

## 방사면역치료(II): 임상적 이용

원자력의학원 핵의학과, 내과<sup>1</sup>  
천기정 · 강혜진<sup>1</sup> · 임상무

### Radioimmunotherapy (II): Clinical Application

Gi Jeong Cheon, M.D., Hye Jin Kang, M.D.<sup>1</sup>, and Sang Moo Lim, M.D.

Departments of Nuclear Medicine and <sup>1</sup>Internal Medicine, Korea Cancer Center Hospital, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences, Seoul, Korea

Molecular targeting may be defined as the specific concentration of a diagnostic or therapeutic tracer by its interaction with a molecular species that is distinctly present or absent in a disease state. Monoclonal antibody (mAb) is one of the successful agents for targeted therapy in cancer. To enhance the therapeutic effect, the concept of targeting radionuclides to tumors using radiolabeled mAbs against tumor-associated antigens, radioimmunotherapy, was proposed. The efficacy of radioimmunotherapy, however, has to be further optimized. Several strategies to improve targeting of tumors with radiolabeled mAbs have been developed, such as the use of mAb fragments, the use of high-affinity mAbs, the use of labeling techniques that are stable in vivo, active removal of the radiolabeled mAb from the circulation, and pretargeting strategies. Until now, however, there are many kinds of obstacles to be solved in the use of mAb for the targeted therapy. Major technical challenges to molecular targeting are related to the rapid and specific delivery of tracers to the target, the elimination of unwanted background activity, and the development of more specific targets to create a cytotoxic effect. Further development of this field will be determined by success in solving these challenges. (Nucl Med Mol Imaging 2006;40(2):74-81)

**Key Words** : radioimmunotherapy, targeted therapy, monoclonal antibody

## 서 론

질병을 선택적으로 치료할 수 있을 것이라는 '마술 탄환 (magic bullet)'의 개념이 Paul Ehrlich에 의해 19세기 초 제안된 이후 항체를 이용하여 종양을 발견하는 것(radioimmunodetection, RID)과 치료하는 것(radioimmunotherapy, RIT)이 임상에 이용되기까지는 100년 가까운 시간이 걸렸다.<sup>1-7)</sup> 21세기 들어서 단일항체(monoclonal antibody, mAb)를 이용한 방사면역치료법(radioimmunotherapy) 중 두 가지 약제(Zevalin<sup>®</sup>, Bexxar<sup>®</sup>)가 미국식품의약국(Food and Drug Administration, FDA) 승인을 받으면서<sup>8-11)</sup> 이 분야의 연구와 임상적용은 매우 빠르게 발전하는 분야가 되었다. 하

지만 현재까지는 초기단계의 연구 성과라 할 수 있다. 새로운 항체들과 더 적합한 방사표지기술(radiolabeling)이 발전하면서 치료에 따르는 골수억제와 같은 독성을 줄이고 종양 치료효과를 극대화하려는 많은 시도들이 있으며,<sup>12,13)</sup> 이러한 기술의 발달로 주로 혈액종양에 이용되는 방사면역치료법이 기존의 치료법에 반응이 없는 특정 고형암으로 확대될 전망이다. 여기에서는 방사면역치료의 개념과 현재까지의 림프종 치료에 대한 결과, 그리고 앞으로의 전망에 대해서 알아보고자 한다.

## 방사면역치료

방사면역치료법(radioimmunotherapy, RIT)은 크게 두 가지 구성 요소로 생각할 수 있다. 즉, 방사면역치료는 종양을 표적하는 항체(antibody)와 치료용 방사성동위원소(radionuclide)에 의해 주된 요소이며 여기에 종양과 개체의 반응에 따라 치료효과에 영향을 받을 수 있다.<sup>1-7)</sup> 종양의 반응은 여러 가지 요인에 의해 영향을 받을 수 있는데 이중에서도 방사표지항체에 의해 전달된 방사능량, 선량률, 종양내 투과율과 종양의 방사능예민도가 주 결정요인이라 할 수 있다.<sup>14-16)</sup>

• Received: 2006. 4. 13. • Accepted: 2006. 4. 19.  
• Address for reprints: Gi Jeong Cheon, M.D., Ph.D., Department of Nuclear Medicine, Korea Cancer Center Hospital, 215-4 Gangleung-Dong, Nowon-Gu, Seoul 139-706, Korea  
Tel: 82-2-970-1341, Fax: 82-2-970-1341  
E-mail: larry@kcch.re.kr  
\*이 연구는 원자력연구개발사업(방사성의약품 이용 치료 및 영상 연구)의 지원을 일부 받았음.

Table 1. Targeting Properties of Different Forms of Antibodies

	IgG	F(ab') <sub>2</sub>	Fab'	Diabody	scFv
Physical					
Molecular wt	150 K	100 K	50 K	40 K	20 K
Biological					
Immune effector function	Yes	No	No	No	No
T <sub>1/2</sub> blood	2-3 d	1-2 d	4 h	<4 h	1h
Target organ	Liver	Liver	Kidney	Kidney	Kidney
Tumor binding					
Uptake					
1=highest, 4=lowest	1	2	3	3	4
Duration					
1=longest, 4=shortest	1	2	3	3	4
Optimal accretion time	Days	Day	Hours	Hours	Hour

adopted by Goldenberg DM (J Nucl Med 2002)

Table 2. Radionuclides of Current Interest in Radioimmunotherapy

Radionuclide	T1/2 (h)	Emmission (for therapy)	Maximum energy (KeV)	Maximum range (mm)
Iodine-131 (I-131)	193	$\beta$	610	2.0
Yttrium-90 (Y-90)	64	$\beta$	2,280	12.0
Lutetium-177 (Lu-77)	161	$\beta$	496	1.5
Copper-67 (Cu-67)	62	$\beta$	577	1.8
Rhenium-186 (Re-186)	91	$\beta$	1,080	5.0
Rhenium-188 (Re-188)	17	$\beta$	2,120	11.0
Bismuth-212 (Bi-212)	1	$\alpha$	8,780	0.09
Bismuth-213 (Bi-213)	0.77	$\alpha$	>6,000	<0.1
Astatine-211 (At-211)	7.2	$\alpha$	7,450	0.08

adopted by Goldenberg DM (J Nucl Med 2002)

일반적으로 방사표지항체의 0.001-0.01 %ID/g가 종양에 침착된다고 하였을 때, 방사면역치료의 결정 장기로 골수의 흡수선량을 150-200 cGy 이하가 되도록 하고자 하면 종양의 선량은 1,500 cGy 이하로 고식적 방사선치료의 5,000 cGy보다 낮은 것으로 알려져 있다. 따라서 선택적으로 종양에 침착하는 항체가 필수적이라고 할 수 있다. 그 외에도 종양의 특성과 방사표지항체의 약리학적 특성이 중요하여, 항체의 종양내 도달에 영향을 미치는 혈관의 투과(penetration) 및 혈관분포, 종양내 압력(intratumoral pressure), 항원의 발현 분포 및 양상 등이 방사면역치료에 영향을 미칠 수 있다.<sup>1-7)</sup>

그러므로 방사면역치료를 향상시기 위해 개선되어야 할 사항을 요약하면, 1) 종양표적 항체의 섭취를 향상시키고, 2) 비표적 항체의 잔류를 감소시켜, 3) 정상 장기의 방사 독성을 방지하고, 4) 항체에 의한 면역반응을 감소시키고, 5) 종양에 대한 선량과 선량율을 개선하여 치료 효과를 극대화하는 것이라 하겠다. 이러한 목적들을 위해 다양한 항체들이 연구되고 있는데 각각의 특성들은 Table 1에 비교 정리하였다.<sup>2)</sup> 방사면역치료에 이용되는 방사성동위원소로는 I-131, Y-90 등의  $\beta$ -선 방출 동위원소가 주로 사용되고 있으며, 최근 들어  $\alpha$ -입자 방출 동위원소를 이용하려는 시도들이 있다.<sup>17,18)</sup> 방사면역치료에 적합한 방사성동위원소의 특성은 종

양의 크기, 위치, 방사선 예민도 등에 따라 달라질 수 있으며, 기본적으로 표적항체의 특성을 변화시키지 않아야 하며, 임상에서 이용이 용이하게 표지 가능하고 쉽게 획득 가능하여야 할 것이다. 최근에 주로 이용되거나 연구되고 있는 방사성동위원소는 Table 2에 정리하였다.<sup>2)</sup> 이 이외에도, 치료 효과를 극대화하고 방사성독성을 최소화하기 위하여 다른 치료법과의 병행치료(combination therapy)<sup>19-22)</sup>나 전표적화(pretargeting)<sup>23-34)</sup> 방법들이 시도되고 있다.

### 혈액종양(hematologic malignancies)

현재까지 미국식품의약국(FDA)의 승인을 얻은 방사면역 치료제로는 Y-90-ibritumomab tiuxetan (Zevalin<sup>®</sup>: IDEA Pharmaceuticals Co.)과 I-131-toxotumomab (Bexxar<sup>®</sup>: Corixa and GlaxoSmithKline Co.)으로 기존 항암치료에 반응이 없는 여포상 B-세포 비호지킨림프종(chemotherapy-refractory follicular NHL)으로 국한되어 있다.<sup>8-11)</sup> 이들 항체들은 B-림프구세포에 발현된 CD20 항원에 결합하는 항체들로 CD20은 B-세포 림프종세포뿐만 아니라 정상 B-세포에도 발현이 증가되어 있다.<sup>35)</sup> 따라서, Zevalin과 Bexxar를 이용한 치료에는 정상 B-세포 섭취에 의한 골수부전이 어느 정도

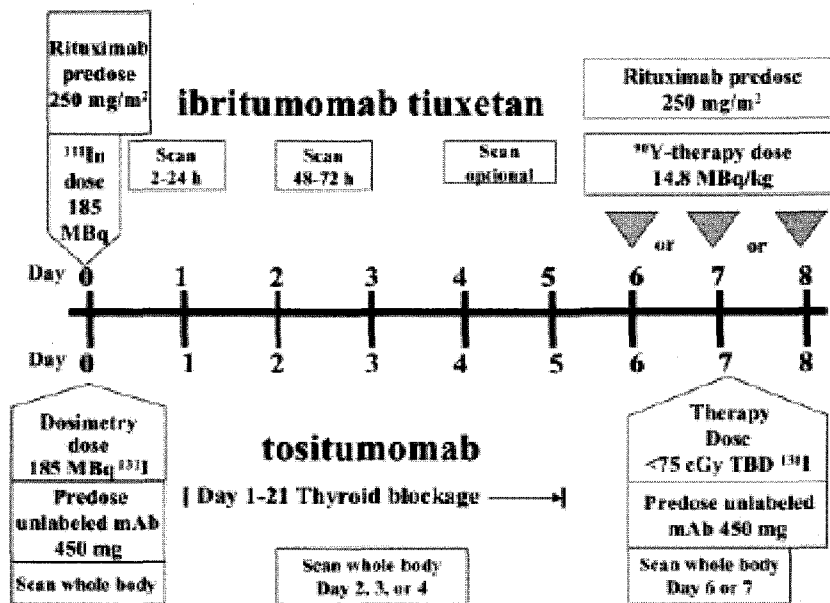
**Table 3.** Comparison of Efficacy of Radioimmunotherapy in Refractory B-cell NHL.

	Rituximab <sup>a</sup>	<sup>90</sup> Y Ibritumomab (Zevalin) <sup>a</sup>	<sup>131</sup> I Tositumomab (Bexxar) <sup>b</sup>	<sup>131</sup> I Rituximab <sup>c</sup>
No. of Patients	70	73	60	45
ORR (%)	56	80	65	71
CR (%)	16	30	20	54
DR (months)	12.1	14.2	6.5	†
TTP (months)	10.1	11.2	8.4*	14

\* Median PFS in 39 responders  
 † 20 months in patients with CR, 8 months in PR  
<sup>a</sup>Witzig, et al J Clin Oncol 2002.  
<sup>b</sup>Kaminski et al. J Clin Oncol 2001.  
<sup>c</sup>Turner et al. Cancer Biother Radiopharm 2003.

등반이 되며 대개는 치료후 회복되는 것으로 알려져 있다.<sup>8-11)</sup> 현재까지 보고된 Rituximab 불응성 비호지킨림프종에 대한 두 약제의 치료반응율은 비슷하게 보고 되고 있어 방사성동위원소에 따른 차이는 거의 없는 것으로 알려져 있다. 국내에서도 Rituximab에 방사성옥소(iodine-131)을 표지하거나 Zevalin을 이용하여 B-세포 비호지킨림프종에 대한 방사면역치료를 시행하고 있으며 CD20을 표적하는 방사면역치료법 간에는 치료 성적에서 큰 차이를 보이고 있지는 않다.<sup>10,36-37)</sup> (Table 3) 방사면역치료를의 효과는 매우 낮은 종양선량(less than 1,000 cGy)에서도 나타나며, 아직까지 용량-반응 관계(dose response relationship)가 규명되지는 않았지만, 종양선량이 높을수록 치료효과도 높을 것으로 예상되고 있다. 두 가지 약제의 치료법은 Fig. 1에 비교하였다.<sup>38)</sup> 항체

자체의 치료효과는 antibody-directed cellular toxicity (ADCC)와 complement-dependent cytotoxicity (CDC)가 주된 기전이며 항체에 의한 세포고사 유도 의 직접적인 효과도 있는 것으로 알려져 있는데, 여기에 방사능이 더해지면, 세포고사의 유도가 증강되므로 방사면역치료가 항체 자체의 치료보다 우수한 성적을 보이게 된다.<sup>39,40)</sup> 여기에 방사성동위원소의 특성상 항체가 접근하지 못한 인접세포에도 방사능이 노출되므로(cross-fire effect, bystander effect) 치료효과가 더 증폭될 수 있게 된다.<sup>1)</sup> (Fig. 2) 하지만 이러한 특성은 치료효과를 증강시키는 원인이기도 하지만(cross-fire effect) 인접장기에 대한 방사선손상(bystander effect)의 원인이 되기도 하여 알파입자 치료처럼 강력한 에너지에 비정 이 짧은 방사성동위원소를 이용하려는 이유이기도 하



**Fig. 1.** Comparison of administration conditions for <sup>131</sup>I-tositumomab and <sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan. (Adopted from Goldenberg, DM. Therapeutic use of radiolabeled antibodies: hematopoietic tumors. In: Eli PJ, Gambhir SS, eds. *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. 3rd ed. London, UK: Churchill Livingstone; 2004:428-434.)

Table 4. Currently Used Monoclonal Antibody for Non-Hodgkins' Lymphoma

monoclonal Antibodies	Antigen	Conjugate
Rituximab (Rituxan, Mabthera)	CD20	None, I-131
Alemtuzumab (Campath-1H, MabCampath)	CD52	None
Epratuzumab	CD22	None, I-131, Y-90
Apolizumab (Hu-1D10)	HLA-DR	None
Galiximab	CD80	None
Bevacizumab	VEGF	None
Toxifumomab (Bexxar)	CD20	I-131
Ibritumomab (Zevalin)	CD20	Y-90
Lym 1	HLA-DR	I-131

다.<sup>1)</sup>(Fig. 3) 방사성독성을 줄이기 위한 다른 노력으로는 전 표적화 후 방사면역치료 방법이며 아직까지는 전이상단계의 성적만이 보고 되고 있다.<sup>1-7)</sup>(Fig. 4) 현재까지 혈액종양에서 이용되거나 연구 중인 치료 항체 또는 방사면역치료 항체는 Table 4에 정리하였다.<sup>19,20,33,34)</sup>

**고형암(solid tumors)**

혈액종양에서와는 달리 고형암에서 항암치료의 치료 성적이 낮은 것과 같이 방사면역치료에서도 비슷한 결과를 보여주고 있다.<sup>41-47)</sup> 비호지킨림프종에서의 방사면역치료와는 달리 고형암에서는 3,000 cGy 이상의 종양 선량이 도달하여도 치료 반응을 기대하기 어려운 경우들이 종종 보고되고 있다. 특히 종양의 크기가 큰 경우 방사면역치료 단독으로 치료효과를 기대하기는 힘들다. 하지만, 잔류 종양이 적은 상태(minimal, occult disease)에서는 방사면역치료의 효과를

기대할 수 있다는 보고들도 있다.<sup>41-47)</sup> 일례로, Liersch<sup>48)</sup> 등은 간질이 있는 대장암 환자 22명을 대상으로 전이암에 대한 간절제 후 I-131 humanized anti-CEA IgG로 방사면역치료를

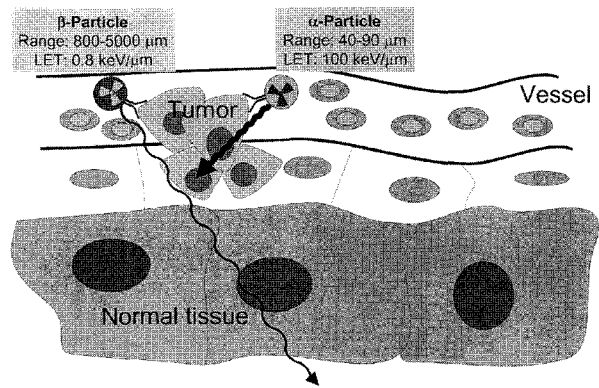


Fig. 3. Characteristics of  $\beta$  - and  $\alpha$  -emitters.  $\beta$  -particles show long-range, low-energy deposition resulting in most of the energy being deposited in normal tissue and not in the target cells.  $\alpha$  -particles show a low range with high LET, resulting in deposition of almost all the energy in the target cells. (Adopted from Bethge WA et al. in Semin Oncol 2004)

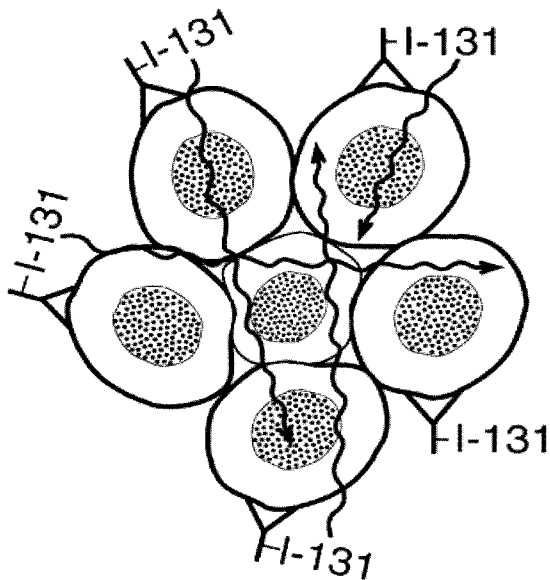


Fig. 2. Cross-fire effect by radionuclides.

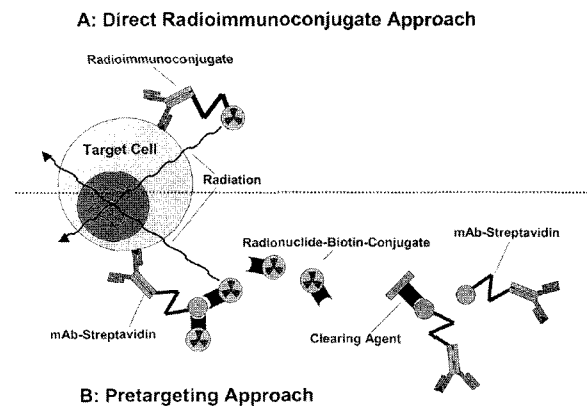
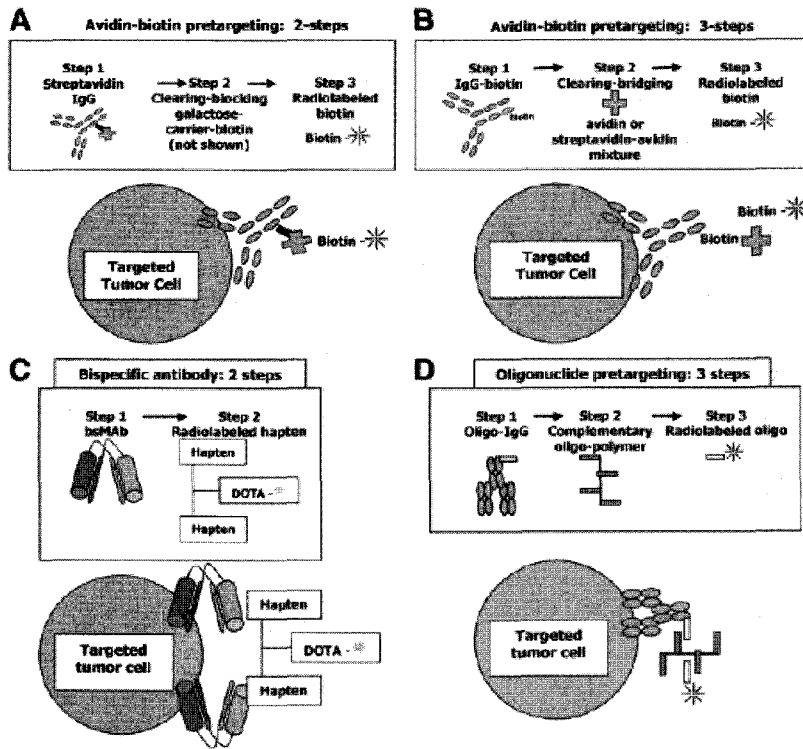


Fig. 4. Different approaches to RIT. (A) RIT involving the injection of a stable radioimmunoconjugate. (B) RIT using pretargeting. A three-step approach involving injection of mAb-streptavidin conjugate (step 1), followed by injection of a clearing agent (step 2) and, finally, radiolabeled biotin (step 3). (Adopted from Bethge WA et al. in Semin Oncol 2004)

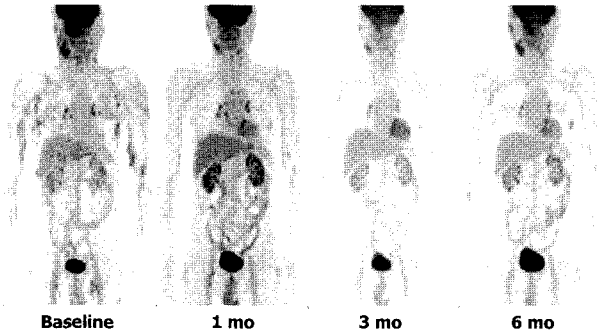


**Fig. 5.** The next generation of radionuclide targeting; examples of pretargeting approaches: (A) Two-step streptavidin IgG/radiolabeled biotin procedure (Kraeibe-Bodere et al). (B) Three-step biotinylated IgG/radiolabeled biotin pretargeting procedure (Hnatowitch et al). (C) Bispecific antibody pretargeting procedure (Goldenberg et al). (D) Oligonucleotide pretargeting procedure (Rossi et al). (Adopted from Sharkey et al, J Nucl Med 2005)

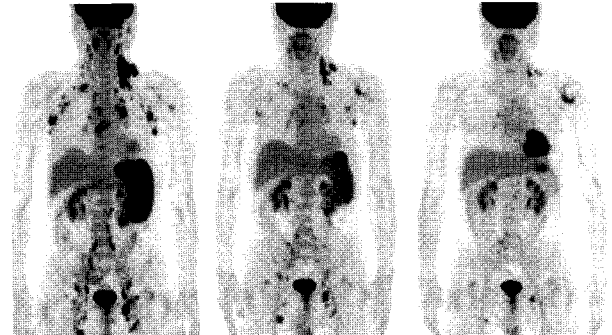
**Table 5.** Recent Clinical Studies of Radioimmunotherapy in Solid Tumors

Tumor type	Target antigen	Antibody	radiolabels
Gliial tumors	Tenascin	BC4	I-131, Y-90
	Tenascin	816C	I-131, Bi-213
	EGFR	425	I-125
Leptomeningeal cancer	ED2	3F8	I-131
Ovarian cancer	MUC1	HMFG1	Y-90
	Glycoprotein	MOv18	I-131
	TAG-72	B72.3, CC49	I-131, Y-90, Lu-177
Colorectal cancer	CEA	MN-14	I-131
	TAG-72	B72.3, CC49	I-131, Y-90
	CEA	hMN-14	I-131, Y-90
	A33	Anti-A33	I-131
Breast cancer	Pancarcinoma	NR-LU-10	Y-90/biotin
	MUC1	HuBrE3	Y-90
	L6	chL6	I-131
	TF-antigen	170H.82	Y-90
	TAG-72	CC49	I-131, Lu-177
Bladder cancer	TAG-72	CC49	I-131
	PSMA	J591	I-131, Bi-213
	MUC1	HMFG1	I-125
Renal cell carcinoma	MUC1	C595	Cu-67
	Glycoprotein	chG250	I-131
Medullary thyroid cancer	CEA	hMN-14	I-131, Y-90
	CEA	F6	I-131/hpaten(AES)
Hepatocellular carcinoma	Ferritin	Rabbit	I-131, Y-90
Small cell lung cancer	CEA	F6	I-131/hapten(AES)

adopted by Goldenberg DM (J Nucl Med 2002)



**Fig. 6.** Radioimmunotherapy in a patient with B-cell NHL using I-131 rituximab. A 69-year-old man with chemotherapy-refractory mantle cell lymphoma underwent the radioimmunotherapy by I-131 rituximab. On FDG PET scans, disseminated hypermetabolic lesions in cervical lymph nodes and subcutaneous nodules at pretreatment decrease sequentially after radioimmunotherapy. However, this patient shows aggravation at 6 months after radioimmunotherapy.



**Fig. 7.** Repeated radioimmunotherapy in a patient with B-cell NHL using I-131 rituximab. A 64-year-old man with chemotherapy-refractory marginal zone B-cell lymphoma underwent the radioimmunotherapy by I-131 rituximab. On FDG PET scans, disseminated hypermetabolic lesions in lymph nodes and spleen at pretreatment decrease markedly after 1st and 2nd radioimmunotherapy.

시행 후, 19명의 환자에서 median survival을 54 개월까지 증가시켜 방사면역치료를 하지 않은 군에서의 24-48 개월보다 증가하였다고 보고하기도 하였다. 최근에는 난소암이나 뇌종양의 잔류종양에 대해 복강내 또는 뇌강내 투여를 통하여 방사면역치료의 효과를 극대화하고 방사성독성을 최소화하려는 시도들이 있으며 다른 치료법과의 병행치료 또는 온열요법 등의 새로운 치료법들이 시도되어 양호한 일차적 성적을 보고하기도 하였다. 현재까지 시도되거나 연구 중인 고형암에 대한 방사면역치료법들은 Table 5에 정리하였다.<sup>1,41-47)</sup>

### 전표적화(pretargetting)

혈액내에 남아있는 비표적화 방사능을 최소화하여 표적 방사표지항체를 종양에 더 많이 보내는 방법으로 전표적화법은 앞으로의 방사면역치료를 획기적으로 개선시킬 수 있는 방법으로 기대되고 있다.<sup>23-34)</sup> 전표적화법은 여러 가지 변형된 방안이 제안되고 있는데 이를 정리하면,<sup>49)</sup> 첫째 bispecific monoclonal antibody (bsmab)를 이용하여 종양표적과 비표적 항체를 분리하는 방법이다.<sup>50,51)</sup> 둘째로는, avidin/biotin을 이용하는 방법으로 streptavidin 집합 항체를 주사 후 제거 약제를 투여하고 난 후 방사표지 biotin을 주사하는 2단계법과<sup>33,41)</sup> biotylated antibody를 주사후, 제거/연결 약제를 주사 후 방사표지 biotin을 주사하는 3단계법이 있다.<sup>2)</sup> 마지막으로, 최근에 제안되는 방법으로는 합성 DNA를 연계고리로 하여 방사표지 oligonucleotide를 이용하는 방법<sup>12,28-29)</sup>으로 이 방법의 경우 면역반응을 최소화할 수 있는 장점이 있다. 상기의 방법들에 대한 모식도는 Fig. 5에 정리하였다.

### 결론

방사면역치료법이 최근에 급속도로 발전하고 있는 분야이기는 하지만, 혈액종양 등의 제한된 질환에서 치료 효과를 보이는 방법으로 아직까지는 초기 단계의 임상연구 성과들이다. 하지만 방사면역치료가 전임상단계에서 시도 중인 여러 가지 치료 방침들이 임상에서 성공적으로 이용되게 될 경우 앞으로의 발전 가능성이 매우 높은 표적화 치료 분야라 할 수 있다. 이를 위해서는 치료항체의 발굴과 적합한 표지 방사성동위원소 및 표지 기술의 개발이 계속적으로 이루어져야 할 것이며, 복합치료, 전표적화 등의 치료 방법이 임상 적용 가능하도록 향상된 기술 개발이 필요하다고 할 수 있다. 현재까지 혈액종양에서 치료가 승인된 방사면역치료는 지속적인 치료기술의 발달로 고형암의 미세잔류 종양에 대한 치료법 등 성공적인 임상치료로 자리 잡을 것을 기대할 수 있다.

### References

- Bethge WA, Sandmaier BM. Targeted Cancer Therapy and Immunosuppression Using Radiolabeled Monoclonal Antibodies. *Semin Oncol* 2004;31:68-82.
- Goldenberg DM. Targeted therapy of cancer with radiolabeled antibodies. *J Nucl Med* 2002;43:693-713
- Gruaz-Guyon A, Janevik-Ivanovska E, Raguin O, De Labriolle-Vaylet C, Barbet J. Radiolabeled bivalent haptens for tumor immunodetection and radioimmunotherapy. *Q J Nucl Med* 2001;45: 201-6.
- Hansen HJ, Ong GL, Diril H, et al. Internalization and catabolism of radiolabelled antibodies to the MHC class-II invariant chain by B-cell lymphomas. *Biochem J* 1996;320:293-300.

5. Le Doussal JM, Martin M, Gautherot E, Delaage M, Barbet J. 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 Nucl Med* 1989;30:1358-66.
6. McDevitt MR, Ma D, Lai LT, et al. Tumor therapy with targeted atomic nanogenerators. *Science* 2001;294:1537-40.
7. Reardan DT, Meares CF, Goodwin DA, et al. Antibodies against metal chelates. *Nature* 1985;316:265-8.
8. Gordon LI, Molina A, Witzig T, et al. Durable responses after ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for CD20B-cell lymphoma: long term follow-up of a phase I/II study. *Blood* 2004;103:4429-31.
9. Hernandez MC, Knox SJ. Radiobiology of radioimmunotherapy with <sup>90</sup>Y ibritumomab tiuxetan (zevalin). *Semin Oncol* 2003; 30(suppl):6-10.
10. Kaminski MS, Estes J, Zasadny KR, et al. Radioimmunotherapy with iodine 131I tositumomab for relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: updated results and long-term follow-up of the University of Michigan experience. *Blood* 2000;96:1259-66.
11. Wiseman GA, White CA, Sparks RB, et al. Biodistribution and dosimetry results from a phase III prospectively randomized controlled trial of Zevalin radioimmunotherapy for low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001;39:181-94.
12. Liu CB, Liu GZ, Liu N, et al. Radiolabeling morpholinos with <sup>90</sup>Y, <sup>111</sup>In, <sup>188</sup>Re and <sup>99m</sup>Tc. *Nucl Med Biol* 2003;30:207-14.
13. McQuarrie SA, Xiao Z, Miller GG, Mercer JR, Suresh MR. Modern trends in radioimmunotherapy of cancer: pretargeting strategies for the treatment of ovarian cancer. *Q J Nucl Med* 2001;45:160-6.
14. Koral KF, Dewaraja Y, Clarke LA, et al. Tumor-absorbed-dose estimates versus response in tositumomab therapy of previously untreated patients with follicular non-Hodgkin's lymphoma: preliminary report. *Cancer Biother Radiopharm* 2000;15:347-55.
15. Koral KF, Kaminski MS, Wahl RL. Correlation of tumor radiation-absorbed dose with response is easier to find in previously untreated patients. *J Nucl Med* 2003;44:1541-3.
16. Meredith R, Shen S, Macey D, et al. Comparison of biodistribution, dosimetry, and outcome from clinical trials of radionuclide-CC49 antibody therapy. *Cancer Biother Radiopharm* 2003;18:393-404.
17. Jurcic JG, Larson SM, Sgouros G, et al. Targeted alpha particle immunotherapy for myeloid leukemia. *Blood* 2002;100:1233-9.
18. Sgouros G, Ballangrud AM, Jurcic JG, et al. Pharmacokinetics and dosimetry of an alpha-particle emitter labeled antibody: 213Bi-HuM195 (anti-CD33) in patients with leukemia. *J Nucl Med* 1999; 40:1935-46.
19. Meredith RF, Khazaeli MB, Macey DJ, et al. Phase II study of interferon-enhanced <sup>131</sup>I-labeled high affinity CC49 monoclonal antibody therapy in patients with metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 1999;5:3254S-8S.
20. Meredith RF, Khazaeli MB, Plott WE, et al. Phase II study of dual <sup>131</sup>I-labeled monoclonal antibody therapy with interferon in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 1996;2:1811-8.
21. Tempero M, Lechner P, Baranowska-Kortylewicz J, et al. High-dose therapy with <sup>90</sup>yttrium-labeled monoclonal antibody CC49: a phase I trial. *Clin Cancer Res* 2000;6:3095-102.
22. Gopal AK, Gooley TA, Maloney DG, et al. High-dose radioimmunotherapy versus conventional high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular non-Hodgkin lymphoma: a multivariable cohort analysis. *Blood* 2003;102:2351-7.
23. Barbet J, Kraeber-Bodere F, Vuillez JP, Gautherot E, Rouvier E, Chatal JF. Pretargeting with the affinity enhancement system for radioimmunotherapy. *Cancer Biother Radiopharm* 1999;14:153-66.
24. Boerman OC, van Schaijk FG, Oyen WJ, Corstens FH. Pretargeted radioimmunotherapy of cancer: progress step by step. *J Nucl Med* 2003;44:400-11.
25. Chang CH, Sharkey RM, Rossi EA, et al. Molecular advances in pretargeting radioimmunotherapy with bispecific antibodies. *Mol Cancer Ther* 2002;1:553-63.
26. Goldenberg DM, Chang CH, Sharkey RM, et al. Radioimmunotherapy: is avidin-biotin pretargeting the preferred choice among pretargeting methods? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30: 777-80.
27. Goodwin DA, Meares CF. Advances in pretargeting biotechnology. *Biotechnol Adv* 2001;19:435-50.
28. Liu G, He J, Dou S, et al. Pretargeting in tumored mice with radiolabeled morpholino oligomer showing low kidney uptake. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:417-24.
29. Liu G, Liu C, Zhang S, et al. Investigations of <sup>99m</sup>Tc morpholino pretargeting in mice. *Nucl Med Commun* 2003;24:697-705.
30. Paganelli G, Chinol M. Radioimmunotherapy: Is avidin-biotin pretargeting the preferred choice among pretargeting methods? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:773-6.
31. Paganelli G, Magnani P, Fazio F. Pretargeting of carcinomas with the avidinbiotin system. *Int J Biol Markers* 1993;8:155-9.
32. Paganelli G, Magnani P, Zito F, et al. Three-step monoclonal antibody tumor targeting in carcinoembryonic antigen-positive patients. *Cancer Res* 1991;51:5960-6.
33. Paganelli G, Pervez S, Siccaldi AG, et al. Intraperitoneal radio-localization of tumors pre-targeted by biotinylated monoclonal antibodies. *Int J Cancer* 1990;45:1184-9.
34. Rossi EA, Sharkey RM, McBride W, et al. Development of new multivalentbispecific agents for pretargeting tumor localization and therapy. *Clin Cancer Res* 2003;9:3886S-96S.
35. Rastetter W, Molina A, White CA. Rituximab: expanding role in therapy for lymphomas and autoimmune diseases. *Annu Rev Med* 2004;55:477-503.
36. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002 15;20:2453-63.
37. Turner JH, Martindale AA, Boucek J, Claringbold PG, Leahy MF. <sup>131</sup>I-Anti CD20 radioimmunotherapy of relapsed or refractory non-Hodgkins lymphoma: a phase II clinical trial of a nonmyeloablative dose regimen of chimeric rituximab radiolabeled in a hospital. *Cancer Biother Radiopharm* 2003;18:513-24.
38. Goldenberg, DM. Therapeutic use of radiolabeled antibodies: hematopoietic tumors. In: Ell PJ, Gambhir SS, eds. *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. 3rd ed. London, UK: Churchill Livingstone; 2004:428-34.
39. Coleman M, Goldenberg DM, Siegel AB, et al. Epratuzumab: targeting B-cell malignancies through CD22. *Clin Cancer Res* 2003;9:3991S-4S.
40. Du Y, Honeychurch J, Cragg MS, et al. Antibody-induced intracellular signaling works in combination with radiation to eradicate lymphoma in radioimmunotherapy. *Blood* 2004;103: 1485-94.
41. Hnatowich DJ, Virzi F, Rusckowski M. Investigations of avidin and biotin for imaging applications. *J Nucl Med* 1987;28:1294-1302.
42. Mulligan T, Carrasquillo JA, Chung Y, et al. Phase I study of

- intravenous Lu-labeled CC49 murine monoclonal antibody in patients with advanced adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 1995;1:1447-54.
43. Ochakovskaya R, Osorio L, Goldenberg DM, Mattes MJ. Therapy of disseminated B-cell lymphoma xenografts in severe combined immunodeficient mice with an anti-CD74 antibody conjugated with 111indium, 67gallium, or 90yttrium. *Clin Cancer Res* 2001;7:1505-10.
  44. Pressman D, Korngold L. The in vivo localization of anti-wagner osteogenicsarcoma antibodies. *Cancer* 1953;6:619-23.
  45. Tempero M, Leichner P, Dalrymple G, et al. High-dose therapy with iodine- 131-labeled monoclonal antibody CC49 in patients with gastrointestinal cancers: a phase I trial. *J Clin Oncol* 1997;15:1518-28.
  46. Wong JY, Shibata S, Williams LE, et al. A phase I trial of 90Y-anti-carcinoembryonic antigen chimeric T84.66 radioimmunotherapy with 5-fluorouracil in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9:5842-52.
  47. Stickney DR, Anderson LD, Slater JB, et al. Bifunctional antibody: a binary radiopharmaceutical delivery system for imaging colorectal carcinoma. *Cancer Res* 1991;51:6650-5.
  48. Liersch T, Meller J, Kulle B, Behr TM, Markus P, Langer C, et al. Phase II trial of carcinoembryonic antigen radioimmunotherapy with 131I-labetuzumab after salvage resection of colorectal metastases in the liver: five-year safety and efficacy results. *J Clin Oncol* 2005;23:6763-70.
  49. Sharkey RM, Goldenberg DM. Perspectives on cancer therapy with radiolabeled monoclonal antibodies. *J Nucl Med* 2005;46(Suppl):115S-27S.
  50. Kraeber-Bodere F, Faivre-Chauvet A, Sai-Maurel C, et al. Toxicity and efficacy of radioimmunotherapy in carcinoembryonic antigen-producing medullary thyroid cancer xenograft: comparison of iodine 131-labeled F(ab')<sub>2</sub> and pretargeted bivalent hapten and evaluation of repeated injections. *Clin Cancer Res*. 1999;5(suppl): 3183S-9S.
  51. Kraeber-Bodere F, Faivre-Chauvet A, Ferrer L, et al. Pharmacokinetics and dosimetry studies for optimization of anti-carcinoembryonic antigen x anti-hapten bispecific antibody-mediated pretargeting of iodine-131-labeled hapten in a phase I radioimmunotherapy trial. *Clin Cancer Res* 2003;9:3973S-81S.