

Gli Anticorpi Monoclonali (MoAbs) nella terapia anti-cancro

Giuseppe Nacci, M.D.

(parzialmente tratto da : *La terapia dei tumori con Gadolinio 159 in Risonanza Magnetica Nucleare*, Italo Svevo Editore, maggio 2000

I risultati finora ottenuti utilizzando anticorpi monoclonali (MoAbs) radio-marcati o chemio-marcati non sono stati incoraggianti, poiché diversi problemi non ne hanno permesso la completa applicazione clinica: innanzitutto la permanenza in circolo di una notevole quota di anticorpi che non si legano al tumore, e che tendono ad accumularsi a livello del Sistema Reticolo Endoteliale (S.R.E.), con il risultato di determinare un accumulo aspecifico in sede epatica, splenica e midollare. Incide inoltre la bassa percentuale di accumulo (*uptake*) al tumore degli anticorpi iniettati, pari a circa lo 0,01 % della dose totale iniettata (Epenetos A., *Limitations of Radiolabeled Monoclonal Antibodies for localization of Human Neoplasms*, "Cancer Research", 46, pp. 3183-3191, 1986) e, come riportato più avanti, la bassa diffusibilità dei MoAbs all'interno dei tumori, per ragioni legate alla elevata pressione interstiziale delle neoplasie.

Il sistema vascolare dei tumori inoltre è in molti casi altamente disorganizzato, sia per struttura che per funzionamento. Questa disorganizzazione costituisce una barriera all'azione soprattutto per i MoAbs.

Sebbene inizialmente i tumori ricavano sangue dal sistema vascolare esistente nella regione, alla fine si hanno comunque vaste regioni neoplastiche scarsamente rifornite di sangue o addirittura prive. Le cellule tumorali di queste aree scarsamente irrorate potranno apparire morte ad un esame superficiale, ma frequentemente tenderanno a riprendersi se, successivamente, vi è afflusso di sostanze nutritive. La sinuosità e le ramificazioni anomale dei vasi neoplastici provocano spesso un netto rallentamento del flusso ematico, fenomeno ulteriormente aggravato dalla insolita viscosità del sangue. Tale rallentamento di flusso intralcia l'arrivo delle molecole anti-neoplastiche nelle regioni scarsamente irrorate del tumore (Jain R.K., *Barrier to Drug Delivery in Solid Tumors*, "Scientific American", July, 1994).

Il rifornimento non uniforme di sangue non è l'unico ostacolo alla diffusione di un agente terapeutico in una neoplasia: un secondo inconveniente è che i vasi sono permeabili in maniera diversa da zona a zona (Jain R.K., *Barrier to Drug Delivery in Solid Tumors*, "Scientific American", July, 1994).

Un terzo inconveniente è ancora costituito dal fenomeno della *barriera dei siti di legame*.

Questo terzo ostacolo all'infiltrazione profonda dei MoAbs dipende da diversi fattori, tra cui il più importante è l'affinità di legame molto elevata tra gli anticorpi e i corrispondenti antigeni.

Di qui il loro accumulo preferenziale sui margini peri-vascolari del tumore e la loro scarsa penetrazione all'interno, quest'ultima dovuta anche alla riduzione di molecole anticorpali libere, disponibili per il legame con gli antigeni presenti sulle superfici delle cellule neoplastiche situate in profondità (van Ossdol W., *An Analysis of Monoclonal Antibody Distribution in Microscopic Tumor Nodules. Consequences of a "Binding Site Barrier"*, "Cancer Research", 51, pp. 4776-4784, 1991 ;) Fujimori K., *A Modeling Analysis of Monoclonal Antibody Percolation Through Tumors: A Binding Site Barrier*, "J. Nucl. Med.", 31, pp. 1191-1198, 1990).

Infine, come quarto e più importante ostacolo, vi è la pressione interstiziale della matrice intercellulare, estremamente alta (Jain R.K., *Barrier to Drug Delivery in Solid Tumors*, "Scientific American", July, 1994).

Questa pressione ritarda notevolmente il passaggio delle molecole attraverso la parete vasale, ed è l'ostacolo principale alla perfusione dei tumori con molecole anti-neoplastiche di peso superiore ai 5.000 Dalton (5 kDa) come i MoAbs, questi ultimi di 150 kDa.

Passaggio per diffusione e per convezione

Il passaggio extravascolare avviene attraverso lo stravasamento delle molecole dai capillari mediante due diversi meccanismi: il passaggio per *diffusione* e quello per *convezione*.

- 1). La *diffusione* è il movimento di molecole da un'area a concentrazione elevata verso una a concentrazione più bassa. Non è influenzata da gradienti di pressione. Il tempo richiesto per compiere un certo tratto sarà proporzionale al quadrato della distanza.
- 2). La *convezione* è il trasporto di molecole da parte di un liquido che fluisce. A differenza della diffusione, la convezione dipende da quest'ultimo: un liquido scorre dalle zone con pressione più elevata alle zone con pressione più bassa, trasportando con sé le molecole. Il tempo richiesto per compiere un certo tratto sarà direttamente proporzionale alla distanza.

Da ciò si evince che il moto di flusso per convezione è notevolmente più rapido di quello per diffusione: una molecola che impieghi un minuto per attraversare per convezione un micrometro di tessuto, ne richiederà due (convezione) o quattro (diffusione) per spostarsi di due micrometri; ne richiederà quattro (convezione) o sedici (diffusione) per spostarsi di quattro micrometri (Jain R.K., *Barrier to Drug Delivery in Solid Tumors*, "Scientific American", July, 1994).

Le molecole di piccole dimensioni come l'ossigeno, il glucosio, la biotina e i farmaci per la Chemio-Terapia, aventi un peso molecolare inferiore a 2.000 Dalton (2 kDa), migrano attraverso i tessuti principalmente per diffusione.

Invece, le molecole più grandi di 5.000 Dalton, come i MoAbs o i liposomi, si muovono soprattutto per convezione.

Ma quest'ultimo tipo di moto ha luogo solo se vi è un gradiente pressorio sufficiente tra pressione ematica dei capillari e pressione interstiziale dei tessuti irrorati, quest'ultima mantenuta molto bassa grazie al drenaggio linfatico, sempre presente nei tessuti sani, ma non in quelli neoplastici.

Nei tumori, infatti, dove la pompa di drenaggio linfatico viene a mancare, la pressione interstiziale tende ad aumentare rapidamente, fino a superare la normale pressione dei capillari ematici di 17 mm Hg (Guyton A.C., *Trattato di Fisiologia Medica*, Piccin Editore, pag. 403).

Esiste infatti una precisa relazione tra dimensioni del tumore e incremento della pressione interstiziale.

Ma essa non è l'unico fattore in gioco, poiché la pressione del fluido interstiziale del drenaggio linfatico tende rapidamente ad aumentare, raggiungendo subito un livello pressorio a *plateau*, a causa anche della ridotta capacità drenante in periferia dei vasi linfatici (Baxter L.T., *Transport of Fluid and Macromolecules in Tumors. I. Role of Interstitial Pressure and Convection*, "Microvascular Research", 37, pp. 77-104, 1989 ; Baxter L.T., *Transport of Fluid and Macromolecules in tumors II Role of Heterogeneous Perfusion and Lymphatics*, "Microvascular Research", 40, pp. 246-363, 1990 ; Baxter L.T., *Transport of Fluid and Macromolecules in Tumors III Role of Binding and metabolism*, "Microvascular Research", 41, pp. 5-23, 1990 ; Baxter L.T., *Transport of Fluid and Macromolecules in Tumors. IV. A Microscopic Model of the perivascular distribution*, "Microvascular Research", 41, pp. 252-272, 1991), oltre che dalla grandezza del tumore (20) Jain R.K., *Mechanisms of Heterogeneous Distribution of Monoclonal Antibodies and other Macromolecules in tumors: Significance of Elevated Interstitial Pressure*, "Cancer Research", 48, pp. 7022-7032, 1988).

Tenendo conto soltanto della grandezza del tumore, il tumore dovrebbe raggiungere un diametro di almeno 2 cm per superare la Pressione del Fluido Interstiziale (*Interstitial Fluid Pressure* I.F.P.); (Jain R.K., *Mechanisms of Heterogeneous Distribution of Monoclonal Antibodies and other Macromolecules in tumors: Significance of Elevated Interstitial Pressure*, "Cancer Research", 48, pp. 7022-7032, 1988).

Nella realtà clinica, si può affermare che tutti i tumori solidi di diametro superiore a 0,5 cm possono già presentare una IFP più alta della normale pressione capillare.

Questo è dovuto sostanzialmente alla ridotta capacità drenante già presente (Jain R.K., *Barrier to Drug Delivery in Solid Tumors*, "Scientific American", July, 1994 ; Less J.R., *Interstitial Hypertension in Human Breast and Colorectal Tumors*, "Cancer Research", 52, pp. 6371-1374, 1992 ; Boucher Y., *Interstitial Pressure Gradients in Tissue-isolated and Subcutaneous Tumors: Implications for Therapy*, "Cancer Research", 50, pp. 4478-4484, 1990).

Per quanto riguarda il calcolo delle dimensioni del tumore, può essere applicata la seguente formula (Less J.R., *Interstitial Hypertension in Human Breast and Colorectal Tumors*, "Cancer Research", 52, pp. 6371-1374, 1992):

$$\frac{3,1415 \text{ (altezza x larghezza x lunghezza)}}{6}$$

Per quanto riguarda i rapporti tra dimensioni del tumore e il suo corrispondente peso, i dati sperimentali concordano sul fatto di considerare una massa neoplastica, di forma sferica e dal raggio di 1 centimetro (dal centro alla superficie periferica), come equivalente a circa 4 grammi di peso (Jain R.K., *Mechanisms of Heterogeneous Distribution of Monoclonal Antibodies and other Macromolecules in tumors: Significance of Elevated Interstitial Pressure*, "Cancer Research", 48, pp. 7022-7032, 1988). Quest'ultimo dato consente di quantificare la IFP del tumore in base proprio alla sua massa secondo la formula (: $3,05 \times (\text{massa del tumore espresso in grammi}) + 3,02$ (Gutmann R., *Interstitial Hypertension in Head and Neck Tumors in Patients. Correlation with Tumor Size*, "Cancer Research", 52, pp. 1993-1995, 1992).

Alcuni esempi sono riportati in tabella 1.

Tab.1.: IFP del tumore in base alla sua massa:

Peso del tumore	IFP risultante
tumore di 1 grammo:	6 mm Hg circa
“ 2 grammi:	9 mm Hg circa
“ 3 grammi:	12 mm Hg circa
“ 4 grammi:	15 mm Hg circa
“ 5 grammi:	18 mm Hg circa

Tratto da Gutmann R., *Interstitial Hypertension in Head and Neck Tumors in Patients. Correlation with Tumor Size*, "Cancer Research", 52, pp. 1993-1995, 1992

Da questo e altri lavori (Baxter L.T., *Transport of Fluid and Macromolecules in tumors II Role of Heterogeneous Perfusion and Lymphatics*, "Microvascular Research", 40, pp. 246-363, 1990 ; Baxter L.T., *Transport of Fluid and Macromolecules in Tumors of Binding and metabolism*, "Microvascular Research", 41, pp. 5-23, 1990 ; Baxter L.T., *Transport of Fluid and Macromolecules in Tumors. IV. A Microscopic Model of the perivascular distribution*, "Microvascular Research", 41, pp. 252-272, 1991 ; 20) Jain R.K., *Mechanisms of Heterogeneous Distribution of Monoclonal Antibodies and other Macromolecules in tumors: Significance of Elevated Interstitial Pressure*, "Cancer Research", 48, pp. 7022-7032, 1988 ; Gutmann R., *Interstitial Hypertension in Head and Neck Tumors in Patients. Correlation with Tumor Size*, "Cancer Research", 52, pp. 1993-1995, 1992), risulta che la IFP si eleva uniformemente in tutta la massa tumorale, scendendo poi bruscamente in periferia, a 0,2-1,1 mm dal margine neoplastico, per via del drenaggio linfatico dei tessuti sani peritumorali.

Ma tale fenomeno non blocca del tutto il flusso convettivo delle grandi molecole: ultimamente, si è dimostrato che nella rete microvascolare neoplastica la pressione ematica tende a superare i 17 mm di Hg della normale pressione capillare.

Questo, si ritiene, a causa della compressione diretta e indiretta dei vasi esercitata dalle cellule proliferanti.

Inoltre, l'insolita struttura del sistema vascolare neoplastico, tortuosa e irregolare, e l'elevata viscosità del sangue, tenderebbero a potenziare ulteriormente questo fenomeno.

Sostanzialmente, si può affermare che l'incremento pressorio vascolare, almeno nei vasi ematici di tumori di diametro fino ad 1 cm, tenderebbe a raggiungere valori quasi simili a quelli della pressione interstiziale, valori che possono essere stimati anche di 30-40 mm Hg (Jain R.K., *Barrier to Drug Delivery in Solid Tumors*, "Scientific American", July, 1994).

Si può pertanto delineare, secondo Jain, la seguente meccanica di accrescimento del tumore:

Fase 1: il tumore cresce in mezzo a tessuto normale e sfrutta il sistema vascolare esistente.

A questo stadio la normale pressione vascolare (17 mm Hg) supera ancora quella interstiziale del tumore, che non sale poiché il sistema linfatico esistente è ancora capace di asportare i liquidi in eccesso dalla matrice interstiziale.

Fase 2: la neoplasia cresce, produce nuovi vasi sanguigni, sovente ben permeabili, ma è incapace di formare un proprio sistema linfatico di drenaggio.

Nel contempo, la conformazione anomala dei vasi sanguigni rallenta il flusso ematico.

Il rallentamento, combinato con la compressione esercitata dalle cellule neoplastiche, dalla matrice interstiziale e dalla pressione interstiziale, innalza la pressione dei vasi ematici.

I liquidi fuoriescono copiosamente dai vasi nello spazio interstiziale e, in assenza di una pompa di drenaggio, non vengono rimossi.

Perciò i liquidi si accumulano sempre di più nell'interstizio, la pressione interstiziale cresce, fino a superare la pur elevata pressione ematica, inibendo in tal modo il flusso convettivo.

A questo punto sarà consentito soltanto il moto per diffusione delle molecole, la cui velocità sarà inversamente proporzionale al loro peso molecolare (vedi tabella 2).

Tab.2.: tempi richiesti a una molecola per percorrere una distanza variabile per semplice diffusione in funzione del suo peso molecolare.

Distanza	IgG di coniglio (155 kDa)	Fab (50 kDa)	NaF (0,34 kDa)	Vescicola liposomiale "Stealth" di diametro di 0,08 μm (♣)	Albumina (♦) (♣)
0,1 μm	30 minuti	10 minuti	4 secondi	30 secondi	12 secondi
1 μm	2 giorni	16 ore	7 minuti	5 minuti	2 minuti
1 cm	7 mesi	2 mesi	11 ore	33,8 giorni	14 giorni

(♣) Ning Z.Wu, *Increased Microvascular Permeability Contributes to Preferential Accumulation of Stealth Liposomes in tumor Tissue*, "Cancer Research", 53, pp. 3765-3770, 1993.

(♦) L'avidina e la streptavidina possono essere incluse in questa colonna in via presuntiva, stimando la loro velocità di diffusione come dipendente unicamente dal loro peso molecolare (60-66 kDa), molto vicino a quello dell'albumina (69 kDa).

Tratto da: Clauss M.C., *Interstitial Transport of Rabbit and Sheep Antibodies in Normal and Neoplastic Tissues*, "Cancer Research", 50, pp. 3487-3492, 1990.

In tal caso, soltanto le piccole molecole (inferiori a 2-5 kDa) potranno ancora raggiungere rapidamente le cellule neoplastiche.

Le grandi molecole, invece, impiegheranno tempi di progressione molto lunghi.

Queste, dipendendo soprattutto dal moto di flusso convettivo, non potranno sfruttare tale moto nella compagine dell'interstizio neoplastico, poiché la pressione interstiziale risulta distribuita in maniera uniforme, senza gradiente pressorio, in tutto l'ambito neoplastico tranne che per il margine periferico, caratterizzato dalla brusca caduta pressoria interstiziale dovuta alla già sopracitata pompa di drenaggio linfatico dei tessuti sani peritumorali.

In tal modo si instaura un *moto di flusso per convezione* diretto al di fuori della neoplasia, tale da drenare via tutte le molecole presenti sul margine periferico della neoplasia, piccole o grandi che siano.

Tale velocità di eliminazione dei farmaci, che avviene come *moto di flusso per convezione*, è notevolmente più elevata della velocità di *diffusione* delle diverse molecole presenti all'interno del tumore se la neoplasia è di discrete dimensioni (Jain R.K., *Barrier to Drug Delivery in Solid Tumors*, "Scientific American", July, 1994).

Può essere pertanto utile a questo punto, riassumere il diverso comportamento osservato dagli anticorpi monoclonali in tumori rispettivamente da 0.15 cm e da 1 cm di raggio (tumori in fase 1, e che potremmo anche definire, per semplicità, come tumori in *lower interstitial fluid pressure* [L-IFP]) raffrontati con tumori in fase 2 (tumori in *High Interstitial Fluid Pressure* [H-IFP]).

Cap.2: comportamento di MoAbs interi in tumori di 1 centimetro di raggio, in fase 1 (L-IFP).

Anche questi tumori sono in fase 1, poiché a struttura omogenea, con IFP inferiore a quella capillare, in assenza di aree necrotiche, e quindi con predominanza ancora dei moti di flusso per convezione.

Tab..3.: tempo richiesto per avere una *concentrazione uniforme* dei MoAbs nel tumore (raggio = 1 cm) in 3 diverse condizioni di permeabilità vascolare (P = 0,1%-1% -10%) e in due modi diversi di infusione: in bolo o in infusione continua.

Infusione in bolo			
Permeabilità vascolare:	0,1%	1%	10%
tempo richiesto per le IgG	86 hr	11 hr	0,4 hr

Infusione continua			
Permeabilità vascolare:	0,1%	1%	10%
tempo richiesto per le IgG	125 hr	12 hr	0,3 hr

Jain R.K., "Cancer Research" 48, pp. 7022-7032, 1988

Nota: importante considerare il notevole incremento ottenuto da una buona permeabilità vascolare.

Tab. 4.: tempo richiesto per avere la *massima concentrazione* dei MoAbs al *centro* del tumore (raggio = 1cm) in 3 diverse condizioni di permeabilità vascolare (P = 0,1%-1% -10%) mediante la sola infusione in bolo.

Infusione in bolo			
Permeabilità vascolare:	0,1%	1%	10%
tempo richiesto per IgG:	340 hr (0,037)	154hr (0,23)	46 hr (0,65)

In parentesi sono riportati i valori di *concentrazione massima* dei MoAbs al *centro* del tumore, rispetto alla concentrazione plasmatica (=1) dei MoAbs al tempo zero (= *tempo di iniezione*).

E' importante considerare il notevole incremento ottenuto da una buona permeabilità vascolare.

Cap.4.: comportamento di MoAbs interi in tumori di 1 centimetro di raggio in fase 2 (H-IFP).

Sono tumori a struttura disomogenea, con IFP superiore a quella dei capillari, presenza di aree necrotiche e quindi con assenza dei moti di flusso per convezione, e pertanto caratterizzati dal solo moto per diffusione tranne che in periferia, dove la percentuale di MoAbs, che vengono drenati via rapidamente a causa del moto di flusso per convezione, aumenta significativamente con l'aumentare della massa neoplastica.

Il tumore di raggio superiore a 0,5 cm non è quasi mai omogeneo, ma costituito da noduli multipli, ciascuno dei quali contenuto in sedi diverse dell'ammasso neoplastico (Jain R.K., *Barrier to Drug Delivery in Solid Tumors*, "Scientific American", July, 1994).

Questi noduli saranno spesso necrotici o semi-necrotici.

Inoltre, la stessa pressione vascolare media dei capillari sarà eterogenea, come pure le pressioni colloidale-osmotiche del fluido interstiziale (con IFP tendenzialmente molto elevata).

In altri lavori (Baxter L.T., *Transport of Fluid and Macromolecules in tumors II Role of Heterogeneous Perfusion and Lymphatics*, "Microvascular Research", 40, pp. 246-363, 1990 ; Baxter L.T., *Transport of Fluid and Macromolecules in Tumors I Role of Binding and metabolism*, "Microvascular Research", 41, pp. 5-23, 1990 ; Baxter L.T., *Transport of Fluid and Macromolecules in Tumors. IV. A Microscopic Model of the perivascular distribution*, "Microvascular Research", 41, pp. 252-272, 1991), dove si è affrontato il problema della disomogeneità interna del tumore, dovuta alle zone necrotiche, semi-necrotiche e vitali, si è visto che l'elevata pressione interstiziale, in zone necrotiche, riduce notevolmente la perfusione dei MoAbs in tali aree o volumi.

Sono stati però anche proposti MoAbs diretti proprio verso antigeni intra-cellulari, essendo i tessuti necrotici intra-neoplastici particolarmente ricchi di tali antigeni, e inibita la dismissione in circolo di tali antigeni a causa della elevata IFP, a differenza dei tessuti normali (Chen F.M., *A comparative autoradiographic study demonstrating differential intratumor localization of monoclonal antibodies to cell surface (LYM-1) and intracellular (TNT-1) antigens*, "J.Nucl.Med.", 31, pp. 1059-1066, 1990.; Chen F.M., *Tumor necrosis treatment of ME-180 human cervical carcinoma model with ¹³¹I-labeled TNT-1 monoclonal antibody*, "Cancer Research", 49, pp. 4578-4585, 1989.; Cooper E.H., *The biology of cell death in tumors*, "Cell Tissue Kinet.", 6, pp. 87-95, 1973 ; 13) Epstein A.L., *A novel method for the detection of necrotic lesions in human cancers*, "Cancer Res.", 48, pp. 5842-5848, 1988 ; Miller G.K., *Immunologic and biochemical analysis of TNT-1 and TNT-2 monoclonal antibodies binding to histones*, "Hybridoma", 12, pp. 689-698, 1993).

Inoltre, dalla letteratura medica è spesso riportato che all'interno di queste zone necrotiche è possibile riscontrare in molti casi la presenza di cellule neoplastiche ancora vitali. Tali cellule, essendo poste in ambiente necrotico, e quindi ipossico, risultano essere particolarmente resistenti ai mezzi terapeutici tradizionali (Cittadini G., "Manuale di Radiologia Clinica", ECIG, 1983).

Nel caso di questo lavoro, in cui viene riportata la biodistribuzione di radionuclidi *beta*-emittenti attraverso sistema di *pre-targeting* multi-*step*, quest'ultimo aspetto è particolarmente da indagare, secondo tempi e modalità che saranno definite meglio più avanti poiché, in vista di un approccio terapeutico con MoAbs, bisognerebbe tener conto dei seguenti fattori:

. La dose ottimale di radiazioni da erogare su tessuto neoplastico ipossico dev'essere 2,5-3 volte superiore a quella ritenuta ottimale per tessuto tumorale normo-ossigenato (Cittadini G., "Manuale di Radiologia Clinica", ECIG, 1983).

1) . La quantità di antigeni neoplastici potrebbe essere molto bassa in tali ammassi necrotici.

2) . Al loro interno potrebbero ancora sopravvivere *cluster* di cellule neoplastiche ancora vitali.

3) . Il tempo di accumulo di un anticorpo all'interno di un'area necrotica è molto lungo, a causa dell'elevata pressione interstiziale, che consente soltanto il moto per diffusione:

il coefficiente di diffusione interstiziale per i MoAbs è di **0,017** micrometri / sec. (20) Jain R.K., *Mechanisms of Heterogeneous Distribution of Monoclonal Antibodies and other Macromolecules in tumors: Significance of Elevated Interstitial Pressure*, "Cancer Research", 48, pp. 7022-7032, 1988).

. La percentuale di MoAbs che raggiungerebbero la massa neoplastica necrotica o semi-necrotica, caratterizzata comunque da un'elevata pressione interstiziale, risulterebbe bassa a causa dell'elevata perdita di MoAbs in periferia, per elevato gradiente pressorio interstiziale, e quindi per moto di flusso per convezione in uscita: il coefficiente di convezione in uscita, per tumori da 1 cm di raggio è di **0,1** micrometri /sec. (Edward A., *Diffusion and Convection in normal and neoplastic Tissues*, "Cancer Research", 34, pp. 2814-2822, 1974 ; Gullino P., *Studies on the exchange of fluids between host and tumor; A method for growing "tissue isolated" tumours in laboratory animals*, "I. Natl. Cancer Inst.", 27, pp. 679-693, 1961)

4) . E' possibile aumentare la velocità di diffusione netta (diretta cioè verso l'interno) delle molecole, poiché essa è proporzionale alla permeabilità di membrana e alla differenza di concentrazione tra plasma (C_p) e concentrazione interstiziale (C_i) della molecola di cui si vuol conoscere la velocità di diffusione netta.

Quindi: *diffusione netta* = *permeabilità di membrana* x ($C_p - C_i$) (Jain R.K., *Mechanisms of Heterogeneous Distribution of Monoclonal Antibodies and other Macromolecules in tumors: Significance of Elevated Interstitial Pressure*, "Cancer Research", 48, pp. 7022-7032, 1988).

A tale riguardo, in letteratura, si stanno già valutando da tempo diversi sistemi capaci di aumentare la permeabilità di membrana, come l'impiego di particolari farmaci e di terapie fisiche quali l'Iper-Termia a 43 gradi Celsius per 30 minuti, con risultati apparentemente buoni (Lee I., *Nicotinamide can lower tumor interstitial fluid pressure: mechanistic and therapeutic implications*, "Cancer Research", 52, pp. 3237-3240, 1992 ; Leuning M., *Interstitial Fluid Pressure in Solid Tumors following Hyperthermia: Possible Correlation with Therapeutic Response*, "Cancer Research", 52, pp. 487-490, 1992 ; Wood P.J., *Calcium antagonist as radiation modifiers: site specificity in relation to tumor response*, "Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.", Vol. 16, pp. 1141-1144, 1989).

L'incremento del coefficiente di permeabilità vascolare riduce il tempo richiesto per la concentrazione dei MoAbs, e le condizioni migliori di penetrazione nel tumore si hanno, ovviamente, quando tale coefficiente è il più alto possibile.

Parzialmente tratto dal capitolo 4 del libro "La Terapia dei Tumori con Gadolinio 159 in Risonanza Magnetica Nucleare", dott. Giuseppe Nacci, Italo Svevo Editore

Monoclonal Antibodies, Antigens (internalized or not internalized) and Corporations

Monoclonal Antibody	Neoplastic antigen, (internalized or <i>not</i> internalized)	Corporation
BR-96 (IgG1) (Cancer Res., 50, 2183-2190, 1990)	surface antigen, tumor-associated (Lewis-type), colon-carcinoma, lung, gastro-intestinal, breast, ovary. Internalized	<i>Bristol Myers Squibb</i> , Seattle, WA, USA
NP-4 (IgG1) (or IMMU-4)	anti-CEA colon-carcinoma, lung, pancreas, gastro-intestinal, breast, medullary thyroid (see also MN-14)	<i>Immunomedics Inc.</i> , Morris Plains, NJ, USA
35 (IgG1) Int. J. Cancer 41, 127-134, 1988 J. Nucl.Med., 30, 1646-1656, 1989	anti-CEA colon-carcinoma, lung, pancreas, gastro-intestinal, breast, medullary thyroid	
Lym 1 (IgG2a) (Cancer Res. 47, 830-840, 1987) Cancer Immunol. Immunother. 43, 26-30, 1996	Lymphoma non Hodgkin human leukocyte antigen (HLA-DR10 on surface membrane of B- lymphocytes); 40% of B-cell linfatic cronic leukaemia	<i>Damon Biotech, Inc.</i> , Needham Heights, MA, USA <i>Techniclone, International.</i> , (Santa Ana, CA, or Tustin CA, USA
Lym 2 (IgG) (anti-B1) (IgG2a) anti-CD20 Blood, 63, 1424-1431, 1984 J.Clin. Invest. 67, 1981	80% B-cell linfatic cronic leukaemia Lymphoma B non Hodgkin CD20 (B1) is surface antigen 90% of B-lymphomas, Not internalized (J. Immunol. 1980, 125, 1678-1685)	 <i>Coulter Pharmaceuticals Inc.</i> , Palo Alto, CA, USA <i>Genentech Inc.</i> , San Fancisco, CA) <i>IDEC Pharmaceuticals</i> , SanDiego, CA, USA
B43 (IgG)	anti-CD 19	
B-4 (IgG)	anti-CD 19	
B43.13 (IgG) Hybridoma, 12, 583-589, 1993 Hybridoma, 14, 199-203, 1995	CA 125 (ovarian)	<i>AltaRex Corp.</i> Edmonton, Canada <i>Biomira Inc.</i> , Edmonton, Canada
CE7 (IgG) Int. J. Cancer, 53, 137-152, 1993	190 kDa glycoprotein of surface, Neuroblastoma	<i>Paul Scherrer Institute</i> , Switzerland
CC49 CC11 CC30 CC46 CC83 CC92 (cc: colon cancer). (All are IgG) Cancer, 73, 1057-1066, 1994 J. Nucl. Med., 36, 586-592, 1995	TAG-72 (80% lesions of cancer colon) Affinity: all superior to the B-72.3 (CC49: affinity: $1,6 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$) TAG-72 enhanced from Interferon alpha (increase 45%: 3 million units daily for 14 days) TAG-72 another in breast cancer	<i>Neoprobe Corporation</i> , Dublin, OH, USA
B72.3 (IgG1k) Cancer Res., 46, 3118-3124, 1986	TAG-72; 80% primary and metastatic breast cancer tissue 90 % on colon cancer 85% on breast cancer 80% on lung cancer ? % on ovarian cancer (sierous and mucinous	<i>OncoScint Inc.</i> <i>Cytogen, Inc.</i> , Priceton, NJ, USA
F6 (IgG) Le Doussal, <i>J. Nucl. Med.</i> , 34, 1662-1671, 1993	antiCEA	<i>Immunotech SA</i> , 130 Avenue De Lattre de Tassigny BP 177 13276 Marseille Cedex 9, France
G7A5 (IgG1)	Anti-melanoma	<i>Immunotech SA</i> , 130 Avenue De Lattre de Tassigny BP 177 13276 Marseille Cedex 9, France
T84.66 (IgG1) (Cancer Res., 55 suppl., 23, 5929S-34S, 1995). (J.Nucl. Med., 38, 1951-1959, 1997)	anti-CEA (affinity = $1,16 \times 10^{11} \text{ M}^{-1}$) Recognizes the A3B3 domain of CEA and has little cross reactivity with normal tissue	MoAb developed in City of Cape, Duarte, CA, 91010, USA

B3 (IgG1) Cancer Research, 51,3781-3787, 1991	Glycoprotein (Cancer Research, 51, 3781-3787,1991)	
170H.82 (IgG) Nucl.Med. Commun. 13,11-19, 1992.	Cell surface antigen in human lung, breast, ovarian, colon carcinoma. Breast : 90%	<i>Biomira</i> , Edmond, Alberta, Canada
L6 (IgG1) Proc. Natl. Acad Sci USA, 84, 3439-3443, 1987	Affinity : $4 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$ cell surface antigen in human lung, breast, ovarian, colon carcinoma. Breast : 90% Not internalized	<i>Bristol Meyers Squibb</i> , Seattle, WA <i>Oncogene</i> , Seattle, Wa, USA
MN-14 (or IMMU-14) (IgG) Cancer 71, 3478-3485, 1993	Anti-CEA (ovarian epithelial) Note: in blood = $1 \times 10^9 \text{ M}^{-1}$ Better of NP-4 Lack binding to crossreactive antigens such as Non specific-Crossreacting Antigen (NCA), or to normal tissues, partikulary lack of binding to the red marrow (Cancer Res., 50, 2823-2831, 1990; Cancer, 71, 3478-3485, 1993, and Cancer, 71, 2081-2096, 1993)	<i>Immunomedics, Inc.</i> , Morris Plains, NJ., USA
ZCE025 (anti-CD48)	Anti-CEA	<i>Hybritech Inc.</i> San Diego, CA, USA
FO23C5 (IgG1)	anti-CEA	<i>Sorin Biomedica Saluggia</i> , Italy
WM-63 (IgM)	(anti-CD48)	
ANTI-CD-43 (IgG)		
81C6 (IgG2b) Cancer Res., 43, 2796-2805, 1983	anti-tenascina (J. Cell. Biol. 108, 1149-11551989)	Cancer Research Center, La Jolla, California 92037, USA
MRK-16 (IgG) J. Biol. Chem., 268, 1792, 1993	Anti-MDR (Multi Drug Resistance) 170 kDa, glycoprotein (or called : anti-P-glycoprotein)	
FMC63 (IgG2)	anti-CD 19	
Leu-3PE (CD-4) Leu-2PE (CD8) Leu-M3PE (CD14) Leu-15PE (CD11b) Leu-17PE (CD38)		<i>Becton Dickinson</i> Ontario, Canada
BW 431/26 (IgG)	anti-CEA	<i>Behringwerke</i> , Marburg, Germany <i>Hoechst/Behringwerke</i> , Switzerland
CYT-356 (IgG) Anticancer Research, 7, 927-935, 1987 Sem. Urol. 10, 45-54, 1992	Prostatic carcinoma, in hormono-therapy <i>refractory</i> (100 kDa) glycoprotein (in normal and malignant prostate cells)	<i>Cytogen Corporation</i> Princeton, NJ
E-48 (IgG) Am. J. Pathol. 136, 191-197, 1990	human head and neck Squamous Cell carcinoma	<i>Centocor Europe Inc.</i> , Leiden, The Netherlands
U-36 (IgG)	human head and neck Squamous Cell carcinoma	<i>Centocor Europe Inc.</i> , Leiden, The Netherlands
AMA-2 (IgA-2b) APU-6 (IgG-1) Cancer, 72, 3571-3578, 1993	Oesophageal cancer 1 metil-adenosina ; pseudo-uridina	
SEN7 (IgG)	Small Cell Lung Cancer (not on lymphocytes) an epitope on NCAM (180.000 kDa)	<i>ImmunoGen, Inc</i> , Cambridge, Massachusetts, USA
NE 150 (IgG) Lung Cancer, 4, 96-98, 1988 J. Nucl. Med., 35, 296-300, 1994	Neural cell adhesion molecule (NCAM) by Human small-cell lung cancer cells. affinity: $1,2 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$	
Po66 (IgG1)	human lung squamous cell carcinoma 47 kDa; (Cancer Immunol. Immunother., 24, 263, 1987)	<i>J.C. Saccavini ORIS Industrie</i> , Gif Yvette, France
L3, L7, L20, L22 (IgG)	carcinomas	<i>Oncogen</i> , Seattle, WA, 98121, USA
BrE-3 (IgG) Hybridoma, 12, 15-23, 1993	breast epithelian mucin (400.000 Mr) it recognizes metastases in 86%	<i>Clonotech</i> , Palo Alto, CA, USA
Mc3 , Mc 1, BrE1, BrE-2, BrE-3	breast epithelian BA46 (46.000 Mr)	<i>Clonotech</i> , Palo Alto, CA, USA

(IgG)		Coulter Immunology, Hialeah, Florida USA
ICR12 (IgG)	c-erbB2 p 185	Institute of Cancer Research, Surrey, United Kingdom, UK
OC125 (IgG)	anti-CA125	CIS (Dreieich, Germany)
Ea6 (IgG)	pancreatic cancer mucin new population of mucine that is distinct from Span-1 mucins (MUC1)	
MLS102 (IgG)	on pancreatic cancer antigen, this MoAbs is better of B72.3	
DF3 (IgG) Hybridoma, 3, 223-232, 1984 Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 85, 2320-2323, 1988	MUC-1 (core protein), hepatic carcinoma (colangio-carcinoma, epato-carcinoma), adenocarcinoma colon DF3 is not detectable in normal colonic tissues. Focally in the apical membrane of crypt cells, in some inflammatory lesions. Note (of Dr. Giuseppe Nacci): in pre-targeting system of cancer therapy, this fact i'd not important, because the physiological <i>turn-over</i> of the apical membrane of crypt cells	
Mc 5 (IgG)	it recognizes epitope of mucin breast epithelial MUC-1	
12H12 (IgG)	TAG-12 (Breast) ($K_a = 8.7 \times 10^9 \text{ M}^{-1}$)	
B 17 (IgG) Int. Clin. Invest. 83, 1449-1456, 1989	anti-CEA	
B 93 (IgG) Int. Clin. Invest. 83, 1449-1456, 1989	anti-CEA	
BM-2 (IgG) (formerly called : 2E11)	TAG-12 (Breast) ($K_a = 6.6 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$)	
1116 NS 19-9 (IgG) <i>Somatic Cell Genet</i> , 5, 957-972, 1979 (murine hybridoma of Dr. Z. Stepkowski (Wistar Institute, Philadelphia, PA 19104)	Ca 19.9 (adenocarcinomas, pancreatic adenocarcinoma	<i>Centocor</i> 244 Great Valley Parkway, Malvern, PA 19355, USA
A7 (IgG)	cell surface; 73% human pancreatic carcinoma auch positive incidence in: CA19.9 (100%), POA (64%), FERRITIN (64%), CEA (55%), DU-PAN-2 (55%), SLX (36%) Note: POA: pancreatic oncofetal antigen; SLX : sialyl Le ^x antigen	
PAM4 (IgG) Int. J. Cancer, 57, 204-210, 1994	reactive with 85% of pancreatic cancer; <i>non</i> reactive with cronic pancreatic anti Mucin-Like Antigen (CAR-3); non crossing with CEA. Corelated with LEWIS a,b antigen; corelated CA19.9, CA 125, BW494; better of AR-3	
PC47H (IgG)	Cell surface antifucosil-ceramide (adeno-carcinoma of pancreas, colon, lung, stomach). Not with another tumours (leukaemia, breast, lymphoma, neuroblastoma, small cell lung); Not with healthy tissues	
BEC 2 (IgG)	anti-idiotypic. Targeted tumours when used with BCG (Bacillus Calmette Guerin)	<i>ImClone Systems Inc.</i>
IMC-C225 (IgG)	Epidermal Growth Factor receptor (EGFr)	<i>ImClone Systems Inc.</i>
17-1A (IgG2)	38.00 kDa cell surface adeno-carcinoma of pancreas, stomach, but also healthy tissues note: internalized	<i>Centocor Inc</i> , Leiden, Netherland, or <i>Centocor Inc</i> Malvern, PA, USA

88BV59H21-2 (IgG3k) Cancer Res. 45, 3951-56, 1985 Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. Annu Meet. 9, 410, 1990	88% colon-rectal cancer 80% ovarian cancer 100 % breast cancer Proc.Am.Ass.Cancer Res.,32,2011991	
MA103 (IgG) Cancer Res., 49, 4264-4273, 1989	cell surface Cancer Res., 49, 4264-4273, 1989 Cancer Res., 55, 3132-3139, 1995	
MJ37 (IgG) Intern. Journ. Cancer, 8, suppl., 60-63, 1994	glycoprotein epithelial	
MH99 (IgG) Intern. Journ. Cancer, 55, 988-995, 1993	glycoprotein epithelial	
Ma552 (igG1) C50 (IgM)	(H-CanAg) MUC1	
G250 (IgG1) Int. J. Cancer, 38, 489-494, 1986 Produced by DNA recombinant technology (Cancer Res., 54, 1753-1760, 1994). The gene encoding the G-250 antigen has been cloned (Urol. Res., 23, 253,1995) and is identical to the gene encoding the MN antigen (Oncogene, 9, 2877-2888, 1994).	G-250: antigen expressed in all clear cell RCCs (Renal Cancer Cells) in 75% and the majority of non-clear cell RCCs. Expression in normal organs is restricted to the gastric mucosal cells and the larger bile ducts. (Int. J.Cancer. 38, 489-494, 1986) (Urol. Res., 23, 253, 1995)	
MC-1C11 (IgG)	Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)	<i>ImClone Systems Inc.</i>
RC 38 (IgG1)	Renal cell antigen carcinoma (95%) (60% if metastases). But also healthy tissues. Am. J. Pathol.,123,301-9,1986	
19A211 (IgG)	Superficial Bladder Tumor Associated Glycoform of carcino-embryonic antigen (CEA)	
alphaPro 13 (IgG) (Cancer Immun. Immunother, 17, 7-17, 1984)	Cell membrane antigen (prostate)	
D83-21 (IgG) Prostate, 6, 205-215, 1985	Cell membrane antigen (prostate and bladder)	
PR92 (IgG) (better of PRO13 e D83-21)	prostate (glycoprotein of 470kDa)	
F77-129 (IgG) Cancer Res.46, 367-374, 1986	prostate and breast Internalized	
PAY-276 (IgG1)	prostate PAP (affinity: $2,3 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$)	
436 (IgG1)	affinity (Ka): $4 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$ (125 kDa) melanoma cell surface glycoprotein	
763.74 (IgG)	melanoma high molecular weight glycoprotein- proteoglycan complex	
2.1 (IgG1)	(125 kDa) melanoma cell surface glycoprotein	
IND1 (IgG2a)	affinity (Ka): $3.3 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$ (melanoma high molecular weight glycoprotein- proteoglycan complex) HMW-MAA)	
225.28S (IgG2a) MoAb anti-endoglin	melanoma high molecular weight glycoprotein- proteoglycan complex Endoglin (CD 105) is component of the TGF-beta receptor of proliferating human breast cancer cell. (Int.J. Cancer, 82, (5), 737-742, 1999)	
763.24T (IgG1) Int. J. Cancer, 28, 293, 1981	melanoma high molecular weight glycoprotein- proteoglycan complex (HMW-MAA)	
UJ13A (IgG1) Int. J. Cancer, 31, 591-598, 1983	neuroblastoma	
C219 (IgG)	Anti-MDR (Multi Drug Resistance) 170 kDa, glycoprotein (or called : anti-P-glycoprotein). <i>Not</i> antigen's over-expression after X-Ray irradiation	<i>Centocor, Malvern, USA</i>
T101 (IgG2a)	antiCD-5	<i>Hybritech, Inc., LaJolla, CA, USA</i>

(Blood, 54, Suppl.1, 106A. 197S)	malignant lymphocytes T	
LL2 (or called: EPB-2), IgG2a Cancer Immunol. Immunother., 37, 293-298, 1993	B-cell Non Hodgkin	<i>Immunomedics Inc, USA</i>
MB-1 (IgG1) Nucl.Med.Biol., 24(7),657-663, 1997	anti-CD-37 (40 kDa) (Non Hodgkin Lymphoma, B-cell)	<i>IDEC Inc., Mountain View, CA, USA</i>
M195 (IgG2a) (or HuM195)	anti-CD-33 mieloide leukaemia note: internalized (50% after 4 hr)	<i>Protein Design Labs, Inc, Mountain View, CA, USA</i> <i>Pharmactinium, Inc, Wilmington, Delaware, USA</i>
C2B8 (IgG) (Blood, 83, 435-45, 1994)	anti-CD20 (Lymphoma, B-cell)	
1F5 (IgG) (Blood, 69, 584-591, 1987)	anti-CD20 (Lymphoma, B-cell)	
NR-LU-10 (IgG2b)	carcinoma (gastrointestinal, breast, ovary, pancreas, kidney, cervix, prostate, bladder, lung). Uptake dangerous (in vitro) with: thyroid, salivary, anterior pituitary, renal ducts, testicules, biliar ducts, pancreas, intestinal mucousas	<i>Neo-Rx Corporation , Seattle, WA, USA</i>
anti- HER-2/neu (185 kDa) all internalized (Nuclear Medicine and Biology, vol. 24, pp. 451-459, 1997) ; better is the 520C9 (but internalized) TA1 (IgG1) BD5 (IgG1) ID5 (IgG1) NB3 (IgG1) PB3 (IgG2a) 741F8 (IgG1) 520C9 (IgG1) 4D5 (IgG) 7C2 (IgG)	HER-2/neu (185 kDa) (fosfoglycoprotein of breast cancer, ovarian cancer and another, Cancer Res., 52, 1916-1923, 1992, affinity: $2,3 \times 10^9$ M-1 affinity: 1×10^9 M-1 affinity: 2×10^9 M-1 affinity: 8×10^9 M-1 affinity: 1×10^9 M-1 affinity: 2×10^9 M-1 affinity: $2,5 \times 10^9$ M-1 affinity: ? affinity: ?	<i>ABT-Oncogene Science, Cambridge, MA, USA;</i> <i>Chiron, Emeryville, CA, USA.</i>
323/A3 (IgG1) Cancer Res., 46, 1306-1317, 1986	Ovarian cancer and another (Int. J. Cancer, Suppl. 8, 60-63, 1994); (EGP 40) membrane associated antigen (recognized also by 17-1A)	<i>Centocor , Leiden, The Netherlands</i>
M340 (IgG)	Neuroectodermal (Hybridoma, 8, 415-426, 1989)	
UJ181.4 (IgG)	Neuroectodermal (Hybridoma, 8, 415-426, 1989)	
ERIC-1 (IgG1)	Glioma	
CAMPATH-1H (IgG)	ANTI CD-52 (B-cell T-cell Lymphoma Non Hodgkin	<i>Wellcome Research laboratories (Beckenham, UK)</i>
14G2a (IgG2a)	Anti-GD2: (di-sialo-ganglioside of S.N.C.) neuroblastoma, melanoma, small cell lung carcinoma.	<i>Brunswick Bio Technetics</i>
9.2.27 (IgG2a)	against a chondroitin sulfate proteoglycan preferentially expressed on human melanoma cells. Affinity (Ka): 500×10^8 M ⁻¹ (melanoma high molecular weight glycoprotein- proteoglycan complex) (HMW-MAA)	
TN3	Many solid tumours (J.Nucl.Med., 41(2), 355-362, 2000)	
DU-145	Prostate cancer (Acta Oncol., 38(8), 1075-9, 1999)	
BW 595/9	Neuroblastoma	
RCC-1	Breast	
3G6F9	Breast	
E4 (IgG2a)	prostate (better of TS1)	
3E1.2	Breast	
TS1 (IgG1) Cancer Res, Suppl., 55, 5868S-5873S, 1995	citokeratines (CKs), (necrotic intra-tumoral ; target is one epitope : the CK8 (another 30 types of citokera-tins' epitopes)	<i>InRo Biomedtek (Umea, Sweden)</i>
RS11 (IgG) (or called RS11-51) Cancer Res. 50, 1330-1336, 1990	integral cell surface glycoprotein EGP-2 (Int.J.Cancer, 8(S) 60-63, 1994;Cancer Res.,55, 3132-3139, 1995	

TA99 (IgG)	Cancer Res. 1989,49, 4264-4273; Cancer Res.,55, 3132-3139, 1995	
RS7 (IgG) (or called RS7-3G11) Cancer Res. 50, 1330-1336, 1990	Epithelial glycoprotein-1 (EGP-1) lung, stomach, bladder, breast, ovary, uterus, prostate. Internalized	
C595 (IgG) (or called NCRC48)	anti-MUC1 (bladders tumor) (epitope : Arg-Pro-Ala-Pro) in proteic core of the mucin MUC1 (Mol. Immunol., 62, 795-803, 1990)	<i>Paul Scherrer Institut, Villigen, Switzerland</i>
2G3 (IgG)	breast cancer antigen (Gynecol. Oncol. 47, 102-109, 1992)	
HMN-14 (IgG) Cancer Res. 55, 5968s-5972s, 1995	anti-CEA	
MOv-18; c-MOv-18 (IgG)	Ovarian cancer	<i>Centocor, Leiden, The Netherlands</i>
hCTM01 (IgG) Eur. J. Nucl. Med., 21, 769, 1994	<i>polymorphic epithelial mucin</i> (PEM) in ovarian Carcinoma better of OC125 (?)	<i>Celltech Therapeutics, Slough, UK</i>
BC-1 (IgG) J. Cell Biol., 108, 1139-48, 1989 J. Biol.Chem., 267, 24689-92, 1992,	Oncofetal Fibronectina (neo-angiogenesis): high molecular-mass adhesive glycoproteins in extra- cellular matrix note: also in body fluids (markers); human fibronectin isoform (B+) containing ED-B oncofetal domain. Novel marker for neo-angiogenesis	
A5B7 (IgG) Eur. J. Nucl. Med., 13, 197-202, 1987	anti-CEA	
IMC-C225 (IgG)	Anti-epidermal Growth Factor Receptor (EGFr) (head and neck carcinoma)	<i>ImClone System, USA</i>
AR-3 (IgG)	anti Mucin-Like Antigen (CAR-3) non crossing with CEA; it's corelated with LEWIS a,b antigen; it's corelated with CA19.9, CA 125, BW494 it's low specific of the PAM-4	
DD-3B6/22 (IgG)	anti-stroma (fibrina); fibrosarcoma and of squamous cells carcinoma (note: also trombous (healthy) Immun. Cell. B iol. 70, 173, 1992	
H17E2 (IgG1)	Testicular antigen (67 kDa) PLAP (Placental alkaline phosphatase)	
10-3D2 (IgG1) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 80, 1332-1336, , 1983	breast tumor antigen (126 kDa) phosphoglycoprotein	<i>Centocor</i>
A33 (IgG2a) J. Nucl. Med., 40 (10),1764-8, 1999	colon carcinoma internalized	
AE1 (IgG2a)	HER2/neu (Oncoprotein on Ovarian Tumor) extracellular domain of Her2/neu	
ANTI-Tac (IgG2a)	adult T-Cell Leukaemia (against IL-2R <i>alpha</i>)	
BC2 or BC4 (IgG)	Tenascina	
Nd2 (IgG)	mucin of pancreatic cancer (Cancer Res. 51, 372-380, 1991); (Antib. Imm. Radioph., 4,493-9, 1991)	
YTH53.1 (IgG2b anti-CD-59) Eur. J. Immunol., 24, 611-615, 1994	CD-59 low molecular weight (18-20 kDa in SDS-PAGE)glycophosphoinositol-anchored cell membrane glycoprotein that inhibits formation of the MAC (membrane attack complex of C) on the surface of homologous cells by preventing the C5b-8 catalyzed insertion and polymeri-zation of C9. CD59 is present on normal blood cells, endothelial cells , and epitehelial cells.	
SK1 (IgM)	Gastro-Intestinal carcinomas (Sialoglycoprotein) Cancer Res, 53, 1122-1127, 1993	
38S1 (IgG1k)	anti-CEA Mol. Immunol., 19, 1641-1648, 1982	<i>Pharmacia, Uppsala, Sweden</i>
HPMS-1 (IgG1k)	anti-placental alkaline phospatase (PLAP); affinity: $4,2 \times 10^9 \text{ M}^{-1}$ good for seminoma and metastases	
F33-104 (IgG)	anti-CEA	
201-B (IgG)	anti-trombo-modulina (vasal) ; (Nucl. Med. Biol.,25 (3), 241-6, 1998)	
2B12 (IgM)	ovarian carcinoma	
174H0.64 (IgG1)	Squamous cells carcinoma head and neck	<i>Biomira Inc., Edmonton, Canada</i>

3F8 (IgG) Cancer, 47, 6600-6605, 1987	anti-GD2 ganglioside; small cell lung cancer, neuroblastoma. Activates human complement and mediates both complement-dependent cytotoxicity and antibody-dependent cellular cytotoxicity with human effector cells in vitro.	
Me1-14 (IgG2a) (Cancer Res., 48, 5701-5707, 1998)	Chondroitin sulfate proteoglycan associated with melanoma and glioma	
2B1 (IgG) Histochem. J., 21, 455-460, 1989	large condroitin sulfate proteoglycan (PG-M/versican), (extra-cellular matrix); negative note: also smooth muscle layers of Aorta	<i>Seikagaku Corp.</i> , Tokio, Japan
CR4E8 (IgM)	55 kDa cell surface membrane protein [squamous cell carcinomas of: cervical, head, neck, breast, colon]	
1A3 (IgG)	Colorectal carcinoma tumours	
ME 31.3 (IgG)	melanoma	
425 (IgG) Anticancer Res., 17(3B)1797-02, 1997	Epidermal growth-factor receptor On gliomas . Internalized	
FB5 (IgG 2a)	neo-vasal	
HB4C5 (IgG) Hum.Antibodies, 9(2), 111-124, 1999	Adenocarcinoma squamous carcinoma Not react with small cell carcinoma	Research Institute, <i>Morinaga & Co.</i> , Ltd, Yokohama, Japan
KIS 1 (IgG)	Esophageal squamous cell carcinoma	
CSAp (Mu-9) (IgG)	colorectal	
OV-TL3 (IgG)	ovarian	
CO17-A (IgG)	glycoprotein gastro-intestinal antigen 41 kDa. Internalized	<i>Glaxo-Wellcome</i> , Hamburg, Germany
L8A4 (IgG)	anti EGFR VIII; a truncated form of the epidermal growth factor receptor found on gliomas, non small cell lung carcinomas, breast carcinomas, ovarian carcinomas. Rapidly Internalized	
TP-1 (IgG) TP-3 (IgG)	Osteosarcoma (Antican. Res.,1998,18(5A), 3153-61	
HMFG1	Mucin (PEM), Acta Oncol. 1999, 38(3), 379-382	
BW 250/183	Leukaemia (Eur. J. Nucl. Med., 26(10), 1265-73, 1999	
Ma 5	Anti-MUC 1 (Multiple Myeloma)	
BDI-1	Superphicial bladder carcinoma	
BCL1 (IgG)	Anti-CD19, anti-CD22; B cell Lymphoma	
Hepeam-1	SMMC-7721 human hepatocellular carcinoma	Shanghai Institute of Cell Biology, Chinese Academy of Sciences, 320 Yue-yang Road, Shanghai 200031, China
9403	SMMC-7721 human hepatocellular carcinoma	Shanghai Institute of Cell Biology, Chinese Academy of Sciences, 320 Yue-yang Road, Shanghai 200031, China
ICR LON MoAbs series (M8, M18, M24)	Epithelial Membrane Antigen	
F36/22	Epithelial Membrane Antigen	Roswell Park Memorial Institute, Buffalo, NY, USA
E-29	Epithelial Membrane Antigen	<i>Dakopatts Inc.</i> , Santa Barbara, CA
HM1.24	Multiple Myeloma	<i>Otsuka Pharmaceuticals</i> , Japan
MA5 (IgG1)	Epithelial Membrane Antigen	<i>Hybritech, Inc.</i> , CA, USA
HNK-1 (IgM)	Leu-7 (110 kDa glycoprotein) thyroid (but also thyroiditis) Nota: also pancreas carcinoma	<i>Becton-Dickinson</i> , Mountain, View, CA, USA

From : International Project of Cancer Therapy with Gadolinium 159 (I.P.C.T.-Gadolinium 159)
Diagnosis and therapy of solid tumours using Monoclonal Antibodies in Magnetic Resonance Imaging with Gadolinium 159 and Gadolinium 157 (AREA PARK Trieste 2001, G. Nacci)