

血液肿瘤 α 粒子核素治疗进展

霍善棋 王瑾 张贝 曹凯 孙少华 陈成 刘春艳 苏是苍

长江大学附属荆州医院核医学科, 荆州 434020

通信作者: 苏是苍, Email: 596494081@qq.com

【摘要】 血液肿瘤的发病率越来越高,除了传统的放化疗外,近年来随着核医学技术和核素的发展,核素治疗在血液肿瘤的治疗中发挥着越来越重要的作用。目前,血液肿瘤的核素治疗研究主要集中在急性髓性白血病(AML),然而在其他血液肿瘤中也取得了不错的进展。 ^{213}Bi 及 ^{225}Ac 标记的单克隆抗体在血液肿瘤中取得了良好效果, ^{225}Ac 克服了 ^{213}Bi 的短半衰期和运输、保存的问题,但是 α 粒子的临床使用仍然有许多问题需要解决。该文对血液系统的 α 粒子核素治疗进展进行综述,以期血液肿瘤治疗提供更广阔的思路。

【关键词】 血液肿瘤;放射疗法; α 粒子;发展趋势

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230721-00008

Progress of nuclide targeted α -particle therapy for blood tumors

Huo Shanqi, Wang Jin, Zhang Bei, Cao Kai, Sun Shaohua, Chen Cheng, Liu Chunyan, Su Shicang

Department of Nuclear Medicine, Jingzhou Central Hospital of Yangtze University, Jingzhou 434020, China

Corresponding author: Su Shicang, Email: 596494081@qq.com

【Abstract】 The incidence of blood tumors is getting higher and higher. In addition to traditional chemoradiotherapy, in recent years, with the development of nuclear medicine technology and nuclide, nuclide therapy is playing an increasingly important role in the treatment of blood tumors. At present, the main research on the treatment of blood tumors focuses on acute myeloid leukemia (AML), but progress has also been made in other blood tumors. ^{213}Bi and ^{225}Ac -labeled monoclonal antibodies have achieved good results in blood tumors. ^{225}Ac has overcome the short half-life of ^{213}Bi and the problems of transportation and preservation. However, there are still many problems to be solved in the clinical use of α particles. This article reviews the progress of α -particle therapy in blood system, in order to provide a broader idea for the treatment of blood tumors.

【Key words】 Hematologic neoplasms; Radiotherapy; Alpha particles; Trends

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230721-00008

由于 α 粒子的短程及高线性能量,其在杀死血液肿瘤细胞的同时,能够尽量保留正常细胞。血液、骨髓、淋巴以及脾脏中的肿瘤细胞对射线有较高的敏感性,放射性核素注入体内后易与血液肿瘤细胞接触,使得血液肿瘤非常适合靶向 α 粒子治疗(targeted α -particle therapy, TAT)^[1]。通常是将 α 核素与特异性的抗体偶联,特异性抗体能够与肿瘤表面表达的抗原靶向结合,使得偶联的核素能够对肿瘤细胞发挥最大的治疗效果。目前大多数对于 TAT 的研究都集中在急性髓性白血病(acute myeloid leukemia, AML),对于非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)及多发骨髓瘤(multiple myeloma, MM)也有一定的疗效。短半衰期的 ^{213}Bi 和长半衰期 ^{225}Ac 已经被应用于临床血液肿瘤的治疗,对于 ^{211}At 的研究已经在逐步展开,且 ^{211}At 显示了很大的治疗潜力。本文对血液系统的 α 粒子核素治疗进展进行综述,以期血液肿瘤治疗提供更广阔的思路。

1. α 粒子的基本概述。 α 粒子的本质是氦核,动能在 4~9 MeV,是传统用于放射治疗 β 粒子的 1 000 倍。与 β 粒子相比较, α 粒子的质量远高于 β 粒子; α 粒子在组织中的射程为 50~80 μm ,远低于 β 粒子的 800~10 000 μm ; α 粒子在

单位路径上沉积的能量是 β 粒子的 500 倍^[2]。 α 射线容积远小于 β 射线,射线容积(指射线范围内的球形立方空间)越小,射线容积内细胞受到的射线杀伤就越高效^[3]。 α 粒子的放射生物学是于 1960 年中一系列的开创性研究中建立的^[4], α 粒子的高线性能量传导(linear energy transfer, LET)导致 DNA 在很大程度上不可修复,而在低 LET 的 β 射线和 γ 光子中,需要数千次的碰撞电离事件来对抗 DNA 的修复机制,而高 LET 的 α 粒子不需要通过多次的碰撞电离事件来诱导细胞死亡。 α 粒子的辐射不受传统的细胞抵抗及修复机制的影响,如细胞微环境、信号通路及细胞周期调节^[5]。

2. α 粒子选择的靶抗原及靶抗体(表 1)。血液肿瘤的特征免疫表型谱系有助于血液恶性肿瘤放射免疫疗法中选择合适的抗原,如 T 淋巴细胞的细胞质 CD3、B 淋巴细胞的细胞质 CD22 和 CD79^[6]。放射免疫疗法治疗 AML 最常见的靶点抗原是 CD33,其是一种相对分子质量为 67×10^3 的跨膜糖蛋白,几乎在所有的髓系、单核细胞白血病、骨髓单核细胞及原始红细胞中表达^[7]。CD45 是一种蛋白酪氨酸磷酸酶,在除成熟红细胞及血小板外的所有造血细胞中表达,其是信号转导的关键调节器,在 AML 和急性淋巴细胞白血病(acute

lymphoblastic leukemia, ALL) 细胞中广泛表达。与 CD33 不同, CD45 不是内化单克隆抗体(简称单抗)后参与的。CD19 和 CD20 都是 NHL 和慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL) 免疫治疗的有效靶点, 其中 CD19 是一种除浆细胞外在所有 B 细胞上表达的跨膜蛋白, 在滤泡树突细胞上也有所表达^[8]; CD20 是相对分子质量为 $(33 \sim 37) \times 10^3$ 非糖基化的磷酸蛋白, 几乎在所有正常的和恶性的 B 细胞表面表达, 从前体 B 细胞到成熟 B 细胞, 浓度逐渐增加^[9]。CD20 在 B 细胞转化为浆细胞的过程中起着重要作用, 同样是美罗华单抗的靶点, 通常用于治疗 NHL、CLL 和其他的 B 细胞恶性肿瘤。CD38 是一种具有外酶功能的糖蛋白, 在浆细胞、其他淋巴细胞及骨髓细胞群中表达, 因为在骨髓细胞上均匀性的高表达, CD38 已经成为 MM 治疗方案中一个有吸引力的靶点^[10]。CD138 是膜整合蛋白聚糖家族的一员, 在细胞与细胞相互作用中发挥作用。CD138 在正常浆细胞和 MM 肿瘤细胞上都有表达, CD138 参与细胞的增殖、血管生成、肿瘤的侵袭和转移, 是一种治疗 MM 有希望的靶点^[11]。

表 1 几种常见的血液疾病抗原及相应抗体

抗原	血液疾病	抗体
CD19	NHL、ALL、CLL	anti-B4
CD20	NHL、CLL、ALL	rituximab, tositumomab ibritumomab, obinutuzumab ofatumumab, ublituximab 1F5
CD25	ATLL	daclizumab, 7G7/B6
CD33	AML、MDS、MM	lintuzumab, M195, p67
CD38	MM	daratumumab, isatuximab
CD45	AML、MDS、ALL	BC8
CD138	MM	B-B4, nBT062, 9E7.4

注: ALL 为急性淋巴细胞白血病, AML 为急性髓性白血病, ATLL 为成人 T 细胞白血病/淋巴瘤, CLL 为慢性淋巴细胞白血病, daclizumab 为达利珠单抗(简称单抗), daratumumab 为达雷妥尤单抗, ibritumomab 为替伊莫单抗, isatuximab 为伊沙妥昔单抗, lintuzumab 为林妥珠单抗, MDS 为骨髓增生异常综合征, MM 为多发骨髓瘤, NHL 为非霍奇金淋巴瘤, obinutuzumab 为奥妥珠单抗, ofatumumab 为奥法妥木单抗, rituximab 为利妥昔单抗, tositumomab 为托西莫单抗, ublituximab 为乌妥昔单抗

3. 用于治疗血液肿瘤的 α 粒子核素(表 2)。²¹³Bi 是一种放射性金属元素, 半衰期为 45.6 min, 能释放 8 MeV 的电子。²¹³Bi 是有效的载体, 可快速到达疾病部位, 其在衰变中会产生 1 个 440 keV 的光子, 可用于体外显像研究其生物和剂量学分布。²¹³Bi 是由分布在阳离子交换树脂上的母体核素²²⁵Ac 分离而来, 临床上广泛使用²¹³Bi 的困难在于其半衰期较短, 要求使用时有²²⁵Ac/²¹³Bi 的发生器。

表 2 用于治疗血液肿瘤的 α 粒子核素的特性

核素	发出的粒子	半衰期	粒子能量 (MeV)
²¹³ Bi	1 α , 2 β , 1 γ	46 min	8.4
²²⁵ Ac	4 α , 2 β , 2 γ	10 d	6.0~8.4
²¹¹ At	1 α , 1 γ	7.2 h	6.8
²²³ Ra	4 α , 2 β , 3 γ	11.4 d	6.0~7.0
²²⁷ Th	5 α , 2 β , 5 γ	18.7 d	5.7~7.4

²²⁵Ac 的半衰期为 10 d, 通过释放 3 个原子衰变, 每个原子也会再释放 1 个粒子。²²⁵Ac 也可通过²³³U 或加速器获得。²²⁵Ac 可通过其大环结构标记多种单抗, 含²²⁵Ac 免疫偶联物的半数致死剂量 (lethal dose of 50%, LD₅₀) 比²¹³Bi 的免疫偶联物少 1 000~10 000 倍。另外, 单剂量²²⁵Ac 标记的肿瘤特异性抗体在 kBq 水平显著提高了携带人类前列腺癌和淋巴瘤移植瘤裸鼠的生存率、治愈率及疾病控制率。虽然²²⁵Ac 的效能远高于²¹³Bi, 但²²⁵Ac 衰变后释放的子体放射性核素, 可能会增加药物的毒性。给予未接种肿瘤的小鼠²²⁵Ac-利妥珠单抗, 随着时间的推移, ²²⁵Ac 衰变的子体核素会导致肾功能受损^[12]。

²¹¹At 通过分支途径衰变, 产生子元素²¹¹Po, 其发射 X 射线, 可用于体外显像获得²¹¹At 的生物分布资料。²¹¹At 的化学性质跟卤族元素碘相似, ²¹¹At 为类金属的性质^[13]。²¹¹At 是通过回旋加速器用粒子轰击天然的 Bi 靶产生, 原子序数为 85, 其半衰期约 7.2 h, 通过钠碘同向转运体分布于胃、肺、甲状腺、唾液腺、睾丸, 并随尿液排出体外。

²²³Ra 半衰期为 11.4 d, 其由母体²²⁷Th 经过 α 衰变, 释放 5.9 MeV 的能量产生。²²³Ra 被推荐用于前列腺癌骨转移的治疗, 但是不能稳定地和单抗相结合, 所以在血液肿瘤的治疗中价值有限。²²³Ra 的母体²²⁷Th 用于放射治疗有很大的潜力, ²²⁷Th 的半衰期为 18.7 d, 由²²⁶Ra 的热中子辐照²²⁷Ac 产生, 能够与多种单抗进行结合^[14]。文献报道²²⁷Th 治疗 AML 和复发性的 NHL 具有较好的效果^[15-16]。

4. α 粒子在 AML 中的治疗进展。林妥珠单抗可消除急性早幼粒细胞的微小残留病灶, 从而使 AML 病情缓解, 目前²²⁵Ac 标记林妥珠单抗在 AML 的研究较多^[17]。林妥珠单抗是通过连接互补性决定区域构建的人源性单抗结构, 将小鼠的 CD33 单抗 M195 转化为人免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) G1 的框架和主干。早期的研究表明, CD33 单抗以 β 射线核素¹³¹I 标记, 可缓解重症白血病患者病情, 但会产生严重的骨髓抑制问题^[18]。Rosenblat 等^[17]对 18 例复发性或难治性 AML 患者(中位年龄 64 岁, 范围 45~80 岁)输注²²⁵Ac 标记的林妥珠单抗 18.5~148.0 kBq/kg (活度为按体质量, 下同), 结果有 10 例(63%)患者外周血母细胞被消除, 但仅发生在注射剂量大于 37 kBq/kg 的患者中; 有 10 例(67%)患者骨髓母细胞减少, 其中骨髓母细胞 $\leq 5\%$ 患者 3 例, 血细胞形态上无白血病状态患者 1 例; 最常见的不良反应是骨髓抑制, 髓外毒性不良反应仅限于短暂的 3 级肝功能异常; 有 1 例患者注射剂量为 148 kBq/kg, 骨髓抑制持续状态大于 35 d; 有 2 例注射剂量分别为 111 kBq/kg 和 148 kBq/kg 的患者死于败血症。Finn 等^[19]对 18 例 AML 患者(中位年龄 77 岁, 范围 68~87 岁)注射 18.5~74.0 kBq/kg 的²²⁵Ac-标记的林妥珠单抗, 大于 37.0 kBq/kg 的患者都有反应, 有 2 例患者完全缓解, 其中 1 例有不完全性的血小板恢复。Atallah 等^[20]对 60 岁及以上的 40 例患者(中位年龄 75 岁)进行了²²⁵Ac 标记的林妥珠单抗的 II 期临床试验, 其中 23 例(58%)患者有既往的血液病史, 13 例患者接受了 2 倍 74 kBq/kg 的²²⁵Ac 标记的林妥珠单抗治疗; 1 周后, 69% 患者有缓解, 46% 的患者发生 4 级血小板减少症, 38% 的患者发生 4 级中性粒细胞减少症; 另外有 27 例患者接受了 2 倍 55.5 kBq/kg 剂量的²²⁵Ac 标

记的林妥珠单抗治疗,只有 30%的患者有持续时间大于 6 周的 4 级血小板减少症,40%的患者有持续时间大于 6 周的 4 级中性粒细胞减少症。Jurcic^[1]认为尽管这些关于²²⁵Ac 标记的林妥珠单抗都显示了明显的抗肿瘤作用,但²²⁵Ac 标记的林妥珠单抗要与其他的治疗方式合理地联合应用时才能发挥最大的功效。低剂量的²²⁵Ac 标记的林妥珠单抗可与常规的细胞毒性化疗药联合治疗 AML。有研究报道了 I/II 期临床试验中≥60 岁的 AML 患者,因无法接受标准的诱导治疗而分次给予²²⁵Ac 标记的人源化 M195 单抗与阿糖胞苷,结果显示能够诱导癌细胞死亡^[21]。Roscher 等^[22]报道²¹³Bi 标记的单抗已经被批准与 B 淋巴瘤(B-cell lymphoma, Bcl)-2 抑制剂联合低甲基药物一起用于治疗 AML。Hagemann 等^[16]报道了使用²²⁷Th 标记 3,2-羟基吡啶酮(3,2-hydroxy-pyridinone, 3,2-HOPO)偶联林妥珠单抗治疗 AML,取得了较好的治疗效果。尽管²²⁵Ac 标记的林妥珠单抗在 AML 的治疗上有较好的效果,但还是要警惕其骨髓抑制的毒性不良反应,有研究显示核素的放射性剂量并不完全与并发症的发生成正比^[20],合理的与其他治疗方式联合应用,才能产生较好的治疗效果,减少不良反应的发生。

5. α 粒子在 NHL 中的治疗进展。TAT 有其独特的放射生物学优势,²¹³Bi 标记的 CD20 抗体能够诱导细胞凋亡,激活半胱天冬酶 2、3、9 和二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP),对于耐药的 NHL 细胞也能起到较好的治疗效果^[19]。Green 等^[23]在弥漫性 B 细胞淋巴瘤异种种植模型中评估了 α 粒子治疗对最小残留病灶(minimal residual disease, MRD)的疗效,1 776 kBq 的剂量的²¹¹At-1F5(抗 CD20 抗体)在这些小鼠中产生了非常好的效果,70%的小鼠 MRD 模型只要 555 kBq 的剂量就能完全根除病灶,表明 α 粒子对 MRD 模型的治疗是非常有效的。Maaland 等^[24]研究²¹²Pb 偶联抗 CD37 的抗体 NNV003 治疗 CLL 的疗效,结果发现²¹²Pb 标记的 NNV003 对 CLL 和 Burkitt 淋巴瘤细胞均有体外抗增殖作用;在体外的分布实验中注射²¹²Pb 标记的 NNV003 (3.7~370 MBq/mg)后 24 h,CLL 和 Burkitt 淋巴瘤的小鼠模型剂量与体质量比值分别为 23%和 16%,在这 2 种小鼠模型中,单次注射²¹²Pb 的小鼠有 90%存活了 28 周,对照组的中位生存期为 5~9 周。在不同活性的²¹²Pb-NNV003 之间的毒性不良反应差异没有统计学意义, Maaland 等^[24]认为²¹²Pb-NNV003 在 CD37 阳性的 CLL 和 NHL 的临床模型中是有效和安全的,值得进一步临床试验。Lindén 等^[15]对 21 例 CD22 阳性的复发 NHL 患者进行 BAY 1862864(一种²²⁷Th 标记的 CD22 靶向抗体)的治疗,根据 LUGANO 2014 标准,客观缓解率(objective remission rate, ORR)为 25%(5/21),包括 1 例完全缓解和 4 例部分缓解。复发的高、低度恶性淋巴瘤患者的 ORR 分别为 1/9 和 3/10。Lindén 等^[15]认为 BAY 1862864 安全有效,对于复发/难治性 NHL 患者是有收益的,高达 6.1 MBq(10 mg)剂量的²²⁷Th 毒性是可接受的,间断性的 BAY 186286 治疗可行,最高的放射性剂量累计可达到 13.8 MBq,常见的不良反应是血细胞减少。但是上述研究的病例数过少,随访时间过短,仍需要大样本量的临床试验来提供更多的支撑。

6. α 粒子在 MM 中的治疗进展。MM 是一种难以治愈的

癌症,其特征是骨髓内有异常丰富的单克隆浆细胞,在全世界范围每年会有 15 万新发病例,MM 占有所有癌症的 1.9%,是第二常见的血液肿瘤^[25]。由于新的治疗方案,基于几种药物的组合(包括蛋白酶体抑制剂和免疫调节药物)以及对符合条件的自体干细胞移植技术带来的益处,MM 的中位生存期在过去的 10 年间增加了 2 年^[26-27]。然而,MM 仍然无法完全治愈,主要是因为耐药性的产生^[28]。为了克服 MM 的耐药性,2015 年针对信号淋巴细胞激活分子成员 7(signaling lymphocytic activation molecule family member 7, SLAMF7)的单抗埃罗妥珠单抗及抗原靶点 CD38 联合达拉单抗的免疫治疗在临床已经获批^[29]。尽管这些疗法主要用于复发或难治性 MM 患者,但还是有一些耐药性的报道^[30]。Gouard 等^[31]研究了²¹¹At 标记的 CD138 单抗,用于杀灭残留的容易复发的 MM 细胞,他们对 MM 模型小鼠设置治疗组和非治疗组,治疗组又分为 4 个亚组,分别注射不同活度的²¹¹At 标记的 CD138 单抗:370 kBq($n=16$),555 kBq($n=10$),740 kBq($n=17$)和 110 kBq($n=6$)。结果显示,未经治疗的小鼠的中位生存期为 45 d,其中 1 100 kBq 活度组毒性最高,而 740 kBq 活度组的疗效最好,治疗组 150 d 的生存率为 65%,没有明显的中毒迹象。Gouard 等^[31]认为²¹¹At 标记的 CD138 单抗对于治疗 MM 的残留病灶有非常好的特异性治疗效果。Awuah 等^[32]在临床前研究中优化并建立了靶向 CD38 抗原[²²⁵Ac-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-tetraacetic acid, DOTA)-达雷妥尤单抗]和靶向 CS-1 抗原的嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T cell immunotherapy, CAR-T)的 MM 模型,他们研究了 CAR-T 后 TAT, CAR-T 细胞单药治疗将未治疗对照组的中位生存期从 49 d 增加到 71 d,14 d 后给予 3.7 kBq 的 TAT 后中位生存期又增加到 89 d。 α 粒子标记的抗体治疗 MM 为临床医师提供了新的思路和途径,但仍然需要较多相关的研究来选择合适的核素、抗体以及剂量。

7. 总结。随着 TAT 的发展,其在各个疾病的治疗上发挥着越来越重要的作用,在血液系统肿瘤的治疗上也扮演着重要的角色。除了在 AML、NHL、MM 上有广阔的治疗前景,在造血细胞移植前的调节方案上也提供了一种新的思路,能够有效杀伤血液肿瘤细胞,而对正常的淋巴组织及血液细胞损伤较小^[33]。但是一些突出的问题仍有待解决,如肿瘤的负荷情况、每个细胞的结合位点数量、抗原抗体特异性结合的亲和力和免疫反应性、抗原抗体内化和核素半衰期的时间长短,都会影响到放射免疫偶联药物的药效和作用时间。同时,放射偶联药物的生物学和剂量学研究对于 TAT 的发展也至关重要,传统的剂量学方法只是估计特定器官体积上的平均吸收剂量,而 α 粒子的放射偶联药物可以向目标细胞提供极高的放射剂量,而邻近细胞只能接受很少的辐射,因此需要一种新的计算 α 粒子的剂量学方法。随着未来 TAT 技术的发展,其在血液肿瘤的治疗上将发挥越来越重要的作用。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 霍善棋:文献收集、论文撰写;王瑾、张贝、曹凯:文献收集;孙少华、陈成、刘春艳、苏是苍:论文修改、经费支持

参 考 文 献

[1] Jurcic JG. Targeted alpha-particle therapy for hematologic malignan-

- cies[J]. *J Med Imaging Radiat Sci*, 2019, 50(4 Suppl 1): S53-S57. DOI:10.1016/j.jmir.2019.05.008.
- [2] Sgouros G, Hobbs R, Josefsson A. Dosimetry and radiobiology of alpha-particle emitting radionuclides[J]. *Curr Radiopharm*, 2018, 11(3): 209-214. DOI:10.2174/1874471011666180426130058.
- [3] 杨卫东,汪静. α 射线肿瘤核素靶向治疗新进展[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(9): 558-561. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200407-00139.
- Yang WD, Wang J. Progress of α ray labeled probes in tumor targeted radionuclide therapy[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 41(9): 558-561. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200407-00139.
- [4] Goodhead DT, Munson RJ, Thacker J, et al. Mutation and inactivation of cultured mammalian cells exposed to beams of accelerated heavy ions. IV. Biophysical interpretation[J]. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med*, 1980, 37(2): 135-167. DOI:10.1080/09553008014550201.
- [5] Ballangrud AM, Yang WH, Palm S, et al. Alpha-particle emitting atomic generator (Actinium-225)-labeled trastuzumab (herceptin) targeting of breast cancer spheroids; efficacy versus HER2/neu expression[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(13): 4489-4497. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-03-0800.
- [6] Satoh T, Kayano H, Takahashi N, et al. Diagnostic utility of the aberrant immunohistochemical expression of CD3 molecules for peripheral T-cell lymphomas [J]. *Ann Diagn Pathol*, 2022, 60: 152013. DOI:10.1016/j.anndiagnpath.2022.152013.
- [7] Fathi E, Farahzadi R, Sheervalilou R, et al. A general view of CD33⁺ leukemic stem cells and CAR-T cells as interesting targets in acute myeloblastic leukemia therapy[J]. *Blood Res*, 2020, 55(1): 10-16. DOI:10.5045/br.2020.55.1.10.
- [8] Chen Z, Liu Y, Chen N, et al. Loop CD20/CD19 CAR-T cells eradicate B-cell malignancies efficiently[J]. *Sci China Life Sci*, 2023, 66(4): 754-770. DOI:10.1007/s11427-022-2173-9.
- [9] Michot JM, Buet-Elfassy A, Annereau M, et al. Clinical significance of the loss of CD20 antigen on tumor cells in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma[J]. *Cancer Drug Resist*, 2021, 4(3): 710-718. DOI:10.20517/cdr.2020.109.
- [10] Peng Z, Wang J, Guo J, et al. All-trans retinoic acid improves NSD2-mediated RAR α phase separation and efficacy of anti-CD38 CAR T-cell therapy in multiple myeloma[J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(3): e006325. DOI:10.1136/jitc-2022-006325.
- [11] Wu D, Zhang P, Li F, et al. CD138- multiple myeloma cells express high level of CHK1 which correlated to overall survival in MM patient[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(22): 23067-23081. DOI:10.18632/aging.104066.
- [12] Banerjee SR, Lisok A, Minn I, et al. Preclinical evaluation of ²¹³Bi and ²²⁵Ac-labeled low-molecular-weight compounds for radiopharmaceutical therapy of prostate cancer[J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(7): 980-988. DOI:10.2967/jnumed.120.256388.
- [13] Guérard F, Gestin JF, Brechbiel MW. Production of [²¹¹At]-astatinated radiopharmaceuticals and applications in targeted α -particle therapy[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2013, 28(1): 1-20. DOI:10.1089/cbr.2012.1292.
- [14] Hagemann UB, Wickstroem K, Hammer S, et al. Advances in precision oncology: targeted thorium-227 conjugates as a new modality in targeted alpha therapy[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2020, 35(7): 497-510. DOI:10.1089/cbr.2020.3568.
- [15] Lindén O, Bates AT, Cunningham D, et al. ²²⁷Th-labeled anti-CD22 antibody (BAY 1862864) in relapsed/refractory CD22-positive non-Hodgkin lymphoma: a first-in-human, phase I study[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2021, 36(8): 672-681. DOI:10.1089/cbr.2020.4653.
- [16] Hagemann UB, Wickstroem K, Wang E, et al. *In vitro* and *in vivo* efficacy of a novel CD33-targeted Thorium-227 conjugate for the treatment of acute myeloid leukemia[J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(10): 2422-2431. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-16-0251.
- [17] Rosenblat TL, McDevitt MR, Carrasquillo JA, et al. Treatment of patients with acute myeloid leukemia with the targeted alpha-particle nanogenerator Actinium-225-lintuzumab [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(10): 2030-2037. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-21-3712.
- [18] Burke JM, Caron PC, Papadopoulos EB, et al. Cytoreduction with iodine-131-anti-CD33 antibodies before bone marrow transplantation for advanced myeloid leukemias [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2003, 32(6): 549-556. DOI:10.1038/sj.bmt.1704201.
- [19] Finn LE, Levy M, Orozco JJ, et al. A phase 2 study of Actinium-225 (²²⁵Ac)-lintuzumab in older patients with previously untreated acute myeloid leukemia (AML) unfit for intensive chemotherapy [J]. *Blood*, 2017, 130(Suppl 1): 2638.
- [20] Atallah E, Berger M, Jurcic J, et al. A phase 2 study of actinium-225 (²²⁵Ac)-lintuzumab in older patients with untreated acute myeloid leukemia (AML) [J]. *J Med Imaging Radiat Sci*, 2019, 50(4 Suppl 1): S109. DOI:10.1016/j.jmir.2019.11.118.
- [21] 马俊,欧蕾,饶梓娟,等. ²²⁵Ac 用于核素靶向治疗的临床应用及研究进展[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2023, 43(1): 52-54. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210721-00243.
- Ma J, Ou L, Rao ZJ, et al. Clinical application and research progress of ²²⁵Ac for tumor targeted therapy[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 43(1): 52-54. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210721-00243.
- [22] Roscher M, Hormann I, Leib O, et al. Targeted alpha-therapy using [Bi-213] anti-CD20 as novel treatment option for radio- and chemoresistant non-Hodgkin lymphoma cells[J]. *Oncotarget*, 2013, 4(2): 218-230. DOI:10.18632/oncotarget.817.
- [23] Green DJ, Shadman M, Jones JC, et al. Astatine-211 conjugated to an anti-CD20 monoclonal antibody eradicates disseminated B-cell lymphoma in a mouse model [J]. *Blood*, 2015, 125(13): 2111-2119. DOI:10.1182/blood-2014-11-612770.
- [24] Maaland AF, Saidi A, Torgue J, et al. Targeted alpha therapy for chronic lymphocytic leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma with the anti-CD37 radioimmunoconjugate ²¹²Pb-NNV003 [J]. *PLoS One*, 2020, 15(3): e0230526. DOI:10.1371/journal.pone.0230526.
- [25] DeSantis CE, Siegel RL, Sauer AG, et al. Cancer statistics for African Americans, 2016: progress and opportunities in reducing racial disparities[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(4): 290-308. DOI:10.3322/caac.21340.
- [26] Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, et al. Multiple myeloma [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17046. DOI:10.1038/nrdp.2017.46.
- [27] Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival; a unique malignancy[J]. *Semin Oncol*, 2016, 43(6): 676-681. DOI:10.1053/j.seminoncol.2016.11.004.
- [28] Wang W, Zhang Y, Chen R, et al. Chromosomal instability and acquired drug resistance in multiple myeloma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(44): 78234-78244. DOI:10.18632/oncotarget.20829.
- [29] Moreau P. How I treat myeloma with new agents[J]. *Blood*, 2017,