

НИИ онкологии
им. проф. Н.Н. Петрова
Минздрава РФ,
Санкт-Петербург

ВОЗМОЖНОСТИ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ В ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

В.М.Моисеенко

Имеющиеся клинические данные свидетельствуют, что пассивная иммунотерапия моноклональными антителами больных злокачественными опухолями обладает несомненной эффективностью, нередко сопоставимой с эффективностью химиотерапии. При этом спектр её токсичности несопоставим с последней. Рациональное сочетание этих методов считается наиболее перспективным, так как значительно расширяет возможности современного лекарственного лечения и делает его более эффективным.

Использование моноклональных антител наряду с культивируемыми *ex vivo* опухоль-инфильтрирующими лимфоцитами (TIL) и лимфокинактивированными киллерами (LAK) относится по классификации S. Rosenberg (1997) к методам *пассивной иммунотерапии* злокачественных опухолей [16].

Свое начало пассивная иммунотерапия берет с конца XIX века, когда впервые была получена противодифтерийная сыворотка и тогда же она была использована для лечения больных со злокачественными опухолями (Hericourt и Richet) (табл. 1). Однако в связи с отсутствием противоопухолевого эффекта интерес к применению этого метода постепенно угас.

Начало современного этапа использования моноклональных антител в клинической онкологии было положено работами D.Pressman, L.Kornogol [15]. Авторами была обоснована идея использования антител для воздействия на опухолевые клетки, в том числе определения локализации метастазов остеогенной саркомы. Широкое использование этого метода было затруднено в связи с технологическими трудностями в получении моноклональных антител в достаточных количествах. Это стало возможным только после революционных работ G.Kohler, C.Milstein [11], которые разработали рекомбинантную гибридную технологию получения моноклональных антител [4]. За эту разработку авторы получили Нобелевскую премию. И уже в 1979 г. L.Nadler и сотр. были пролечены первые больные. С тех пор тысячи больных со злокачественными опухолями получили лечение моноклональными антителами.

В настоящее время известно три класса цитотоксических моноклональных антител. Первый класс включает *неконъюгированные антитела*, которые сами способны вызывать гибель опухолевых клеток. Два других класса представлены антителами *конъюгированными* с токсином и изотопами (конъюгированные антитела).

Типичное антитело является иммуноглобулином и состоит из четырех цепей (двух легких и двух тяжелых) и имеет постоянный и гипервариабельный домены (рис. 1). Постоянным доменом антитело фиксируется к Fc-рецептору цитотоксического лимфоцита, а гипервариабельным доменом к соответствующему антигену на поверхности опухолевых клеток.

Механизм противоопухолевого действия моноклональных антител достаточно сложный и включает следующие элементы [8]:

- комплементзависимая цитотоксичность,
- антителозависимая клеточная цитотоксичность,
- Ab2 вакцины,
- фагоцитоз (только активированные макрофаги),
- блокада рецепторов (антирецепторы),

Таблица 1

История изучения моноклональных антител

Конец XIX века 1895 г.	Получение противодифтерийной сыворотки, использование сыворотки для лечения больных раком (Hericourt и Richet)
Начало XX века 1953 г.	Введение термина «антитела» (Erlich P.) Идея использования антител для определения локализации метастазов остеогенной саркомы (Pressman D. et al.)
1975 г.	Разработка технологии получения антител в достаточных количествах (Kohler G., Milstein C.). Начало использования антител в диагностических целях
1997 г.	Разрешение для клинического использования ритуксимаба (мабтера) для лечения больных В-клеточной неходжкинской лимфомой
1998 г.	Разрешение для клинического использования трастузумаба (герсептина) у больных раком молочной железы

- апоптоз,
- внутриклеточные эффекты.

Наиболее значимыми являются первые три механизма. При реализации комплементзависимой цитотоксичности после связывания антителом антигена на поверхности опухолевой клетки активируется многоэтапная система комплемента. На последнем её этапе образуется белок С9, способный «формировать» отверстия в клеточной мембране, что, в конечном счете, приводит клетку к гибели. Вторым важным механизмом является антителозависимая цитотоксичность. При этом моноклональное антитело своим гиперварибельным доменом связывается с соответствующим антигеном на поверхности опухолевой клетки, а постоянным доменом – с Fc-рецептором цитотоксического лимфоцита, так называемого «киллера» (рис. 2). Последние способны синтезировать и выделять, наряду с другими, белки – перфорины (подобен протеину С9 системы комплемента) и сериновые протеазы, повреждающие клеточную мембрану.

Третьим важным механизмом противоопухолевого действия моноклональных антител является так называемый механизм Ab2 вакцины (рис. 3). Он реализуется при использовании моноклональных антител, содержащих чужеродный (чаще всего мышиный) белок. В ответ на его введение образуются в организме собственные антиидиотипические антитела, способные связываться с поверхностным опухолевым антигеном и запускать один из указанных механизмов цитотоксичности (при этом они не вызывают образование нейтрализующих антител).

Несмотря на кажущуюся простоту, проблема использования моноклональных антител при злокачественных опухолях пока далека от полного разрешения по следующим причинам:

- биохимическая и биологическая нестабильность моноклональных антител (особенно конъюгированных), требующая их хранения и транспортировки в особых температурных условиях;

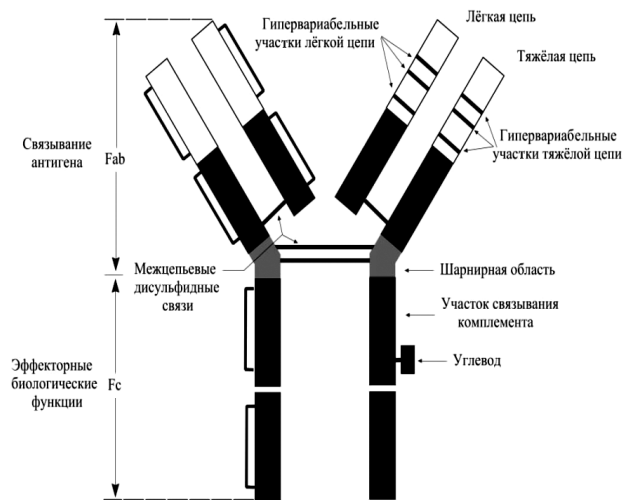


Рис. 1. Строение моноклонального антитела.

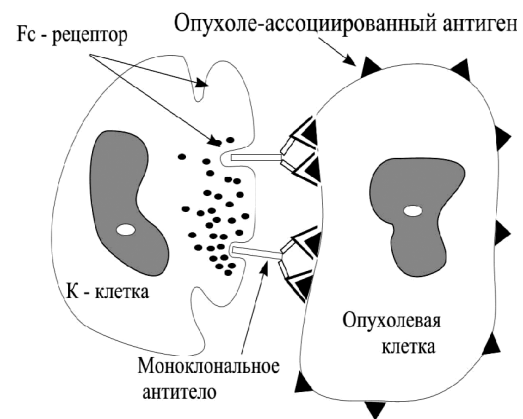


Рис. 2. Механизм антителозависимой цитотоксичности.

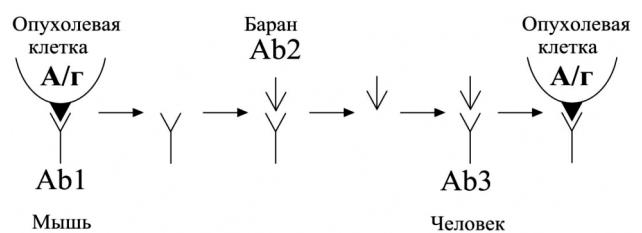


Рис. 3. Механизм действия Ab2 вакцины.

– сложности фармакокинетики антител (плохая экстравазальная диффузия и проникновение антител в опухоль, быстрое изменение иммунных комплексов на поверхности клетки, длинная полужизнь);

– иммуногенность мышинных и крысиных моноклональных антител;

– гетерогенность опухоли и специфичность антител;

– токсичность.

Наиболее важными факторами, мешающими эффективному использованию моноклональных антител, являются гетерогенность опухолевой массы и иммуногенность антител. Гетерогенность опухоли означает, что далеко не все опухолевые клетки в конкретном неопластическом очаге могут содержать антиген, против которого направлено данное специфичное антитело. Это может быть вследствие генетической нестабильности опухолевых клеток, в которых часто происходят мутации, в том числе связанные с поверхностными антигенами. В результате часть клеток легко «ускользает» от терапевтического действия данного моноклонального антитела. Это а priori не позволяет обеспечивать 100% эффективность при использовании моноклональных антител и является причиной связанного с ними парадокса: *основное достоинство антител – их специфичность, но чем специфичнее антитело, тем больше шансов у опухолевых клеток избежать их влияния* [8].

Другим существенным недостатком моноклональных антител является иммуногенность, то есть образование в ответ на их введение нейтрализующих антител (НАМА или Human Anti-Mouse Antibody). Это происходит у 75% больных при введении чужеродного (чаще всего мышинного) белка. При последующих введениях препарата он немедленно нейтрализуется и, таким образом, снижается эффективность лечения.

В настоящее время предпринимаются усилия с целью повышения эффективности терапии моноклональными антителами. Прежде всего, это повышение их биологической активности. Наиболее перспективным в этом плане считается получение *биспецифических антител*. Биспецифическое антитело одним плечом гипервариабельного домена связывается с поверхностным антигеном опухолевой клетки, а другим – с антигенным рецептором Т-клетки (рис. 4), что обеспечивает их тесный контакт.

Однако на практике все оказывается значительно сложнее. Биспецифические антитела получают путем сложнейшего соединения отдельных фрагментов. Подобная методология часто приводит к образованию в области соединения фрагментов иммуногенного эпитопа, который является причиной быстрого клиренса антител. В настоящее время

разрабатывается более прогрессивный метод получения человеческих или близких к человеческим биспецифических антител с увеличенной полужизнью. Это направление повышения эффективности моноклональных антител рассматривается в качестве наиболее перспективного, так как имитирует естественный иммунный ответ и не требует дополнительного введения других цитокинов [6].

Более того, в настоящее время проходят клиническую оценку *триспецифические* моноклональные антитела, которые одним гипервариабельным доменом соединяются с антигеном, вторым – с рецептором на поверхности лимфоцитов, а постоянным доменом – с Fc-рецептором антигенпрезентирующей клетки. При этом введение антитела сопровождается не только характерными для пассивной иммунотерапии эффектами, но и активацией противоопухолевого иммунного ответа (активная специфическая иммунотерапия).

Вторым направлением повышения эффективности моноклональных антител является снижение их иммуногенности. Для этого с помощью сложнейших методов генной инженерии получены *химерные* и *гиперхимерные (гуманизированные)* антитела с разным соотношением мышинного и человеческого белка (рис. 5). Химерное антитело

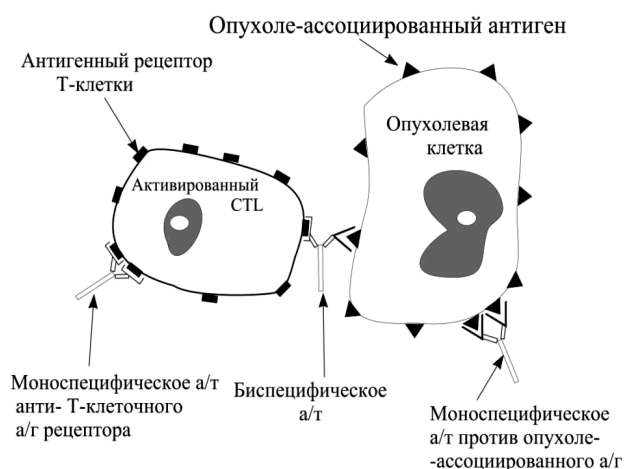


Рис. 4. Механизм действия биспецифических моноклональных антител.

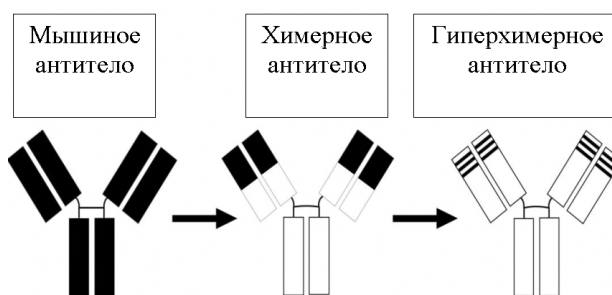


Рис. 5. Снижение иммуногенности моноклональных антител.

содержит 30–35% мышиноного и 65–70% человеческого белка, в гиперхимерном (гуманизированном) антителе содержание человеческого белка достигает 90%, а мышиноного – только 10%. В результате частота образования нейтрализующих антител в ответ на введение этих модернизированных антител уменьшается с 74% в случае мышиноных до 46% – химерных и 0–4% – гиперхимерных (гуманизированных) антител.

Для решения проблемы иммуногенности моноклональных антител предпринимаются попытки получения антител со 100% содержанием человеческого белка, которые не требуют ксеноконверсии для уменьшения иммуногенности. Один из таких подходов базируется на использовании трансгенных мышей, которые в ответ на иммунизацию активируют внедренные гены человеческого, а не мышиноного иммуноглобулина. Эти мыши экспрессируют человеческий иммуноглобулин в кровоток. Иммутизированные спленоциты этих мышей могут быть использованы для получения минимально иммуногенных моноклональных антител, не требующих сложнейших методик химеризации или гуманизации мышиноных гомологов. Подобная технология уже использована при получении антител против рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) [6]. В настоящее время проводятся их клинические испытания у больных с опухолями, имеющими повышенную экспрессию рецепторов EGFR.

Химерные, гуманизированные или полностью человеческие антитела характеризуются фармакокинетическим профилем, аналогичным естественным антителам, по этой причине они имеют длиннее полужизнь, чем, например, мышиноные антитела. Короткая полужизнь последних становится крайне позитивным моментом при использовании конъюгированных с изотопами антител. Примером является Zevalin(tm) (Ibritumomab Tiuxetan), в котором мышиноное моноклональное антитело против CD20 использовано в комбинации с изотопом ^{90}Y . Это позволяет уменьшить продолжительность системной экспозиции и уменьшить токсичность, которая неизбежно была бы в слу-

чае использования конъюгата изотопа с долгоживущими человеческими антителами [20].

Фармакокинетика

Метаболизм иммуноглобулинов определяет продолжительность действия антител *in vivo*. В нормальных условиях сывороточный уровень эндогенных иммуноглобулинов определяется балансом синтеза и катаболизма. Когда антитела вводятся с терапевтической целью, скорость катаболизма определяет дозу и режим введения препарата, обеспечивающий поддержание его лечебного уровня в сыворотке. Иммуноглобулин G (IgG) имеет самый длительный срок существования *in vivo*, равный 23 сут. Любопытно, что продолжительность жизни аутологичного IgG коррелирует с размером животного: от 4 сут у мышей до 21 сут – у коров.

Обычно продолжительность полужизни мышиноных антител колеблется от 1 до 3 сут, продолжительность полужизни химерных, или гуманизированных, антител больше и колеблется от 1 до 15 сут. На скорость катаболизма антител могут оказывать влияния сопутствующие заболевания и состояния. Состояния, сопровождающиеся разрушением белков (энтеропатии, ожоги, лихорадка, гипертиреозидизм, воспаления), резко укорачивают продолжительность их жизни.

Побочные реакции

Лечение моноклональными антителами обычно хорошо переносится больными и частота *побочных эффектов* **несопоставимо** ниже по сравнению с химиотерапией (табл. 2).

Наибольшую проблему представляют анафилактические реакции. Хотя их частота не превышает 1,8%, риск их появления требует тщательного мониторинга больных при каждом введении препарата, в первую очередь при введении мышиноных моноклональных антител.

В настоящее время уже доступны для клинического использования несколько моноклональных антител и несколько проходят клинические испытания [5].

Наиболее изученными являются ритуксимаб (мабтера), эдреколомаб (панорекс) и трастузумаб (герсептин).

Таблица 2

Частота побочных реакций при лечении мышиноным моноклональным антителом панорекс [17]

Побочные реакции	Панорекс (n=189)
Понос	15%
Тошнота	9%
Лихорадка	8%
Боли в животе	7%
Рвота	7%
Анафилактические реакции	1,8%

Ритуксимаб (мабтера) является первым моноклональным антителом, разрешенным для клинического использования в 1997 г. Ритуксимаб – анти-CD20 химерное моноклональное антитело, которое разрешено для применения при рецидивах и рефрактерных формах CD20+ В-клеточных лимфом. Оно представляет собой иммуноглобулин G₁, который связывает комплемент Fc частью антитела и лизирует В-лимфоциты посредством комплементзависимой и антителозависимой цитотоксичности. Это является почти идеальным вариантом иммунотерапии, так как CD20-антиген экспрессируется большинством В-клеточных лимфом и нормальными В-лимфоцитами, но его нет на поверхности стволовых, плазматических и негемопоэтических клеток.

Внутривенное введение ритуксимаба в дозе 375 мг/м² еженедельно в течение 4 нед сопровождается лечебным эффектом у 50% больных резистентной фолликулярной лимфомой низкой степени злокачественности. При этом у 6% больных достигается полный и у 44% – частичный регресс, которые продолжаются около 13 мес [13]. При использовании в качестве первой линии терапии с последующим дополнительным введением поддерживающих доз препарата (каждые 6 мес до прогрессирования) удалось добиться лечебного эффекта у 65% больных, включая 27% полных регрессов. При этом безрецидивная 2-летняя выживаемость составила 67% [7], а время до прогрессирования у больных, не получавших ранее противоопухолевого лечения, оказалось в 2 раза выше (18 и 36 мес соответственно).

Комбинированное использование ритуксимаба с химиотерапией (СНОР) у больных индолентными В-клеточными лимфомами позволило получить ещё более впечатляющие результаты. При этом в 100% были получены лечебные эффекты (в том числе в 75% случаев полный регресс) продолжительностью до 65,1 месяца [3].

Лечение в целом хорошо переносится больными. Из токсических эффектов преобладают: лихорадка, ознобы, реже – тошнота, слабость, головные боли, зуд, бронхоспазм, гипотензия.

Эдреколомаб (панорекс) представляет собой мышинное моноклональное антитело против поверхностного антигена аденокарциномы 17–1А. Этот антиген наиболее часто экспрессируется опухолями желудочно-кишечного тракта. В Германии G.Reuthmuller и соавт. [17] было проведено рандомизированное исследование с целью оценки эффективности препарата панорекс при адьювантном использовании после оперативного лечения у больных раком ободочной кишки с метастазами в регионарных лимфатических узлах (Duke's C). В исследование были включены 189 больных, при-

чем 99 из них получили пять внутривенных введений эдреколомаба, а 90 пациентов составили контрольную группу. Как показали 7-летние результаты [18], применение эдреколомаба позволило снизить на 32% число умерших от рака ($p < 0,01$), на 23% – число рецидивов заболевания ($p < 0,04$) и частоту отдаленных метастазов ($p = 0,004$). Подобная эффективность эдреколомаба вселяла большие надежды, так как сопоставима с эффективностью химиотерапии по схеме 5-фторурацил + лейковорин, применяемой во всем мире, но, несомненно, предпочтительнее с точки зрения токсичности (табл. 2).

Однако проведенное позднее крупномасштабное клиническое исследование (более 3000 больных), в котором сравнивался эдреколомаб и эдреколомаб+химиотерапия со стандартной химиотерапией 5-фторурацил+лейковорин, не подтвердило клинической эффективности препарата.

Другим препаратом моноклональных антител, результаты применения которого при раке молочной железы стали сенсацией конгресса Американского общества онкологов (ASCO) в 1998 г., является **трастузумаб (герцептин)**. Герцептин представляет собой гуманизованное моноклональное антитело против белковых трансмембранных рецепторов факторов роста Her-2/neu или c-erbB2 [12]. Нормальная функция этих рецепторов и их лиганды неизвестны, но повышенная их экспрессия наблюдается в 25–30% опухолей и является признаком высокоагрессивного течения и плохого прогноза, что косвенно свидетельствует об участии этих рецепторов в регулировании роста. Считается, что повышенная экспрессия может быть связана с повышенной трансдукцией сигналов при отсутствии лигандов. Her-2/neu, наряду с рецепторами эпидермального фактора роста (EGFr) и рецепторами тромбоцитарного фактора роста (PDGFr), относится к семейству трансмембранных рецепторов.

Трастузумаб является гуманизованным (гиперхимерным) моноклональным антителом, практически лишенным иммуногенности (в ответ на его введение практически не образуются нейтрализующие антитела).

M.Cobleigh и соавт. [2] были представлены результаты лечения 213 больных раком молочной железы, резистентным к стандартной терапии. У всех больных была повышенная экспрессия Her-2/neu. В результате лечения трастузумабом у 44 больных (21%) были зарегистрированы объективные лечебные эффекты, в том числе у 8 больных (4%) полный регресс опухоли и у 36 больных (17%) частичный с уменьшением размеров метастазов более 50%. При этом лечебные эффекты характеризовались большой продолжительностью

(средняя продолжительность ответа 8,4 месяца), а средняя продолжительность жизни больных составила 13 мес. Токсичность лечения герцептином оказалась низкой, и только у 2 из 213 больных лечение было прервано по этой причине. При этом наибольшее значение имела кардиотоксичность. Снижение контрактильной способности миокарда (фракция выброса левого желудочка, LVEF) отмечено у 9 больных, причем у 6 оно сопровождалось клиническими признаками сердечной недостаточности. Предполагается, что кардиотоксичность этого моноклонального антитела может быть обусловлена наличием рецепторов Her-2/neu в миокарде.

D.Slamon и соавт. [19] было представлено рандомизированное сравнительное изучение химиотерапии и химиоиммунотерапии трастузумабом в качестве первой линии у больных раком молочной железы. В исследование были включены 469 больных с повышенной экспрессией Her-2/neu. В качестве химиотерапии больные получали таксол или доксорубицин + циклофосфамид. Результаты представлены в табл. 3.

Как видно, частота лечебных эффектов и время до прогрессирования оказались достоверно выше у больных, получавших химиоиммунотерапию по сравнению с химиотерапией. Очень важно, что рост эффективности лечения не сопровождался увеличением частоты побочных токсических реакций. Наиболее существенным осложнением, как и в исследовании M.Cobleigh и соавт. [2], оказалась кардиотоксичность. Она зарегистрирована у 18% больных, получавших доксорубицин+циклофосфамид+трастузумаб, у 2% – таксол+трастузумаб, по сравнению с 3% больных – после доксорубицин+циклофосфамид и 0% – после таксола.

Проведенное исследование убедительно продемонстрировало целесообразность комбинирования химиотерапии и пассивной иммунотерапии моноклональными антителами у больных раком

молочной железы с повышенной экспрессией Her-2/neu.

В настоящее время проводятся интенсивные клинические исследования комбинации трастузумаба с различными цитостатиками. Одним из наиболее перспективных считается еженедельный режим введения трастузумаба с таксанами или навельбином.

Трастузумаб зарегистрирован в Российской Федерации в 2000 г. и доступен для клинического использования.

Перед решением вопроса о целесообразности лечения трастузумабом обязательно определение экспрессии рецепторов Her-2/neu на поверхности опухолевых клеток. Повышенная экспрессия отмечается у 25–30% больных раком молочной железы. Для этого может использоваться как свежий опухолевый материал, так и парафиновые блоки. Стандартным считается иммуногистохимический метод с помощью специальных наборов (Dako-test). В случае отсутствия клеток с гиперэкспрессией Her-2/neu применение препарата нецелесообразно. При явной гиперэкспрессии (+++) целесообразно включение трастузумаба в схему лечения. В случае умеренной экспрессии (+ или ++) рекомендуется дополнительно использовать более сложный молекулярно-генетический тест (FISH), который позволяет выявить амплификацию генов. При этом использование трастузумаба показано только в случае положительного FISH-теста.

Трастузумаб (герцептин) рекомендуется вводить в первоначальной дозе 4 мг/кг внутривенно в течение 90 мин, при удовлетворительной переносимости последующая еженедельная доза составляет 2 мг/кг в течение 30 мин. Лечение проводится до прогрессирования опухоли.

В ближайшее время будет доступна новая лекарственная форма препарата, которая позволяет вводить его 1 раз в 3 нед.

Среди моноклональных антител, проходящих клинические испытания, наиболее интересными

Таблица 3
Результаты рандомизированного исследования химиотерапия + герцептин у больных раком молочной железы с повышенной экспрессией Her-2/neu [19]

Терапия	Число больных	Время до прогрессирования (в мес)	Частота лечебных эффектов (ПР+ЧР) (%)	Частота побочных эффектов (%)
ХТ	234	5,5	36,2	66
ХТ+Г	235	8,6*	62,0**	69
АС	145	6,5	42,1	71
АС+Г	146	9,0	64,9	68
Т	89	4,2	25,0	59
Т+Г	89	7,1	57,3	70

Примечание. p<0,001; ** p<0,01; ХТ – химиотерапия; Г – герцептин; АС – доксорубицин + циклофосфамид; Т – таксол.

считаются антитела против рецепторов эпидермального (EGFR) и рецепторов сосудистого эндотелиального (VEGF) факторов роста.

Другим перспективным направлением применения моноклональных антител является использование их высокой специфичности для целенаправленной доставки какого-либо агента, вызывающего гибель клеток. С этой целью разрабатываются конъюгированные радиофармакологические и токсинконъюгированные препараты, в которых антитело выполняет ключевую роль целенаправленной доставки излучателя или токсина к клеткам, экспрессирующим тот или иной антиген.

Радиоиммуноконъюгированные антитела открыли возможность избирательного облучения опухоли без значимого воздействия на окружающие нормальные ткани.

Представление об идеальном радиоиммунокомплексе варьирует в зависимости от конкретных клинических задач. Например, для лечения большой опухолевой массы должен использоваться изотоп с длинным пробегом излучаемых частиц, что может привести к большему повреждению прилежащих опухолевых тканей. Наоборот, для лечения так называемой минимальной остаточной болезни, когда в организме имеется небольшое число изолированных опухолевых клеток (микрометастазов), окруженных нормальными клетками, предпочтение должно быть отдано радиоизотопу с ограниченным пробегом частиц [6].

Выбор изотопа зависит от многих факторов: пролиферативной активности опухоли, полужизни изотопа, особенностей излучения. β -излучатели (^{131}I , ^{90}Y) являются долгоживущими изотопами, вызывающими летальные повреждения ДНК. Однако они способны вызывать выраженные повреждения окружающих антиген-негативных, в том числе нормальных, тканей. α -излучатели (^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{211}At) имеют значительно короче пробег (10–80 мкм по сравнению с ^{131}I и ^{90}Y , которые имеют пробег 0,8 мм и 5 мм соответственно) и по этой причине меньше повреждают окружающие нормальные ткани.

В связи с тем, что для радиоиммунотерапии целесообразно использовать антитела с короткой полужизнью, предпочтение отдается препаратам на основе мышинного белка (короткая полужизнь и ограничения в повторном введении).

В настоящее время проводятся интенсивные предклинические и клинические исследования нескольких антител. Клинические исследования показывают несомненное преимущество использования радиоиммунотерапии моноклональными антителами при гематологических опухолях (лейкозы, лимфомы). Эффективность этого метода при солидных опухолях пока нельзя считать

удовлетворительной. Это связывается с особенностями васкуляризации солидных опухолей и их относительно низкой радиочувствительностью, а также большим количеством дифференцирующих антигенов, экспрессируемых на поверхности опухолевых клеток. По этой причине перспективы радиоиммунотерапии солидных опухолей рассматриваются специалистами весьма скептически.

Наиболее изученным считается *ибритумомаб (зевалин)* – мышинное моноклональное антитело, которое имеет мишенью тот же антиген (CD20) на поверхности В-лимфоцитов, что и ритуксимаб. Оба препарата обладают антипролиферативным действием и индуцируют апоптоз. В дополнение с целью получения прямого направленного цитотоксического эффекта ибритумомаб конъюгирован с изотопом, что особенно важно при лимфолиферативных заболеваниях, которые характеризуются высокой радиочувствительностью. В качестве изотопа используются ^{111}In и ^{90}Y . Последний является β -излучателем с периодом полужизни, равным 64 ч, и средней длиной пробега частиц в мягких тканях – 5 мм. В связи с этим препарат является крайне перспективным для лечения больных с плохо васкуляризованными большими опухолевыми массами и гетерогенной экспрессией антигенов. И действительно, первые исследования по I и II фазам показали высокую эффективность ибритумомаба (64–82%, в том числе частота полных регрессов составила 26%) у больных с лимфомами низкой и промежуточной степени злокачественности.

Сравнительное рандомизированное исследование ^{90}Y ибритумомаба и ритуксимаба показало несомненное преимущество радиоиммуноконъюгированного моноклонального антитела с точки зрения частоты лечебного эффекта (табл. 4). При этом ибритумомаб оказался эффективным у 46% больных, резистентных к ритуксимабу [22]. При этом основным токсическим эффектом ^{90}Y ибритумомаба была обратимая миелосупрессия.

Вторым перспективным радиоиммуноконъюгированным антителом является *тозитумомаб (бексар)*, который представляет собой мышинное анти-CD20-антитело, конъюгированное с изотопом (^{131}I). ^{131}I является источником α -излучения с высоким почечным клиренсом, отсутствием накопления в костях и простым блокированием накопления в щитовидной железе с помощью натрия иодида. Как показали клинические исследования, его эффективность составляет 71%, включая 38% полных регрессов у больных резистентной В-клеточной лимфомой низкой степени злокачественности. Эффективность химиотерапии в этом случае не превышает 28%. Медиана продолжительности

Таблица 4

Результаты рандомизированного исследования по III фазе радиоиммунотерапии ^{90}Y ибритумомабом и иммунотерапии ритуксимабом у больных с рецидивными или рефрактерными В-клеточными лимфомами низкой степени злокачественности

Лечебный эффект	^{90}Y ибритумомаба (n=73)	Ритуксимаб (n=70)	p
Частота полных регрессов	30%	16%	0,04
Медиана продолжительности эффекта	14,2 мес	12,1 мес	0,6
Частота эффектов продолжительностью > 6 мес	64%	47%	0,03
Медиана времени до прогрессирования	11,2 мес	10,1 мес	0,173

эффекта составила 12 мес (в случае полного регресса – 20,3 месяца) [10].

Таким образом, в настоящее время мы имеем три высокоэффективных моноклональных антитела для лечения индолентных лимфом. Какое из них лучше? Покажут дальнейшие исследования, но более перспективно изучение комбинации этих препаратов с цитостатиками, лучевой терапией и другими биологическими агентами (интерфероны).

Использование растительных и бактериальных токсинов в качестве конъюгатов с моноклональными антителами считается другим перспективным направлением пассивной иммунотерапии. С этой целью используется рицин, *Pseudomonas* экзотоксин, дифтерийный токсин, стафилококковый эндотоксин.

Показано, что одна молекула рицина способна убить одну клетку, тогда как иммуноглобулин G имеет эффективность, не превышающую 0,1%. Рицин действует как ингибитор рибосом, что приводит к подавлению в клетках синтеза белка. *Pseudomonas* экзотоксин также блокирует белковый синтез и приводит клетки к гибели. Клиническое изучение эффективности моноклональных антител, конъюгированных с перечисленными токсинами, не выявило значимой клинической эффективности, что объясняется достаточно высокой системной токсичностью этого лечения. В первую очередь, это так называемый сосудистый leak-синдром, проявляющийся снижением в сыворотке альбумина и отеком легкого.

В основе использования стафилококкового эндотоксина лежит принципиально иной подход, основной целью которого является иммуномодуляция. При этом токсин выполняет роль бактериального суперантигена, оказывающего выраженный иммуностимулирующий эффект. В отличие от

обычных антигенов суперантигены для активации Т-лимфоцитов не требуют представления антиген-презентирующими клетками. Первые клинические исследования в этом направлении рассматриваются как обнадеживающие. При этом дозолимитирующей токсичностью является имитация клиники септического шока [1]. Так же, как радиоиммунотерапия, этот вид лечения рассматривается как наиболее перспективный при гематологических опухолях.

Следующим оригинальным подходом к использованию моноклональных антител является применение так называемых антиидиотипических антител. Эпитопная вакцинация может приводить к противоопухолевому иммунному ответу через индукцию идиотипического каскада, который следует за введением антител. Эти антитела (Ab1 или анти-антиген) (рис.3), которые в вышеуказанном каскаде индуцируют Ab2 (антигеноподобный), в последующем способствует продукции Ab3 (Ab3=Ab1, анти-антиген). Следствием этого каскада является прерывание толерантности к собственным антигенам и запуск последующего иммунного ответа [1].

Таким образом, имеющиеся клинические данные свидетельствуют, что пассивная иммунотерапия моноклональными антителами больных со злокачественными опухолями обладает несомненной эффективностью, нередко сопоставимой с эффективностью химиотерапии. При этом спектр её токсичности несопоставим с последней. Это обстоятельство не означает, что пассивная иммунотерапия представляет альтернативу химиотерапии и уже в ближайшие годы вытеснит её. Наоборот, рациональное сочетание этих методов считается наиболее перспективным, так как значительно расширяет возможности современного лекарственного лечения и делает его более эффективным.

Литература

1. Alpaugh K., von Mehren M. Monoclonal Antibodies in Cancer Treatment A Review of Recent Progress. Bio Drug. 1999; Sept 12 (3): 209–236.
2. Cobleigh M.A., Vogel C.L., Tripathy D. et al. Efficacy and safety of Herceptin (humanized anti-Her2 antibody) as a single agent in 222 women with Her2 overexpression who relapsed following chemotherapy for metastatic breast cancer. Proc. ASCO. 1998; Vol.17: 97a (Abstr. 376).

3. Czuczman M., Fallon A., Mohr A. et al. Rituximab in combination with CHOP or fludarabine in low-grade lymphoma. *Semin. Oncol.* 2002; 29 (1 Suppl. 2): 36–40.
4. Dillman R. Antibody therapy // Principles of cancer biotherapy / Ed. by R. Oldham. London: Kluwer Academic Publishers. 1998: 284–317.
5. Green M.C., Murray J.L., Hortobagyi G.N. Monoclonal antibody therapy for solid tumors. *Cancer. Treat. Rev.* 2000; 26(4): 269–286.
6. Gutheil J. The promise of monoclonal antibodies for the therapy of cancer. *Critical Rev. Oncol. Hematology.* 2001; 38: 1–2.
7. Hainsworth J., Burris H., Morrissey L. et al. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* 2001; 20: 294a (Abstr. 1175).
8. Jungans R.P., Sgouros G., Scheinberg D. Antibody-based immunotherapies for cancer // Cancer chemotherapy and biotherapy, 2nd edit./ Ed. by Bruce Chabner and Dan Longo. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1996: 655–689.
9. Kohler G., Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature.* 1975; 256: 495–497.
10. Kaminski M.S., Zelenetz A.D., Press O.W. et al. Pivotal study of Iodine I 131 tositumomab for chemotherapy-refractory low-grade or transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *JCO.* 2001; 19: 3918–3928.
11. Kohler G., Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. 1975 [classical article]. *Biotechnology.* 1992; 24: 524–526.
12. McKeage K., Perry C. Trastuzumab. A review of its use in the treatment of metastatic breast cancer overexpressing Her2. *Drugs.* 2002; 62(1): 209–243.
13. McLaughlin P., Grillo-Lopez A., Link B. et al. 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; 16: 2825–2833.
14. Nadler L., Stashenko P., Hardy R. et al. Serotherapy of a patient with a monoclonal antibody directed against a human lymphoma-associated antigen. *Cancer Res.* 1980; 40: 3147–3154.
15. Pressman D., Korngold L. The in vivo localization of anti-Wagner osteogenic sarcoma antibody. *Cancer.* 1953; 6: 619–623.
16. Rosenberg S.A. Principles of cancer management : biologic therapy // Cancer: Principles & Practice of Oncology, Fifth Edition/ Ed. by Vincent T. DeVita, Jr. M.D., Samuel Hellman, M.D., Steven A. Rosenberg, M.D. Ph.D.; Chapter 1. Philadelphia. Lippincott-Raven Publishers. 1997: 349–373.
17. Ruethmuller G., Schneider-Gadicke E., Schlimok G. et al. Randomized trial of monoclonal antibody for adjuvant therapy of resected Duke's C colorectal carcinoma. *Lancet.* 1994; 343: 1177–1183.
18. Ruethmuller G., Holz E., Schlimok G. et al. Monoclonal antibody therapy for resected Duke's C colorectal cancer: seven-year outcome of a multicenter randomized trial. *JCO.* 1998; 16, 5: 1788–1794.
19. Slamon D., Leyland-Jones B., Shak S. et al. Addition of Herceptin (humanized anti-Her2 antibody) to first line chemotherapy for Her2 overexpressing metastatic breast cancer markedly increases anticancer activity: a randomized, multinational controlled phase III trial. *Proc. ASCO.* 1998; 17: 98a (Abstr. 377).
20. Wiseman G.A., White C.A., Witzig T.E. et al. Radioimmunotherapy of relapsed non-Hodgkin's lymphoma with zevalin, a 90Y-labeled anti-CD20 monoclonal antibody. *Clin. Cancer Res.* 1999; 5(10 Suppl.): 3281s–3286s.
21. Welt S., Divgi C.R., Kemeny N. et al. Phase I/II study of iodine 131-labeled monoclonal antibody A33 in patients with advanced colon cancer. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12(8): 1561–1571.
22. Witzig T., Cabanillas G., Czuczman M. et al. Randomized controlled 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. *JCO.* 2002; 20, N10: 2453–2463.
23. Zeng Z.C., Tang Z.Y., Liu K.D. et al. Human anti-(murine Ig) antibody responses in patients with hepatocellular carcinoma receiving intrahepatic arterial 131 I-labeled Hepama-1 mAb. Preliminary results and discussion. *Cancer Immunol. Immunother.* 1994; 39: 332–336.

Поступила в редакцию 5.11.2002 г.