。④与肿瘤细胞膜分子结合的抗体可通过多种机制抑制肿瘤细胞生长, 例如可阻断肿瘤细胞的自分泌作用, 可通过激发细胞内信号途径诱导肿瘤细胞凋亡或诱导肿瘤细胞分化等^[1]。⑤抗体亦可通过未知方式增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。⑥抗体还能激活免疫系统激发抗肿瘤免疫。⑦抗独特型抗体则能诱导去除对肿瘤细胞的免疫耐受的作用, 从而增强抗肿瘤免疫应答^[2]。应当注意的是, 抗体治疗肿瘤

的机制尚不完全清楚。虽然人们根据不同机制设计不同的策略制备抗体, 有效的抗体往往通过多种机制抗肿瘤。

2 商品化治疗性抗体的特点、使用方法和毒副作用

2.1 Rituximab(Rituxan)

Rituximab(Rituxan, Mabthera, 美罗华) 是抗 CD20 的 IgG1 类人/鼠嵌合抗体。CD20 表达于前 B 细胞到活化 B 细胞的各阶段, 干细胞和浆细胞不表达 CD20, 约 90% 以上 B 细胞非霍奇金淋巴瘤(NHL) 表达 CD20。1997 年被美国 FDA 批准用于治疗复发或难治性、低度恶性(low grade) 或滤泡型(follicular) CD20⁺ B 细胞 NHL, 标准治疗方法是静脉输注每周 375 mg/m² × 4 ~ 8 周, 首剂静注速度为每小时 50 mg, 如果没有过敏反应发生, 可 30 min 增加 1 次, 逐渐增加到最大每小时 400 mg; 病人耐受后, 第 2 周再用时可每小时 100 mg, 并同样逐渐增加到最大每小时 400 mg。Rituximab 的首剂血液半寿期平均为 76.3 h, 4 次给药后半寿期增加到平均 205.8

h。Rituximab 的血液浓度及半寿期长短直接于疗效有关。

Rituximab 安全性较高,病人耐受良好;主要副作用有:①轻中度输液反应,常发生在静注后的 30~120 min 内,包括寒战、发热、恶心、头痛、虚弱、血压下降和支气管痉挛等。②肿瘤溶解综合征,常发生在首剂静注后的 12~24 h,有高尿酸、钾、磷和钙血症,可引起肾衰。③皮肤黏膜反应,常发生在治疗后 1~13 周,有苔藓样皮炎、水疱样皮炎等。这些副作用对症处理即可,少数严重者停药后可恢复。④部分病人有骨髓抑制,16% 病人有 3~4 级白细胞减少,3% 病人有 3~4 级血小板减少。首次用药后血液 B 细胞可完全消失,中位开始恢复时间是第 6 个月,9~12 个月即完全恢复;用药后,血液 T 细胞、NK 细胞的数量和平均 IgG, IgA 的水平没有变化;12% 病人的 IgG, IgA 或 IgM 下降超过 50%, 但只有 2% 需要住院治疗感染。

2.2 Ibritumomab tiuxetan(Zevalin)

Ibritumomab tiuxetan(Zevalin)是抗 CD20 的小鼠抗体通过伴侣分子 tiuxetan 连接放射性核素⁹⁰Y 或¹¹¹In 的放射免疫治疗剂,2002 年被 FDA 批准用于治疗复发和难治性的低度、滤泡型、惰性或已转化的 CD20⁺ B 细胞 NHL。标准治疗方法是静脉输注 2 次:第 1 天用 Rituximab 250 mg/m², 4 h 内再用¹¹¹In 标记的 Ibritumomab 5 mCi;第 7~9 天之间再用 Rituximab 250 mg/m², 4 h 内再用⁹⁰Y 标记的 Ibritumomab 0.4 mCi/kg, 最大剂量为 32 mCi。先用 Rituximab 的目的是占据 CD20 结合位点,防止 Ibritumomab 被网状内皮系统摄取销毁,使其更可能与肿瘤细胞结合。输注后 2~24 h 和 48~72 h, 应检查放射性活性的分布,必要时在 90~120 h 再检查 1 次,目的是估计全身的半效期,计算达到最大承受的全身治疗剂量。通常第 1 天血液中放射性活性很强,以后逐渐下降;大多数病人在第 3 天肝和脾中放射性活性很强,肺、肾、膀胱和肠中较低;如果放射性活性分布不适当,不宜再给药。第 2 次给药的剂量应根据病人血小板计数调整:血小板计数正常时用 0.4 mCi/kg, 血小板计数 100 000~149 000/mm³ 时用 0.3 mCi/kg, 血小板计数 <100 000/mm³ 时不宜再给药。¹¹¹In 的半寿期是 67.3 h, 应对其 γ 射线防护;⁹⁰Y 的半寿期是 64 h, 其 γ 射线只能穿透软组织 5 mm, 不需防护。

Ibritumomab 的副作用同 Rituximab, 但骨髓抑制较严重, 61% 病人血小板计数 <50 000/mm³, 57% 病人白细胞计数 <1 000/mm³, 计数最低点约在 7~9 周, 再 3~5 周逐渐恢复。少数病人有人抗小鼠抗体(HAMA)和甲状腺机能减退。用药后 4 周内血液中 B 细胞被清除, 约 12 周开始恢复, 9 个月才达到正常水平;血液 IgG 和 IgA 保持正常, 但 IgM 减少, 约 6 个月恢复正常。淋巴瘤影响骨髓 ≥25% 者, 骨髓细胞减少者, 不宜捐赠骨髓者和血小板计数 <100 000/mm³ 时均不宜用 Ibritumomab^[3]。

2.3 Tositumomab(Bexxar)

Tositumomab(Bexxar)是抗 CD20 的小鼠抗体与¹³¹I 的连接物, 2003 年被 FDA 批准用于治疗复发和难治性、低度、滤泡型、惰性或已转化的 CD20⁺ B 细胞 NHL。标准治疗方法是

静脉输注 2 次:第 0 天 1 h 输注未标记放射性核素的 Tositumomab 450 mg/m², 再 20 min 输注¹³¹I 标记的 Tositumomab 5 mCi/35mg; 分别在第 0、2~4 和 6~7 d 时检测体内放射性分布 3 次;7~14 d 之间再 1 h 输注未标记放射性核素的 Tositumomab 450 mg/m², 20 min 输注¹³¹I 标记的 Tositumomab 50~75 cGy/35 mg; 第 2 次输注的放射性剂量以达到全身 75 cGy 为宜。

Tositumomab 的主要副作用是输液反应、可逆性骨髓抑制, HAMA、少数病人有甲状腺机能减退和造血功能下降。输液反应大多较轻, 有些病人有关节痛(8%)、头痛(5%)、肌痛(5%); 中等可逆性骨髓抑制较常见, 白细胞计数和血小板计数的平均最低点分别为 1 300/mm³ 和 83 000/mm³, 平均最低点时间分别为 47 d 和 29 d, 平均毒性维持时间为 22 d, 平均恢复到正常时间分别为 60 d 和 43 d, 未发生需住院的感染; 63% 病人在 3.3(1.7~39.0)周时可检测到 HAMA, 约维持 5.5(1.1~25.1)个月, 虽然未见严重的过敏反应, 但过高的 HAMA 影响疗效^[4]。

2.4 Gemtuzumab ozogamicin(Mylotarg 或 CMA-676, GO)

Gemtuzumab ozogamicin(Mylotarg 或 CMA-676, GO)是人源化 IgG4 抗 CD33 单抗与 2 分子化疗药物(N-acetyl- γ calicheamicin dimethyl hydrazide)的交联物, 批准的适应证为复发的 60 岁以上老年 CD33⁺ 急性髓样白血病(AML)病人。CD33 存在于较成熟的造血细胞和 90% 以上 AML 细胞表面, 正常造血干细胞不表达。Calicheamicin 是来源于微生物的小分子亲脂化合物, 无免疫原性, 以序列特异性方式, 通过结合 DNA 双链的小沟槽使 DNA 双链断裂, 导致细胞死亡, 因此有很强的抗肿瘤活性。抗体与 CD33 结合后被细胞迅速内化, 为药物靶向治疗提供了条件。内化的抗体交联物在内体(endosome)酸性条件下水解释放 calicheamicin, 高亲脂性的 calicheamicin 进入细胞核内, 发挥细胞毒效应。标准治疗方法是静脉输注 9 mg/m²(输注 2 h), 共 2 次间隔 2 周。预先 1 h 用 650~1 000 mg 醋氨芬和 50 mg 联苯甲酰环亚胺可减少过敏反应的发生, 对白血病细胞 >30 000/μl 的病人预先用羟基豚可减轻肿瘤溶解综合征和其他副反应。用药后抗体和 calicheamicin 的最大血浓度分别可达 2.86 mg/L 和 0.079 mg/L, 血液半寿期分别为 72.4 h 和 45.1 h。

GO 的副作用包括输液反应、可逆性骨髓抑制和肿瘤溶解综合征, 未检测到针对抗体交联物的免疫反应。首剂用药后约 34% 病人有中~重度输液反应, 包括寒战(13%)、发热(15%)、恶心呕吐(11%)、呼吸困难(9%)、血压过低(8%)等, 部分病人(16%)有脓毒败血症, 严重肺部反应可引起死亡。输液反应通常发生在输液结束时, 2~4 h 后缓解。用药后几乎全部病人均有骨髓抑制, 包括中~重度中性粒细胞减少和血小板减少, 28% 病人有较重的感染、15% 病人有出血; 部分病人有肝静脉阻塞病(Hepatic venoocclusive disease, VOD), 导致高胆红素血症和转氨酶升高, 因此患肝病的病人应慎用 GO^[5]。

2.5 Alemtuzumab(Campath)

Alemtuzumab (Campath) 是针对 CD52 的人源化大鼠抗体。大多数正常和恶性成熟淋巴细胞 (T 和 B) 高表达 CD52, 而造血干细胞不表达。CD52 在细胞膜上稳定表达, 结合抗体后不会很快内化或脱落, 因此是很好的抗体治疗的靶分子。Alemtuzumab 已被美国 FDA 批准用于治疗传统化疗无效的慢性淋巴细胞白血病 (CLL)。标准用法为静脉输注: 每日 3 mg (输注 2 h), 直到病人能耐受可能产生的 2 级以下的输液反应; 然后将剂量增加到每日 10 mg, 直到病人能耐受输液反应; 最后以维持剂量每周 3 次, 每次 30 mg, 可维持 12 周; 通常 1 周左右可达维持剂量。在治疗 6 周后, Alemtuzumab 的血液浓度达到并维持在峰值, 此时的血液半寿期为 12 d。

该药的副作用主要包括: ① 输液反应, 大多在治疗的第一周出现, 以后逐渐减弱; 包括寒战 (90%)、发热 (85%)、恶心 (54%)、呕吐 (38%)、出疹 (33%)、呼吸困难 (28%)、血压升高 (17%) 等, 可用药物预防; ② 造血抑制, 大多数病人在治疗 3~5 周时出现中到重度中性粒细胞减少、淋巴细胞减少、血小板减少和贫血, 在 2~6 个月后逐渐恢复; ③ 清除淋巴细胞后引起的机会感染 (特别是真菌感染), 虽然全部病人在治疗前均已预防, 但仍有 51 例 (55%) 病人发生感染, 其中 11 例死于感染^[6]。

3 小结

综上所述, 抗体制剂均有不同严重程度的可逆性毒副作用。这些毒副作用出现的几率不等, 严重程度不等, 经过适当处理后大多数病人可耐受。与化疗和放疗相比, 这些毒副作用较轻, 也较易被病人耐受。另外, 抗体治疗虽然价格昂贵, 例如在美国, 1 疗程的 Alemtuzumab 批发价为 \$64 574.50; 1 疗程的 Gemtuzumab 为 \$6 394 × 2; 由于需要检测放射性剂量, 1 疗程的 Ibritumomab 治疗需要 \$28 384.72; 即

使最便宜的 Rituximab, 总医疗费用也要 \$13 118, 不过此费用还是远低于传统化疗的总费用。因此抗体治疗为复发和难治的肿瘤病人提供了一种较好的医疗选择。

[参考文献]

- [1] 范冬梅, 刘银星, 熊冬生, 等. 嵌合抗 CD20Fab' 抗体片段诱导 Raji 细胞的凋亡机制[J]. 中国肿瘤治疗杂志, 2003, 10(3): 166-169.
 - [2] 王玉刚, 沈倍奋. CD20 抗原及治疗性抗 CD20 抗体[J]. 中国肿瘤治疗杂志, 2005, 12(1): 76-79.
 - [3] Cersosimo RJ. Monoclonal antibodies in the treatment of cancer, part 1, part 2[J]. Am J Health-Syst Pharm. 2003, 60(5): 1531-48, 1631-1643.
 - [4] Kaminski MS, Tuck M, Estes J, et al. ¹³¹I-Tositumomab Therapy as Initial Treatment for Follicular Lymphoma[J]. N Engl J Med, 2005, 352(5): 441-449.
 - [5] Damle NK, Frost P. Antibody-targeted chemotherapy with immunoconjugates of calicheamicin[J]. Curr Opin Pharmacol, 2003, 3(4): 386-390.
 - [6] Sievers EL. Antibody-targeted chemotherapy of acute myeloid leukemia using gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg)[J]. Blood Cells, Molecules, and Diseases, 2003, 31(1): 7-10.
 - [7] Keating MJ, Flinn I, Jain V, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: Results of a large international study[J]. Blood, 2002, 99(8): 3554-3561.
 - [8] Rai K, Coutre S, Rizzieri D, et al. Efficacy and safety of Alemtuzumab (Campath-1H) in refractory B-CLL patients treated on a compassionate basis[J]. Blood, 2001, 98(1): 365a.
- [收稿日期] 2005-09-10 [修回日期] 2005-10-20
[本文编辑] 王莹

《中国肿瘤生物治疗杂志》征订启事

《中国肿瘤生物治疗杂志》创刊于 1994 年, 经国家科委和国家新闻出版署正式批准, 由中国免疫学会和中国抗癌协会联合主办的国家正式医学期刊 (刊号为 CN31-1725/R)。本刊旨在交流学术、促进科研、面向应用, 主要刊登与肿瘤生物治疗有关的基础理论与临床的研究论文、新实验技术及其研究成果等。《中国肿瘤生物治疗杂志》已经获准自 2006 年第 13 卷开始更改为双月刊, 每期定价: 8.00 元, 全年定价: 48.00 元, 邮发代号: 4-576, 请通过邮局订阅。若错过, 可从本刊编辑部补订, 请将 55.00 元 (含邮资) 寄本刊编辑部并注明详细通讯地址及邮政编码, 本刊编辑部将负责如期寄至您的手中。

联系地址: 上海市翔殷路 800 号第二军医大学免疫楼

《中国肿瘤生物治疗杂志》编辑部

联系人: 王莹, 韩丹

邮政编码: 200433

联系电话: 021-55620605 × 22; 021-25070316 × 22;

传 真: 021-65382502

E-mail: cjcb@biother.org