

УДК 616-006:616-097.3:615.37

*Е.Ф. Чмутин, П.К. Иванов, А.С. Гриневиц***РАЗРАБОТКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ ДЛЯ ОНКОЛОГИИ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ**

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контактная информация:

Чмутин Евгений Федорович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории медицинской биотехнологии НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей.

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24; **тел.** +7(499)612-96-16**e-mail:** echmutin@yandex.ru

Статья поступила: 16.03.2009 г., принята к печати: 23.09.2009 г.

Резюме

В обзоре рассматриваются достигнутые к настоящему времени успехи в создании противоопухолевых средств на основе моноклональных антител, кратко описываются существующие препараты, разрешенные к применению по онкологическим показаниям (Мабтера, Герцептин, Zevalin, Веххар, Mylotarg, Авастин, Кэмпас, Эрбитукс, Vectibix), и обсуждаются наиболее перспективные направления дальнейших разработок и исследований в этой области.

Ключевые слова: направленная терапия, моноклональные антитела, онкология.*E.F. Chmutin, P.K. Ivanov, A.S. Grinevich***DEVELOPMENT OF THERAPEUTIC MONOCLONAL ANTIBODIES FOR ONCOLOGY: ACHIEVEMENTS AND PERSPECTIVES**

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS, Moscow

Abstract

A review summarizes the recent success in the development of new anticancer drugs based on monoclonal antibody technology. We describe briefly the anticancer monoclonal antibodies in use such as MabThera, Herceptin, Zevalin, Bexxar, Mylotarg, Avastin, Campath, Erbitux, Vectibix. In conclusion, we discuss the most promising directions of future research in this area.

Key words: targeted therapy, monoclonal antibodies, oncology.**Введение**

Традиционно системная терапия солидных и гематологических опухолей проводится с помощью цитотоксических химиопрепаратов, благоприятный клинический эффект которых неизбежно сопровождается рядом отрицательных факторов, в том числе – токсичностью для нормальных тканей и развитием резистентности с потерей клинического эффекта. Поэтому постоянно ведутся разработки новых средств лечения, которые бы более селективно воздействовали на опухолевые клетки и обладали лучшей эффективностью и переносимостью, чем существующие препараты.

Основным принципом таких исследований в последнее время является движение «от мишени к ружью», т.е. первоначальный поиск и выбор мишеней для воздействия на опухолевые клетки, и затем поиск средств, позволяющих воздействовать на эти мишени. В отличие от традиционных средств химиотерапии, средства, созданные по такому принципу, получили общее название «средств направленной терапии».

Как известно, опухолевые клетки отличаются от нормальных по экспрессии различных факторов, обеспечивающих нечувствительность опухолевых клеток к действию индукторов апоптоза и ингибиторов роста и деления, способность к неограниченному делению, метастазированию и инвазии в ткани [18].

Хотя характер экспрессии этих факторов различается при разных типах опухолей и у разных больных, в целом, они могут служить мишенями для воздействия на опухолевый процесс у значительной части больных.

Возможность направленного, селективного воздействия на опухолеспецифичные антигены появилась в конце 1970-х гг. благодаря разработке гибридной технологии получения моноклональных антител – высокочистых препаратов антител против какого-либо одного антигена [28].

По этой технологии получают гибридные клетки путем слияния клеток лимфомы мыши, обладающих способностью к бесконечному делению, и лимфоцитов мыши, иммунизированной соответствующим антигеном. После слияния отбирают одну гибридную клетку, секретирующую необходимые антитела, и размножают ее до культуры, которая и является источником антител.

Поскольку все клетки в культуре являются потомками (клоном) одной исходной гибридной клетки, то получаемые антитела называют моноклональными. Моноклональные антитела селективно взаимодействуют только с антигеном, использованным для первичной иммунизации, и благодаря этому они приобрели особое значение как средства направленной терапии.

Однако МКА, которые представляют собой мышиные иммуноглобулины, имеют ряд существенных недостатков как лекарственные препараты.

При многократном введении человеку они вызывают формирование человеческих противомышьяных антител, которые нейтрализуют МКА, снижая их эффективность, и вызывают аллергические реакции, вплоть до анафилаксии [44]. Эти недостатки были впоследствии в значительной степени преодолены путем применения технологии рекомбинантной ДНК для создания клеток-продуцентов МКА. Эта технология позволила создать МКА с разной долей мышино-го компонента в молекуле иммуноглобулина, вплоть до ограничения этого компонента только антиген-распознающим участком.

В зависимости от доли мышино-го белка, различают химерные МКА (мышинный вариабельный домен иммуноглобулина, 10–35 % белка) и гуманизированные МКА (мышинный антиген-распознающий участок, ~ 5 % белка) [23; 59]. В последнее время предпринимаются попытки создания полностью человеческих рекомбинантных МКА с использованием генетически модифицированных мышей и синтетических иммуноглобулинов человека [43]. Благодаря перспективности данного направления и вложению значительных средств фармацевтическими компаниями, за 2 десятилетия были созданы и изучены в предклинических исследованиях сотни МКА к различным антигенам, десятки из них дошли до стадии клинических испытаний, и целый ряд МКА уже получили разрешение на применение в качестве лекарственных средств.

Первый противоопухолевый препарат на основе МКА (Мабтера) был выпущен на рынок в 1997 г., и с тех пор регистрируется примерно по одному новому препарату этой группы в год. В 2004 г. нами был выполнен обзор имевшихся на тот момент достижений в создании противоопухолевых МКА [1]. Здесь кратко описываются новые созданные с тех пор препараты и изменение статуса существующих.

В 2004 г. были разрешены для применения 8 препаратов противоопухолевых МКА, из них два – ритуксимаб и трастузумаб – были зарегистрированы в РФ (с тех пор их статус не изменился).

Два применявшихся в 2004 г. МКА – эдроколомаб (Panogex) и денилейкин дифитокс (Ontak) – сошли со сцены.

Один представлял собой первое поколение мышинных МКА, направленных против антигена эпителиальной ткани Ер-САМ, и ограниченно применялся в Германии для лечения рака толстой кишки стадий 2В и С по Dukes [30; 45]. Препарат оказался высоко иммуногенным, и, несмотря на показанную в клинических исследованиях эффективность, был снят с производства.

Ontak представлял собой иммунотоксин, в котором в качестве вектора направленной доставки использовались МКА к рецептору ИЛ-2, а в качестве токсина – дифтерийный токсин с удаленным участком связывания. Препарат был разрешен в США для лечения кожной Т-клеточной лимфомы, нечувствительной к другим видам терапии [15; 58]. Препараты этой группы в целом характеризуются высокой токсичностью, и Онтак был вытеснен другими, более безопасными средствами лечения.

В то же время после 2004 г. появились 3 новых противоопухолевых МКА – бевацизумаб, цетуксимаб и пантимуаб. Первые 2 из них, а также применявшийся в 2004 г. алемтузумаб, сейчас разрешены для применения в РФ.

В настоящее время для применения по онкологическим показаниям разрешены 9 МКА (в том числе 5 – в РФ). Данные об этих антителах кратко описаны ниже и суммированы в табл.

Противоопухолевые МКА, разрешенные к применению

Ритуксимаб

Как указывалось выше, ритуксимаб (Мабтера; «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд», Швейцария) был первым противоопухолевым МКА, который был выпущен на рынок еще в 1997 г. С тех пор Мабтера сохранила за собой лидерство среди препаратов этой группы и занимает первое место по объему продаж (более 2 млрд. \$ в год). Препарат представляет собой химерные антитела против антигена CD20, который экспрессируется на поверхности В-клеток, начиная со стадии пре-В-клеток, и до стадии дифференцированных плазматических клеток. Этот антиген экспрессируется более чем на 95 % опухолевых клеток В-клеточных НХЛ, и отсутствует в моноцитах, Т-лимфоцитах и клетках нелимфоидного ряда. Препарат разрешен в РФ для лечения В-клеточной НХЛ (рецидивирующей или химиоустойчивой, низкой степени злокачественности или фолликулярной) у взрослых больных.

При применении Мабтеры в стандартной дозировке (4×250 мг/м² в/в с интервалом в 1 нед) в ключевом исследовании в рамках II фазы клинических у больных рецидивирующей НХЛ низкой степени злокачественности или фолликулярной В-клеточной НХЛ, ранее получавшие много линий терапии, частота ОЭ составила 46–48 % с медианой длительности эффекта 12 мес [33]. При удлинении срока применения препарата частота достижения клинического эффекта увеличивалась до 60 % [41]. При повторном применении Мабтеры после развития рецидива у 40 % больных снова достигался эффект (11 % – полный, 30 % – частичный) с медианой длительности 16,3 мес (от 3,7 до 25,1 мес) [13].

Мабтера была также эффективна и безопасна при применении в комбинации со стандартной схемой СVP в 1-й линии терапии больных с CD20⁺-фолликулярной НХЛ: в ключевом исследовании в рамках III фазы клинических испытаний частота эффекта этой комбинации составила 81 %, а частота эффекта одной химиотерапии – 57 % ($p < 0,001$). Добавление Мабтеры значительно увеличивало срок до исчезновения эффекта (соответственно 27 и 7 мес, $p < 0,001$) и не сопровождалось существенным усилением токсичности [32].

В более раннем исследовании частота эффекта Мабтеры, применяемой в комбинации со схемой СНОР в 1 линии терапии больных В-клеточной лимфомы низкой степени злокачественности или фолликулярной В-клеточной лимфомы с плохим прогнозом, достигала 95 % [12].

Имеются сведения об эффективности применения Мабтеры и при НХЛ высокой степени злокачественности (частота клинического эффекта 31 %) [8]. В рандомизированном исследовании в рамках III фазы клинических испытаний показана активность комбинации Мабтеры со схемой СНОР у ранее не леченных больных диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой II–IV стадии в возрасте 60–80 лет [10]. При медиане срока наблюдения 3 года безрецидивная выживаемость больных, получавших эту комбинацию и только химиотерапию, составила 53 и 35 % соответственно, а общая выживаемость – 62 и 51 % соответственно (в обоих случаях $p = 0,008$); это улучшение не сопровождалось усилением токсичности [9]. Предполагается, что ритуксимаб может повышать чувствительность клеток лимфомы к действию химиопрепаратов, хотя точный механизм этого взаимодействия неизвестен [14].

Трастузумаб

Трастузумаб (Герцептин, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд», Швейцария) – препарат гуманизированных МКА, направленных против антигена Her2/neu – члена семейства тирозинкиназо-зависимых рецепторов эпидермального фактора роста человека. Этот антиген экспрессирован на эпителиальных клетках протоков молочной железы, яичников, поджелудочной железы и ряда других органов. Гиперэкспрессия антигена Her2/neu наблюдается у 25–30 % больных раком молочной железы и коррелирует с плохим прогнозом заболевания и резистентностью опухоли к химиотерапии [54].

Герцептин был выпущен на рынок на год позже Мабтеры и разрешен в РФ для адъювантной терапии метастатического рака молочной железы с гиперэкспрессией Her2 (монотерапия после одного или более курсов химиотерапии или в комбинации с паклитаксолом в первой линии терапии). Статус препарата с 2004 г. не изменился.

При изолированном применении Герцептина у достигнута частота клинического ответа 12–14 %, причем эффект препарата был выше у больных с наибольшей степенью экспрессии антигена Her2/neu [5].

Добавление Герцептина в схемы первой линии химиотерапии терапии повышает частоту и длительность эффекта, срок до прогрессирования заболевания. В ключевом исследовании в рамках III фазы клинических испытаний с участием ранее не леченных больных метастатическим РМЖ с гиперэкспрессией Her2 частота эффекта, добавление трастузумаба к комбинации адриамицин-циклофосфан повышало частоту эффекта с 42 до 53 %, добавление к таксолу – с 16 до 42 %. При этом срок до прогрессирования заболевания удлинялся соответственно с 6,5 до 9,1 мес и с 4,4 до 11 мес, а общий срок выживания увеличивался с 20,3 до 25,1 месяца [55]. При применении Герцептина в комбинации с цисплатином объективный эффект достигнут у 33 % больных, при этом токсические эффекты цисплатина не усиливались [40]. Частота клинического ответа при применении комбинации Герцептина и цисплатина была выше, чем при применении этих препаратов по отдельности. Усиление трастузумабом эффекта цитостатиков может быть обусловлено вызываемым МКА нарушением репарации повреждений ДНК.

Основной проблемой при применении Герцептина является нарушение функций сердца (кардиотоксичность), которое наблюдается как при монотерапии, так и при комбинированной терапии, особенно у больных, получающих или ранее получавших антрациклины [52]. Возможно, это связано с наличием рецепторов Her2 на кардиомиоцитах [51].

Алемтузумаб

Алемтузумаб (Кэмпас, Schering AG, Германия) представляет собой гуманизированные МКА против CD52-антигена человека, который экспрессируется на поверхности нормальных и малигнизированных В- и Т-лимфоцитов, а также моноцитов, тимоцитов и макрофагов. Связывание антител с антигеном приводит к лизису клеток вследствие фиксации комплемента и развития антитело-зависимой клеточной цитотоксичности. Препарат выпущен на рынок в 2001 г. и разрешен в РФ для лечения хронического В-клеточного ХЛЛ.

При подкожном применении Кэмпаса в первой линии терапии больных В-клеточным ХЛЛ в исследовании в рамках II фазы клинических испытаний частота объективного эффекта составила 87 %, в том числе 19 % – полный и 68 % – частичный эффект [31].

При лечении препаратом больных с рецидивирующим или резистентным ХЛЛ полный или частичный клинический эффект достигнут у 38 % пациентов, причем злокачественные лимфоидные клетки исчезли из крови в 97 % случаев [37]. Многообещающие результаты получены также при лечении больных с рецидивирующим или резистентным Т-пролимфоцитарным лейкозом: ПР длительностью от 5 до 30 мес достигнута у 9 из 15 больных (60 %) [38].

Во многих случаях связывание МКА с соответствующим антигеном не приводит к гибели клеток, и в таких случаях эти МКА могут использоваться как средства направленной доставки токсических агентов в опухоль. К таким препаратам относятся иммунотоксин Mylotarg (Гемтузумаб озогамидин) и радиоиммуноконъюгаты, например, Zevalin (^{90}Y -ибритумомаб тиуксетан) и Bexxar (^{131}I -тозитумомаб). Эти препараты в РФ не зарегистрированы.

Гемтузумаб озогамидин

Гемтузумаб озогамидин (Mylotarg, Wyeth, США) представляет собой МКА к антигену миелоидных клеток CD33, конъюгированные с токсином озогамидином (калхеамицином). Антиген CD33 экспрессирован на бластных клетках миелоидного ряда в 80 % случаев острого миелоидного лейкоза. После связывания МКА с антигеном комплекс интернализуется в клетку, где токсин высвобождается и расщепляет двойную цепочку ДНК.

Mylotarg выпущен на рынок в 2000 г. и применяется для лечения острого миелоидного лейкоза у больных старше 60 лет [7].

В исследовании в рамках II фазы клинических испытаний применение препарата у больных с первым рецидивом острого миелоидного лейкоза приводило к ремиссии у 30 % пациентов с медианой срока безрецидивной выживаемости 7,2 мес. [53]. В целом препарат переносится относительно хорошо, и примерно 40 % больных получали его амбулаторно. Имеются сведения об эффективном применении препарата в комбинации с другими цитостатиками, например, идарубицином и аранозой [4].

 ^{90}Y -ибритумомаб тиуксетан

^{90}Y -ибритумомаб тиуксетан (Zevalin; Cell Therapeutics, США) представляет собой мышиные МКА против CD20-антигена В-лимфоцитов человека, конъюгированные с бета-излучателем ^{90}Y . Препарат выпущен на рынок в 2002 г. и разрешен в США для лечения рецидивирующей или рефрактерной фолликулярной CD20⁺-трансформированной неагрессивной НХЛ.

В многоцентровом исследовании частота эффекта препарата Zevalin у больных рецидивирующей НХЛ низкой и промежуточной степеней злокачественности составляла 67 %, в том числе 26 % – полный эффект при медиане срока до прогрессирования заболевания более 12 мес [62]. Препарат Zevalin был эффективен у 74 % больных фолликулярной НХЛ, резистентных к немеченому МКА к антигену CD20 (Мабтере). 15 % больных имели полный эффект при сроке до прогрессирования заболевания 6,8 мес [60]. В исследовании в рамках III фазы клинических испытаний частота клинического эффекта препарата Zevalin у больных рецидивирующей или резистентной неагрессивной НХЛ или трансформированной CD20⁺ НХЛ (с поражением менее 25 % клеток костного мозга) достигла 80 %, а при применении немеченого МКА (Мабтера) – только 56 % (полный эффект – соответственно 30 и 16 %) [61].

¹³¹I-тозитумомаб

¹³¹I-тозитумомаб (Веххаг; Corina, Швейцария) тоже содержит мышиные МКА против антигена CD20 В-лимфоцитов, но в этом случае они конъюгированы с ¹³¹I. В исследовании в рамках III фазы клинических испытаний с участием больных резистентной НХЛ или трансформированной НХЛ низкой степени злокачественности частота клинического эффекта препарата Веххаг составила 65 % (в том числе 20 % – полный эффект) с медианой длительности эффекта 6,5 мес [25].

Еще более высокие результаты были получены при применении препарата в первой линии терапии. В этом случае частота эффекта достигала 100 %, в том числе 56 % – полный эффект [24].

Бевацизумаб

Бевацизумаб (Авастин, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд», Швейцария) – гуманизированные МКА, направленные против фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF-A). Бевацизумаб связывается с VEGF и предотвращает взаимодействие VEGF с его рецепторами (Flt-1 и KDR) на поверхности эндотелиальных клеток. Взаимодействие VEGF с его рецепторами приводит к пролиферации эндотелиальных клеток и образованию новых кровеносных сосудов на моделях ангиогенеза *in vitro*. Введение бевацизумаба на моделях трансплантата рака прямой кишки у мышей *nude* приводит к ослаблению васкуляризации и угнетению роста опухоли [47]. Введение бевацизумаба приводит к подавлению метастатического прогрессирования заболевания и снижению микрососудистой проницаемости при различных опухолях человека, включая рак ободочной кишки, молочной железы, поджелудочной железы и предстательной железы. Авастин выпущен на рынок в 2004 г. и разрешен для применения в первой линии терапии метастатического рака толстой/прямой кишки в комбинации с химиотерапией на основе производных фторпиримидина.

В исследовании в рамках III фазы клинических испытаний добавление Авастина к схеме IFL (иринотекан, фторурацил, лейковорин) в первой линии терапии больных с метастатическим РТК достоверно увеличивало частоту эффекта (с 35 до 45 %), медиану срока выживания без прогрессирования заболевания (с 6,2 до 10,6 мес) и медиану общего срока выживания (с 15,6 до 20,3 мес) [20]. Среди больных, получавших Авастин, риск смерти были ниже, чем среди больных, получавшей только терапию по схеме IFL.

При применении Авастина в комбинации с фторурацилом/лейковорином в первой линии терапии больных метастатическим РТК, имеющих противопоказания для терапии иринотеканом (возраст старше 65 лет, предшествующая лучевая терапия брюшной полости и таза) или с меньшей вероятностью получения преимущества от терапии иринотеканом (исходный уровень альбумина $< 3,5$ г/дл), тоже достигнута более высокая частота объективного эффекта (40 % по сравнению с 15,2–16,7 % без Авастина), достоверное увеличение срока выживания без прогрессирования (с 5,2 до 9,2 мес) и тенденция к увеличению общего срока выживания (с 13,6 до 17,7 мес) по сравнению с проведением только химиотерапии фторурацилом/лейковорином.

Имеются также данные об эффективности применения высокой дозы Авастина при метастатическом раке почки [64]. Добавление высокой дозы препарата к комбинации карбоплатина и паклитаксела у ранее не леченных больных местно-распространенным или метастатическим НМРЛ увеличивало частоту эффекта с

19 до 31 %, а медиану срока до прогрессирования заболевания – с 4,2 до 7,4 месяца [22]. В исследовании в рамках III фазы клинических испытаний с участием больных с резистентным к таксанам метастатическим раком молочной железы частота эффекта комбинации Авастина с капецитабином была выше, чем при применении одного капецитабина (соответственно 19,8 и 9,1 %), хотя медиана срока до прогрессирования заболевания в 2 группах больных не различалась [34].

Цетуксимаб

Цетуксимаб (Эрбитукс, Boehringer Ingelheim Pharma, Германия) представляет собой химерное МКА IgG₁, направленное против рецептора EGFR. EGFR – тирозинкиназный рецептор, участвующий в передаче сигналов, регулирующих клеточный цикл, ангиогенез, миграцию клеток и клеточную инвазию/процесс метастазирования. Экспрессия EGFR усилена в клетках опухолей эпителиального происхождения, например, РЛ, РМЖ, РТК; гиперэкспрессия EGFR сопровождается плохим прогнозом [27; 42; 48]. Сродство к EGFR примерно в 5–10 раз превышает сродство эндогенных лигандов. Цетуксимаб блокирует связывание эндогенных лигандов с EGFR, что приводит к ингибированию функций рецептора. Далее комплекс МКА с рецептором интернализуется в клетку, что может приводить к уменьшению количества рецепторов.

Цетуксимаб также сенситизирует цитотоксические иммунные эффекторные клетки в отношении экспрессирующих EGFR опухолевых клеток. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* цетуксимаб тормозил пролиферацию и вызывал апоптоз опухолевых клеток человека, экспрессирующих EGFR. *In vitro* и *in vivo* цетуксимаб подавляет секрецию ангиогенных факторов в опухолевых клетках, блокирует миграцию эндотелиальных клеток и снижает активность неоангиогенеза и метастазирования опухоли.

Эрбитукс выпущен на рынок в 2004 г. и разрешен для применения по следующим показаниям:

- метастатический колоректальный рак в комбинации со стандартной ХТ;
- монотерапия МКРП в случае неэффективности предшествующей ХТ с включением иринотекана или оксалиплатина, а также при непереносимости иринотекана;
- местно-распространенный плоскоклеточный рак головы и шеи в комбинации с ЛТ;
- рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи в случае неэффективности предшествующей ХТ на основе препаратов платины.

Во II фазе клинических испытаний показана эффективность Эрбитукса, изолированно или в комбинации с иринотеканом, для лечения EGFR⁺мРТК, резистентного к иринотекану [50]. Данные подтверждены в рандомизированном исследовании, которое также показало, что комбинированное применение Эрбитукса и иринотекана более эффективно, чем один Эрбитукс: частота эффекта составляла 22,9 и 10,8 %, срок до прогрессирования – 4,1 и 1,5 мес, а медиана ОВ – 8,6 и 6,9 мес соответственно [11]. На основании этих исследований было дано разрешение на применение препарата в комбинации с иринотеканом при EGFR⁺мРТК, резистентном к иринотекану.

Многообещающие результаты также получены при раке органов головы и шеи, раке поджелудочной железы и НМРЛ [3; 17; 46].

Основным побочным эффектом Эрбитукса является кожная сыпь, которая развивается у 756 % больных и является фактором прогноза эффективности препарата [49].

Панитумумаб

Панитумумаб (Vectibix; Amgen, Швейцария) представляет собой полностью человеческие рекомбинантные МКА против EGFR. Препарат относительно недавно (в 2006 г.) был разрешен для лечения рака толстой/прямой кишки.

В ключевом рандомизированном исследовании в рамках III фазы клинических испытаний с участием больных мРТК, не имевших эффекта стандартной ХТ, 24-недельная выживаемость без прогрессирования при применении панитумумаба (в сочетании с НПТ) составила 18 %, а при проведении одной НПТ – 5 %; через 32 нед лечения эти цифры равнялись 10 и 4 % соответственно. Медиана длительности эффекта равнялась 17 нед, причем исследователи отмечали хорошую переносимость препарата [39]. Более того, препарат хорошо переносили больные, не переносящие аналогичный препарат химерных МКА против EGFR цетуксимаб [29].

Направления будущих исследований

Из приведенных выше описаний противоопухолевых препаратов, внедренных в клиническую практику, видно, что максимален успех препаратов МКА, направленных либо против антигенов В-лимфоцитов (лечение гемобластозов), либо против EGFR/его рецепторов (сólидные опухоли).

С момента появления первых противоопухолевых препаратов на основе МКА количество изучаемых МКА увеличивалось лавинообразно, и в настоящее время в клинических исследованиях изучается больше сотни таких МКА. Можно выделить несколько основных направлений исследований новых МКА:

1. Создание полностью человеческих рекомбинантных МКА для уменьшения побочных эффектов, связанных с наличием мышинового компонента в молекуле иммуноглобулина.

Как указывалось выше, наличие мышинового компонента в молекуле МКА является причиной формирования человеческих противомышиных антител, нейтрализующих МКА в кровотоке и снижающих их эффективность, а также причиной развития аллергических реакций, вплоть до анафилаксии. Хотя у гуманизированных МКА эти недостатки сведены к минимуму, они, тем не менее, существуют и вызывают озабоченность клиницистов. Поэтому предпринимаются попытки создания полностью человеческих рекомбинантных аналогов существующих МКА, которые были бы свободны от этого недостатка. Один такой препарат – панитумумаб – уже разрешен для применения и действительно лучше переносится, чем аналогичные МКА, содержащие мышинный компонент (см. выше).

В скором времени ожидается выход на рынок препарата полностью человеческих рекомбинантных МКА против антигена CD20 В-лимфоцитов офатумумаба (приобретен компанией Glaxo SmithKline, Великобритания). В настоящее время препарат проходит III фазу клинических испытаний для лечения хронического резистентного В-клеточного лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ). В исследовании в рамках II фазы испытаний объективный эффект был достигнут у 13 из 26 пригодных для обследования больных (50 %) при медиане срока до прогрессирования заболевания 23 нед (диапазон 20–31 нед) [36]. Также изучается применение офатумумаба при резистентных к ритуксимабу НХЛ и применение в комбинации с флударабином и циклофосфаном в первой линии терапии ХЛЛ. Хо-

тя прямого сравнения эффективности офатумумаба и ритуксимаба не проводилось, результаты предклинических исследований и исследований *in vitro* позволяют предположить, что офатумумаб может быть более активен в ситуациях слабой экспрессии CD20, а также при резистентности к ритуксимабу.

2. Большим недостатком всех существующих МКА является их высокая стоимость, обусловленная, в первую очередь, большими производственными затратами, которые связаны с технологией рекомбинантной ДНК. Так, например, стоимость месячного лечения Герцептином превышает \$3000, Авастином – \$9000. В связи с этим предпринимаются попытки оптимизации структуры МКА таким образом, чтобы уменьшить затраты на их производство.

Одним из направлений работы в этой области является создание рекомбинантных фрагментов МКА, сохраняющих функции целой молекулы, например, одного варибельного домена. В то время как нативная молекула МКА имеет молекулярный вес порядка 150 кДа, вес фрагментов может колебаться в пределах 6–15 кДа, что дает им целый ряд преимуществ. Такие фрагменты могут кодироваться одним геном, что существенно упрощает создание плазмид и позволяет значительно увеличить синтез белка в клеточных системах. Благодаря этому себестоимость производства может быть снижена на порядок. Помимо удешевления производства, малые фрагменты МКА имеют такие преимущества, как лучшее проникновение в ткани, способность распознавать экранированные эпитопы, меньшая иммуногенная способность, более высокая стабильность в растворе. Более того, можно регулировать время полужизни таких веществ в кровотоке путем их конъюгации с ПЭГ или антителами против альбумина.

Пример таких препаратов Nanobody (Ablynx, Бельгия). Nanobodies (Нанотела) представляют собой одну тяжелую цепь Ig верблюда или ламы и, соответственно, содержат только 1 антиген-распознающий варибельный участок. Технология получения таких фрагментов МКА была применена для создания нанотел против EGFR. Для повышения эффективности блокады EGFR были созданы димеры этого нанотела, а присоединение фрагмента антител против альбумина сыворотки крови мыши позволило увеличить время полужизни полученной гибридной молекулы в плазме крови с 1,5 до 44 ч. Такой биспецифичный, трехкомпонентный препарат полностью блокировал EGFR, подавлял стимулируемую через этот рецептор пролиферацию клеток и замедлял рост трансплантата солидной опухоли у мышей *nude* [36].

В настоящее время на разных стадиях разработки находится большое количество препаратов на основе фрагментов МКА. Так, например, II фазу клинических испытаний проходит Fab-фрагмент IgG₁ против EGFR (IMC-11F8, ImClone Systems; sólидные опухоли) и конъюгированный с ПЭГ фрагмент МКА против VEGFR-2 (CDP-791, UCB/ImClone Systems; НМРЛ), а I фазу клинических испытаний проходят одноцепочечный фрагмент биспецифичных МКА против CD19/CD3, содержащий 4 варибельных домена (MT103/MEDI-538, Micromet/MedImmune; НХЛ; 36). Однако исследователи отмечают, что иммунный ответ, вызываемый при связывании таких фрагментов МКА с антигенами, может быть слабее, чем при связывании полного иммуноглобулина, поэтому такие фрагменты могут найти применение скорее как средства направленной доставки в опухоль токсинов или радиоизотопов. Разработки этих конъюгатов продвигаются полным ходом.

Действительно, уже II фазу клинических испытаний проходит созданный Philogen/Schering AG одноцепочечный фрагмент МКА против фибронектина (L19), конъюгированный с ^{131}I (разные формы рака) или с ИЛ-2 (сôлидные опухоли). Также на II фазе клинических испытаний находится одноцепочечный фрагмент МКА против молекулы адгезии эпителиальных клеток ЕpСAM, конъюгированный с экзотоксином псевдомонады (VB4-845, Viventia Biotech; рак органов головы и шеи, рак мочевого пузыря), а также фрагмент МКА против антигена CD89, конъюгированный с EGF (MDX-214, Medarex; опухоли, экспрессирующие EGF; 36).

3. Помимо создания фрагментов МКА, предпринимаются попытки оптимизации структуры МКА с целью улучшения показателей их связывания с антигеном и стабильности. Так, II фазу клинических испытаний проходят МКА против $\alpha\beta\gamma$ -интегрин с удаленным участком деаминарования (Medi-522, MedImmune; меланома, рак толстой/прямой кишки, рак предстательной железы), а компания Medarex/BioWa, США, проводит I фазу клинических испытаний МКА против антигена CD30 со сниженным содержанием углеводного компонента (MDX-1401; ЛХ; 36).
4. Как указывалось выше, наибольшие успехи достигнуты в клиническом применении МКА, направленных либо против антигенов В-лимфоцитов (для лечения гемобластозов), либо против EGFR или его рецепторов (сôлидные опухоли). Поэтому эти антигены привлекают наибольшее внимание исследователей, и в настоящее время на разных стадиях разработки находится большое количество различных модифицированных МКА против этих антигенов, например, офатумумаб (см. выше), МКА против CD22 эпратузумаб и ^{90}Y -эпратузумаб (HXL), МКА против EGFR ABX-EGF, h-R3 и др [16; 56].

Вместе с тем ведутся активные поиски и исследования других возможных мишеней для воздействия с помощью МКА. К таким антигенам относятся, например, упомянутые выше фибронектин, ЕpСAM, интегрин, CD89, CD30, а также HLA-DR, опухолевоспецифичный антиген клеток рака почки cG250, простат-специфичный мембранный антиген, раково-эмбриональный антиген, антиген Льюиса Y и другие [6; 19; 35; 57; 63].

МКА против этих антигенов показали многообещающие результаты в предклинических и ранних клинических исследованиях, и ожидается, что они могут дойти до стадии клинического применения через 5–10 лет.

Что касается России, то здесь успехи в создании противоопухолевых препаратов на основе МКА довольно скромны. В начале 1990-х гг. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН под руководством проф. А.Ю. Барышникова была внедрена классическая гибридомная технология получения МКА, которая позволила создать и наработать панель антител против дифференцировочных антигенов лейкоцитов человека и ряда других антигенов клеток человека.

Эти МКА успешно используются для дифференциальной диагностики лейкозов и оценки иммунного статуса пациентов. Была предпринята попытка создания противоопухолевого препарата на основе мышинных МКА против муциноподобного антигена MUC-1, выделенного из жировых глобул женского молока [2]. В предклинических исследованиях эти антитела тормозили рост трансплантата рака толстой кишки человека у мышей *nude* [26]. Однако проведенное в рамках II фазы клинических испытаний исследование применения препарата у больных с поздними стадиями рака молочной железы и других форм опухолей эпителиального генеза (рак толстой кишки, яичника и т.д.) показало лишь скромную эффективность (стабилизация заболевания на срок до 12 нед примерно у трети больных) при выраженных аллергизирующих свойствах препарата [21].

В результате клиническая разработка этого единственного на сегодняшний день отечественного противоопухолевого препарата на основе МКА была прекращена. Возможно, причиной неудачи являлось нормативное требование о включении в исследование только больных с III–IV стадиями рака, для которых исчерпаны другие возможности лечения. Известно, что средства биотерапии относительно малоэффективны в случае массивной сôлидной опухоли из-за слабого проникновения вглубь опухолевой ткани, и такие препараты значительно более эффективны при ранних стадиях заболевания или в отношении остаточной опухоли. Кроме того, могла быть неоптимальна дозировка и схема применения препарата. Следует, однако, учитывать, что ни во время проведения исследования, ни в настоящее время нет данных о клиническом успехе какого-либо противоопухолевого препарата на основе МКА к муциноподобным антигенам.

Заключение

Накопленный к настоящему времени мировой опыт разработки и клинического применения противоопухолевых средств на основе МКА указывает на перспективность этого направления.

Хотя подобные исследования требуют очень больших вложений, интерес к ним подогревается коммерческим успехом ряда препаратов: общий объем продаж «большой тройки» швейцарской компании Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд (Мабтера, Герцептин, Авастин) в 2006 г. превысил \$5 млрд.

Из-за чрезвычайно высокой стоимости таких препаратов особое значение приобретает развитие технологий получения гуманизированных МКА в РФ для создания отечественных аналогов импортных лекарств.

Хотя некоторые усилия в этом направлении предпринимаются, существующих средств и ресурсов явно недостаточно, и достижение успеха целиком и полностью зависит от поддержки этих усилий на государственном уровне.

Такая поддержка тем более необходима, что задача снабжения населения лекарствами является государственным приоритетом.

МКА, разрешенные для применения по онкологическим показаниям

Антитело	Целевой антиген	Показание к применению	Год выпуска, производитель
Ритуксимаб (Мабтера*)	CD20	Неходжкинская лимфома	1997, Ф. Хоффманн-Ля Рош
Трастузумаб (Герцептин*)	HER2 (C-erb2)	Рак молочной железы	1998, Ф. Хоффманн-Ля Рош
Гемтузумаб озогамицин (Mylotarg)	CD33	Острый миелоидный лейкоз	2000, Wyeth
⁹⁰ Y-ибритумомаб тиуксетан (Zevalin)	CD20	Неходжкинская лимфома	2002, Cell Therapeutics
¹³¹ I-тозитумомаб (Беххаг)	CD20	Неходжкинская лимфома	2003, Corixa
Алемтузумаб (Кэмпас*)	CD52	Хронический В-клеточный ЛЛ	2001, Genzyme/Schering AG
Бевацизумаб (Авастин*)	VEGF	Метастатический рак толстой/прямой кишки	2004, Ф. Хоффманн-Ля Рош
Цетуксимаб (Эрбитукс*)	EGFR	Рак толстой/прямой кишки	2004, Ф. Хоффманн-Ля Рош
Панитумумаб (Vectibix)	EGFR	Рак толстой/прямой кишки	2006, Amgen
*Зарегистрированы в РФ HER2 – рецептор эпидермального фактора роста человека (EGFR) 2 типа; VEGF – эндотелиальный фактор роста сосудов			

Литература

1. Барышников А.Ю., Иванов П.К., Чмутин Е.Ф. Создание противоопухолевых препаратов на основе моноклональных антител: предпосылки и достижения // Вестник РАМН. – 2004. – Т. 12. – С. 10–6.
2. Якубовская Р.И., Коростелева М.Д., Александр С.К. Выделение мембранных антигенов эпителиальных клеток молочной железы из мембран жировых глобул женского молока // Вопр. мед. химии. – 1986. – Т. 32. – С. 36–41.
3. Abbruzzese J., Rosenberg A., Xiong Q. et al. Phase II study of antiepidermal growth factor receptor (EGFR) antibody cetuximab (IMC-C225) in combination with gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 2001. – Vol. 20. – P. 130a.
4. Alvarado Y., Tsimberidou A., Kantarjian H. et al. Pilot study of Mylotarg, idarubicin and cytarabine combination regimen in patients with primary resistant or relapsed acute myeloid leukemia // Cancer Chemother. Pharmacol. – 2003. – Vol. 51(1). – P. 87–90.
5. Baselga J., Tripathy D., Mendelsohn J. et al. Phase II study of weekly intravenous trastuzumab (Herceptin) in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer // Semin. Oncol. – 1999. – Vol. 4 (Suppl 12). – P. 78–83.
6. Boghaert E.R., Sridharan L., Armellino D.C. et al. Antibody-targeted chemotherapy with the calicheamicin conjugate hu3S193-N-acetyl gamma calicheamicin dimethyl hydrazide targets Lewis y and eliminates Lewis y-positive human carcinoma cells and xenografts // Clin Cancer Res. – 2004. – Vol. 10. – P. 4538–49.
7. Bross P.F., Beitz J., Chen G. et al. Approval summary: gemtuzumab ozogamicin in relapsed acute myeloid leukemia // Clin. Cancer Res. – 2001. – Vol. 7. – P. 1490–6.
8. Coiffier B., Haioun C., Ketterer N. et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study // Blood. – 1998. – Vol. 92(6). – P. 1927–32.
9. Coiffier B., Herbrecht R., Tilly H. et al. GELA study comparing CHOP and R-CHOP in elderly patients with DLCL: 3-year median follow-up with analysis according to co-morbidity factors // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 2003. – Vol. 22. – P. 596.
10. Coiffier B., Lepage E., Briere J. et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346. – P. 235–42.
11. Cunningham D., Humblet Y., Sienas S. et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan refractory metastatic colorectal cancer // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351. – P. 337–45.
12. Czuczman M.S., Grillo-Lopez A.J., White et al. Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy // J. Clin. Oncol. – 1999. – Vol. 17(1). – P. 268–76.
13. Davis T., Grillo-Lopez J., White C. et al. Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of retreatment // J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol. 18. – P. 3135–43.
14. Demidem A., Lam T., Alas S. et al. Chimeric anti-CD20 (IDEC-C2B8) monoclonal antibody sensitizes a B cell lymphoma cell line to cell killing by cytotoxic drugs // Cancer Biother. Radiopharm. – 1997. – Vol. 12. – P. 177–86.
15. Duvic M., Cather J., Maize J. et al. DAB389IL2 diphtheria fusion toxin produces clinical responses in tumor stage cutaneous T cell lymphoma // Am. J. Hematol. – 1998. – Vol. 58(1). – P. 87–90.
16. Furman R.R., Coleman M., Leonard J.P. Epratuzumab in non-Hodgkin's lymphomas // Curr. Treat. Options. Oncol. – 2004. – Vol. 5. – P. 283–8.
17. Gatzemeier U., Rosell R., Ramlau R. et al. Cetuximab in combination with cisplatin/vinorelbine vs cisplatin/vinorelbine alone in the firstline treatment of patients with epidermal growth-factor receptor expressing advanced non-small-cell lung cancer // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 2003. – Vol. 22. – abstr. 642.
18. Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer // Cell. – 2000. – Vol. 100. – P. 57–70.
19. Huland E., Heinzer H. Renal cell carcinoma: novel treatments for advanced disease // Curr. Opin. Urol. – 2003. – Vol. 13. – P. 451–6.
20. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Cartwright T. et al. Bevacizumab a monoclonal antibody to vascular-endothelial growth factor prolongs survival in first-line colorectal cancer: results of a phase III trial of bevacizumab in combination with bolus IFL (irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin) as first-line therapy in subjects with metastatic colorectal cancer // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 2003. – Vol. 22. – abstr 3646.

21. *Ivanov P.K., Blokhin D.Y., Chmutin E.F. et al.* Ateonate and Imuteran: Novel Russian monoclonal antibody-based therapeutic agents // *Biotechnology Journal*. – 2007. – Vol. 2(7). – P. 863–70.
22. *Johnson D.H., Fehrenbacher L., Novotny W.F. et al.* Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 2184–91.
23. *Jones P.T., Dear P.H., Foote J. et al.* Replacing the complementarity-determining regions in a human antibody with those from a mouse // *Nature*. – 1986. – Vol. 321. – P. 522–55.
24. *Kaminski M., Estes J., Regan D. et al.* Front-line treatment of advanced B-cell low-grade lymphoma with radiolabelled anti-B1 antibody: initial experience // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 16. – P. 15a.
25. *Kaminski M., Zelenetz A., Press O. et al.* Pivotal study of iodine 131 tositumomab for chemotherapy-refractory low-grade or transformed low-grade non-Hodgkin's lymphomas // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 19. – P. 3918–28.
26. *Karmakova T., Bezborodova O., Nemtsova E., Yakubovskaya R.* Antitumor efficiency of monoclonal antibody in nude mice with xenograft of human colon carcinoma // *Proc. 10th NCI-EORTC Symp., Amsterdam, 1998*, P. 88.
27. *Kim E., Khuri F., Herbst R.* Epidermal growth-factor receptor biology (IMC-C225) // *Curr. Opin. Oncol.* – 2001. – Vol. 13. – P. 506–13.
28. *Kohler G., Milstein C.* Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity // *Nature*. – 1975. – Vol. 256. – P. 495–7.
29. *Langerak A., River G., Mitchell E. et al.* Panitumumab monotherapy in patients with metastatic colorectal cancer and cetuximab infusion reactions: a series of four case reports // *Clin. Colorectal. Cancer*. – 2009. – Vol. 8(1). – P. 49–54.
30. *Larrick J.W., Gavilondo J.* Therapeutic antibody technology 97 // *Immunotechnology*. – 1998. – Vol. 3(4). – P. 303–7.
31. *Lundin J., Kimby E., Bjorkholm M. et al.* Phase II trial of subcutaneous anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (campath-1H) as first-line treatment for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia // *Blood*. – 2002. – Vol. 100. – P. 768–73.
32. *Marcus R., Imrie K., Belch A. et al.* An international multi-centre, randomised open-label phase III trial comparing rituximab added to CVP chemotherapy to CVP chemotherapy alone in untreated stage III/IV follicular non-Hodgkin's lymphoma // *Blood*. – 2003. – Vol. 102. – abstr. 87.
33. *McLaughlin P., Grillo-Lopez J., White C. et al.* IDEC-C2B8 rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program // *J Clin Oncol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 2825–33.
34. *Miller K., Rugo H., Cobleigh M. et al.* Phase III trial of capecitabine plus bevacizumab versus capecitabine alone in women with metastatic breast cancer previously treated with anthracycline and a taxane // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2002. – Vol. 76(suppl). – abstr. 36.
35. *Nanus D.M., Milowsky M.I., Kostakoglu L. et al.* Clinical use of monoclonal antibody HuJ591 therapy: targeting prostate specific membrane antigen // *J. Urol.* – 2003. – Vol. 170. – S. 84–9.
36. *Nyberg K.A.* Next generation monoclonal antibodies // *Oncology Business Review*. – 2007. – November. – P. 36–43.
37. *Osterborg A., Dyer M.J., Bunjes D. et al.* Phase II multicenter study of human CD52 antibody in previously treated chronic lymphocytic leukemia. European Study Group of CAMPATH-1H Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 15. – P. 1567–74.
38. *Pawson R., Dyer M.J., Barge R. et al.* Treatment of T-cell prolymphocytic leukemia with human CD52 antibody // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 15. – P. 2667–72.
39. *Peeters M., Balfour J., Arnold D.* Panitumumab – a fully human anti-EGFR monoclonal antibody for treatment of metastatic colorectal cancer // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol. 28(3). – P. 269–81.
40. *Pegram M.D., Slamon D.J.* Combination therapy with trastuzumab (Herceptin) and cisplatin for chemoresistant metastatic breast cancer: evidence for receptor-enhanced chemosensitivity // *Semin Oncol.* – 1999. – Vol. 26. – P. 89–95.
41. *Piro L.D., White C.A., Grillo-Lopez A.J. et al.* Extended Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) therapy for relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma // *Ann. Oncol.* – 1999. – Vol. 10(6). – P. 655–61.
42. *Porebska I., Harlozinska A., Bojarowski T.* Expression of the tyrosine kinase activity growth factor receptors (EGFR, ERBB2, ERBB3) in colorectal adenocarcinomas and adenomas // *Tumor Biol.* – 2000. – Vol. 21. – P. 105–15.

43. *Reff M.E., Hariharan K., Braslawsky G.* Future of monoclonal antibodies in the treatment of hematologic malignancies // *Cancer Control*. – 2002. – Vol. 9. – P. 152–66.
44. *Reilly R., Sandhu J., Alvarez-Diez T.M. et al.* Problems of delivery of monoclonal antibodies: pharmaceutical and pharmacokinetic solutions // *Clin Pharmacokinet*. – 1995. – Vol. 28. – P. 126–42.
45. *Riethmuller G., Schneider-Gadicke E., Schlimok G. et al.* // *Lancet*. – 1994. – Vol. 343. – P. 1177–83.
46. *Robert F., Esekiel M., Spencer S. et al.* Phase I study of anti-epidermal growth-factor receptor cetuximab in combination with radiation therapy in patients with advanced head and neck cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 19. – P. 3234–43.
47. *Rosen L.S.* Clinical experience with angiogenesis signaling inhibitors: focus on vascular endothelial growth factor (VEGF) blockers // *Cancer Control*. – 2002. – Vol. 9(suppl). – P. 36–44.
48. *Salomon D.S., Brandt R., Ciardiello F., Normanno N.* Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies // *Crit Rev Oncol Haematol*. – 1995. – Vol. 19. – P. 183–232.
49. *Saltz L., Kies M., Abbruzzese J. et al.* The presence and intensity of the cetuximab-induced acne-like rash predicts increased survival in studies across multiple malignancies // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 22. – P. 204.
50. *Saltz L.B., Meropol N.J., Loehrer P.J. Sr. et al.* Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor // *J Clin Oncol*. – 2004. – Vol. 22. – P. 1201–8.
51. *Schneider J.W., Chang A.Y., Rocco T.P.* Cardiotoxicity in signal transduction therapeutics: erbB2 antibodies and the heart // *Semin Oncol*. – 2001. – Vol. 28(suppl). – P. 18–26.
52. *Seidman A., Hudis C., Pierri M. et al.* Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical-trial experience // *J Clin Oncol*. – 2002. – Vol. 20. – P. 1215–21.
53. *Sievers E., Larson R., Stadtmauer E. et al.* Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapse // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 19. – P. 3244–54.
54. *Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G. et al.* Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene // *Science*. – 1987. – Vol. 385. – P. 177–81.
55. *Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S. et al.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 783–92.
56. *Sridhar S.S., Seymour L., Shepherd F.A.* Inhibitors of epidermal-growth-factor receptors: a review of clinical research with a focus on non-small-cell lung cancer // *Lancet Oncol*. – 2003. – Vol. 4. – P. 397–406.
57. *Stockmeyer B., Schiller M., Repp R. et al.* Enhanced killing of B lymphoma cells by granulocyte colony-stimulating factor-primed effector cells and Hu1D10—a humanized human leucocyte antigen DR antibody // *Br. J. Haematol*. – 2002. – Vol. 118. – P. 959–67.
58. *Uckun F.M.* Immunotoxins for the treatment of leukaemia // *Br J Haematol*. – 1993. – Vol. 85(3). – P. 435–8.
59. *Winter G., Harris W.J.* Humanized antibodies // *Immunol Today*. – 1993. – Vol. 14. – P. 243–6.
60. *Witzig T., Flinn I., Gordon L. et al.* Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab refractory follicular NHL // *J Clin Oncol*. – 2002. – Vol. 20. – P. 3262–9.
61. *Witzig T., Gordon L., Cabanillas F. et al.* Randomised control trial of Yttrium 90-labelled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade follicular or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 2453–63.
62. *Witzig T., White C., Wiseman G. et al.* Phase I/II trial of IDEC-Y2B8 radioimmunotherapy for treatment of relapsed or refractory CD20(+) B-cell non-Hodgkin's lymphoma // *J. Clin Oncol*. – 1999. – Vol. 17. – P. 3793–803.
63. *Wong J.Y.C., Chu D.Z., Yamauchi D.M. et al.* A phase I radioimmunotherapy trial evaluating 90-yttrium-labelled anti-carcinoembryonic antigen (CEA) chimeric T84.66 in patients with metastatic CEA-producing malignancies // *Clin Cancer Res*. – 2000. – Vol. 6. – P. 3855–63.
64. *Yang J.C., Haworth L., Sherry R.M. et al.* A randomised trial of bevacizumab, an anti-vascular-endothelial growth-factor antibody for metastatic renal cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349. – P. 427–34.