РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2 371 198** (13) **C2**

(51) МПК
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **2007104040/14, 29.06.2005**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
29.06.2005

(30) Конвенционный приоритет:
02.07.2004 US 60/584,679

(43) Дата публикации заявки: **10.08.2008**

(45) Опубликовано: **27.10.2009** Бюл. № **30**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 02/062972, 15.08.2002. RU 2257200 C1, 27.07.2005. WO 1988/008854, 17.11.1988. KAWATA N. et al Immunological effect of recombinant interferon-gamma in renal cell carcinoma // Hinyokika Kiyo. 1993 Jun; 39(6):511-5. реферат, он-лайн [Найдено в Интернет на www.pubmed.com 20.10.2008], PMID: 8337976 [PubMed - indexed for MEDLINE]. BLEUMER I et al. A** (см. прод.)

(85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу: **02.02.2007**

(86) Заявка PCT:
EP 2005/006994 (29.06.2005)

(87) Публикация PCT:
WO 2006/002889 (12.01.2006)

Адрес для переписки:
103735, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО "Союзпатент", пат.пов. А.Ю.Соболеву

(72) Автор(ы):
ВИЛЬХЕЛЬМ Олаф (DE),
ВАРНААР Свен (NL)

(73) Патентообладатель(и):
ВИЛЕКС АГ (DE)

RU 2371198 C2

RU 2371198 C2

(54) УЛУЧШЕННАЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ, ЭКСПРЕССИРУЮЩИХ G250

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к онкологии, и может быть использовано для лечения опухолей, экспрессирующих антиген G250. Для изготовления лекарственного средства для вспомогательного лечения больного с неметастатическим заболеванием после иссечения первичной опухоли, экспрессирующей антиген G250, применяют специфичное к антигену G250 антитело и/или фрагмент такого антитела. Использование изобретения позволяет уменьшить риск рецидива опухоли за счет зависимой от указанного антитела клеточной цитотоксичности. 17 з.п. ф-лы, 4 табл.

(56) (продолжение):
phase II trial of chimeric monoclonal antibody G250 for advanced renal cell carcinoma patients // Br J Cancer. 2004 Mar 8; 90(5):985-90. реферат, он-лайн [Найдено в Интернет на www.pubmed.com 20.10.2008], PMID: 14997194 [PubMed-indexed for MEDLINE] OOSTERWIJK E. et al. Monoclonal antibody-based therapy for renal cell carcinoma. // Urol Clin North Am. 2003 Aug; 30(3):623-31. реферат, он-лайн [Найдено в Интернет на www.pubmed.com 08.10.2008], PMID: 12953760 [PubMed - indexed for MEDLINE]
.

RU 2371198 C2

RU 2371198 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** (11) **2 371 198** (13) **C2**

(51) Int. Cl.
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2007104040/14, 29.06.2005**

(24) Effective date for property rights:
29.06.2005

(30) Priority:
02.07.2004 US 60/584,679

(43) Application published: **10.08.2008**

(45) Date of publication: **27.10.2009 Bull. 30**

(85) Commencement of national phase: **02.02.2007**

(86) PCT application:
EP 2005/006994 (29.06.2005)

(87) PCT publication:
WO 2006/002889 (12.01.2006)

Mail address:
103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO "Sojuzpatent", pat.pov. A.Ju.Sobolevu

(72) Inventor(s):
VIL'KhEL'M Olaf (DE),
VARNAAR Sven (NL)

(73) Proprietor(s):
VILEKS AG (DE)

(54) IMPROVED SUPPORTING THERAPY OF TUMOURS EXPRESSING G250

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention concerns medicine, particularly oncology, and can be applied in treatment of tumours expressing G250 antigen. Manufacturing of medicine for supporting therapy in case of non-metastatic disease after dissection of primary tumour expressing G250 antigen involves G-250-specific antibody and/or antibody fragment.

EFFECT: reduced risk of tumour recurrence due to cell cytotoxicity dependent on given antibody.

18 cl, 4 tbl, 1 ex

RU 2371198 C2

RU 2371198 C2

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к способу лечения опухолей, экспрессирующих антиген G250, в особенности, почечно-клеточной карциномы, включающему введение антител, специфичных к антигену G250, в качестве возможости вспомогательного лечения больных с высокой степенью риска с диагнозом неметастатического заболевания.

Уровень техники

Антиген G250 тесно связан со многими карциномами, среди которых почечно-клеточная карцинома является одним из первых зарегистрированных случаев. Поэтому антиген G250 вначале был описан как антиген, связанный с раком почки (WO 88/08854). Позднее было обнаружено, что он идентичен связанному с опухолями антигену MN, антигену клеточной поверхности с карбоангидразной активностью, называемому также CAIX. В норме экспрессия G250 обнаружена в слизистой желудка, кишечника и желчного пузыря, где его физиологическая роль относится к регуляции pH. Помимо его экспрессии в норме, образцы экспрессии G250 обнаружены в карциномах шейки матки (1), карциномах пищевода (2), колоректальных карциномах (3), карциномах легких (4), карциномах желчного пузыря (5) и почечно-клеточных карциномах (ПКК) (WO 88/08854).

В случае ПКК, по оценкам, в Европейском Сообществе в 1995 году диагностировано 41325 новых случаев, причем 21728 со смертельным исходом в результате этого заболевания (база данных EUCAN 1995 г.). По данным службы здравоохранения США (United States Department of Health and Human Services) около 30000 новых случаев этого заболевания диагностируется ежегодно с приблизительно 12000 связанными с ПКК смертельными исходами (National Institute of health, SEER Cancer Statistic Review, 1999).

Около 50-60% больных вначале поступают на стадии I или II заболевания, то есть с локализованной ПКК. После хирургического удаления первичной опухоли прогноз для таких больных хороший с коэффициентом выживания за 5 лет 60-80% (стадия I) и 40-60% (стадия II) соответственно. Для остальных больных прогноз менее благоприятен. Хотя большинство больных на стадии III заболевания, т.е. неметастатического заболевания на момент диагноза (20-25% от общего числа больных) также подвергаются операции. Для них выживаемость за 5 лет составляет только 20-40%. Такие больные, несмотря на отсутствие клинически обнаруживаемых опухолей, явно подвергаются высокому риску рецидива опухоли. Для больных на стадии IV заболевания (метастатической) (10-20% от общего числа больных) выживаемость за 5 лет составляет 0-20% (6). Стадии можно определить в терминах классификации TNM (tumor/node/metastases), как приведено ниже в таблице 1.

Таблица 1

Классификация по стадиям (31)			
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия III	T3	NO	M0
	T1, 2, 3	N1	M0
Стадия IV	T4	N0, N1	M0
	Каждый T	N2	M0
	Каждый T	Каждый N	Ml

Проспективное оценочное исследование когорты из 814 больных позволило определить пять различных категорий со значительными различиями как в

специфической для заболевания, так и в общей выживаемости (7). Эти категории перевели в группы риска, определенные классификацией TNM от 1977 г., шкалой Фурмана и функциональным статусом по ECOG. Из 484 неметастических больных 128 (27%) были больными с низким риском, 190 (41%) с умеренным риском и 150 (32%) были больными с высоким риском. Общая выживаемость за 5 лет сильно различалась между этими группами, составляя 84%, 72% и 44% соответственно. В группе высокого риска у 42,5% больных был рецидив в течение первых двух лет после нефрэктомии. Шкалу ядер по Фурману можно определять, как показано в таблице 2 ниже.

Таблица 2

Шкала ядер по Фурману

Степень 1 (GI)	Круглые единообразные ядра около 10 микрон в диаметре (эритроциты 6 микрон) с маленьким или отсутствующим ядрышком
Степень 2 (GII)	Слегка неровные контуры с диаметрами приблизительно 15 микрон и ядрышками, видимыми при увеличении 400х
Степень 3 (GIII)	Контуры ядер от умеренно до значительно неровных и диаметры около 20 мкрон с большими ядрышками, видимыми при увеличении 100х
Степень 4 (GIV)	Ядра, сходные с таковыми на стадии 3, а также многолопастные или множественные ядра или странные ядра и мощные сгустки хроматина

Из-за возрастания ранних диагнозов ПКК у больных и высокой вероятности развития рецидивов заболевания после операции есть потребность в эффективных вспомогательных терапиях.

Рак может казаться локализованным, растущим только в одном месте, но на самом деле он может начать распространяться. Раковые клетки могут уже выйти в организм, но в таком малом количестве, что их еще нельзя заметить. У больных может не быть никаких симптомов после первичного лечения. Вспомогательная терапия предлагает способ нацелиться на любую остаточную раковую клетку, которую нельзя увидеть. Вспомогательные терапии применяются после первичного лечения, такого как хирургия или облучение, чтобы защищать от рецидивов рака. Существуют четыре основные типа вспомогательной терапии, из которых можно выбрать, основываясь на типе рака и его развитии:

- химиотерапия,
- гормонотерапия,
- радиотерапия,
- иммунотерапия.

Концепция вспомогательной терапии, в основном, принята и хорошо разработана для ряда опухолей, таких как карцинома груди и прямой кишки. Для больных с удаленной почкой, у которых впоследствии развился рецидив, медиана рецидива составляет от 15 до 18 месяцев при 85% рецидивов, случающихся в течение 3 лет (8). Никакие лекарства не были одобрены до сих пор для вспомогательного лечения ПКК.

Pizzocaro et al. представили обширное исследование вспомогательной терапии для ПКК на 247 больных (9). Половина больных получала интерферон-α (IFN-α) три раза в неделю внутримышечно (i.m.) в течение 6 месяцев, начиная во время первого месяца после операции. За второй половиной больных только наблюдали. Пятилетняя абсолютная и безрецидивная вероятности выживания не показали никакой статистически значимой разницы. У 97 больных, отрицательных по лимфатическому узлу, статистически значимое вредное воздействие было видно в группе на лечении. В маленькой подгруппе из 13 больных на лечении с pN2/pN3 (см. классификацию ниже) можно было наблюдать защитное действие при рассмотрении 3-летней кумулятивной вероятности выживания. Из-за небольшого размера этой группы больных эти данные

не являются статистически значимыми. 55% больных демонстрировали признаки токсичности, обусловленной IFN-α, и 28% нуждались в уменьшении дозы и/или в приостановке терапии. Результаты оказали больший коэффициент смертности и большую частоту рецидивов в ветви, подвергавшейся лечению IFN-α, причем 13% больных перенесли токсичность 4 степени.

Роль интерлейкина-2 (ИЛ-2) в постановке вспомогательной терапии окончательно еще не определена. Одно исследование, проведенное Cytokine Working Group в США, в настоящее время оценивает высокие дозы ИЛ-2 по сравнению с ведением наблюдения (10). Из-за недостатка положительных выходов исследования в сочетании со значительной токсичностью современный стандарт лечения после нефрэктомии состоит в ведении пристального наблюдения.

Фаза III клинических исследований, включающая вспомогательную терапию с применением подхода аутологической вакцинации при ПКК, происходит в настоящее время (National Cancer Institute, www.cancer.gov; Antigenics, press release Dec. 22, 2003).

В основном, принято, что главным параметром для оценки прогноза для больных с ПКК после операции является патологическая стадия, описанная в соответствии с классификацией TNM. Классификация была пересмотрена в 2002 г. следующим образом (11).

Таблица 3

Классификация TNM	
T1	Опухоль ≤7 см в наибольшем измерении, ограничена почкой
T 1a	Опухоль ≤4 см в наибольшем измерении, ограничена почкой
T1 b	Опухоль >4 см, но ≤7 см в наибольшем измерении, ограничена почкой
T2	Опухоль >7 см в наибольшем измерении, ограничена почкой
T3	Опухоль внедряется в крупные вены, или поджелудочную железу, или периферические ткани, но не за пределами фасции Герота
T 3a	Опухоль прямо внедряется в поджелудочную железу или околопочечный и/или почечный пазушный жир, но не за пределами фасции Герота
T 3b	Опухоль обширно распространяется на почечную вену, или ее сегментарные (содержащие мышцы) ветви, или полую вену под диафрагмой
T 3c	Опухоль обширно распространяется на полую вену над диафрагмой или внедряеся в стенку полой вены
T4	Опухоль внедряется за пределами фасции Герота
N0	Нет метастаз в региональных лимфатических узлах
N1	Метастазы в одном региональном лимфатическом узле
N2	Метастазы более чем в одном региональном лимфатическом узле
M 0	Нет отдаленных метастаз
Ml	Отдаленные метастазы

В группе из 675 больных с радикальной нефрэктомией по ретроспективной оценке в одном госпитале у 48% больных было pT1, у 20% pT2, у 10% pT3a, у 20% pT3b и у 2% pT4 (12).

Классификация TNM принимает во внимание только макроскопически определяемую инвазию в сосуды или окружающие ткани. С применением многовариантного статистического анализа было обнаружено, что степень анаплазии и микроскопическая васкулярная инвазия (МВИ) также предоставляют информацию для прогноза. Две последние переменные являются прогностически взаимосвязанными, поскольку МВИ особенно часто встречается при опухолях с высокой степенью анаплазии и менее часто при опухолях низшего ранга, так что 56% васкулярной инвазии наблюдается при степени градации ядер GII- GIII и 24% при

опухолях GI соответственно. У больных с васкулярной инвазией выше частота метастаз, чем у таковых без нее (47% vs. 21%) (13).

Химерное моноклональное антитело cG250 является химерной версией исходного мышиного моноклонального антитела mG250 с легкой цепью IgG1 каппа, впервые описанное Oostervijk et al. (22). Показано, что химерные G250 (cG250) эквивалентны мышиным mG250 при анализе на конкурентное связывание и показывают сходные с mG250 реактивности связывания на линиях клеток рака человека. G250 выявляют антиген клеточной поверхности (антиген MN) у клеток рака почки. При иммуногистохимических анализах на срезах свежих замороженных тканей G250 реагирует с 95% случаев рака почки светлоклеточного типа и с гораздо меньшей долей случаев рака прямой кишки или других видов рака. Реакционная способность по отношению к ракам почки является гомогенной (более 75% реактивных клеток) в 75% случаев рака почки. Реакционная способность cG250 в отношении нормальных тканей человека ограничивается эпителием желудка и желчных протоков в печени (23, 24).

Химерное антитело можно пометить радиоактивной меткой йодом-131 при минимальной утрате иммунореактивности. В исследовании с 16 больными с метастатическим ПКК ^{131}I-помеченные антитела инфузировали за одну неделю до нефрэктомии (25). После инфузии меченые антитела постепенно располагались внутри опухоли, и остатки выводились из тела. Процент меченых антител, локализованных в опухоли, был среди самых высоких, когда-либо представленных в клинических испытаниях с противоопухолевыми антителами.

В фазе I исследования множественных доз с немеченым составом антител cG250 12 больных с метастатическим ПКК еженедельно получали дозы в течение 6 недель в постановке с нарастающей дозой. Результаты показали, что антитело безопасно на всех уровнях дозы 5, 10, 25 и 50 мг/м^2. Наблюдался один реальный ответ, и 8 из 12 больных демонстрировали стабилизацию заболевания после первого 6-недельного цикла лечения (26).

К тому же, в исследованиях в фазе II, где немеченые антитела cG250 назначали в качестве монотерапии, 32 исследуемых больных с метастатическим ПКК лечили до 20 недель с помощью 50 мг cG250 раз в неделю. Исследование подтвердило превосходный профиль безопасности долгосрочного лечения антителами. Не были зарегистрированы никакие серьезные, связанные с лекарством неблагоприятные события, и не случилось никаких аллергических реакций. У двоих больных наблюдали очень низкие уровни человеческих противохимерных антител (HACA) (27). Из 32 больных у 6 больных с прогрессирующим перед началом исследования заболеванием достигалась стабилизации заболевания не менее чем на 6 месяцев. К тому же наблюдались два случая уменьшения (регрессии) опухоли, один с полным ответом и другой с небольшим ответом, через 4 месяца после окончания лечения в последующем периоде наблюдения. Ни один из этих больных не получал никакой противоопухолевой терапии в этот период времени. Было определено, что медиана общей выживаемости составляет 15,6 месяцев, причем 35% больных были еще живы в последующий период наблюдения вплоть до 166 недель. Все исследования подтвердили превосходную переносимость cG250.

Механизм действия cG250 представляет собой зависимую от антитела клеточную цитотоксичность (ADCC), хотя возможен и другой механизм действия. Исследования in vitro указывают, что 0,5 мкг/мл cG250 достаточно для индукции ADCC (28). Это предполагает, что совокупность клинических дозировок, доставляющая cG250 до уровня не менее 0,5 мкг/мл, должна быть достаточно

эффективной, чтобы предоставленное лекарство было способно достичь мишени. К тому же результаты исследования с нарастающей дозой с применением дозы cG250 с радиоактивной меткой указывают, что единичные дозы выше 10 мг/мл на больного должны быть оптимальными для насыщения всех антиген-положительных опухолевых клеток за период времени одна неделя (24). Эти данные указывают, что концентрации в плазме более 0,5 мкг/мл не дадут дополнительной клинической пользы.

Как обсуждалось выше, в последние годы были одобрены новые виды терапии для лечения метастатической ПКК, коэффициенты выживания в случае почечноклеточной карциномы не показывали значительных изменений десятилетиями. Вследствие этого проблемой, стоящей за настоящим изобретением, является идентификация возможностей нового лечения, в особенности, широко и просто приложимого и нетоксического лечения больных ПКК с высоким риском рецидива после нефрэктомии при отсутствии свидетельств макроскопически определяемого заболевания.

Решением проблемы является способ по настоящему изобретению с целью вспомогательной терапии для больных, у которых первичные опухоли отличаются экспрессией G250.

В одном осуществлении настоящего изобретения способ лечения рака, экспрессирующего антиген G250, включает введение специфичного к антигену G250 антитела и/или фрагмента такого антитела в качестве вспомогательной терапии для больных с первичной опухолью, когда больной подвергся иссечению первичной опухоли и, при необходимости, лимфаденэктомии и/или должен подвергнуться иссечению первичной опухоли и, при необходимости, лимфаденэктомии.

Предпочтительно, чтобы у больного был диагноз неметастатического заболевания и/или был диагноз высокого риска рецидива. Больных с неметастатическим заболеванием можно классифицировать по группам риска I, II или III по классификации настоящего изобретения (см. ниже).

Предпочтительно, чтобы первичная опухоль была опухолью, экспрессирующей антиген G250, в особенности, выбранной из почечноклеточной карциномы, карциномы шейки матки, карциномы желчных протоков, карциномы пищевода, колоректальной карциномы и карциномы легких.

Антитела к G250 описаны, например, в EP-B-0637336, который включен сюда посредством отсылки.

В другом предпочтительном воплощении антитело и/или фрагмент такого антитела выбирают из группы, состоящей из поликлональных антител, моноклональных антител, их антигенсвязывающих фрагментов, таких как $F(ab')_2$, Fab', sFv, dsFv и химерные, гуманизированные и полностью человеческие их варианты. Особенно предпочтительно, чтобы противоопухолевые антитела были химерными или гуманизированными антителами G250 и/или их фрагментами. Такие антитела можно получать способами, описанными в PCT/EP02/01282 и PCT/EP02/01283, которые включены сюда полностью посредством отсылки. Наиболее предпочтительным антителом является cG250. Другим наиболее предпочтительным антителом является моноклональное антитело G250, продуцируемое клетками гибридомы линии DSM ACC 2526, которая помещена на хранение 11 сентября 2001 г. в DSMZ, Mascheroder Weg lb, D-38124 Braunschweig.

Наиболее предпочтительным воплощением является способ лечения почечно-клеточной карциномы, включающий введение специфичного к антигену G250 антитела и/или фрагмента такого антитела в качестве вспомогательной терапии

больному с первичной опухолью, когда больной подвергся иссечению первичной опухоли и, при необходимости, лимфаденэктомии и/или должен подвергнуться резекции первичной опухоли и, при необходимости, лимфаденэктомии.

Наиболее предпочтительно, чтобы способ лечения почечноклеточной карциномы настоящего изобретения включал введение антитела cG250.

Больные с опухолями классифицированы как принадлежащие к одной из следующих групп риска, например высокого риска рецидива. Такие группы риска определяются по классификации TNM, 6th edition UICC (2002):

- группа риска I: первичная опухоль находится на подтвержденной гистологически стадии T3bN0M0, или T3cN0M0, или T4N0M0;

- группа риска II: заболевание на любой гистологически подтвержденной T стадии и N1 или N2;

- группа риска III: первичная опухоль T1bN0M0, или T2N0M0, или T3aM0M0, каждая с микроскопической васкулярной инвазией и степенью III (шкала ядер по Фурману или любая другая система градации ядер не менее чем с тремя ступенями).

Метастазы являются движением или распространением раковых клеток из одного органа или ткани в другой. Раковые клетки обычно распространяются через кровоток или лимфатическую систему. С точки зрения пространственной взаимосвязи с первичным раком метастазы разделяются на местные метастазы (расположены близко или неподалеку от первичного рака), региональные метастазы (в области региональной лимфатической системы) и отдаленные метастазы.

Больных с диагнозом N0 и M0 можно классифицировать как группу риска I или III. По мере развития рака лимфатические метастазы могут оказаться в одном региональном лимфатическом узле (N1 по классификации TNM) и/или более чем в одном лимфатическом региональном узле (N2), что классифицируется как группа риска II, где больные с отдаленными метастазами классифицировались бы как имеющие метастатическое заболевание. Поэтому в предпочтительном осуществлении больные, которых собираются лечить по способу настоящего изобретения, являются больными с высоким риском рецидива, классифицированными как группа риска I, II или III.

Неметастатическое заболевание может не иметь никаких гистологически доказанных метастаз в региональных лимфатических узлах (N0 по классификации TNM) и никаких отдаленных метастаз (M0). Однако у больных имеется значительный риск рецидива за счет опухолевых клеток, например, в микрометастазах, которые остались после иссечения первичной опухоли и которые не могут быть замечены гистологическими способами, что приводит к диагнозу отсутствия у больного доказательств какого-либо остаточного опухолевого заболевания. В предпочтительном осуществлении у больного с высоким риском рецидива, предназначенного для лечения по способу настоящего изобретения, имеется/была первичная опухоль, классифицированная как N0 и M0. В более предпочтительном осуществлении больному с опухолью типа N0 и M0 после первичного иссечения опухоли и, при необходимости, лимфаденэктомии поставлен диагноз отсутствия доказательства какого-либо остаточного опухолевого заболевания.

Альтернативно при неметастатическом заболевании могут присутствовать лимфатические метастазы в одном региональном лимфатическом узле (N1) или более чем в одном региональном лимфатическом узле (N2). В предпочтительном осуществлении настоящего изобретения, у больного с высоким риском рецидива

имеется или была первичная опухоль, классифицированная как N1 или N2.

Объективными обстоятельствами для выбора группы риска по настоящему изобретению являются следующие.

Группа риска I

Анализ подгрупп pT3 демонстрирует значительное уменьшение медианы выживаемости, как только происходит проникновение за фасцию Герота (переход между pT3a и pT3b). От медианы выживаемости, составляющей 107 месяцев для pT3a, выживаемость уменьшается до 64 месяцев для pT3b и до 30 месяцев для pT3c (14). К тому же было проведено проспективное исследование когорты из 814 больных, у которых ПКК была подклассифицирована по группам риска для предсказания клинических последствий. Одна группа, названная «неметастатическая высокого риска» (НМ-ВР), включала больных с неметастатическими N0 опухолями типа Т3 или выше и разными сочетаниями с другими факторами (функциональная шкала, градация ядер). У этой группы с частотой рецидивов приблизительно 42% за 24 месяца прогноз был значительно хуже, чем у промежуточной группы или группы низкого риска (7).

Группа риска II

В прошлом было показано, что вероятность рецидива значительно выше у больных с положительным лимфатическим узлом, чем у других групп больных. В группе с положительным лимфатическим узлом 80% больных получают рецидив в течение 30 месяцев. Для больных с заболеванием с отрицательным лимфатическим узлом прогноз значительно лучше, так что только 40% получают рецидив в течение 3 лет (15, 16).

Группа риска III

Ряд исследований направлен на присутствие микроскопической васкулярной инвазии (МВИ) в связи с ее прогностической ценностью. Микроскопическая инвазия считается присутствующей, когда опухоль видна в сосуде, так что не менее одной или более эндотелиальных клеток в tunica media сосуда различаются в окружении неопластической группы клеток. Lang et al. оценивали этот параметр у 255 N0M0 больных после радикальной нефрэктомии во время периода наблюдения не менее 5 лет после операции (17). Присутствие МВИ определяли с помощью двойного слепого гистологического исследования, и оно было замечено у 29% больных. В этом исследовании МВИ не была независимым и значимым фактором прогноза, но она была связана с повышенным риском развития метастаз. Недавно Poppel провел ретроспективный анализ у 180 пациентов после радикальной или частичной нефрэктомии (18). Значимость микроскопической васкулярной инвазии сравнивали с классическим стадированием опухоли, степенью и диаметром опухоли. МВИ был обнаружен у 28,3% больных. У пациентов с МВИ, но без вовлечения лимфатического узла или макроскопической васкулярной инвазии риск развития болезни был 45% в течение одного года.

Поскольку присутствие МВИ нельзя считать значимым прогностическим фактором, больные, которые подверглись иссечению первичной опухоли и не проявляют МВИ, должны рассматриваться как больные с высоким риском рецидива. Поэтому в предпочтительном осуществлении больные, которых собираются лечить по способу настоящего изобретения, не проявляют никакой гистологически доказанной МВИ.

В дальнейшем исследовании степень дифференцировки, васкулярная инвазия и молодой возраст идентифицировались как основные независимые предсказатели рецидива клинически локализованного ПКК после нефрэктомии (19).

Относительно степени дифференцировки было показано, что у больных с

опухолями высоких степеней дифференцировки (например, степени 3 и 4 по Фурману) хуже специфичная для рака выживаемость, а также неметастатическая выживаемость, чем у больных с опухолями низких степеней дифференцировки (степень 1 и 2) (21).

Сочетание МВИ и степени дифференцировки считается отрицательным фактором прогноза, когда это совмещается с размером опухоли более 4 см. Поэтому таких больных также следует рассматривать как больных с высоким риском рецидива. Подтверждение этого получено при обследовании 840 больных с pT1 почечно-клеточными карциномами (20). Это ретроспективное исследование поддерживает заключение о том, что ограничение размера опухоли 7 см при pT1 может быть завышенным для больных со светлоклеточной ПКК, и переход к повышенному риску происходит при рзмере опухоли между 4,5 и 5 см. При таком размере опухоли переход отмечается от низкого (менее ожидаемого) к высокому (более ожидаемого) риску смерти от ПКК. Действительно, при пересмотре UICC TNM классификации в 2002 г. переход между pT1a и pT1b был установлен на 4 см.

Поэтому в другом предпочтительном осуществлении у больных, избранных для лечения по способу настоящего изобретения, присутствует МВИ. Из-за сочетания МВИ и степени дифференцировки, что может рассматриваться как отрицательный фактор прогноза, более предпочтительно, чтобы первичная опухоль у больного, предназначенного для лечения по способу настоящего изобретения, проявляющая МВИ, имела степень дифференцировки ядер не менее GIII.

В одном предпочтительном воплощении антитела настоящего изобретения вводят по протоколу монотерапии.

В следующем предпочтительном воплощении антитела можно вводить по протоколу комбинационной терапии. Вспомогательное лечение антителами может сочетаться с любым другим типом вспомогательной терапии, например вспомогательной химиотерапии, вспомогательной гормонотерапии и/или вспомогательной радиотерапии. Более предпочтительно, цитокин можно вводить совместно с антителом для того, чтобы увеличить зависимую от антитела клеточную цитотоксичность (ADCC) и/или активировать иммунную систему больного, например клетки NK.

Цитокин, предпочтительно, выбирают из группы, состоящей из интерлейкинов, например, IL-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 и 15, интерферонов, например, IFN-α, IFN-β и IFN-γ, TNF-α, TNF-β, фактора роста нервной ткани (NGF), лигандов CD-40, FAS, CD27 и CD30, белка-ингибитора макрофагов, RANTES, активных фрагментов и фармацевтически приемлемых аналогов и производных и их смеси. Более предпочтительно, цитокин выбирают из IL-2 и IFN-α.

Терапевт определит дозировку специфичного к антигену G250 антитела, основываясь на возрасте, весе и тяжести заболевания, к примеру. Набор дозировок из либо 20 мг, либо 50 мг cG250, например, на больного при недельном цикле доставит концентрации выше 0,5 мкг/мл и, следовательно, должен быть достаточно эффективным. Поэтому в предпочтительном воплощении вводят еженедельные дозы специфичных к G250 антител от 5 до 250 мг/неделю, более предпочтительно, от 10 до 100 мг/неделю и, наиболее предпочтительно, от 20 до 50 мг/неделю.

Фармакокинетические данные, собранные на вышеописанном этапе исследований в данной области, показывают, что минимальные уровни cG250 в плазме выходят на плато за 6-10 недель лечения. Обнаружено, что при дозе 20 мг в неделю минимальные уровни в плазме находятся на 5,5 мкг/мл после 10 недель лечения. Неожиданным образом это почти такой же минимальный уровень (4,2 мкг/мл), который достигается

через одну неделю после единичной дозы 50 мг. Это предполагает, что достижение стационарного уровня в плазме при еженедельной дозе 20 мг ускоряется при даче предварительной нагрузочной дозы 50 мг.

Поэтому способ настоящего изобретения предпочтительно включает введение специфичного к антигену G250 антитела и/или фрагмента такого антитела субъекту, нуждающемуся в этом, не менее чем за две стадии лечения, на которых вводят различные, предпочтительно уменьшающиеся количества антитела.

Более предпочтительным является, чтобы способ настоящего изобретения включал введение специфичного к антигену G250 антитела и/или фрагмента такого антитела субъекту, нуждающемуся в этом, в две стадии, где:

(а) дозу 10-250 мг/неделю, предпочтительно, 20-100 мг/неделю, более предпочтительно, 20-50 мг/неделю и, наиболее предпочтительно, 50 мг/неделю специфичного к антигену G250 антитела вводят на первой стадии лечения, и

(б) дозу 5-100 мг/неделю, предпочтительно, 10-50 мг/неделю, более предпочтительно, 15-25 мг/неделю, наиболее предпочтительно, 20 мг/неделю специфичного к антигену G250 антитела вводят на второй стадии лечения.

Даже более предпочтительно, чтобы первая стадия лечения включала введение 50 мг/неделю специфичного к антигену G250 антитела и вторая стадия лечения включала введение 20 мг/неделю.

Противоопухолевые антитела предпочтительно вводят внутривенно, предпочтительно, посредством инфузии или внутривенных инъекций. Введение антител посредством инфузии, предпочтительно, проводят в течение вплоть до 30 мин, более предпочтительно, за приблизительно 15 мин.

Схемы дозировок с еженедельными инфузиями либо 20, либо 50 мг cG250 в течение вплоть до 20 недель представляются хорошо переносимыми и не ведут к значительному развитию HACA (человеческих противохимерных антител).

Таким образом, предпочтительно, чтобы первая стадия лечения включала вплоть до 12 недель, предпочтительно, вплоть до 6 недель, даже, более предпочтительно, вплоть до одной недели, и вторая стадия лечения включала вплоть до 156 недель, предпочтительно, вплоть до 104 недель, более предпочтительно, вплоть до 52 недель, даже, более предпочтительно, вплоть до 12-24 недель.

В наиболее предпочтительном осуществлении первая стадия лечения включает вплоть до одной недели и введение одной нагрузочной дозы, составляющей 50 мг/неделю cG250, и вторая стадия лечения включает вплоть до 24 недель и введение 20 мг/неделю cG250 для лечения почечно-клеточной карциномы.

В еще одном воплощении настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции или набору, включающему специфичное к антигену G250 антитело и/или фрагмент такого антитела для введения по способу настоящего изобретения, как описано выше.

В предпочтительном воплощении фармацевтическая композиция или набор включает первую композицию, включающую специфичное к антигену G250 антитело и/или фрагмент такого антитела для лечения на первой стадии лечения, и далее включает вторую композицию, включающую специфичное к антигену G250 антитело и/или фрагмент такого антитела для лечения на второй стадии лечения.

Далее настоящее изобретение следует пояснить следующим примером.

Пример 1

Клиническое испытание, включающее вспомогательное лечение антителом cG250 больных со светлоклеточной ПКК при высоком риске рецидива

1.1. Постановка

Это исследование является проспективным многоцентровым исследованием фазы III с целью оценки эффективности и безопасности вспомогательного лечения с помощью cG250 против плацебо больных со светлоклеточной ПКК после операции при отсутствии доказательств остаточного заболевания и при высоком риске рецидива.

Основной задачей является оценка эффективности лечения посредством оценки безрецидивной выживаемости и общей выживаемости в группе, получавшей лечение, по сравнению с группой, получавшей плацебо. К тому же оценивается безопасность терапии с применением антител и ее влияние на качество жизни.

1.2. Критерии контрольных параметров

Первичными задачами являются:

А) оценить безрецидивную выживаемость при терапии с применением cG250 по сравнению с плацебо;

Б) оценить общую выживаемость при терапии с применением cG250 по сравнению с плацебо.

Вторичными задачами являются:

В) оценить качество жизни в группе на лечении и в группе, получающей плацебо, применяя утвержденный вопросник;

Г) оценить безопасность.

1.3. Продолжительность исследования

Продолжительность лечения для индивидуального больного в обеих ветвях составляет 24 последовательные недели. Контроль выживаемости продолжается до того момента, как произойдут 310 смертных исходов, или в течение 60 месяцев после регистрации последнего больного, в зависимости от того, что случится позже.

1.4. Выбор критериев отбора субъектов

Предшествующая нефрэктомия первичной почечно-клеточной карциномы с документированной гистологией светлых клеток.

Аденэктомия региональных лимфатических узлов и стадирование необходимы.

Никаких доказательств макроскопического или микроскопического остаточного заболевания.

Больным поставлен диагноз наличия одного из следующих признаков (по классификации TNM, 6-е издание UICC, 2002):

- гистологически доказанной стадии T3bN0M0, или T3cN0M0, или T4N0M0;
- любой гистологически доказанной T стадии и N1 или N2 заболевания;
- первичной опухоли T1bN0M0, или T2N0M0, или T3aN0M0, каждая с микроскопической васкулярной инвазией и степенью/градацией ≥ III (по Фурману или любой другой системе градации ядер не менее чем с 3-мя ступенями);

функциональный статус 0 по ECOG (Eastern Cooperative Oncology group) (см. таблицу 4).

Не более 6 недель после нефрэктомии.

Тесты на ВИЧ и гепатит отрицательные.

Отрицательный тест на беременность у женщин в репродуктивном возрасте (моча или кровь).

Женщины в репродуктивном возрасте должны принимать необходимые контрацептивные предосторожности.

Готовность возвращаться на место проведения исследования с отдаленными контрольными посещениями вплоть до рецидива.

Возраст ≥18 лет.

Способность предоставить письменное информированное согласие.

Таблица 4

Функциональная шкала по ECOG/Карнофскому	
Функциональный статус по ECOG	Функциональная шкала по Карнофскому
0 Полностью активен, способен совершать все действия, как до болезни, без ограничений	100 Нормальное, без жалоб или свидетельств заболевания 90 Способен к нормальной активности, но с небольшими признаками недомогания
1 Ограничен в усиленной физической активности, но ходячий и способен выполнять работу легкого или сидячего типа, например, легкую домашнюю работу, работу в офисе	80 Нормальная активность, но требующая усилий. Признаки и симптомы заболевания более заметны 70 Способен обслуживать себя, но не способен работать или заниматься любой другой нормальной деятельностью
2 Ходячий и полностью способен обслужить себя, но не способен ни к какой рабочей деятельности. На ногах более 50% времени бодрствования	60 Способен сам обеспечить основную часть своих потребностей, но время от времени нуждается в помощи 50 Требуется значительная помощь и частая медицинская забота; может позаботиться о себе до некоторой степени
3 Способен только к ограниченной заботе о себе, привязан к постели или креслу более 50% времени бодрствования	40 Нетрудоспособен, нуждается в особой заботе и помощи 30 Глубоко нетрудоспособен, необходима госпитализация, но угрозы смерти нет
4 Полностью нетрудоспособен, совершенно не может заботиться о себе. Полностью привязан к постели или креслу	20 Чрезвычайно плох, необходимо поддерживающее лечение и/или госпитализация 10 Угроза смерти
5 Мертв	0 Мертв

1.5. Лечение настоящего исследования

Лечение настоящего исследования проводят раз в неделю (плюс-минус два дня) посредством внутривенной инфузии в течение 24 последовательных недель. Единичную ударную дозу 50 мг cG250 вводят на первой неделе с последующими еженедельными инфузиями 20 мг cG250 в течение недель 2-24. Для первого введения на первой неделе вводят в общей сложности 50 мг антитела в виде раствора. Для всех дальнейших последовательных введений в течение недель 2-24 вводят в общей сложности 20 мг антитела в виде раствора. Раствор набирают в шприц, и его надо предварительно профильтровать через фильтр 0,2 мкм перед добавлением к 100 мл нормального физраствора (стерильный 0,9% раствор хлористого натрия в воде). Еще 2 мл нормального физраствора применяют для промывки фильтра во избежание потери испытуемого медикамента на фильтре. Нормальный физраствор, содержащий антитело, вводят в раствор для инфузии. Инфузию проводят в течение 15 мин, когда больной сидит или лежит на спине.

1.6. Оценка эффективности

1.6.1. Параметры эффективности

Значительно лучшая безрецидивная выживаемость в группе на лечении по сравнению с группой плацебо считается доказательством эффективности лечения. Это далее подтверждается посредством определения общей выживаемости (медиана выживаемости и выживаемость за 5 лет). Радиологическая оценка служит для документации наличия рецидива опухоли. Два независимых радиологических обследования на предмет признаков метастатического заболевания или местного рецидива проводят централизовано с помощью спиральной компьютерной томографии (КТ) перед и по ходу лечения.

1.6.2. Оценка безрецидивной выживаемости

Оценка рецидива опухоли основана на спиральной компьютерной томографии (КТ) с увеличенным контрастом грудной клетки, живота и таза (венозная фаза) при толщине прилегающих срезов ≤7,5 мм, проведенной в отделении радиологии

исследовательского центра. Из соображений качества результаты сканирования сохраняют в цифровом виде на CD-ROM. В исключительных случаях приемлемо хранение данных на пленках, например, когда цифровые данные нельзя получить в определенные моменты проведения оценки.

1.7. Статистика

Первичными контрольными параметрами исследования являются безрецидивная выживаемость и общая выживаемость.

Безрецидивную выживаемость рассчитывают от даты рандомизации до дня документированного рецидива. Медиана достигается, когда 50% всех больных получают рецидив. Больных без документированного рецидива вычеркивают в день их последнего обследования в ходе испытания.

Рецидив определяют как признаки метастатического заболевания или местного повторного появление опухоли, как подтверждается компьютерной томографией, смерть (исключая смерть, не относящуюся к заболеванию) или начало новой противоопухолевой терапии.

Общую выживаемость рассчитывают ото дня рандомизации до дня документированной смерти. Больных, у которых смерть не зарегистрирована, вычеркивают в день последнего обследования по ходу испытания.

Вторичными контрольными параметрами являются:

качество жизни (вопросник EORTC QLQ-C30). Вопросник QLQ-C30, составленный EORTC, состоит как из шкал со многими пунктами, так и из оценок с одним пунктом (24, 25). Таковые включают пять функциональных шкал, три симптоматические шкалы, общий статус здоровья/шкалу QoL и шесть одиночных пунктов. Каждая из многопунктовых шкал включает отличный набор пунктов, ни один пункт не встречается более чем в одной шкале. Статистический пакет для систематизации процедуры подсчета предоставлен EORTC и проводится в SAS;

частота появления клинических неблагоприятных событий;

лабораторные значения, ранжированные по критериям NCI CTC.

1.7.1. Статистическая модель

Иерархическое тестирование применяют к безрецидивной выживаемости и общей выживаемости так, чтобы поддерживать уровень общей значимости на 5%.

Безрецидивная выживаемость - один из первичных контрольных параметров исследования сравнивают у группы на лечении cG250 и у группы плацебо, применяя последовательный логарифмический ранговый критерий (sequential log-rank test), основанный на граничных величинах О'Брайена-Флеминга при общем уровне альфа 5%. Оценки модели производят с применением способа Каплана-Мейера. Первичный анализ безрецидивной выживаемости основан на популяции, предназначенной для лечения (определяемой как все рандомизованные больные).

Общую выживаемость - другой первичный контрольный параметр исследования сравнивают у группы на лечении cG250 и группы плацебо, применяя логарифмический ранговый критерий и способ Каплана-Мейера. Уровни значимости при анализе общей выживаемости установлены с применением подхода О'Брайена-Флеминга для групповых последовательных способов так, чтобы поддерживать общий уровень значимости на 5%. Первичный анализ общей выживаемости основан на популяции, предназначенной для лечения (определяемой как все рандомизованные больные).

Доверительный интервал 95% для соотношений вычисляют с применением точного метода (Pearson-Clopper).

Кривые Каплана-Мейера для безрецидивной выживаемости и общей выживаемости

показаны для группы на лечении. Применена описательная статистика. Отсутствующие значения не заменены.

Потенциальное влияние прогностических факторов как на безрецидивную выживаемость, так и на общую выживаемость исследуют с применением модели пропорциональных рисков Кокса для параметров времени и события. Целью является исследовать чувствительность статистической значимости после установки основных прогностических факторов. Основные параметры, которые, как полагают, имеют потенциальное прогностическое значение, отражены в классификации TNM и стадии заболевания в начале исследования. Три критерия высокого риска, определенные в начале исследования, адекватно отражают факторы риска, обладающие прогностической значимостью, идентифицированные для почечно-клеточной карциномы на настоящее время.

Проведена раздельная стратификация участков US и Европы.

Все анализы эффективности проводят с применением предназначенной для лечения популяции в качестве подборки для первичного анализа и повторяют, применяя популяцию per protocol.

Тесты вторичного статистического анализа проводят при уровне альфа 5% и рассматривают как исследовательские, поэтому не вводят поправок на множественность.

Ссылки

1. Liao et al. Identification of the MN antigen as a diagnostic biomarker of cervical intraepithelial squamous and glandular neoplasia and cervical carcinomas. Am J, Pathol. 145, 598-609 (1994).

2. Turner et al. Hum. Pathol. MN antigen expression in normal, preneoplastic, and neoplastic esophagus: a clinicopathological study of a new cancer-associated biomarker. 28, 740-744 (1997).

3. Saarnio et al. Immunohistochemical study of colorectal tumors for expression of a novel transmembrane carbonic anhydrase, MN/CAIX, with potential value as a marker of cell proliferation. Am. J. Pathol. 153, 279-285 (1998).

4. Vermylen et al. Carbonic anhydrase IX antigen differentiates between preneoplastic malignant lesions in non-small cell lung carcinoma. Eur. Respir. J. 14, 806-811 (1999).

5. Saarnio et al. Transmembrane carbonic anhydrase, MN/CAIX, is a potential biomarker for biliary tumors. 35, 643-649 (2001).

6. DeVita V.T. & Hellman, S.R.S.A. Cancer: principles and practice of oncology. Lippincott Williams & Wilkins (2001).

7. Zisman, A. et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. J. Clin. Oncol.20, 4559-4566 (2002).

8. Lipton, A. Effects of Renal Cell Carcinoma on the Skeleton. Perry, M. American Society of Clinical Oncology Educational Book (38th annual meeting), 633-634. 2002. American Society of Clinical Oncology.

9. Pizzocaro, G. et al. Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stages II and III renal cell carcinoma: a multicentric randomized study. J. Clin. Oncol.19, 425-431 (2001).

10. Dutcher J.P. Introduction to the session on integration of immunotherapy and surgery in metastatic renal cell carcinoma. Piantadosi, S. American Socity of Clinical Oncology Educational Book (38th annual meeting), 630-632, 2002. American Society of Clinical Oncology.

11. Sobin, L. & Wittekind, C. TNM Classification of Malignant Tumors, 6th edition. John Wiley & Sons (2002).

12. Ficarra, V. et al. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma:

retrospective analysis of 675 cases. Eur. Urol. 41, 190-198 (2002).

13. Sanchez, d.l.M. et al. Renal cell carcinoma: vena caval invasion and prognostic factors. Eur. Urol.19, 284-290 (1991).

14. Hermanek, P. & Schrott, K.M. Evaluation of the new tumor, nodes and metastases classification of renal cell carcinoma. J. Urol.144, 238-241 (1990).

15. Mulders, P.F. & De Mulder, P.H. The role of adjuvant immunotherapy in renal cell carcinoma. Curr. Urol. Rep.3, 44-49 (2002).

16. Porzsolt, F. Adjuvant therapy of renal cell cancer with interferon-alpha. Delta-p gruppe. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.11, 202 (1992).

17. Lang, H. et al. Microscopic venous invasion: a prognostic factor in renal cell carcinoma. Eur. Urol. 38, 600-605 (2000).

18. Van Poppel, H. et al. Microscopic vascular invasion is the most relevant prognosticator after radical nephrectomy for clinically non-metastatic renal cell carcinoma. J. Urol.158, 45-49 (1997).

19. Griffiths, D.F. et al. Contribution of grade, vascular invasion and age to outcome in clinically localized renal cell carcinoma. BJU. Int.90, 26-31 (2002).

20. Lau, W.K., Cheville, J.C., Blute, M.L., Weaver, A.L. & Zincke, H. Prognostic features of pathologic stage T1 renal cell carcinoma after radical nephrectomy. Urology 59, 532-537 (2002).

21. Fuhrman, S.A., Lasky, L.C. & Limas, C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am. J. Surg. Patholog. 6, 655-663 (1982).

22. Oosterwijk, E. et al. Monoclonal antibody G250 recognizes a determinant present in renal-cell carcinoma and absent from normal kidney. Int. J. Cancer 38, 489-494 (1986).

23. Oosterwijk, E. et al. Antibody localization in human renal cell carcinoma: a phase I study of monoclonal antibody G250. J. Clin. Oncol. 11, 738-750 (1993).

24. Steffens, M.G. et al. Targeting of renal cell carcinoma with iodine-131-labeled chimeric monoclonal antibody G250. J. Clin. Oncol. 15, 1529-1537 (1997).

25. Wiseman, G.A. Chimeric G250 monoclonal antibody (cG250) Phase I dose escalation trial in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). ASCO Meeting San Francisco May 2001 (2001).

26. Beck, J. et al. A phase II trial with monoclonal antibody WX-G250 in advanced RCC. 2nd International Kidney Cancer Symposium Chicago 2001. 30-10-2001.

27. Surfus, J. et al. Anti-renal-cell carcinoma chimeric antibody G250 facilitates antibody-dependent cellular cytotoxicity with in vitro and in vivo interleukin-2-activated effectors. J. Immunother. 19, 184-191 (1996).

28. Steffens, M.G. et al. Phase I radioimmunotherapy of metastatic renal cell carcinoma with 131I - labeled chimeric monoclonal antibody G250. Clin. Cancer Res. 5, 3268s - 3274s (1999).

29. Aaronson, N.K. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J. Natl. Cancer Inst. 85, 365-376 (1993).

30. Fayers, P.M. et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels (2001).

31. Manual, Tumorzentrum München, 3. Edition 2003 W. Zuckschwerdt, München Wien New York Editor B. Liedl.

32. John N. Eble, M.D. and Stephan Storkel, M.D. on the USCAP web site 4/24/01 www.palpath.com.

Формула изобретения

1. Применение специфичного к антигену G250 антитела и/или фрагмента такого

антитела для изготовления лекарственного средства для вспомогательной терапии больному с первичной опухолью экспрессирующей антиген G250, где больной подвергся иссечению первичной опухоли и, при необходимости, лимфаденэктомии и где больному поставлен диагноз неметастатического заболевания.

2. Применение по п.1, где больному поставлен диагноз высокого риска рецидива.

3. Применение по любому из пп.1 и 2, где первичная опухоль является опухолью, экспрессирующей антиген G250, выбранной из почечно-клеточной карциномы, карциномы шейки матки, карциномы желчных протоков, карциномы пищевода, колоректальной карциномы и карциномы легких.

4. Применение по любому из пп.1-3, где антитело и/или фрагмент такого антитела выбирают из группы, состоящей из поликлональных антител, моноклональных антител, их антигенсвязывающих фрагментов, таких как $F(ab')_2$, Fab', sFv, dsFv, и их химерных, гуманизированных или полностью человеческих вариантов.

5. Применение по любому из пп.1-4, где первичная опухоль классифицировалась как N0 и M0 по классификации TNM.

6. Применение по п.5, где после иссечения первичной опухоли и, при необходимости, лимфаденэктомии, больному поставлен диагноз отсутствия доказательств какого-либо остаточного опухолевого заболевания.

7. Применение по любому из пп.1-6, где первичная опухоль не проявляет микроваскулярной инвазии.

8. Применение по любому из пп.1-6, где первичная опухоль проявляет микроваскулярную инвазию.

9. Применение по п.8, где первичная опухоль проявляет степень не менее GIII по шкале ядер.

10. Применение по любому из предшествующих пунктов, где больного, предназначенного для лечения, относят к группе риска I, II или III.

11. Применение по любому из предшествующих пунктов, где специфичное к антигену G250 антитело и/или фрагмент такого антитела предназначены для введения субъекту, который в этом нуждается, по крайней мере, на двух стадиях лечения, на которых вводят различные, предпочтительно уменьшающиеся, количества антитела.

12. Применение по п.11, где специфичное к антигену G250 антитело и/или фрагмент такого антитела предназначены для введения субъекту, который в этом нуждается, в

(а) дозе 10-250 мг/неделю, предпочтительно 20-100 мг/неделю, более предпочтительно 20-50 мг/неделю и наиболее предпочтительно 50 мг/неделю специфичного к антигену G250 антитела на первой стадии лечения и

(б) дозе 5-100 мг, предпочтительно 10-50 мг, более предпочтительно 5 мг, наиболее предпочтительно 20 мг/неделю антитела анти-C250 на второй стадии лечения.

13. Применение по любому из предшествующих пунктов, где специфичное к антигену G250 антитело и/или фрагмент такого антитела предназначены для введения через внутривенный путь.

14. Применение по п.13, где внутривенное введение является инфузией, предпочтительно проводимой за период вплоть до приблизительно 30 мин, более предпочтительно, за приблизительно 15 мин.

15. Применение по любому из пп.11-14, где первая стадия лечения включает вплоть до 12 недель, предпочтительно вплоть до 6 недель, даже более предпочтительно вплоть до 1 недели, и вторая стадия лечения включает вплоть до 156 недель, предпочтительно вплоть до 104 недель, более предпочтительно до 52 недель, еще более предпочтительно вплоть до 12-24 недель.

16. Применение по любому из предшествующих пунктов, где рак является почечноклеточной карциномой.

17. Применение по п.16, где антитело является cG250 или антителом, производимым клетками гибридомы линии DSM ACC2526.

18. Применение по любому из пп.1-17, включающее первую композицию, содержащую специфичное к антигену G250 антитело и/или фрагмент такого антитела для лечения на первой стадии лечения, и дополнительно включающее вторую композицию, содержащую специфичное к антигену G250 антитело и/или фрагмент такого антитела для лечения на второй стадии лечения.