

РАДИОИММУНОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОБРАЗОВАНИЙ

В.И. Чернов^{1,2}, О.Д. Брагина², И.Г. Синилкин^{1,2}, А.А. Тицкая^{1,2}, Р.В. Зельчан^{1,2}

Томский НИИ онкологии, г. Томск¹

Национальный исследовательский Томский политехнический университет, г. Томск²

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: chernov@oncology.tomsk.ru¹

634009, г. Томск, пр. Ленина, 30, e-mail: tpu@tpu.ru²

Аннотация

В обзоре литературы представлены данные, касающиеся одного из перспективных направлений таргетной терапии в современной онкологии, получившего название «радиоиммунотерапия». Особое внимание уделяется изучению возможности клинического использования данного вида системного лечения для пациентов как с онкогематологическими заболеваниями, так и с солидными опухолями.

Ключевые слова: радиоиммунотерапия, моноклональные антитела, радионуклиды, солидные опухоли.

Системная терапия является неотъемлемым компонентом лечения различных злокачественных новообразований [4, 6]. Однако использование стандартных режимов химиотерапии далеко не всегда позволяет добиться улучшения показателей выживаемости [5]. В связи с этим в последние годы идет активное изучение возможностей селективной (направленной) терапии, воздействующей на «молекулы-мишени» и блокирующей активность опухолевых клеток без повреждения нормальных окружающих тканей [1, 2]. Данная концепция не является новой и впервые была сформулирована Паулем Эрлихом более 100 лет назад. Однако ее реализовали только в 1975 г. G. Kohler и C. Milstein, которые с помощью новейшей гибридной технологии создали моноклональные антитела (мкАТ) [27].

Проведение ранних исследований с использованием мкАТ полностью не оправдало возложенных на них ожиданий, что во многом объяснялось гетерогенностью опухоли, а также высокой иммуногенностью используемых мышиных мкАТ, что приводило в ответ на их введение к образованию нейтрализующих антител и, соответственно, к снижению эффективности лечения. Для решения данной проблемы с помощью методов генной инженерии были выделены новые антитела с различным соотношением человеческого и мышиного белка, к которым относятся химерные, гуманизированные и полностью человеческие мкАТ [3, 22].

Принцип высокоспецифичного взаимодействия мкАТ с родственным антигеном в последующем стал отправной точкой для проведения доклинических и клинических исследований, направленных на изучение возможности их использования в ка-

честве «транспорта» для доставки радионуклидов к опухолевым клеткам и, соответственно, радиационного цитотоксического воздействия [14, 15, 25]. Это и легло в основу одного из перспективных направлений в лечении онкологических больных – радиоиммунотерапии (РИТ) [18, 21, 24].

Радиоиммунотерапия злокачественных опухолей имеет целый ряд преимуществ перед другими видами системного лечения, к которым относят селективную доставку цитотоксической дозы радиации к опухолевой клетке, длительное дозируемое воздействие излучения на опухоль и, прежде всего, минимальное воздействие на нормальные окружающие ткани [40, 46]. Несмотря на большой интерес к этой проблеме, одобрены FDA (US Food and Drug Administration) и являются коммерчески доступными для широкого применения только 2 радиоиммуноконъюганта: ¹³¹I-тозитумомаб (Бексар) и ⁹⁰Y-ибритумомаб (Зевалин). Препараты представляют собой мышиные мкАТ к CD20-антигену, присутствующему как на поверхности нормальных В-лимфоцитов, так и большинства В-клеточных лимфом [9, 20]. Оба агента используются для терапии рецидивов и рефрактерных к ритуксимабу форм низкодифференцированной или фолликулярной В-клеточной неходжкинской лимфомы. По результатам III фазы крупного рандомизированного исследования у пациентов, получивших ⁹⁰Y-ибритумомаб, отмечалась более высокая частота объективных ответов (80 %) и длительных ремиссий (64 %) по сравнению с больными, пролеченными ритуксимабом, – 56 и 47 % соответственно. Однако значимых различий в показателях общей выживаемости в обеих подгруппах выявлено не было (p=0,6). При изучении

¹³¹I-тозитумаба частота объективного ответа и достижения полных морфологических регрессий на проводимое лечение составила 65 и 38 % соответственно [19, 21, 45].

В отличие от гемобластозов использование РИТ в лечении солидных опухолей оказалось менее эффективным, что обусловлено множеством факторов, таких как особенности васкуляризации злокачественных образований, выработка нейтрализующих антител, относительно низкая радиочувствительность, а также большое количество дифференцирующих антигенов, экспрессируемых на поверхности опухолевых клеток [23]. Другой немаловажной проблемой являются недостаточность радиационной дозы, доставляемой к неопластическим образованиям, и, соответственно, отсутствие объективного ответа на проводимое лечение. В связи с этим не удивительно, что проведение значительного количества доклинических исследований повышения эффективности РИТ было направлено на улучшение фармакокинетики радиоиммунноконъюгантов за счет преодоления физиологических барьеров и ограничений доставки препарата к опухолевым клеткам, а также выбора лучшей комбинации составляющих терапевтических радиофармпрепаратов [43]. В настоящее время активно идет поиск новых таргетных мишеней, а также разработка стратегии по применению мкАТ, использующихся обычно в качестве неконъюгированных терапевтических агентов [36]. Все это дает надежды на усовершенствование подходов к использованию РИТ для лечения негематологических злокачественных образований [26, 40].

Эффективность клинического использования РИТ исследовалась при злокачественных новообразованиях различных локализаций, включая опухоли желудочно-кишечного тракта, нервной системы, а также органов репродуктивной системы [12]. Так, большой интерес представляет изучение возможностей данного вида направленной терапии у пациентов с колоректальным раком (КРР), при котором основное внимание в качестве мишеней уделяется раковоэмбриональному антигену (РЭА) и опухоль-ассоциированному муциноподобному гликопротеину (TAG-72) [13].

Раковоэмбриональный антиген представляет собой гликопротеин, вырабатываемый в тканях пищеварительного тракта эмбриона и плода. Для опухолей толстой кишки отмечается корреляция его уровня до начала лечения с распространенностью опухолевого процесса, а также с показателями общей и безрецидивной выживаемости [10]. Одно из ранних исследований с использованием анти-РЭА, меченных мкАТ, было представлено D.M. Lane et al., которые у 17 пациентов КРР применили мышинные ¹³¹I-A5B7 антитела. Однако результаты проведенного анализа не показали выраженного эффекта: лишь у двух пациентов наблюдался ответ на проводимое лечение в виде полной

и частичной регрессии [28]. При анализе II фазы другого исследования с использованием гуманизированного анти-РЭА антитела ¹³¹I-hMN-14 у 30 пациентов с КРР с метастазами в печень T.M. Behr et al. отметили наличие частичной регрессии у 3 пациентов, в 8 случаях отмечалась стабилизация опухолевого процесса [11, 12].

Высокомолекулярный гликопротеиновый антиген TAG-72 ассоциирован с муцинозными опухолями и преимущественно выделяется злокачественными опухолями желудочно-кишечного тракта [33]. Также повышенный уровень TAG-72 в плазме наблюдается у пациентов с раком яичников, молочной железы, шейки матки и эндометрия. В одном из многочисленных исследований M. Tempero et al. изучали воздействие высокодозного ¹³¹I-CC49 (антитела к TAG-72) у 12 больных КРР. При этом только у двух пациентов наблюдался незначительный ответ на проводимую терапию [20, 42].

Рак молочной железы (РМЖ) представляет собой одну из наиболее радиочувствительных опухолей, при которой применение лучевой терапии является одним из обязательных компонентов комбинированного лечения [7]. Для изучения возможностей проведения РИТ у данной категории пациентов был идентифицирован ряд мишеней, таких как РЭА, TAG-72, муцин-1 и L6 [16, 17, 37]. Муцин-1 представляет собой мембранный белок, гиперэкспрессия которого отмечается на поверхности 80 % опухолевых клеток, преимущественно при раке молочной железы и раке яичников [41]. D.M. Schrier et al. были доложены результаты I фазы исследования по применению высоких доз (15–20 мКи/м²) меченных ⁹⁰Y мышинных антител к муцину-1 у 9 больных РМЖ, при этом у половины пациенток отмечалась частичная регрессия опухолевого процесса. Однако развитие нейтрализующих антител лимитировало использование повторных доз препарата [39].

Еще одним активно экспрессирующимся антигеном на поверхности большинства опухолевых клеток является L6. Экспрессия этого антигена наблюдается не только при РМЖ, но и при злокачественных новообразованиях легких, простаты, яичников. Результаты I фазы исследования, представленные S.M. Richman et al., по изучению химерных анти-L6 моноклональных антител, меченных ¹³¹I, при поддержке аутологических стволовых клеток у 10 больных РМЖ показали наличие значительного ответа опухоли на проводимую терапию больше чем у половины пациентов [38].

Эффективность РИТ при раке простаты была исследована с использованием меченых антител к TAG-72, L6, муцину-1, а также простатическому специфическому антигену (ПСА) [43]. В отличие от большинства солидных опухолей у пациентов с данной локализацией отмечался удовлетворительный ответ на проведение РИТ, в том числе

в сочетании с химиотерапией, проявляющийся преимущественно в значительном уменьшении болевого синдрома. Результаты ранних клинических исследований, представленные R.F. Meredith et al. [31], изучавших влияние на опухолевый процесс меченных ^{131}I антител к TAG-72 (^{131}I -CC49) у 15 пациентов гормонрезистентным раком простаты, показали, что 60 % больных отмечали уменьшение болевого синдрома, при этом объективного ответа опухоли на проводимое лечение выявлено не было. При изучении той же группы, но уже с добавлением интерферона альфа для усиления концентрации в опухоли ^{131}I -CC49 у двух больных отмечался минимальный ответ, а субъективное снижение болевых ощущений – у всех пациентов. Изучение в качестве возможной мишени простатического специфического антигена значимых результатов не продемонстрировало.

Наибольшее внимание в качестве мишени воздействия при раке яичников уделяется изучению трастузумаба, представляющего собой гуманизированное мкАТ, направленное против экстрацеллюлярного домена эпидермального ростового фактора человека 2 (HER-2/neu). Обычно гиперэкспрессия данного антигена отмечается на поверхности опухолевых клеток при раке молочной железы, яичников и желудка. Результатами экспериментальных исследований показана возможность конъюгирования трастузумаба с такими радионуклидами, как ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{188}Re , ^{211}At , ^{212}Pb , ^{225}Ac и ^{227}Th [8, 34, 35].

Изучается возможность проведения интраперитонеальной радиоиммунотерапии, что объясняется, прежде всего, диссеминированным и микроскопическим характером перитонеальных метастазов, которые трудно поддаются хирургическому лечению, а использование РИТ позволит локально воздействовать минимальной дозой радиации на радиочувствительные органы. Более того, внутривнутрибрюшинное введение препаратов является более эффективным и менее токсичным [31]. Это было подтверждено результатами клини-

ческого исследования, в котором интраперитонеальное введение меченного ^{90}Y мышинового мкАТ к муцину-1 (^{90}Y -HMFG1) больным раком яичников после выполнения циторедуктивной операции привело к увеличению показателей общей выживаемости по сравнению с подгруппой больных, получивших только химиотерапию [28]. Помимо этого, результаты I фазы исследования 30 больных колоректальным раком с метастазами в печень при использовании ^{131}I -MN-14 (анти-РЭА, меченных мкАТ) продемонстрировали преимущество РИТ перед стандартной антрациклинсодержащей химиотерапией в лечении больных с распространенными формами заболевания без развития выраженных признаков токсичности [44].

Результаты другого исследования, проведенного T. Liersch et al. на 23 больных колоректальным раком после резекции метастазов в печени, продемонстрировали улучшение показателей общей выживаемости в группе больных, получивших РИТ в адьювантном режиме с использованием ^{131}I -лабетузамаба (анти-РЭА мкАТ) по сравнению с контрольной группой (58,0 мес против 31,0, $p=0,032$) [29, 30].

Таким образом, результаты интенсивной работы последних нескольких десятилетий привели к существенному прогрессу в развитии и становлении нового вида таргетной терапии, получившей название радиоиммунотерапия. В настоящее время основные усилия направлены на расширение возможностей использования данного компонента лечения в клинической практике не только у больных с онкогематологическими заболеваниями, но, прежде всего, у пациентов с солидными опухолями. Несмотря на наличие объективных трудностей, активно идет поиск новых таргетных мишеней, разработка новых стратегий в отношении используемых мкАТ, а также выбор лучших комбинаций для создания новых радиофармпрепаратов.

Работа выполнена за счет средств субсидии в рамках реализации Программы повышения конкурентоспособности ТПУ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гервас П.А., Литвяков Н.В., Попова Н.О., Добродеев А.Ю., Тарасова А.С., Юмов Е.Л., Иванова Ф.Г., Черемисина О.В., Афанасьев С.Г., Гольдберг В.Е., Чердынцева Н.В. Проблемы и перспективы совершенствования молекулярно-генетической диагностики для назначения таргетных препаратов в онкологии // Сибирский онкологический журнал. 2014. № 2. С. 46–55.
2. Имянитов Е.Н. Общие представления о таргетной терапии // Практическая онкология. 2010. Т. 11, № 3. С. 123–130.
3. Моисеенко В.М. Моноклональные антитела в лечении злокачественных опухолей // Практическая онкология. 2003. Т. 4, № 3. С. 148–157.
4. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. М., 2011. 518 с.
5. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии. 2014.
6. Клинические рекомендации. Онкология / Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьялова. М., 2009. 925 с.
7. Abbas N., Heyerdahl H., Bruland O.S., Borrebæk J., Nesland J., Dahle J. Experimental α -particle radioimmunotherapy of breast cancer using ^{227}Th -labeled p-benzyl-DOTA-trastuzumab // EJNMMI Res. 2011. Vol. 1 (1). P. 18. doi: 10.1186/2191-219X-1-18.
8. Akabani G., Carlin S., Welsh P., Zalutsky M.R. In vitro cytotoxicity of ^{211}At labeled trastuzumab in human breast cancer cell lines: effect of specific activity and HER2 receptor heterogeneity on survival fraction // Nucl. Med. Biol. 2006. Vol. 33 (3). P. 333–347.
9. Baechler S., Hobbs R.F., Jacene H.A., Bochud F.O., Wahl R.L., Sgouros G. Predicting hematologic toxicity in patients undergoing radioimmunotherapy with ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan or ^{131}I -tositumomab // J. Nucl. Med. 2010. Vol. 51 (12). P. 1878–1884. doi: 10.2967/jnumed.110.079947.
10. Behr T.M., Liersch T., Greiner-Bechert L., Griesinger F., Béhé M., Markus P.M., Gratz S., Angerstein C., Brittinger G., Becker H., Goldenberg D.M., Becker W. Radioimmunotherapy of Small Volume Disease of Metastatic Colorectal Cancer // Cancer. 2002. Vol. 94 (4 Suppl.). P. 1373–1381.
11. Behr T.M., Sharkey R.M., Juweid M.E., Dunn R.M., Vagg R.C., Ying Z., Zhang C.H., Swayne L.C., Vardi Y., Siegel J.A., Goldenberg D.M. Phase I/II clinical radioimmunotherapy with an iodine-131-labeled anti-carcinoembryonic antigen murine monoclonal antibody IgG // J. Nucl. Med. 1997. Vol. 38 (6). P. 858–870.

12. Behr T.M., Salib A.L., Liersch T., Béhé M., Angerstein C., Blumenthal R.D., Fayyazi A., Sharkey R.M., Ringe B., Becker H., Wörmann B., Hiddemann W., Goldenberg D.M., Becker W. Radioimmunotherapy of small volume disease of colorectal cancer metastatic to the liver: Preclinical evaluation in comparison to standard chemotherapy and initial results of a phase I clinical study // *Clin. Cancer Res.* 1999. Vol. 5 (10 Suppl.): 3232s-3242s.
13. Bertagnolli M.M. Radioimmunotherapy for Colorectal Cancer // *Clin. Cancer Res.* 2005. Vol. 11 (13). P. 4637-4638.
14. Boerman O.C., Schajk F.G., Oyen W.J., Corstens F.H. Pretargeted Radioimmunotherapy of Cancer: Progress Step by Step // *J. Nucl. Med.* 2003. Vol. 44 (3). P. 400-411.
15. Chakraborti A.K., Garg S.K., Kumar R., Motiwala H.F., Jadhavar P.S. Progress in COX-2 inhibitors: a journey so far // *Curr. Med. Chem.* 2010. Vol. 17 (15). P. 1563-1593.
16. Chen K.T., Lee T.W., Lo J.M. In vivo examination of (188)Re(I)-tricarbonyl-labeled trastuzumab to target HER2-overexpressing breast cancer // *Nucl. Med. Biol.* 2009. Vol. 36 (4). P. 355-361. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2009.01.006.
17. Crow D.M., Williams L., Colcher D., Wong J.Y., Raubitschek A., Shively J.E. Combined radioimmunotherapy and chemotherapy of breast tumors with Y-90-labeled anti-Her2 and anti-CEA antibodies with taxol // *Bioconjug. Chem.* 2005. Vol. 16 (5). P. 1117-1125.
18. Dadachova E., Casadevall A. Radiolabeled antibodies for therapy of infectious diseases // *Microbiol. Spectr.* 2014. Vol. 2 (6). doi: 10.1128/microbiolspec.AID-0023-2014.
19. Dewaraja Y.K., Schipper M.J., Roberson P.L., Wilderman S.J., Amro H., Regan D.D., Koral K.F., Kaminski M.S., Avram A.M. ¹³¹I-tositumomab radioimmunotherapy: initial tumor dose-response results using 3-dimensional dosimetry including radiobiologic modeling // *J. Nucl. Med.* 2010. Vol. 51 (7). P. 1155-1162. doi: 10.2967/jnumed.110.075176.
20. Divgi C.R., Scott A.M., Dantis L., Capitelli P., Siler K., Hilton S., Finn R.D., Kemeny N., Kelsen D., Kostakoglu L., Schiom J., Larson S.M. Phase I radioimmunotherapy trial with iodine-131-CC49 in metastatic colon carcinoma // *J. Nucl. Med.* 1995. Vol. 36 (4). P. 586-592.
21. Gregory S.A., Hohloch K., Gisselbrecht C., Tobinai K., Dreyling M. Harnessing the energy: development of radioimmunotherapy for patients with non-Hodgkin's lymphoma // *Oncologist.* 2009. Vol. 14 (Suppl 2). P. 4-16. doi: 10.1634/theoncologist.2009-S2-4.
22. Farrokhi S., Ravanbod M.R., Amiri S., Nabipour I., Assadi M. Radioimmunotherapy-based treatment of cancer // *Iran J. Nucl. Med.* 2012. Vol. 20 (1). P. 45-53.
23. Jain M., Gupta S., Kaur S., Ponnusamy M.P., Batra S.K. Emerging Trends for Radioimmunotherapy in Solid Tumors // *Cancer Biother. Radiopharm.* 2013. Vol. 28 (9). P. 639-650. doi: 10.1089/cbr.2013.1523.
24. Hei T.K., Zhou H., Chai Y., Ponnaiya B., Ivanov V.N. Radiation induced non-targeted response: mechanism and potential clinical implications // *Curr. Mol. Pharmacol.* 2011. Vol. 4 (2). P. 96-105.
25. Kawashima H. Radioimmunotherapy: A Specific Treatment Protocol for Cancer by Cytotoxic Radioisotopes Conjugated to Antibodies // *Scientific World Journal.* 2014. P. 1-10.
26. Kitson S.L., Cuccurullo V., Moody T.S., Mansi L. Radionuclide antibody-conjugates, a targeted therapy towards cancer // *Curr. Radiopharm.* 2013. Vol. 6 (2). P. 57-71.
27. Kohler G., Milstein C. Continuous culture of fused cells secreting antibody of predefined specificity // *Nature.* 1975. Vol. 256 (5517). P. 495-497.
28. Lane D.M., Eagle K.F., Begent R.H., Hope-Stone L.D., Green A.J., Casey J.L., Keep P.A., Kelly A.M., Ledermann J.A., Glaser M.G. Radioimmunotherapy of metastatic colorectal tumours with iodine-131-labelled antibody to carcinoembryonic antigen: phase I/II study with comparative biodistribution of intact and F(ab)2 antibodies // *Br. J. Cancer.* 1994. Vol. 70 (3). P. 521-525.
29. Liersch T., Meller J., Bittrich M., Kulle B., Becker H., Goldenberg D.M. Update of carcinoembryonic antigen radioimmunotherapy with (131)I-labetuzumab after salvage resection of colorectal liver metastases: Comparison of outcome to a contemporaneous control group // *Ann. Surg. Oncol.* 2007. Vol. 14 (9). P. 2577-2590.
30. Liersch T., Meller J., Kulle B., Behr T.M., Markus P., Langer C., Ghadimi B.M., Wegener W.A., Kovacs J., Horak I.D., Becker H., Goldenberg D.M. 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. Vol. 23 (27). P. 6763-6770.
31. Meredith R.F., Buchsbaum D.J., Alvarez R.D., LoBuglio A.F. Brief overview of preclinical and clinical studies in the development of intraperitoneal radioimmunotherapy for ovarian cancer // *Clin. Cancer Res.* 2007. Vol. 13 (18 Pt 2): 5643s-5645s.
32. Meredith R.F., Khazaeli M.B., Macey D.J., Grizzle W.E., Mayo M., Schlom J., Russell C.D., LoBuglio A.F. Phase II study of interferon-enhanced ¹³¹I-labeled high affinity CC49 monoclonal antibody therapy in patients with metastatic prostate cancer // *Clin. Cancer Res.* 1999. Vol. 5 (10 Suppl): 3254s-3258s.
33. Murray J.L., Macey D.J., Kasi L.P., Rieger P., Cunningham J., Bhadkankar V., Zhang H.Z., Schlom J., Rosenblum M.G., Podoloff D.A. Phase II radioimmunotherapy trial with 131I-CC49 in colorectal cancer // *Cancer.* 1994. Vol. 73 (3 Suppl). P. 1057-1066.
34. Nicholson S., Gooden C.S., Hird V., Maraveyas A., Mason P., Lambert H.E., Meares C.F., Epenetos A.A. Radioimmunotherapy after chemotherapy compared to chemotherapy alone in the treatment of advanced ovarian cancer: a matched analysis // *Oncol. Rep.* 1998. Vol. 5 (1). P. 223-266.
35. Palm S., Back T., Claesson I., Danielsson A., Elgqvist J., Frost S., Hultborn R., Jensen H., Lindegren S., Jacobsson L. Therapeutic efficacy of astatine-211-labeled trastuzumab on radioresistant SKOV-3 tumors in nude mice // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007. Vol. 69 (2). P. 572-579.
36. Pouget J.P., Lozza C., Deshayes E., Boudouq V., Navarro-Teulon I. Introduction to radiobiology of targeted radionuclide therapy // *Front. Med. (Lausanne).* 2015. Vol. 2 (12). doi: 10.3389/fmed.2015.00012.
37. Rasaneh S., Rajabi H., Babaei M.H., Doha F.J. ¹⁷⁷Lu labeling of Herceptin and preclinical validation as a new radiopharmaceutical for radioimmunotherapy of breast cancer // *Nucl. Med. Biol.* 2010. Vol. 37 (8). P. 949-955. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2010.07.001.
38. Richman C.M., De Nardo S.J., O'Grady L.F., De Nardo G.L. Radioimmunotherapy for breast cancer using escalating fractionated doses of ¹³¹I-labeled chimeric L6 antibody with peripheral blood progenitor cell transfusions // *Cancer Res.* 1995. Vol. 55 (23 Suppl.): 5916s-5920s.
39. Schrier D.M., Stemmer S.M., Johnson T., Kasliwal R., Lear J., Mathes S., Taffs S., Dufton C., Glenn S.D., Buchko G., Ceriani R., Rovira D., Bunn P., Shpall E.J., Bearman S.I., Purdy M., Cagnoni P., Jones R.B. High-dose ⁹⁰Y-diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA)-BrE-3 and autologous hematopoietic stem cell support (AHSCT) for the treatment of advanced breast cancer: a phase I trial // *Cancer Res.* 1995. Vol. 55 (23 Suppl.). P. 5921s-5924s.
40. Pandit-Taskar N., Jhaveri K., Divgi C. Radioimmunotherapy (RIT) of Cancer // *Indian Journal of Nuclear Medicine.* 2004. Vol. 19 (3). P. 53-67.
41. Taylor-Papadimitriou J., Burchell J., Miles D.W., Dalziel M. MUC1 and cancer Biochemical et Biophysical Acta (BBA) // *Molecular Basis of Disease.* 1999. Vol. 1455 (2-3). P. 301-313.
42. Tempero M., Lechner P., Baranowska-Kortylewicz J., Harrison K., Augustine S., Schlom J., Anderson J., Wisecarver J., Colcher D. High-dose therapy with ⁹⁰Yttrium-labeled monoclonal antibody CC49: a phase I trial // *Clin. Cancer Res.* 2000. Vol. 6 (8). P. 3095-3102.
43. Tomblyn M.B., Katin M.J., Wallner P.E. The New Golden Era for Radioimmunotherapy: Not Just for Lymphomas Anymore // *Cancer Control.* 2013. Vol. 20 (1). P. 60-71.
44. Wheeler R.H., Meredith R.F., Saleh M.N. A phase II trial of IL-1+ radioimmunotherapy (RIT) in patients with metastatic colon cancer // *J. Clin. Oncol.* 1994. Vol. 13. Abstract 959.
45. Schaefer N.G., Huang P., Buchanan J.W., Wahl R.L. Radioimmunotherapy in non-Hodgkin lymphoma: opinions of nuclear medicine physicians and radiation oncologists // *J. Nucl. Med.* 2011. Vol. 52 (5). P. 830-838. doi: 10.2967/jnumed.110.085589.
46. Wang C.K. The progress of radiobiological models in modern radiotherapy with emphasis on the uncertain tissue // *Mutat. Res.* 2010. Vol. 704 (1-3). P. 175-181. doi: 10.1016/j.mrv.2010.02.001.

Поступила 10.11.15.

Принята в печать 21.01.16.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чернов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе и инновационной деятельности, руководитель отделения радионуклидной диагностики, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: chernov@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 6301-3612.

Брагина Ольга Дмитриевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, Национальный исследовательский Томский политехнический университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: rungis@mail.ru. SPIN-код: 7961-5918.

Синилкин Иван Геннадьевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: sinilkinig@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 7254-3474.

Тицкая Анна Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: tickayaaa@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9110-1730.

Зельчан Роман Владимирович, кандидат медицинских наук, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: r.zelchan@yandex.ru. SPIN-код: 2255-5282.

RADIOIMMUNOTHERAPY IN THE TREATMENT OF MALIGNANCIES

V.I. Chernov^{1,2}, O.D. Bragina², I.G. Sinilkin^{1,2}, A.A. Titskaya^{1,2}, R.V. Zelchan^{1,2}

Tomsk Cancer Research Institute¹

National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk²

5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: chernov@oncology.tomsk.ru¹

30, Lenina Avenue, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: tpu@tpu.ru²

Abstract

This review presents information about one of the promising areas of targeted therapy in modern oncology, which is called radioimmunotherapy. Particular attention is paid to the possibility of clinical application of this type of systemic treatment for patients with both hematologic malignancies and solid tumors.

Key words: radioimmunotherapy, monoclonal antibodies, radionuclides, solid tumors.

REFERENCES

- Gervas P.A., Litviakov N.V., Popova N.O., Dobrodeev A.Yu., Tarasova A.S., Yumov E.L., Ivanova F.G., Cheremisina O.V., Afanasyev S.G., Goldberg V.E., Cherdynseva N.V. Problem and perspective to improve molecular testing to choose appropriate target therapy // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2014. № 2. P. 46–55. [in Russian]
- Imyanitov E.N. General principles of targeted therapy // Practical Oncology. 2010. Vol. 11 (3). P. 123–130. [in Russian]
- Moiseenko V.M. Monoclonal antibody in treatment of malignancies // Practical oncology. 2003. Vol. 4 (3). P. 148–157. [in Russian]
- Guidelines for chemotherapy of neoplastic diseases / Ed. by N.I. Perevodchikova. M., 2011. 518 p. [in Russian]
- Practical recommendations for drug treatment of malignant tumors of the Russian Society of Clinical Oncology, 2014. [in Russian]
- Clinical recommendation. Oncology / Ed. by V.I. Chissov, S.L. Daryalova. M., 2009. 925 p. [in Russian]
- Abbas N., Heyerdahl H., Bruland O.S., Borrebæk J., Nesland J., Dahle J. Experimental α -particle radioimmunotherapy of breast cancer using ²²⁷Th-labeled p-benzyl-DOTA-trastuzumab // EJNMMI Res. 2011. Vol. 1 (1). P. 18. doi: 10.1186/2191-219X-1-18.
- Akabani G., Carlin S., Welsh P., Zalutsky M.R. In vitro cytotoxicity of ²¹¹At labeled trastuzumab in human breast cancer cell lines: effect of specific activity and HER2 receptor heterogeneity on survival fraction // Nucl. Med. Biol. 2006. Vol. 33 (3). P. 333–347.
- Baechler S., Hobbs R.F., Jacene H.A., Bochud F.O., Wahl R.L., Sgouros G. Predicting hematologic toxicity in patients undergoing radioimmunotherapy with ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan or ¹³¹I-tositumomab // J. Nucl. Med. 2010. Vol. 51 (12). P. 1878–1884. doi: 10.2967/jnumed.110.079947.
- Behr T.M., Liersch T., Greiner-Bechert L., Griesinger F., Béhé M., Markus P.M., Gratz S., Angerstein C., Brittinger G., Becker H., Goldenberg D.M., Becker W. Radioimmunotherapy of Small Volume Disease of Metastatic Colorectal Cancer // Cancer. 2002. Vol. 94 (4 Suppl.). P. 1373–1381.
- Behr T.M., Sharkey R.M., Juweid M.E., Dunn R.M., Vagg R.C., Ying Z., Zhang C.H., Swaney L.C., Vardi Y., Siegel J.A., Goldenberg D.M. Phase I/II clinical radioimmunotherapy with an iodine-131-labeled anti-carcinoembryonic antigen murine monoclonal antibody IgG // J. Nucl. Med. 1997. Vol. 38 (6). P. 858–870.
- Behr T.M., Salib A.L., Liersch T., Béhé M., Angerstein C., Blumenthal R.D., Fayyazi A., Sharkey R.M., Ringe B., Becker H., Wörmann B., Hidde-mann W., Goldenberg D.M., Becker W. Radioimmunotherapy of small volume disease of colorectal cancer metastatic to the liver: Preclinical evaluation in comparison to standard chemotherapy and initial results of a phase I clinical study // Clin. Cancer Res. 1999. Vol. 5 (10 Suppl.): 3232s-3242s.
- Bertagnolli M.M. Radioimmunotherapy for Colorectal Cancer // Clin. Cancer Res. 2005. Vol. 11 (13). P. 4637–4638.
- Boerman O.C., Schaijk F.G., Oyen W.J., Corstens F.H. Pretargeted Radioimmunotherapy of Cancer: Progress Step by Step // J. Nucl. Med. 2003. Vol. 44 (3). P. 400–411.
- Chakraborti A.K., Garg S.K., Kumar R., Motiwala H.F., Jadhavar P.S. Progress in COX-2 inhibitors: a journey so far // Curr. Med. Chem. 2010. Vol. 17 (15). P. 1563–1593.
- Chen K.T., Lee T.W., Lo J.M. In vivo examination of (188)Re(1)-tricarboxylate-labeled trastuzumab to target HER2-overexpressing breast cancer // Nucl. Med. Biol. 2009. Vol. 36 (4). P. 355–361. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2009.01.006.
- Crow D.M., Williams L., Colcher D., Wong J.Y., Raubitschek A., Shively J.E. Combined radioimmunotherapy and chemotherapy of breast tumors with Y-90-labeled anti-Her2 and anti-CEA antibodies with taxol // Bioconjug. Chem. 2005. Vol. 16 (5). P. 1117–1125.
- Dadachova E., Casadevall A. Radiolabeled antibodies for therapy of infectious diseases // Microbiol. Spectr. 2014. Vol. 2 (6). doi: 10.1128/microbiolspec.AID-0023-2014.
- Dewaraja Y.K., Schipper M.J., Roberson P.L., Wilderman S.J., Amro H., Regan D.D., Koral K.F., Kaminski M.S., Avram A.M. ¹³¹I-tositumomab radioimmunotherapy: initial tumor dose-response results using g3-dimensional dosimetry including radiobiologic modeling // J. Nucl. Med. 2010. Vol. 51 (7). P. 1155–1162. doi: 10.2967/jnumed.110.075176.
- Divgi C.R., Scott A.M., Dantis L., Capitelli P., Siler K., Hilton S., Finn R.D., Kemeny N., Kelsen D., Kostakoglu L., Schiom J., Larson S.M. Phase I radioimmunotherapy trial with iodine-131-CC49 in metastatic colon carcinoma // J. Nucl. Med. 1995. Vol. 36 (4). P. 586–592.
- Gregory S.A., Hohloch K., Gisselbrecht C., Tobinai K., Dreyling M. Harnessing the energy: development of radioimmunotherapy for patients with non Hodgkin's lymphoma // Oncologist. 2009. Vol. 14 (Suppl 2). P. 4–16. doi: 10.1634/theoncologist.2009-S2-4.
- Farrokhi S., Ravanbod M.R., Amiri S., Nabipour I., Assadi M. Radioimmunotherapy-based treatment of cancer // Iran J. Nucl. Med. 2012. Vol. 20 (1). C.45–53.
- Jain M., Gupta S., Kaur S., Ponnusamy M.P., Batra S.K. Emerging Trends for Radioimmunotherapy in Solid Tumors // Cancer Biother. Radiopharm. 2013. Vol. 28 (9). P. 639–650. doi: 10.1089/cbr.2013.1523.
- Hei T.K., Zhou H., Chai Y., Ponnaia B., Ivanov V.N. Radiation induced non-targeted response: mechanism and potential clinical implications // Curr. Mol. Pharmacol. 2011. Vol. 4 (2). P. 96–105.
- Kawashima H. Radioimmunotherapy: A Specific Treatment Protocol for Cancer by Cytotoxic Radioisotopes Conjugated to Antibodies // Scientific World Journal. 2014. P. 1–10.
- Kitson S.L., Cuccurullo V., Moody T.S., Mansi L. Radionuclide antibody-conjugates, a targeted therapy towards cancer // Curr. Radiopharm. 2013. Vol. 6 (2). P. 57–71.
- Kohler G., Milstein C. Continuous culture of fused cells secreting antibody of predefined specificity // Nature. 1975. Vol. 256 (5517). P. 495–497.

28. Lane D.M., Eagle K.F., Begent R.H., Hope-Stone L.D., Green A.J., Casey J.L., Keep P.A., Kelly A.M., Ledermann J.A., Glaser M.G. Radioimmunotherapy of metastatic colorectal tumours with iodine-131-labelled antibody to carcinoembryonic antigen: phase I/II study with comparative biodistribution of intact and F(ab)2 antibodies // *Br. J. Cancer*. 1994. Vol. 70 (3). P. 521–525.
29. Liersch T., Meller J., Bittrich M., Kulle B., Becker H., Goldenberg D.M. Update of carcinoembryonic antigen radioimmunotherapy with (131) I-labetuzumab after salvage resection of colorectal liver metastases: Comparison of outcome to a contemporaneous control group // *Ann. Surg. Oncol.* 2007. Vol. 14 (9). P. 2577–2590.
30. Liersch T., Meller J., Kulle B., Behr T.M., Markus P., Langer C., Ghadimi B.M., Wegener W.A., Kovacs J., Horak I.D., Becker H., Goldenberg D.M. 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. Vol. 23 (27). P. 6763–6770.
31. Meredith R.F., Buchsbaum D.J., Alvarez R.D., LoBuglio A.F. Brief overview of preclinical and clinical studies in the development of intraperitoneal radioimmunotherapy for ovarian cancer // *Clin. Cancer Res.* 2007. Vol. 13 (18 Pt 2): 5643s–5645s.
32. Meredith R.F., Khazaeli M.B., Macey D.J., Grizzle W.E., Mayo M., Schlom J., Russell C.D., LoBuglio A.F. Phase II study of interferon-enhanced ¹³¹I-labeled high affinity CC49 monoclonal antibody therapy in patients with metastatic prostate cancer // *Clin. Cancer Res.* 1999. Vol. 5 (10 Suppl): 3254s–3258s.
33. Murray J.L., Macey D.J., Kasi L.P., Rieger P., Cunningham J., Bhadkamkar V., Zhang H.Z., Schlom J., Rosenblum M.G., Podoloff D.A. Phase II radioimmunotherapy trial with 131I-CC49 in colorectal cancer // *Cancer*. 1994. Vol. 73 (3 Suppl). P. 1057–1066.
34. Nicholson S., Gooden C.S., Hird V., Maraveyas A., Mason P., Lambert H.E., Meares C.F., Epenetos A.A. Radioimmunotherapy after chemotherapy compared to chemotherapy alone in the treatment of advanced ovarian cancer: a matched analysis // *Oncol. Rep.* 1998. Vol. 5 (1). P. 223–266.
35. Palm S., Back T., Claesson I., Danielsson A., Elgqvist J., Frost S., Huliborn R., Jensen H., Lindegren S., Jacobsson L. Therapeutic efficacy of astatine-211-labeled trastuzumab on radioresistant SKOV-3 tumors in nude mice // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007. Vol. 69 (2). P. 572–579.
36. Pouget J.P., Lozzal C., Deshayes E., Boudousq V., Navarro-Teulon I. Introduction to radiobiology of targeted radionuclide therapy // *Front. Med. (Lausanne)*. 2015. Vol. 2 (12). doi: 10.3389/fmed.2015.00012.
37. Rasaneh S., Rajabi H., Babaei M.H., Daha F.J. ¹⁷⁷Lu labeling of Herceptin and preclinical validation as a new radiopharmaceutical for radioimmunotherapy of breast cancer // *Nucl. Med Biol.* 2010. Vol. 37 (8). P. 949–955. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2010.07.001.
38. Richman C.M., De Nardo S.J., O'Grady L.F., De Nardo G.L. Radioimmunotherapy for breast cancer using escalating fractionated doses of ¹³¹I-labeled chimeric L6 antibody with peripheral blood progenitor cell transfusions // *Cancer Res.* 1995. Vol. 55 (23 Suppl.): 5916s–5920s.
39. Schrier D.M., Stemmer S.M., Johnson T., Kasliwal R., Lear J., Matthes S., Taffs S., Dufton C., Glenn S.D., Butchko G., Ceriani R., Rovira D., Bunn P., Shpall E.J., Bearman S.I., Purdy M., Cagnoni P., Jones R.B. High-dose ⁹⁰Y Mx-diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA)-BrE-3 and autologous hematopoietic stem cell support (AHSCS) for the treatment of advanced breast cancer: a phase I trial // *Cancer Res.* 1995. Vol. 55 (23 Suppl.). P. 5921s–5924s.
40. Pandit-Taskar N., Jhaveri K., Divgi C. Radioimmunotherapy (RIT) of Cancer // *Indian Journal of Nuclear Medicine*. 2004. Vol. 19 (3). P. 53–67.
41. Taylor-Papadimitriou J., Burchell J., Miles D.W., Dalziel M. MUC1 and cancer *Biochemical et Biophysical Acta (BBA) // Molecular Basis of Disease*. 1999. Vol. 1455 (2–3). P. 301–313.
42. Tempero M., Lechner P., Baranowska-Kortylewicz J., Harrison K., Augustine S., Schlom J., Anderson J., Wisecarver J., Colcher D. High-dose therapy with ⁹⁰Yttrium-labeled monoclonal antibody CC49: a phase I trial // *Clin. Cancer Res.* 2000. Vol. 6 (8). P. 3095–3102.
43. Tomblyn M.B., Katin M.J., Wallner P.E. The New Golden Era for Radioimmunotherapy: Not Just for Lymphomas Anymore // *Cancer Control*. 2013. Vol. 20 (1). P. 60–71.
44. Wheeler R.H., Meredith R.F., Saleh M.N. A phase II trial of IL-1+ radioimmunotherapy (RIT) in patients with metastatic colon cancer // *J. Clin. Oncol.* 1994. Vol. 13. Abstract 959.
45. Schaefer N.G., Huang P., Buchanan J.W., Wahl R.L. Radioimmunotherapy in non-Hodgkin lymphoma: opinions of nuclear medicine physicians and radiation oncologists // *J. Nucl. Med.* 2011. Vol. 52 (5). P. 830–838. doi: 10.2967/jnumed.110.085589.
46. Wang C.K. The progress of radiobiological models in modern radiotherapy with emphasis on the uncertain tissue // *Mutat. Res.* 2010. Vol. 704 (1–3). P. 175–181. doi: 10.1016/j.mrr.2010.02.001.

Received 10.11.15.
Accepted 21.01.16.

ABOUT THE AUTHORS

Chernov Vladimir I., MD, DSc, Professor, Deputy Director for Science and Innovation, Head of Nuclear Medicine Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: chernov@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 6301-3612.

Bragina Olga D., MD, PhD, Researcher, National Research Polytechnic University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: rungis@mail.ru. SPIN-code: 7961-5918.

Sinilkin Ivan G., MD, PhD, Senior Researcher, Nuclear Medicine Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: sinilkinig@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 7254-3474.

Titskaya Anna A., MD, PhD, Senior Researcher, Nuclear Medicine Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: tickayaaa@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9110-1730.

Zelchan Roman V., MD, PhD, radiologist, Nuclear Medicine Department, Tomsk Cancer Research Institute, Nuclear Medicine Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: r.zelchan@yandex.ru. SPIN-code: 2255-5282.