

Radioimmunoterapi utvecklas snabbt mot kliniskt verksam terapi

Ett av de mest spännande utvecklingsområdena just nu vad gäller behandling av tumörsjukdomar i allmänhet, och hematologiska maligniteter såsom leukemi och lymfom i synnerhet, är den kliniska användningen av monoklonala antikroppar.

Dessa proteiner, numera oftast rekombinant framställda, kan användas antingen ensamma eller konjugerade med radioaktiva nuklider (radioimmunoterapi) eller med andra effektor-molekyler. Tanken att nå och slå ut tumörceller mer selektivt med monoklonala antikroppar som »målsökande robotar» eller »magic bullets» har funnits i flera decennier, men denna teknologi har fått ett kliniskt genombrott först under de allra senaste åren.

Om hela antikroppen syntetiseras från murint ursprung uppstår lätt humana antimusantikroppar vilket tidigare märkbart försvårat den kliniska användningen. Genom att tillverka så kallade chimära (sammansatta) antikroppar, där den konstanta Fc-delen är av humant och endast den variabla Fab-delen av murint ursprung, eller genom att göra helt hu-

mana (humaniserade) antikroppar har detta problem kunnat minskas. Teknologin att framställa stora mängder monoklonala antikroppar (mab) har också utvecklats dramatiskt. Ytterligare en lovande metodologisk vidareutveckling är att sätta in de rätta immunoglobulingenerna från människa i framför allt jästceller, vilka sedan producerar tillräckliga mängder av den önskade antikroppen.

Framsteg i sökandet efter optimala målantigener

Även i sökandet efter optimala målantigener för kliniskt bruk har framsteg gjorts. Det är självfallet önskvärt att dessa antigener uttrycks så specifikt som möjligt av tumörcellen men inte av dess friska motsvarigheter. Det är även önskvärt att antigenet uttrycks i tillräckligt stort antal. Hos patienter med hematologiska maligniteter bör aktuellt antigen uttryckas i liten mängd av hematopoetiska stamceller. Bindningen antikropp-antigen bör aktivera viktiga kroppsegna effektormekanismer såsom antikropsberoende cellmedierad cytotoxicitet, kroppens komplementsystem eller signaltransduktion ledande till apoptos, celledöd.

Antigener som ansetts vara kliniskt intressanta innefattar vid non-Hodgkinlymfom bl a CD19, CD20, CD22, CD25, CD37 och CD52 samt vid myeloisk leukemi CD33 och CD45 (CD, cluster determinants). Terapeutisk användning av omodifierade monoklonala antikroppar har fått ett kliniskt genombrott främst inom lymfomområdet under de senaste två åren, bl a med viktiga bidrag från Karolinska sjukhuset [1-3]. Under 1998 registrerades också den första monoklonala antikroppen för kliniskt terapeutiskt bruk i Sverige och andra länder, en CD20-antikropp (rituximab) för behandling av patienter med follikulärt non-Hodgkin-lymfom.

Omodifierade antikroppar har en del begränsningar

Omodifierade monoklonala antikroppar verkar dock äga en del begränsningar. Vid non-Hodgkin-lymfom har effekten av behandling med t ex monoklonala antikroppar mot anti-CD20 rapporterats vara god vid lågmalign, folli-

kulär sjukdom med begränsad tumörbörda men sämre vid högmaligna subtyper eller vid fulminant, snabbt progresserande sjukdom. Trots att responsten vid lågmaligna lymfom varit generellt goda, har andelen kompletta svar varit påtagligt liten. De partiella svaren har dominerat.

Vid akut myeloisk leukemi har monoklonala antikroppar mot CD33 visats effektivt binda till CD33-positiva celler i blod och benmärg, men denna bindning förorsakade endast en kliniskt marginell och övergående reduktion av antalet CD33-uttryckande leukemiceller [4]. Man har tolkat dessa tidiga data, som att kroppens egna effektormekanismer är otillräckliga i dessa lägen. Ett gott svar förutsätter rimligen en någorlunda intakt immunologisk repertoar, gravt immunosupprimerade patienter kan behöva mer än omodifierade monoklonala antikroppar. Försök har därför inletts för att studera effekten av monoklonala antikroppar konjugerade med radioaktiva substanser.

Radioaktiva antikroppar förstärker toxisk verkan

Förstärkt toxisk verkan kan åstadkommas genom att radioaktiva nuklider kopplas till antikroppen. Man kan då även uppnå effekt av så kallad korseldsbestrålning. Det betyder att tumörceller som inte binder antikroppen men som ligger nära de antikropsbindande tumörcellerna också kan påverkas och dödas av behandlingen. Sådana effekter har visats experimentellt i bl a Uppsala, där prostatacancer celler som inte bundit ¹³¹I-innehållande monoklonala antikroppar ändå dödade [5]. Korseldsbestrålning kan även öka möjligheterna att komma åt heterogena tumörcellspopulationer. Andra fördelar med radioimmunoterapi innefattar att internalisering av antikropp/antigen-komplexet inte är nödvändig för biologisk effekt.

Immunskintigrafi informerar om antigen distribution

Injektion av spår mängder av antikropp/nuklid tillåter ofta monitorering av antikropsupptag och därmed studier av antigen distributionen i olika vävnader. Man kan sålunda få information om var läkemedlet hamnar, att den av-

Författare

LEIF STENKE

Docent, överläkare, Centrum för hematologi, medicindivisionen, Karolinska sjukhuset, Stockholm

E-post: leif.stenke@kids.ki.se

ROLF LEWENSOHN

docent, universitetslektor, cancercentrum, Radiumhemmet, Karolinska sjukhuset, Stockholm

JÖRGEN CARLSSON

professor, enheten för biomedicinsk strålningsvetenskap, institutionen för onkologi, radiologi och klinisk immunologi, Uppsala universitet.

sedda anrikningen verkligen sker i tumörvävnad, och hur mycket som tas upp av kritiska normala vävnader. Denna metod för diagnostik, immunskintigrafi, utnyttjas redan i klinisk praxis sedan flera år vid bl a gynekologiska och kolorektala tumörer och har banat väg för ett kliniskt genombrott för radioimmunterapi.

Ytterligare förbättrade metoder, baserade på positronemissionstomografi-teknik, för att kvantitativt studera antikroppars upptag i olika vävnader och för att göra dosimetri i samband med radioimmunterapi är under utveckling, bland annat i Uppsala [6, 7].

Biverkan kan begränsas

Den viktigaste biverkan som hittills noterats i samband med radioimmunterapi är toxicitet mot icke-tumörvävnad, främst benmärgen. Sannolikt kan denna biverkan begränsas genom att valet av radionuklider optimeras. En del av den benmärgspåverkan som erhållits beror sannolikt på att ^{131}I använts i mycket stora mängder och att gammastrålningen från denna nuklid givit oönskad benmärgsdos. Behandling med monoklonala antikroppar i övrigt har huvudsakligen rapporterats ge influensaliknande besvär (febertoppar, muskelvärk, illamående), vanligen av mild karaktär.

Effekter av radionuklider

Med hjälp av radioimmunterapi kan tumörvävnad exponeras för mer eller mindre kontinuerlig strålning med låg doshastighet ($< 1 \text{ Gy/tim}$). Jämfört med ekvivalent strålning från extern strålkälla ger radioimmunterapi inte bara en riktad och avgränsad effekt utan förmår även att nå multifokal sjukdom. Experimentella data antyder i vissa fall att den kontinuerliga bestrålningen från radionuklider vid radioimmunterapi ger målcellerna mindre möjlighet att reparera subletala skador, och att apoptosen eventuellt kan bli effektivare [8].

Strålkänsligheten är vanligen större, och utan klara tröskelvärden hos hematologiska maligniteter jämfört med den hos solida tumörer. Detta, i kombination med den goda vävnadspenetrationen av radioimmunterapi-komplex till benmärg och lymfa, har påskyndat utvecklingen av radioimmunterapi just vid hematologiska maligniteter.

Gradvis förvärvad resistens mot olika typer av cytostatika utgör ofta ett påtagligt kliniskt problem vid tumörbehandling. Förhoppningen är att antikroppsbehandling förstärkt med joniserande strålning (eller andra konjugat såsom toxiner) ska kunna komma över denna behandlingsbarriär. Olika radionuklider som emitterar γ -, β - eller α -strålning kan därvid komma i fråga. De olika strålkvaliteterna kan indelas med

Tabell I. Ungefärlig jonisationstäthet (LET) och relativ biologisk effekt (RBE) av joniserande strålning.

Strålkvalitet	LET (keV/ μm)	RBE
γ -strålning	0,3–10	1,0
β -strålning	0,5–15	1–2
α -strålning	80–250	3–20

Tabell II. Några radionuklider lämpliga att använda i kliniska studier med radioimmunterapi.

Radionuklid	Strålkvalitet	Fysikalisk t1/2	Fördelar	Nackdelar
Jod-131 (^{131}I)	β och γ	8 d	Skintigrafi	Tyreoidaupptag
Yttrium-90 (^{90}Y)	β	2,7 d	Korseldsbestrålning	Benupptag
Koppar-67 (^{67}Cu)	β	2,5 d	Skintigrafi	Svårtillgänglig
Vismut-213 (^{213}Bi)	α	46 min	Hög energiavlämning	Svårtillgänglig
Astat-211 (^{211}At)	α	7 tim	Hög energiavlämning	Svårtillgänglig

avseende på dels den energi de deponerar i vävnaden, dels den relativa biologiska effekt (RBE) de ger (Tabell I).

Olika radionuklider överför olika mängd energi (linear energy transfer, LET) och kan karaktäriseras som hög-LET- eller låg-LET-strålare. De biologiska effekterna av strålningen hänger samman med den energi som i partikelspåret överförs till vävnaden och dessa effekter är därför en funktion av LET [9]. Både hög- och låg-LET kan ge letala dubbelsträngbrott i DNA.

Hög-LET-strålning, som framförallt α -partiklar ger, åstadkommer dock mer komplicerade brott, vilket sannolikt är den bakomliggande orsaken till dess högre RBE-tal. Den korta räckvidden för α -strålare (50–100 μm) kan vara av stort värde för att effektivt kunna slå ut små grupper av tumörceller i en i övrigt frisk och strålkänslig vävnad (t ex kvarvarande leukemiceller i benmärg), medan β -partiklarnas längre räckvidd lämpar sig bättre för större tumörkonglomerat.

De vanligaste nukliderna

Några av de vanligast använda radionukliderna vid radioimmunterapi listas i Tabell II. Mest brukad hittills har varit jod-131 (^{131}I). Isotopen är väl känd och använd i medicinska sammanhang sedan tidigare (främst vid sköldkörtelsjukdomar) och har en halveringstid av åtta dygn. Trots stor klinisk erfarenhet av denna nuklid kan den komma att ersättas av andra.

Antikroppar kopplade till radiometaller, som yttrium-90 (^{90}Y) eller koppar-67 (^{67}Cu), ger en högre doshastighet till större tumörcellsansamlingar och möjliggör högre stråldoser och i många fall bättre terapeutiskt index (tumörvisavi icke-tumörvävnad), än motsvarande antikroppar kopplade till ^{131}I . Om γ -strålare kan undvikas kan patienterna lättare behandlas i polikliniska pro-

gram. I det senare fallet kan man sannolikt även minska oönskad benmärgsdos.

Svårt framställa α -strålare

Ännu har inte α -strålare kommit till större klinisk användning, till stor del beroende på att de är svåra att framställa för kliniskt bruk. Dock har α -strålare en stor potential att ge god effekt mot enskilda spridda celler, eftersom endast ett fåtal sönderfall räcker för att inaktivera den målsökta cellen. En annan fördel är att den frigjorda energin enbart drabbar ett mycket litet område utanför cellen. Ett praktiskt problem med vissa α -strålare är dock deras korta halveringstid. Detta gäller exempelvis för vismut-213 (^{213}Bi) med endast 46 minuters och astat-211 (^{211}At) med sju timmars halveringstid.

Den senares halveringstid är extra intressant, eftersom den är i samma storleksordning som den biologiska omsättningstiden för många radionuklidmärkta antikroppar. Det innebär att de flesta radioaktiva sönderfallen då kommer att ske i samband med att antikroppen är bunden till sin måltavla, och att enbart små mängder radioaktivitet finns kvar i samband med att antikropparna på olika vis metaboliseras.

Inledande kliniska studier

Som alltid när det gäller nya behandlingsstrategier med potentiella positiva, men även tänkbara negativa effekter, har de initiala kliniska studierna av radioimmunterapi regelmässigt varit av fas I–II-karaktär och främst involverat tumörpatienter i sena och för andra behandlingsmetoder refraktära sjukdomsstadier. Randomiserade studier har påbörjats helt nyligen. Det är hos patienter med hematologiska diagnoser (i synnerhet lymfom) de mest lovande resultaten nu noteras, medan svaren hos patienter med solida tumörer har varit mer modesta [10, 11]. I Tabell III listas över-

Tabell III. Kliniska studier med radioimmunterapi.

Diagnos	Målantigen	Nuklid	Antal*	Svar	Not	Referens
Lymfom (NHL)	CD20	¹³¹ I	25	CR: 16/21 PR: 2/21	Med ASCT	[17]
Lymfom (NHL)	CD20	¹³¹ I	29	CR: 23/29 PR: 2/29	Med ASCT	[18]
Lymfom (NHL)	CD20	¹³¹ I	29	CR: 14/28 PR: 8/28		[19]
Lymfom (NHL)	HLA-DR10	¹³¹ I	20	CR:7/20 PR:3/20		[20]
Lymfom (NHL)	CD20	⁹⁰ Y	58	CR: 14/58 PR:23/58		[21]
Lymfom (NHL)	CD20	⁹⁰ Y	18	CR: 6/18 PR: 7/18		[22]
Lymfom (NHL)	HLA-DR10	⁶⁷ Cu	3	CR: 1 PR:2		[23]
Lymfom (NHL)	CD22	¹³¹ I	21	CR: 1/17 PR: 2/17		[24]
Lymfom (NHL)	CD22	¹³¹ I	11	CR: 2/9 PR: 2/9		[15]
AML	CD45	¹³¹ I	20	Fortsatt CR: 16/19	Med SCT	[25]
AML	CD33	¹³¹ I	24	CR: 3/24, Ø blaster hos 20/24	Med ASCT	[26]
AML	CD33	²¹³ Bi	9	CR:0, Ø blaster hos 5/9		[27]
Bröstcancer	BrE-3	⁹⁰ Y	9	PR: 4/8	Med ASCT	[28]
Bröstcancer	ChL6	⁹⁰ Y	1	Tumörregression		[29]
Colorektalcancer, m fl	CEA	¹³¹ I	57	»Antitumör effekt» hos 12/35		[30]
Coloncancer	CEA	¹³¹ I	10	PR: 1/9, SD: 2/9		[31]
Ovarialcancer	CC49	¹⁷⁷ Lu	27	»↑ överlevn vid mikrosk sjuk»	Lokalbeh	[32]
Levercancer	HCC	¹³¹ I	32	28 procent 5 års överlevnad	Lokalbeh	[33]
Gliom	BC-2/BC-4	¹³¹ I	105	52 procent »tumörsvår»	Lokalbeh	[34]

* antal patienter inkluderade
 CR = komplett remission
 PR = partiell remission
 SD = stabil sjukdom
 ASCT = autolog stamcellstransplantation
 SCT = stamcellstransplantation
 CEA = carcinoembryonic antigen

siktligt några av de mest intressanta studierna. Det bör framhållas att viktiga förberedande kliniska studier av pionjärkaraktär, inte minst i Sverige, med monoklonal antikroppsbehandling av patienter med solida tumörer banat väg för de lovande resultat som nu publiceras vid olika blodmaligniteter [12-14].

Vid lågmaligna lymfom har anmärkningsvärda resultat uppnåtts med ¹³¹I konjugerad med monoklonala antikroppar mot CD20 (Tabell III). I mindre serier har, med måttliga aktivitetsmängder (35-160 mCi svarande mot helkropps-doser av ca 0,25-0,85 Gy), flertalet behandlade patienter uppvisat positivt svar, till och med komplett remission (CR) i upp emot hälften av fallen. Även större, ablativa stråldoser har levererats med komplexet ¹³¹I-anti-CD20 (upp till ca 800 mCi), då med s k autologt stamcellsstöd, dvs hematologiska stamceller har isolerats från patienten före och återgivits direkt efter behandling i syfte att komma runt en allvarlig benmärgsskada. Också här är resultaten lovande, även om man noterar en del hjärt- och lungtoxicitet.

I en aktuell studie från Lund har man, med teknetium-99-immunskintigrafi, visat god ackumulering av monoklonala antikroppar mot CD22 i såväl högmalign som lågmalign lymfomvävnad samt påvisat möjlighet till komplett remission av båda lymfomtyperna efter non-ablativ ¹³¹I-CD22-behandling (Tabell III [15]). I andra nu pågående lymfomprotokoll analyseras bl a ¹³¹I-CD20/CD22-monoklonala antikroppar

i kombination med olika typer av cytostatika samt randomiserade jämförelser mellan CD20-monoklonal antikropp med eller utan ¹³¹I-konjugering.

Även vid akut leukemi har radioimmunterapi givits i högdos, som tillägg till annan cytotoxisk terapi i anslutning till hematologisk stamcellstransplantation eller som ensam behandlingsregim med non-ablativa aktivitetsmängder (Tabell III).

I Seattle används för närvarande radioimmunterapi med ¹³¹I-märkt anti-CD45 för att förstärka effekten av tung cytostatikabehandling (cyklofosamid i kombination med busulfan eller totalkroppsbestrålning) hos patienter med akut myeloisk leukemi i samband med allogen eller autolog stamcellstransplantation. Här har aktivitetsmängderna från radioimmunterapi till benmärg och mjälte varit minst tre gånger större (4-31 Gy) än till andra organ. Av 25 patienter rapporterades nyligen 22 vara i fortsatt remission, upp till sex år.

Vid Sloan Kettering i New York provas istället en anti-CD33-monoklonal antikropp kopplad till α-strålaren vismut-213 (²¹³Bi) på patienter med akut myeloisk leukemi i relaps. Hittills har majoriteten av patienterna uppvisat en reduktion av andelen blaster i blod och benmärg, men inga kompletta remissioner har ännu noterats.

Utvecklingspotential

Även om utvecklingen kring radioimmunterapi fortfarande befinner sig på ett tidigt stadium väcker behandlingsre-

sultat som de ovan nämnda stora kliniska förhoppningar. Fler och större jämförande studier är nu på väg, inte minst där radioimmunterapi kombineras med cytostatika. Den viktiga immunologiska delen av målsökaren utvecklas i riktning mot framställning av specialdesig-nade antikroppsfragment vilka riktar sig mot alltmer specifika målstrukturer. Bispecifika antikroppar utvecklas vilka förmår binda effektorceller eller immunmodulatorer (exempelvis interferon) för att uppreglera antigenuttryck. Metoder att bättre eliminera obundna radioimmunterapi-komplex (och därmed ospecifik toxicitet) är på väg liksom prövning av fler medicinskt tänkbara nuklider. Ett område som kan kallas »radioligandterapi» (applikation av receptorligander för att föra fram radionuklider) är även på väg att utvecklas [16]. Det verkar som »the magic bullet» äntligen börjar närma sig den kliniska måltavlan!

Under den redaktionella processen kring denna artikel har nya kliniska data redovisats som ytterligare bekräftar den moderna radioimmunterapiens stora kliniska potential. Bland annat har Witzig och medarbetare [35] presenterat interimresultat från en studie där patienter med refraktära eller recidiverande follikulära lymfom eller transformerade CD20-positiva NHL randomiserades mellan en »kall» anti-CD20 Mab och en ⁹⁰Y-kopplad dito. Efter 90 inkluderade patienter beskrevs »overall response» hos 44 procent jämfört med 80 procent hos de isotopbehandlade individerna

($p < 0,001$). Vid samma möte redovisades även interimresultat från 26 patienter, huvudsakligen med follikulära NHL, resistenta mot kall anti-CD20 Mab men med lovande svar på 90Y-kopplad anti-CD20 Mab [36].

En 188Re-konjugerad anti-CD66c Mab har nyligen givits till 37 tyska högrisk leukemipatienter som adjuvant konditionering inför stamcellstransplantation, även här med preliminärt uppmuntrande svar [37]. Det kommande året lär bjuda på ett snabbt växande antal kliniska redovisningar kring RIT.

Referenser

1. Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, White CA, Bodkin D, Schilder RJ, Neidhart JA et al. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 6: 2188-95.
2. Österborg A, Dyer MJ, Bunjes D, Pangalis GA, Bastion Y, Catovsky D et al. Phase II multicenter study of human CD52 antibody in previously treated chronic lymphocytic leukemia. European Study Group of CAM-PATH-1H Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 1997; 4: 1567-74.
3. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998; 8: 2825-33.
5. Essand M, Grönvik C, Hartman T, Carlsson J. Radioimmunotherapy of prostatic carcinoma. Effects of 131-I labeled E4 antibodies on cells at different depths in DU-145 spheroids. *Int J Cancer* 1995; 3: 387-94.
7. Löqvist A, Lundqvist H, Lubberink M, Tolmachev V, Carlsson J, Sundin A. Kinetics of 76-Br-labeled anti-CEA antibodies in pigs; Aspects of dosimetry and PET imaging properties. *J Nuclear Med* 1999; 2: 249-58.
9. Prise KM, Ahnström G, Belli M, Carlsson J, Frankenberg D, Kiefer J et al. A review of dsb induction data for radiations of varying quality. *Int J Radiat Biol* 1998; 2: 173-84.
10. Stigbrand T, Ullen A, Sandstrom P, Mirzaie-Joniani H, Sundstrom B, Nilsson B et al. Twenty years with monoclonal antibodies: State of the art--Where do we go? [Review] [33 refs]. *Acta Oncol* 1996; 3: 259-65.
11. Bruland OS. Cancer therapy with radio-labeled antibodies. An overview. [Review] [115 refs]. *Acta Oncol* 1995; 8: 1085-94.
12. Ragnhammar P, Fagerberg J, Frodin JE, Hjelm AL, Lindemalm C, Magnusson I et al. Effect of monoclonal antibody 17-1A and GM-CSF in patients with advanced colorectal carcinoma--long-lasting, complete remissions can be induced. *Internat J Cancer* 1993; 5: 751-8.
14. Wersäll P, Ohlsson I, Biberfeld P, Collins VP, von Krusenstjerna S, Larsson S et al. Intratumoral infusion of the monoclonal antibody, mAb 425, against the epidermal-growth-factor receptor in patients with advanced malignant glioma. *Cancer Immunol Immunother* 1997; 3: 157-64.
15. Lindén O, Tennvall J, Cavallin-Ståhl E et al. Radioimmunotherapy using 131I-labeled anti-CD22 Mab (LL2) in patients with previously treated B-cell lymphomas. *Clin Cancer Research* 1999; in press.

16. Zhao Q, Blomquist E, Bolander H, Gedda L, Hartvig P, Jansson JC et al. Conjugate chemistry, iodination and cellular binding of mEGF-dextran-tyrosine. Preclinical tests in preparation for clinical trials. *Int J Molecular Med* 1998; 693-702.
17. Press OW, Eary JF, Appelbaum FR, Martin PJ, Nelp WB, Glenn S et al. Phase II trial of 131I-B1 (anti-CD20) antibody therapy with autologous stem cell transplantation for relapsed B cell lymphomas. *Lancet* 1995; 8971: 336-40.
18. Liu SY, Eary JF, Petersdorf SH, Martin PJ, Maloney DG, Appelbaum FR et al. Follow-up of relapsed B-cell lymphoma patients treated with iodine-131-labeled anti-CD20 antibody and autologous stem-cell rescue. *J Clin Oncol* 1998; 10: 3270-8.
19. Kaminski MS, Zasadny KR, Francis IR, Fenner MC, Ross CW, Milik AW et al. Iodine-131-anti-B1 radioimmunotherapy for B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1996; 7: 1974-81.
20. DeNardo GL, DeNardo SJ, Goldstein DS, Kroger LA, Lamborn KR, Levy et al. Maximum-tolerated dose, toxicity, and efficacy of (131)I-Lym-1 antibody for fractionated radioimmunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1998; 10: 3246-56.
21. Witzig T, White CA, Wiseman, G Gordon L, Emmanouilides C, Raubitschek A et al. IDEC-Y2B8 radioimmunotherapy response rates in patients with splenomegaly. *Blood* 1998; 10: Supplement 1, abstract 1722.
25. Matthews DC, Appelbaum FR, Eary JF, Fisher DR, Durack LD, Bush SA et al. Development of a marrow transplant regimen for acute leukemia using targeted hematopoietic irradiation delivered by 131I-labeled anti-CD45 antibody, combined with cyclophosphamide and total body irradiation. *Blood* 1995; 4: 1122-31.
26. Schwartz MA, Lovett DR, Redner A, Finn RD, Graham MC, Divgi CR et al. Dose-escalation trial of M195 labeled with iodine 131 for cytoreduction and marrow ablation in relapsed or refractory myeloid leukemias. *J Clin Oncol* 1993; 2: 294-303.
27. Jurcic JG, McDevitt MR, Sgouros G, Ballangrud A, Finn RD, Geerlings MW et al. Targeted a particle therapy for myeloid leukemia: a phase I trial of bismuth-213-HuM195 (anti-CD33). *Blood* 1997; 2245 (abstract).

En fullständig referenslista kan erhållas från Leif Stenke, Centrum för hematologi, Karolinska sjukhuset, SE-171 76 Stockholm.

Summary

Radioimmunotherapy – rapidly becoming a clinically efficacious therapeutic strategy

Leif Stenke

Läkartidningen 2000; 97: 164-7

The use of monoclonal antibodies (mabs) in cancer therapy has gained renewed interest, due to recent reports of remarkable clinical response, particularly in patients with low-grade non-Hodgkin lymphoma. Better defined and more appropriate target antigens and »humanized» mabs, reducing the risk of inducing neutralising human anti-mouse antibodies, have contributed to the improvement in results. Conjugation of mabs with various radionuclides is now being explored as a means of further enhancing clinical efficacy, the idea being to allow systemic delivery of targeted radiation to areas of disease while sparing normal tissue. Radioimmu-

notherapy may be administered as a single large dose of radiolabelled mabs, usually requiring haematological stem cell support, or as multiple, smaller fractions. The criteria for the selection of mabs and radionuclides are discussed in the article, as are recent clinical data and the problems and prospects of future developments in radioimmunotherapy.

Correspondence: Leif Stenke, Dept of Haematology, Karolinska sjukhuset, SE-171 76 Stockholm, Sweden.

E-mail: leif.stenke@kids.ki.se