©Коллектив авторов, 2016
УДК616-006;615.849;615.37

Вопросы онкологии, 2016. Том 62, № 1

В.И. Чернов [1,2], О.Д. Брагина [2], И.Г. Синилкин[1,2], А.А. Медведева[1,2], Р.В. Зельчан[1,2]

Радиоиммунотерапия: современное состояние проблемы

[1]Томский НИИ онкологии
[2]ФГАОУ ВО НИ ТПУ Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск

В представленной работе приведены современные данные, касающиеся одного из перспективных направлений терапии злокачественных образований, получившего название радиоиммунотерапия. Особое внимание уделяется поиску новых мишеней и разработке радиофармпрепаратов, что позволит улучшить качество и точность направленного воздействия на опухоли различных локализаций.

Ключевые слова: радиоиммунотерапия, системная терапия, моноклональные антитела, радионуклиды, солидные опухоли

В настоящее время системная терапия является неотъемлемым компонентом комбинированного лечения больных со злокачественными опухолями [7,8]. Несмотря на это, рутинное использование стандартных режимов химиотерапии у данной категории пациентов далеко не всегда позволяет добиться значительного улучшения показателей общей и безрецидивной выживаемости [6]. Изучение и понимание молекулярных механизмов регуляции опухолевого процесса положили начало развитию нового направления в лечении злокачественных новообразований, получившего название «таргетная терапия», основной задачей которой является селективное воздействие на «молекулы-мишени» и блокирование активности опухолевых клеток [3].

Реализация данного подхода стала возможна после разработки в 1975 году G. Kohler и C. Milstein гибридомной технологии, позволяющей получать моноклональные антитела (мкАТ), действие которых направленно против одного специфичного антигена [25]. Несмотря на кажущуюся простоту, результаты ранних исследований с использованием мкАТ не оправдали возложенных на них ожиданий, что во многом объяснялось рядом особенностей, которые ограничивали их применение в клинической практике [34]. Так, из-за высокой молекулярной массы (150 кДа) иммуноглобулины медленно распределялись в организме, плохо проникали в ткани и не выводились почками. Более того, на начальных этапах исследований отмечалась сниженная эффективность взаимодействия мкАТ с антигеном, что было обусловлено взаимодействием с его единственным эпитопом, а также частичной инактивацией антител в процессе их выделения. Высокая иммуногенность используемых мышиных мкАТ, т.е. образование в ответ на их введение нейтрализующих антител (HAMA или Human AntiMouse Antibody), значительно ограничивало их использование из-за развития гипериммунных реакций [2, 35].

В настоящее время решение указанных проблем осуществляется с помощью видозименения мкАТ с использованием современных методов генной инженерии. Например, путем замены Fc-фрагмента мышиного IgG на Fc-фрагмент человека антитела могут быть “гуманизированы”, т.е. частично или полностью содержать аминокислотную последовательность иммуноглобулинов человека, что позволяет уменьшить иммунную реакцию на чужеродный белок [4].

Принцип высокоспецифичного взаимодействия мкАТ с родственным антигеном в последующем стал отправной точкой для проведения доклинических и клинических исследований, направленных на изучение возможности использования антител в качестве «транспорта» для доставки радионуклидов к опухолевым клеткам и оказания на них радиационного цитотоксического воздействия [15, 30]. Это и легло в основу одного из перспективных направлений в лечении больных онкологического профиля — радиоиммунотерапии (РИТ) [17].

Радиоиммунотерапия имеет целый ряд преимуществ перед другими видами системного лечения злокачественных опухолей, заключающихся в селективной доставке цитотоксической дозы радиации к опухолевой клетке, длительном дозируемом воздействии создаваемого частицей излучения в опухоли, минимальное воздействие на окружающие ткани, а также возможность оказания терапевтического эффекта на опухолевые клетки, резистентные к обычной лекарственной терапии [40]. Кроме этого, РИТ может быть использована в том случае, когда стандартная лучевая терапия не может быть проведена из-за высокого риска развития выраженного токсического эффекта, оказываемого на нормальные окружающие ткани: диссеминированный процесс, метастатическое поражение, а также

близкое расположение опухоли к чувствительным органам [46].

Эффективность РИТ при этом зависит от множества факторов, включающих особенности антигена (специфичность, доступность, неоднородность экспрессии и пр.), опухолевой васкуляризации (степень васкуляризации, кровотока и проницаемость сосудистой стенки); моноклонального антитела (специфичность, иммунореактивность, стабильность и аффинность) и свойств выбранного радиоизотопа (характер излучения и период полураспада) [29] (табл.1).

Таблица 1.
Радиоизотопы, наиболее часто используемые при РИТ

Радиоизотоп	$T_{1/2}$	Энергия (МэВ)
	β –излучатели	
^{67}Cu ^{90}Y ^{131}I ^{177}Lu ^{186}Re ^{188}Re	2,6 дней 2,7 дней 8,0 дней 6,7 дней 3,7 дней 16,9 часов	0,58 2,28 0,61 0,50 1,07 2,12
	α –излучатели	
^{211}At ^{213}Bi ^{225}Ac	7,2 часов 46 минут 10,0 дней	6,8 8,3 6,0-8,0
	Оже-электроны	
^{125}I Оже- L Оже- K	59,4 дней	 0,0032 0,023

Концепция «предварительного» прицеливания

Использование антитела, меченного изотопом с помощью «прямого» метода, обычно отличается медленной фармакокинетикой, что обуславливает длительное пребывание препарата в кровяном русле и обеспечивает оптимальное накопление мкАТ в опухоли. С другой стороны, это является причиной длительной циркуляции меченного антитела и в нормальных окружающих тканях [23].

Неоспоримый прогресс в технологии рекомбинантных ДНК обусловил создание нового класса рекомбинантных биспецифических антител, а также разработку на их основе новой концепции, названной «Pretargeting» или «предварительное мечение», при использовании которой в первую фазу внутривенно вводятся немеченые биспецифические антитела, а после их накопления в опухолевой ткани вводится радионуклид. Радионуклиды связаны с относительно малой молекулой, что способствует их быстрой элиминации из кровотока и максимальной аккумуляции в опухолевой ткани, минимизируя тем самым накопление в нормальных окружающих тканях. При этом данный лиганд должен быстро распространяться по организму и связываться с предварительно локализованными в опухолевой ткани антителами, в то время как свободный (несвязанный) радионуклид выводится из ор-

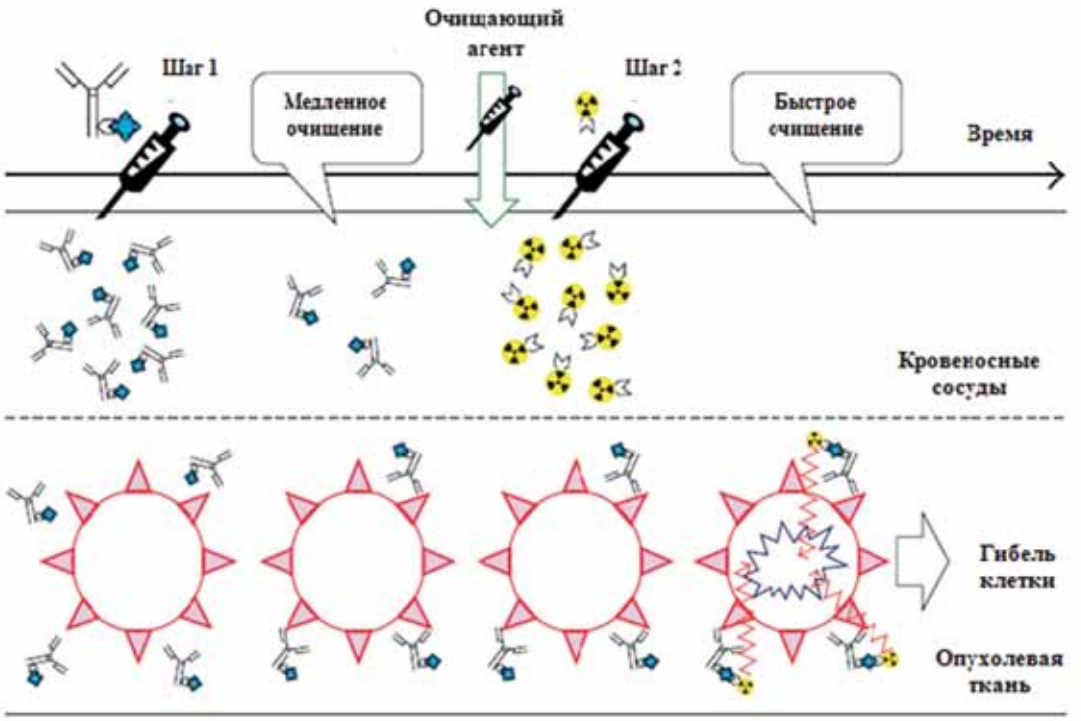

Рисунок 1. Схематическое представление концепции «предварительного» прицеливания

ганизма (преимущественно через почки) за достаточно небольшой промежуток времени (рис. 1) [21].

Преимущества данного подхода неоспоримы и обусловлены, с одной стороны, безопасностью для пациента по сравнению с введением меченых антител (быстрая элиминация из кровотока и уменьшение «фонового» облучения здоровых тканей), а с другой, применение высокоаффинных низкомолекулярных агентов позволяет существенно повысить чувствительность и специфичность радиоиммунной локализации [11].

Для нерекомбинантных антител в качестве лигандов чаще всего применяется авидин-биотиновая система. В настоящее время сконструировано пять типов двух- и трехкомпонентных систем иммунологической локализации опухолей:

1. Рекомбинантные биспецифические антитела, содержащие один сайт связывания гаптена и один или два сайта распознавания антигена-мишени.

2. Антитела, конъюгированные со стрептавидином или авидином, связывающими четыре молекулы биотина, который, в свою очередь, содержит радиоактивный изотоп или другой терапевтический агент.

Биотинилированные антитела, образующие комплексы с радиоактивно меченным авидином или стрептавидином.

3. Антитела, конъюгированные с ДНК, последовательность которой распознается комплементарным радиоактивно меченным нуклеотидным зондом.

5. Антитела, связанные с ферментом, превращающим неактивный молекулярный предшественник фармакологического средства (“пролекарство”) в активное вещество в очаге, где происходит специфическое накопление антител.

Трёхкомпонентные системы радиоиммунной локализации включают промежуточный этап, на котором вводится вещество, специфически связывающееся с первым и вторым компонентом. Трёхкомпонентная система может, в частности, состоять из биотинилированных антител (первый этап), стрептавидина (второй этап) и меченного радиоизотопом биотина (третий этап). Если после связывания введенных биотинилированных антител с клетками-мишенями ввести в кровоток стрептавидин, конъюгированный с субстратом, захватывающимся печенью, (например, галактозилированный стрептавидин), то это приведет к образованию комплексов с биотинилированными антителами, оставшимися в кровотоке, и их быстрой утилизации в гепатоцитах. Введенный после этого радиоактивный биотин будет поступать только в очаг опухоли, где накопились специфические антитела. Биотин имеет небольшую молекулярную массу, вследствие чего он предпочтительнее в качестве носителя радиоактивного изотопа [1].

Применение РИТ в клинической практике

Несмотря на возрастающий интерес, на сегодняшний день только два радиоиммуноконъюгата были одобрены FDA (US Food and Drug Administration) для широкого применения: 131I-тозитумомаб (Бекссар) и 90Y-ибритумомаб (Зевалин), которые представляют собой мышиные мкАТ к CD20-антигену, присутствующему как на поверхности нормальных В-лимфоцитов, так и большинства В-клеточных лимфом. Оба препарата активно используются для терапии рецидивов и рефрактерных к ритуксимабу форм низкодифференцированной или фолликулярной В-клеточной неходжскинской лимфомы [14,27]. 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-тозитумомаба частота объективного ответа и достижения полных морфологических регрессий на проводимое лечение составила 65% и 38% соответственно [16,45].

В отличие от гемобластозов использование РИТ в терапии солидных опухолей оказалось менее эффективным, что обусловлено множеством факторов, например, особенностями васкуляризации злокачественных образований, выработкой нейтрализующих антител, относительно низкой радиочувствительностью, а также большим количеством дифференцирующих антигенов, экспрессируемых на поверхности опухолевых клеток [21]. Другой немаловажной проблемой является недостаточность радиационной дозы, доставляемой к неопластическим образованиям, и, соответственно, отсутствие объективного ответа на проводимое лечение. В связи с этим, нет ничего удивительного, что проведение значительного количества доклинических исследований для повышения эффективности РИТ было направлено на улучшение фармакокинетики радиоиммуноконъюгатов, преодоления физиологических барьеров и ограничений доставки препарата к опухолевым клеткам, а также выбора лучшей комбинации составляющих терапевтических радиофармпрепаратов [44]. В настоящее время активно идет поиск новых таргетных мишеней, а также разработка стратегии по применению мкАТ, использующихся обычно

в качестве неконъюгированных терапевтических агентов [32]. Все это дает надежды на усовершенствование подходов к использованию РИТ для лечения негематологических злокачественных образований [37].

Несмотря на достаточно скромные результаты, продемонстрированные РИТ в терапии солидных опухолей, в последние годы изучается возможность проведения интраперитонеальной радиоиммунотерапии, что объясняется, прежде всего, диссеминированным и микроскопическим характером перитонеальных метастазов, которые трудно поддаются хирургическому лечению, а использование РИТ позволяет минимальной дозой радиации локально воздействовать на радиочувствительные органы [12]. Более того, внутрибрюшинное введение препаратов является более эффективным и менее токсичным [31]. Это было подтверждено результатами клинического исследования, в котором интраперитонеальное введение меченного 90Y мышиного мкАТ к муцину-1 (90Y-HMFG1) больным раком яичников после выполнения циторедуктивной операции привело к увеличению показателей общей выживаемости по сравнению с подгруппой больных, получивших только химиотерапию [26]. Помимо этого, результаты I фазы исследования 30 больных колоректальным раком с метастазами в печень при использовании 131I-MN-14 (анти-РЭА меченных мкАТ) продемонстрировали преимущество РИТ перед стандартной антрациклин-содержащей химиотерапией в лечении больных с распространенными формами заболевания без развития выраженных признаков токсичности [47].

Результатами другого исследования, проведенного T. Liersch et. al. на 23 больных колоректальным раком после выполнения резекции метастазов в печени, было показано улучшение показателей общей выживаемости в группе больных, получивших РИТ в адъювантном режиме с использованием 131I-лабетузумаба (анти-РЭА мкАТ) по сравнению с контрольной группой (58.0 месяцев против 31.0, p = 0.032) [28].

Доклинические исследования РИТ

На протяжении нескольких десятилетий большое внимание исследователей уделяется изучению рецепторов эпидермального фактора роста EGFR (EGFR = ErbB1/HER1; ErbB2/HER2; ErbB3/HER3; ErbB4/HER4), относящихся к семейству трансмембранных тирозинкиназных рецепторов, гиперэкспрессия которых отмечается у целого ряда опухолевых клеток по сравнению с клетками нормальных тканей, что позволяет успешно использовать их в качестве мишеней для диагностики и селективного воздействия на опухоль [5].

К одному из наиболее изученных и часто упоминаемых в мировой литературе опухолевых антигенов относится поверхностный рецептор HER2/neu, повышенный уровень которого отмечается на поверхности опухолевых клеток при раке легкого, яичников, а также раке молочной железы и ассоциируется с агрессивным течением заболевания и низкими показателями общей и безрецидивной выживаемости. К этому антигену разработан ряд моноклональных антител, пригодных для применения в диагностических и терапевтических целях. Наиболее ярким примером, при этом, является гуманизированное мкАТ трастузумаб (Герцептин), использование которого является эффективным у 30% больных операбельным раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu [48].

В настоящее время продолжаются изучение возможностей РИТ и создание новых радиоконъюгатов, направленных против HER2/neu [13,38]. В частности H. Song et. al. изучали эффективность меченных радионуклидами антител у Her-2/neu- позитивных трансгенных мышей в терапии метастатического рака молочной железы. Всем мышам с гиперэкспрессией Her-2/neu внутрисердечно или внутривенно вводилась клеточная линия опухоли молочной железы NT2.5. В результате внутрисердечного введения отмечалась диссеминация процесса в печень, селезенку и кости, при внутривенном введении опухолевые клетки обнаруживались в легких. В дальнейшем всем мышам проводилась РИТ с использованием меченных ^{213}Bi крысиных антител к HER2/neu, при этом, несмотря на улучшение показателей выживаемости (28 дней против 41 дня в контрольной группе) полученные результаты не имели статистической достоверности. При сравнении эффективности РИТ между меченных ^{225}Ac-, ^{213}Bi- и ^{90}Y- крысиных антител к HER2/neu в моделях с метастатическим поражением легких оказалось, что меченные ^{225}Ac антитела значительно чаще улучшали показатели выживаемости по сравнению с меченными ^{213}Bi- и ^{90}Y-антителами, при этом полная регрессия опухолевого процесса наблюдалась у 67% животных [42, 43].

В исследовании N. Abbas et. al. проводилось изучение радиоиммуноконъюгата 227Th-трастузумаба на ксенографтных мышиных моделях рака молочной железы с гиперэкспрессией Her-2/neu. При этом, у мышей, получивших исследуемый препарата значительно чаще по сравнению с контрольной группой отмечалось улучшение показателей общей выживаемости (p<0,0001) [9].

Другим представителем семейства эпидермального фактора роста является EGFR1, гиперэкспрессия которого отмечается на поверхности опухолевых клеток карцином желудочно-кишечного тракта, головы и шеи, легких, органов репродуктивного тракта, молочной железы, меланомах, глиобластомах, а также раке щитовидной железы, что чаще ассоциируется с агрессивным течением опухолевого процесса и неблагоприятным прогнозом [10]. При этом продолжаются попытки создания новых радиоиммуноконъюгатов на основе одного из наиболее часто применяемых препаратов – цетуксимаба [41]. Согласно оценке состояния экспрессии EGFR1 цетуксимаб метится различными радиоизотопами. Использование комбинации цисплатина и 64Cu-DOTA-цетуксимаба в мышиных моделях с колоректальным раком привело к улучшению показателей выживаемости по сравнению с контрольной группой. В исследовании D. Rades et. al. применение комбинации 131I-цетуксимаба с терапевтическим цетуксимабом у больных немелкоклеточным раком легких с метастазами в головной мозг привело к уменьшению последних в процессе лечения [36].

Аналогичного характера исследования ведутся и в отношении сочетанного использования РИТ с антиангиогенными таргетными препаратами, интерес к которым в рамках радиоиммунотерапии был обусловлен удовлетворительными результатами, полученными при их комбинации с химиотерапией, приводящей к улучшению кровотока, а также доставки и распределению терапевтических агентов [18,33].

Применение нескольких антиангиогенных агентов продемонстрировало улучшение эффективности РИТ. Так, проведение антиангиогенной терапии улучшало эффективность использования 131I-A7 (антитело против колоректального рака), что было подтверждено уменьшением опухолевого роста в ксенографтных моделях и увеличения показателей выживаемости при наличии метастатического поражения печени [22]. Использование бевацизумаба перед проведением РИТ с 131I- F(ab)2 фрагментом анти-CEA антитела значительно увеличило время удвоения опухоли (с 87±25 до 127±5 дней) без изменений в показателях токсичности [39]. Последующее более тщательно продуманное исследование той же самой группы продемонстрировало преимущество совместного использования талидомида и COBO11 (ингибитор VEGF) в улучшении эффективности CEA-направленной РИТ при больших и малых размерах опухоли [24].

Таким образом, стремительное развитие и интенсивная работа в течение последних десятилетий способствовали ощутимому прогрессу в развитии радиоиммунотерапии. В настоящее время продолжается поиск новых таргетных мишеней, разработка стратегий в отношении используемых мкАТ, а также выбор лучших комбинаций для создания радиофармпрепаратов, что в будущем позволит значительно улучшить терапевтические возможности воздействия на злокачественные образования различных локализаций.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Бахлушев В.П., Павлов К.А., Чехонин В.П. Моноклональные антитела в диагностике низкодифференцированных лимфом //Биомедицинская химия. — 2009. — № 2. — С. 140–154.
2. Деев С.М., Лебеденко Е.Н. Современные технологии создания неприродных антител для клинического применения //Acta Naturae. — 2009. — С. 32–50.
3. Имянитов Е.Н. Молекулярная диагностика в онкологии // Вопр. онкол. 2012. — Т. 58. — № 2. — С. 153–163.
4. Покровский В.С., Лесная Н.А., Трещалина Е.М., и пр. Перспективы разработки новых ферментных противоопухолевых препаратов// Вопр. онкол. — 2011. — Т. 57. — № 2. — С. 155–164.
5. Полянский О.Л., Лебеденко Е.Н., Деев С.М. ERBB онкогены – мишени моноклональных антител // Биохимия. — 2012. — №77 (3). — С. 289–311.
6. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии, 2014.
7. Семиглазов В.Ф. Новые подходы в лечении рака молочной железы // Вопр. онкол. — 2013. — Т. 59. — № 3. — С. 288–291.
8. Чиссов В. И., Дарьялова С.Л. Клинические рекомендации. Онкология. — Издательство: ГЭОТАР-Медиа, — 2009. — С. 960.
9. Abbas N., Heyerdahl H., Bruland O. S. et.al. Experimental a-particle radioimmunotherapy of breast cancer using 227Th-labeled p-benzyl-DOTA-trastuzumab // EJNMMI Research. — 2011. — № 1. — P. 1–12.
10. Agulnik M. New approaches to EGFR inhibition for locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) // Med. Oncol. – Vol. 29. — P. 2481–2491.
11. Boerman O. C., van Schaijk F. G., Oyen W. J.G., et.al. Pretargeted Radioimmunotherapy of Cancer: Progress Step by Step // J. Nucl. Med. — 2003. – Vol. 44 (3). — P. 400 — 411.
12. Boudousq V., Ricaud S., Garambois V. et al. Brief intraperitoneal radioimmunotherapy of small peritoneal carcinomatosis using high activities of noninternalizing 125I-labeled monoclonal antibodies // J. Nucl. Med. — 2010. – Vol. 51 (11). — P. 1748-1755.
13. 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.

14. Dewaraja Y.K., Schipper M.J., Roberson P.L. et al. 131I-tositumomab radioimmunotherapy: initial tumor dose-response results usin g3-dimensional dosimetry including radiobiologic modeling // J. Nucl. Med. — 2010. – Vol. 51 (7). — P. 1155–1162.
15. Farrokhi S., Ravanbod M. R., Amiri S. et.al. Radioimmunotherapy-based treatment of cancer // Iran J. Nucl. Med. — 2012. – Vol. 20 (1). — C.45-53.
16. Goldsmith S. J. Radioimmunotherapy of lymphoma: bexxar and zevalin // Seminars in Nuclear Medicine. — 2010. – Vol. 40 (2). — P. 122–135.
17. 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.
18. Heskamp S, Boerman OC, Molkenboer-Kuenen JD et al. Bevacizumab reduces tumor targeting of antiepidermal growth factor and anti-insulin-like growth factor 1 receptor antibodies // Int. J. Cancer. — 2013. – Vol. 133 (2). — P. 307-314.
19. Huang P., Buchanan J.W., Kawashima H. Radioimmunotherapy: A Specific Treatment Protocol for Cancer by Cytotoxic Radioisotopes Conjugated to Antibodies // The Scientific World Journal. — 2014. — P. 1-10.
20. Jain M., Gupta S., Kaur S. Emerging Trends for Radioimmunotherapy in Solid Tumors // Cancer biotherapy and radiopharmatheticals. — 2013. – Vol. 28. — P. 639-650.
21. Kawashima H. Radioimmunotherapy: A Specific Treatment Protocol for Cancer by Cytotoxic Radioisotopes Conjugated to Antibodies // The Scientific World Journal. — 2014. – Vol. 14. — C. 1-10.
22. Kinuya S., Yokoyama K., Koshida K. et al. Improved survival of mice bearing liver metastases of colon cancer cells treated with a combination of radioimmunotherapy and antiangiogenic therapy // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. — 2004. – Vol. 31. — P. 981-985.
23. Kitson S. L., Cuccurullo V., Moody T. S., Mans L. Radionuclide antibody-conjugates, a targeted therapy towards cancer // Current Radiopharmaceuticals. — 2013. – Vol. 6 (2). — P. 57-71.
24. Kraeber-Bodere F., Bodet-Milin C., Niaudet C. et al. Comparative toxicity and efficacy of combined radioimmunotherapy and antiangiogenic therapy in carcinoembryonic antigenexpressing medullary thyroid cancer xenograft // J. Nucl. Med. — 2010. – Vol. 51. — P.624-631.
25. Kohler G., Milstein C. Continious culture of fused cells secreting antibody of predefined specificity // Nature. — 1975. – Vol. 256. — P. 495-497.
26. Lane D.M., Eagle K.F., Begent R.H. et al. 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.
27. Leahy M. F., Turner J. H. Radioimmunotherapy of relapsed indolent non-Hodgkin lymphoma with 131I-rituximab in routine clinical practice: 10-year single-institution experience of 142 consecutive patients // Blood. — 2011. – Vol. 117 (1). – P. 45–52.
28. Liersch T., Meller J., Bittrich M. et al. 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. — P. 2577.
29. Lin F.I., Iagaru A. Current concepts and future directions in radioimmunotherapy // Cur. Drug Discov. Technol. – 2010. – Vol. 7 (4). — P. 253-262.
30. Maleki L. A., Baradaran B., Majidi J. Future prospects of monoclonal antibodies as magic bullets in immunotherapy // Human Antibodies. — 2013. – Vol. 22 (1-2). — P. 9–13.
31. Meredith RF, Buchsbaum DJ, Alvarez RD. Brief overview of preclinical and clinical studies in the development of intraperitoneal radioimmunotherapy for ovarian cancer // Clin. Cancer Res. — 2007. – Vol. 13. — P. 5643.
32. Navarro-Teulon I., Lozza C., Pèlegrin A. et.al. General overview of radioimmunotherapy of solid tumors // Immunotherapy. — 2013. – Vol. 5 (5). — .467–487.
33. Pastuskovas CV, Mundo EE, Williams SP et al. Effects of anti-VEGF on pharmacokinetics, biodistribution, and tumor penetration of trastuzumab in a preclinical breast cancer model // Mol.Cancer Ther. — 2012. – Vol. 11 (3). — P. 752-762.
34. Pouget J.-P., Lozza1 C., Deshayes E., Boudousq V. et al. Introduction to radiobiology of targeted radionuclide therapy // Frontiers in medicine. — 2015. – Vol. 2. — P. 1-11.
35. Pouget J.P., Navarro-Teulon I., Bardiès M. et.al. Clinical radioimmunotherapy – the role of radiobiology // Nat. Rev. Clin. Oncol. — 2011. – Vol. 8. — (12). — .720–734.
36. Rades D., Nadrowitz R., Buchmann I. et.al. Radiolabeled cetuximab plus whole-brain irradiation (WBI) for the treatment of brain metastases from non-small cell lung cancer (NSCLC) // Strahlenther. Onkol. — 2010. – Vol. 186. — P. 458–462.
37. Rajkumar V., Dearling J.L., Packard A. et al. Radioimmunotherapy: Optimizing delivery to solid tumors // Ther. Deliv. — 2011. – Vol. 2 (5). — P. 567- 572.
38. Rasaneh S., Rajabi H., Babaei M.H. et. al. 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.
39. Salaun P.Y., Bodet-Milin C., Frampas E. et. al. Toxicity and efficacy of combined radioimmunotherapy and bevacizumab in a mouse model of medullary thyroid carcinoma // Cancer. — 2010. – Vol. 116. — P. 1053-1058.
40. Sharkey R.M., Goldenberg D.M. Cancer radioimmunotherapy // Immunotherapy. — 2011. — Vol. 3 (3). — P. 349–370.
41. Sihver W., Pietzsch J., Krause M. et.al. Radiolabeled Cetuximab Conjugates for EGFR Targeted Cancer Diagnostics and Therapy // Pharmaceuticals. — 2014. — Vol. 7. — P. 311-338.
42. Song H., Hobbs R.F., Vajravelu R. et al. Radioimmunotherapy of breast cancer metastases with alpha-particle emitter 225Ac: Comparing efficacy with 213Bi and 90Y // Cancer Res. — 2009. – Vol. 69 (23). — P. 8941-8948.
43. Song H., Shahverdi K., Huso D.L. et al. 213Bi (alpha-emitter) — antibody targeting of breast cancer metastases in the neu-N transgenic mouse model // Cancer Res.- 2008. – Vol. 68 (10). — P.3873-3880.
44. Tomblyn M.B., Katin M.J., Wallner P.E. The New Golden Era for Radioimmunotherapy: Not Just for Lymphomas Anymor e // Cancer Control. — 2013. – Vol. 20. — P. 60-71.

45. 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.
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.
47. Wheeler R.H., Meredith R.F., Saleh M.N. et. al. A phase II trial of IL-1+ radioimmunotherapy (RIT) in patients with metastatic colon cancer // The Oncologist. -1996. – Vol. 1. — P. 190-200.
48. Wilken J.A., Maihle N.J. Primary trastuzumab resistance: new tricks for an old drug // Ann. NY Acad. Sci. - 2010. – Vol. 1210. — P.53-65.

Поступила в редакцию 31.07.2015 г.

V.I.Chernov[1,2], O.D Bragina[2], I.G.Sinilkin[1,2], A.A. Medvedeva[1,2], R.V.Zelchan[1,2]

Radioimmunotherapy: current state of the problem

1Tomsk Research Institute of Oncology
[2]National Research Tomsk Polytechnic University
Tomsk, Russia

This review presents modern data about one of the promising direction in treatment of malignancies, which is called radioimmunotherapy. The special attention is paid to search of new targets and development of radiopharmaceuticals that will allow improving quality and accuracy of the directed impact on tumors of various localizations.

Keywords: radioimmunotherapy, system therapy, monoclonal antibodies, radionuclides, solid tumors