Российский Журнал ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ и ОНКОЛОГИИ
НОДГО
2 ТОМ 3 2016

Клинический обзор анти-CD19 BiTE® и *ex vivo* данных об анти-CD33 BiTE® в качестве примеров ретаргетирования Т-клеток при гематологических опухолях

Г. Зугмайер[1], М. Клингер[1], М. Шмидт[1], М. Субклеве[2, 3]

[1]Институт исследований Amgen, Мюнхен, Германия; [2]Департамент внутренней медицины III, Мюнхенский университет, Мюнхен, Германия; [3]Клиническое сотрудничество Группа иммунотерапии, Институт им. Гельмгольца, Мюнхен, Германия

Контактные данные: *Матиас Клингер matthias.klinger@amgen.com*

Авторы перевода: *К.И. Киргизов, Т.В. Шаманская*

Блинатумомаб – биспецифичное антитело, созданное для воздействия на CD-19 клетки, является наиболее продвинутой частью биспецифических молекул, рекрутеров Т-клеток (BiTE®). Программа клинических исследований препарата включает такие нозологии, как В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) и В-клеточную неходжкинскую лимфому (НХЛ). Достижения ремиссии удалось достичь как у взрослых, так и у детей с рефрактерным/рецидивирующим течением В-клеточного ОЛЛ, что позволило успешно выполнить аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Также блинатумомаб обладал стойким ответом к В-клеточной вялотекущей НХЛ. Блинатумомаб недавно получил одобрение FDA (США) для лечения рефрактерного/рецидивирующего ОЛЛ из клеток предшественников В-лимфоцитов, отрицательного по филадельфийской хромосоме. AMG 330 является исследовательским анти-CD33 BiTE®-антителом. Тестирование в режиме ex vivo на первичных образцах CD33-позитивных пациентов с острым миелоидным лейкозом показало экспансию и цитотоксический эффект против злокачественных клеток у AMG 330.

Ключевые слова: *BiTE, иммунотерапия, НХЛ, ОЛЛ, ОМЛ, блинатумомаб, AMG 330*

Clinical overview of anti-CD19 BiTE® and *ex vivo* data from anti-CD33 BiTE® as examples for retargeting T cells in hematologic malignancies

G. Zugmaier[1], M. Klinger[1], M. Schmidt[1], M. Subklewe[2, 3]

[1]Amgen Research (Munich) GmbH, Munich, Germany; [2]Department of Internal Medicine III, Klinikum der Universität München, Munich, Germany; [3]Clinical Cooperation Group Immunotherapy, Helmholtz Institute Munich, Munich, Germany

Blinatumomab, a bispecific antibody construct targeting CD19, is the most advanced member of bis-pecific T-cell engager (BiTE®) molecules. The clinical development program includes B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) and B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL). Remissions induced in pediatric and adult patients with relapsed/refractory B-precursor ALL have allowed for successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in this setting. Blinatumomab has also induced durable responses in low-grade B-cell NHL. Blinatumomab recently gained approval in the United States by the U.S. Food and Drug Administration for treatment of Philadelphia chromosome-negative B-precursor relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. AMG 330 is an investigational anti-CD33 BiTE® antibody construct. Targeting CD33 ex vivo in primary samples from patients with acute myeloid leukemia (AML) has shown AMG 330-mediated T-cell expansion and T-cell cytotoxicity against AML cells.

Key words: *BiTE, immunotherapy, NHL, ALL, AML, blinatumomab, AMG 330*

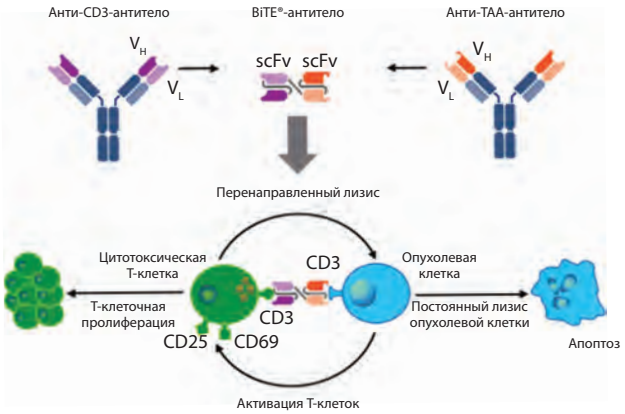
**Оригинальная статья "Clinical overview of anti-CD19 BiTE® and ex vivo data from anti-CD33 BiTE® as examples for retargeting T cells in hematologic malignancies" опубликована в журнале Mol Immunol 2015;67(2 Pt A):58–66. doi: 10.1016/j.molimm.2015.02.033. Epub 2015 Apr 13. Стиль и оформление статьи сохранены.* *Все права защищены. © 2015 Elsevier Ltd.*

1. Введение

Клинические наблюдения в течение более 100 лет показывают случаи регрессии опухоли после системной инфекции. Первая успешная иммунотерапия против рака была разработана Вильямом Кули в 1891 г. и представляла собой стрептококковые культуры вводимые пациентам с саркомой (De Weerdt, 2014).

Цитотоксические Т-лимфоциты могут противостоять росту опухоли, и это свойство может использоваться при иммунотерапии опухолей. Это было продемонстрировано на пациентах с меланомой с помощью переноса *ex vivo* культивированных лимфоцитов, тренированных опухолью (Dudley et al., 2005), или переноса пациентам с меланомой Т-клеток с генно-модифицированным Т-клеточным рецептором.

Разработка антител рекрутеров Т-клеток (Muller and Montermann, 2007; Staerz et al., 1985) дала новый толчок к использованию цитотоксических Т-лимфоцитов. В связи с недостатком Fc-γ-рецепторов обычные антитела не могут быть использованы для прямого привлечения Т-клеток. Биспецифичные Т-клеточные рекрутеры (BiTE®) созданы как конструкции из одноцепочечных антител (Baeuerle et al., 2008; Mack et al., 1995), которые перенаправляют Т-клетки к опухолевым клеткам путем связывания Т-клеток через CD3 на опухолеспецифичный антиген на поверхности опухолевой клетки. Это способствует формированию промежуточной цитолитической связи между цитотоксическими Т-лимфоцитами и опухолевой клеткой, что ведет к Т-клеточной активации, пролиферации и лизису опухолевых клеток (рисунок). Лизис опухолевых клеток, обусловленный BiTE®-технологией, вызывает плавление пузырьков (которые содержат гранзимы и перфорины) в стенке опухолевых клеток, что в свою очередь ведет к формированию пор перфоринами и гранзимами и последующему индуцированному апоптозу. Синхронно Т-клеточная активация ведет к повышенной активации маркеров адгезии



Дизайн и модель действия BiTE®-антитела, TAA – опухолеассоциированные агенты

молекул на поверхности Т-клеток, продукции дополнительного числа гранзимов и перфоринов и высвобождению цитокинов. Более того, возрастает пролиферация Т-клеток (Brandl et al., 2007; Brischwein et al., 2007; Haas et al., 2009; Hoffmann et al., 2005).

Молекулы BiTE® напрямую усиливают любые цитотоксические Т-клетки, что не требует генерации опухолеспецифичных Т-клеточных клонов с помощью обучения наивных Т-клеток через антиген-презентирующие клетки, что ранее использовалось для терапевтической стратегии, основанной на Т-клетках (Baeuerle et al., 2009). Более того, BiTE®-индуцированная Т-клеточная активация не зависит от наличия молекул MHC (Major Histocompatibility Complex, главный комплекс гистосовместимости) класса I и опухолеспецифичных белковых агентов (Baeuerle et al., 2009). В настоящее время различные BiTE®-молекулы исследуются на возможность воздействия как на различные антигены, самые важные из которых CD19 (экспрессируемый В-клетками) и CD33 (экспрессируемый миелоидными клетками), так и при солидных опухолях в контексте молекул адгезии эпителиальных клеток (EpCAM, CD326), простатического специфического мембранного антигена (PSMA) и карционэмбрионного антигена (CEA; CD66e) (Frankel and Baeuerle, 2013). Опухолеассоциированные антигены, которые являются целью других форматов биспецифичных антител, включая интерлейкин-3 (ИЛ) рецептор α (CD123) или человеческую лектин-подобную молекулу 1 С-типа (CLL-1) в контексте острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) (Lu et al., 2014; Stein et al., 2010). Формат использования биспецифичных антител для лечения солидных опухолей в настоящее время исследуется (Garber, 2014).

В данном обзоре мы представляем данные по последним доклиническим и клиническим результатам исследований BiTE®-антитела блинатумомаб (которое обладает двойной специфичностью на CD19 и CD3) при опухолях В-клеточной природы и AMG 330 (которое обладает двойной специфичностью к CD33 и CD3) при опухолях миелоидной природы.

2. Анти-CD19 BiTE®-антитело блинатумомаб

Блинатумомаб является биспецифическим активатором Т-клеток (BiTE®) и представляет собой антитело-конструкт, селективно связывающееся с антигеном CD19, экспрессируемым на поверхности В-клеток, и антигеном CD3, экспрессируемым на поверхности Т-клеток. Блинатумомаб состоит из одной полипептидной цепи, обусловливающей специфичность как для CD19-антигена, характерного для всех В-клеток, так и для CD3-эпсилон цепи Т-клеточного рецепторного комплекса, молекулярный вес которого составляет примерно 55 кДа (Nagorsen et al., 2012). Биологическая активность блинатумомаба предотвращает высвобождение различных цитокинов (таких как

TNF-α, IFN-γ, ИЛ-6, ИЛ-10) Т-клетками в присутствии таргетных Т-клеток, индукции активации маркеров (например, CD69, CD25) и экспрессии адгезии молекул (например, CD2, LFA-1) на поверхности Т-клеток (Brandt et al., 2007). Более того, блинатумомаб показал высокую цитотоксическую активность при очень низких концентрациях, что дает независимость от Т-клеточной ко-стимуляции (Dreier et al., 2002, 2003; Loffler et al., 2000).

2.1. Назначение блинатумомаба

Большинство моноклональных антител для терапии рака назначаются пациентам путем внутривенной (ВВ) инъекции. Во время раннего периода разработки блинатумомаба вариант быстрого введения препарата исследовался у пациентов с рефрактерной неходжкинской лимфомой (НХЛ). Блинатумомаб вводился в различных дозах, давался однократно и 2 раза в неделю как 2- или 4-часовая инфузия. Принимая во внимание период полураспада блинатумомаба (примерно 2 ч), этот вариант введения не позволял достигнуть постоянного уровня в сыворотке крови на протяжении 24 ч. Кроме того, применение блинатумомаба было связано с биологическими реакциями (высвобождение цитокинов, Т-клеточная активация), что блокировало клинический ответ. На основании этих наблюдений для введения блинатумомаба был избран вариант продолженного ВВ (пВВ) введения. Изменение варианта введения привело к длительной Т-клеточной активации и устойчивой В-клеточной деплеции, что клинически означало частичную (ЧР) или полную (ПР) ремиссию. Системное влияние блинатумомаба при пВВ было дозозависимым и стабильным по времени (Nagorsen et al., 2012).

Продолженная инфузия блинатумомаба осуществлялась через мини-помпу (Nagorsen et al., 2012). Помпа была запрограммирована таким образом, чтобы обеспечить стабильный и непрекращающийся поток в течение инфузии. Пациент может свободно перемещаться при использовании помпы в связи с ее портативностью, низким весом и расположением – на поясном или плечевом ремне. Таким образом, пациенты могут получать лечение как дома, так и в больнице. В условиях клиники больные получают лечение как стационарные пациенты с необходимым мониторингом состояния. После необходимого периода наблюдения они могут вернуться домой в любое время в зависимости от клинического состояния и оценки исследователя. Как альтернатива лечение может продолжиться и в больнице в зависимости от состояния самого пациента. В домашних условиях контроль может осуществлять врач, оказывающий помощь на дому, либо пациент может посещать отделение дневного пребывания для контроля непрерывности введения блинатумомаба и правильности замены мешка с ВВ-инфузией. Текущие данные из неопубликованных на данный момент исследований показывают, что среднее время лечения в клинике снижается с каждым последующим циклом (в течение 4 циклов), и пациенты проводят дома все больше времени.

Фармакокинетические и фармакодинамические свойства блинатумомаба имеют важные клинические особенности. Продолженная инфузия препарата в течение 4 нед предоставляет достаточный уровень его концентрации в сыворотке для выраженной В-клеточной деплеции и пролонгированной Т-клеточной активации, что приводит к положительным исходам терапии рецидивирующего и рефрактерного острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). В клинических исследованиях была разработана интегрированная стратегия поддержки и безопасного введения блинатумомаба. Ключевым компонентом этой стратегии стала возможность его введения с помощью сменных мешков для инфузии, что облегчало труд фармакологов и ухаживающего персонала и позволяло пациентам в достаточно стабильном состоянии проходить лечение в условиях дневного стационара.

2.2. Клинические исходы у взрослых пациентов

В рамках интенсивной программы по клинической разработке блинатумомаба проводились клинические исследования активности препарата при различных опухолях. Эти исследования представлены в таблице.

2.2.1. Неходжкинские лимфомы

Блинатумомаб назначался в 1-й фазе исследования 38 пациентам с рецидивирующей НХЛ в виде ВВ-инфузии в течение 4–8 нед в дозе от 0,5 до 50 мкг/м^2/сут. Одиннадцать пациентов достигли клинического ответа при использовании доз ≥ 15 мкг/м^2/сут (у 4 пациентов была зафиксирована ПР и у 7 – ЧР). Ответы отмечены у пациентов с фолликулярной лимфомой, лимфомой из клеток мантийной зоны и хроническим лимфоцитарным лейкозом. При использовании доз ≥ 15 мкг/м^2/сут блинатумомаб индуцировал ответ в лимфатических узлах, селезенке, печени и костном мозге. В 9 (82 %) из 11 случаев с инфильтрацией костного мозга иммуногистохимический и флоуцитометрический анализ пациентов с биопсиями показал полную или частичную элиминацию опухолевых клеток из костного мозга. Наиболее частыми побочными эффектами (ПЭ) были лихорадка, лимфопения и лейкопения, озноб и рост С-реактивного белка в сыворотке крови. Большинство ПЭ наблюдались в первую неделю введения препарата. Отмечались и неврологические ПЭ с симптомами и признаками энцефалопатии – включая дезориентацию, оглушение, нарушения речи, тремор и судороги. Все они были клинически обратимыми. Синдром высвобождения цитокинов (CRS) не наблюдался (Bargou et al., 2008).

*Клинические исследования блинатумомаба**

Номер исследования (по clinicaltrials.gov)	Статус	Фаза	Показание	Доза	Число пациентов
(MT103-I/01-2001 MT103-I/01-2002 MT103-I/01-2003)	Завершено	1	р/р ХЛЛ/НХЛ	≤ 13 мкг/м² до 3 нед	22
NCT00274742 (MT103-104)	Завершено	1	р/р НХЛ/ДВККЛ	0,5–90 мкг/м²/сут в течение 4–8 нед	76
NCT00560794 (MT103-202)	Завершено	2	МОБ + ОЛЛ	15 мкг/м²/сут	21
NCT01209286 (MT103-206)	Завершено	2	р/р ОЛЛ	5→15 мкг/м²/сут	36
NCT01471782 (MT103-205)	Продолжается/ набор пациентов завершен	1/2	Дети с р/р ОЛЛ	5→15 мкг/м2/сут	Фаза 1: 41 Фаза 2: продол-жается
NCT01741792 (MT103-208)	Продолжается/ набор пациентов завершен	2	р/р ДВККЛ	112 мкг/сут (ступеначато или непрерывно)	Продол-жается
NCT01207388 (MT103-203)	Продолжается/ набор пациентов завершен	2	МОБ + ОЛЛ	15 мкг/м²/сут	100–130
NCT01466179 (MT103-211)	Продолжается/ набор пациентов завершен	2	р/р ОЛЛ	9→28 мкг/сут	189
NCT02000427 (Alcantara)	Набор пациентов	2	р/р Ph⁺ ОЛЛ	9→28 мкг/сут	Продол-жается
NCT02013167 (TOWER)	Набор пациентов	3	р/р Ph– ОЛЛ	9→28 мкг/сут	Продол-жается
NCT02003222 (ECOG1910)	Набор пациентов	3	ОЛЛ	28 мкг/сут	Продол-жается
NCT02101853 (NCI-2014-00631)	Набор пациентов	3	Дети с р/р ОЛЛ	Нет данных	Продол-жается
NCT02143414 (NCI-2014-01047)	Набор не начался	2	Гериатрический ОЛЛ	Нет данных	Продол-жается
NCT02187354 (RIALTO)	Расширенный доступ	Расширен-ный доступ	Дети с р/р ОЛЛ	5→15 мкг/м²/сут	Продол-жается

Примечание. *Р/р – рецидивирующий/рефрактерный; ХЛЛ – хронический лимфобластный лейкоз; ДВККЛ – диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома; NCI – Национальный институт рака; Ph – филадельфийская хромосома; * – адаптировано с разрешения авторов из Zimmerman Z., Maniar T., Nagorsen D., 2015. Unleashing the clinical power of T cells: CD19/CD3 bi-specific T cell engager (BiTE®) antibody construct blinatumomab as a potential therapy. Int. Immunol. 27. 31–37.*

2.2.2. МОБ-позитивный В-клеточный ОЛЛ

Персистенция или повторное появление МОБ после индукционной химиотерапии (ХТ) является основным негативным прогностическим признаком для В-клеточного ОЛЛ и ранним показателем химиорефрактерного течения заболевания (Bassan et al., 2009; Borowitz et al., 2008; Bruggemann et al., 2006; Conter et al., 2010; Raff et al., 2007; Van der Velden et al., 2009). Более 90 % пациентов с МОБ после ХТ сталкиваются с гематологическим рецидивом (Gökbuget et al., 2012). Единственным вариантом лечения для пациентов с ОЛЛ с МОБ является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК); однако прогноз у таких больных остается по-прежнему крайне неблагоприятным (Bader et al., 2009).

В связи с высокой клинической активностью блинатумомаба, выявленной у пациентов с НХЛ с вовлечением костного мозга, было инициировано нерандомизированное исследование фазы 2 в сотрудничестве с Немецкой мультицентровой исследовательской группой (GMALL) (Topp et al., 2011). Оно состояло из 2 частей – поиск дозы и последующее ее 2-этапное увеличение. Выбранный режим дозирования состоял из 6-недельных циклов блинатумомаба в качестве моно-

препарата, вводимого в дозе 15 мкг/м^2/сут. Под циклом понималось 4-недельное введение препарата путем пВВ с последующей паузой в течение 2 нед. Получал лечение с блинатумомабом всего 21 пациент с В-клеточным ОЛЛ с персистирующей или появившейся вновь МОБ после индукционной и консолидационной терапии по стандартам GMALL. Один пациент прекратил лечение в течение первого цикла в связи с развитием обратимых судорог III степени и не оценивался относительно результатов терапии. Среди оставшихся 20 больных 15 имели персистирующую МОБ и у 5 развился МОБ-рецидив перед началом терапии блинатумомабом. У 16 (80 %) из 20 оцениваемых пациентов был достигнут ответ на терапию по данным МОБ – МОБ-негативность (< 10^{-4}) после 4 циклов лечения (Topp et al., 2011). При медиане наблюдения 33 мес гематологическая безрецидивная выживаемость (БРВ), по данным шкалы Каплана–Майера, составила 61 %. У 16 пациентов, ответивших по состоянию МОБ на терапию, нижняя граница 95 % доверительного интервала для медианы БРВ составила 19,1 мес, а у 4 не ответивших – 3,2 мес. Девяти пациентам была проведена аллогенная ТГСК после терапии блинатумомабом. При медиане наблюдения 33 мес БРВ для пациентов, получивших аллогенную ТГСК после лечения с блинатумомабом, составила 65 %. Была зафиксирована лишь 1 смерть, связанная с трансплантацией. У 11 пациентов, не получивших аллогенную ТГСК после терапии блинатумомабом, БРВ составила 60 % при периоде наблюдения 31 мес (Topp et al., 2012).

Больные, не получавшие лечение с блинатумомабом, которым провели аллогенную ТГСК после молекулярного рецидива в первой ПР имели 5-летнюю выживаемость 54 %, а пациенты без аллогенной ТГСК – 33 % (Gökbuget et al., 2012). Наши данные по наблюдению показывают, что лечение с блинатумомабом может улучшать БРВ у пациентов с МОБ-позитивным В-ОЛЛ. Таким образом, ответ по данным МОБ является клинически значимой конечной точкой после лечения блинатумомабом.

2.2.3. Рецидивирующий/рефрактерный В-клеточный ОЛЛ

Рецидивирующий/рефрактерный ОЛЛ имеет неблагоприятный прогноз. Трое детей с В-клеточным ОЛЛ, у которых развился рецидив после аллогенной ТГСК, получили блинатумомаб в качестве терапии отчаяния, что показало возможность применения препарата и в данной ситуации. У 2 из 3 пациентов был МОБ-позитивный В-клеточный ОЛЛ и у 1 – рецидивирующий/рефрактерный В-клеточный ОЛЛ. У пациента с рецидивом/рефрактерностью отмечался бластоз – до 90 % бластных клеток в костном мозге, который полностью очистился за 2 нед терапии блинатумомабом (Handgretinger et al., 2011).

Основываясь на этих результатах, совместно с GMALL было инициировано нерандомизированное исследование фазы 2 у взрослых пациентов с рецидивирующим/рефрактерным В-клеточным ОЛЛ. Дизайн исследования предполагал этап поиска дозы и ее последующее 2-этапное увеличение. В отличие от МОБ-позитивного ОЛЛ клинически значимый CRS был верифицирован в первые дни лечения дозой 15 мкг/м^2/сут. Таким образом, режим дозирования включал инициальную дозу в 5 мкг/м^2/сут в первую неделю первого цикла и далее 15 мкг/м^2/сут в оставшиеся 3 нед. В случае наличия более 50 % бластных клеток в костном мозге проводилась префаза с дексаметазоном и/или циклофосфамидом. Последующие циклы выполнялись так же, как и для пациентов с МОБ-позитивным В-клеточным ОЛЛ: 15 мкг/м^2/сут каждую неделю. Как и в исследовании по оценке эффективности блинатумомаба у пациентов с МОБ-позитивным В-клеточным ОЛЛ, под циклом понималось 4-недельное пВВ с последующим 2-недельным интервалом без лечения. Тридцать шесть пациентов с рецидивирующим/рефрактерным В-клеточным ОЛЛ получали лечение блинатумомабом. Основной конечной точкой терапии являлось достижение ПР или ПР с парциальным гематологическим восстановлением (ПРг). Другими конечными точками терапии явились МОБ-ответ, количество проведенных ТГСК, БРВ, общая выживаемость (ОВ) и частота ПЭ. Популяция пациентов, включенных в данное исследование, была молодой с медианой возраста 32 (18–77) года. Ремиссия (определявшаяся как ПР/ПРг) была достигнута у 25 (69 %) пациентов. МОБ-ответ – у 88 % больных с ПР/ПРг. Тринадцати (52 %) пациентам с ПР/ПРг была выполнена аллогенная ТГСК после терапии блинатумомабом. Наиболее частым ПЭ стала лихорадка (I–II степени у 75 %, IV степени у 6 % пациентов). Развитие неврологических ПЭ привело к временному или полному отводу от терапии у 6 пациентов, а развитие CRS – у 2 больных. Данные ПЭ разрешились клинически. Четверо из 6 пациентов с расстройством нервной системы или психиатрическими ПЭ, представленными судорогами, продолжили лечение в режиме более низких доз; больные с судорогами получали противосудорожную профилактику (Topp et al., 2014).

2.3. Клинические исходы терапии у детей

2.3.1. МОБ-позитивный В-клеточный ОЛЛ

Первый клинический опыт у 2 детей с МОБ-позитивным В-клеточным ОЛЛ показал, что блинатумомаб хорошо переносился и быстро приводил к МОБ-негативной ПР после нескольких рецидивов и аллогенной ТГСК (Handgretinger et al., 2011). Отмечено, что ни один из пациентов не развил признаков реакции «трансплантат против хозяина», несмотря на стимуляцию донорских HLA-совместимых, частично совместимых и гаплоидентичных Т-лимфоцитов.

2.3.2. Рецидивирующий/рефрактерный В-клеточный ОЛЛ

Девять детей с В-клеточным ОЛЛ после рецидива после аллогенной ТГСК получали лечение с использованием блинатумомаба в качестве терапии спасения с использованием схемы с 4-недельной пВВ в дозе 5 или 15 мкг/м^2/сут. ПР после первого терапевтического цикла была зафиксирована у 4 пациентов; ПР после 2-го цикла – еще у 2 больных. Пациенты, оставшиеся рефрактерными после первого цикла, получили ХТ в период между 1 и 2 циклами, что позволило снизить число бластных клеток. Четырем пациентам была успешно выполнена аллогенная ТГСК от гаплоидентичного донора. БРВ, по данным шкалы Каплана–Майера, составила 30 % при медиане наблюдения 398 дней. Судороги III степени у 1 пациента и CRS III степени у 2 больных были расценены как клинически значимые ПЭ. Эти данные показывают, что блинатумомаб позволяет провести дополнительную аллогенную ТГСК с длительным периодом БРВ после достижения ПР у детей с В-клеточным ОЛЛ, у которых развился рецидив после инициальной аллогенной ТГСК (Schlegel et al., 2014).

Основываясь на этих обнадеживающих результатах, было организовано глобальное исследование фазы 1/2 для детей с рецидивирующим/рефрактерным ОЛЛ совместно с группами IBFM (International Berlin Frankfurt Muenster) и COG (Children's Oncology Group). Основной целью фазы 1 исследования было определение максимально допустимой дозы (МДД) и оптимальной дозировки блинатумомаба. Целевая аудитория включала пациентов (в возрасте до 18 лет) с рецидивирующим/рефрактерным В-клеточным ОЛЛ, который был рефрактерен к терапии, вторым или более костномозговым рецидивом или костномозговым рецидивом после аллогенной ТГСК. Один цикл был определен как 4-недельное пВВ введение блинатумомаба с 2-недельной паузой. Изучение, какая из доз – 5, 15, 30 и 15→30 мкг/м^2/сут – станет МДД, определялось как первичная конечная точка исследования. Дозолимитирующая токсичность определялась как CRS IV–V степени и дыхательная недостаточность V степени. В результате МДД была определена как 15 мкг/м^2/сут, а оптимальной дозой для исключения CRS стало назначение 5 мкг/м^2/сут в первую неделю и затем эскалация дозы до 15 мкг/м^2/сут в оставшийся период лечения первого цикла и все последующие циклы. Наиболее частыми ПЭ были лихорадка, головная боль и гипертензия. Только 1 пациент был исключен из терапии в связи с развитием судорог III степени в цикле 2. У 15 (37 %) больных из 41 была зафиксирована ПР (Whitlock et al., 2014). У 1 пациента развился CRS IV степени, что потребовало назначения дексаметазона во время терапии блинатумомабом в комбинации с анти-ИЛ-6 антителом тоцилизумабом, который был применен после остановки инфузии блинатумомаба (Teachey et al., 2013). Данные, полученные *in vitro*, показали, что дексаметазон не ослаблял блинатумомаб-индуцированную Т-клеточную пролиферацию (Brandl et al., 2007). В связи с тем, что тоцилизумаб был назначен после отмены блинатумомаба, в настоящее время нет данных об эффекте параллельного назначения и эффективности тоцилизумаба с блинатумомабом (Teachey et al., 2013).

2.4. Фармакокинетика и фармакодинамика блинатумомаба

Блинатумомаб пациентам с ОЛЛ в виде пВВ-инфузии вводили в течение 4 нед (Topp et al., 2011, 2014) и длительностью до 8 нед больным НХЛ (Bargou et al., 2008). Доза препарата увеличивалась с 5 до 15 мкг/м^2/сут и с 15 до 60 мкг/м^2/сут (только при НХЛ) после 1 и 2 нед введения соответственно, постепенное повышение дозы уменьшало степень выраженности ПЭ, таких как CRS, у пациентов с ОЛЛ.

Устойчивые концентрации блинатумомаба в сыворотке крови (steady-state serum concentrations, Css) определялись через каждые 4 ч от начала инфузии или после каждого увеличения дозы. Отмечалась линейная зависимость Css от дозы препарата, при этом концентрации на уровне 0,7 нг/мл достигались при дозе препарата 15 мкг/м^2/сут, достигали 3 нг/мл при дозе препарата 60 мкг/м^2/сут, что соответствовало поддерживающим дозам при ОЛЛ и НХЛ (Bargou et al., 2008; Hijazi et al., 2013; Schub et al., 2013). Для достижения высокой частоты клинического ответа требовались различные поддерживающие дозы препарата при ОЛЛ и НХЛ, что наиболее вероятно было связано с различной природой заболевания, локализацией поражения и различным проникновением препарата (например, В-предшественники против зрелых В-клеток, костный мозг против лимфатических узлов).

Фармакокинетика блинатумомаба также оказывает влияние и на его иммунофармакодинамику. В соответствии с механизмом действия блинатумомаб вызывал деплецию периферических В-клеток, развивающуюся в течение недели лечения у большинства пациентов с НХЛ и ОЛЛ, которая полностью реализовывалась при дозе препарата ≥ 5 мкг/м^2/сут, и поддерживалась на протяжении всего лечения, при этом восстановления В-клеток между курсами терапии не наблюдалось (Hijazi et al., 2013; Klinger et al., 2009; Schub et al., 2013). Кинетика деплеции В-клеток, как правило, зависела от дозы, т. е. более высокие дозы приводили к более быстрому снижению уровня В-клеток, независимо от инициального уровня Т-клеток (Hijazi et al., 2013; Klinger et al., 2009). Кинетика со стороны Т-клеток всегда имела отличающееся течение, характеризующееся перераспределением Т-клеток в течение первой недели от начала инфузии препарата или любого изменения дозы, потенциальной экспансией Т-клеток в течение последующих

2 нед лечения, и некоторым снижение числа Т-клеток к концу терапевтического цикла (Bargou et al., 2008; Klinger et al., 2006, 2012).

Временная зависимость кинетики Т-клеток соответствовала нормальному Т-клеточному ответу на различные патогены, также включающему в себя активацию, экспансию и уменьшение Т-клеток. Инициальное перераспределение Т-клеток характеризуется быстрым исчезновением периферических Т-лимфоцитов в течение первых 6–12 ч от начала инфузии препарата или от начала любого изменения дозы последующим возвратом числа Т-клеток на исходный уровень в течение первой недели лечения (Klinger et al., 2012; Schub et al., 2013). Одновременно с этим выражением происходило повышение экспрессии маркера ранней активации CD69 в течение первых 48 ч инфузии или любого повышения дозы (Klinger et al., 2012). После возвращения Т-клеток у большинства ответивших на терапию пациентов наблюдалась экспансия Т-клеток выше исходного уровня (Bargou et al., 2008; Klinger et al., 2006, 2012; Topp et al., 2011). Подобное увеличение числа Т-клеток, как преимущество, было обусловлено экспансией различных субпопуляций Т-клеток (например, $CD8^+$ T_{EM} и T_{EMRA}-клеток и $CD4^+$ T_{EM} и T_{CM}-клеток), которые к тому же показывали высокую цитотоксическую активность в отношении В-клеток, являющихся мишенью к блинатумомабу, и характеризующихся пролиферацией в ответ на активацию блинатумомабом (Bargou et al., 2008; Klinger et al., 2006, 2012; Topp et al., 2011). Повышение числа эффекторных Т-клеток может непосредственно привести к повышению противоопухолевой активности, опосредованной блинатумомабом, и опосредованно оказывать благотворное действие на популяцию пациентов с выраженным снижением иммунитета. После экспансии отмечалось некоторое уменьшение числа Т-клеток к концу терапевтического цикла, при этом число Т-клеток, как правило, сохранялось на уровне чуть большем, чем начальные значения (Klinger et al., 2012). Эта описанная выше динамика со стороны числа Т-клеток в целом наблюдалась на протяжении всех лечебных циклов; тем не менее экспансия и уменьшение периферических Т-клеток во втором и последующих циклах терапии, по-видимому, зависела от доступности активационного матрикса (т. е. экспансия Т-клеток отсутствовала после деплеции В-клеток) (Klinger et al., 2012). Высвобождение цитокинов (преимущественно ИЛ-6, ИЛ-10 и IFN-γ) активированными Т-клетками так же наряду с дозой блинатумомаба коррелировало с числом В-клеток (Hijazi et al., 2013; Schub et al., 2013). В целом пик сывороточной концентрации цитокинов отмечался в течение 24–48 ч от начала инфузии или любого увеличения дозы с последующим быстрым снижением до нормальных значений (Klinger et al., 2012). Общий уровень цитокинов был наивысшим после начала инфузии препарата, при этом существенно меньшие концентрации определялись при любом последующем увеличении дозы до достижения соответствующей поддерживающей дозы блинатумомаба. При проведении дополнительных циклов терапии отмечался очень низкий уровень высвобождения цитокинов, что было обусловлено предшествующей деплецией В-клеток (Klinger et al., 2012). CRS отмечался при ОЛЛ, но не при НХЛ (при дозах, достигающих 90 мкг/м^2/сут), что было обусловлено абсолютным числом и доступностью В-клеток-мишеней (костный мозг против лимфатических узлов), являющихся основной причиной развития CRS. Успешное уменьшение степени выраженности CRS отмечалось при использовании дексаметазона до начала лечения (уменьшение числа В-клеток), постепенном увеличении дозы препарата (уменьшение инициальной активации Т-клеток) и использовании моноклональных антител к рецептору ИЛ-6 (профилактика ИЛ-6-опосредованных эффектов) (Teachey et al., 2013). Блинатумомаб характеризовался предсказуемым фармакокинетическим и фармакодинамическим профилем как у пациентов с ОЛЛ, так и у больных НХЛ, включающим линейную зависимость Css от дозы, быстрое и устойчивое истощение пула В-клеток, активацию, перераспределение и экспансию Т-клеток и транзиторное высвобождение цитокинов. Всесторонний анализ В- и Т-клеточных фармакодинамических параметров до настоящего времени не продемонстрировал какой-либо корреляции с клиническим ответом (Klinger et al., 2012; Schub et al., 2013). Тем не менее более высокие уровни цитокинов могут указывать на лучший потенциал Т-клеток, а значит предсказывают лучший ответ на терапию. В этом контексте подходы, направленные на комбинацию блинатумомаба с ингибиторами иммунных контрольных точек, такими как ипилимумаб или ниволумаб, представляются оправданными для последующего повышения Т-клеточной активности, особенно у пациентов с опухолями, напоминающими солидные, такими как НХЛ. Кроме того, В-клеточно-опосредованными факторами, ответственными за отсутствие ответа на терапию блинатумомабом, могут являться специфические мутации каспаз, ответственных за индукцию апоптоза, или предсуществующая избыточная пролиферация CD19 В-клеточных клонов. Необходимы дальнейшие исследования для выявления фармакодинамических маркеров, позволяющих предсказывать ответ на терапию.

3. Анти-CD33 BiTE®-антитело AMG 330

ОВ пациентов с ОМЛ остается довольно низкой и результаты терапии за последние десятилетия не улучшились (Burnett et al., 2011). Постремиссионная терапия для устранения резидуальной популяции лейкемических клеток после этапа интенсивной индукционной ХТ остается важной проблемой для предотвращения рецидивов. Было показано, что высокие значения МОБ кор-

релируют с высокой частотой рецидивов и плохим прогнозом (Hubmann et al., 2014; Kohnke et al., 2014). Терапевтические опции для большой когорты пациентов старшего возраста, не подходящих под критерии включения в клинические исследования, еще более ограничены и включают паллиативную циторедуктивную ХТ и только адекватную сопроводительную терапию. Необходимы новые иммунотерапевтические стратегии для эрадикации как большой массы опухолевых клеток, так и химиорефрактерных лейкозных клеток, находящихся в фазе покоя. Антителоопосредованные подходы при лечении ОМЛ сфокусированы на использовании CD33 (сиаловая кислотозависимая молекула) в качестве мишени, поскольку при данном заболевании отмечается повсеместная экспрессия данной молекулы (Kung Sutherland et al., 2013). В крупном всестороннем анализе у взрослых пациентов с ОМЛ было показано, что уровень экспрессии CD33 коррелировал со специфическими характеристиками опухоли (Krupka et al., 2014). К большому разочарованию клиническое исследование 2b фазы продемонстрировало низкую клиническую активность линтузумаба – моноклонального неконъюгированного анти-CD-33-антитела (Feldman et al., 2005). Полученные клинические данные могут объясняться тем, что CD33 является интернализирующим антигеном, а также нарушением функции NK-клеток у пациентов с ОМЛ, что нарушает антитело-зависимую клеточную цитотоксичность (Lion et al., 2012). Сами клетки ОМЛ снижают функциональные реакции NK-клеток путем снижения поверхностной экспрессии лигандов для различных рецепторов активации NK-клеток или путем повышения экспрессии лигандов для ингибирующих рецепторов, что совсем недавно было показано для белкового лиганда к рецептору глюкокортикоид-индуцированного фактора некроза опухоли (Baessler et al., 2009), CD137L (Baessler et al., 2010) и CD200 (Coles et al., 2011). Таким образом, можно предположить, что ^{213}Bi-конъюгированное антитело, излучающее альфа-частицы, позволит достичь улучшения клинических результатов с низким уровнем ПЭ (Rosenblat et al., 2010).

До сих пор наиболее известным в клинической практике анти-CD33-антителом является гемтузумаб озогамицин (Mylotarg®). В данном препарате антитело конъюгировано с калихеамицином – токсином, который при интернализации вызывает разрыв двухцепочечной ДНК путем связывания с малой бороздкой. В 2000 г. препарат был одобрен FDA в рамках программы по ускоренному одобрению лекарственных средств для лечения пациентов в возрасте старше 60 лет с первым рецидивом CD33-позитивного ОМЛ, которые не подходили под критерии проведения стандартной цитотоксической ХТ (Bross et al., 2001). Гемтузумаб озогамицин был добровольно отозван с рынка после того, как подтверждающее исследование, проведенное после одобрения препарата, было досрочно прекращено из-за отсутствия доказательств клинической эффективности и опасения по поводу увеличения числа ПЭ (Petersdorf et al., 2013). Тем не менее в данном исследовании в ветви с гемтузумабом озогамицином использовалась доза даунорубицина на 25 % меньше с целью достижения эквитоксичности. Таким образом, потенциальная польза гемтузумаба озогамицина могла быть замаскирована не до конца сопоставимой по эффективности ХТ. И наконец, возможно дозовый режим введения гемтузумаба озогамицина был неоптимальным. В настоящее время многочисленные клинические исследования изучают эффективность гемтузумаба озогамицина в различных клинических ситуациях и у определенных групп пациентов. Исходя из этих данных, проанализированы определенные аспекты безопасности CD33-таргетных препаратов: ПЭ были преимущественно связаны с прямой токсичностью токсина, а не с токсичностью, обусловленной связыванием с CD33 (Lichtenegger et al., 2013). Вполне возможно, что поглощение клетками гемтузумаба озогамицина не путем связывания с CD33, а путем эндоцитоза может приводить к наблюдаемым побочным эффектам (Jedema et al., 2004).

Использование биспецифических анти-CD33 BiTE®-антител, использующих CD33 в качестве мишени, позволяет избежать предшествующих проблем CD33-направленной терапии, так как в данном случае не ожидается ни интернализации после моновалентного связывания с CD33, ни токсин-обусловленной токсичности вне клеток-мишеней. Важным является то, что сообщение о дифференциальном ответе на терапию моноклональными антителами, обусловленными полиморфизмом Fc-ɣ-рецептора (Mellor et al., 2013), или ингибиторами Fc-ɣ-рецептора (Lim et al., 2011), не имеет значения для механизма действия молекулы BiTE®. Исследуемое анти-CD33 BiTE®-антитело AMG 330 связано с активностью Т-клеток макрофагов или NK-клеточной активностью. В первичных образцах от пациентов с ОМЛ AMG 330-опосредованный лизис был аналогичен таковому у здоровых доноров (Aigner et al., 2013). Кроме того, AMG 330 был оценен в качестве терапевтического агента при ОМЛ в исследованиях *ex vivo* с использованием образцов периферической крови и костного мозга пациентов с впервые диагностированным ОМЛ (Krupka et al., 2014). С целью создания условий, имитирующих терапию у пациентов с ОМЛ и включающих клетки-мишени и Т-клетки с длительным воздействием препарата, как правило, использующихся в курсах лечения BiTE®, были созданы долгосрочные системы культивирования первичных клеток ОМЛ, что позволило проводить наблюдение длительностью до 5 нед (Krupka et al., 2014). Результаты оказались многообещающими, так как AMG 330 эффективно рекрутировал и приводил к экспансии Т-клетки в образцах от пациентов. Даже при низком соотношении эффекторных клеток и клеток-

мишеней перенаправленные Т-клетки приводили к полному лизису аутологичных клеток в большинстве образцов и к существенному лизису в оставшихся образцах, при этом данный процесс был зависим от времени. Эффективная элиминация клеток ОМЛ наблюдалась даже при очень низком соотношение клеток-эффекторов и клеток-мишеней (до 1:80). Как уже было показано, в клинических условиях при использовании блинатумомаба выявлялась селективная экспансия CD4- и CD8-позитивных Т-клеток памяти (Bargou et al., 2008; Klinger et al., 2006, 2012; Topp et al., 2011). При этом AMG 330 не вызывал экспансии как наивных, так терминально дифференцированных Т-клеток, возможно, из-за их низкой пролиферативной активности. Также не отмечалось увеличения процентного содержания регуляторных Т-клеток, что указывает на то, что данная клеточная популяция не будет угнетать эффективность AMG 330-опосредованного лизиса.

В дополнение к соотношению клеток-эффекторов и мишеней, показано, что ключевым фактором, влияющим на кинетику AMG 330-опосредованного лизиса, является уровень экспрессии CD33 (Krupka et al., 2014). В исследованиях на клеточных линиях ОМЛ с дифференциальной экспрессией CD33 было показано, что лизис клеток с высоким уровнем экспрессии CD33 ($CD33^{bright}$) осуществлялся быстрее, чем клеток с низким уровнем экспрессии данного маркера ($CD33^{dim}$). Тем не менее, несмотря на то, что уровень экспрессии CD33 влиял на кинетику лизиса клеток, было показано, что даже клетки ОМЛ $CD33^{dim}$ подвергались успешной эрадикации. В материале, полученном от 1 пациента, отмечалась различная экспрессия CD33 на уровне РНК и белковом уровне. В целом уровень экспрессии CD33 на большинстве клеток ОМЛ был выше, по сравнению с лейкемическими стволовыми клетками (Leukemic Stem Cells, LSC), определяемыми как клетки с фенотипом $CD34^{+}/CD38^{-}$ (Krupka et al., 2014). Важным являлось то, что нормальные непораженные стволовые клетки демонстрируют значительно более низкую экспрессию CD33, что указывает на то, что AMG 330 обладает потенциалом для использования в качестве мишени LSC, при этом гемопоэтические стволовые клетки останутся нетронутыми. В других исследованиях было продемонстрировано, что CD33-позитивные клетки пациентов с ОМЛ обладают способностью к приживлению и развитию лейкоза у мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом, что указывает на их функцию как стволовых клеток (Taussig et al., 2005). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что AMG 330 обладает способностью поражать как клетки ОМЛ в пределах одной популяции с разным уровнем экспрессии CD33 ($CD33^{bright}$ и $CD33^{dim}$), так и разные субпопуляции лейкемических клеток с разным уровнем экспрессии CD33. Тем не менее ОМЛ является гетерогенным по своей природе заболеванием и может развиваться из CD33-негативных клеток-предшественников и, таким образом, характеризоваться резистентностью к CD33-направленной терапии (Walter et al., 2012).

Потенциальные токсические эффекты AMG 330 на клетки здорового костного мозга были изучены в культуральных исследованиях, оценивающих колониеобразующие единицы. Различий в количестве колониеобразующих единиц между образцами костного мозга, подвергнутыми обработке AMG 330 или антителами BiTE® в качестве контроля, получено не было, даже при использовании очень высоких концентраций AMG 330 (Krupka et al., 2014).

Aigner et al. детально исследовали цитотоксическую активность AMG 330 путем проведения целого ряда экспериментов по ко-культивированию мононуклеарных клеток, полученных от здоровых доноров, с клеточными линиями ОМЛ или мононуклеарными клетками, содержащими популяцию бластов, полученную от пациентов с ОМЛ (Aigner et al., 2013). Во всех экспериментах AMG 330 вызывал лизис клеток-мишеней ОМЛ в противоположность экспериментам по ко-культивированию с использованием молекулы BiTE® в качестве контроля. Более того, совместная инкубация клеток ОМЛ U937 с Т-лимфоцитами человека, полученными или от здоровых доноров, или от пациентов с ОМЛ, продемонстрировала сопоставимый AMG 330-опосредованный лизис клеток-мишеней (т. е. нарушения активности Т-клеток у пациентов с ОМЛ отсутствуют). В дополнение к лизису клеток-мишеней AMG 330 вызывал индукцию экспрессии активационных маркеров на Т-лимфоцитах и пролиферацию Т-клеток в аутологичных культуральных исследованиях. В заключение *in vivo* эксперименты на иммунокомпрометированных мышах, которым вводились клетки ОМЛ и в последующем человеческие Т-лимфоциты, показали, что AMG 330 вызывал уменьшение популяции опухолевых клеток и увеличение числа опухоле-инфильтрирующих Т-клеток (Aigner et al., 2013).

Обобщая вышесказанное, все полученные данные указывают на CD33, как на подходящий антиген для проведения терапии BiTE® при ОМЛ. Анти-CD33 BiTE® AMG 330 обладает способностью активировать Т-клетки у взрослых больных ОМЛ в момент первичной постановки диагноза без каких-либо ограничений в отношении пролиферации, секреции цитокинов и эффективности лизиса. Полученные результаты однозначно указывают на необходимость дальнейшего изучения AMG 330 в рамках клинических исследований у пациентов с ОМЛ, требующих внедрения новых методов лечения (Walter, 2014). Технология BiTE® является очень интересной и перспективной стратегией, которая, возможно, даст клиницистам новое оружие.

4. Выводы и перспективы

4.1. Блинатумомаб

Из данных, представленных в настоящем обзоре, вытекает ряд ключевых моментов. Клиническая активность блинатумомаба зависит от дозы и более выражена у МОБ-позитивных пациентов с ОЛЛ из В-клеток-предшественников, чем при рецидивах/рефрактерных формах ОЛЛ из В-клеток-предшественников (Topp et al., 2011, 2012, 2014). Кинетика ответа быстрее в костном мозге и периферической крови, чем в лимфатических узлах. Санация периферической крови и костного мозга от опухолевых клеток может быть достигнута в течение 2 нед, в то время как ответ со стороны пораженных лимфатических узлов может достигать до 8 нед (Bargou et al., 2008; Hijazi et al., 2013; Schub et al., 2013). Блинатумомаб может безопасно вводиться пациентам с рецидивом после аллогенной ТГСК и возможно сочетание блинатумомаба с последующей аллогенной ТГСК (Handgretinger et al., 2011; Schlegel et al., 2014; Topp et al., 2014). У пациентов, у которых не отмечено ответа на терапию блинатумомабом, можно достичь ответа при интермиттирующем введении химиопрепаратов до следующего цикла блинатумомаба. Основная токсичность включает CRS и неврологические ПЭ (Schlegel et al., 2014; Topp et al., 2014). Клинические проявления CRS могут выявляться только у пациентов с рецидивами/рефрактерными ОЛЛ из клеток-предшественников и быть снижены за счет более низкой начальной дозы блинатумомаба и предварительного введения дексаметазона (Topp et al., 2014). Неврологические ПЭ могут выявляться у различных групп пациентов и варьировать по частоте встречаемости. При НХЛ частота неврологических ПЭ выше, чем при ОЛЛ, только у 1 педиатрического больного ОЛЛ отмечалась токсичность III степени (Bargou et al., 2008; Schlegelet al., 2014; Topp et al., 2014). Большинство пациентов с ОЛЛ могут возобновить лечение блинатумомабом в более низкой дозе в случае неврологических проявлений и развития судорог с дополнительной противосудорожной профилактикой (Topp et al., 2014).

Данные, представленные в этом обзоре, открывают широкие возможности для расширения применения блинатумомаба, но необходимы дополнительные клинические исследования, чтобы изучить эти возможности. Различная кинетика ответа при НХЛ и ОЛЛ открывает путь для изучения более удобных терапевтических режимов. В то время как было показано, что продолжительная инфузия у пациентов с ОЛЛ является выполнимой (Topp et al., 2011, 2014), необходимость длительной (до 8 нед) терапии у пациентов с НХЛ для достижения оптимального ответа требует разработки новых лекарственных форм препарата с бóльшим периодом полураспада и/или возможностью подкожного введения (Bargou et al., 2008). Учитывая возможность быстрого достижения ремиссии пациентов с ОЛЛ, требуется изучение эффективности более коротких по длительности схем терапии у данной группы больных. Последовательная комбинация блинатумомаба и ХТ и оптимальное применение таких комбинаций должны быть оценены в рандомизированных исследованиях. Такие подходы могут включать в себя поддерживающую ХТ и/или поддерживающее введение блинатумомаба. Как было показано, чередующиеся блоки блинатумомаба и ХТ являются одной из возможностей наряду с ХТ и/или аллогенной ТГСК после терапии блинатумомабом. Вариант, который до сих пор не изучен, это последовательное применение блинатумомаба и аллогенной ТГСК с последующей поддерживающей терапией блинатумомабом.

4.2. AMG 330

AMG 330 является новым исследуемым анти-CD33 BiTE®-антителом, продемонстрировавшим свою активность в отношении клеток первичного ОМЛ. Мишень данного антитела – антиген CD33 – экспрессируется более чем на 99 % образцов ОМЛ, хотя и с высокой вариабельностью (Krupka et al., 2014). Уровень экспрессии CD33, как было показано, коррелирует с определенными цитогенетическими и молекулярными аберрациями при ОМЛ. LSC в $CD34^+/CD38^-$ имеют более высокий уровень экспрессии CD33 по сравнению со стволовыми клетками здоровых доноров. Использование CD33 в качестве мишени *ex vivo* на образцах клеток первичного ОМЛ и использованием AMG 330 приводит к Т-клеточной экспансии и выраженной BiTE®-опосредованной цитотоксичности, что предполагает высокий терапевтический потенциал при использовании *in vivo* (Krupka et al., 2014; Walter, 2014). Было продемонстрировано, что клиническими детерминантами, определяющими кинетику AMG 330-опосредованных медиаторов, является степень выраженности экспрессии антигена на клетках-мишенях и соотношение клеток-эффекторов и клеток-мишеней (Walter, 2014). Срочно требуется проведение ранней фазы клинических испытаний для оценки эффективности AMG 330 у пациентов с рецидивами/рефрактерными формами ОМЛ.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Али Хасану (Complete Healthcare Communications Inc., Chadds Ford, PA), чья работа была поддержана компанией Амджен, за помощь в подготовке статьи и Вирджин Нагель за ценную редактуру статьи во время процесса ее рецензирования.

ЛИТЕРАТУРА

Aigner, M., Feulner, J., Schaffer, S., Kischel, R., Kufer, P., Schneider, K., Henn, A., Rattel, B., Friedrich, M., Baeuerle, P.A., Mackensen, A., Krause, S.W., 2013. T lymphocytes can be effectively recruited for *ex vivo* and *in vivo* lysis of AML blasts by a novel CD33/CD3-bispecific BiTE antibody construct. Leukemia 27, 1107–1115.

Bader, P., Kreyenberg, H., Henze, G.H.R., Eckert, C., Reising, M., Willasch, A., Barth, A., Borkhardt, A., Peters, C., Handgretinger, R., Sykora, K.-W., Holter, W., Kabisch, H., Klingebiel, T., von Stackelberg, A., 2009. Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: the ALL-REZ BFM Study Group. J. Clin. Oncol. 27, 377–384.

Baessler, T., Charton, J.E., Schmiedel, B.J., Grunebach, F., Krusch, M., Wacker, A., Rammensee, H.G., Salih, H.R., 2010. CD137 ligand mediates opposite effects in human and mouse NK cells and impairs NK-cell reactivity against human acute myeloid leukemia cells. Blood 115, 3058–3069.

Baessler, T., Krusch, M., Schmiedel, B.J., Kloss, M., Baltz, K.M., Wacker, A., Schmetzer, H.M., Salih, H.R., 2009. Glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor- related protein ligand subverts immunosurveillance of acute myeloid leukemia in humans. Cancer Res. 69, 1037–1045.

Baeuerle, P.A., Kufer, P., Bargou, R., 2009. BiTE: teaching antibodies to engage T-cells for cancer therapy. Curr. Opin. Mol. Ther. 11, 22–30.

Baeuerle, P.A., Reinhardt, C., Kufer, P., 2008. BiTE: a new class of antibodies that recruit T-cells. Drugs Future 33, 137.

Bargou, R., Leo, E., Zugmaier, G., Klinger, M., Goebeler, M., Knop, S., Noppeney, R., Viardot, A., Hess, G., Schuler, M., Einsele, H., Brandl, C., Wolf, A., Kirchinger, P., Klappers, P., Schmidt, M., Riethmuller, G., Reinhardt, C., Baeuerle, P.A., Kufer, P., 2008. Tumor regression in cancer patients by very low doses of a T cell-engaging antibody. Science 321, 974–977.

Bassan, R., Spinelli, O., Oldani, E., Intermesoli, T., Tosi, M., Peruta, B., Rossi, G., Borlenghi, E., Pogliani, E.M., Terruzzi, E., Fabris, P., Cassibba, V., Lambertenghi-Deliliers, G., Cortelezzi, A., Bosi, A., Gianfaldoni, G., Ciceri, F., Bernardi, M., Gallamini, A., Mattei, D., Di Bona, E., Romani, C., Scattolin, A.M., Barbui, T., Rambaldi, A., 2009. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). Blood 113, 4153–4162.

Borowitz, M.J., Devidas, M., Hunger, S.P., Bowman, W.P., Carroll, A.J., Carroll, W.L., Linda, S., Martin, P.L., Pullen, D.J., Viswanatha, D., Willman, C.L., Winick, N., Camitta, B.M., Children's Oncology Group, 2008. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. Blood 111, 5477–5485.

Brandl, C., Haas, C., d'Argouges, S., Fisch, T., Kufer, P., Brischwein, K., Prang, N., Bargou, R., Suzich, J., Baeuerle, P.A., Hofmeister, R., 2007. The effect of dexamethasone on polyclonal T cell activation and redirected target cell lysis as induced by a CD19/CD3-bispecific single-chain antibody construct. Cancer Immunol. Immunother. 56, 1551–1563.

Brischwein, K., Parr, L., Pflanz, S., Volkland, J., Lumsden, J., Klinger, M., Locher, M., Hammond, S.A., Kiener, P., Kufer, P., Schlereth, B., Baeuerle, P.A., 2007. Strictly target cell-dependent activation of T cells by bispecific single-chain antibody constructs of the BiTE class. J. Immunother. 30, 798–807.

Bross, P.F., Beitz, J., Chen, G., Chen, X.H., Duffy, E., Kieffer, L., Roy, S., Sridhara, R., Rahman, A., Williams, G., Pazdur, R., 2001. Approval summary: gemtuzumab ozogamicin in relapsed acute myeloid leukemia. Clin. Cancer Res. 7, 1490–1496.

Bruggemann, M., Raff, T., Flohr, T., Gökbuget, N., Nakao, M., Droese, J., Luschen, S., Pott, C., Ritgen, M., Scheuring, U., Horst, H.A., Thiel, E., Hoelzer, D., Bartram, C.R., Kneba, M., 2006. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. Blood 107, 1116–1123.

Burnett, A., Wetzler, M., Lowenberg, B., 2011. Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. J. Clin. Oncol. 29, 487–494.

Coles, S.J., Wang, E.C., Man, S., Hills, R.K., Burnett, A.K., Tonks, A., Darley, R.L., 2011. CD200 expression suppresses natural killer cell function and directly inhibits patient anti-tumor response in acute myeloid leukemia. Leukemia 25, 792–799.

Conter, V., Bartram, C.R., Valsecchi, M.G., Schrauder, A., Panzer-Grumayer, R., Moricke, A., Arico, M., Zimmermann, M., Mann, G., De Rossi, G., Stanulla, M., Locatelli, F., Basso, G., Niggli, F., Barisone, E., Henze, G., Ludwig, W.D., Haas, O.A., Cazzaniga, G., Koehler, R., Silvestri, D., Bradtke, J., Parasole, R., Beier, R., van Dongen, J.J., Biondi, A., Schrappe, M., 2010. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. Blood 115, 3206–3214.

DeWeerdt, S., 2014. Bakterien gegen Tumoren. Spek. Wissensch. 7, 30–34.

Dreier, T., Baeuerle, P.A., Fichtner, I., Grun, M., Schlereth, B., Lorenczewski, G., Kufer, P., Lutterbuse, R., Riethmuller, G., Gjorstrup, P., Bargou, R.C., 2003. T cell costimulus-independent and very efficacious inhibition of tumor growth in mice bearing subcutaneous or leukemic human B cell lymphoma xenografts by a CD19−/CD3− bispecific single-chain antibody construct. J. Immunol. 170, 4397–4402.

Dreier, T., Lorenczewski, G., Brandl, C., Hoffmann, P., Syring, U., Hanakam, F., Kufer, P., Riethmuller, G., Bargou, R., Baeuerle, P.A., 2002. Extremely potent, rapid and costimulation-independent cytotoxic T-cell response against lymphoma cells catalyzed by a single-chain bispecific antibody. Int. J. Cancer 100, 690–697.

Dudley, M.E., Wunderlich, J.R., Yang, J.C., Sherry, R.M., Topalian, S.L., Restifo, N.P., Royal, R.E., Kammula, U., White, D.E., Mavroukakis, S.A., Rogers, L.J., Gracia, G.J., Jones, S.A., Mangiameli, D.P., Pelletier, M.M., Gea-Banacloche, J., Robinson, M.R., Berman, D.M., Filie, A.C., Abati, A., Rosenberg, S.A., 2005. Adoptive cell transfer therapy following non-myeloablative but lymphodepleting chemotherapy for the treatment of patients with refractory metastatic melanoma. J. Clin. Oncol. 23, 2346–2357.

Feldman, E.J., Brandwein, J., Stone, R., Kalaycio, M., Moore, J., O'Connor, J., Wedel, N., Roboz, G.J., Miller, C., Chopra, R., Jurcic, J.C., Brown, R., Ehmann, W.C., Schulman,P., Frankel, S.R., De Angelo, D., Scheinberg, D., 2005. Phase III randomized multicenter study of a humanized anti-CD33 monoclonal antibody, lintuzumab, in combination with chemotherapy, versus chemotherapy alone in patients with refractory or first-relapsed acute myeloid leukemia. J. Clin. Oncol. 23, 4110–4116.

Frankel, S.R., Baeuerle, P.A., 2013. Targeting T cells to tumor cells using bispecific antibodies. Curr. Opin. Chem. Biol. 17, 385–392.

Garber, K., 2014. Bispecific antibodies rise again. Nat. Rev. Drug Discov. 13, 799–801.

Gökbuget, N., Kneba, M., Raff, T., Trautmann, H., Bartram, C.R., Arnold, R., Fietkau, R., Freund, M., Ganser, A., Ludwig, W.D., Maschmeyer, G., Rieder, H., Schwartz, S., Serve, H., Thiel, E., Bruggemann, M., Hoelzer, D., German Multicenter Study Group for Adult Acute

Lymphoblastic Leukemia, 2012. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. Blood 120, 1868–1876.

Haas, C., Krinner, E., Brischwein, K., Hoffmann, P., Lutterbuse, R., Schlereth, B., Kufer, P., Baeuerle, P.A., 2009. Mode of cytotoxic action of T cell-engaging BiTE antibody MT110. Immunobiology 214, 441–453.

Handgretinger, R., Zugmaier, G., Henze, G., Kreyenberg, H., Lang, P., von Stackelberg, A., 2011. Complete remission after blinatumomab-induced donor T-cell activation in three pediatric patients with post-transplant relapsed acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 25, 181–184.

Hijazi, Y., Klinger, M., Schub, A., Wu, B., Zhu, M., Kufer, P., Wolf, A., Nagorsen, D., 2013. Blinatumomab exposure and pharmacodynamic response in patients with non-Hodgkin lymphoma (NHL). J. Clin. Oncol. 31 (abstr), 3051.

Hoffmann, P., Hofmeister, R., Brischwein, K., Brandl, C., Crommer, S., Bargou, R., Itin, C., Prang, N., Baeuerle, P.A., 2005. Serial killing of tumor cells by cytotoxic T cells redirected with a CD19−/CD3− bispecific single-chain antibody construct. Int. J. Cancer 115, 98–104.

Hubmann, M., Kohnke, T., Hoster, E., Schneider, S., Dufour, A., Zellmeier, E., Fiegl, M., Braess, J., Bohlander, S.K., Subklewe, M., Sauerland, M.C., Berdel, W.E., Buchner, T., Wormann, B., Hiddemann, W., Spiekermann, K., 2014. Molecular response assessment by quantitative real-time polymerase chain reaction after induction therapy in NPM1-mutated patients identifies those at high risk of relapse. Haematologica 99, 1317–1325.

Jedema, I., Barge, R.M., van der Velden, V.H., Nijmeijer, B.A., van Dongen, J.J., Willemze, R., Falkenburg, J.H., 2004. Internalization and cell cycle-dependent killing of leukemic cells by Gemtuzumab Ozogamicin: rationale for efficacy in CD33-negative malignancies with endocytic capacity. Leukemia 18, 316–325.

Klinger, M., Brandl, C., Zugmaier, G., Hijazi, Y., Bargou, R.C., Topp, M.S., Gökbuget, N., Neumann, S., Goebeler, M., Viardot, A., Stelljes, M., Bruggemann, M., Hoelzer, D., Degenhard, E., Nagorsen, D., Baeuerle, P.A., Wolf, A., Kufer, P., 2012. Immunopharmacologic response of patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia to continuous infusion of T cell-engaging CD19/CD3-bispecific BiTE antibody blinatumomab. Blood 119, 6226–6233.

Klinger, M., Kufer, P., Kirchinger, P., Lutterbuese, P., Leo, E., Reinhardt, C., Baeuerle, P.A., Bargou, R., 2006. T cell responses during long-term continuous infusion of MT103 (MEDI-538; anti-CD19 BiTE) in patients with relapsed B-NHL: data from dose-escalation study MT103-104. Blood (ASH Annu. Meet. Abstr.) 108, 2725 (abstract 903-II).

Klinger, M., Nagorsen, D., Brandl, C., Wissing, S., Meier, P., Baeuerle, P.A., Kufer, P., 2009. Pharmacodynamic analyses of peripheral blood from relapsed B-NHL patients treated with anti-CD19/-CD3 bispecific BiTE® antibody blinatumomab. Haematologica 94, 174–175.

Kohnke, T., Sauter, D., Ringel, K., Hoster, E., Laubender, R.P., Hubmann, M., Bohlander, S.K., Kakadia, P.M., Schneider, S., Dufour, A., Sauerland, M.C., Berdel, W.E., Buchner, T., Wormann, B., Braess, J., Hiddemann, W., Spiekermann, K., Subklewe, M., 2014. Early assessment of minimal residual disease in AML by flow cytometry during aplasia identifies patients at increased risk of relapse. Leukemia 29, 377–386.

Krupka, C., Kufer, P., Kischel, R., Zugmaier, G., Bogeholz, J., Kohnke, T., Lichtenegger, F.S., Schneider, S., Metzeler, K.H., Fiegl, M., Spiekermann, K., Baeuerle, P.A., Hiddemann, W., Riethmuller, G., Subklewe, M., 2014. CD33 target validation and sustained depletion of AML blasts in long-term cultures by the bispecific T-cell-engaging antibody AMG 330. Blood 123, 356–365.

Kung Sutherland, M.S., Walter, R.B., Jeffrey, S.C., Burke, P.J., Yu, C., Kostner, H., Stone, I., Ryan, M.C., Sussman, D., Lyon, R.P., Zeng, W., Harrington, K.H., Klussman, K., Westendorf, L., Meyer, D., Bernstein, I.D., Senter, P.D., Benjamin, D.R., Drachman, J.G., McEarchern, J.A., 2013. SGN-CD33A: a novel CD33-targeting antibody–drug conjugate using a pyrrolobenzodiazepine dimer is active in models of drug-resistant AML. Blood 122, 1455–1463.

Lichtenegger, F.S., Schnorfeil, F.M., Hiddemann, W., Subklewe, M., 2013. Current strategies in immunotherapy for acute myeloid leukemia. Immunotherapy 5, 63–78.

Lim, S.H., Vaughan, A.T., Ashton-Key, M., Williams, E.L., Dixon, S.V., Chan, H.T., Beers, S.A., French, R.R., Cox, K.L., Davies, A.J., Potter, K.N., Mockridge, C.I., Oscier, D.G., Johnson, P.W., Cragg, M.S., Glennie, M.J., 2011. Fc gamma receptor IIb on target B cells promotes rituximab internalization and reduces clinical efficacy. Blood 118, 2530–2540.

Lion, E., Willemen, Y., Berneman, Z.N., Van Tendeloo, V.F., Smits, E.L., 2012. Natural killer cell immune escape in acute myeloid leukemia. Leukemia 26, 2019–2026.

Loffler, A., Kufer, P., Lutterbuse, R., Zettl, F., Daniel, P.T., Schwenkenbecher, J.M., Riethmuller, G., Dorken, B., Bargou, R.C., 2000. A recombinant bispecific single-chain antibody, CD19 × CD3, induces rapid and high lymphoma-directed cytotoxicity by unstimulated T lymphocytes. Blood 95, 2098–2103.

Lu, H., Zhou, Q., Deshmukh, V., Phull, H., Ma, J., Tardif, V., Naik, R.R., Bouvard, C., Zhang, Y., Choi, S., Lawson, B.R., Zhu, S., Kim, C.H., Schultz, P.G., 2014. Targeting human C-type lectin-like molecule-1 (CLL1) with a bispecific antibody for immunotherapy of acute myeloid leukemia. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 53, 9841–9845.

Mack, M., Riethmuller, G., Kufer, P., 1995. A small bispecific antibody construct expressed as a functional single-chain molecule with high tumor cell cytotoxicity. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 92, 7021–7025.

Mellor, J.D., Brown, M.P., Irving, H.R., Zalcberg, J.R., Dobrovic, A., 2013. A critical review of the role of Fc gamma receptor polymorphisms in the response to monoclonal antibodies in cancer. J. Hematol. Oncol. 6, 1.

Morgan, R.A., Dudley, M.E., Wunderlich, J.R., Hughes, M.S., Yang, J.C., Sherry, R.M., Royal, R.E., Topalian, S.L., Kammula, U.S., Restifo, N.P., Zheng, Z., Nahvi, A., de Vries, C.R., Rogers-Freezer, L.J., Mavroukakis, S.A., Rosenberg, S.A., 2006. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. Science 314, 126–129.

Muller, D., Kontermann, R.E., 2007. Recombinant bispecific antibodies for cellular cancer immunotherapy. Curr. Opin. Mol. Ther. 9, 319–326.

Nagorsen, D., Kufer, P., Baeuerle, P.A., Bargou, R., 2012. Blinatumomab: a historical perspective. Pharmacol. Ther. 136, 334–342.

Petersdorf, S.H., Kopecky, K.J., Slovak, M., Willman, C., Nevill, T., Brandwein, J., Larson, R.A., Erba, H.P., Stiff, P.J., Stuart, R.K., Walter, R.B., Tallman, M.S., Stenke, L., Appelbaum, F.R., 2013. A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. Blood 121, 4854–4860.

Raff, T., Gökbuget, N., Luschen, S., Reutzel, R., Ritgen, M., Irmer, S., Bottcher, S., Horst, H.A., Kneba, M., Hoelzer, D., Brueggemann, M., 2007. Molecular relapse in adult standard-risk ALL patients detected by prospective MRD monitoring during and after maintenance treatment: data from the GMALL 06/99 and 07/03 trials. Blood 109, 910–915.

Rosenblat, T.L., McDevitt, M.R., Mulford, D.A., Pandit-Taskar, N., Divgi, C.R., Panageas, K.S., Heaney, M.L., Chanel, S., Morgenstern, A., Sgouros, G., Larson, S.M., Scheinberg, D.A., Jurcic, J.G., 2010. Sequential cytarabine and alpha-particle immunotherapy with bismuth-213-lintuzumab (HuM195) for acute myeloid leukemia. Clin. Cancer Res. 16, 5303–5311.

Schlegel, P., Lang, P., Zugmaier, G., Ebinger, M., Kreyenberg, H., Witte, K.E., Feucht, J., Pfeiffer, M., Teltschik, H.M., Kyzirakos, C., Feuchtinger, T., Handgretinger, R., 2014. Pediatric posttransplant relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia shows durable remission by therapy with the T-cell engaging bispecific antibody blinatumomab. Haematologica 99, 1212–1219.

Schub, A., Nagele, V., Zugmaier, G., Brandl, C., Hijazi, Y., Topp, M.S., Kufer, P., Wolf, A., Klinger, M., 2013. Immunopharmacodynamic response to blinatumomab in patients with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL). J. Clin. Oncol. 31, 7020 (abstract).

Staerz, U.D., Kanagawa, O., Bevan, M.J., 1985. Hybrid antibodies can target sites for attack by T cells. Nature 314, 628–631.

Stein, C., Kellner, C., Kugler, M., Reiff, N., Mentz, K., Schwenkert, M., Stockmeyer, B., Mackensen, A., Fey, G.H., 2010. Novel conjugates of single-chain Fv antibody fragments specific for stem cell antigen CD123 mediate potent death of acute myeloid leukaemia cells. Br. J. Haematol. 148, 879–889.

Taussig, D.C., Pearce, D.J., Simpson, C., Rohatiner, A.Z., Lister, T.A., Kelly, G., Luongo, J.L., Danet-Desnoyers, G.A., Bonnet, D., 2005. Hematopoietic stem cells express multiple myeloid markers: implications for the origin and targeted therapy of acute myeloid leukemia. Blood 106, 4086–4092.

Teachey, D.T., Rheingold, S.R., Maude, S.L., Zugmaier, G., Barrett, D.M., Seif, A.E., Nichols, K.E., Suppa, E.K., Kalos, M., Berg, R.A., Fitzgerald, J.C., Aplenc, R., Gore, L., Grupp, S.A., 2013. Cytokine release syndrome after blinatumomab treatment related to abnormal macrophage activation and ameliorated with cytokine-directed therapy. Blood 121, 5154–5157.

Topp, M.S., Gökbuget, N., Stein, A.S., Zugmaier, G., O'Brien, S., Bargou, R.C., Dombret, H., Fielding, A.K., Heffner, L., Larson, R.A., Neumann, S., Foa, R., Litzow, M., Ribera, J., Rambaldi, A., Schiller, G., Bruggemann, M., Horst, H.A., Holland, C., Jia, C., Maniar, T., Huber, B., Nagorsen, D., Forman, S.J., Kantarjian, H.M., 2014. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 16, 57–66.

Topp, M.S., Gökbuget, N., Zugmaier, G., Degenhardt, E., Goebeler, M.E., Klinger, M., Neumann, S.A., Horst, H.A., Raff, T., Viardot, A., Stelljes, M., Schaich, M., Kohne-Volland, R., Brueggemann, M., Ottmann, O.G., Burmeister, T., Baeuerle, P.A., Nagorsen, D., Schmidt, M., Einsele, H., Riethmuller, G., Kneba, M., Hoelzer, D., Kufer, P., Bargou, R.C., 2012. Long-term follow-up of hematological relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with minimal residual disease (MRD) of B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL). Blood 120, 5185–5187.

Topp, M.S., Kufer, P., Gökbuget, N., Goebeler, M., Klinger, M., Neumann, S., Horst, H.A., Raff, T., Viardot, A., Schmid, M., Stelljes, M., Schaich, M., Degenhard, E., Kohne- Volland, R., Bruggemann, M., Ottmann, O., Pfeifer, H., Burmeister, T., Nagorsen, D., Schmidt, M., Lutterbuese, R., Reinhardt, C., Baeuerle, P.A., Kneba, M., Einsele, H., Riethmuller, G., Hoelzer, D., Zugmaier, G., Bargou, R.C., 2011. Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival. J. Clin. Oncol. 29, 2493–2498.

Van der Velden, V.H., Corral, L., Valsecchi, M.G., Jansen, M.W., De Lorenzo, P., Cazzaniga, G., Panzer-Grumayer, E.R., Schrappe, M., Schrauder, A., Meyer, C., Marschalek, R., Nigro, L.L., Metzler, M., Basso, G., Mann, G., Den Boer, M.L., Biondi, A., Pieters, R., Van Dongen, J.J., Interfant-99 Study Group, 2009. Prognostic significance of minimal residual disease in infants with acute lymphoblastic leukemia treated within the Interfant-99 protocol. Leukemia 23, 1073–1079.

Walter, R.B., 2014. Biting back: BiTE antibodies as a promising therapy for acute myeloid leukemia. Expert Rev. Hematol. 7, 317–319.

Walter, R.B., Appelbaum, F.R., Estey, E.H., Bernstein, I.D., 2012. Acute myeloid leukemia stem cells and CD33-targeted immunotherapy. Blood 119, 6198–6208.

Whitlock, J., von Stackelberg, A., Handgretinger, R., Locatelli, F., Rizzari, C., Trippett, T.M., Borkhardt, A., O'Brien, M.M., Rheingold, S.R., Gore, L., 2014. Blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory (r/r) B-cell precursor acute lym phoblastic leukemia (BCP-ALL): a phase 1/2 study. Int. Soc. Paediatric Oncol. Annu. Congr.