



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ»
MSc: “Clinical Trials: Design and Conduct”

Διευθυντής
Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

**“Ο ρόλος των αμφι-ειδικών αντισωμάτων στην θεραπευτική των αιματολογικών
κακοηθειών”**
Λέμφωμα και Πολλαπλό Μυέλωμα

“The role of bispecific antibodies in hematological malignancies”
Lymphoma and Multiple Myeloma

Ματσούκα Πηνελόπη
A.M 7450492200027
Χημικός

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια ΜΔΕ
Μαρία Γαβριατοπούλου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Θεραπευτικής Κλινικής Ιατρικής
Σχολής ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ 2024



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ»

MSc: “Clinical Trials: Design and Conduct”

Διευθυντής

Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

**“Ο ρόλος των αμφι-ειδικών αντισωμάτων στην θεραπευτική των αιματολογικών
κακοηθειών”**

Λέμφωμα και Πολλαπλό Μυέλωμα

“The role of bispecific antibodies in hematological malignancies”

Lymphoma and Multiple Myeloma

Ματσούκα Πηνελόπη

A.M 7450492200027

Χημικός

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

**Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Αιματολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Θεραπευτική Κλινική
"Αλεξάνδρα"**

**Μαρία Γαβριατοπούλου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Θεραπευτικής Κλινικής Ιατρικής
Σχολής ΕΚΠΑ**

**Ιωάννης Ντάνας-Σταθόπουλος, PhD Ιατρός Θεραπευτικής Κλινικής Νοσοκομείου
«Αλεξάνδρα», Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ**

ΑΘΗΝΑ 2024

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	4
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	4
ΛΙΣΤΑ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ.....	5
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	6
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	7
ABSTRACT.....	8
1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	9
1.1 Αιματολογικές Κακοήθειες.....	9
1.1.1 Λευχαιμία.....	10
1.1.2 Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία	11
1.1.3 Λέμφωμα.....	12
1.1.4 Πολλαπλό Μυέλωμα.....	17
1.1.5 Θεραπεία Αιματολογικών Κακοηθειών.....	19
1.2 Αμφι-ειδικά Αντισώματα (Bispecific Antibodies).....	20
1.2.1 Κατηγοριοποίηση των Αντισωμάτων.....	21
1.2.2 Επιλογή Αντιγόνου Στόχου.....	22
1.2.3 Βιολογία των Bispecific Antibodies.....	23
1.3 Bispecific Antibodies σε αιματολογικές κακοήθειες.....	25
1.3.1 BiTEs και BiAbs στη θεραπεία για το πολλαπλό μυέλωμα.....	25
1.3.2 Ασφάλεια και θεραπεία με BiAbs.....	33
2 ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	36
2.1 Κριτήρια Επιλεξιμότητας.....	36
2.2 Τρόποι Αναζήτησης και Πηγές Πληροφοριών.....	39
2.3 Επιλογή Μελετών.....	39
3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	44
3.1 Ανάλυση των αποτελεσμάτων επιβίωσης στο λέμφωμα.....	44
3.2 Ανάλυση των αποτελεσμάτων επιβίωσης στο πολλαπλό μυέλωμα.....	46
3.3 Ανάλυση των αποτελεσμάτων ασφάλειας στο λέμφωμα.....	47
3.4 Ανάλυση των αποτελεσμάτων ασφάλειας στο πολλαπλό μυέλωμα.....	49
4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	51
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	58

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Περίληψη των PICOS (population, intervention, comparator, outcomes, study design) criteria.....	38
Πίνακας 2: Τα κυριότερα χαρακτηριστικά των επιλέξιμων μελετών.....	41
Πίνακας 3: Παρουσίαση αποτελεσμάτων επιβίωσης στο λέμφωμα.....	45
Πίνακας 4: Παρουσίαση αποτελεσμάτων ασφάλειας στο λέμφωμα.....	48
Πίνακας 5: Παρουσίαση αποτελεσμάτων ασφάλειας στο πολλαπλό μυέλωμα.....	49

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Σύνοψη των διακριτικών χαρακτηριστικών cHL και NLPHL.....	14
Εικόνα 2: Η εικόνα απεικονίζει την εξέλιξη του πολλαπλού μυελώματος από μια προκαρκινική κατάσταση (MGUS), μέσω του Smoldering MM (SMM) έως την ανάπτυξη προφανούς συμπτωματικής νόσου.	18
Εικόνα 3: BsAb formats.....	22
Εικόνα 4: Επισκόπηση των BiAbs στο πολλαπλό μυέλωμα.....	29
Εικόνα 5: Ανεπιθύμητες Ενέργειες των BiAbs.....	35
Εικόνα 6: Απεικόνιση διάφορων καταληκτικών σημείων σε σχέση με το υποθετικό μέγεθος όγκου σε χρονική κλίμακα.....	52

ΛΙΣΤΑ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

BCMA: B-cell maturation antigen

BiAbs: Bispecific antibodies

BiTEs: Bispecific T-cell engagers

CAR T-cells: Chimeric Antigen Receptor T-cells

CR: Complete Response

FcRH5: Fc receptor-like 5

GPRC5D: G-protein coupled receptor family C group 5 member D

IMiDs: Immunomodulatory drugs

ORR: Overall Response Rate

OS: Overall Survival

PICOS: Population, Intervention, Comparison, Outcomes, Study design

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

RFS: Relapse-Free Survival

Tregs: Regulatory T-cells

HSC: Haematopoietic Stem Cell

ALL: Acute Lymphoblastic Leukemia

ΟΜΛ: Οξεία Μυελοειδή Λευχαιμία

ΟΛΛ: Οξεία Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία/Λέμφωμα

ΧΛΛ/ΧΑΛ: Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία/Λέμφωμα

ΧΜΛ: Χρόνια Μυελοειδή Λευχαιμία

MM: Multiple Myeloma

FDA: Food and Drug Administration

EMA: European Medicines Agency

HM: Hematological Malignancies

NK: Natural Killer

RRMM: Relapsed-Refractory Multiple Myeloma

HRS: Hodgkin και Reed-Sternberg

HL: Hodgkin Lymphoma

NHL: non-Hodgkin Lymphoma

B-NHL: B-cell non-Hodgkin Lymphoma

NLPHLs: Nodular Lymphocyte Predominant HLs

CRS: Cytokine Release Syndrome

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Κλινικές Μελέτες: Σχεδιασμός και Εκτέλεση» του τμήματος Ιατρικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Η ολοκλήρωση αυτής της εργασίας δεν θα ήταν δυνατή χωρίς την πολύτιμη καθοδήγηση και υποστήριξη ορισμένων ανθρώπων, στους οποίους οφείλω να εκφράσω τις βαθύτατες ευχαριστίες μου.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον καθηγητή μου, Δρ. Ιωάννη Ντάναση-Σταθόπουλο, για την αμέριστη υποστήριξη, τις γνώσεις και την πολύτιμη καθοδήγηση του καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας, καθώς και την κα Μαρία Γαβριατοπούλου για όλες τις γνώσεις που μας προσέφερε. Επίσης, ευχαριστώ ιδιαίτερα τον Διευθυντή του προγράμματος, Καθηγητή Ευάγγελο Τέρπο, για την ευκαιρία που μου έδωσε να παρακολουθήσω το συγκεκριμένο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών και να διευρύνω τις γνώσεις μου στον τομέα των Κλινικών Μελετών, συμβάλλοντας έτσι ενεργά πλέον μέσα από την δουλειά μου, στον τομέα της υγείας και στην βοήθεια ανθρώπων που το έχουν ανάγκη.
Τέλος

Επιπρόσθετα, δεν μπορώ να μην ευχαριστήσω τον φίλο, συμφοιτητή και συνάδελφο πλέον, Γιώργο Ζησιό, που πορευτήκαμε μαζί σε όλη αυτή την διαδικασία εκπόνησης της διπλωματικής εργασίας μας. Η συνεργασία μας ήταν άψογη και μάθαμε πολλά παρέα.

Ευχαριστώ επίσης την οικογένειά μου για την αγάπη, την υπομονή και την αμέριστη στήριξή τους σε κάθε μου βήμα. Τέλος, ευχαριστώ όλους τους φίλους και συναδέλφους μου για τη συνεχή τους ενθάρρυνση και συμπαράσταση.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η χρήση αμφι-ειδικών αντισωμάτων έχει φέρει σημαντικές εξελίξεις στη θεραπεία των αιματολογικών κακοηθειών, όπως η λευχαιμία, το λέμφωμα και το πολλαπλό μυέλωμα. Αυτά τα αντισώματα διαθέτουν τη μοναδική ικανότητα να στοχεύουν δύο διαφορετικά αντιγόνα ταυτόχρονα, αυξάνοντας την αποτελεσματικότητα και μειώνοντας τις παρενέργειες των θεραπειών. Η παρούσα μελέτη εξετάζει τη δράση, τα αποτελέσματα και τις προοπτικές των αμφι-ειδικών αντισωμάτων στην κλινική πρακτική. **Μεθοδολογία:** Για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των αμφι-ειδικών αντισωμάτων, πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας και των κλινικών μελετών. Τα δεδομένα συλλέχθηκαν από βάσεις δεδομένων όπως το PubMed και το ClinicalTrials.gov, καθώς και από ανακοινώσεις σε διεθνή συνέδρια. Περιλαμβάνονται μελέτες που εξετάζουν την εφαρμογή αυτών των αντισωμάτων σε ασθενείς με αιματολογικές κακοηθείς. **Αποτελέσματα:** Η ανασκόπηση εντόπισε 31 κλινικές μελέτες που υποστηρίζουν τη χρήση των αμφι-ειδικών αντισωμάτων στη θεραπεία των αιματολογικών κακοηθειών. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι αυτά τα αντισώματα μπορούν να προσφέρουν σημαντικά κλινικά οφέλη, ιδιαίτερα σε ασθενείς που έχουν εξαντλήσει άλλες θεραπευτικές επιλογές. Οι θεραπείες με αμφι-ειδικά αντισώματα, όπως το teclistamab και το glofitamab, έχουν δείξει υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης και παρατεταμένη επιβίωση. Συγκεκριμένα, η συνολική επιβίωση (OS) των ασθενών αυξήθηκε σημαντικά με τη χρήση αυτών των αντισωμάτων. **Συμπεράσματα:** Τα αμφι-ειδικά αντισώματα αποτελούν μια καινοτόμο προσέγγιση στη θεραπεία των αιματολογικών κακοηθειών, με σημαντικό θεραπευτικό δυναμικό. Τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών υποδεικνύουν ότι η χρήση αυτών των αντισωμάτων μπορεί να παρατείνει τη συνολική επιβίωση των ασθενών και να βελτιώσει την ποιότητα ζωής τους. Ωστόσο, παρατηρήθηκαν και ανεπιθύμητες ενέργειες, με τις πιο συχνές να περιλαμβάνουν αναιμία και κυτταροπενίες. Συνολικά, τα αμφι-ειδικά αντισώματα δείχνουν να είναι μια υποσχόμενη θεραπευτική επιλογή, αλλά απαιτούνται περαιτέρω έρευνες για την πλήρη αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητάς τους μακροπρόθεσμα. Η επιλογή των καταληκτικών σημείων, παίζουν καθοριστικό ρόλο στην επιστημονική εγκυρότητα και στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της υπό μελέτη θεραπείας. Για να επιλεγεί επομένως το πιο χρήσιμο καταληκτικό σημείο, χρειάζεται να λάβουμε υπόψιν μας τον σχεδιασμό της κάθε μελέτης.

ABSTRACT

Introduction: The use of bispecific antibodies has brought significant advancements in the treatment of hematological malignancies, such as leukemia, lymphoma, and multiple myeloma. These antibodies possess the unique ability to target two different antigens simultaneously, increasing effectiveness and reducing therapy side effects. This study examines the action, results, and prospects of bispecific antibodies in clinical practice. **Methodology:** To evaluate the safety and effectiveness of bispecific antibodies, a systematic review of existing literature and clinical trials was conducted. Data were collected from databases such as PubMed and ClinicalTrials.gov, as well as from announcements at international conferences. The studies included in this review focus on the application of these antibodies in patients with hematological malignancies. **Results:** The review identified 31 clinical studies supporting the use of bispecific antibodies in the treatment of hematological malignancies. The findings indicate that these antibodies can provide significant clinical benefits, particularly for patients who have exhausted other therapeutic options. Treatments with bispecific antibodies, such as teclistamab and glofitamab, have shown high response rates and prolonged survival. Specifically, overall survival (OS) of patients increased significantly with the use of these antibodies. **Conclusions:** Bispecific antibodies represent an innovative approach in the treatment of hematological malignancies, with substantial therapeutic potential. Clinical study results suggest that the use of these antibodies can extend the overall survival of patients and improve their quality of life. However, adverse effects were observed, with the most common including infections, injection site reactions, and cytopenias. Overall, bispecific antibodies appear to be a promising therapeutic option, but further research is needed to fully evaluate their long-term safety and effectiveness. The choice of endpoints plays a decisive role in the scientific validity and in the evaluation of the efficacy and safety of the treatment under study. So to choose the most useful endpoint, we need to take into consideration the design of each study.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Αιματολογικές κακοήθειες

Ο καρκίνος αποτελεί ένα σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως και αποτελεί τη δεύτερη κύρια αιτία θανάτου στις Ηνωμένες Πολιτείες. Η παγκόσμια πανδημία της νόσου COVID-19 προκάλεσε σημαντικές καθυστερήσεις στη διάγνωση και θεραπεία του καρκίνου λόγω των περιοριστικών μέτρων που ελήφθησαν, όπως για παράδειγμα το κλείσιμο υγειονομικών δομών. Επιπλέον, ο φόβος από τον κορονοϊό οδήγησε πολλούς ασθενείς να αποφεύγουν την αναζήτηση ιατρικής περίθαλψης. Παρά την πανδημία και σε αντίθεση με άλλες κύριες αιτίες θανάτου, ο ρυθμός θανατηφόρων περιστατικών καρκίνου μειώνεται από το 2019 έως το 2020 (κατά 1,5%), συμβάλλοντας σε μια συνολική μείωση κατά 33% από το 1991. Αυτή η πρόοδος αντανακλά ολοένα και περισσότερο τις εξελίξεις στη θεραπεία, που φαίνονται ιδιαίτερα στις ταχείες μειώσεις της θνητότητας (περίπου 2% ετησίως κατά τη διάρκεια του 2016 έως το 2020) για αιματολογικές κακοήθειες όπως η λευχαιμία (Siegel et al., 2023).

Σύμφωνα με το National Center for Health Statistics, προβλέπεται ότι θα σημειωθούν 1.958.310 νέες περιπτώσεις καρκίνου και 609.820 θάνατοι από καρκίνο στις Ηνωμένες Πολιτείες. Από αυτές, οι περίπου 185.000 νέες περιπτώσεις αφορούν αιματολογικές κακοήθειες και οι περίπου 60.000 θάνατοι οφείλονται σε αιματολογικές κακοήθειες, τόσο σε γυναίκες όσο και σε άντρες (Siegel et al., 2023).

Οι αιματολογικές κακοήθειες (Hematological Malignancies HM) είναι ετερογενής ομάδα νοσημάτων του αιμοποιητικού ιστού. Συλλογικά, αντιπροσωπεύουν περίπου το 10% του συνόλου των καρκίνων και έχουν ποικίλη επίπτωση, αιτιολογία, κλινικές εκδηλώσεις, αντιμετώπιση και πρόγνωση.

Οι περισσότερες κακοήθειες του αίματος, ξεκινούν από τον μυελό των οστών, όπου παράγονται τα κύτταρα του αίματος (αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα). Συνήθως, απαρτίζονται από κύτταρα που είναι λειτουργικά ετερογενή, δηλαδή μόνο ένα υποσύνολο τους έχει την ευθύνη για τη διατήρηση του καρκινικού όγκου. Τα καρκινικά βλαστοκύτταρα ονομάζονται έτσι, επειδή διαθέτουν ιδιότητες που θυμίζουν βλαστοκύτταρα φυσιολογικού ιστού, όπως η αυτοανανέωση, η παρατεταμένη επιβίωση και η ικανότητα να δημιουργούν

κύτταρα με πιο διαφοροποιημένα χαρακτηριστικά. Η προσπάθεια εστιάζεται στον εντοπισμό καρκινικών βλαστικών κυττάρων σε διάφορες αιμοποιητικές κακοήθειες και στον καθορισμό των κυττάρων προέλευσης έτσι ώστε να μπορεί να οριοθετηθεί η σταδιακή συσσώρευση γενετικών/επιγενετικών συμβάντων που είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη καρκινικών βλαστοκυττάρων. Μια λεπτομερής κατανόηση αυτών των διαδικασιών θα μπορούσε να οδηγήσει στην ανάπτυξη θεραπευτικών ουσιών που αντιμετωπίζουν πιο αποτελεσματικά τις κακοήθειες του αιμοποιητικού και ενδεχομένως άλλους καρκίνους. (Jones & Armstrong, 2008).

Υπάρχουν 3 κύριες κατηγορίες αιματολογικής κακοήθειας.

- Η λευχαιμία που προσβάλλει τον μυελό των οστών και το αίμα
- Το λέμφωμα που προσβάλλει το λεμφικό σύστημα
- Το πολλαπλόν μυέλωμα που προσβάλλει τον μυελό των οστών και το αίμα

1.1.1 Λευχαιμία

Η λευχαιμία αναφέρεται στην υπερβολική παρουσία λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα των ασθενών. Ειδικότερα, με τον όρο λευχαιμία αναφερόμαστε σε ένα ευρύ φάσμα αιμοποιητικών κακοήθων νοσημάτων, τα οποία υποκατηγοριοποιούνται επί του παρόντος ανάλογα με τη μορφολογία τους, τον ανοσοφαινότυπο, τις κυτταρογενετικές και μοριακές ανωμαλίες και τα κλινικά χαρακτηριστικά τους. Κλινικά, αυτά τα νοσήματα χωρίζονται σε τέσσερις κύριες κατηγορίες, ανάλογα με το αν ανήκουν στη μυελοειδή ή λεμφοειδή καταγωγή και αν είναι οξεία ή χρόνια, καθορίζοντας έτσι την προσέγγιση της θεραπείας. Η τελευταία κατηγοριοποίηση αναφέρεται στην ταχύτητα εμφάνισης των κλινικών συμπτωμάτων και την πρόοδο της νόσου. Παρόλο που υπάρχει πληθώρα συγκεκριμένων διαγνώσεων, οι πιο συχνά παρατηρούμενες και μελετημένες λευχαιμίες είναι: η οξεία μυελοειδή λευχαιμία (ΟΜΛ), η οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία/λέμφωμα (ΟΛΛ), η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία/λέμφωμα (ΧΛΛ/ΧΛΛ) και η χρόνια μυελοειδή λευχαιμία (ΧΜΛ).

Στις περιπτώσεις λευχαιμίας, τα κακοήθη κύτταρα δεν περιορίζεται μόνο στην κυκλοφορία στο αίμα και στα αιμοποιητικά όργανα (μυελός των οστών, σπλήνα, λεμφαδένες και αμυγδαλές), αλλά μερικά δείχνουν ιδιαίτερη προτίμηση για συγκεκριμένους μη-αιμοποιητικούς ιστούς (για παράδειγμα, η ΟΛΛ και το κεντρικό νευρικό σύστημα).

Αυτό εξηγείται διότι, τα αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα (Haematopoietic Stem Cell HSC) βρίσκονται στην κορυφή της αναπτυξιακής ιεραρχίας όλων των λεμφοειδών, μυελοειδών και ερυθροειδών προγονικών και ώριμων αιμοποιητικών κυττάρων. Αν και το μεγαλύτερο μέρος του πληθυσμού HSC περικλείεται σε ρυθμιστικές και προστατευτικούς μηχανισμούς, τα HSC είναι στην πραγματικότητα κινητικά κύτταρα και διαθέτουν την αξιοσημείωτη ικανότητα να εισέρχονται γρήγορα στην κυκλοφορία και να κυκλοφορούν τόσο σε αιμοποιητικά όσο και σε μη αιμοποιητικά όργανα ως απόκριση σε μια ποικιλία φλεγμονωδών ενδείξεων (Whiteley et al., 2021).

1.1.2 Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία

Η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (Acute Lymphoblastic Leukemia ALL) είναι μια ετερογενής ομάδα αιματολογικών κακοηθειών που χαρακτηρίζονται από εξασθενημένη διαφοροποίηση και πολλαπλασιασμό ανώριμων λεμφοειδών κυττάρων στο μυελό των οστών, στο περιφερικό αίμα και στις εξωμυελικές θέσεις (Phelan & Advani, 2018).

Αυτή η διαταραχή πηγάζει από ένα μοναδικό πρόδρομο που επηρεάζει τις B ή T κυτταρικές σειρές. Αυτά τα κύτταρα μπορούν να αποκτήσουν μια σειρά γενετικών αλλαγών που μπορεί να διαταράξουν τις φυσιολογικές διαδικασίες ωρίμανσης τους, οδηγώντας σε αποκλεισμό της διαφοροποίησης και σε μετασχηματισμό του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. (Fujita et al., 2021).

Η εμφάνιση αυτής της νόσου ποικίλλει παγκοσμίως, αλλά μπορεί να επηρεάζεται, τουλάχιστον εν μέρει, από διαφορές στη διάγνωση και στην αναφορά. Η παθογένεση της ALL προκύπτει από σημαντικές γενετικές βλάβες σε γονίδια που εμπλέκονται στη διαφοροποίηση των T ή B λεμφοκυττάρων.

Η ταξινόμηση για την ALL προτάθηκε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) (1997) σε μια προσπάθεια να ληφθεί υπόψη η μορφολογία και το κυτταρογενετικό προφίλ των λευχαιμικών βλαστών. Έτσι έχουμε 3 τύπους ALL: B λεμφοβλαστική, T λεμφοβλαστική και λευχαιμία κυττάρου Burkitt (Fujita et al., 2021).

Το 2008, η λευχαιμία Burkitt εξαλείφθηκε και έγινε μόνο το λέμφωμα Burkitt και η B-λεμφοβλαστική λευχαιμία χωρίστηκε και πάλι σε δύο υποτύπους: B-ALL με υποτροπιάζουσες γενετικές ανωμαλίες και B-ALL. Το 2016, προστέθηκαν δύο νέες προσωρινές οντότητες στον

κατάλογο των επαναλαμβανόμενων γενετικών ανωμαλιών, και η υποδιπλοειδής κατάσταση επανακαθορίστηκε ως είτε "χαμηλή υποδιπλοειδής" είτε "υποδιπλοειδής με μεταλλάξεις του TP53".

Στην παρούσα διπλωματική εργασία θα εστιάσουμε μόνο στα παρακάτω είδη των αιματολογικών κακοηθειών και τον ρόλο των αμι-ειδικών αντισωμάτων σε αυτές.

1.1.3 Λέμφωμα

Στις Ηνωμένες Πολιτείες το λέμφωμα αντιπροσωπεύει περίπου το 5% των κακοηθειών. Η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση είναι 63. Μεταξύ της δεκαετίας του 1970 και του 1990, η επίπτωση της διπλασιάστηκε, αλλά έκτοτε παραμένει σταθερή. Η συνολική επιβίωση (OS), βελτιώνεται και υπολογίζεται τώρα σε ποσοστό 72% στα 5 χρόνια.

Η κατανόηση των λεμφωμάτων αποτελεί πρόκληση για πολλούς, λόγω του μεγάλου αριθμού υποτύπων και της πολύπλοκης ορολογίας τους. Τα λεμφώματα χωρίζονται σε Hodgkin (HL), 10% και non-Hodgkin (NHL), 90%. Το λέμφωμα non-Hodgkin μπορεί να εμφανιστεί σε λεμφαδένες οπουδήποτε στο σώμα, ενώ το λέμφωμα Hodgkin συνήθως ξεκινά στο άνω μέρος του σώματος, όπως ο λαιμός, το στήθος ή οι μασχάλες. Το λέμφωμα Hodgkin τείνει να εξελίσσεται με πιο προβλέψιμο τρόπο από το μη Hodgkin λέμφωμα, καθιστώντας ευκολότερη την αναγνώριση και τη θεραπεία. Τα HL διαιρούνται περαιτέρω σε κλασικούς και μη κλασικούς τύπους και τα NHL σε B-κύτταρα και T-κύτταρα και σε natural killer (NK) κύτταρα.

Για κλινικούς σκοπούς, αξίζει να αναφέρουμε ότι το λέμφωμα μπορεί να χαρακτηριστεί είτε επιθετικό (high grade) ή νωθρό (low grade). Τα περισσότερα νωθρά λεμφώματα είναι NHL (με εξαίρεση τα οζώδη λεμφοκύτταρα που κυριαρχούν στα HL) (Mugnaini & Ghosh, 2016).

Λέμφωμα Non-Hodgkin

Τα non-Hodgkin λεμφώματα B-κυττάρων (B-NHL) είναι μια ετερογενής ομάδα νεοπλασμάτων που είναι ιάσιμα ή εξαιρετικά θεραπεύσιμα με τη συμβατική κυτταροτοξική πολυχημειοθεραπεία. Τα παραδείγματα θεραπείας για αυτές τις ασθένειες έχουν αναδιαμορφωθεί με την πάροδο των ετών με την εισαγωγή άκρως ενεργών ανοσοθεραπειών που λειτουργούν σε συντονισμό με το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή. Το μονοκλωνικό αντίσωμα αντι-CD20 rituximab, το οποίο βελτίωσε σημαντικά την πιθανότητα ίασης για

ασθενείς με επιθετικό λέμφωμα και αύξηση σημαντικά τη συνολική επιβίωση (OS) όσων διαγνώστηκαν με άτονο λέμφωμα, δρα κυρίως μέσω της κινητοποίησης των κυτταροτοξικών και φαγοκυτταρικών ανοσοκυττάρων-ξενιστή που προκαλείται από τον υποδοχέα Fc-γάμα (FcγR). Πιο πρόσφατα, η θεραπεία με αυτόλογους χμιαρικούς υποδοχείς αντιγόνου (CAR) T-λεμφοκύτταρα χρησιμοποιώντας γενετικά τροποποιημένα T κύτταρα που ανακατευθύνονται έναντι αντιγόνων που σχετίζονται με το λέμφωμα, όπως το CD19, έδειξε σημαντική κλινική αποτελεσματικότητα, τονίζοντας τη μη μείζονα ιστοσυμβατότητα Η ενεργοποίηση των T-κυττάρων με τη μεσολάβηση των περιορισμένων (MHC) υποδοχέων T-κυττάρων μπορεί να προκαλέσει ισχυρή αντικαρκινική δραστηριότητα. Οι παρατεταμένες αποκρίσεις σε ασθενείς των οποίων το λέμφωμα ήταν ανθεκτικό στην καθιερωμένη χημειοθεραπεία οδήγησε στην τοποθέτηση της αυτόλογης θεραπείας με CAR T-cells ως αποδεκτό πρότυπο φροντίδας σε διάφορα κλινικά περιβάλλοντα. Ωστόσο, η ευρεία υιοθέτηση αυτής της στρατηγικής θεραπείας περιορίζεται από έναν συνδυασμό καθυστερήσεων στην κατασκευή και στις τοξικότητες που σχετίζονται με τη θεραπεία. Πιο πρόσφατα, άρχισαν να εμφανίζονται τα BsAb, τα οποία ενεργοποιούν περιφερειακά και ενδοογκικά ενδογενή ανοσοκύτταρα στοχεύοντας αντιγόνα όγκου και T- cells- ή NK cells από FcγR και MHC. Αν και το εύρος της κλινικής ανάπτυξής τους ήταν ευρύ σε αιματολογικούς και συμπαγείς όγκους, αυτά τα προϊόντα έχουν αποδειχθεί ιδιαίτερα δραστικά σε ασθενείς με B-NHL και μπορεί να αντιπροσωπεύουν το επόμενο θεραπευτικό ορόσημο σε αυτές τις ασθένειες (Falchi et al., 2023).

Λέμφωμα Hodgkin

Το λέμφωμα Hodgkin είναι το πιο κοινό νεόπλασμα στους νεαρούς ενήλικες, με συχνότητα εμφάνισης 2 έως 3 περιπτώσεων ανά 100.000 άτομα ετησίως.

Τα λεμφώματα Hodgkin διαφέρουν από τα περισσότερα άλλα λεμφώματα στη μοναδική κυτταρική τους σύνθεση, η οποία που περιλαμβάνει μια μειοψηφία μεγάλων άτυπων νεοπλασματικών κυττάρων (κύτταρα Hodgkin και Reed-Sternberg [HRS] και τις παραλλαγές τους), τα οποία υπερτερούν αριθμητικά από τα μη νεοπλασματικά κύτταρα.

Μετά από δεκαετίες αβεβαιοτήτων σχετικά με τη φύση αυτής της κακοήθειας, γενετικές μοριακές μελέτες που διεξήχθησαν σε μικροανατομικά κύτταρα HRS κατέδειξαν ότι τα HLs είναι νεοπλάσματα μεγάλων B κυττάρων και αντιπροσωπεύουν κλωνικούς πληθυσμούς μετασχηματισμένων GC B κυττάρων.

Τα κλασικά HLs (cHLs) και τα κυρίαρχα οζώδη λεμφοκύτταρα (Nodular Lymphocyte Predominant HLs [NLPHLs]) αντιπροσωπεύουν 2 διακριτές ομάδες ασθενειών. Στο cHL,

υποκατηγοριοποιημένο σε 4 υποτύπους σύμφωνα με την κυτταρική σύνθεση του υποβάθρου διήθησης, το νεοπλασματικό HRS μπορεί να φιλοξενεί τα κύτταρα EBV τα οποία είναι τυπικά θετικά για CD30 (δείκτης ενεργοποίησης) και για CD15 (αντιγόνο που σχετίζεται με τις σειρές κοκκιοκυττάρων και μονοκυττάρων), ενώ συνήθως στερούνται έκφρασης του CD45 και των χαρακτηριστικών μορίων των σειρών B- και T-κυττάρων. Αντίθετα, στο NLPHL, τα νεοπλασματικά LP κύτταρα «ποπ κορν» έχουν ανοσοφαινότυπο B-κυττάρων και στην κλασική τους μορφή αναπτύσσονται μέσα σε μεγάλες ωοθυλακικές δομές. Υπάρχουν κλινικές ομοιότητες και κάποια μορφολογική επικάλυψη μεταξύ του πλούσιου σε λεμφοκύτταρα υποτύπου cHL και NLPHL, γεγονός που εξηγεί ένα υψηλό ποσοστό λανθασμένων διαγνώσεων στο παρελθόν. Ωστόσο, παρά το γεγονός ότι τα νεοπλασματικά κύτταρα στο πλούσιο σε λεμφοκύτταρα cHL τείνουν να έχουν διατηρήσει την έκφραση δεικτών B-κυττάρων και να αναπτύσσονται σε ένα θυλακικό μικροπεριβάλλον πλούσιο σε PD1-θετικά κύτταρα, παρόμοιο με το NLPHL, οι δύο οντότητες διαχωρίζονται από άλλα βασικά διακριτικά χαρακτηριστικά.

Classic Hodgkin Lymphoma (cHL) > 90% of HL	Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma (NLPHL)
HRS cells: CD20-/+ PAX5+ CD30+ CD15+/- BCL6- MUM1+ BOB1- OCT2- EBV+ (40%)	LP cells: CD20+ PAX5+ CD30- CD15- BCL6+ MUM1+ BOB1+ OCT2+ EBV-; IgD+(25%)
Four subtypes: nodular sclerosis and mixed cellularity most common; lymphocyte-rich, or lymphocyte-depleted less common	Six patterns: classical B-cell rich nodular (A), serpiginous/interconnected (B); with prominent extranodular LP cells (C); T-cell rich nodular (D); diffuse (T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma like) (E); diffuse B-cell-rich (F).
IG: clonal, mutated, crippled mutations Genetics: Mutations in <i>STAT6</i> , <i>SOCS1</i> , <i>PDL1/PDL2</i> alterations, <i>CIITA</i> rearrangements	IG: clonal, mutated Genetics: <i>BCL6</i> rearrangements, mutations in <i>DUSP2</i> , <i>JUN</i> , <i>SGK1</i> , <i>SOCS1</i>
Gray zone: unclassifiable B-cell lymphoma with features intermediate between DLBCL and cHL	Gray zone: diffuse NLPHL versus T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma

THE CANCER JOURNAL

Εικόνα 1: Σύνοψη των διακριτικών χαρακτηριστικών cHL και NLPHL (de Leval & Jaffe, 2020)

Ο όρος «gray-zone lymphomas» επινοήθηκε για να υποδηλώσει λεμφοπολλαπλασιασμούς πλούσιους σε μεγάλα κύτταρα, οι οποίοι είναι δύσκολο να ταξινομηθούν λόγω μορφολογικών ή ανοσοφαινοτυπικών αλληλεπικαλυπτόμενων χαρακτηριστικών μεταξύ HL και NHL, υποδηλώνοντας την πιθανότητα βιολογικής επικάλυψης ή βιολογικής συνέχειας. Επί του παρόντος, εξακολουθούν να υπάρχουν ουσιαστικά δύο περιοχές γκρι-ζώνης, μία γύρω από το cHL και το NLPHL (de Leval & Jaffe, 2020).

B-cell Λέμφωμα

Τα ώριμα νεοπλάσματα B-κυττάρων αποτελούν περισσότερο από το 80% των NHL. Οι πιο συνηθισμένοι τύποι είναι το ωθουλακικό λέμφωμα και το Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL), που μαζί αποτελούν περισσότερο από το ήμισυ του συνόλου του NHL. Οι οντότητες B-NHL περιλαμβάνουν μια σειρά από μορφολογικά, φαινοτυπικά, γενετικά και κλινικά διακριτές κακοήθειες. Η πλειονότητα των B-NHLs φιλοξενούν σωματικά μεταλλαγμένα γονίδια IG και επομένως προέρχονται από GC ή μετα-GC B κύτταρα (de Leval & Jaffe, 2020).

Αρκετές οντότητες νεοπλασμάτων B-κυττάρων αντιπροσωπεύουν πρώιμες ή κλωνικές λεμφικές βλάβες. Η μονοκλωνική λεμφοκυττάρωση B-λεμφοκυττάρων και η μονοκλωνική γαμμοπάθεια απροσδιορίστου σημασίας είναι οι υποκλινικές πρόδρομες βλάβες της B-χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας και του πλασματοκυτταρικού μυελώματος, αντίστοιχα.

Η in situ θυλακική νεοπλασία και το in situ κυτταρικό λέμφωμα του μανδύα υποδηλώνουν συσσώρευση ιστού περιορισμένη στα GC ή στις ζώνες του μανδύα, των B κυττάρων που φιλοξενούν τις μετατοπίσεις χαρακτηριστικών BCL2 ή CCND1 λεμφώματος θυλακιδώδους ή κυττάρων μανδύα. Η in situ θυλακική νεοπλασία θεωρείται το ισοδύναμο ιστού των κυκλοφορούντων αιμοσφαιρίων που φιλοξενούν τη μετατόπιση t(14;18) που βρίσκεται σε πολλά υγιή άτομα; σε σύγκριση με το κλινικά εμφανές θυλακιδώδες λέμφωμα, το φορτίο των επιπρόσθετων γενετικών αλλαγών είναι χαμηλό στην in situ θυλακική νεοπλασία και ο κίνδυνος εξέλιξης σε κλινική νόσο είναι χαμηλός. Ο δωδεκαδακτυλικός τύπος του ωθουλακίου είναι κάπως αφομοιωμένος με την in situ θυλακική νεοπλασία, επειδή αυτό το νεόπλασμα t(14;18)+, που εμφανίζεται στον βλεννογόνο του εγγύς δωδεκαδακτύλου, ανακαλύπτεται συχνά τυχαία και έχει μια νωθρή πορεία με πολύ χαμηλό ρίσκο τοπικής εξέλιξης ή διάδοσης.

Έχουν εισαχθεί σημαντικές αλλαγές στην ταξινόμηση και τη διάγνωση των επιθετικών λεμφωμάτων B-κυττάρων, τα οποία εμπίπτουν σε 3 κύριες κατηγορίες:

- DLBCLs
- λέμφωμα Burkitt και
- δύο νέες οντότητες λεμφωμάτων B-κυττάρων υψηλού βαθμού.

Το DLBCL αποτελεί την πιο διαδεδομένη ομάδα και περιλαμβάνει πολλές οντότητες ενοποιημένες με έναν απλό ορισμό, δηλαδή έναν πολλαπλασιασμό μεγάλων μετασχηματισμένων B-κυττάρων. Συγκεκριμένες οντότητες σχετίζονται με την εμφάνιση σε

ιδιόμορφες ανατομικές θέσεις (πρωτογενής μεσοθωρακικός, πρωτοπαθής δερματικός τύπος ποδιού, πρωτοπαθής DLBCL του κεντρικού νευρικού συστήματος, ενδαγγειακή). Μερικά ταξινομούνται με βάση έναν πλασμαβλαστικό φαινότυπο (πλασμαβλαστικό λέμφωμα και κινάση αναπλαστικού λεμφώματος [ALK]-θετική DLBCL) ή άφθονο μικροπεριβάλλον (Λέμφωμα μεγάλων Β-κυττάρων πλούσιο σε Τ-κύτταρα/ιστιοκύτταρα). Άλλα ορίζονται από τη συσχέτισή τους με ιογενείς λοιμώξεις +/- ένα ιδιόμορφο κλινικό πλαίσιο (ιός Epstein-Barr [EBV]+ DLBCL, EBV+ βλεννογονοδερματικό έλκος, DLBCL με χρόνια φλεγμονή, λεμφωματοειδής κοκκιωμάτωση, πρωτοπαθές λέμφωμα έκχυσης, HHV8+ DLBCL NOS διαφορετικά]). Για τη συνήθη μορφή του DLBCL (NOS), συνιστάται η αναγνώριση των δύο μοριακών υποτύπων που ορίζονται από το προφίλ γονιδιακής έκφρασης, GC-όπως και ενεργοποιημένο-B-cell-like, επειδή αυτοί οι δύο υπότυποι αντιστοιχούν σε ξεχωριστές παθογενετικές οδούς. Αυτό επιτυγχάνεται στα περισσότερα κέντρα με τη χρήση ανοσοϊστοχημικών αλγορίθμων ή απλοποιημένων μεθόδων διαμόρφωσης προφίλ RNA. Εκτός από το λέμφωμα Burkitt, το οποίο είναι μια πολύ ομοιογενής κατηγορία, έχει εισαχθεί μια νέα οντότητα που ονομάζεται λέμφωμα τύπου Burkitt με εκτροπή 11q, που αναφέρεται σε περιορισμένο αριθμό περιπτώσεων που μοιάζουν με λέμφωμα Burkitt, αλλά δεν έχουν μετατόπιση MYC και έχουν πιο σύνθετους καρυότυπους και εκτροπή χρωμοσώματος 11q. Εισήχθησαν πρόσφατα οι κατηγορίες λεμφώματος Β-κυττάρων υψηλού βαθμού με αναδιατάξεις MYC και BCL2 ή/και BCL6 και λέμφωμα Β-κυττάρων υψηλού βαθμού, NOS. Αυτές οι νέες κατηγορίες αντικαθιστούν εν μέρει την προηγούμενη ομάδα του «μη ταξινομήσιμου λεμφώματος Β-κυττάρων με χαρακτηριστικά ενδιάμεσα μεταξύ του λεμφώματος DLBCL και του λεμφώματος Burkitt», η οποία δεν αναγνωρίζεται πλέον. Τα λεμφώματα Β-κυττάρων υψηλού βαθμού μπορεί μορφολογικά να μοιάζουν με DLBCL, να έχουν χαρακτηριστικά ενδιάμεσα μεταξύ του λεμφώματος DLBCL και του λεμφώματος Burkitt (κλάσμα υψηλού πολλαπλασιασμού και κύτταρα μεγαλύτερα ή πιο πλειομορφικά από το φάσμα του κλασσικού λεμφώματος Burkitt ή μια μορφολογία επανεμφάνισης με ασύμφωνο ανοσοφαινότυπο, τυπικά ισχυρή έκφραση BCL2), ή έχουν βλαστοειδή μορφολογία. Ένα σημαντικό κλάσμα λεμφωμάτων Β-κυττάρων υψηλού βαθμού με αναδιατάξεις MYC και BCL2 ή/και BCL6, που επίσης ονομάζονται απλά λεμφώματα «διπλού χτυπήματος» ή «τριπλού χτυπήματος», αντιπροσωπεύουν μετασχηματισμένα θυλακιώδη λεμφώματα. Τα λεμφώματα διπλού χτυπήματος MYC συν BCL2 είναι συνήθως GCB και αυτά με αναδιάταξη MYC και BCL6 είναι συνήθως ABC. Τα υψηλού βαθμού λεμφώματα Β-κυττάρων NOS εξ ορισμού δεν έχουν διπλά ή τριπλά χτυπήματα, αλλά ένα σημαντικό ποσοστό φέρει αναδιάταξη MYC (μόνο). Μια σημαντική συνέπεια αυτής της νέας ταξινόμησης είναι ότι η αντιστοίχιση

ενός μεγάλου νεοπλασματος Β-κυττάρων στην κατηγορία DLBCL απαιτεί γενετικό έλεγχο τουλάχιστον για αναδιατάξεις MYC +/- BCL2 και BCL6, προκειμένου να αποκλειστεί η πιθανότητα λεμφώματος «διπλού χτυπήματος» (de Leval & Jaffe, 2020).

T- cell Λέμφωμα

Τα νεοπλασματα ώριμων NK ή T κυττάρων (περιφερικά λεμφώματα T-κυττάρων [PTCLs]) είναι συνολικά σπάνια. Αποτελούν περίπου το 10% όλων των λεμφωμάτων στον δυτικό κόσμο, ενώ στην Ασία όπου τα εξωκομβικά λεμφώματα NK/T-κυττάρων που σχετίζονται με EBV (και λευχαιμία/λέμφωμα T-κυττάρων ενηλίκων) είναι πιο συχνά, αντιπροσωπεύουν έως και το 20% των λεμφωμάτων. Η οριοθέτηση των ώριμων νεοπλασμάτων NK/T-κυττάρων σε οντότητες κατά μήκος του σχήματος του ΠΟΥ δεν είναι τόσο έντονη όσο για τους όγκους των Β-κυττάρων, όσον αφορά τις πολυάριθμες υποομάδες T-κυττάρων και τη λειτουργική πλαστικότητα τους. Πράγματι, πολλά νεοπλασματα T/NK-κυττάρων έχουν ένα ευρύ φάσμα κυτταρικής σύνθεσης και τα ανοσοφαινοτυπικά προφίλ μπορεί να είναι ετερογενή εντός μιας κατηγορίας ασθένειας ενώ επικαλύπτονται μεταξύ διαφορετικών οντοτήτων.

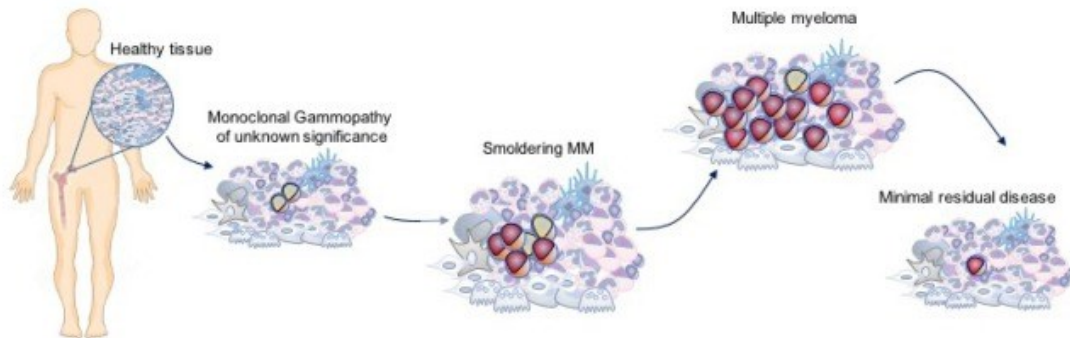
1.1.4 Πολλαπλό Μυέλωμα

Το πολλαπλό μυέλωμα (Multiple Myeloma MM) είναι μια αιματολογική κακοήθεια που χαρακτηρίζεται από την παρουσία ανώμαλων κλωνικών πλασματοκυττάρων στο μυελό των οστών, με δυνατότητα ανεξέλεγκτης ανάπτυξης που προκαλεί καταστροφικές βλάβες των οστών, νεφρική βλάβη, αναιμία και υπερασβεστιαμία. Το πολλαπλό μυέλωμα διαγιγνώσκεται σε περίπου 34.920 άτομα στις ΗΠΑ και σε περίπου 588.161 άτομα παγκοσμίως κάθε χρόνο (Cowan et al., 2022).

Οι έγχρωμοι επηρεάζονται δύο φορές πιο συχνά από τους λευκούς και οι άνδρες περισσότερο από τις γυναίκες. Η μέση ηλικία για τη διάγνωση είναι τα 65 έτη, με λιγότερο από το 3% των ασθενών να εμφανίζουν MM όταν είναι μικρότεροι των 40 ετών (Firth, 2019).

Είναι τεκμηριωμένο ότι σε όλους τους ασθενείς με MM προηγείται μονοκλωνική γαμμαπάθεια απροσδιόριστης σημασίας (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance

MGUS), και ότι μόνο ένα μικρό κλάσμα της MGUS (1% ετησίως) εξελίσσεται σε ενεργό MM (Rodriguez-Otero et al., 2021).



Εικόνα 2: Η εικόνα απεικονίζει την εξέλιξη του πολλαπλού μυελώματος από μια προκαρκινική κατάσταση (MGUS), μέσω του Smoldering MM (SMM) έως την ανάπτυξη προφανούς συμπτωματικής νόσου. (Rodriguez-Otero et al., 2021)

Η πρόωπη ανίχνευση και η πρόωπη παρέμβαση κατά τη φάση του SMM με προληπτικές ή θεραπευτικές στρατηγικές μπορεί να αποτελέσουν τον τρόπο για να αυξηθούν τα ποσοστά θεραπείας σε αυτήν την πολύπλοκη νόσο (Rodriguez-Otero et al., 2021).

Μεταξύ των ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα, περίπου το 73% έχει αναιμία, το 79% έχει οστεολυτική νόσο και το 19% έχει οξεία νεφρική βλάβη κατά τη στιγμή της εμφάνισης της νόσου. Σύμφωνα με το Revised International Staging System (R-ISS), το πολλαπλό μυέλωμα κατηγοριοποιείται σε τρία στάδια ανάλογα με 4 παράγοντες:

- την ποσότητα της λευκωματίνης στο αίμα
- την ποσότητα της βήτα-2-μικροσφαιρίνης στο αίμα
- την ποσότητα της LDH στο αίμα
- συγκεκριμένες γονιδιακές ανωμαλίες (κυτταρογενετική) του καρκίνου.

Κατά τη διάγνωση, το 28% των ασθενών κατατάσσεται ως περιπτώσεις πολλαπλού μυελώματος σταδίου I και αυτοί οι ασθενείς έχουν μέση 5ετή επιβίωση σε ποσοστό 82%. Μεταξύ όλων των ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα, η τυπική θεραπεία πρώτης γραμμής αποτελείται από έναν συνδυασμό ενός ενέσιμου αναστολέα πρωτεασώματος (π.χ. βορτεζομίπη), ενός ανοσοτροποποιητικού παράγοντα από το στόμα (δηλαδή λεναλιδομίδη) και δεξαμεθαζόνης και σχετίζεται με μέση επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου (Progression-Free Survival PFS) 41 μηνών, σε σύγκριση με ιστορικές αναφορές 8,5 μηνών

χωρίς θεραπεία. Αυτή η θεραπεία επαγωγής σε συνδυασμό με αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων ακολουθούμενη από λεναλιδομίδη αποτελεί την τυπική φροντίδα για τους ασθενείς (Cowan et al., 2022).

1.1.5 Θεραπεία αιματολογικών κακοηθειών

Οι αιματολογικές κακοήθειες αντιπροσωπεύουν το 10% όλων των ετήσιων θανάτων από καρκίνο και για αυτό προσελκύουν όλο και περισσότερο την προσοχή της επιστημονικής κοινότητάς. Οι συμβατικές θεραπείες, όπως η χημειοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία και η μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων (Hematopoietic Stem Cell Transplantation HSCT), θα μπορούσαν να ανακουφίσουν τους ασθενείς που πάσχουν από ΗΜ. Ωστόσο, οι σοβαρές παρενέργειες και το υψηλό κόστος προκαλούν στους ασθενείς τόσο σωματικά παράπονα όσο και ψυχική πίεση. Πρόσφατα, σε σύγκριση με τις συμβατικές θεραπευτικές στρατηγικές για ασθενείς με ΗΜ, οι ανοσοθεραπείες που βασίζονται σε αντισώματα, συμπεριλαμβανομένων των εμβολίων για τον καρκίνο, των θεραπειών ογκολυτικού ιού, των θεραπειών με μονοκλωνικά αντισώματα και των θεραπειών με κύτταρα CAR-T, έχουν επιδείξει μεγαλύτερο χρόνο επιβίωσης και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, παρόλο που η ειδική αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια αυτών των ανοσοθεραπειών που βασίζονται σε αντισώματα πρέπει να αξιολογηθεί περαιτέρω και να βελτιωθεί ακόμη περισσότερο.

Ωστόσο, πλέον φαίνεται πως τα πλεονεκτήματα των ανοσοθεραπειών που βασίζονται σε αντισώματα σε σχέση με τις συμβατικές θεραπείες υπερτερούν (Han et al., 2020).

Πιο συγκεκριμένα, δύο προσεγγίσεις, έχουν δείξει αξιοσημείωτη αποτελεσματικότητα στη θεραπεία αιματολογικών κακοηθειών: τα chimeric antigen receptor T cells (CAR-T) and και τα BsAbs. Τα CAR-T cells έφεραν επανάσταση στη διαχείριση υποτροπιαζόμενων και ανθεκτικών αιματολογικών κακοηθειών όπως το πολλαπλό μυέλωμα, το non-Hodgkin's λέμφωμα (NHL) και η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ALL). Παρά την αξιοσημείωτη επιτυχία της θεραπείας με CAR-T cells, η μακροχρόνια διαδικασία μηχανικής της - που εκτείνεται σε περίπου 6-8 εβδομάδες - μπορεί να καταστήσει ορισμένους ασθενείς με προχωρημένη νόσο μη κατάλληλους για αυτήν τη θεραπεία. Επιπρόσθετα, η θεραπεία με CAR-T cells συχνά σχετίζεται με πολλαπλές τοξικότητες, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής νευροτοξικότητας και του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτοκίνης (Cytokine Release Syndrome

CRS), που μπορεί να περιορίσει τη χρησιμότητά της, ειδικά σε ασθενείς με χαμηλότερη απόδοση ή άλλες συννοσηρότητες.

Απεναντίας, τα BsAbs και οι αμφι-ειδικοί εμπλοκείς T-κυττάρων (Bispecific T-cell engagers BiTEs) προσφέρουν τις δυνατότητες ανακατεύθυνσης T-κυττάρων των CAR-T ως «off the shelf» θεραπεία, ενώ ταυτόχρονα εξαλείφονται οι τεχνικοί και χρονικοί περιορισμοί που σχετίζονται με την θεραπεία με CAR-T cells. Επιπλέον, αξιοσημείωτο είναι ότι τα BsAbs και BiTEs φαίνεται να έχουν πιο ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας, με χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης CRS και νευροτοξικότητας από τη θεραπεία με CAR-T cells (Omer et al., 2023).

1.2 Αμφι-ειδικά Αντισώματα (Bispecific Antibodies)

Οι ανοσοσφαιρίνες ή αλλιώς αντισώματα (antibodies Abs) είναι τα κύρια πρωτεϊνικά συστατικά του ανοσοποιητικού συστήματος, που στρέφονται έναντι ξένων προς τον οργανισμό ενώσεων και μολυσματικών παραγόντων. Τα Abs προσδέονται στα κέντρα δέσμευσης των αντιγόνων, τα οποία αποτελούνται από υπερμεταβλητές περιοχές βαριών και ελαφρών αλυσίδων. Το μόριο του αντισώματος περιέχει δύο πανομοιότυπες θέσεις δέσμευσης αντιγόνου και είναι μονοειδικό και δισθενές.

Γενικά, όλα τα Abs έχουν ίδια βασική δομή αλλά εμφανίζουν έντονη ποικιλότητα στην περιοχή που δεσμεύεται το αντιγόνο. Η ικανότητα των Abs να αναγνωρίζουν και να προσδέονται σε ένα ευρύ φάσμα αντιγόνων διασφαλίζεται από αυτή την εξαιρετική ποικιλομορφία τους, φτάνοντας σε 10⁸-1.010 διαφορετικές παραλλαγές κέντρων δέσμευσης αντιγόνων.

Τα αμφι-ειδικά (Bispecific antibodies BsAb) αντισώματα περιέχουν δυο διαφορετικές θέσεις δέσμευσης αντιγόνου (Sedykh et al., 2018).

Πιο συγκεκριμένα, ενώ τα φυσικά αντισώματα είναι μονοειδικά, τα αμφι-ειδικά αντισώματα αναγνωρίζουν διαφορετικούς επιτόπους (το τμήμα ενός αντιγόνου που αναγνωρίζεται και δεσμεύεται από ένα αντίσωμα) είτε στο ίδιο είτε σε διαφορετικά αντιγόνα.

Τα BsAb έχουν μακρά ιστορία ξεκινώντας από τη δεκαετία του 1960, όταν θραύσματα δέσμευσης αντιγόνου (Fabs) από δύο διαφορετικούς πολυκλωνικούς ορούς επανασυνδέθηκαν σε αμφι-ειδικά F(ab')₂ μόρια. Ενισχυμένη από την τεχνολογία υβριδωμάτων που καθιερώθηκε

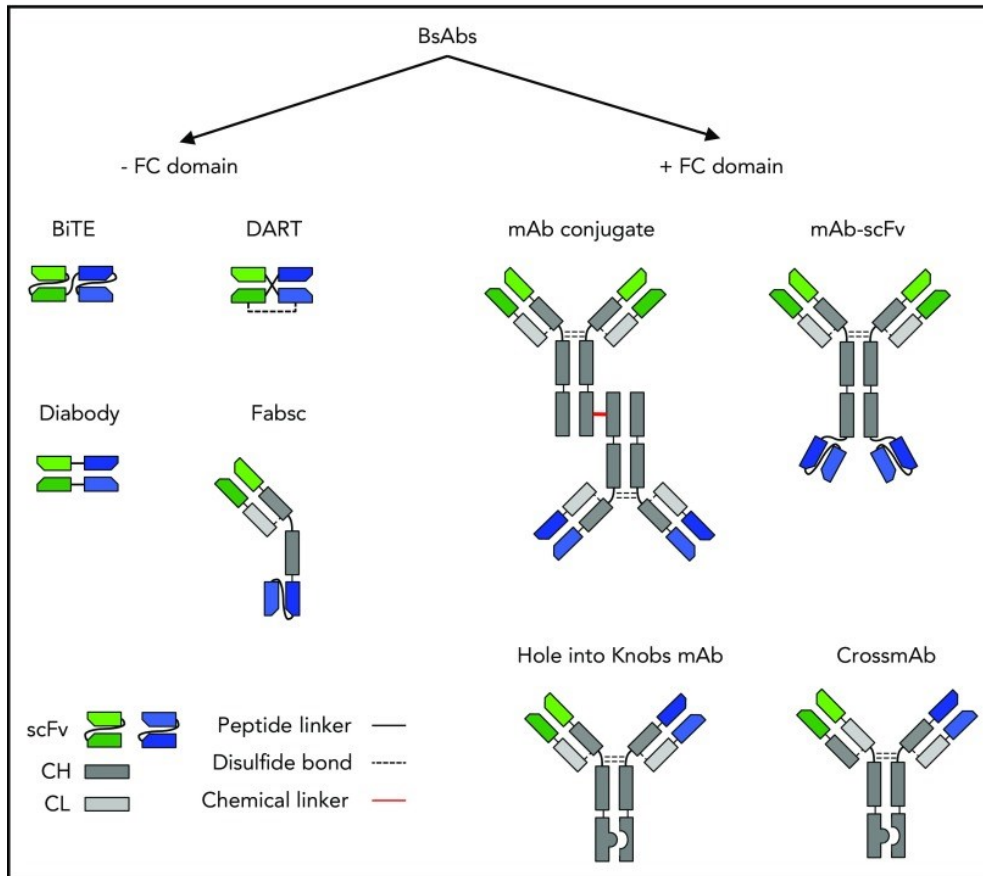
το 1975, έγινε δυνατή η δημιουργία αμφι-ειδικών αντισωμάτων με καθορισμένες ειδικότητες μέσω χημικής σύζευξης δύο μονοκλωνικών αντισωμάτων ή μέσω συγχώνευσης δύο υβριδωμάτων που παράγουν αντισώματα, δημιουργώντας υβριδικά υβριδώματα. Η ανάπτυξη μεθόδων για την παραγωγή ανασυνδυασμένων αντισωμάτων επέτρεψε στη συνέχεια τη δημιουργία αμφι-ειδικών αντισωμάτων με καθορισμένη δομή, σύνθεση και βιοχημικές, λειτουργικές και φαρμακολογικές ιδιότητες (Brinkmann & Kontermann, 2017).

1.2.1 Κατηγοριοποίηση των bsAbs

Τα αμφι-ειδικά αντισώματα με καθορισμένες εξειδικεύσεις, είναι τεχνητά μόρια, από μόνα τους δεν βρίσκονται στη φύση. Πρέπει, επομένως, να παράγονται με βιοχημικά, μοριακά ή γενετικά μέσα.

Τα ανασυνδυασμένα bsAbs μπορούν να ταξινομηθούν ανάλογα με τη μορφή και τη σύνθεση τους. Μια κύρια διάκριση είναι η παρουσία ή η απουσία μιας περιοχής Fc (Fragment crystallizable) (Brinkmann & Kontermann, 2017). Η περιοχή Fc προσθέτει σταθερότητα και αυξάνει τον χρόνο ημιζωής του μορίου *in vivo*. Επιπλέον, ενεργοποιεί την κυτταροτοξικότητα επαγόμενη από αντισώματα Activation-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity (ADCC), στρατολογώντας natural killer cells και/ή μακροφάγα κύτταρα. Τα BsAbs που περιέχουν περιοχή Fc μπορεί επίσης να προκαλέσουν ADCC των T-κυττάρων μόλις συνδεθούν στην επιφάνεια τους, όπως και τα CAR που περιλαμβάνουν τομείς Fc. Για την αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος, χρησιμοποιούνται περιοχές Fc με μεταλλαγμένες θέσεις δέσμησης υποδοχέα Fc.

Ενώ τα BsAb με Fc συνήθως κωδικοποιούνται από 2 πολυπεπίδια, τα BsAb χωρίς Fc δημιουργούνται από ένα μόνο πολυπεπίδιο. Η κακή σύζευξη των βαριών και ελαφρών αλυσίδων αποτελεί σημαντικό πρόβλημα. Διάφορες στρατηγικές έχουν αναπτυχθεί για την αντιμετώπισή του, συμπεριλαμβανομένης της τεχνολογίας “knobs-into-hole” για πρόληψη της βαριάς αλυσίδας λανθασμένης σύζευξης και της τεχνολογίας cross-mAb για αποφυγή εσφαλμένης σύζευξης της ελαφριάς αλυσίδας (Velasquez et al., 2018).



Εικόνα 3: BsAb formats (Velasquez et al., 2018).

Τα BsAbs μπορούν να χωριστούν ευρέως σε μόρια που περιέχουν ή δεν περιέχουν σκελετό ανοσοσφαιρίνης G με λειτουργική περιοχή Fc. Μπορούν να δημιουργηθούν με χημικό crosslinking 2 mAbs ή τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Fab, fragment antigen binding; CH, heavy chain; CL, light chain; DART, dual-affinity retargeting; sc, single chain; scFv, single-chain variable fragment.

Αν και έχει αποδειχθεί ότι για ένα συγκεκριμένο αντιγόνο, μια μορφή BsAb είναι ανώτερη από άλλες, ένα μέγεθος πιθανότητα δεν ταιριάζει σε όλα, επειδή υπάρχει μια περίπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ της συγγένειας MAb, της θέσης του επιτόπου εντός του στοχευόμενου αντιγόνου και της πυκνότητας και κινητικότητας του αντιγόνου στην επιφάνεια του κυττάρου στόχου, τα οποία όλα συμβάλλουν στη βέλτιστη ενεργοποίηση των T-κυττάρων.

1.2.2 Επιλογή αντιγόνου στόχου (Target antigen selection)

Οι ίδιοι κανόνες για την επιλογή αντιγόνου στόχου ισχύουν και για τα BsAbs όπως ισχύουν και για τις άλλες προσεγγίσεις ανοσοθεραπείας. Ιδανικά, το αντιγόνο-στόχος θα πρέπει

πρώτων να εκφράζεται μόνο σε κακοήθη κύτταρα και όχι σε φυσιολογικό ιστό για την πρόληψη της τοξικότητας εντός στόχου/εκτός καρκίνου και δεύτερον να εμπλέκεται στενά με τον κακοήθη φαινότυπο για τη μείωση του κινδύνου παραλλαγών απώλειας αντιγόνου. Δυστυχώς, υπάρχουν πολύ λίγα αντιγόνα που πληρούν και τα δύο αυτά κριτήρια. Επιπρόσθετα, τα αντιγόνα που στοχεύουν τα BsAbs είναι ως επί το πλείστον αυτά με έκφραση κυτταρικής επιφάνειας, περιορίζοντας το ρεπερτόριο των αντιγόνων που μπορούν να στοχευθούν. Ωστόσο, έχουν αναπτυχθεί mAbs που αναγνωρίζουν ένα σύμπλεγμα peptide/major histocompatibility complex, επιτρέποντας την στόχευση ενδοκυτταρικών πρωτεϊνών (Velasquez et al., 2018).

1.2.3 Βιολογία των Bispecific Antibodies

Μηχανισμός Δράσης

Η θεραπεία με CAR-T cells περιλαμβάνει την κατασκευή ενός T-κυττάρου για να εκφράσει έναν χιμαιρικό υποδοχέα αντιγόνου (CAR) ειδικό για ένα αντιγόνο που σχετίζεται με όγκο. Η χορήγηση κυττάρων CAR-T θα αυξήσει ως εκ τούτου την αντικαρκινική ανοσοαπόκριση. Τα BsAbs επιτυγχάνουν έναν παρόμοιο στόχο, περιέχοντας δύο θέσεις δέσμησης, επιτρέποντάς τους να δεσμεύουν δύο επίτοπους στο ίδιο αντιγόνο ή δύο διαφορετικά αντιγόνα. Ο ένας βραχίονας του BiAb συνδέεται με το σχετιζόμενο με τον όγκο αντιγόνο στόχο και ο άλλος δεσμεύει ταυτόχρονα το CD3 στις επιφάνειες των CD4+ βοηθητικών T-κυττάρων και των CD8+ κυτταροτοξικών T-κυττάρων, με αποτέλεσμα το σχηματισμό μιας ανοσολογικής σύναψης που ενεργοποιεί τα T-κύτταρα χωρίς την ανάγκη αναγνώρισης των T-κυττάρων του συμπλέγματος MHC/αντιγόνου σε κύτταρα όγκου. Τα ενεργοποιημένα T-κύτταρα απελευθερώνουν περφορίνη και γρανζύμη, με αποτέλεσμα την εξαρτώμενη από T-κύτταρα θανάτωση καρκινικών κυττάρων μέσω απόπτωσης.

Ενώ τα BsAbs είναι μια ευρεία κατηγορία αντισωμάτων που στοχεύουν δύο αντιγόνα ή επίτοπους, η ειδική κατηγορία BsAbs που σχηματίζουν ανοσολογικές συνάψεις μεταξύ T-κυττάρων και κυττάρων όγκου ονομάζονται αμφι-ειδικοί εμπλοκείς T-κυττάρων (Bispecific T-cell engagers BiTEs) (Omer et al., 2023).

Μηχανισμοί αντίστασης

Όπως κι άλλες μέθοδοι θεραπείας του καρκίνου, έτσι και οι όγκοι, μπορεί να γίνουν ανθεκτικοί στα BsAbs/BiTEs και κατά συνέπεια να βλάψουν τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα. Η χορήγηση των BsAbs επιβάλλει σημαντικές πιέσεις επιλογής σε κλώνους του όγκου που εκφράζουν το αντιγόνο-στόχο που σχετίζεται με τον όγκο, αλλά προσδίδουν ακούσια ένα επιλεκτικό πλεονέκτημα σε υποκλώνους που δεν έχουν το αντιγόνο στόχο, με αποτέλεσμα την επέκταση και την αντίστασή τους.

Για να αντιμετωπιστεί αυτό, έχουν διερευνηθεί συνδυαστικές στρατηγικές χορήγησης πολλαπλών BiAbs ή τριειδικών αντισωμάτων που στοχεύουν ένα επιπλέον αντιγόνο όγκου. Επιπλέον, συγκεκριμένες γενετικές ανωμαλίες στην AML και την ALL έχουν συσχετιστεί με κατώτερη απόκριση στα BsAbs/BiTEs, αλλά ο υποκείμενος μηχανισμός με τον οποίο ένα κυτταρογενετικό προφίλ ρυθμίζει την απόκριση στη θεραπεία είναι ασαφής.

Αξίζει να αναφερθεί, ότι εξωτερικά χαρακτηριστικά του καρκινικού κυττάρου, όπως η ισχυρή παρουσία ρυθμιστικών T-κυττάρων στο μικροπεριβάλλον του όγκου (Tumor MicroEnvironment TME), έχει αποδειχθεί ότι ρυθμίζουν τη θεραπευτική απόκριση στα BsAbs/BiTEs στο πολλαπλό μυέλωμα και στην ALL των B-κυττάρων.

Τέλος, μπορεί να αναπτυχθεί αντίσταση ως συνέπεια προηγούμενων γραμμών θεραπείας για τον καρκίνο, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της ικανότητας των T-κυττάρων και της αντικαρκινικής λειτουργίας.

Η μακροχρόνια χορήγηση BiTEs μπορεί να διεγείρει συνεχώς τα T-κύτταρα, προάγοντας την εξάντλησή τους και συμβάλλοντας έτσι στην επιβίωση του όγκου (Omer et al., 2023).

1.3 Bispecific Antibodies σε αιματολογικές κακοήθειες

Bispecific T-cell engagers (BiTEs) and bispecific antibodies (BiAbs) έχουν εμφανιστεί ως νέες θεραπευτικές μέθοδοι στη θεραπεία προχωρημένων αιματολογικών κακοηθειών. Τα BiTEs και BiAbs ανακατευθύνουν τα T-κύτταρα για να επιτεθούν σε όγκους και να διευκολύνουν τον κυτταρικό θάνατο που προκαλείται από T-κύτταρα.

1.3.1 BiTEs και BiAbs στη θεραπεία για το πολλαπλό μυέλωμα

Η εισαγωγή αναστολέων πρωτεάσης, ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων (IMiDs) και μονοκλωνικών αντισωμάτων anti-CD38 έχει βελτιώσει σημαντικά την έκβαση των ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα, αλλά εκείνοι με νόσο υψηλού κινδύνου και δυσμενή κυτταρογενετικά προφίλ συχνά δεν ανταποκρίνονται σε αυτές τις θεραπείες. Τέτοιοι ασθενείς, που συχνά αποκαλούνται «τριπλά ανθεκτικοί» («triple refractory»), παρουσιάζουν χαμηλά ποσοστά επιβίωσης. Ένας πρωταρχικός στόχος για τη θεραπεία με BiTE στο πολλαπλό μυέλωμα είναι το αντιγόνο ωρίμανσης B-κυττάρων (B-cell maturation antigen BCMA). Το BCMA εκφράζεται επιλεκτικά στις επιφάνειες των πλασματοκυττάρων και σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου και με δυσμενή προγνωστικά αποτελέσματα.

Το Teclistamab, ένα εξανθρωπισμένο BiAb που στοχεύει το IgG BCMA, εγκρίθηκε πρόσφατα από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicines Agency EMA) και τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration FDA) για υποτροπιάζον ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα (Relapsed-Refractory Multiple Myeloma RRMM).

Η κλινική δοκιμή MajesTEC-1 έδειξε ότι το teclistamab είχε συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (Overall Response Rate ORR) 63,0% και πλήρη ανταπόκριση στο 39,4% από 165 ασθενείς κατά τη διάρκεια μιας μέσης παρακολούθησης 14,1 μηνών. Η μέση διάρκεια της ανταπόκρισης και η επιβίωση χωρίς εξέλιξη ήταν 18,4 μήνες και 11,3 μήνες, αντίστοιχα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλάμβαναν CRS βαθμού 1-2, κυτταροπενίες και λοιμώξεις. Το Elranatamab, ένα άλλο BCMA που στοχεύει το IgG2A BiAb, έχει επίσης δείξει υποσχόμενα αποτελέσματα σε ασθενείς με RRMM. Έχει λάβει την ονομασία ορφανού φαρμάκου από τον EMA και τον FDA. Η δοκιμή MagnetisMM-3 έδειξε ORR 61,0%, με πλήρη ανταπόκριση που επιτεύχθηκε στο 27,6% από 123 ασθενείς που είχαν ενταχθεί στη μελέτη triple-refractory MM κατά τη μέση διάρκεια παρακολούθησης 6,8 μηνών. Το CRS ήταν η πιο συχνή παρενέργεια, με ένα κατά τα άλλα διαχειρίσιμο προφίλ ασφάλειας του φαρμάκου (Omer et al., 2023).

Η χρήση θεραπευτικών μεθόδων στόχευσης του BCMA στο πολλαπλό μυέλωμα μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα είτε τη μειωμένη, είτε την πλήρη απώλεια της έκφρασης του BCMA στα κύτταρα του πολλαπλού μυελώματος και την επακόλουθη διαφυγή του αντιγόνου. Για την αντιμετώπιση αυτού του ζητήματος, οι ερευνητές έχουν εξερευνήσει τη στόχευση πρόσθετων αντιγόνων με BiTEs. Ένας τέτοιος στόχος είναι υποδοχέας GPRC5D (G-protein-coupled receptor family C group 5 member D), που εκφράζεται σε νεοπλασματικά κύτταρα πολλαπλού μυελώματος.

Η κλινική δοκιμή φάσης 1 MonumentTAL-1 ανέφερε ότι το talquetamab, ένα IgG4 Fc BiAb που στρέφεται κατά του GPRC5D, έδειξε ORR 64–70% σε 232 ασθενείς με RRMM που έλαβαν βαριά προθεραπεία. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το talquetamab ήταν το CRS σε ποσοστό 77-80% των ασθενών (κυρίως βαθμοί 1-2) και η αιματολογική τοξικότητα. Το talquetamab συσχετίστηκε επιπρόσθετα με ανεπιθύμητες ενέργειες διαταραχών του δέρματος και των νυχιών, που πιθανώς εξηγούνται από την έκφραση του GPRC5D σε κερατινοποιημένους ιστούς και θυλάκια τρίχας. Ωστόσο, η πλειονότητα αυτών των συγκεκριμένων ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν καλά ανεκτές στη δοκιμή MonumentTAL-1.

Ένα άλλο GPRC5D που στοχεύει το BiTE, το RG6234, έδειξε ORR 71,4% σε ασθενείς με RRMM κατά τη διάρκεια μιας κλινικής δοκιμής φάσης 1. Αυτή η δοκιμή αξιολόγησε επίσης την ανταπόκριση σε ασθενείς που έλαβαν προηγούμενη θεραπεία με BiAb που στόχευαν το BCMA, καταδεικνύοντας ORR 55,6% σε αυτούς τους ασθενείς (Omer et al., 2023).

Ο FcRH5 (Fc Receptor Homolog) και το CD38 έχουν θεωρηθεί πιθανοί στόχοι για BiAbs στο πολλαπλό μυέλωμα. Το Cevostamab, ένα εξανθρωπισμένο αντι-FcRH5 IgG1 BiAb, προκάλεσε ανταποκρίσεις στη θεραπεία σε ασθενείς που είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε CAR-T (44,4%), BiAbs (33,3%), συζυγή αντισώματος-φαρμάκου (50,0%) και θεραπεία στοχευμένη σε BCMA (36,4%) σε μια συνεχιζόμενη μελέτη φάσης 1, στην οποία συμμετείχαν 160 ασθενείς RRMM. Έδειξε ένα διαχειρίσιμο προφίλ ασφάλειας, με το CRS βαθμού 1-2 να είναι η πιο συχνή παρενέργεια, υποδεικνύοντας τις δυνατότητές του ως θεραπεία διάσωσης.

Η CD38, μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη, εκφράζεται σε νεοπλασματικά κύτταρα πλάσματος του πολλαπλού μυελώματος και αποτελεί αναγνωρισμένο συστατικό του ανοσοκατασταλτικού TME. Το ISB 1342, ένα CD3xCD38 BiAb/BiTE, έδειξε ένα

διαχειρίσιμο προφίλ ασφάλειας σε 24 ασθενείς με RRMM κατά τη διάρκεια μιας μελέτης φάσης 1 με κλιμάκωση στη δόση.

Η ανάπτυξη νέων στόχων για BiAbs στο πολλαπλό μυέλωμα είναι ακόμη σε εξέλιξη. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το CD138, μια διαμεμβρανική πρωτεογλυκάνη που εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στην επιφάνεια των νεοπλασματικών κυττάρων του πλάσματος.

Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η μονοθεραπεία με BiAbs έχει τεράστιες θεραπευτικές δυνατότητες σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα. Ωστόσο, ο πάντα υπάρχων κίνδυνος διαφυγής αντιγόνου μπορεί να εμποδίσει την αποτελεσματικότητα των BiAbs. Συνδυαστικές προσεγγίσεις που στοχεύουν πολλαπλά αντιγόνα ταυτόχρονα έχουν προταθεί για τον μετριασμό της διαφυγής αντιγόνων.

Στην δοκιμή RedirecT-1 συμμετείχαν ασθενείς με RRMM για να λάβουν teclistamab και talquetamab, στοχεύοντας ταυτόχρονα BCMA και GPRC5D, αντίστοιχα. Συνολικά 63 ασθενείς έλαβαν αυτή τη συνδυαστική θεραπεία, επιτυγχάνοντας ORR 84% σε όλες τις δόσεις.

Εκτός από τη διαφυγή αντιγόνου, το ανοσοκατασταλτικό TME στο πολλαπλό μυέλωμα θέτει προκλήσεις στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας με BiAb. Το ανοσοποιητικό μικροπεριβάλλον στο πολλαπλό μυέλωμα χαρακτηρίζεται από τη διεύθυνση των T-regs και την ανοδική ρύθμιση του PD-L1 (Programmed Death Ligand 1) στα κύτταρα του πολλαπλού μυελώματος.

Η δοκιμή MajesTEC-1 έδειξε ότι τα εξαντλημένα CD8⁺ T-κύτταρα σε συνδυασμό με υψηλότερα επίπεδα T-regs είχαν ως αποτέλεσμα χαμηλότερα ποσοστά απόκρισης και χειρότερα αποτελέσματα στο teclistamab.

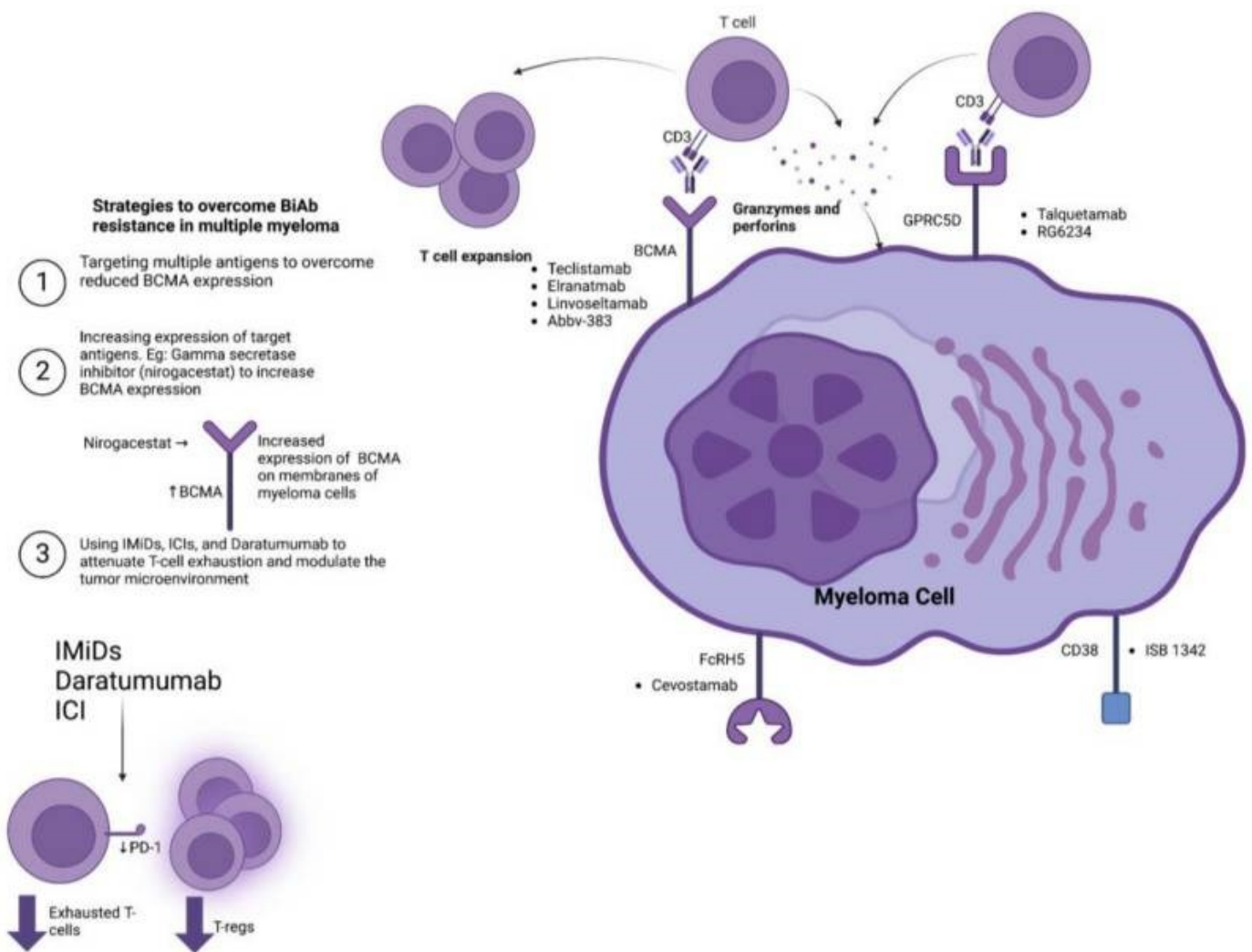
Επιπλέον, η ανοσοκατασταλτική TME στο πολλαπλό μυέλωμα εξελίσσεται σε συσχέτιση με τη διάρκεια της νόσου και την έκθεση σε πολλαπλές γραμμές θεραπείας. Μηχανιστικά, οι ασθενείς σε πρώιμα στάδια της νόσου τους έχουν πιο λειτουργικά CD8⁺ κυτταροτοξικά T-κύτταρα μαζί με μειωμένα επίπεδα ανοσοκατασταλτικών T-regs. Ως εκ τούτου, η προγενέστερη χρήση των BiAbs/BiTEs μπορεί να βελτιώσει την απόκριση στη θεραπεία του όγκου.

Επί του παρόντος βρίσκονται σε εξέλιξη αρκετές κλινικές δοκιμές για τη διερεύνηση του ρόλου των BiAbs σε προηγούμενα στάδια της νόσου, ιδιαίτερα ως συμπλήρωμα στον έλεγχο

της δραστηριότητας της νόσου μετά τη μεταμόσχευση αυτόλογων βλαστοκυττάρων (Omer et al., 2023).

Ο επαναπρογραμματισμός του TME για την ενίσχυση της ανοσίας των T-κυττάρων κατά του όγκου μπορεί επίσης να βελτιώσει τις αποκρίσεις του πολλαπλού μυελώματος στο BiAb. Σε αυτό το πλαίσιο, τα IMiDs, όπως η λεναλιδομίδη και η θαλιδομίδη, έχουν επίσης επιδείξει την ικανότητα τους να ενισχύουν τις κατευθυνόμενες από τα T-κύτταρα αποκρίσεις έναντι των κυττάρων με πολλαπλό μυέλωμα *in vitro* και *in vivo*.

Το Daratumumab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του CD38, μπορεί να προκαλέσει επέκταση των T-κυττάρων, ενώ παραμορφώνει τα T-κυττάρα του TME προς τα τελεστικά κυτταροτοξικά CD8⁺ T κύτταρα. Οι κλινικές μελέτες που συνδυάζουν τα IMiD και το daratumumab με BiAbs βρίσκονται επί του παρόντος σε αρχικό στάδιο, αλλά τα προκαταρκτικά αποτελέσματα έχουν δείξει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα. Ο συνδυασμός teclistamab με daratumumab και λεναλιδομίδη πέτυχε ORR 90% με ικανοποιητικό προφίλ ασφάλειας σε μια δοκιμή φάσης 1. Η δοκιμή φάσης 1b TRIMM-2 συνδύασε το teclistamab και το daratumumab σε ασθενείς με RRMM και ανέφερε ORR 78% με διαχειρίσιμο προφίλ ασφάλειας. Τέλος, η χρήση αναστολέων του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου, ιδιαίτερα παραγόντων που στοχεύουν το PD-L1/PD-1, μπορεί να βελτιώσει τη λειτουργία των κυτταροτοξικών CD8⁺ T-κυττάρων. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός ICI με BiAbs μπορεί να αποτελέσει μια άλλη προσέγγιση για τη βελτίωση της ανταπόκρισης διαμορφώνοντας το TME του πολλαπλού μυελώματος.



Εικόνα 4: Επισκόπηση των BiAbs στο πολλαπλό μυέλωμα (Omer et al., 2023).

Η παραπάνω εικόνα απεικονίζει τα κύρια BiAbs σε συνεχείς κλινικές δοκιμές για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος. Τα BiAbs περιγράφονται σύμφωνα με το αντιγόνο-στόχο που σχετίζεται με το μυέλωμα, συμπεριλαμβανομένων των BCMA, GPRC5D, FcRH5 και CD38. Το σχήμα σκιαγραφεί επίσης τις βασικές στρατηγικές για να ξεπεραστεί η αντίσταση σε δύο ειδικά αντισώματα. Μία από τις βασικές στρατηγικές περιλαμβάνει τον συνεργιστικό συνδυασμό BiAbs με άλλα BiAbs, μονοκλωνικά αντισώματα ή συζευξείς αντισώματος-φαρμάκου προκειμένου να στοχεύσουμε πολλαπλά αντιγόνα ταυτόχρονα. Η δεύτερη στρατηγική για να ξεπεραστεί η αντίσταση σχετίζεται με την κύρια κατηγορία BiAbs στο πολλαπλό μυέλωμα, δηλαδή τα BiAbs που στοχεύουν το BCMA. Αυτή η στρατηγική περιλαμβάνει τη χρήση αναστολέων γ-σεκρετάσης, όπως το nirogacestat για την πρόληψη της

διάσπασης του δεσμευμένου στη μεμβράνη BCMA σε διαλυτό BCMA, αυξάνοντας έτσι την έκφραση του BCMA στις επιφάνειες των κυττάρων του μυελώματος.

Τέλος, η τρίτη στρατηγική περιλαμβάνει τη χρήση ανοσοτροποποιητικών παραγόντων, αναστολέων του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου και daratumumab για τη ρύθμιση του μικροπεριβάλλοντος του όγκου και τη μετατόπιση των T-κυττάρων, μειώνοντας τον αριθμό των ανοσοκατασταλτικών ρυθμιστικών T-κυττάρων και των εξαντλημένων T-κυττάρων (Omer et al., 2023).

BCMA

B-cell maturation antigen (BCMA), ή αλλιώς CD269 είναι ένα αντιγόνο που εκφράζεται τόσο σε κακοήθη όσο και σε φυσιολογικά κύτταρα πλάσματος σε υψηλά επίπεδα. Είναι μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη τύπου III στην υπερ-οικογένεια των υποδοχέων του παράγοντα νέκρωσης όγκου, της οποίας η λειτουργία είναι να ρυθμίζει τον πολλαπλασιασμό των B-κυττάρων, την ωρίμανση, την επιβίωση και τη διαφοροποίηση στα πλασματοκύτταρα μέσω της δέσμευσης των συνδετών της, ενός συνδετήρα που επάγει τον πολλαπλασιασμό (APRIL) και του B-παράγοντα ενεργοποίησης κυττάρων (BAFF).

Η σηματοδότηση APRIL και BAFF μέσω BCMA είναι απαραίτητη για τη χυμική ανοσία και η παρεμπόδιση αυτής της αλληλεπίδρασης εμπόδισε το σχηματισμό αντισωμάτων στην αιμοκυανίνη και το Pneumovax σε ποντίκια. Το BCMA εκφράζεται σχεδόν αποκλειστικά σε ώριμα B λεμφοκύτταρα, πλασματοβλάστες και πλασματοκύτταρα, ενώ παραμένει μη ανιχνεύσιμο σε πρωτογενή B κύτταρα και αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα. Αν και η έκφραση BCMA είναι επίσης μη ανιχνεύσιμη στους περισσότερους μη αιματολογικούς ιστούς, έχει βρεθεί ότι έχει κάποια έκφραση στους όρχεις, την τραχεία και τον γαστρεντερικό σωλήνα, πιθανώς λόγω της παρουσίας πλασματοκυττάρων.

Το BCMA έχει αποδειχθεί ότι έχει αυξημένη έκφραση σε κακοήθη πλασματοκύτταρα σε σύγκριση με τα φυσιολογικά πλασματοκύτταρα και ρυθμίζεται προς τα πάνω κατά τη διάρκεια της εξέλιξης της νόσου από μονοκλωνική γαμμοπάθεια απροσδιόριστης σημασίας στο σιγοκαίει πολλαπλό μυέλωμα σε ενεργό πολλαπλό μυέλωμα. Η υψηλότερη έκφραση του διαλυτού BCMA, που πιστεύεται ότι προέρχεται από αποβολή που προκαλείται από τη γάμμα-εκκρίταση, έχει συσχετιστεί με χειρότερα αποτελέσματα στο πολλαπλό μυέλωμα (Lancman et al., 2021).

CD38

Το CD38 είναι μια επιφανειακή γλυκοπρωτεΐνη που έχει βρεθεί ότι είναι ένας δείκτης ενεργοποίησης, ένα μόριο προσκόλλησης και ένα εκτοένζυμο που εμπλέκεται στο μεταβολισμό των NAD⁺ και NADP. Το CD38 εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στα πλασματοκύτταρα, αλλά βρίσκεται επίσης σε χαμηλότερα επίπεδα σε άλλα αιματολογικά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των NK, λεμφοειδών και μυελοειδών κυττάρων, ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων.

Η έκφραση του CD38 έχει επίσης βρεθεί σε χαμηλά επίπεδα στον προστατικό επιθηλιακό ιστό, στα κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος, στα γραμμωτά μυϊκά κύτταρα των αεραγωγών, στα νεφρικά σωληνάρια, στα γάγγλια και στα κύτταρα του κερατοειδούς και στα περικάρυα και τους δενδρίτες ορισμένων νευρώνων. Αυτή η μη πλασματοκυτταρική έκφραση του CD38 ευθύνεται για πολλές από τις παρενέργειες των αντισωμάτων αντι-CD38 daratumumab και isatuximab, και πιθανώς θα ήταν ανησυχητικό για BiAbs με στόχο CD38. Μερικά παραδείγματα αυτών των παρενεργειών περιλαμβάνουν βρογχόσπασμο κατά την έγχυση, γλαύκωμα κλειστής γωνίας και μυωπική μετατόπιση. Η έκφραση του CD38 στα πλασματοκύτταρα έχει επίσης αποδειχθεί ότι ρυθμίζεται προς τα κάτω μετά την πρώτη έγχυση αντισωμάτων αντι-CD38, δυνητικά δημιουργώντας αντίσταση και προκαλώντας διαφυγή όγκου με την πάροδο του χρόνου.

Ωστόσο, κλινικές δοκιμές με daratumumab έδειξαν ανθεκτικές αποκρίσεις στο πολλαπλό μυέλωμα (Dimopoulos et al., 2016; Lokhorst et al., 2015; Mateos et al., 2018; Palumbo et al., 2016). Επιπλέον, υπάρχουν στοιχεία ότι το daratumumab προκαλεί εξάντληση των κατασταλτικών κυττάρων που προέρχονται από το μυελοειδή CD38⁺ και των ρυθμιστικών T κυττάρων CD38⁺ ενώ προκαλεί κλωνική επέκταση κυτταροτοξικών και βοηθητικών T κυττάρων ((Krejci et al., 2016). Αυτή η ενισχυμένη απόκριση των T-κυττάρων μπορεί ενδεχομένως να αξιοποιηθεί για να αυξηθεί η δέσμευση των T-κυττάρων με διειδικές και μελέτες έχουν αρχίσει να προσθέτουν το daratumumab σε διειδικά μη στόχευσης CD38 (anti-BCMA και anti-GPRC5D) για να δοκιμαστεί αυτή η υπόθεση (Lancman et al., 2021).

GPRC5D

Ο υποδοχέας GPRC5D (G protein–coupled receptor class C group 5 member D) είναι ένας σχετικά νέος στόχος για ανοσοθεραπεία πολλαπλού μυελώματος (Lancman et al., 2021). Είναι ένας ορφανός συζευγμένος με πρωτεΐνη G υποδοχέας με άγνωστη λειτουργία που εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό σε κακοήγη πλασματοκύτταρα του μυελού των οστών, καθώς και σε σκληρές κερατινοποιημένες δομές που περιλαμβάνουν τον άξονα της τρίχας, το νύχι και την κεντρική περιοχή της γλώσσας (Inoue et al., 2004; Smith et al., 2019). Η υψηλή έκφραση του GPRC5D έχει συσχετιστεί με κακή πρόγνωση στο πολλαπλό μυέλωμα (Atamaniuk et al., 2012).

Το GPRC5D έχει χρησιμοποιηθεί ως στόχος στη θεραπεία CAR-T για το πολλαπλό μυέλωμα, με πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα σε προκλινικές μελέτες (Fernández de Larrea et al., 2020; Smith et al., 2019) και είναι τώρα στόχος για το BiAb JNJ-64407564 (talquetamab) σε τέσσερις δοκιμές φάσης I.

FcRH5

Ο FcRH5 (Fc receptor-homolog 5) είναι μια επιφανειακή πρωτεΐνη στην υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινών που έχει εμπλακεί στον πολλαπλασιασμό και την έκφραση ισοτύπου στην ανάπτυξη B-λεμφοκυττάρων που έχουν εκκινήσει με αντιγόνο (Davis et al., 2005; Dement-Brown et al., 2012; Elkins et al., 2012). Εκφράζεται μόνο στη γενεαλογία B-κυττάρων με έκφραση που ξεκινά από προ-B κύτταρα και αυξάνει την έκφραση μέσω της ωρίμανσης σε ώριμα B κύτταρα και πλασματοκύτταρα (Polson et al., 2006).

Το FcRH5 έχει επίσης αποδειχθεί ότι εκφράζεται περισσότερο σε πλασματοκύτταρα πολλαπλού μυελώματος σε σύγκριση με τα φυσιολογικά πλασματοκύτταρα και μπορεί να εκφράζεται ακόμη περισσότερο σε κυτταρικές σειρές με ανωμαλίες 1q21 (Li et al., 2017). Τα αντισώματα έναντι του FcRH5 βρέθηκε επίσης να εσωτερικεύονται σε προκλινικά μοντέλα, καθιστώντας το πιθανό στόχο για ADC, αν και μια δοκιμή φάσης I ήταν ανεπιτυχής (Stewart et al., 2019).

Ωστόσο, το FcRH5, με την περιορισμένη έκφρασή του στη γενεαλογία B-κυττάρων και την ανοδική ρύθμισή του στο πολλαπλό μυέλωμα, είναι ο στόχος του διειδικού BFCR4350Aa (cevostamab) σε μια συνεχιζόμενη δοκιμή φάσης I (Lancman et al., 2021).

1.3.2 Ασφάλεια και θεραπεία με BiAbs

Σύνδρομο Απελευθέρωσης Κυτοκίνης

Το Σύνδρομο Απελευθέρωσης Κυτοκίνης (Cytokine Release Syndrome CRS) είναι ένα οξύ συστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο που προκαλείται από ανοσοθεραπείες, συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων CAR-T και των BiAbs. Η παθοφυσιολογία περιλαμβάνει την ενεργοποίηση των T κυττάρων και άλλων ανοσοενεργών κυττάρων με σημαντική απελευθέρωση κυτοκίνης.

Η σοβαρότητα του CRS πιστεύεται ότι προκύπτει από έναν συνδυασμό επιβάρυνσης της νόσου, τύπου υποκείμενης κακοήθειας και τύπου και δόσης ανοσοθεραπείας (Lee et al., 2015; Maude et al., 2015). Ο πυρετός είναι το μόνο απαραίτητο σύμπτωμα του CRS, αλλά άλλες πιθανές κλινικές εκδηλώσεις είναι ευρέως φάσματος και περιλαμβάνουν υπόταση, αλλοιωμένη ψυχική κατάσταση και υποξία. Υπάρχουν διαφορετικά συστήματα βαθμολόγησης για το CRS, γεγονός που καθιστά δύσκολη τη σύγκριση του CRS εντός και μεταξύ των ανοσοθεραπευτικών τρόπων (Susanibar Adaniya et al., 2019).

Σε έξι δοκιμές αντισωμάτων αντι-BCMA BiAbs, το εύρος των CRS οποιουδήποτε βαθμού ήταν 39% έως 95%. Το CRS βαθμού ≥ 3 κυμαινόταν από 0% έως 9%. Στη δοκιμή anti-GPRC5D, το CRS βρέθηκε στο 54% των ασθενών με βαθμό 3% ≥ 3 . Στη δοκιμή anti-FcRH5, CRS βρέθηκε στο 76% των ασθενών, με βαθμό 2% ≥ 3 . Σε όλες τις μελέτες, η χρήση tocilizumab και κορτικοστεροειδών για τη θεραπεία της CRS ήταν 9% έως 40% και 0% έως 17%, αντίστοιχα. Τόσο ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη όσο και η διάμεση διάρκεια του CRS κυμαίνονταν από 12 έως 48 ώρες, με τον διάμεσο χρόνο έναρξης γενικά ταχύτερο με την ενδοφλέβια χορήγηση (24 ώρες) σε σύγκριση με την υποδόρια χορήγηση (48 ώρες).

Το CRS γενικά περιορίστηκε στον πρώτο κύκλο και όλοι οι ασθενείς ανάρρωσαν χωρίς συνέπειες. Η σταδιακή δόση χρησιμοποιήθηκε στις περισσότερες μελέτες για την προσπάθεια μετριασμού της αρχικής έντασης του CRS (Lancman et al., 2021).

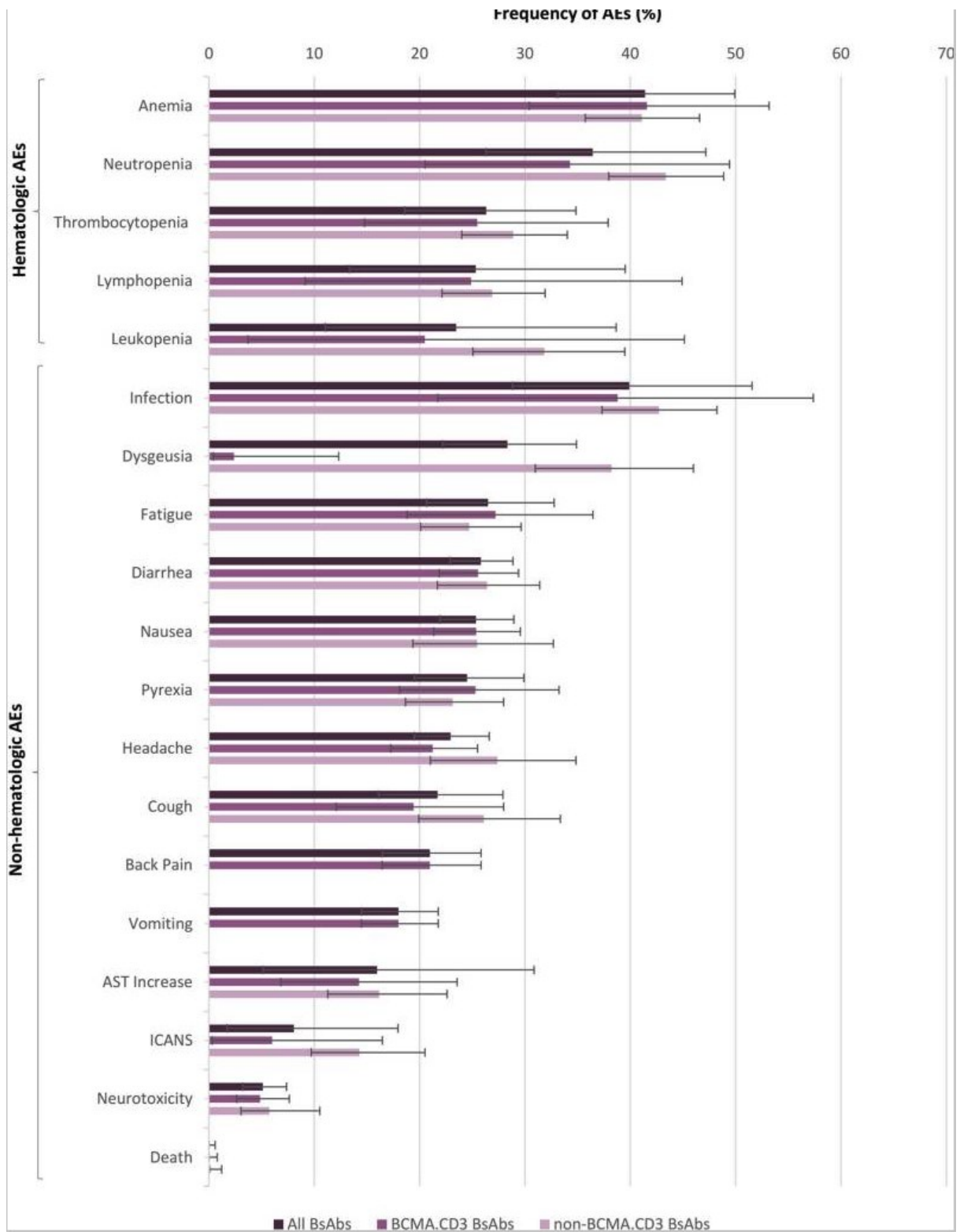
Άλλες Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Όσον αφορά τις αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τα BiAbs, οι πιο κοινές είναι η αναιμία, η ουδετεροπενία, η θρομβοκυτοπενία, η λεμφοπενία και η λευκοπενία.

Οι πιο κοινές μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται στους ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες κατά την θεραπεία τους με BiAbs είναι μεταξύ άλλων η δυσγευσία, η κόπωση, η διάρροια, η ναυτία, ο πυρετός και ο πονοκέφαλος. Σε μικρότερα ποσοστά μπορεί επίσης να παρουσιαστούν και πόνοι στην πλάτη, εμετός και αύξηση της AST (aspartate aminotransferase).

Στα πλαίσια των αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών grade ≥ 3 , η ουδετεροπενία εμφανίζεται σε μεγαλύτερα ποσοστά και ακολουθεί η αναιμία, λεμφοπενία, θρομβοκυτοπενία και σε μικρότερα ποσοστά η λευκοπενία.

Αντίστοιχα, οι μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες grade ≥ 3 με που εμφανίζονται συχνότερα είναι η αύξηση της AST, οι πόνοι στην πλάτη, η διάρροια και η κόπωση (Noori et al., 2023).



Εικόνα 5: Ανεπιθύμητες Ενέργειες των BiAbs (Noori et al., 2023)

2. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση διεξήχθη σύμφωνα με ένα προκαθορισμένο πρωτόκολλο που καθορίστηκε στην έναρξη της μελέτης και ορίστηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές που περιγράφονται στη δήλωση Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) (Page et al., 2021).

2.1 Κριτήρια Επιλεξιμότητας

Η ερευνητική διαδικασία και η επιλογή των επιλέξιμων μελετών βασίστηκαν στα ακόλουθα κριτήρια PICOS:

- **P (Population):** Ενήλικες με αιματολογικές κακοήθειες.
- **I (Interventions):** Η θεραπεία των προαναφερθέντων ασθενών με θεραπείες αμφι-ειδικών αντισωμάτων BiAbs.
- **C (Comparison):** Οι θεραπευτικές μέθοδοι συγκρίθηκαν με διαφορετικές θεραπείες για ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες, με την καθιερωμένη θεραπεία (standard of care treatment) με ή χωρίς εικονικό φάρμακο ή με ομάδες ελέγχου.
- **O (Outcomes):** Τα προκαθορισμένα αποτελέσματα ήταν η επιβίωση χωρίς υποτροπή (Relapse Free Survival-RFS), η συνολική επιβίωση (Overall Survival-OS), η πλήρης απόκριση (Complete Response-CR), το ποσοστό συνολικής απόκρισης (Overall Response Rate-ORR) και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα.
- **S (Study design):** Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, μη τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, single arm trials καθώς και προοπτικές ή αναδρομικές κοορτικές μελέτες θεωρήθηκαν επιλέξιμες για ένταξη. Οι αναζητήσεις περιορίστηκαν σε ενήλικες ανθρώπους και σε αγγλόγλωσση βιβλιογραφία με ημερομηνία δημοσίευσης από το 2010 έως το 2023. Επιπλέον, άρθρα που δεν περιείχαν πρωτότυπα δεδομένα (όπως ανασκοπήσεις, συντακτικά, σχόλια, επιστολές προς τον εκδότη) καθώς και συνολικές αναλύσεις και αναφορές περιστατικών δεν περιλήφθηκαν. Επίσης, εξαιρέθηκαν οι παρατηρητικές μελέτες. Δημοσιεύσεις που δεν περιείχαν αποτελέσματα RFS, PFS ή OS επίσης εξαιρέθηκαν.

Αναλυτικότερα:

- **RFS:** Ορίζεται ως το χρονικό διάστημα από την τυχαιοποίηση έως την επανεμφάνιση της νόσου, τον θάνατο εξαιτίας της νόσου ή την τελευταία ημερομηνία του follow-up.
- **OS:** Ορίζεται ως το χρονικό διάστημα από την τυχαιοποίηση έως την ημερομηνία θανάτου από οποιαδήποτε αιτία.
- **CR:** Ορίζεται ως η απουσία ανιχνεύσιμων στοιχείων όγκου.

- **ORR:** Ορίζεται ως το ποσοστό των ασθενών που έχουν μερική ή πλήρη απόκριση στη θεραπεία. Δεν περιλαμβάνει την σταθερή νόσο και είναι άμεσο μέτρο της δραστηριότητας του φαρμάκου κατά του όγκου.
- **Σοβαρά Ανεπιθύμητα Συμβάντα:** Ορίζονται ως οποιεσδήποτε τοξικότητες βαθμού 3 ή 4 σύμφωνα με την ταξινόμηση WHO ή τα Κριτήρια Κοινής Τοξικότητας του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) που περιγράφονται σε κάθε μελέτη.

Πίνακας 1: Περίληψη των PICOS (population, intervention, comparator, outcomes, study design) criteria.

Category	Κριτήρια Ένταξης
Population	Ενήλικες με αιματολογικές κακοήθειες
Interventions	Η θεραπεία των προαναφερθέντων ασθενών με θεραπείες αμφι-ειδικών αντισωμάτων
Comparator	Οι θεραπευτικές μέθοδοι συγκρίθηκαν με διαφορετικές θεραπείες για ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες, με την καθιερωμένη θεραπεία (standard of care treatment) με ή χωρίς εικονικό φάρμακο ή με ομάδες ελέγχου
Outcomes	Relapse Free Survival (RFS), overall survival (OS), Complete Response (CR), Overall Response Rate (ORR) and severe adverse events.
Study design	Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές φάσης II

2.2 Τρόποι Αναζήτησης και Πηγές Πληροφοριών

Η αναζήτηση στη βάση δεδομένων πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες ηλεκτρονικές πηγές: Medline/PubMed και τη Βιβλιοθήκη Cochrane. Η τελευταία ημερομηνία αναζήτησης ήταν στις 11 Ιουλίου 2023. Προκειμένου να περιοριστεί ο όγκος πληροφοριών στα νεότερα δεδομένα και να διυλιθούν μελέτες που έχουν μόνο σχετικό περιεχόμενο τέθηκαν συγκεκριμένα φίλτρα επιλογής. Ειδικότερα αναζητήσαμε μελέτες οι οποίες έχουν δημοσιευτεί στην αγγλική γλώσσα ενώ αποκλείστηκαν όσες διεξάγονταν σε ζώα ή in vitro, καθώς και σε παιδιά.

Χρησιμοποιήθηκε η προσέγγιση "snow-balling" εξετάζοντας τις αναφορές των ενσωματωμένων μελετών για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος απώλειας άρθρων.

Οι όροι αναζήτησης κατηγοριοποιήθηκαν ως εξής: ομάδα 1 (Bispecific OR bi-specific OR dual-specific OR dual-targeting OR bispecificity OR bifunctional OR dual affinity); ομάδα 2 (antibody OR antibodies OR immunoglobulin OR immunoglobulins OR "immune protein" OR "immune proteins" OR antisera OR "antibody protein" OR "antibody proteins" OR immunoreagent OR immunoreagents OR "monoclonal antibody" OR "monoclonal antibodies" OR mAb OR mAbs OR bsMAb OR bsMAbs OR BsAb OR BsAbs OR BiTEs OR BiTE); ομάδα 3 (((blood OR hematologic) AND (cancers OR neoplasms OR neoplasm OR cancer OR malignancies)) OR (leukaemia OR leukemia OR lymphoma OR myeloma OR DLBCL)) NOT ("solid tumors" OR sarcomas OR carcinomas).

Τα αποτελέσματα αναζήτησης εξήχθησαν από τον συνδυασμό των ομάδων 1, 2 και 3.

2.3 Επιλογή μελετών

Με σκοπό την πλήρη αμεροληψία, η συνολική λίστα με τις διαθέσιμες πηγές επιλέχθηκε από δύο ανεξάρτητους ερευνητές, οι οποίοι προχώρησαν στην διαλογή των άρθρων. Η διαδικασία αποτελούνταν από τρία ξεχωριστά διαδοχικά στάδια.

Αρχικά αφαιρέθηκαν τα άρθρα που βρίσκονταν σε διπλή μορφή και στην συνέχεια μελετήθηκαν με βάση τον τίτλο και το περιεχόμενο της περίληψης τους. Εκείνα που

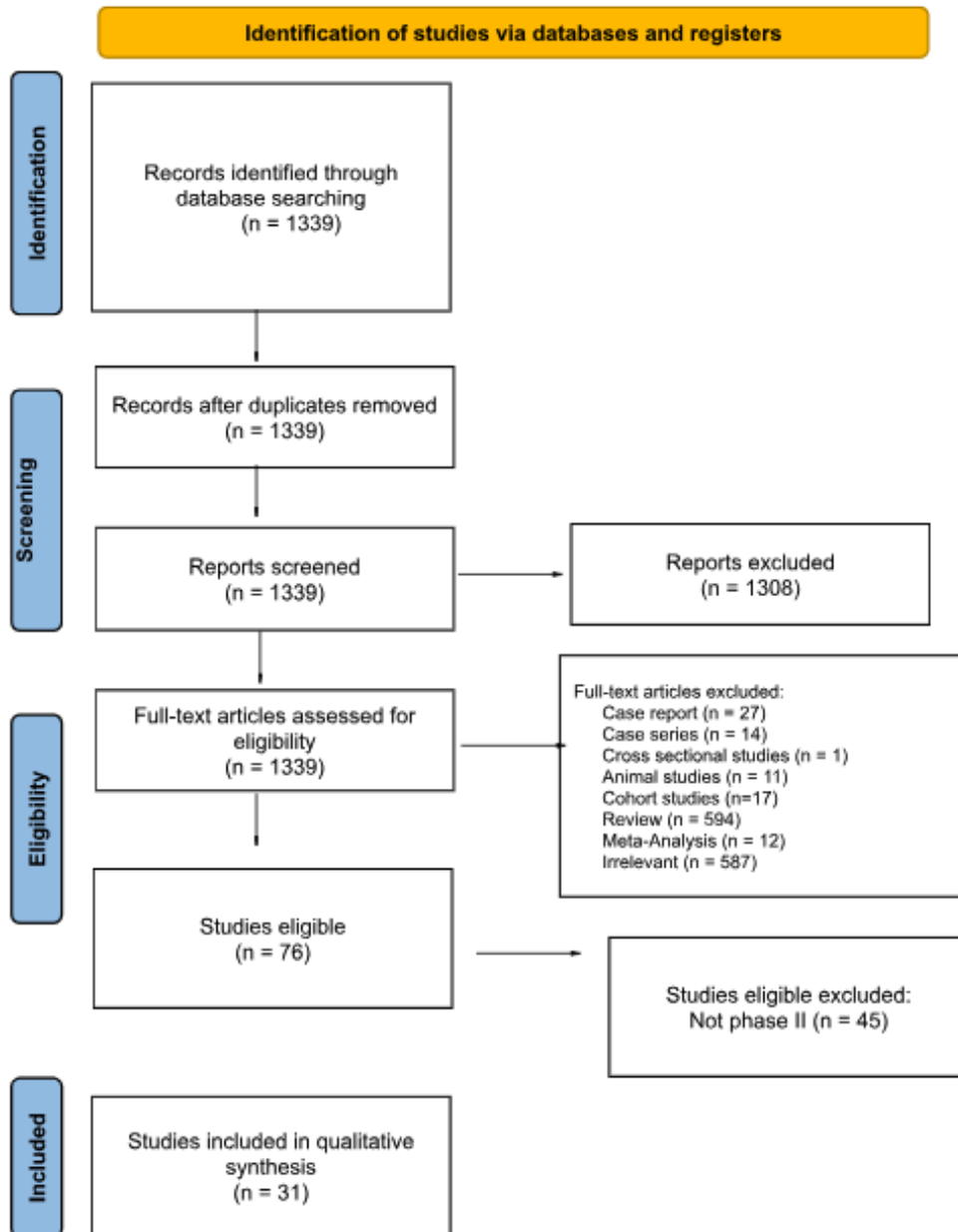
πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής επιλέχθηκαν για αξιολόγηση στην πλήρη μορφή τους. Έπειτα από την διαδικασία αξιολόγησης των άρθρων επιλέχθηκαν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες φάσης II, κοορτής και ασθενών μαρτύρων που ερευνούσαν τον ρόλο των αμφι-ειδικών αντισωμάτων σε ενήλικες ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες. Συστηματικές Μελέτες, μετα-αναλύσεις, surveys και δοκιμές πάνω σε ζώα η *in vitro* αποκλείστηκαν.

Επιπρόσθετα περιλήψεις συνεδρίων δεν έγιναν δεκτές καθώς παρόλο που είχαν την σωστή παρέμβαση και αποτελέσματα, απουσίαζαν τα χαρακτηριστικά των ασθενών και πληροφορίες σχετικά με την διεξαγωγή της μελέτης.

Οποιαδήποτε ασυμφωνία μεταξύ των δύο ερευνητών υπήρξε σχετικά με την επιλογή των άρθρων και την αξιολόγηση τους ως προς την παρουσία συστηματικού σφάλματος λύθηκε συναινετικά.

Αναλυτικότερα, η συστηματική μας αναζήτηση οδήγησε στον εντοπισμό μελετών. Αφού αποκλείσαμε όλα τα διπλότυπα, προχωρήσαμε στην αξιολόγηση των τίτλων και των περιλήψεων, εκ των οποίων αποκλείστηκαν 1308 λόγω των εξής αιτιών: αναφορές περίπτωσης (n = 27), σειρές περιστατικών (n = 14), cross sectional studies (n = 1), μελέτες σε ζώα (n = 11), προοπτικές μελέτες (n = 17), ανασκοπήσεις (n = 594), μετα-αναλύσεις (n = 12), άσχετες μελέτες (n = 584). Στη συνέχεια, προχωρήσαμε στην πλήρη εξέταση των 76 υπολειπόμενων εγγραφών, εκ των οποίων αποκλείστηκαν 45 επειδή δεν ήταν φάσης II δοκιμές.

Το διάγραμμα ροής PRISMA 2020 παρουσιάζεται στο παρακάτω σχήμα.



Σχήμα 1. Διάγραμμα ροής της διαδικασίας επιλογής μελέτης

Τελικά καταλήξαμε σε 31 επιλέξιμες δοκιμές φάσης II και τα κυριότερα χαρακτηριστικά αυτών των δοκιμών παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Τα κυριότερα χαρακτηριστικά των επιλέξιμων μελετών.

Reference	PMID	Publication Date	Enrolled Patients	Age (range)
(Gökbuget et al., 2018)	-	2016	21	≥ 18 years
(Sasse et al., 2022)	35848865	2022	25	median age 45 years
(Budde et al., 2022)	35803286	2022	90	≥ 18 years
(Ma et al., 2022)	36115087	2022	29	65 (45–79)
(Advani et al., 2022)	35157496	2022		75 (66-84)
(Katz et al., 2022)	35503708	2022	47	65 (50-81)
(Kantarjian et al., 2023)	37131217	2023	110	37 (17-87)
(Thompson et al., 2022)	35941212	2022	9	66 (50-76)
(Jabbour et al., 2022)	35713551	2022	37	43 (22-84)
(Martinelli et al., 2021)	33588145	2021	45	55 (23–78)
(Foà et al., 2020)	33085860	2020	63	54 (24 - 82)
(Jabbour et al., 2020)	32589978	2020	69	41(32-50)
(Rambaldi et al., 2020)	31626339	2019	45	53 (20-82)
(Stein, Kantarjian, et al., 2019)	31002989	2019	64	32 (19-74)
(Jabbour et al., 2018)	30307611	2018	48	39 (18–87)
(Jen et al., 2019)	30254079	2019	86	43 (18-76)
(Stein, Schiller, et al., 2019)	30238148	2019	189	(18-79)
(Zhu et al., 2018)	28922466	2018	189	
(Gökbuget et al., 2018)	29358182	2018	116	45 (18-76)
(Martinelli et al., 2017)	28355115	2017	45	55 (23-78)

(Gökbuget et al., 2017)	28082340	2017	20	48.5 (20-72)
(Barlev et al., 2017)	27873237	2016	189	34–39
(Viardot et al., 2016)	26755709	2016	25	66 (34-85)
(Topp et al., 2015)	25524800	2015	189	39 (18-79)
(Topp et al., 2014)	25385737	2014	36	32 (18-77)
(Klinger et al., 2012)	22592608	2012	21	≥ 18 years
(Topp et al., 2011)	21576633	2011	21	47 (20-77)
(Dickinson et al., 2022)	36507690	2022	155	66 (21-90)
(Moreau et al., 2022)	35661166	2022	165	64 (33-84)
(Coyle et al., 2020)	32546071	2020	41	56 (19-75)
(Topp et al., 2012)	23024237	2012	21	≥ 18 years

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Ανάλυση των αποτελεσμάτων επιβίωσης στο λέμφωμα

Η συγκεκριμένη συστηματική ανασκόπηση αναλύει τα κλινικά αποτελέσματα από αρκετές μελέτες που επικεντρώνονται σε υποτροπιάζοντα/ανθεκτικά λεμφώματα, ιδιαίτερα το DLBCL και άλλους υποτύπους λεμφώματος. Η ανάλυση περιλαμβάνει ποσοστά πλήρους απόκρισης (CR), συνολικής επιβίωσης (OS), συνολικού ρυθμού απόκρισης (ORR) και απόκριση στην ελάχιστη υπολειμματική νόσο (MRD), παρουσιάζοντας τόσο τα καλύτερα όσο και τα χειρότερα αποτελέσματα που έχουν αναφερθεί.

Σε μια δοκιμή φάσης II (Dickinson et al., 2022), το glofitamab, ένα αμφι-ειδικό αντίσωμα που στοχεύει στα CD20 και CD3, δοκιμάστηκε σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό DLBCL. Στο DLBCL υψηλού κινδύνου, αυτή η μελέτη ανέφερε ποσοστό CR 85,7%, υποδεικνύοντας υψηλό επίπεδο αποτελεσματικότητας στην επίτευξη πλήρους απόκρισης σε σημαντικό αριθμό ασθενών. Επιπλέον, η μελέτη ανέφερε ποσοστό πλήρους απόκρισης 39% με follow-up 12,6 μηνών. Αυτό το ποσοστό ήταν ελαφρώς χαμηλότερο στο 35% μεταξύ ασθενών που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με CAR T-cells.

Αντιθέτως, σε ασθενείς με υποτροπιάζον/ανασταλτικό DLBCL που αντιμετωπίστηκαν με κανονικές θεραπείες (standard therapies), το ποσοστό CR ήταν μόλις 16%, αντικατοπτρίζοντας τις προκλήσεις στη διαχείριση επιθετικών περιπτώσεων λεμφώματος με συμβατικές θεραπείες (Thompson et al., 2022). Ο συνολικός ρυθμός απόκρισης (ORR) δεν αναφέρθηκε αναλυτικά, αλλά το υψηλό ποσοστό CR υπογραμμίζει την πιθανή αποτελεσματικότητα του glofitamab σε ασθενείς με πολύπλοκες προηγούμενες θεραπείες.

Το MRD είναι κρίσιμος δείκτης για μακροπρόθεσμη εξάλειψη της νόσου και πρόβλεψη υποτροπής στη θεραπεία των λεμφωμάτων. Τα δεδομένα από τις ανασκοπήσεις μελετών δεν παρείχαν συγκεκριμένα ποσοστά ανταπόκρισης MRD για ασθενείς με λεμφώματα που αντιμετωπίζονται με glofitamab ή άλλες θεραπείες. Ωστόσο, η αρνητικότητα για την ελάχιστη υπολειμματική νόσο αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως κρίσιμο τελικό σημείο σε κλινικές δοκιμές για αιματολογικά κακοήγη νοσήματα, συμπεριλαμβανομένου του λεμφώματος.

Γενικά, για το DLBCL, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις υποτροπίας ή ανασταλτικότητας, τα κλινικά αποτελέσματα ήταν μεταβλητά. Βρέθηκε ότι ο συνολικός ρυθμός απόκρισης (ORR) ήταν 36%,

με το 16% των ασθενών να επιτυγχάνουν πλήρη απόκριση (CR). Η μέση συνολική επιβίωση (OS) αναφέρθηκε στους 5 μήνες, ενώ η επιβίωση χωρίς πρόοδο (progression-free survival PFS) ήταν 3,7 μήνες.

Στο υψηλού κινδύνου DLBCL με καινοτόμες θεραπείες επιτεύχθηκε εντυπωσιακός ρυθμός συνολικής απόκρισης (ORR) 89,3% και πλήρους απόκρισης (CR) 85,7%, με μέσο PFS στους 5 μήνες. Για ασθενείς με τον υποτύπο DLBCL Richter's Syndrome (RS), ο ORR ήταν χαμηλότερος στο 22%, με μέσο PFS 1,9 μήνες. Η μέση διάρκεια απόκρισης αναφέρθηκε ως 10,3 μήνες.

Επιπλέον, για το υποτροπιάζον/ανθεκτικό Β-κυτταρικό non-Hodgkin λεμφώμα (B-NHL), ο ORR μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας ήταν 37%, και ο ρυθμός πλήρους απόκρισης ήταν 22%. Το μέσο PFS για αυτήν την ομάδα ήταν 2,5 μήνες.

Παρακάτω στον πίνακα 3, συνοψίζονται τα αποτελέσματα επιβίωσης στο λέμφωμα, σύμφωνα με τις κλινικές δοκιμές που μελετήθηκαν στην συγκεκριμένη διπλωματική εργασία.

Πίνακας 3: Παρουσίαση αποτελεσμάτων επιβίωσης στο λέμφωμα.

Reference	Drug / Bispecific Antibody	Blood malignancy	ORR	CR	OS
(Sasse et al., 2022)	AFM13	relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma	16.7%	Not mentioned	Not mentioned
(Budde et al., 2022)	Mosunetuzumab	relapsed or refractory follicular lymphoma	Not mentioned	60 %	Not mentioned
(Katz et al., 2022)	Blinatumomab	High-risk DLBCL	89.3%	85.7%	5 months
(Thompson et al., 2022)	Blinatumomab	Richter's Syndrome (RS) - DLBCL subtype	22%	44,4%	Not mentioned
(Viardot et al., 2016)	Blinatumomab	RR diffuse large B-cell lymphoma	36%	16%	5 months
(Dickinson et al., 2022)	Glofitamab	RR DLBCL	Not mentioned	39%	11.5 months
(Coyle et al., 2020)	Blinatumomab	RR aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL)	37%	22%	Not mentioned

Αυτά τα δεδομένα υπογραμμίζουν τη μεταβλητότητα στα κλινικά αποτελέσματα μεταξύ διαφορετικών υποτύπων λεμφώματος και την ανάγκη για εξατομικευμένες θεραπευτικές στρατηγικές για τη βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών.

Η σημαντική μεταβλητότητα στους ρυθμούς απόκρισης και τα αποτελέσματα επιβίωσης υπογραμμίζει την πολυπλοκότητα στη θεραπεία αυτών των αιματολογικών κακοήθειων και επισημαίνει πεδία για πιθανές θεραπευτικές προόδους.

3.2 Ανάλυση των αποτελεσμάτων επιβίωσης στο πολλαπλό μυέλωμα

Στη συστηματική ανασκόπησή των αποτελεσμάτων θεραπείας για υποτροπιάζον ή ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα, προέκυψαν σημαντικά ευρήματα από την ανάλυση δεδομένων κλινικών δοκιμών που περιλαμβάνουν το teclistamab. Από τους 165 ασθενείς που περιλαμβάνονται στις μελέτες, ένα αξιοσημείωτο ποσοστό 39,4% πέτυχε μερική απόκριση (PR) στο teclistamab. Αυτό το ποσοστό ανταπόκρισης είναι ενδεικτικό σημαντικής μείωσης του φορτίου της νόσου και αντανάκλα την αποτελεσματικότητα αυτής της συγκεκριμένης θεραπείας.

Επιπλέον, η μέση συνολική επιβίωση (OS) για αυτούς τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με teclistamab ήταν 11,3 μήνες, υποδεικνύοντας μια ουσιαστική επέκταση του προσδόκιμου ζωής με αυτή την στοχευμένη θεραπεία. Η παράταση της OS είναι ένα κρίσιμο τελικό σημείο στη διαχείριση του υποτροπιάζοντος ή ανασταλτικού πολλαπλού μυελώματος, και αυτό το αποτέλεσμα υποδηλώνει ότι το teclistamab έχει προοπτική στη βελτίωση των αποτελεσμάτων των ασθενών.

Ιδιαίτερης σημασίας είναι ότι το 46% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με teclistamab πέτυχαν αρνητικότητα στην ελάχιστη υπολειμματική νόσο (MRD). Αυτό το επίπεδο απόκρισης, όπου δεν υπάρχει ανιχνεύσιμο ίχνος της νόσου σε μοριακό επίπεδο, είναι ενδεικτικό μιας ευνοϊκής ανταπόκρισης στη θεραπεία με teclistamab. Η επίτευξη αρνητικότητας MRD συνδέεται με βελτιωμένο μακροπρόθεσμο έλεγχο της νόσου και πρόγνωση, υπογραμμίζοντας την ικανότητα του teclistamab να προκαλεί ανθεκτικές υποχωρήσεις σε αυτόν τον δύσκολο πληθυσμό ασθενών.

Συνοψίζοντας, αυτά τα αποτελέσματα υπογραμμίζουν την ελπιδοφόρα αποτελεσματικότητα του teclistamab στη θεραπεία του υποτροπιάζοντος ή ανασταλτικού πολλαπλού μυελώματος. Τα παρατηρούμενα ποσοστά PR, παρατεταμένης OS και αρνητικότητας MRD συλλογικά υποδεικνύουν ότι το teclistamab έχει τη δυνατότητα να βελτιώσει τα αποτελέσματα και να προσφέρει ελπίδα στους ασθενείς που αντιμετωπίζουν αυτή την δύσκολη αιματολογική κακοήθεια.

3.3 Ανάλυση των αποτελεσμάτων ασφάλειας στο λέμφωμα

Για το υποτροπιάζον/ανθεκτικό κλασικό Hodgkin λέμφωμα, αναφέρονται σημαντικές τοξικότητες που σχετίζονται με τη θεραπεία. Η ουδετεροπενία παρατηρήθηκε στο 16,7% των ασθενών, ενώ η αναιμία και ο πυρετός και η ουδετεροπενία επηρέασαν το 8,3% της ομάδας. Αυτές οι υψηλές συχνότητες σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών υπογραμμίζουν τις προκλήσεις στη διαχείριση ασθενών που έχουν ήδη λάβει πολλές θεραπείες.

Σε μια μελέτη που εστιάστηκε στο DLBCL, παρατηρήθηκαν μέτριες έως υψηλές συχνότητες σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Η ουδετεροπενία επηρέασε το 16% των ασθενών, η θρομβοπενία το 9% και η αναιμία το 5%, υποδεικνύοντας ένα συνεπές πρότυπο αιματολογικών τοξικοτήτων που συνδέονται με τις θεραπείες του DLBCL.

Σε μια μελέτη που περιλάμβανε ασθενείς με υψηλού κινδύνου CD22-θετικό DLBCL, σημειώθηκαν υψηλές συχνότητες σοβαρών αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Η ουδετεροπενία επηρέασε το 89,3% των ασθενών, ενώ ο πυρετός αναφέρθηκε στο 14,3% και η θρομβοπενία στο 35,7%. Αυτές οι υψηλές συχνότητες αιματολογικών τοξικοτήτων αντικατοπτρίζουν την επιθετική φύση της νόσου και την ένταση των χρησιμοποιούμενων θεραπειών.

Για το σύνδρομο Richter, έναν υποτύπο του DLBCL, η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμού 3-4 ήταν χαμηλότερη σε σύγκριση με άλλους τύπους λεμφώματος. Η αναιμία παρατηρήθηκε στο 22,2% των ασθενών και η θρομβοπενία στο 11,1%, υποδεικνύοντας ένα κάπως καλύτερο προφίλ ασφάλειας για τις θεραπείες σε αυτόν τον συγκεκριμένο υποτύπο.

Στο πλαίσιο του υποτροπιάζοντος/ανθεκτικό επιθετικού Β-κυτταρικού μη-Hodgkin λεμφώματος, η μελέτη βρήκε ότι το 37% των ασθενών παρουσίασε ουδετεροπενία, το 10,5% είχε εμπύρετη ουδετεροπενία, το 17,5% ανέπτυξε θρομβοπενία και το 3,5% είχε αναιμία. Αυτά τα δεδομένα δείχνουν τη συχνή εμφάνιση σοβαρών αιματολογικών τοξικοτήτων σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Συνοψίζοντας, σε αυτές τις μελέτες, οι αιματολογικές τοξικότητες, ιδιαίτερα η ουδετεροπενία, η θρομβοπενία και η αναιμία, ήταν οι πιο κοινές και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η ουδετεροπενία, που συχνά οδηγεί σε εμπύρετη ουδετεροπενία, ήταν μια σημαντική ανησυχία, υπογραμμίζοντας την ανάγκη για προσεκτική παρακολούθηση και διαχείριση. Η θρομβοπενία και η αναιμία ήταν επίσης διαδεδομένες, τονίζοντας την ανάγκη για ολοκληρωμένη υποστηρικτική φροντίδα.

Πίνακας 4: Παρουσίαση αποτελεσμάτων ασφάλειας στο λέμφωμα.

Reference	Cytokine release syndrome	Nervous system disorders	Fever	Headache	Neutropenia	Anemia
(Sasse et al., 2022)	0	4.76%(all Grade)	100% (all Grade)	47.62%(all Grade)	0	0
(Budde et al., 2022)	44 % (all Grade)	0	0	0	0	8%(Grade 3/4)
(Katz et al., 2022)	17.9 % (all Grade)	10.71 % (Grade 3/4)	0	25%(all Grade)	17.9%(all Grade) 14.3%(Grade 3/4)	0
(Viardot et al., 2016)	0	0	43.5%(all Grade) 4.3%Grade 3/4)	0	0	0
(Dickinson et al., 2022)	17.9 % (all Grade)	0	0	0	0	0
(Coyle et al., 2020)	0	56% (all Grade) 24%(Grade 3/4)	24% (all Grade) 2% (Grade 3/4)	22% (all Grade)	12% (all Grade) 10% (Grade 3/4)	12%(all Grade) 7%(Grade 3/4)

Η εξισορρόπηση της αποτελεσματικότητας με την ασφάλεια παραμένει κρίσιμη, ιδιαίτερα στις επιθετικές και υποτροπιάζουσες/ανασταλτικές περιπτώσεις λεμφώματος, για να βελτιωθούν τα αποτελέσματα των ασθενών και η ποιότητα ζωής. Η συνεχής έρευνα σε θεραπείες με καλύτερα προφίλ ασφάλειας είναι απαραίτητη για την πρόοδο στη θεραπεία του λεμφώματος.

3.4 Ανάλυση των αποτελεσμάτων ασφαλείας στο πολλαπλό μυέλωμα

Σχετικά με τους ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα, οι πιο συχνά παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλάμβαναν το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών (CRS), αιματολογικές τοξικότητες και λοιμώξεις, όπως φαίνεται και στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5: Παρουσίαση αποτελεσμάτων ασφαλείας στο πολλαπλό μυέλωμα.

Reference	Cytokine release syndrome	Fever	Headache	Neutropenia	Thrombocytopenia	Anemia
(Moreau et al., 2022; Sasse et al., 2022)	72.1% (all Grade)	27.3% (all Grade)	23.6% (all Grade)	70.9% (all Grade)	40% (all Grade)	52.1% (all Grade)
	0.6% (Grade 3/4)	0.6% (Grade 3/4)	0.6% (Grade 3/4)	64.2% (Grade 3/4)	21.2% (Grade 3/4)	37% (Grade 3/4)

Το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών (CRS) εμφανίστηκε στο 72% των ασθενών, με την πλειοψηφία των περιπτώσεων να είναι βαθμού 1 ή 2, υποδεικνύοντας ότι ενώ το CRS ήταν κοινό, ήταν γενικά διαχειρίσιμο.

Οι αιματολογικές τοξικότητες ήταν επίσης σημαντικές, με την ουδετεροπενία να παρατηρείται στο 70,6% των ασθενών, την αναιμία στο 62,6% και την θρομβοπενία στο 46%. Αυτές οι αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι κρίσιμες να παρακολουθούνται και να διαχειρίζονται, δεδομένου του δυναμικού τους αντίκτυπου στα αποτελέσματα των ασθενών και στην ποιότητα ζωής τους.

Οι λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 21% των ασθενών, υπογραμμίζοντας τη σημασία της επαγρύπνησης και των προφυλακτικών μέτρων για τον μετριασμό των κινδύνων λοιμώξεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με teclistamab.

Συνολικά, ενώ το teclistamab δείχνει υποσχόμενη αποτελεσματικότητα στη θεραπεία του υποτροπιάζοντος ή ανθεκτικού πολλαπλού μυελώματος, το προφίλ ασφαλείας του απαιτεί προσεκτική διαχείριση του CRS, των αιματολογικών τοξικοτήτων και των λοιμώξεων για να εξασφαλιστούν τα βέλτιστα αποτελέσματα για τους ασθενείς.

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα ευρήματα αυτής της συστηματικής ανασκόπησης, βασισμένα στα καταληκτικά σημεία κάθε μελέτης, αναδεικνύουν τη μεταμορφωτική δυναμική των αμφι-ειδικών αντισωμάτων στη θεραπεία των υποτροπιαζουσών ή ανθεκτικών αιματολογικών κακοηθειών, ιδίως των επιθετικών Β-κυτταρικών μη-Hodgkin λεμφωμάτων (NHL) και του πολλαπλού μυελώματος. Αυτές οι θεραπείες, συμπεριλαμβανομένων των teclistamab και το glofitamab, έχουν δείξει σημαντική αποτελεσματικότητα σε αυτές τις καταστάσεις, παρά τις αξιοσημείωτες ανησυχίες για την ασφάλεια που χρειάζονται προσεκτική εξέταση.

Καταληκτικά Σημεία

Καταληκτικά σημεία είναι τα χαρακτηριστικά ή οι μεταβλητές που αντικατοπτρίζουν πως νιώθει ένας ασθενής, την λειτουργικότητά του ή την διάρκεια επιβίωσής του. Οι εγκρίσεις των νέων φαρμάκων από τις αρχές βασίζονται κατά κύριο λόγο στα καταληκτικά σημεία, τα οποία δείχνουν ότι το φάρμακο παρέχει μεγαλύτερη επιβίωση στους ασθενείς ή και μια καλύτερη ποιότητα ζωής.

Τα καταληκτικά σημεία μιας κλινικής δοκιμής χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες. Τα κύρια καταληκτικά σημεία (primary endpoints) και τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία (secondary endpoints). Ως κύρια καταληκτικά σημεία ορίζονται εκείνα για τα οποία τυχαιοποιήθηκαν οι συμμετέχοντες της κλινικής δοκιμής και για τα οποία τελέστηκε ο υπολογισμός ισχύος της μελέτης.

Ένα δευτερεύον καταληκτικό σημείο παρέχει μια πιο συνολική άποψη για το όφελος της θεραπείας που δοκιμάζεται, διευκρινίζοντας την αναλογία κινδύνου-οφέλους. Διακρίνονται δύο κατηγορίες δευτερευόντων καταληκτικών σημείων. Αυτά περιλαμβάνουν τα σημαντικά κλινικά αποτελέσματα, τα οποία σχετίζονται με κλινικά δεδομένα και μπορούν κάποιες φορές να τα λάβουν υπόψιν στις ενδείξεις των φαρμάκων και τα “feel-good” καταληκτικά σημεία, τα οποία πιθανότατα δεν θα οδηγήσουν σε νέα ένδειξη ή αλλαγή στην επισήμανση του φαρμάκου, αλλά μπορεί να παρέχουν διαβεβαίωση σχετικά με το κύριο καταληκτικό σημείο και να προσφέρουν νέες πληροφορίες για την ασθένεια.

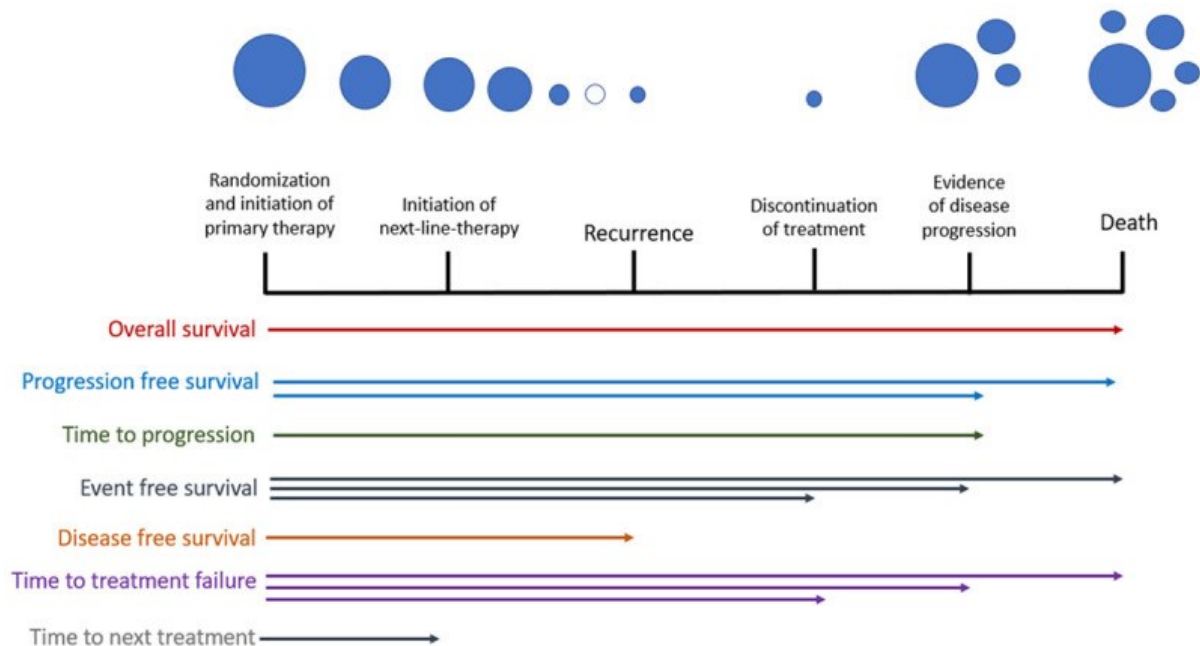
Αναφέρονται επίσης τα υποκατάστατα και τα ενδιάμεσα καταληκτικά σημεία (surrogate endpoints), τα οποία αναφέρονται ως «βιοδείκτες». Ωστόσο, δεν πληρούν όλοι οι βιοδείκτες

τα κριτήρια για να είναι υποκατάστατα τελικά σημεία. Για να θεωρηθεί ένας βιοδείκτης ως υποκατάστατο τελικό σημείο, πρέπει να υπάρχει σχέση μεταξύ του βιοδείκτη και του κλινικού αποτελέσματος. Μια απλή συσχέτιση μεταξύ του βιοδείκτη και της παθοφυσιολογίας της νόσου δεν αρκεί.

Ενώ τα υποκατάστατα τελικά σημεία έχουν χρησιμοποιηθεί ιστορικά για την ταχεία αξιολόγηση ιατρικών παρεμβάσεων σε κλινικές δοκιμές, δεν έχουν αυστηρά κριτήρια επικύρωσης (Feigin, 2004).

Τα κλινικά καταληκτικά σημεία μπορούν επίσης να κατηγοριοποιηθούν ως ποσοτικά ή ποιοτικά ανάλογα με τον τρόπο μέτρησης του αποτελέσματος. Τα ποσοτικά τελικά σημεία μετρούνται αντικειμενικά με το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από την τυχαιοποίηση ή την έναρξη της θεραπείας μέχρι το επιθυμητό συμβάν. Συγκριτικά, τα ποιοτικά καταληκτικά σημεία μετρούνται υποκειμενικά και τυπικά αναφέρονται με βάση τις παρατηρήσεις που γίνονται από τον ασθενή, τον φροντιστή ή τον γιατρό.

Η ανάπτυξη νέων θεραπειών για τον καρκίνο βασίζεται κυρίως σε κλινικές δοκιμές και στη χρήση σχετικών κλινικών καταληκτικών σημείων. Σε δοκιμές με καρκινοπαθείς, είναι επίσης σημαντικό να ληφθούν υπόψη οι διαφορετικοί τύποι καρκίνου, οι ιστολογικές υποομάδες και το προσδόκιμο ζωής.



Εικόνα 6: Απεικόνιση διάφορων καταληκτικών σημείων σε σχέση με το υποθετικό μέγεθος όγκου σε χρονική κλίμακα.

Στις μελέτες που μελετήσαμε σχετικά με τον ρόλο των αμφι-ειδικών αντισωμάτων στο λέμφωμα και στο πολλαπλό μυέλωμα, παρατηρούμε πως τα καταληκτικά σημεία διαφέρουν.

Όσον αφορά την συνολική επιβίωση OS, η οποία ορίζεται ως χρόνος από την τυχαιοποίηση έως τον θάνατο από οποιαδήποτε αιτία, παρατηρήσαμε ότι χρησιμοποιήθηκε σαν καταληκτικό σημείο στις μισές (4 από τις 8) από τις μελέτες που μελετήθηκαν για τον ρόλο των αμφι-ειδικών αντισωμάτων στη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος και του λεμφώματος. Αξίζει να αναφερθεί πως το OS, πρόκειται για ένα καθολικώς αποδεκτό, ευκόλως και χωρίς αμφισβήτηση μετρήσιμο καταληκτικό σημείο. Παρά τους όποιους περιορισμούς του, καθώς συμπεριλαμβάνει θανάτους μη σχετικούς με το υπό μελέτη φαρμακευτικό προϊόν, απαιτεί ικανό μέγεθος δείγματος, ώστε να έχει στατιστική σημαντικότητα και παραμένει ευρέως χρησιμοποιούμενο. Αυτό, οφείλεται στην αμεσότητα του, με αποτέλεσμα να θεωρείται η πιο αξιόπιστη καταληκτική παράμετρος για τον καρκίνο και όταν πραγματοποιούνται μελέτες για την αξιολόγηση της επιβίωσης να είναι η προτιμώμενη.

Ωστόσο σε κάποιες μελέτες δεν αναφέρθηκε ως καταληκτικό σημείο, και οι λόγοι που οι ερευνητές ενδεχομένως δεν το χρησιμοποίησαν είναι ότι μπορεί να επηρεαστεί από crossover ή επακόλουθες θεραπείες και επιπλέον απαιτεί μεγαλύτερη χρονική παρακολούθηση για να εμφανιστεί σημαντική στατιστική διαφορά μεταξύ των υπό έρευνα ομάδων.

Επιπρόσθετα σχεδόν σε όλα τα αποτελέσματα που μελετήσαμε σχετικά με τον ρόλο των αμφι-ειδικών αντισωμάτων σε ασθενείς με λέμφωμα και με πολλαπλό μυέλωμα, παρατηρήσαμε πως ως βασικό καταληκτικό σημείο χρησιμοποιείται το PFS (σε 6 από τις 8 μελέτες). Ορίζεται ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση μέχρι την πρώτη ένδειξη εξέλιξης της νόσου ή θανάτου. Το PFS παρέχει το πλεονέκτημα της αντικειμενικής αξιολόγησης χωρίς να επηρεάζεται από crossover ή επακόλουθες θεραπείες. Το PFS είναι μια ελκυστική επιλογή σαν κλινικό καταληκτικό σημείο για την άμεση πληροφόρησή σχετικά με τη δραστηριότητα του φαρμάκου και την ταχεία ανάκαμψη των δεδομένων σε σύγκριση με το OS, το οποίο χρησιμοποιήθηκε σε λιγότερες μελέτες (4 από τις 8). Επιπρόσθετα απαιτεί μικρότερο μέγεθος δείγματος και μικρότερο χρόνο παρακολούθησης σε σχέση με το OS, το οποίο αποτυγχάνει να αξιολογήσει τις βραχυπρόθεσμες, σταδιακές αλλαγές κάθε γύρου θεραπείας. Όλα αυτά κάνουν ξεκάθαρο τον λόγο που επιλέχθηκε ως καταληκτικό σημείο στις περισσότερες μελέτες. Ωστόσο, αξίζει να αναφερθεί ότι κάποιες φορές η χρήση του PFS ως κλινικού καταληκτικού σημείου είναι αμφισβητήσιμη επειδή η παρατεταμένη PFS δεν οδηγεί πάντα σε εκτεταμένη επιβίωση.

Στις περισσότερες από αυτές (7 από τις 8), φαίνεται πως οι ερευνητές εξετάζουν την πλήρη απόκριση στη θεραπεία (CR), η οποία ορίζεται ως η έλλειψη ανιχνεύσιμων ενδείξεων όγκου. Αποτελεί έναν αντικειμενικό δείκτη, καθώς η μέτρησή της, γίνεται με απεικονιστικές εξετάσεις και ιστοπαθολογία. Ακόμη, η επίτευξη πλήρους ανταπόκρισης, συνήθως συσχετίζεται με βελτιωμένη συνολική επιβίωση (OS) και με την μακροχρόνια επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), γεγονός που φαίνεται και στις κλινικές δοκιμές που μελετήσαμε, καθώς η συνολική απόκριση συνοδεύεται και από αποτελέσματα OS και PFS. Για παράδειγμα είδαμε πως η CR στο πλαίσιο της θεραπείας πολλαπλού μυελώματος είναι κλινικά σημαντική καθώς μεταφέρει ένα πλεονέκτημα επιβίωσης που σχετίζεται με βελτιωμένο OS και παρατεταμένο PFS. Τέλος, η επίτευξη πλήρους ανταπόκρισης, μπορεί να επηρεάσει τις κλινικές αποφάσεις σχετικά με τη συνέχιση της θεραπείας, τη διακοπή ή τις επιπλέον θεραπευτικές στρατηγικές, ενισχύοντας την κλινική πρακτική.

Σε πέντε από τις προαναφερόμενες μελέτες, χρησιμοποιήθηκε ως καταληκτικό σημείο και το ποσοστό συνολικής απόκρισης (ORR), το οποίο, ορίζεται ως το ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίνονται, είτε μερικώς, είτε πλήρως στη θεραπεία. Αν και δεν δίνει πληροφορίες για την δραστηριότητα του φαρμάκου, αξιολογείται καθώς χρειάζεται μικρότερο μέγεθος δείγματος και λιγότερο χρόνο, σε σύγκριση με τις μελέτες που εστιάζουν στην επιβίωση. Ωστόσο, εξακολουθούν να υπάρχουν ορισμένες ανησυχίες όσον αφορά τη χρησιμότητα του ORR ως κλινικού καταληκτικού σημείου, κυρίως διότι, το ORR αποτυγχάνει να συλλάβει ασθενείς με σταθερή νόσο και δεν διαφοροποιεί τους ασθενείς με πλήρη ανταπόκριση από εκείνους με μερική ανταπόκριση.

Τέλος σε μία από τις κλινικές μελέτες που μελετήθηκαν στην παρούσα διπλωματική εργασία, εμφανίζεται ως καταληκτικό σημείο η ελάχιστη υπολειπόμενη νόσος (MRD). Πρόκειται για μια επιλογή με σαφή πλεονεκτήματα όταν χρησιμοποιείται ως υποκατάστατο καταληκτικό σημείο, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε ταχύτερη ανάγνωση των αποτελεσμάτων της δοκιμής και μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό των ασθενών που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής, επιτρέποντας έτσι έγκαιρη ή/και πρόσθετη θεραπεία. Η χρήση των αποτελεσμάτων της δοκιμής MRD θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και μόνο σε περιπτώσεις όπου υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αναπληρωματικό καταληκτικό σημείο της PFS ή της OS να εφαρμόζεται ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο στις κλινικές μελέτες.

Στόχος της κατάλληλης επιλογής καταληκτικών σημείων, είναι η επιστημονική εγκυρότητα και η κλινική χρησιμότητα στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της υπό μελέτη θεραπείας. Για να επιλέξουμε επομένως το πιο χρήσιμο καταληκτικό σημείο, χρειάζεται να λάβουμε υπόψιν μας την καθορισμένη ομάδα-στόχο των ασθενών, τα χαρακτηριστικά της νόσου και την θεραπευτική κατηγορία και το προοριζόμενο προϊόν της μελέτης.

Συμπερασματικά, η επιλογή των καταληκτικών σημείων, βρίσκεται σε άμεση συνάρτηση με τον σχεδιασμό της μελέτης.

Κλινική Αποτελεσματικότητα και Αποτελέσματα

Τα αφι-ειδικά αντισώματα έχουν επιδείξει σημαντικά κλινικά οφέλη σε ασθενείς που έχουν εξαντλήσει άλλες θεραπευτικές επιλογές. Για παράδειγμα, το glofitamab έχει επιδείξει εντυπωσιακά ποσοστά πλήρους ανταπόκρισης (CR) στο διάχυτο μεγάλο Β-κυτταρικό λέμφωμα (DLBCL), ενώ το teclistamab έχει επιτύχει αξιόλογα ποσοστά μερικής ανταπόκρισης (PR) και αρνητικότητα ελάχιστης υπολειμματικής νόσου (MRD) στο πολλαπλό μυέλωμα. Η ικανότητα αυτών των παραγόντων να προκαλούν βαθιές υφέσεις, όπως φαίνεται από την αρνητικότητα MRD, είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντική, καθώς συσχετίζεται με βελτιωμένη επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) και συνολική επιβίωση (OS). Αυτά τα αποτελέσματα υπογραμμίζουν τη δυναμική των BiAbs, και παρέχουν σημαντικές κλινικές υφέσεις και βελτιωμένα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα, αναδεικνύοντας τον ρόλο τους ως πολύτιμη προσθήκη στο θεραπευτικό οπλοστάσιο κατά των αιματολογικών κακοηθειών.

Προφίλ Ασφάλειας και Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Παρά την υποσχόμενη αποτελεσματικότητά τους, τα BiAbs συνδέονται με σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδίως αιματολογικές τοξικότητες και το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών (CRS). Οι αιματολογικές τοξικότητες, όπως η ουδετεροπενία, η θρομβοπενία και η αναιμία, παρατηρούνται συχνά και μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών και τη συνέχεια της θεραπείας. Το CRS, μια κοινή και δυνητικά σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια, απαιτεί επαγρύπνηση και άμεση παρέμβαση για τη διαχείριση των συμπτωμάτων και την πρόληψη σοβαρών επιπλοκών. Η διαχείριση του CRS συνήθως περιλαμβάνει κορτικοστεροειδή και tocilizumab, υπογραμμίζοντας τη σημασία των ισχυρών πρωτοκόλλων

υποστηρικτικής φροντίδας. Η υψηλή συχνότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών τονίζει την ανάγκη για προσαρμοσμένα θεραπευτικά σχήματα και ολοκληρωμένες στρατηγικές υποστηρικτικής φροντίδας για την ελαχιστοποίηση των τοξικοτήτων, διατηρώντας παράλληλα τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα.

Κατευθύνσεις Μελλοντικής Έρευνας

Η συνεχιζόμενη έρευνα είναι κρίσιμη για την περαιτέρω βελτίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των αμφι-ειδικών αντισωμάτων στις αιματολογικές κακοήθειες.

Μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να επικεντρωθούν στην ενίσχυση των προφίλ ασφάλειας, στον εντοπισμό βιοδεικτών για την ανταπόκριση και την τοξικότητα και στην εξερεύνηση στρατηγικών συνδυασμού για την υπέρβαση της αντίστασης και τη βελτίωση των αποτελεσμάτων των ασθενών. Είναι επίσης απαραίτητες οι μακροχρόνιες μελέτες παρακολούθησης για την αξιολόγηση της ανθεκτικότητας των ανταποκρίσεων και της πιθανότητας εμφάνισης τοξικοτήτων μακροπρόθεσμα. Η διερεύνηση της ενσωμάτωσης των αμφι-ειδικών αντισωμάτων σε εξατομικευμένα θεραπευτικά σχήματα είναι ζωτικής σημασίας για την πλήρη αξιοποίηση του δυναμικού τους. Η κατανόηση των μοριακών και ανοσολογικών μηχανισμών που υποστηρίζουν τις επιδράσεις τους θα καθοδηγήσει την ανάπτυξη βελτιστοποιημένων πρωτοκόλλων θεραπείας και θα υποστηρίξει την πρόοδο της ακριβούς ιατρικής στην αιματολογική ογκολογία.

Συμπεράσματα

Αυτή η συστηματική ανασκόπηση υπογραμμίζει τον κρίσιμο ρόλο των BiAbs στη θεραπεία των αιματολογικών κακοηθειών, ιδίως σε υποτροπιάζον ή ανθεκτικό περιβάλλον. Ο μοναδικός μηχανισμός δράσης τους, που περιλαμβάνει την εμπλοκή και την ανακατεύθυνση των ανοσοκυττάρων για την στόχευση των καρκινικών κυττάρων, συμπληρώνει τις υπάρχουσες θεραπείες και προσφέρει νέες οδούς για θεραπεία. Ωστόσο, η διαχείριση των σχετικών τοξικοτήτων είναι κρίσιμη για τη μεγιστοποίηση της θεραπευτικής τους δυναμικής και τη διασφάλιση της ασφάλειας των ασθενών. Οι εξατομικευμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις, λαμβάνοντας υπόψη τα ατομικά χαρακτηριστικά των ασθενών, το ιστορικό προηγούμενης

θεραπείας και τα γενετικά προφίλ, είναι απαραίτητες για τη βελτιστοποίηση της χρήσης των BiAbs. Οι συνδυαστικές θεραπείες που περιλαμβάνουν BiAbs με άλλους καινοτόμους παράγοντες ή πρότυπες θεραπείες μπορεί να ενισχύσουν περαιτέρω τα θεραπευτικά αποτελέσματα και να αντιμετωπίσουν τους μηχανισμούς αντίστασης.

Η ανάλυση των κλινικών δοκιμών υποδηλώνει ότι αυτές οι καινοτόμες θεραπείες προσφέρουν σημαντικά κλινικά οφέλη, συμπεριλαμβανομένης της βελτιωμένης συνολικής επιβίωσης (OS) και της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη (PFS), ιδίως σε ασθενείς που έχουν εξαντλήσει άλλες θεραπευτικές επιλογές. Για παράδειγμα, στο υποτροπιάζον/ανθεκτικό διάχυτο μεγάλο B-κυτταρικό λέμφωμα, το glofitamab έδειξε ποσοστό CR 85,7%, ενώ το teclistamab πέτυχε ποσοστό μερικής ανταπόκρισης (PR) 39,4% σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα, με σημαντικό ποσοστό να φτάνει στην αρνητικότητα MRD.

Ενώ η αποτελεσματικότητά τους είναι αξιοσημείωτη, οι σχετιζόμενες τοξικότητες απαιτούν προσεκτική διαχείριση και συνεχιζόμενη έρευνα.

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί πως όσον αφορά τα καταληκτικά σημεία, το OS παραμένει το «χρυσό πρότυπο» πρωτεύον κλινικό καταληκτικό σημείο. Είναι εύκολο να μετρηθεί και δεδομένου ότι δεν είναι υποκατάστατο καταληκτικό σημείο, μπορεί να επικυρωθεί και είναι ευρέως αποδεκτό στην ιατρική κοινότητα. Ωστόσο, είναι σημαντικό να συνεχίσουμε να διερευνούμε την αξία που προσθέτουν άλλα τελικά σημεία στην αξιολόγηση των επικουρικών και των νεοεπικουρικών θεραπειών. Τα υποκατάστατα καταληκτικά σημεία έχουν τη δυνατότητα να μειώσουν το κόστος και να μειώσουν τον αριθμό των πόρων που απαιτούνται για την ολοκλήρωση κλινικών δοκιμών. Επιπλέον, έχει καταστεί σαφές ότι η χρήση των κλινικών τελικών σημείων στην ογκολογία θα συνεχίσει να εξελίσσεται όπως και οι μέθοδοι θεραπείας.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Advani, A. S., Moseley, A., O'Dwyer, K. M., Wood, B. L., Fang, M., Wieduwilt, M. J.,...Erba, H. P. (2022). SWOG 1318: A Phase II Trial of Blinatumomab Followed by POMP Maintenance in Older Patients With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-Negative B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*, 40(14), 1574-1582. <https://doi.org/10.1200/jco.21.01766>
- Atamaniuk, J., Gleiss, A., Porpaczy, E., Kainz, B., Grunt, T. W., Raderer, M.,...Gaiger, A. (2012). Overexpression of G protein-coupled receptor 5D in the bone marrow is associated with poor prognosis in patients with multiple myeloma. *Eur J Clin Invest*, 42(9), 953-960. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2012.02679.x>
- Barlev, A., Lin, V. W., Katz, A., Hu, K., Cong, Z., & Barber, B. (2017). Estimating Long-Term Survival of Adults with Philadelphia Chromosome-Negative Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Blinatumomab Using Historical Data. *Adv Ther*, 34(1), 148-155. <https://doi.org/10.1007/s12325-016-0447-x>
- Brinkmann, U., & Kontermann, R. E. (2017). The making of bispecific antibodies. *MAbs*, 9(2), 182-212. <https://doi.org/10.1080/19420862.2016.1268307>
- Budde, L. E., Sehn, L. H., Matasar, M., Schuster, S. J., Assouline, S., Giri, P.,...Bartlett, N. L. (2022). Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 23(8), 1055-1065. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(22\)00335-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(22)00335-7)
- Cowan, A. J., Green, D. J., Kwok, M., Lee, S., Coffey, D. G., Holmberg, L. A.,...Libby, E. N. (2022). Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review. *Jama*, 327(5), 464-477. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.0003>
- Coyle, L., Morley, N. J., Rambaldi, A., Mason, K. D., Verhoef, G., Furness, C. L.,...Franklin, J. L. (2020). Open-Label, phase 2 study of blinatumomab as second salvage therapy in adults with relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*, 61(9), 2103-2112. <https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1759055>
- Davis, R. S., Ehrhardt, G. R., Leu, C. M., Hirano, M., & Cooper, M. D. (2005). An extended family of Fc receptor relatives. *Eur J Immunol*, 35(3), 674-680. <https://doi.org/10.1002/eji.200425886>
- de Leval, L., & Jaffe, E. S. (2020). Lymphoma Classification. *Cancer J*, 26(3), 176-185. <https://doi.org/10.1097/ppo.0000000000000451>

- Dement-Brown, J., Newton, C. S., Ise, T., Damdinsuren, B., Nagata, S., & Tolnay, M. (2012). Fc receptor-like 5 promotes B cell proliferation and drives the development of cells displaying switched isotypes. *J Leukoc Biol*, *91*(1), 59-67. <https://doi.org/10.1189/jlb.0211096>
- Dickinson, M. J., Carlo-Stella, C., Morschhauser, F., Bachy, E., Corradini, P., Iacoboni, G.,...Hutchings, M. (2022). Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*, *387*(24), 2220-2231. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206913>
- Dimopoulos, M. A., Oriol, A., Nahi, H., San-Miguel, J., Bahlis, N. J., Usmani, S. Z.,...Moreau, P. (2016). Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, *375*(14), 1319-1331. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607751>
- Elkins, K., Zheng, B., Go, M., Slaga, D., Du, C., Scales, S. J.,...Polson, A. G. (2012). FcRL5 as a target of antibody-drug conjugates for the treatment of multiple myeloma. *Mol Cancer Ther*, *11*(10), 2222-2232. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-12-0087>
- Falchi, L., Vardhana, S. A., & Salles, G. A. (2023). Bispecific antibodies for the treatment of B-cell lymphoma: promises, unknowns, and opportunities. *Blood*, *141*(5), 467-480. <https://doi.org/10.1182/blood.2021011994>
- Feigin, A. (2004). Evidence from biomarkers and surrogate endpoints. *NeuroRx*, *1*(3), 323-330. <https://doi.org/10.1602/neurorx.1.3.323>
- Fernández de Larrea, C., Staehr, M., Lopez, A. V., Ng, K. Y., Chen, Y., Godfrey, W. D.,...Smith, E. L. (2020). Defining an Optimal Dual-Targeted CAR T-cell Therapy Approach Simultaneously Targeting BCMA and GPRC5D to Prevent BCMA Escape-Driven Relapse in Multiple Myeloma. *Blood Cancer Discov*, *1*(2), 146-154. <https://doi.org/10.1158/2643-3230.bcd-20-0020>
- Firth, J. (2019). Haematology: multiple myeloma. *Clin Med (Lond)*, *19*(1), 58-60. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.19-1-58>
- Foà, R., Bassan, R., Vitale, A., Elia, L., Piciocchi, A., Puzzolo, M. C.,...Chiaretti, S. (2020). Dasatinib-Blinatumomab for Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med*, *383*(17), 1613-1623. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2016272>
- Fujita, T. C., Sousa-Pereira, N., Amarante, M. K., & Watanabe, M. A. E. (2021). Acute lymphoid leukemia etiopathogenesis. *Mol Biol Rep*, *48*(1), 817-822. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-06073-3>
- Gökbuget, N., Dombret, H., Bonifacio, M., Reichle, A., Graux, C., Faul, C.,...Bargou, R. C. (2018). Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor

- acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 131(14), 1522-1531. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-08-798322>
- Gökbuget, N., Zugmaier, G., Klinger, M., Kufer, P., Stelljes, M., Viardot, A.,...Bargou, R. (2017). Long-term relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab for the treatment of patients with minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia. In *Haematologica* (Vol. 102, pp. e132-e135). <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.153957>
- Han, Y., Liu, Z., Liu, J., Yan, W., Xia, Y., Yue, S., & Yu, J. (2020). Antibody-Based Immunotherapeutic Strategies for the Treatment of Hematological Malignancies. *Biomed Res Int*, 2020, 4956946. <https://doi.org/10.1155/2020/4956946>
- Inoue, S., Nambu, T., & Shimomura, T. (2004). The RAIG family member, GPRC5D, is associated with hard-keratinized structures. *J Invest Dermatol*, 122(3), 565-573. <https://doi.org/10.1046/j.0022-202X.2004.12628.x>
- Jabbour, E., Richard-Carpentier, G., Sasaki, Y., Konopleva, M., Patel, K., Roberts, K.,...Kantarjian, H. (2020). Hyper-CVAD regimen in combination with ofatumumab as frontline therapy for adults with Philadelphia chromosome-negative B-cell acute lymphoblastic leukaemia: a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*, 7(7), e523-e533. [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(20\)30144-7](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(20)30144-7)
- Jabbour, E., Sasaki, K., Ravandi, F., Huang, X., Short, N. J., Khouri, M.,...Kantarjian, H. M. (2018). Chemoimmunotherapy with inotuzumab ozogamicin combined with mini-hyper-CVD, with or without blinatumomab, is highly effective in patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first salvage. *Cancer*, 124(20), 4044-4055. <https://doi.org/10.1002/cncr.31720>
- Jabbour, E. J., Short, N. J., Jain, N., Jammal, N., Jorgensen, J., Wang, S.,...Kantarjian, H. M. (2022). Blinatumomab is associated with favorable outcomes in patients with B-cell lineage acute lymphoblastic leukemia and positive measurable residual disease at a threshold of 10⁻⁴ and higher. *Am J Hematol*, 97(9), 1135-1141. <https://doi.org/10.1002/ajh.26634>
- Jen, E. Y., Xu, Q., Schetter, A., Przepioraka, D., Shen, Y. L., Roscoe, D.,...Pazdur, R. (2019). FDA Approval: Blinatumomab for Patients with B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia in Morphologic Remission with Minimal Residual Disease. *Clin Cancer Res*, 25(2), 473-477. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-18-2337>

- Jones, R. J., & Armstrong, S. A. (2008). Cancer stem cells in hematopoietic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*, 14(1 Suppl 1), 12-16. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2007.10.012>
- Kantarjian, H., Haddad, F. G., Jain, N., Sasaki, K., Short, N. J., Loghavi, S.,...Jabbour, E. (2023). Results of salvage therapy with mini-hyper-CVD and inotuzumab ozogamicin with or without blinatumomab in pre-B acute lymphoblastic leukemia. *J Hematol Oncol*, 16(1), 44. <https://doi.org/10.1186/s13045-023-01444-2>
- Katz, D. A., Morris, J. D., Chu, M. P., David, K. A., Thieblemont, C., Morley, N. J.,...González-Barca, E. (2022). Open-label, phase 2 study of blinatumomab after frontline R-chemotherapy in adults with newly diagnosed, high-risk DLBCL. *Leuk Lymphoma*, 63(9), 2063-2073. <https://doi.org/10.1080/10428194.2022.2064981>
- Klinger, M., Brandl, C., Zugmaier, G., Hijazi, Y., Bargou, R. C., Topp, M. S.,...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(26), 6226-6233. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-01-400515>
- Krejcik, J., Casneuf, T., Nijhof, I. S., Verbist, B., Bald, J., Plesner, T.,...Sasser, A. K. (2016). Daratumumab depletes CD38+ immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma. *Blood*, 128(3), 384-394. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-12-687749>
- Lancman, G., Sastow, D. L., Cho, H. J., Jagannath, S., Madduri, D., Parekh, S. S.,...Chari, A. (2021). Bispecific Antibodies in Multiple Myeloma: Present and Future. *Blood Cancer Discov*, 2(5), 423-433. <https://doi.org/10.1158/2643-3230.bcd-21-0028>
- Lee, D. W., Kochenderfer, J. N., Stetler-Stevenson, M., Cui, Y. K., Delbrook, C., Feldman, S. A.,...Mackall, C. L. (2015). T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet*, 385(9967), 517-528. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61403-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61403-3)
- Li, J., Stagg, N. J., Johnston, J., Harris, M. J., Menzies, S. A., DiCara, D.,...Junttila, T. T. (2017). Membrane-Proximal Epitope Facilitates Efficient T Cell Synapse Formation by Anti-FcRH5/CD3 and Is a Requirement for Myeloma Cell Killing. *Cancer Cell*, 31(3), 383-395. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.02.001>
- Lokhorst, H. M., Plesner, T., Laubach, J. P., Nahi, H., Gimsing, P., Hansson, M.,...Richardson, P. G. (2015). Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 373(13), 1207-1219. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506348>

- Ma, S., Rosen, S. T., Winqvist, M., Frankfurt, O., Winter, J. N., Gordon, L.,...Lundin, J. (2022). Dual targeting fixed duration frontline monoclonal antibody therapy for chronic lymphocytic leukemia: A phase 2 study. *Leuk Res*, *122*, 106945. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2022.106945>
- Martinelli, G., Boissel, N., Chevallier, P., Ottmann, O., Gökbuget, N., Rambaldi, A.,...Stein, A. (2021). Long-term follow-up of blinatumomab in patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: Final analysis of ALCANTARA study. *Eur J Cancer*, *146*, 107-114. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.12.022>
- Martinelli, G., Boissel, N., Chevallier, P., Ottmann, O., Gökbuget, N., Topp, M. S.,...Stein, A. (2017). Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome-Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment With Blinatumomab: Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study. *J Clin Oncol*, *35*(16), 1795-1802. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.69.3531>
- Mateos, M. V., Dimopoulos, M. A., Cavo, M., Suzuki, K., Jakubowiak, A., Knop, S.,...San-Miguel, J. (2018). Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*, *378*(6), 518-528. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714678>
- Maude, S. L., Teachey, D. T., Porter, D. L., & Grupp, S. A. (2015). CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, *125*(26), 4017-4023. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-12-580068>
- Moreau, P., Garfall, A. L., van de Donk, N., Nahi, H., San-Miguel, J. F., Oriol, A.,...Usmani, S. Z. (2022). Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, *387*(6), 495-505. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203478>
- Mugnaini, E. N., & Ghosh, N. (2016). Lymphoma. *Prim Care*, *43*(4), 661-675. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2016.07.012>
- Noori, M., Yazdanpanah, N., & Rezaei, N. (2023). Safety and efficacy of T-cell-redirecting bispecific antibodies for patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Cell Int*, *23*(1), 193. <https://doi.org/10.1186/s12935-023-03045-y>
- Omer, M. H., Shafqat, A., Ahmad, O., Alkattan, K., Yaqinuddin, A., & Damlaj, M. (2023). Bispecific Antibodies in Hematological Malignancies: A Scoping Review. *Cancers (Basel)*, *15*(18). <https://doi.org/10.3390/cancers15184550>

- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D.,...Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Palumbo, A., Chanan-Khan, A., Weisel, K., Nooka, A. K., Masszi, T., Beksac, M.,...Sonneveld, P. (2016). Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 375(8), 754-766. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606038>
- Phelan, K. W., & Advani, A. S. (2018). Novel Therapies in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*, 13(4), 289-299. <https://doi.org/10.1007/s11899-018-0457-7>
- Polson, A. G., Zheng, B., Elkins, K., Chang, W., Du, C., Dowd, P.,...Ebens, A. (2006). Expression pattern of the human FcRH/IRTA receptors in normal tissue and in B-chronic lymphocytic leukemia. *Int Immunol*, 18(9), 1363-1373. <https://doi.org/10.1093/intimm/dx1069>
- Rambaldi, A., Ribera, J. M., Kantarjian, H. M., Dombret, H., Ottmann, O. G., Stein, A. S.,...Martinelli, G. (2020). Blinatumomab compared with standard of care for the treatment of adult patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 126(2), 304-310. <https://doi.org/10.1002/cncr.32558>
- Rodriguez-Otero, P., Paiva, B., & San-Miguel, J. F. (2021). Roadmap to cure multiple myeloma. *Cancer Treat Rev*, 100, 102284. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102284>
- Sasse, S., Bröckelmann, P. J., Momotow, J., Plütschow, A., Hüttmann, A., Basara, N.,...Engert, A. (2022). AFM13 in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma: final results of an open-label, randomized, multicenter phase II trial. *Leuk Lymphoma*, 63(8), 1871-1878. <https://doi.org/10.1080/10428194.2022.2095623>
- Sedykh, S. E., Prinz, V. V., Buneva, V. N., & Nevinsky, G. A. (2018). Bispecific antibodies: design, therapy, perspectives. *Drug Des Devel Ther*, 12, 195-208. <https://doi.org/10.2147/dddt.s151282>
- Siegel, R. L., Miller, K. D., Wagle, N. S., & Jemal, A. (2023). Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*, 73(1), 17-48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
- Smith, E. L., Harrington, K., Staehr, M., Masakayan, R., Jones, J., Long, T. J.,...Brentjens, R. J. (2019). GPRC5D is a target for the immunotherapy of multiple myeloma with rationally designed CAR T cells. *Sci Transl Med*, 11(485). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aau7746>
- Stein, A. S., Kantarjian, H., Gökbüget, N., Bargou, R., Litzow, M. R., Rambaldi, A.,...Topp, M. S. (2019). Blinatumomab for Acute Lymphoblastic Leukemia Relapse after

- Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 25(8), 1498-1504. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.04.010>
- Stein, A. S., Schiller, G., Benjamin, R., Jia, C., Zhang, A., Zhu, M.,...Topp, M. S. (2019). Neurologic adverse events in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab: management and mitigating factors. *Ann Hematol*, 98(1), 159-167. <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3497-0>
- Stewart, A. K., Krishnan, A. Y., Singhal, S., Boccia, R. V., Patel, M. R., Niesvizky, R.,...Berdeja, J. G. (2019). Phase I study of the anti-FcRH5 antibody-drug conjugate DFRF4539A in relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J*, 9(2), 17. <https://doi.org/10.1038/s41408-019-0178-8>
- Susanibar Adaniya, S. P., Cohen, A. D., & Garfall, A. L. (2019). Chimeric antigen receptor T cell immunotherapy for multiple myeloma: A review of current data and potential clinical applications. *Am J Hematol*, 94(S1), S28-s33. <https://doi.org/10.1002/ajh.25428>
- Thompson, P. A., Jiang, X., Banerjee, P., Basar, R., Garg, N., Chen, K.,...Wierda, W. G. (2022). A phase two study of high dose blinatumomab in Richter's syndrome. *Leukemia*, 36(9), 2228-2232. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01649-3>
- Topp, M. S., Gökbuget, N., Stein, A. S., Zugmaier, G., O'Brien, S., Bargou, R. C.,...Kantarjian, H. M. (2015). 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(1), 57-66. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)71170-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)71170-2)
- Topp, M. S., Gökbuget, N., Zugmaier, G., Degenhard, E., Goebeler, M. E., Klinger, M.,...Bargou, R. C. (2012). Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL. *Blood*, 120(26), 5185-5187. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-441030>
- Topp, M. S., Gökbuget, N., Zugmaier, G., Klappers, P., Stelljes, M., Neumann, S.,...Bargou, R. C. (2014). Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*, 32(36), 4134-4140. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.56.3247>
- Topp, M. S., Kufer, P., Gökbuget, N., Goebeler, M., Klinger, M., Neumann, S.,...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(18), 2493-2498. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.32.7270>
- Velasquez, M. P., Bonifant, C. L., & Gottschalk, S. (2018). Redirecting T cells to hematological malignancies with bispecific antibodies. *Blood*, 131(1), 30-38. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-741058>
- Viardot, A., Goebeler, M. E., Hess, G., Neumann, S., Pfreundschuh, M., Adrian, N.,...Bargou, R. C. (2016). Phase 2 study of the bispecific T-cell engager (BiTE) antibody blinatumomab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 127(11), 1410-1416. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-06-651380>
- Whiteley, A. E., Price, T. T., Cantelli, G., & Sipkins, D. A. (2021). Leukaemia: a model metastatic disease. *Nat Rev Cancer*, 21(7), 461-475. <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00355-z>
- Zhu, M., Kratzer, A., Johnson, J., Holland, C., Brandl, C., Singh, I.,...Doshi, S. (2018). Blinatumomab Pharmacodynamics and Exposure-Response Relationships in Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Pharmacol*, 58(2), 168-179. <https://doi.org/10.1002/jcph.1006>