

Onkolojide Yeni Bir Dönem: İmmunokonjugatlar

A New Term in Oncology: Immunoconjugates

Mehmet Nur Kaya¹, Burcu Caner², Nilüfer Avcı³

¹Balıkesir Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye

²Uludağ Üniversitesi Hastanesi, Onkoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

³VM Medikal Park Hastanesi, Medikal Onkoloji Bölümü, Bursa, Türkiye

ÖZET

Klasik kemoterapötik ilaçlar hücre siklusunda arrest, hücre replikasyonunun durdurulması ve apoptoz induksiyonu ile etki gösterir. Ancak bu ilaçların kanser hücresine spesifik olmaması nedeniyle belirli dozlar üzerinde kullanımı ölümcül toksisitelere neden olabilir. Bu nedenle ilacın etkinliği doz bağımlı olsa da, toksisite nedeniyle doz belirli bir seviyede sınırlanır. Yüksek yan etki nedeniyle sınırlanmış etkinlik, tedavide yeni moleküller geliştirilmesine neden olmuştur. Bu yeni geliştirilen ilaçlardan, immunokonjugatlar kanser hücresinin bir antijenine karşı geliştirilmiş antikör ve hücreye toksik olan bir ajanın (sitotoksik ilaç, radyoizotop, toksin) güçlü bir bağ ile birleştirilmesiyle oluşturulur. Bu bağ, antikör ve ajanın hücreye ulaşmadan ayrılmamasını ve ajanın hücre içine ulaşmasını sağlar. Bu mekanizma, immunokonjugatların kanser hücresine spesifik olmasını sağlar. Bu makalede, geleceğin popüler tedavisi olabilecek immunokonjugatların özelliklerini ve neden daha etkin olduklarını özetlemeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: immunokonjugat, immünoterapi, bağlayıcı

ABSTRACT

Chemotherapy agents work classically via cell cycle arrest, inhibition of cell replication or induction of apoptosis. Unselectivity of these drugs at cell level limits their dose, where exceeding causes lethal toxicities, prevents dose increase even if it increases drug's effect. This limited efficacy and high toxicity profile of chemotherapy drugs necessitate the search for new drugs. One of these new agents, immunoconjugates are molecules that combine an antibody against a specific antigen of cancer cell and a cytotoxic agent (cytotoxic drug, radioisotope, toxin) with a strong chemical bond. This bond ensures antibody and cytotoxic agent do not split before the drug reaches to the cancer cell, the cytotoxic agent is carried into the cell, that makes immunoconjugates cancer cell specific drugs. In this article, we aimed to summarize why immunoconjugates may be promising in cancer treatment, their structure and mechanism of action.

Keywords: immunoconjugates, immunotherapy, linker

İletişim / Correspondence:

Dr. Mehmet Nur Kaya

Balıkesir Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye

E-mail: mehmetnurkaya@yahoo.com

Başvuru Tarihi: 02.11.2017

Kabul Tarihi: 21.01.2018

GİRİŞ

Kanser, dünyada en sık ölüm sebepleri arasında yer alırken, ülkemizde ikinci sıradadır. Tanı ve tedavi süreci olarak ölüm duygularının daha yoğun yaşandığı bir hastalık olması nedeniyle maddi olduğu kadar manevi olarak da zor bir hastalıktır. Bu nedenle bilim dünyası yıllarca daha güçlü ancak, daha düşük yan etki tedavi modelleri için durmaksızın çalışmaktadır.

Sitotoksik kemoterapötik ilaçların, kanser hücrelerine spesifitesi yüksek değildir. Daha çok hızlı bölünen hücreler üzerinde etkili olması nedeniyle tedavi sırasında yüksek yan etki önemli bir sorundur. Bu nedenle bilim dünyası daha etkin ancak, daha az toksik etki oluşturacak tedavi modelleri arayışındadır. Bu amaçla öncelikle kanser hücrelerinin normal hücrelerden daha farklı özellikler sergilediğini göstermiştir. Bu özelliklerden birisi de kanser hücrelerinin üzerinde bazı antijenik yapıların normal hücreye göre daha yüksek oranda eksprese edilmesidir. Bu antijenik yapıların keşfi ile birlikte tümör hücrelerine afinitesi daha yüksek monoklonal antikorlar geliştirilmiştir. CD20, HER2, EGFR hedeflenerek geliştirilmiş rituksimab, trastuzumab, setuksimab gibi antikorlar mevcuttur (1).

Kanser tedavisinde kullanılan antikorlar çoğunlukla IgG sınıfındadır. Antikoron antijene bağlanması Fab bölgesi ile olur. Fc bölgesi ise hücredeki Fc reseptörüne bağlanarak hücrenin, antikor aracılı olarak immun ya da endotel hücrelerine bağlanmasını sağlar. Kanser tedavisinde kullanılan antikorların antijene afinitesi tedavi etkinliğinde önemli rol oynasa da antikoron boyutu ve yük değerliliği de (antijene bağlanmayı, in vivo dağılımı ve in vivo tümör dokusuna ulaşımı etkilediğinden) çok önemlidir. Birçok monoklonal antikoron monoterapide klinik aktivitesi sınırlıdır. Monoklonal antikorların anti-tümör aktiviteleri sınırlı olmasına rağmen, tümör antijenine olan spesifiteleri önemlidir. Bu nedenle monoklonal antikorlar daha çok sitotoksik ajanlar ile birlikte kombinasyonda kullanılırlar. Oysa ki bu ilaçların ayrı ayrı verilmesi ile tek bir molekül halinde verilmesi arasında etkinlikte fark olabilir mi düşüncesi, bilimde yeni bir arayışa neden olmuştur (1).

İşte bu noktada tümör hücresi için daha spesifik ve daha etkin olabileceği düşünülen immunokonjugatlar geliştirilmiştir.

İmmunokonjugatlar, kanser hücresi için spesifitesi yüksek monoklonal antikorların, antikanser ajanlar ile bir bağ aracılığıyla birleşiminden oluşur. İmmunokonjugatların moleküler yapısında antikor, linker (bağlayıcı) ve sitotoksik molekül olarak üç yapı vardır.

Antikor

İlk geliştirilen immunokonjugatlarda fare monoklonal antikorlarının kullanılması hem immunojeniteye neden olmuş hem de etkinliği iyileştirememiştir. Bu başarısızlıkta immunojenite kadar iyi bir hedef antijenin seçilememesi de önemlidir. Tümör hedefli antikorların etkinliğinde antikoron boyutları önemli rol oynamaktadır. 55 kDa'dan büyük proteinler (IgG;150 kDa) böbreklerden ilk geçiş eliminasyonuna uğramazlar ve vücutta uzamış biyodağılım gösterirler (2,3). Fab gibi enzimatik olarak parçalanmış kısımlar ve bunların antikorları ise boyut olarak daha küçüktür ve vücuttan daha erken atılırlar (4). Boyut olarak küçük antikorlar vücuttan daha hızlı uzaklaştırıldığından dolayı, selektiviteleri yüksek olmasına rağmen, hedef antijenin tamamen temizlenmesi için tümörde kalım zamanları kısadır. Geliştirilen çoğu immunokonjugat 55 kDa'dan büyüktür. Ancak immunokonjugatın yapısındaki monoklonal antikor küçük ve selektivitesi yüksek moleküller olduğundan immunokonjugatın etkinliğini de artırmaktadır. Tedavinin yanı sıra görüntüleme de kullanılmak üzere küçük ve selektivitesi yüksek, antikor bazlı moleküller geliştirilmiştir. Bunlardan biri olan diabody, iki rekombinant Fc parçasının kovalen bağlanmasıyla geliştirilmiş olup, tümöre in vivo ortamda yüksek spesifite gösterir (5). Örnek olarak, HER2 spesifik bir diabody molekülü, tedavi seçimi ve immunoPET görüntüleme de kullanılması düşünülmektedir (6,7).

Teknolojik gelişmeler ile birlikte daha etkin antikor-ilaç kombinasyonları için moleküler düzenlemeler yapılmıştır;

- Humanize-fare veya tamamen insan yapısında monoklonal antikolar kullanılarak immunojenite azaltılmıştır.
- Antikora bağlanan daha potent ilaç seçimi ile immunokonjugatlar 100-1000 kat daha potent hale getirilmiştir.
- Kanser hücrelerinin birçok antijen eksprese edebildiğini biliyoruz. Bu nedenle daha etkin bir immunokonjugat için kanser hücresindeki en önemli antijenik yapıya spesifik antikora seçimi önem kazanmıştır.
- Antikora ve sitotoksik ilaç arasındaki kovalent bağın hedef olmayan dokularda prematür salınımının engellenmesi, tümör dokusunda intraselüler salınım olması önemlidir. Böylece maksimum etki ile minimum toksisite oluşturulması hedeflenmiştir (8).

Bağ (Linker)

İmmunokonjugatın etkili olması için antikora ve sitotoksik ajan arasındaki bağın ilaç hedefe ulaşmadan ayrılmayacak kadar kuvvetli olması, ilacı hedef hücreye taşıması ve hedef hücreye ulaşınca ajanı hücre içinde serbest bırakması gereklidir (9,10). Çoğu bağlayıcı hücre içi ortamda sitotoksik yükün salınımı için labildir. Örneğin tiyoester bağları immunokonjugat hücre içine alındıktan sonra antikora tamamen yıkılana kadar ajanı bağlar. Fakat daha çok bağın hedef hücreye ulaştıktan hemen sonra ajanı serbest bırakacak şekilde ayrılması planlanır (11). Burada plazma ve hücre içi ortam arasındaki farklılık önemlidir. Örnek olarak hidrazon bağları plazmadaki nötral pH da stabil iken, hücre içine alınıp lizozomun asidik pH'ına maruz kalınca yıkılırlar (12). Disülfid bağları benzer şekilde intraselüler yüksek glutatyon konsantrasyonu ile disülfidin redükte olması ile yıkılırlar (13). Spesifik proteaz bölgeleri olan ve intraselüler lizozomal proteazlara maruz kalınca yıkılan peptidlerde bağ olarak kullanılabilir (14).

Bağın stabil olması, immunokonjugatın etkili ve güvenli olması için çok önemlidir (15). Bununla birlikte sitotoksik ajanın moleküler yapısı da bağlayıcı için uygun olmalıdır. Suda eriyebilirlik ve kanda uzamış stabilite önemlidir.

Sitotoksik Ajan

İmmunokonjugatta antikora eklenen ajan tercihen tek başına uygulanması mümkün olmayan ve kanser hücresi için oldukça toksik bir ajan olmalıdır. Antikora birçok sınıftan ajan bağlanabilir. Bağlanan ajana göre immunokonjugatlar üç sınıfa ayrılır: Sitotoksik farmakolojik bir ajanın eklenmesi ile oluşturulan farmakolojik immunokonjugatlar, radyonükleotid eklenmesi ile oluşturulan radyonükleotid immunokonjugatlar, katalitik toksinlerin eklenmesi ile oluşturulan toksin immunokonjugatlar.

1. Farmakolojik İmmunokonjugatlar

Tübülün polimerizasyonunu engelleyen auristatin ve maytansinoidler ya da DNA zincir kırıklarını indükleyen calicheamicin kanser tedavisinde immunokonjugat yapısında başarıyla kullanılmaktadır (16). Brentuksimab ve trastuzumab-emtansin bu grupta verilebilecek iki örnek olup, ikisinin de sırasıyla hodgkin lenfoma, anaplastik büyük hücreli lenfoma ve meme kanseri tedavisinde FDA onayı bulunmaktadır. Brentuximab-vedotin, anti-CD30' un peptid bağ ile anti-mikrotübül monometiluristatine (MMAE)'ye bağlanması ile oluşturulmuştur. Bu immunokonjugat antikora CD30'a bağlandığında hücre içine alınır, lizozom peptid bağı yıkılır ve MMAE hücre içinde serbest kalır. MMAE hücrede tübülün polimerizasyonunu önler ve mikrotübül ağını kesintiye uğratarak CD30 eksprese eden tümör hücresinde apoptozu indükler (15). Klinik olarak yapılan çalışmalar faydalı bulunmuştur; refrakter anaplastik büyük hücreli lenfomalarda brentuximab-vedotin ile objektif olarak %86 oranında cevap sağlanmıştır, %57'si ise tamamen remisyona girmiştir (16).

Trastuzumab-emtansin, anti HER2 antikoru trastuzumabın tübül polimerizasyonunu önleyen maytansinoid-DM1 ile bağlanması ile oluşturulmuştur. Emila faz-3 çalışmasında HER-2 pozitif transtuzumab refrakter meme kanseri hastalarında, transtuzumab-emtansin ile lapatinib-kapesitabin kombinasyonuna göre sağ kalım sürelerinde anlamlı iyileşmeye neden olmuştur (17). Tablo-1 de bazıları halen faz çalışmasında olan, bazıları ise FDA onayı almış tedavi seçeneği olarak kullanılan farmakolojik immunokonjugatlar belirtilmiştir.

Tablo1. Farmakolojik İmmüno-konjugatlar

Ajanlar	Hastalık tedavisi	Farmakolojik ajanlar	Bağlayıcı	Antikor tipi	Gelişim evresi
Brentuximab-vedotin	Relaps/refrakter Hodgkin lenfoma ya da Anaplastik büyük hücreli lenfoma	MMAE	Internally cleaved	CD30'u hedefleyen fare monoklonal IgG1	FDA, diğer hastalık türleri için araştırmalar yaparak onayladı
Trastuzumab-emtansine	Tedavi öncesi HER2-pozitif meme kanseri	DM1	Non-cleavable linker	HER2 / Neu' yu hedefleyen humanize IgG1	FDA 2013'te onayladı
Gemtuzumab-ozogamicin	60 yaşın üzerindeki hastalarda relaps olmuş Akut miyeloid lösemiler ve daha ileri sitotoksik adaylar olmamalı	Calicheamicin	Internally cleaved	CD33'ü hedefleyen humanize IgG4	2000 de FDA onayı, 2010 yılında ölümcül toksisiteler nedeniyle geri çekildi
Inotuzumab-ozogamicin	B hücreli non-Hodgkin lenfoma ya da Akut lenfoid lösemi	Calicheamicin	Internally cleaved	CD22'yi hedefleyen humanize IgG4	Faz I / II soruşturmada Faz III araştırmasında
Glembatumumab-vedotin	Metastatik meme kanseri ya da Unrezektabl melanoma	MMAE	Internally cleaved	Transmembran glikoproteini NMB'yi hedefleyen humanize IgG2	Faz II araştırmasında
Lorvotuzumab-mertansine	Over, Merkel hücresi ve KHAC	DM1	Internally cleaved	CD56'yı hedefleyen humanize IgG1	Faz I araştırmasında
DNIB0600A	NaPi2b ekspresyon over ve KHDAC	MMAE	Internally cleaved	NaPi2b'yi hedefleyen humanize IgG	Faz II araştırmasında
ABT-414	Glioblastoma	MMAF	Internally cleaved	EGFR'yi hedefleyen humanize IgG	Faz II de beklemede
SAR3419	B hücreli non-Hodgkin lenfoma veya Akut lenfoid lösemi	DM4	Internally cleaved	CD19'u hedefleyen humanize IgG1	Faz II araştırmasında

Kısaltmalar: MMAE, monomethylauristatin E; MMAF, monomethylauristatin F; NMB, non-metastatik B; KHDAC, küçük hücreli dışı akciğer kanseri; KHAC, küçük hücreli akciğer kanseri.

2. Radyonükleotid İmmunokonjugatlar

Antikorlara radyoaktif iyodin gibi radyonükleotidlerin eklenmesi ile etkili immunokonjugatlar oluşturulmuştur (18). İbritumomab-tiuxetan, rituksimab refrakter foliküler lenfoma hastalarında önemli anti-tümör aktivite göstermiştir (19).

İbritumomab, bir anti CD20 antikorudur. İbritumomab, radyoaktif yttrium-90 izotopuna bir bağlayıcı (tiuxetan) molekülle bağlanır ve bu izotopu hedef hücrelere taşır. Bu grupta ki bir diğer immunokonjugatta iyodine-tositumomab'dır. Aslında iyodine-tositumomab 1990'lı yılların sonunda geliştirilmesine rağmen 2014 yılında Foliküler lenfoma tedavisinde FDA onayını alabilmiştir.

Radyoaktif iyodini-131'i, anti-CD20 antikor ile birlikte CD-20 eksprese eden tümör hücrelerine taşır (20). Ancak immunokonjugatın temini ve uygulanmasındaki zorluklar, pahalı olan ilacın ödemesindeki sorunlar nedeniyle hekimlerin rituksimab kullanımını tercih etmeleri, ilacın piyasadan çekilmesine neden olmuştur (21). Radyonükleotid immunokonjugatlar solid tümörlerde, hematolojik malignitelere oranla daha az etkilidir. Bunun sebebi ise solid tümörlerin hematolojik malignitelere göre daha az radyosensitif olması ile açıklanabilir. Bu nedendir ki yeni ajanlar geliştirilirken etkinliği de arttıracak yöntem arayışları devam etmektedir (22). Özellikle antikor tedavisi öncesi radyonükleotid-hapten kompleksi verilerek antikorun tümörde daha konsantre olmasını ve daha etkin olmasını sağlayan yöntemler geliştirilmektedir. Farklı radyonükleotid immunokonjugatlar tablo-2 de yer almaktadır.

3. Toksin İmmunokonjugatlar

Terapötik ajan olarak katalitik toksinler, daha az çalışılmış bir gruptur. Şu anda bakteriyel ya da diğer patolojik toksinler sağlıklı dokuya olan belirgin toksisitelerinden dolayı kanser tedavisinde kullanılmamaktadır. Ancak bu toksinlerin yüksek selektivite ile güvenli bir şekilde tümör dokusuna ulaştırılması mümkün olursa, bu ajanların oldukça etkili olması beklenmektedir (23). Birçok toksin immunokonjugatı üzerine çalışmalar yapılmaktadır. FDA onayı alan tek immunotoksin denileukindiftitoxdur. CD25 pozitif kutanöz T hücreli

lenfomada kullanılırlar (24). Erken fazda çalışmaları devam eden toksin immunokonjugat ilaçlar tablo-3 de yer almaktadır.

Tablo2. Radyonükleotid İmmunokonjugatlar

Ajanlar	Hastalık tedavisi	Farmakolojik ajanlar	Bağlayıcı	Antikor tipi	Gelişim evresi
İbritumomab-tiuxetan	Relaps/refrakter B hücreli non-Hodgkin lenfoma	Yttrium-90 ya da Indium-111	Not cleaved	Fare monoklonal CD20'yi hedef alan IgG1	FDA 2002'de onayladı
Iodine-tositumomab	Foliküler lenfoma	Iodine-131	Not cleaved	Fare monoklonal CD20'yi hedef alan IgG2	FDA 2003'te onayladı 2014 üreticisi tarafından sonlandırıldı
NR-LU-10 hedefleyici antikor ile 90 Y-DOTA-biotin	Kolorektal kanser	Yttrium-90	Uygulanamaz	Ep-CAM'ı (epitelyal tümörler ile ifade edilen) hedefleyen fare monoklonal IgG2	Çok zehirli ve etkisiz kaldı
Hedeflenen α-terapi	Uygulanamaz	α-Particle	Uygulanamaz	Uygulanamaz	Klinik öncesi geliştirme

Tablo 3. Toksin İmmunokonjugatlar

Ajanlar	Hastalık tedavisi	Farmakolojik ajanlar	Bağlayıcı	Antikor tipi	Gelişim evresi
260F9	Meme kanseri	Ricin A	Internally cleaved	Mr 55,000 meme kanseri antijenini hedefleyen fare monoklonal IgG1	Toksosite nedeniyle takip edilmemiştir
Moxetu momab-pasudot ox	Relaps/refrakter tüylü hücreli lösemi Relaps/refrakter ALL ALL/NHL	Pseudomonas-exotoxin A	Internally cleaved	CD-22'yi hedefleyen F antikor fragmanı	Faz III deneme Faz I / II deneme
SS1P	Mezotelyoma	Pseudomonas-exotoxin A	Internally cleaved	Mezotelin hedef alan Fv antikor fragmanı	Erken evre denemeleri

Kısaltmalar: ALL, Akut lenfositik lösemi; NHL, Non-Hodgkin lenfoma.

SONUÇ

Aslında çok etkili olabilecek antikanser ilaçlar, radyoizotoplar ve toksinler ciddi yan etkiler nedeniyle kullanılamamaktadır.

İmmunokonjugatların keşfi ile birlikte hedefli tedavilerde maksimum etki ve minimum yan etki anlayışı bir adım daha ileriye taşınmıştır. Gelecekte yeni teknikler ile immunokonjugatın tedavide ki yeri daha fazla önem kazanacaktır. Bu yeni gelişmelerde tümör spesifik antijen seçimi, tümörlerin genomik analizi, driver mutasyonların tanımlanması, ilaç rezistan mekanizmaların anlaşılması ve tümör hücreleri tarafından antikorun

internalizasyonu önemlidir. Derlememizi Smaglo ve arkadaşlarının makalesinde ki bir cümle ile özetlersek “İmmünokonjugatlar, kanser araştırmacılarının orduya çağırılmasıdır.”

KAYNAKLAR

1. Anish Thomas, Beverly A Teicher. Antibody–drug conjugates for cancer therapy. *Lancet Oncol* 2016; 17: e254–62.

2. Yokota T, et al. Micro autoradiographic analysis of the normal organ distribution of radio iodine at single-chain Fv and other immunoglobulin forms. *Cancer Res* 1993; 53: 3776–83.

3. Ward ES, Zhou J, Ghetie V, et al. Evidence to support the cellular mechanism involved in serum IgG homeostasis in humans. *Int Immunol* 2003; 15: 187–95.

4. Covell DG, et al. Pharmacokinetics of monoclonal immunoglobulin G1, F(ab')₂ and Fab' in mice. *Cancer Res* 1986; 46: 3969–78.

5. Adams GP, et al. Prolonged in vivo tumour retention of a human diabody targeting the extracellular domain of human HER2/neu. *Br J Cancer* 1998; 77: 1405–12.

6. Wu AM. Engineered antibodies for molecular imaging of cancer. *Methods*. 2014; 65: 139–47.

7. Olafsen T, Sirk SJ, Olma S, et al. ImmunoPET using engineered antibody fragments: fluorine-18 labeled diabodies for same day imaging. *Tumour Biol* 2012; 33: 669–77.

8. Colcher D, et al. Pharmacokinetics and biodistribution of genetically-engineered antibodies. *Q J Nucl Med* 1998; 42: 225–41.

9. Daver N, Kantarjian H, Ravandi F, et al. A phase II study of decitabine and gemtuzumab-ozogamicin in newly diagnosed and relapsed acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2016; 30: 268–73.

10. Sanderson RJ. In vivo drug-linker stability of an anti-CD30 dipeptide-like dauristatin immunoconjugate. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 843–52.

11. Paschetto MV, et al. Targeted drug delivery using immunoconjugates: Principles and applications. *J Immunother* 2011; 34: 611–28.

12. Koblinski JE, Ahran M, Sloane BF. Unraveling the role of proteases in cancer. *Clin Chim Acta* 2000; 291: 113–35.

13. Sjogren HO, et al. Human carcinomas in athymic mice and rat sands genetic at carcinomas in immunocompetant rates. *Cancer Res* 1997; 57: 4530–36.

14. Saleh MN, et al. Phase I trial of the anti-lewis Y drug immunoconjugate BR96-doxorubicin in patients with lewis Y-expressing epithelial tumors. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2282–92.

15. Dosio F, Brusa P, Cattel L. Immunotoxins and anti cancer drug conjugate assemblies: the role of the link age between components. 2011; 3: 848–83.

16. Sutherland MS, et al. Lysosomal trafficking and cysteine protease metabolism confer target-specific cytotoxicity by peptide-linked anti-CD30-auristatin conjugates. *J Biol Chem* 2006; 281: 10540–47.

17. Fuchs CS, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Results from the BICC-C study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4779–86.

18. US Department of Healthand Human Services. Ado-trastuzumab-emtansine. US Food and Drug Administration. 2013, www.fda.gov/Drugs/Information/OnDrugs/ApprovedDrugs/ucm340913.htm.

19. Marx, JL. A Revolution in Biotechnology. Marx, JL. editor. The Press Syndicate of the University of Cambridge; 1989. pp. 145-58.

20. Witzig TE, et al. Treatment with ibritumomab-tiuxetan radio immunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3262–69.

21. Kaminski MS, et al. Pivotal study of iodine I 131 tositumomab for chemotherapy-refractory low-grade or transformed low-grade B-cellnon-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3918–28.

22. Timmerman L. Why good drugs sometimes fail: The Bexxar story. Xconomy. 2013 <http://www.xconomy.com/national/2013/08/26/why-good-drugs-sometimes-fail-in-the-market-the-bexxar-story/>.

23. Reichert JM, et al. Monoclonal antibody successes in the clinic. *Nat Biotechnol* 2005; 23: 1073–78.

24. Song H, Sgouros G. Radio immunotherapy of solid tumors: searching for the right target. *Current Drug Deliv* 2011; 8: 26–44.