



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE
DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

Recaída de la leucemia aguda linfoblástica en la infancia,
resultados actuales del tratamiento y nuevas alternativas
terapéuticas

D. José Luis Fuster Soler

2023



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

Recaída de la leucemia aguda linfoblástica en la infancia, resultados actuales del tratamiento y nuevas alternativas terapéuticas

Autor: D. José Luis Fuster Soler

Director/es: D. Miguel Blanquer Blanquer, D. Andrés Sánchez Salinas



**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD
DE LA TESIS PRESENTADA EN MODALIDAD DE COMPENDIO O ARTÍCULOS PARA
OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022

D./Dña. José Luis Fuster Soler

doctorando del Programa de Doctorado en

Integración y Modulación de Señales en Biomedicina

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Recaída de la leucemia aguda linfoblástica en la infancia, resultados actuales del tratamiento y nuevas alternativas terapéuticas

y dirigida por,

D./Dña. Miguel Blanquer Blanquer

D./Dña. Andrés Sánchez Salinas

D./Dña. José María Moraleda Jiménez (tutor)

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Además, al haber sido autorizada como compendio de publicaciones o, tal y como prevé el artículo 29.8 del reglamento, cuenta con:

- *La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- *En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 28 de agosto de 2023

Fdo.: José Luis Fuster Soler

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados

Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

D.ª María Mercedes Jiménez (autor)
D.ª Ana María Sánchez Salinas
D.ª Ana María Sánchez Salinas

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial y otros de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente en particular la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. Legislativo 1/1996 de 12 de abril por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificada por la Ley 2/2019 de 4 de marzo, regulando además y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia, en particular las disposiciones relativas al derecho de cita cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Además, si haber sido autorizada como componente de publicaciones de I+D+i en el ámbito de la actividad de I+D+i del registro, según con

La presente declaración de autoría y originalidad de la tesis de grado de la Universidad de Murcia se hace en el momento de la inscripción de la tesis en el Registro de la Universidad de Murcia.

En su caso, la tesis no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial y otros de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente en particular la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. Legislativo 1/1996 de 12 de abril por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificada por la Ley 2/2019 de 4 de marzo, regulando además y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia, en particular las disposiciones relativas al derecho de cita cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la infracción o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de pago de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 26 de agosto de 2023.

Fdo. José Luis Ruiz-Gómez

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros (muchos, innumerables), a mis pacientes (demasiados) y, sobre todo, a mi familia.

1.	Resolución de la Comisión General de Doctorado para la presentación de tesis doctoral como compendio de publicaciones	10
2.	Abreviaturas	12
3.	Información de las publicaciones	13
4.	Resumen / <i>Abstract</i>	18
5.	Introducción	23
5.1.	La leucemia aguda linfoblástica en la infancia	24
5.2.	La recaída de la leucemia aguda linfoblástica en la infancia	24
5.3.	Tratamiento estándar de la recaída y resultados actuales	25
5.4.	El trasplante hematopoyético alogénico	28
5.5.	Iniciativas internacionales	29
5.6.	La guía de recomendaciones terapéuticas “LAL/SEHOP-PETHEMA 2015” ..	31
5.7.	Nuevas alternativas de tratamiento	35
5.7.1.	Terapia dirigida con pequeñas moléculas inhibitoras	35
5.7.2.	Inmunoterapia con anticuerpos monoclonales	36
5.7.3.	Células T con receptores antigénicos quiméricos (CARTs)	39
6.	Justificación	41
7.	Objetivos	44
8.	Resumen de resultados	47
9.	Conclusiones	51
10.	Artículos	53
10.1.	Primer artículo	54
10.2.	Segundo artículo	57
10.3.	Tercer artículo	59
10.4.	Cuarto artículo	61
11.	Bibliografía	65
12.	Anexos	77
12.1.	Guía de recomendaciones terapéuticas “LAL/SEHOP-PETHEMA201” (página 1)	78
12.2.	Dictamen favorable del CEIC del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca	79



D. JOSÉ LUIS FUSTER SOLER

Vista la solicitud presentada el día 1 de junio de 2023, por D. JOSÉ LUIS FUSTER SOLER, con DNI 27453028K sobre autorización para presentación de tesis doctoral como compendio de publicaciones con carácter previo a la tramitación de la misma en la Universidad de Murcia, le comunico que la Comisión de General de Doctorado, vistos:

- el informe previo de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Integración y Modulación de Señales en Biomedicina.
- el visto bueno de la Escuela Internacional de Doctorado.

resolvió, en su sesión de 21 de junio de 2023, **ACEDER** a lo solicitado por el interesado pudiendo, por tanto, presentar su tesis doctoral en la modalidad de compendio de publicaciones con los siguientes artículos, siempre que aporte, con antelación a la presentación de la tesis doctoral, originales de los documentos que contienen firma manuscrita:

1. "Blinatumomab and inotuzumab for B cell precursor acute lymphoblastic leukaemia in children: a retrospective study from the Leukemia Working Group of the Spanish Society of Pediatric Hematology and Oncology (SEHOP)".
2. "Efficient elimination of primary B-ALL cells in vitro and in vivo using a novel 4-1BB-based CAR targeting a membrane-distal CD22 epitope".
3. "Blinatumomab to improve the outcome of children with relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia".
4. "Haploidentical vs. HLA-matched donor hematopoietic stem-cell transplantation for pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia in second remission: A collaborative retrospective study of the Spanish Group for Bone Marrow Transplantation in Children (GETMON/GETH) and the Spanish Childhood Relapsed ALL Board (ReALLNet)".

La presente resolución no pone fin a la vía administrativa. Frente a ella, de conformidad con lo previsto en el capítulo II del título V de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas y en el artículo 21 de los Estatutos de la Universidad de Murcia, aprobados por Decreto 85/2004, de 27 de agosto, los interesados pueden interponer recurso de alzada ante el Rector de la Universidad de Murcia, en el plazo de un mes, contado desde el día siguiente al de la notificación o publicación, sin perjuicio de que puedan intentar cualquier otro recurso que a su derecho convenga.

Lo que en cumplimiento del artículo 40.1 de la vigente Ley 39/2015, de 1 de octubre del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas, se notifica a D. JOSÉ LUIS FUSTER SOLER.

La Vicerrectora de Estudios, y
Presidenta de la Comisión General de Doctorado
Sonia Madrid Cánovas

Documento firmado con certificado electrónico reconocido

Urmur: SONIA MADRID CÁNOVAS - Fecha: 20230623 16:03:34 - Email: s.madrid@um.es - Email de contacto: Dpto. de Informática y Estadística, Dpto. de Informática y Estadística



Edificio Rector Soler 3ª planta, Campus Universitario de Espinardo, 30100 Murcia
T. 968 364 294 - F. 968 363 304 - email: 36363@um.es - www.um.es/academico/sec-postgrado/



REGISTRO ELECTRÓNICO - SALIDA: ANEXO: RESOLUCION2300041208389; Fecha-hora: 23/06/2023 11:04:35

Código seguro de verificación:
RUXFNaJP-VhxJLuyW-dhpr4mN/-Yq59RnaJ

COPIA ELECTRÓNICA - página 1 de 1

Nota: es una copia auténtica imprimible de un documento administrativo electrónico archivado por la Universidad de Murcia, según el artículo 27.3 c) de la Ley 39/2015, de 1 de octubre. Su autenticidad puede ser contrastada a través de la siguiente dirección: <https://sede.um.es/validador/>

1. ABREVIATURAS

AIEOP	Asociación italiana de hematología y oncología pediátrica
ALL-REZ BFM	Grupo alemán de estudio de la recaída de la leucemia aguda linfoblástica
AM(s)	Anticuerpo monoclonal(es)
AR	Alto riesgo
BR	Buena respuesta
CARTs	Células (linfocitos) T dotadas de receptores antigénicos quiméricos
CNCI	<i>Category normalized citation impact</i>
COG	Grupo Americano de Oncología en Niños (<i>Children's Oncology Group</i>)
COPRALL	Grupo colaborativo para la recaída de la LAL de Francia, Bélgica y Luxemburgo
EICR	Enfermedad de injerto contra receptor
ERM	Enfermedad residual mínima
HLA	Antígenos leucocitarios humanos (<i>human leukocyte antigens</i>)
I-BFM	Berlin-Frankfurt-Münster internacional
ICT	Irradiación corporal total
InO	Inotuzumab ozogamicina
IntReALL	Estudio internacional de la recaída de la leucemia aguda linfoblástica en niños
IPC	Inhibidores del punto de control inmunológico (<i>checkpoint inhibitors</i>)
JCR	<i>Journal Citation Report</i>
LAL	Leucemia aguda linfoblástica
LAL-preB	Leucemia aguda linfoblástica de precursor celular B
LAL-T	Leucemia aguda linfoblástica de precursores T (inmunofenotipo T)
LCR	Líquido cefalorraquídeo
ND	No disponible o no realizado
NOPHO	Grupo nórdico de hematología y oncología pediátrica
PCR	Reacción en cadena polimerasa (<i>polymerase chain reaction</i>)
preB	Precursor celular B
RC	Remisión completa
RC2	Segunda remisión completa
RE	Riesgo estándar
R/R	Refractaria o en recaída
RP	Respuesta pobre
R3	Régimen de re-inducción diseñado por el grupo UKALL que combina dexametasona, vincristina, mitoxantrona y PEG-asparaginasa
scFv	Cadena sencilla variable
SEHOP	Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas
SG	Supervivencia global
SLE	Supervivencia libre de evento
SNC	Sistema nervioso central
SNC2	Identificación de blastos en el líquido cefalorraquídeo con ≤ 5 células nucleadas/ μ l
SNC3	Afectación (infiltración leucémica) del sistema nervioso central
TPH	Trasplante hematopoyético alogénico
UKALL	Grupo de estudio de la LAL en el Reino Unido

INFORMACIÓN DE LAS PUBLICACIONES

Esta tesis doctoral se presenta por la modalidad de compendio de trabajos publicados en revistas científicas incluidas en el *Journal Citation Reports* (JCR).

Las siguientes publicaciones forman parte de esta tesis.

Primera publicación:

Referencia:

Fuster JL, Molinos-Quintana A, Fuentes C, Fernández JM, Velasco P, Pascual T, Rives S, Dapena JL, Sisini L, López-Godino O, Palomo P, Villa-Alcázar M, Bautista F, González-Vicent M, López-Duarte M, García-Morín M, Ramos-Elbal E, Ramírez M. Blinatumomab and inotuzumab for B cell precursor acute lymphoblastic leukaemia in children: a retrospective study from the Leukemia Working Group of the Spanish Society of Pediatric Hematology and Oncology (SEHOP). *Br J Haematol* 2020 Sep;190(5):764-771. doi: 10.1111/bjh.16647. Epub Apr 21. PMID: 32314348

Información e indicadores de calidad:

- . Revista: *British Journal of Haematology*
- . Manuscrito recibido el 26 de enero de 2020 y aceptado para publicación el 16 de marzo de 2020.
- . Factor de impacto (JCR, 2020): 6,998
- . Categoría: Hematología
- . CNCI (*category normalized citation impact*, JCR 2020) 1,05

Aportación del doctorando:

Diseño del estudio, recogida de datos, análisis e interpretación de los resultados, escritura de los borradores y de la versión final y revisión crítica del manuscrito.

Segunda publicación:

Referencia:

Velasco-Hernandez T, Zanetti SR, Roca-Ho H, Gutiérrez-Aguera F, Petazzi P, Sánchez-Martínez D, Molina O, Baroni ML, Fuster JL, Ballerini P, Bueno C, Fernandez-Fuentes N, Engel P, Menendez P. Efficient elimination of primary B-ALL cells in vitro and in vivo using a novel 4-1BB-based CAR targeting a membrane distal CD22 epitope. *Journal Immunother Cancer* 2020;8(2):e000896. doi:10.1136/jitc-2020-000896. PMID: 32788237.

Información e indicadores de calidad:

. Revista: *Journal for Immunotherapy of Cancer*

. Manuscrito recibido el 27 de marzo de 2020 y aceptado para publicación el 22 de junio de 2020.

. Factor de impacto (JCR 2020): 13,751

. Categoría: Oncología / Inmunología

. CNCI (*category normalized citation impact*, JCR 2020): 2,29

Aportación del doctorando:

Provisión de muestras de tejido tumoral y revisión crítica del manuscrito.

Tercera publicación:

Referencia:

Fuster JL, Bautista F, González B, Fernández JM, Rives S, Dapena JL. Blinatumomab to improve the outcome of children with relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia. Clin Transl Oncol 2021 Sep;23(9):1963-1966. doi: 10.007/s12094-021-02590-0. Epub 2021 Mar 19. PMID: 33742341.

Información e indicadores de calidad:

. Revista: *Clinical & Translational Oncology*

. Manuscrito recibido el 26 de febrero de 2021 y aceptado para publicación el 8 de marzo de 2021.

. Factor de impacto (JCR, 2020): 3,34

. Categoría: Oncología / Medicina clínica

. CNCI (*category normalized citation impact*, JCR 2021): 0,64

Aportación del doctorando:

Diseño del estudio, adquisición y análisis de datos, interpretación de los resultados, escritura de los borradores y de la versión final y revisión crítica del manuscrito.

Cuarta publicación:

Referencia:

Moreno C, Ramos-Elbal E, Velasco P, Aguilar Y, González Martínez B, Fuentes C, Molinos A, Guerra-García P, Palomo P, Vedu J, Adán Pedroso RM, Vagace JM, López-Duarte M, Regueiro A, Tasso M, Dapena JL, Salinas JA, Navarro S, Bautista F, Lassaletta A, Lendínez F, Rives S, Pascual A, Rodríguez A, Pérez-Hurtado JM, González-Vicent M; Díaz de Heredia C, Fuster JL. Haploidentical vs. HLA-matched donor hematopoietic stem-cell transplantation for pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia in second remission: A collaborative retrospective study of the Spanish Group for Bone Marrow Transplantation in Children (GETMON/GETH) and the Spanish Childhood Relapsed ALL Board (ReALLNet). *Front Pediatr* 2023 Mar 20;11:1140637. doi: 10.3389/fped.2023.1140637.eCollection 2023. PMID: 37020654.

Información e indicadores de calidad:

. Revista: *Frontiers in Pediatrics*

. Manuscrito recibido el 9 de enero de 2023 y aceptado para publicación el 23 de febrero de 2023.

. Factor de impacto (JCR, 2020): 3,569

. Categoría: Pediatría / Medicina clínica

. CNCI (*category normalized citation impact*, JCR 2021): 1,02

Aportación del doctorando:

Diseño del estudio, recogida de datos, análisis e interpretación de los resultados, escritura de los borradores y de la versión final y revisión crítica del manuscrito.

RESUMEN / ABSTRACT

4. RESUMEN/ABSTRACT

RESUMEN

Introducción. La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es la enfermedad maligna más frecuente en la infancia. A pesar de los avances logrados en el tratamiento de primera línea, la recaída sigue siendo el principal obstáculo para la curación con resultados de supervivencia global (SG) inferiores al 50% con los abordajes clásicos que incluyen la quimioterapia, la radioterapia y el trasplante hematopoyético alogénico (TPH) de donante compatible, por lo que la LAL sigue siendo una de las causas principales de muerte por cáncer en niños. La incidencia de la recaída es escasa y para generar conocimiento es preciso el trabajo colaborativo desarrollando esquemas diagnósticos y terapéuticos y registros que permitan su abordaje de forma unificada y el análisis de los resultados. La guía de recomendaciones terapéuticas “LAL/SEHOP-PETHEMA 2015” se elaboró con esta intención por iniciativa del grupo de trabajo de leucemia de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP). Es necesaria la incorporación de nuevos fármacos y estrategias de tratamiento para mejorar los resultados y para intentar reducir la incidencia de secuelas tardías o permanentes y es precisa la colaboración estrecha entre los clínicos con experiencia en recaída y los investigadores pre-clínicos. Nuevas estrategias de inmunoterapia basadas en el empleo de anticuerpos monoclonales (AMs) y células T dotadas de receptores antigénicos quiméricos (CARTs) se han incorporado recientemente al arsenal terapéutico frente a esta enfermedad.

Objetivos. 1) Evaluar la experiencia clínica en España con los AMs blinatumomab e inotuzumab ozogamicina (InO) en niños con LAL. 2) Describir una experiencia pre-clínica orientada a identificar nuevas dianas terapéuticas para la aplicación de estrategias de tratamiento con linfocitos T modificados (CARTs). 3) Revisar los resultados recientes del tratamiento convencional de la primera recaída de la LAL en niños en España. 4) Evaluar el papel del TPH de donante haploidéntico como alternativa al TPH de donante HLA compatible como tratamiento de consolidación en los pacientes pediátricos con LAL en segunda remisión completa (RC2).

Metodología. 1) Estudio retrospectivo y análisis de la tasa de respuesta, la toxicidad y los resultados de supervivencia tras el tratamiento con blinatumomab e InO en una serie de 29 pacientes pediátricos con LAL procedentes de 11 instituciones españolas. 2) Generación de un anticuerpos anti-CD22, desarrollo de un CART dirigido a una secuencia distal del antígeno CD22 y evaluación de su eficacia *in vitro* e *in vivo*. 3)

Análisis de los resultados de SG y supervivencia libre de evento (SLE) de una cohorte de 76 pacientes pediátricos incluidos en el registro de la guía “LAL/SEHOP-PETHEMA 2015” y revisión de la experiencia publicada con blinatumomab en niños tras la primera recaída. 4) Comparación de los resultados del TPH a partir de donante haploidéntico (n = 25) o donante compatible (n = 51) en niños con LAL en RC2.

Conclusiones. 1) Blinatumomab e InO fueron eficaces para inducir la remisión completa en un 47,6% de pacientes con LAL en situación avanzada. 2) Describimos un nuevo CART con elevada afinidad por un epítipo distal de CD22 que es capaz de eliminar eficientemente muestras de LAL *in vitro* e *in vivo*. 3) Tras una mediana de seguimiento de 12,5 meses, con el tratamiento estándar de la primera recaída de LAL, obtuvimos tasas de SLE y SG a 3 años de $40,1 \pm 12,5\%$ y $54,8 \pm 14,9\%$ ($59,3 \pm 16,8\%$ y $71,2 \pm 15,2\%$ para riesgo estándar; $13,5 \pm 14,8\%$ y $33,3 \pm 23,9\%$ para alto riesgo). A juzgar por los resultados obtenidos en dos ensayos clínicos prospectivos aleatorizados, los autores reclaman que se facilite el acceso al tratamiento con blinatumomab en todos los niños con primera recaída de alto riesgo de LAL. 4) Los resultados de supervivencia del TPH a partir de donante haploidéntico no difieren de los obtenidos con el TPH de donante compatible; la enfermedad de injerto con receptor crónica tiene un impacto favorable y la enfermedad residual mínima $\geq 0,01\%$ antes del TPH un impacto desfavorable en la supervivencia libre de leucemia.

ABSTRACT

Introduction. Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common malignant disease in childhood. Even though results from first line treatment have dramatically improved during recent decades, relapse remains the main cause of treatment failure with overall survival (OS) below 50% after first relapse in patient undergoing standard treatment approaches, including chemotherapy, radiotherapy and allogeneic stem cell transplantation (SCT) from an HLA compatible donor. As a consequence, ALL remains one of the major causes of cancer-related death among children. Incidence of relapse is low and, in order to gain knowledge and improve treatment results, collaborative efforts are needed in order to elaborate coordinated diagnostic and therapeutic approaches and to collect data allowing the analysis of results. With this aim, the “LAL/SEHOP-PETHEMA 2015” recommendation guidelines were developed by the leukemia working group of the Spanish Society of Pediatric Hematology and Oncology (SEHOP). In order to improve current results and reduce the incidence of long-term adverse events it will be necessary to incorporate novel drugs and treatment approaches, and close collaboration among experts in ALL relapse and basic researchers is crucial. New immunotherapy-based treatment modalities such as monoclonal antibodies (MAs) and chimeric antigen receptor T-cell (CART) therapy have recently been incorporated as treatment options for ALL.

Objectives. 1) To evaluate early clinical experience in Spain with the MAs blinatumomab and inotuzumab oagomycin (InO) in children with ALL. 2) To describe a pre-clinical experience directed to identify novel targets for the applications of new modified T-cell strategies (CART). 3) To analyze recent treatment outcomes after standard treatment of children with first relapse of ALL in Spain. 4) To evaluate the role of haploidentical donor as an alternative to HLA-compatible SCT as consolidation of children with second complete remission (CR2) of ALL.

Methods. 1) Retrospective analysis of treatment results (rate of response, toxicity and outcome) from 29 children from 11 Spanish institution undergoing treatment with blinatumomab and InO. 2) Development of an anti-CD22 antibody and a membrane-distal epitope of the CD22 antigen targeted CART and evaluation of its efficacy *in vitro* and *in vivo*. 3) Analysis of OS and event free survival (EFS) rates from 76 children with first relapse of ALL undergoing standard treatment according to the “LAL/SEHOP-PETHEMA 2015” guidelines. 4) Comparative analysis of outcome in children with

ALL undergoing SCT in CR2 from haploidentical (n = 25) versus HLA-compatible donors (n = 51).

Conclusions. 1) Blinatumomab and InO were able to induce complete remissions in 47.6% of heavily pre-treated advanced stage ALL patients. 2). Our novel CART hCD22.7, with high affinity for a membrane-distal epitope of CD22, efficiently eliminate ALL samples *in vitro* and *in vivo*. 3) After a median follow up of 12.5 months, with standard treatment for ALL first relapse, we found 3-year EFS and OS rates of $40.1 \pm 12.5\%$ and $54.8 \pm 14.9\%$, respectively ($59.3 \pm 16.8\%$ and $71.2 \pm 15.2\%$ for standard risk; $13.5 \pm 14.8\%$ and $33.3 \pm 23.9\%$ for high risk patients). According to recent data reported from two prospective randomized studies, the authors claim to provide accessibility to blinatumomab for all children after high risk first relapse of ALL in Spain. 4) We found no differences in treatment outcome among patients undergoing haploidentical versus HLA-compatible donor SCT. Chronic graft versus host disease had protective impact, and minimal residual disease $\geq 0.01\%$ before SCT had unfavorable impact on leukemia free survival.

INTRODUCCIÓN

5. INTRODUCCIÓN

5.1 La leucemia aguda linfoblástica en la infancia

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es la enfermedad maligna más frecuente en la infancia con una incidencia anual estimada en 4/100.000 niños (Hunger et al, 2015). En España se diagnostican unos 250 casos nuevos cada año en menores de 14 años (Cañete et al, 2023).

El 85% se origina a partir de precursores celulares linfoides de línea B (LLA-preB) y el 15% restante a partir de precursores T (LAL-T) (Pui et al, 2004; McMahon et al, 2019).

Actualmente en los países desarrollados se obtienen tasas de supervivencia global (SG) cercanas al 90% con estrategias de tratamiento basadas en quimioterapia convencional y reservando la indicación del trasplante hematopoyético alogénico (TPH) para una pequeña minoría de pacientes (Hunger et al, 2015; Pui et al, 2015; Pui, 2020).

Los esquemas de tratamiento de primera línea se basan en combinaciones de los mismos fármacos que se vienen utilizando desde hace décadas pero la clasificación de los pacientes en diferentes grupos de riesgo en función de factores pronósticos clínicos y biológicos y en función de la respuesta temprana al tratamiento, permite adaptar la intensidad del tratamiento en cada caso, lo que junto a otros avances como el desarrollo de las medidas de soporte, ha permitido alcanzar los resultados actuales (Pui et al, 2019).

5.2. La recaída de la leucemia aguda linfoblástica en la infancia

La recaída sigue siendo la causa principal de fracaso del tratamiento y, con los esquemas actuales de tratamiento de primera línea, sigue afectando a alrededor de un 15% de pacientes (Hunger et al, 2015; Bhojwani et al, 2013).

Con esquemas de tratamiento estándar que combinan la quimioterapia y la radioterapia con o sin TPH, los resultados del tratamiento siguen siendo pobres en los pacientes refractarios o tras la recaída (R/R) y las tasas SG no superan 50%. Como consecuencia, la LAL sigue siendo una de las principales causas de muerte por cáncer en la infancia (Schrappe et al, 2012; Gaynon, 2005; Hunger et al, 2020).

El pronóstico tras la recaída de la LAL-T es peor y en estos pacientes las tasas de SG no alcanzan el 30%, sobre todo en los casos con afectación medular ya que la mayoría de

estos pacientes son refractarios a la quimioterapia convencional (Nguyen et al, 2008; Moharram et al, 2017; Peirs et al, 2017).

La incorporación de nuevos fármacos y estrategias de tratamiento es necesaria para mejorar los resultados de supervivencia del tratamiento de la recaída y para intentar reducir la incidencia de secuelas tardías o permanentes. En el caso de la LAL-preB hemos asistido en los últimos años a la incorporación de aproximaciones alternativas de inmunoterapia basadas en el empleo de anticuerpos monoclonales (AMs) y células T dotadas de receptores antigénicos quiméricos (CARTs). Además, los avances en el conocimiento de la genética y la biología de ciertos subtipos de LAL permitirán explorar el papel de nuevos fármacos dirigidos a dianas moleculares específicas (Pui et al, 2007; Lee-Sherick et al, 2010; Chen et al, 2011; Pui, 2020).

Para implementar la incorporación de estas nuevas herramientas de tratamiento es precisa la participación de comités de expertos de escala internacional y el desarrollo de estudios de biología molecular, de expresión de antígenos en superficie y de sensibilidad *ex vivo* a fármacos (Brivio et al, 2022).

En el ámbito de la pediatría, a pesar de las iniciativas adoptadas por las autoridades sanitarias para comprometer a la industria farmacéutica, los procesos de desarrollo y aprobación de nuevos fármacos son más lentos que en el caso de los adultos. Es necesaria la colaboración de los expertos en la recaída de la LAL en niños con la industria y con las autoridades para agilizar estos procesos (Horton et al, 2011; Brivio et al, 2022).

5.3. Tratamiento “estándar” de la recaída y resultados actuales

El tratamiento estándar de la recaída de la LAL incluye la re-inducción de una segunda remisión completa (RC2) mediante la administración de quimioterapia combinada y la administración de un tratamiento de intensificación seguido de un tratamiento de mantenimiento o un TPH. En los pacientes con afectación extramedular estaría indicada también la radioterapia sobre el sistema nervioso central (SNC) y/o la radioterapia testicular en los casos con afectación de dichos órganos en la recaída. La radioterapia testicular puede ser sustituida por la orquiectomía. La indicación de la radioterapia en otras localizaciones extramedulares es excepcional por carecer estas localizaciones de las barreras hemáticas naturales del SNC y testicular y exige en general la demostración

histológica de la persistencia de enfermedad tras las fases de re-inducción y consolidación.

Al igual que ocurre en la primera línea de tratamiento, tras la primera recaída es preciso adaptar la intensidad del tratamiento al grupo de riesgo de la recaída en base a ciertos factores pronósticos reconocidos como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico inicial de la leucemia hasta la recaída, la localización de la recaída, el inmunofenotipo de la leucemia y la respuesta al tratamiento en términos de enfermedad residual mínima (ERM) (figura 1) (Chessells et al, 2003; Coustan-Smith et al, 2004; Gaynon, 2005; Einsiedel et al, 2005; Roy et al, 2005; Barredo et al, 2006; Gaynon et al, 2006; Saarinen-Pihkala et al, 2006; Malempati et al, 2007; Nguyen et al, 2008; Paganin et al, 2008; Raetz et al, 2008; Reismüller et al, 2009; Ko et al, 2010; Parker et al, 2010; Tallen et al, 2010; Schmiegelov et al, 2010; van den Berg H et al, 2011; Raetz et al, 2012; Eckert et al, 2013; Fuster, 2014).

La remisión completa (RC) implica la demostración de un porcentaje de blastos inferior a 5% en el examen citológico de la médula ósea. La ERM viene definida por la proporción de células leucémicas residuales tras alcanzar la RC. Para la evaluación de la ERM la mayoría de grupos europeos adoptaron la estrategia basada en la técnica de reacción en cadena polimerasa (PCR) para la identificación de los reordenamientos clonales específicos de las cadenas pesada de inmunoglobulinas o del receptor celular T (van Dongen et al, 1998; van der Velden et al, 2007; Bruggemann et al, 2010).

La cuantificación de la ERM mediante técnicas de citometría de flujo constituye una alternativa válida a la PCR y se ha venido aplicando de forma generalizada en nuestro país (Dworzak et al 2002; Tarei et al, 2009; Coustan-Smith et al, 2000).

La cuantificación de la ERM en los pacientes que alcanzan la RC tras la re-inducción se emplea para la selección de los pacientes de riesgo estándar (RE) con afectación medular que son candidatos a TPH, estableciendo diferentes puntos de corte, entre 0,01% (10^{-4}) y 0,1% (10^{-3}), en función de la intensidad de la quimioterapia de re-inducción (Paganin et al, 2008; Parker et al, 2010; Eckert et al, 2013; Eckert et al, 2019).

Con esta estrategia que incluye las herramientas clásicas de tratamiento basadas en quimioterapia, radioterapia y TPH se alcanza la RC2 en un 85% de pacientes pero la

incidencia de una segunda recaída es elevada y la supervivencia a largo plazo es inferior al 50% (Einsiedel et al, 2005; Roy et al, 2005; Gaynon et al, 2006; Reismüller et al, 2009; Saarinen-Pihkala et al, 2006; Tallen et al, 2010).

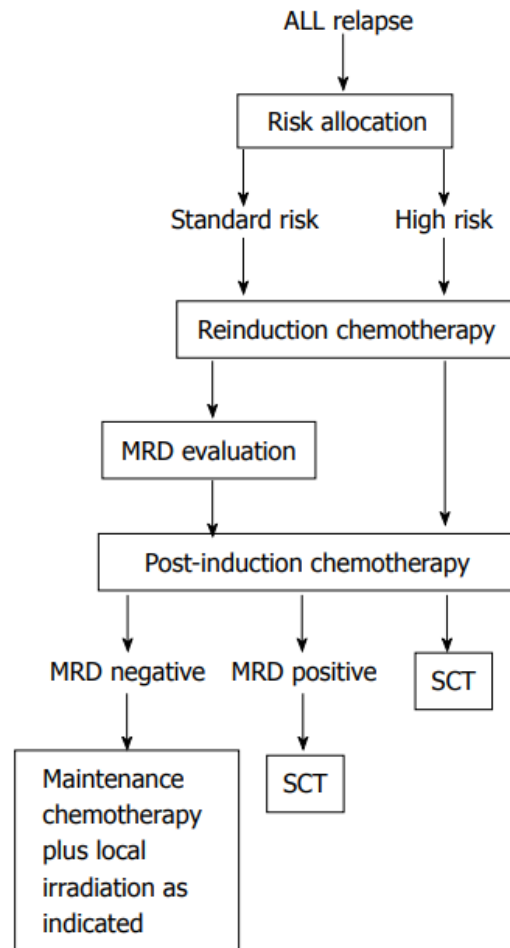


Figura 1. Algoritmo del manejo de la recaída de la leucemia aguda linfoblástica en la infancia. El grupo de riesgo inicial se establece en función del inmunofenotipo de la leucemia, el tiempo transcurrido hasta la recaída y la localización de la recaída. MRD: enfermedad residual mínima (*minimal residual disease*). SCT: trasplante hematopoyético alogénico (*stem cell transplantation*). Fuente: adaptado de Fuster JL. Current approach to relapsed acute lymphoblastic leukemia in children. World Journal of Hematology 2014 Jan 3(3):49-70. DOI: 10.5315/wjh.v3.i3.49

5.4. El trasplante hematopoyético alogénico

El TPH constituye una estrategia de consolidación de la RC2 bien establecida en paciente con factores pronósticos desfavorables y en los pacientes con criterios de riesgo intermedio (recaídas medulares y combinadas tardías de inmunofenotipo pre-B) y con respuesta desfavorable a la re-inducción en términos de ERM (Borgmann et al, 2003; Parker et al, 2010; Eckert et al, 2013; Eckert et al, 2019)

El TPH no se considera indicado en las recaídas extramedulares aisladas tardías y las medulares tardías de fenotipo pre-B con buena respuesta a la re-inducción ya que los resultados de supervivencia libre de evento (SLE) con quimioterapia y radioterapia se consideran aceptables en estos pacientes (Peters et al, 2005; Schrauder et al, 2008; Eckert et al, 2019).

En las recaídas extramedulares aisladas de alto riesgo no está clara la indicación del TPH aunque algunos estudios tienden a favorecer esta opción (Eapen et al, 2008; Harker-Murray et al, 2008).

El beneficio del TPH se atribuye en parte a la actividad anti-leucémica de la quimioterapia a dosis alta que contienen los regímenes de acondicionamiento y de la irradiación corporal total (ICT) pero, sobre todo, a la alorreactividad del sistema inmunológico del donante o efecto de injerto contra la leucemia (Hochberg et al, 2014; Locatelli et al, 2000).

La ERM antes del TPH es un factor determinante del riesgo de nueva recaída tras el trasplante y el objetivo del tratamiento previo al TPH debe ir orientado a reducirla en la medida de lo posible (Bader et al, 2002; Goulden et al, 2003). Por tanto las maniobras de tratamiento alternativas a la quimioterapia podrían estar justificadas antes del TPH en aquellos pacientes que no alcanzan tasas de ERM inferiores a 0,01% (Bader et al, 2009).

La mayoría de grupos colaborativos recomienda actualmente el TPH a partir de donante compatible (familiar o no familiar). Se considera que un donante es compatible si en el estudio de antígenos leucocitarios humanos (HLA) de alta resolución existe compatibilidad en al menos 9 de los 10 alelos A, B, C, DR y DQ entre donante y receptor. Pero en muchos casos no es posible identificar un donante compatible a tiempo y esto representa un aspecto particularmente crítico tras la recaída de la LAL. Una opción alternativa es recurrir a los donantes haploidénticos y la mayoría de pacientes pediátricos tiene algún familiar haploidéntico disponible de forma inmediata

para la donación, ya sean hermanos, los progenitores u otros familiares (Cairo et al, 2008; Rocha et al, 2008; Bader et al, 2009; Gragert et al, 2014; Kekre et al, 2014; Peters et al, 2015).

Las técnicas actuales de manipulación *ex vivo* del injerto o la administración de ciclofosfamida a dosis altas después del trasplante constituyen estrategias válidas y de utilidad demostrada para prevenir la enfermedad de injerto contra receptor (EICR) en el trasplante de donante haploidéntico (Berger et al, 2016; Díaz et al, 2016; Dufort et al, 2016; Jaiswal et al, 2016; Locatelli et al, 2017; Bielorai et al, 2019; Kkatsanis et al, 2020; Mamcarz et al, 2020; Pérez-Martínez et al, 2020; Díaz et al, 2021; Shah, 2021; González-Vicent et al, 2022).

Los protocolos de tratamiento de la recaída no suelen incluir recomendaciones sobre el procedimiento del TPH, incluyendo régimen de acondicionamiento y estrategias de soporte. A pesar de ello, el grupo colaborativo internacional Berlin-Frankfurt-Münster (I-BFM) desarrolló el protocolo de trasplante “ALL-SCT-BFM-International” aunque su aplicación no resulta vinculante para los participantes en los estudios de recaída (Peters et al, 2005; Schrauder et al, 2008).

5.5. Iniciativas internacionales

Como consecuencia del avance progresivo en las últimas décadas de los resultados del tratamiento de primera línea de la LAL en niños, se ha reducido el número de pacientes que sufren una recaída, cuya incidencia se estima actualmente en 0,7 casos/100.000 niños cada año en los países de nuestro entorno (Locatelli et al, 2012). Se trata de un número reducido de pacientes lo que complica la realización de ensayos clínicos prospectivos controlados y obliga a los investigadores a implementar el desarrollo de estudios colaborativos de escala internacional. El comité de “enfermedad resistente” del grupo I-BFM y el consorcio internacional para el estudio de la recaída de la LAL en niños (*Internacional study for childhood Relapsed ALL*, IntReALL,) surgió por la iniciativa de diferentes grupos colaborativos nacionales europeos, incluyendo la Asociación Italiana de Hematología y Oncología Pediátrica (*Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica*, AIEOP), el Grupo Alemán de Estudio de la Recaída de la LAL (ALL-REZ BFM), el Grupo Colaborativo de Francia, Bélgica, Luxemburgo y Portugal (*Cooperative Group for relapsed ALL*, COPRALL), el Grupo Nórdico de Hematología y Oncología Pediátrica (NOPHO) y el Grupo de Estudio de la

LAL en el Reino Unido (*United Kingdom Acute Lymphoblastic Leukemia*, UKALL). El objetivo de estas iniciativas de colaboración internacional fue establecer definiciones homogéneas sobre los criterios diagnósticos de la recaída, los criterios de clasificación de los pacientes en diferentes grupos de riesgo y los criterios de respuesta al tratamiento, con la finalidad de facilitar la comparación de los resultados de diferentes estrategias. El consorcio IntReALL ha desarrollado su dos primeros estudios internacionales para el tratamiento de la primera recaída de la LAL en niños que se denominaron IntReALL SR 2010 (NCT01802814) e IntReALL HR 2010 (NCT03590171) con la intención de establecer una plataforma óptima de diagnóstico y tratamiento que permitiera posteriormente investigar la incorporación de nuevos fármacos de forma controlada y garantizando una tasa adecuada de reclutamiento.

El estudio IntReALL SR 2010 para pacientes con recaída de riesgo estándar propuso comparar dos estrategias que habían demostrado previamente su eficacia. En la aproximación adoptada previamente por los grupos AIEOP, ALL-REZ BFM y COPRALL se administraban ciclos cortos de quimioterapia intensiva entre los que se permitía la recuperación de la hematopoyesis durante intervalos libres de tratamiento (Einsiedel et al, 2005; Paganin et al, 2008; Möricke et al, 2008; Möricke et al, 2010).

Como alternativa, el grupo UKALL y el Grupo Americano de Oncología en Niños (*Children's Oncology Group*, COG) administraban un régimen de quimioterapia menos intensiva pero de forma continuada (Mitchell et al, 2010; Krishnan et al, 2010).

El estudio IntReALL SR 2010 se propuso además explorar la utilidad de un anticuerpo monoclonal dirigido a CD22 denominado epratuzumab en combinación con la quimioterapia. Esta parte del estudio se interrumpió antes de alcanzar el objetivo de reclutamiento por problemas relacionados con la producción y abastecimiento del fármaco.

El estudio IntReALL HR 2010, actualmente activo, explora la utilidad de combinar bortezomib con la quimioterapia durante la fase de re-inducción de alto riesgo (inducción "R3").

5.6. La guía de recomendaciones terapéuticas “LAL/SEHOP-PETHEMA 2015”

En el año 2015 el grupo de trabajo de leucemia de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP), bajo la coordinación del presente doctorando, elaboró la guía de recomendaciones terapéuticas “LAL/ SEHOP-PETHEMA 2015” con el objetivo de armonizar en España los procedimientos diagnósticos, los criterios de clasificación en grupos de riesgo, el tratamiento y los criterios de respuesta de los pacientes pediátricos con LLA tras la primera recaída y con el objetivo también de establecer un registro de datos que permitiera analizar los resultados del tratamiento (anexo 1).

La guía “LAL/ SEHOP-PETHEMA 2015” propuso además la generación de una colección de muestras de tejido tumoral de los casos de recaída para favorecer el desarrollo de estudios adicionales de caracterización genética ampliada y la participación en proyectos de investigación dirigida incluyendo estudios pre-clínicos mediante el empleo de xenoinjertos.

Esta guía fue evaluada por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca y obtuvo un dictamen favorable el 26 de septiembre de 2016 (anexo 2).

Se elaboró basándose en los mismos principios y en los elementos de tratamiento de las ramas estándar (no investigacionales) de los estudios internacionales IntReALL SR 2010 e IntReALL HR 2010. El tratamiento propuesto se basaba en diferentes combinaciones de quimioterapia convencional, radioterapia en los casos con afectación extramedular y TPH como tratamiento de consolidación en todos los casos de recaída de alto riesgo (AR) y en la mayoría de los casos de recaída de RE.

Se propuso la estratificación de los pacientes en dos grupos de riesgo en función del tiempo transcurrido desde el diagnóstico inicial de la leucemia hasta la recaída (recaídas muy precoces, precoces y tardías), la localización anatómica de la recaída (recaídas medulares aisladas, combinadas y extramedulares aisladas) y el inmunofenotipo de la leucemia (pre-B o T) (tablas 1 a 3).

Todos los casos de recaída muy precoz, las de inmunofenotipo T con afectación medular y las recaídas medulares aisladas precoces de inmunofenotipo pre-B se clasificaron en el grupo de AR. El resto de casos se clasificó en el grupo de RE.

La LAL BCR-ABL / t(9;22) y las recaídas después de un TPH eran criterios de exclusión.

Tabla 1. Clasificación de las recaídas en función del tiempo transcurrido desde el diagnóstico inicial y tras completar el tratamiento primario.

Recaída	Tras el diagnóstico inicial		Tras completar el tratamiento primario
Muy precoz	< 18 meses	y	< 6 meses
Precoz	≥ 18 meses	y	< 6 meses
Tardía			≥ 6 meses

Tabla 2. Clasificación de las recaídas en función de su localización

Médula ósea ¹		M1 (< 5% de blastos)	M2 (≥ 5% y < 25% de blastos)	M3 (≥ 25% de blastos)
Afectación extramedular ²	No	No recaída	Requiere seguimiento	Medular aislada
	Sí	Extramedular aislada	Combinada (medular y extramedular)	

¹ La afectación medular se establece aplicando criterios de citología convencional (Bennet et al, 1976).

² La afectación del SNC (SNC3) se basa en la identificación morfológica de los blastos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) con pleocitosis (> 5 células nucleadas/μl), la afectación clínica de pares craneales o la identificación de masa tumoral intracraneal (los casos en los que se identifican blastos en el LCR con recuento ≤ 5 células/μl se clasifican como SNC2). La afectación testicular se establece cuando ocurre aumento de tamaño no doloroso de uno o ambos testículos con demostración histológica de la presencia de blastos. La afectación de otras localizaciones extramedulares como el mediastino puede establecer mediante técnicas de imagen y/o biopsia dirigida.

Tabla 3. Definición de los grupos de riesgo de la primera recaída

	Inmunofenotipo preB			Inmunofenotipo T		
	EM aislada	Combinada	Medular aislada	EM aislada	Combinada	Medular aislada
Muy precoz	AR	AR	AR	AR	AR	AR
Precoz	RE	RE	AR	RE	AR	AR
Tardía	RE	RE	RE	RE	AR	AR

Abreviaturas: AR, alto riesgo; EM, extramedular; RE, riesgo estándar

Para los pacientes con recaída de RE se optó por la rama de tratamiento propuesta por el Grupo ALL-REZ BFM en el estudio denominado ALL-REZ BFM 2002 (NCT00114348) (figura 2) (Eckert et al, 2013).

Para los pacientes refractarios a la re-inducción en la guía “LAL/SEHOP-PETHEMA 2015” se recomendó abandonar este esquema de tratamiento y considerar su inclusión en ensayos clínicos de fase precoz.

Todos los pacientes con recaída de AR tienen indicación de TPH mientras que la indicación del TPH en las recaídas de RE depende de la localización de la recaída, del tiempo transcurrido hasta la recaída, de la disponibilidad de un donante compatible y, en las recaídas con afectación medular, de la ERM tras la re-inducción (tabla 4). Se considera que la respuesta a la re-inducción es buena si se alcanza la RC2 con ERM $< 10^{-3}$ (0,1%) y la respuesta es pobre si la ERM es $\geq 10^{-3}$ (0,1%). La recomendación general en esta guía, al igual que la del grupo BFM-I, fue escoger a los donantes compatibles como primera elección pero se dejó a criterio de cada centro la posibilidad de escoger donantes haploidénticos.

Tabla 4. Indicaciones del TPH en las recaídas de riesgo estándar

	Recaída medular tardía aislada o combinada			Recaída medular combinada precoz			Recaída extramedular aislada	
	ERM			ERM			Tardía	Precoz
	BR	RP	ND	BR	RP	ND		
Donante compatible	No	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si
Donante no compatible	No	Si	No	No	Si	Si	No	No

Abreviaturas: BR, buena respuesta; ERM, enfermedad residual mínima; ND, no disponible o no realizado; RP, respuesta pobre; TPH, trasplante hematopoyético alogénico.

5.7. Nuevas alternativas de tratamiento

La terapia dirigida con pequeñas moléculas inhibidoras y la inmunoterapia emergen como alternativas prometedoras frente a la quimioterapia para el tratamiento de la LAL.

5.7.1. Terapia dirigida con pequeñas moléculas inhibidoras

La terapia dirigida incluye el empleo de fármacos constituidos por pequeñas moléculas inhibidoras, capaces de atravesar la membrana celular e interferir el funcionamiento de diferentes vías de señalización intracelular. Los inhibidores de tirosín quinasa (imatinib, dasatinib, otros) son probablemente la familia más representativa de este tipo de fármacos. Otros fármacos en fase de desarrollo a nivel pre-clínico y clínico vienen representados por los inhibidores de la vía MEK (trametinib, selumetinib, cobimetinib), inhibidores de la vía JAK-STAT (ruxolitinib, tofacitinib), inhibidores USP9X, inhibidores de histona deacetilasa (givinostat), inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas (dinaciclib, palbociclib, ribociclib), inhibidores de la vía mTOR (sirulimus, everolimus), inhibidores de proteasoma (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), inhibidores de BCL-2 (venetoclax, navitoclax), inhibidores de MDM2 (idasanutlin), inhibidores de DOTL1 (pinomenostat), inhibidores de menina (SNDX5613), arginasas (BCT-100), inhibidores de *Flt3* (midostaurina, quizartinib, crenolanib), inhibidores de BTK (ibrutinib) o inhibidores de gamma-secretasa (tabla 5) (Brivio et al, 2022).

Pero son las nuevas estrategias de inmunoterapia, incluyendo los AMs y los CARTs, las que más impacto han tenido en el manejo de la LAL en niños en los últimos años, sobre todo en los pacientes que sufren una primera o sucesivas recaídas y particularmente en la LAL de fenotipo pre-B.

Tabla 5. Alternativas de terapia dirigida en el tratamiento de la LAL

LLA	Diana	Fármaco
Filadelfia positiva	BCR-ABL	TKIs
Filadelfia-like y LAL-T	<i>ABL1</i>	Imatinib/dasatinib
Filadelfia-like	<i>ABL2</i>	Imatinib/dasatinib
Filadelfia-like	<i>CSF1R</i>	Imatinib/dasatinib
Filadelfia-like	<i>PDGFRA</i>	Imatinib/dasatinib
Filadelfia-like	<i>PDGFRB</i>	Imatinib/dasatinib
Filadelfia-like	<i>LYN</i>	Imatinib/dasatinib
LAL-T	Fusión <i>NUP214-ABL1</i>	Imatinib/dasatinib
Filadelfia-like y LAL-T	<i>JAK1</i>	Ruxolitinib/tofacitinib
Filadelfia-like y LAL-T	<i>JAK2</i>	Ruxolitinib/tofacitinib
Filadelfia-like	<i>EPOR</i>	Ruxolitinib/tofacitinib
LAL-T	<i>IL7R</i>	Ruxolitinib/tofacitinib
LAL preB y LAL-T	NRAS	Selumetinib/trametinib
LAL preB y LAL-T	KRAS	Selumetinib/trametinib
LAL preB y LAL-T	<i>Flt3</i>	Selumetinib/trametinib
LAL preB y LAL-T	<i>PTPN11</i>	Selumetinib/trametinib
Filadelfia-like	<i>CRLF2</i>	Inhibidores USP9X
LAL-T y LAL-preB	<i>NOTCH</i>	Dinaciclib/palbociclib/ribociclib
LAL-T y LAL preB	<i>CDKN2A/B</i>	Dinaciclib/palbociclib/ribociclib
LAL	Proteasoma	Bortezomib/carfilzomib/ixazomib
LAL	BCL-2	Venetoclax/navitoclax
LAL	<i>MDM2</i>	Idasanutlin
LAL con <i>KMT2A</i> -r	<i>DOTL1/KMT2A</i>	Pinometostat
LAL con <i>KMT2A</i> -r	Menina (<i>KMT2A</i>)	SNDX-5613
LAL	Arginina	BCT-100
LAL con <i>KMT2A</i> -r	<i>Flt3</i>	Midostaurina/quizartinib
LAL Filadelfia-like	<i>Flt3</i>	Midostaurina/quizartinib
LAL	<i>Flt3</i>	Crenolanib
LAL	BTK	Ibrutinib

Abreviaturas: *KMT2A*-r, reordenamiento *KMT2A*; LAL, leucemia aguda linfoblástica; LAL-preB, LAL de precursor B; LAL-T, LAL de inmunofenotipo T; TKIs, inhibidores de tirosín kinasa

5.7.2. Inmunoterapia con anticuerpos monoclonales

Los AMs ejercen un efecto citotóxico sobre las células diana mediante diferentes mecanismos como la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos o del complemento, la inducción de la apoptosis o la interferencia con las señales de proliferación celular. El desarrollo de AMs “humanizados” mejora su eficacia al reducir su antigenicidad (Hochberg et al, 2014).

Para el desarrollo de este tipo de fármacos es preciso identificar dianas válidas. Una diana ideal sería aquella que se expresa con elevada densidad en las células tumorales sin hacerlo en las células sanas, que tiene un papel crítico en la función o la supervivencia celular y que no es secretada ni su expresión es modulada tras su unión al anticuerpo.

Las células tumorales de la LAL-preB ofrecen la ventaja de expresar antígenos que no se encuentran frecuentemente en otros tejidos y constituyen por tanto dianas apropiadas para el desarrollo de herramientas de inmunoterapia.

Rituximab, ofatumumab, obinutuzumab, veltuzumab y AME-133 son AMs dirigidos a CD20. Rituximab en combinación con quimioterapia convencional resultó eficaz en el tratamiento de adultos jóvenes con LAL-pre-B Filadelfia negativa (Maury et al, 2016).

Blinatumomab es un AM biespecífico dirigido a CD19 en la superficie de los blastos leucémicos de la LAL-preB y capaz de unirse a la vez al receptor celular T del linfocito T desencadenando su activación (Algeri et al, 2018). Ha demostrado ser eficaz en adultos y niños con LAL R/R con elevadas tasas de respuesta con ERM negativa y para la reducción de la ERM persistente (Topp et al, 2014; Topp et al, 2015; von Stackelberg et al, 2016; Kantarjian et al, 2017). El síndrome de liberación de citoquinas y la neurotoxicidad son los acontecimientos adversos más relevantes del tratamiento con blinatumomab y son más frecuentes en los pacientes con elevada carga tumoral (von Stackelberg et al, 2016). Al igual que ocurre con los tratamientos con CARTs dirigidos a CD19, el tratamiento con blinatumomab puede inducir la emergencia de recaídas de LAL-preB que no expresan CD19 como consecuencia de diferentes mecanismos de escape entre los que se incluyen las mutaciones o expresión truncada de CD19 o por la existencia previa al tratamiento con blinatumomab de clonas leucémicas negativas para CD19 (von Stackelberg et al, 2016).

La combinación de blinatumomab con fármacos inmunomoduladores como los inhibidores del punto de control inmunológico (*checkpoint inhibitors*, IPC) como estrategia para intentar evitar la resistencia, la introducción de este fármaco en la primera línea de tratamiento en algunos pacientes de alto riesgo como los casos de LAL con reordenamiento *KMT2A* en lactantes o en pacientes con síndrome de Down, constituyen líneas actuales de investigación clínica.

CD22 es otra diana atractiva ya que se expresa en la mayoría de los casos de LAL-preB. Los AMs dirigidos a CD22 son interiorizados rápidamente por endocitosis tras su unión al ligando en superficie lo que convierte a esta diana en un objetivo para el desarrollo de inmunotoxinas o anticuerpos conjugados (Hochberg et al, 2014).

Inotuzumab ozogamicina (InO) es un AM dirigido a CD22 y conjugado a un potente fármaco citotóxico derivado de la caliqueamicina que, una vez internalizado en la célula diana, provoca la muerte celular tras enlazarse con avidéz a la doble cadena de ADN (Dahl et al, 2016).

InO es eficaz en el tratamiento de LAL-preB avanzada en adultos y niños, en combinación con quimioterapia y en monoterapia (Rytting et al, 2014; Kantarjian et al, 2016; Bhojwani et al, 2019; Brivio et al, 2021; O'Brien et al, 2022; Pennesi et al, 2022). Actualmente el grupo IntReALL propone comparar el papel de InO en monoterapia frente a la quimioterapia R3 de re-inducción en niños con primera recaída de alto riesgo de LAL. El síndrome de obstrucción sinusoidal es el efecto adverso más relevante y es más frecuente en aquellos pacientes sometidos a TPH tras haber recibido tratamiento con InO (Bhojwani et al, 2019; Brivio et al, 2021).

Otro AM dirigido a CD22 conjugado a un fragmento de la exotoxina A de *Pseudomona* es moxetumumab pasudotox. Este fármaco se mostró eficaz en niños, adolescentes y adultos jóvenes con LAL R/R (Shah et al, 2020).

CD52 es un antígeno expresado en linfocitos T y B que constituye la diana del AM alemtuzumab. Su eficacia resultó limitada en un estudio desarrollado por el grupo COG para el tratamiento de LAL pero podría tener utilidad como parte del acondicionamiento para el TPH con el objetivo de erradicar la enfermedad residual y proporcionar a la vez un depleción T *in vivo* (Hochber et al, 2014).

El AM SAR3419 (coltuxumab ravtansine) está dirigido a CD19, contiene maitansinoide (inhibidor de la polimerización de tubulina) y ha demostrado actividad en modelos preclínicos y en estudios clínicos en adultos (Hochberg et al, 2014).

La experiencia clínica con AMs en escasa en la LAL de inmunofenotipo T en la que CD7 y CD38 se han propuesto como posibles dianas. CD38 se expresa con mayor intensidad en las células plasmáticas pero también lo hace en las células NK, T, B y en células mieloides, plaquetas y en algunos tejidos no hematopoyéticos. Daratumumab e

Isatuximab son AMs dirigidos a CD38 que están indicados en el tratamiento del mieloma múltiple y que han demostrado actividad frente a la leucemia T y pre-B en estudios preclínicos (Hochber et al, 2014; Bride et al, 2018; Brivio et al, 2022).

Existe también evidencia preclínica de actividad antitumoral con AMs dirigidos a NOTCH1 y al complejo gamma-secretasa (Girardi et al, 2017).

5.7.3. Células T con receptores antigénicos quiméricos (CARTs)

Las células T con receptores antigénicos quiméricos (CARTs) son linfocitos T modificados genéticamente con la intención de dotarles de receptores capaces de reconocer determinantes antigénicos en las células leucémicas. En la actualidad, la mayoría de tratamientos con CARTs se elaboran a partir de los linfocitos T del propio paciente (Haslauer et al, 2021).

El receptor quimérico es una proteína con cuatro componentes. El dominio extracelular contiene un fragmento variable de cadena simple que se acompaña de un fragmento de enlace determinante de la especificidad antigénica. La región “bisagra” sirve para enlazar el dominio extracelular con el dominio transmembrana. El dominio intracelular se compone de un dominio co-estimulador (CD28, 4-1BB, ICOS u OX40) que equivale a la cadena CD3 ζ y reproduce la señal co-estimuladora del receptor celular T. La identificación de la diana sobre la célula tumoral es independiente del complejo HLA (Haslauer et al, 2021; Gill et al, 2015).

CD19 constituye la diana tumoral para la mayoría de los productos CART aprobados actualmente como tisagenlecleucel cuya eficacia en el tratamiento de la LAL-preB quedó demostrada clínicamente con una elevada tasa de respuestas con ERM negativa en pacientes con LAL R/R (Maude et al, 2018; Haslauer et al, 2021).

La pérdida de expresión de CD19 o el agotamiento inmunológico (*exhaustion*) de las CARTs son mecanismos que justifican la ausencia de respuesta o la recaída después de una respuesta inicial (Maude et al, 2018). El desarrollo de productos CART dirigidos a dianas alternativas a CD19 como CD20 o CD22 o a dobles dianas, la optimización de los dominios co-estimuladores, la modificación de la expresión de citoquinas, la anulación de la expresión de IPC, la combinación de la terapia CART con monoclonales

dirigidos a los IPC o con inmunomoduladores como rapamicina o el diseño de terapias basadas en células NK o NK-T dotadas de receptores antigénicos quiméricos son estrategias en fase de investigación que persiguen evitar la resistencia a este tipo de tratamiento (Haslauer et al, 2021; Massimo et al, 2021).

El síndrome de liberación de citoquinas y la toxicidad neurológica son complicaciones frecuentes y potencialmente graves e incluso fatales con la terapia basada en CARTs. Tocilizumab es un AM dirigido al receptor de la interleuquina-6 eficaz para el manejo de las complicaciones inmunológicas. El desarrollo de las terapias CART se abre a la investigación para el diseño de nuevos productos dotados de mecanismos de seguridad capaces de inactivar o eliminar el propio CART (Haslauer et al, 2021).

CD7, CD5 y CD1a son las dianas escogidas para el desarrollo de CARTs contra la LAL de inmunofenotipo T (Haslauer et al, 2021; Gill et al, 2015).

JUSTIFICACIÓN

6. JUSTIFICACIÓN

La recaída de la LAL es un acontecimiento devastador y con un pronóstico muy desfavorable con los tratamientos clásicos. La prevalencia de esta complicación es escasa y obliga a trabajar en colaboración para acumular experiencia y para avanzar en el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento y su abordaje no debería basarse en experiencias individuales o en consultas puntuales sobre resultados anecdóticos publicados en la literatura científica reciente. La participación en grupos colaborativos internacionales exige que a nivel nacional se establezcan guías de recomendación y protocolos de diagnóstico y tratamiento unificados y se desarrollen registros que permitan analizar los resultados. La guía de recomendaciones terapéuticas “LAL/SEHOP-PETHEMA 2015” se elaboró con esta intención y su registro recoge actualmente más de 150 casos de primera recaída. El análisis de estos datos permitirá identificar y corregir obstáculos y es probable que a la larga suponga un beneficio para nuestros pacientes.

La incorporación de los anticuerpos monoclonales en el tratamiento de los pacientes adultos y pediátricos con LAL es relativamente reciente y ofrece una buena oportunidad para el rescate en muchos casos tras la recaída. El perfil de toxicidad es diferente al de la quimioterapia convencional y es necesario analizar la experiencia acumulada en niños.

El grupo de trabajo de leucemia de la SEHOP considera oportuno difundir los avances que ocurran en el manejo de la recaída de la LAL en niños, fomentar la aplicación de estos avances a nuestros pacientes y reclamar que se facilite el acceso a nuevos fármacos que, en muchos casos, se ve restringido de forma no equitativa entre diferentes Comunidades por problemas ajenos a la práctica clínica.

El tratamiento con CARTs ha supuesto una verdadera revolución en el manejo de la LAL-preB con elevadas tasas de respuesta en pacientes en situación avanzada. Esta novedosa aproximación terapéutica ofrece un enorme potencial de desarrollo para mejorar su eficacia, reducir su toxicidad y ampliar sus indicaciones. Para ello, resulta necesaria la colaboración estrecha entre los clínicos expertos en recaída y los investigadores preclínicos.

El TPH es un elemento esencial en la consolidación de muchos pacientes pediátricos con LAL en RC2. Aunque los donantes HLA compatibles son preferibles para la mayoría de los grupos colaborativos, muchos pacientes no disponen de este tipo de donante o la urgencia de proceder al TPH para intentar evitar una nueva recaída impide la identificación a tiempo en los registros internacionales de un donante idóneo no familiar. Este problema se acentúa en la población de etnias con representación minoritarias en los registros de donantes. La disponibilidad de donantes alternativos como los donantes haploidénticos constituye una buena opción para estos pacientes siempre que ofrezca resultados equiparables al TPH de donante compatible en esta indicación.

OBJETIVOS

7. OBJETIVOS

1. Revisar los resultados actuales del tratamiento convencional de la recaída de la LAL en niños en España.
2. Evaluar la experiencia clínica en España con los anticuerpos monoclonales blinatumomab e inotuzumab ozogamicina en LAL en situación avanzada en niños.
3. Evaluar una experiencia pre-clínica orientada a identificar nuevas dianas terapéuticas para la aplicación de estrategias alternativas de tratamiento con linfocitos T modificados.
4. Evaluar el papel del TPH de donante haploidéntico como alternativa al TPH de donante HLA compatible como tratamiento de consolidación en los pacientes pediátricos con LAL en RC2.

RESULTADOS.

8. RESUMEN DE RESULTADOS.

Primera publicación - Br J Haematol 2020. Sep;190(5):764-771.

Este trabajo recoge en un análisis retrospectivo la experiencia inicial con blinatumomab e InO en niños en nuestro país.

Colaboraron 11 instituciones y se recogió información clínica de 29 pacientes de edades comprendidas entre 0,5 y 15 años. Siete pacientes mostraban alteraciones citogenéticas/moleculares de mal pronóstico. La mayoría había recibido tratamiento para la leucemia de forma intensiva antes del tratamiento con el AM y se encontraba en situación avanzada: un 45% con antecedentes de dos o más recaídas previas, 38,7% se habían mostrado refractarios a la línea previa de tratamiento y la mitad (48,4%) habían recaído después de un TPH.

La tasa de RC fue de 47,6% en el grupo de pacientes que recibió el AM en recaída hematológica y todos los que alcanzaron la RC lo hicieron tras el primer ciclo y con ERM negativa.

Cuatro de los 5 pacientes que recibieron blinatumomab y los 5 pacientes que recibieron InO en RC alcanzaron una respuesta completa con ERM negativa.

El perfil de toxicidad en esta cohorte de pacientes fue favorable.

Todos los pacientes que sobrevivían en el momento del análisis habían recibido un TPH o terapia con CART después del AM.

En este trabajo participaron 7 instituciones españolas y 1 francesa. Se generaron mediante la tecnología de hibridomas anticuerpos anti-CD22. El clon más específico y sensible (CD22.7) se seleccionó para desarrollar un CAR de segunda generación, compuesto por un fragmento de la cadena sencilla variable (scFv) anti-CD22 extracelular, un dominio “bisagra” transmembrana CD8, y dos dominios intracelulares 4-1BB (activación) y CD3 ζ (citotoxicidad). Lo más interesante de este anticuerpo es que reconoce la secuencia ESTKDGKVP localizada en la porción más distal del antígeno CD22. Este CAR anti-CD22 se humanizó mediante modelización computacional modificando dominios (CDR) del anticuerpo (hCD22.7). Este CAR humanizado se clonó en un vector lentiviral que se usó para generar partículas virales que lo expresan. A continuación, se infectaron con éxito células T humanas de donantes sanos y se confirmó la expresión del CAR y la consiguiente activación y expansión *in vitro* de los linfocitos. Se comprobó que las células T CAR.hCD22.7 eran capaces de eliminar células de LAL-preB de las líneas celulares NALM6, SEM y REH produciendo niveles elevados de las citoquinas proinflamatorias IL2, TNF α e IF γ . Se comprobó que el nivel de expresión de CD22 en diferentes muestras de LAL-preB condicionaba la eficiencia del CAR-hCD22.7. Además, el CAR-hCD22.7 fue capaz de erradicar o controlar a largo plazo el crecimiento de xenoinjertos en ratones de muestras de LAL-preB con expresión CD22^{high} y CD22^{low}. Se comprobó que las células leucémicas residuales mantenían la expresión de CD22 descartando por tanto la pérdida de expresión del antígeno mediada por la presión del CAR (escape inmune). En contraste con experiencias previas que sugerían que la potencia de los CAR anti-CD22 mejoraba cuando la diana se localiza en dominios proximales a la membrana, nuestro CAR reconoce el dominio más distal de la membrana, permitiendo la patentabilidad del CAR que está disponible para validación en humanos vía un ensayo clínico fase I.

En un análisis desarrollado en el año 2020 con 76 pacientes elegibles procedentes del registro “LAL/SEHOP/PETHEMA 2015” y tras una mediana de seguimiento de 12,5 meses (0,5-47) las tasas obtenidas de supervivencia libre evento y supervivencia global a los 3 años fueron de $40,1 \pm 12,5\%$ y $54,8 \pm 14,9\%$, respectivamente ($59,3 \pm 16,8\%$ and $71,2 \pm 15,2\%$ para los pacientes de riesgo estándar; $13,5 \pm 14,8\%$ y $33,3 \pm 23,9\%$ para los de alto riesgo).

Dos estudios publicados en paralelo en el mismo número de la revista JAMA en marzo de 2021 demostraron la superioridad de administrar blinatumomab frente a la quimioterapia estándar en la fase de consolidación de la RC2 en pacientes pediátricos con recaídas de alto riesgo; ambos estudios se interrumpieron prematuramente y antes de completar el objetivo de reclutamiento al comprobar una ventaja clara en la tasa de RC2 con ERM negativa, supervivencia, toxicidad y tasa de pacientes que alcanzaban el TPH en el grupo que recibió blinatumomab (Locatelli et al, 2021; Brown et al, 2021).

Blinatumomab tiene indicación aprobada actualmente en Europa para adultos con LAL-preB R/R y con ERM persistente y en niños mayores de un año con segunda o sucesivas recaídas y en la consolidación de la primera recaída de alto riesgo. Sin embargo, el acceso a este fármaco resulta complicado en España en muchos casos debido a condiciones ajenas a la práctica clínica. En este trabajo, los autores hacen un llamamiento a la necesidad de facilitar el acceso a este fármaco en los niños con LAL-preB en RC2 tras una primera recaída de alto riesgo.

En este estudio participan 21 instituciones españolas.

Se trata de un estudio retrospectivo que analiza los resultados del TPH de donante haploidéntico en 25 pacientes frente al TPH de donante compatible en 51 pacientes pediátricos en RC2 recogidos en el registro “LAL/SEHOP-PETHEMA 2015”.

Los pacientes se distribuyeron de forma equitativa en ambos grupos atendiendo a las variables de edad en el momento del TPH, inmunofenotipo de la leucemia, tiempo transcurrido desde el diagnóstico inicial hasta el diagnóstico de la recaída, localización y grupo de riesgo de la recaída y ERM antes del TPH.

La proporción de pacientes que recibió ICT en el acondicionamiento era inferior en el grupo de pacientes con TPH de donante haploidéntico (12% frente a 50%, $p = 0,0013$) y, a pesar de ello, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en las tasas de SG, supervivencia libre de leucemia, SLE, incidencia acumulada de nueva recaída, mortalidad relacionada con el tratamiento, incidencia acumulada de enfermedad de injerto contra receptor (EICR) crónica y supervivencia libre de EICR crónica y libre de leucemia.

En los análisis univariante y multivariante la ocurrencia de enfermedad de injerto contra receptor crónica (cualquier grado) tenía un impacto favorable (HR = 0,09; $p = 0,02$) y la ERM $\geq 0,01\%$ antes del TPH tenía un impacto desfavorable (HR = 2,59; $p = 0,01$) en la supervivencia libre de leucemia. La aplicación de la ICT en el acondicionamiento previo al TPH no tuvo impacto significativo (49,6% frente a 35,8%; $p = 0,2$).

CONCLUSIONES

9. CONCLUSIONES

A pesar de los avances realizados en las últimas décadas en el tratamiento de LAL, esta enfermedad sigue siendo una de las principales causas de muerte por cáncer en niños y la recaída constituye el principal obstáculo para su curación

Sería recomendable evitar el tratamiento individualizado de la primera recaída de la LAL en niños y, por el contrario, está justificado desarrollar protocolos de diagnóstico y tratamiento y registros que permitan analizar los resultados.

Es improbable que la intensificación de los regímenes de la quimioterapia contribuya a mejorar los resultados de la recaída. Por tanto, es preciso explorar nuevas alternativas de tratamiento y es precisa la colaboración estrecha entre los clínicos y los investigadores pre-clínicos.

La inmunoterapia con AMs ha demostrado su eficacia y seguridad en niños y adultos con LAL. CD19 y CD22 son las dos dianas principales para el desarrollo de estrategias de inmunoterapia humoral en la LAL pero es probable que se identifiquen otras dianas alternativas. En los pacientes que reciben blinatumomab y/o InO en situación avanzada (segunda o ulterior recaída y recaídas tras un TPH) de la enfermedad, este tratamiento con AMs debería considerarse una terapia “puente” hacia la consolidación con TPH o con terapia CART.

Para los pacientes con LAL en RC2 después de una recaída de alto riesgo debería facilitarse de manera generalizada el acceso a tratamiento con blinatumomab como parte del régimen de consolidación previo al TPH.

La terapia con CARTs ha demostrado su eficacia en fases avanzadas de la enfermedad y emerge como una herramienta prometedora de inmunoterapia.

El empleo de la inmunoterapia podría desplazarse a la primera línea de tratamiento, para el manejo de la ERM persistente o como tratamiento posterior al TPH.

El TPH a partir de donante haploidéntico es una alternativa válida al TPH a partir de donante compatible para los pacientes pediátricos con LAL en RC2.

ARTICULOS

10. ARTÍCULOS

10.1. PRIMER ARTÍCULO

Título del artículo: Blinatumomab and inotuzumab for B cell precursor acute lymphoblastic leukaemia in children: a retrospective study from the Leukemia Working Group of the Spanish Society of Pediatric Hematology and Oncology (SEHOP).

Datos personales de los coautores (nombres y filiación):

. José Luis Fuster, Pediatric Oncology and Haematology Department. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca; Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB). Murcia.

. Águeda Molinos-Quintana, Department of Hematology, Pediatric Hematology. Hospital Universitario Virgen del Rocío; Instituto de Biomedicina (IBIS / CISC). Sevilla.

. Carolina Fuentes C, Pediatric Oncology and Haematology Department. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

. José María Fernández, Pediatric Oncology and Haematology Department. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

. Pablo Velasco, Pediatric Oncology and Haematology Department. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

. Toñi Pascual, Pediatric Hematology Unit. Hematology Department. Hospital Regional Universitario de Málaga.

. Susana Rives, Hematology Department. Hospital San Joan de Déu; Institut de Reserca Sant Joan de Déu. Barcelona.

. José Luis Dapena, Hematology Department. Hospital San Joan de Déu; Institut de Reserca Sant Joan de Déu. Barcelona.

. Luisa Sisini, Pediatric Hematology, Oncology and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit. Santa Creu i Sant Pau Hospital. Barcelona.

. Oriana López-Godino, Hematology and Oncology Department. Centro Regional de Hemodonación. Hospital Universitario Morales Meseguer. Universidad de Murcia. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca), CIBERER, Murcia.

. Pilar Palomo, Pediatric Hematology Unit. Hematology Department. Hospital Universitario Central de Asturias.

. Marta Villa-Alcázar, Hematology and Oncology Department. Hospital Universitario HM Montepríncipe, HM/CIOCC. Madrid.

. Francisco Bautista, Pediatric Oncology, Haematology and Stem Cell Transplantation Department. Hospital Niño Jesús. Madrid.

. Marta González-Vicent, Pediatric Oncology, Haematology and Stem Cell Transplantation Department. Hospital Niño Jesús. Madrid.

. Mónica López-Duarte, Pediatric Hematology Unit. Hematology Department. Hospital de Valdecilla. Santander.

. Marina García-Morín, Pediatric Oncology and Haematology Department. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

. Eduardo Ramos-Elbal, Pediatric Oncology and Haematology Department. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca; Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB). Murcia

. Maniel Ramírez. Pediatric Oncology, Haematology and Stem Cell Transplantation Department. Hospital Niño Jesús. Madrid.

Denominación de la revista de publicación: British Journal of Haematology.

Resumen o abstract: Immunotherapy with monoclonal antibodies (MoAb) and chimeric-antigen receptor T cells represents a promising alternative to conventional chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL), particularly after relapse. Blinatumomab and inotuzumab are MoAb that have different target antigens and are able to kill leukemic B-lymphoblast by different mechanisms. However, clinical experience in children is scarce. We retrospectively analyzed data from 29 Spanish children with ALL treated under compassionate use with blinatumomab, inotuzumab or both. The complete response (CR) rates in a heavily pretreated population of patients

with overt relapse were 47.6%, all of them with negative minimal residual disease (MRD). At earlier stages (first and second CR), both MoAb represented a useful tool to reduce MRD, and/or avoid further toxic chemotherapy until stem cell transplantation. Six patients developed grade 3 reversible non-hematological toxicity. The 12-month overall survival and event free survival (EFS) rates were $50.8\pm 26.4\%$ and $38.9\pm 25.3\%$ with blinatumomab, $45.8\pm 26\%$ and $27.5\pm 25\%$ with InO. Patients treated in remission had a significant advantage in EFS.

Dirección url: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32314348/>

10.2. SEGUNDO ARTÍCULO

Título del artículo: Efficient elimination of primary B-ALL cells in vitro and in vivo using a novel 4-1BB-based CAR targeting a membrane distal CD22 epitope.

Datos personales de los coautores (nombres y filiación):

- . Talia Velasco-Hernandez, Josep Carreras Leukemia Research Institute, Barcelona, Spain.
- . Samanta Zanetti, Josep Carreras Leukemia Research Institute, Barcelona, Spain.
- . Heleia Roca-Ho, Josep Carreras Leukemia Research Institute, Barcelona, Spain.
- . Francisco Gutiérrez-Aguera, Josep Carreras Leukemia Research Institute, Barcelona, Spain.
- . Paolo Petazzi, Josep Carreras Leukemia Research Institute, Barcelona, Spain.
- . Diego Sánchez-Martínez, Josep Carreras Leukemia Research Institute, Barcelona, Spain.
- . Oscar Molina, Josep Carreras Leukemia Research Institute, Barcelona, Spain.
- . Matteo Baroni, Josep Carreras Leukemia Research Institute, Barcelona, Spain.
- . José Luis Fuster, Sección de Oncohematología Pediátrica, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, and Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria, Murcia, Spain.
- . Paola Ballerini, Department of Pediatric Hemato-oncology, Hospital Armand Trousseau, Paris, France.
- . Clara Bueno, Josep Carreras Leukemia Research Institute, Barcelona, Spain.
- . Narcís Fernandez-Fuentes, Department of Biosciences, Universitat de Vic - Universitat Central de Catalunya, Vic, Catalunya, Spain.
- . Pablo Engel, Department of Biomedicine, School of Medicine, University of Barcelona, Spain. Institut d'Investigacions Biomèdiques, August Pi i Sunyer, Barcelona, Spain.

. Pablo Menéndez, Josep Carreras Leukemia Research Institute, Barcelona, Department of Biomedicine, School of Medicine, University of Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBER-ONC), ISCIII, Barcelona, Institutio Catalana de Recerca I Estudis Avançats (ICREA), Barcelona, Spain.

Denominación de la revista de publicación: Journal for ImmunoTherapy of Cancer.

Resumen o abstract: Background: There are few therapeutic options available for patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) relapsing as CD19- either after chemotherapy or CD19-targeted immunotherapies. CD22-chimeric antigen receptor (CAR) T cells represent an attractive addition to CD19-CAR T cell therapy because they will target both CD22+CD19- B-ALL relapses and CD19- preleukemic cells. However, the immune escape mechanisms from CD22-CAR T cells, and the potential contribution of the epitope binding of the anti-CD22 single-chain variable fragment (scFv) remain understudied. Methods: Here, we have developed and comprehensively characterized a novel CD22-CAR (clone hCD22.7) targeting a membrane-distal CD22 epitope and tested its cytotoxic effects against B-ALL cells both in in vitro and in vivo assays. Results: Conformational epitope mapping, cross-blocking, and molecular docking assays revealed that the hCD22.7 scFv is a high-affinity binding antibody which specifically binds to the ESTKDGKVP sequence, located in the Ig-like V-type domain, the most distal domain of CD22. We observed efficient killing of B-ALL cells in vitro, although the kinetics were dependent on the level of CD22 expression. Importantly, we show an efficient in vivo control of patients with B-ALL derived xenografts with diverse aggressiveness, coupled to long-term hCD22.7-CAR T cell persistence. Remaining leukemic cells at sacrifice maintained full expression of CD22, ruling out CAR pressure-mediated antigen loss. Finally, the immunogenicity capacity of this hCD22.7-scFv was very similar to that of other CD22 scFv previously used in adoptive T cell therapy. Conclusions: We report a novel, high-affinity hCD22.7 scFv which targets a membrane-distal epitope of CD22. 4-1BB-based hCD22.7-CAR T cells efficiently eliminate clinically relevant B- CD22^{high} and CD22^{low} ALL primary samples in vitro and in vivo. Our study supports the clinical translation of this hCD22.7-CAR as either single or tandem CD22-CD19-CAR for both naive and anti-CD19-resistant patients with B-ALL.

Dirección url: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32788237/>

10.3. TERCER ARTÍCULO

Título del artículo: Blinatumomab to improve the outcome of children with relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia.

Datos personales de los coautores (nombres y filiación):

. José Luis Fuster, Pediatric Oncology and Hematology Department. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB), Murcia.

. Francisco Bautista, Pediatric Oncology, Hematology and Stem Cell Transplantation Department, Hospital Niño Jesús, Madrid.

. Berta González, Pediatric Oncology and Hematology Department. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

. José María Fernández, Pediatric Oncology and Hematology Department, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

. Susana Rives, Pediatric Hematology and Oncology Department, Hospital San Joan de Déu, Institut de Recerca San Joan de Déu, Barcelona.

. José Luis Dapena, Pediatric Hematology and Oncology Department, Hospital San Joan de Déu, Institut de Recerca San Joan de Déu, Barcelona.

Denominación de la revista de publicación: Clinical & Translational Oncology.

Resumen o abstract (carta al editor sin resumen en la publicación original): Although current regimens for first-line treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children achieve long-term survival rates near 90% in high-income countries, relapse is the main cause of treatment failure, affecting about 15% of cases. Outcome after relapse remains poor, with 4-year event-free survival and overall survival rates of $40.1 \pm 12.5\%$ and $54.8 \pm 14.9\%$, respectively in a recent analysis of 76 children treated according to the Spanish guidelines SEHOP/PETHEMA 2015 after first relapse. Blinatumomab, a bispecific antibody targeting CD19 on B-cell precursor leukemic blasts, is effective in adults and children with refractory/relapsed ALL and is particularly useful reducing minimal residual disease. However, although two different randomized trials have recently reported its superiority over standard of care chemotherapy in children with

first relapse, it is only approved for patients relapsing after at least 2 prior therapies or after stem cell transplantation.

Dirección url: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33742341/>

10.4. CUARTO ARTÍCULO

Título del artículo: Haploidentical vs. HLA-matched donor hematopoietic stem-cell transplantation for pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia in second remission: A collaborative retrospective study of the Spanish Group for Bone Marrow Transplantation in Children (GETMON/GETH) and the Spanish Childhood Relapsed ALL Board (ReALLNet).

Datos personales de los coautores (nombres y filiación):

- . Celia Moreno, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia (Spain).
- . Eduardo Ramos-Elbal, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia (Spain).
- . Pablo Velasco, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Barcelona (Spain).
- . Yurena Aguilar Y, Hospital Universitario Miguel Servet (Spain).
- . Berta González Martínez, Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Instituto de Investigación, Hospital Universitario La Paz, Madrid (Spain).
- . Carolina Fuentes, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia (Spain).
- . Águeda Molinos, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla (Spain).
- . Pilar Guerra-García, Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Instituto de Investigación, Hospital Universitario La Paz, Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid (Spain).
- . Pilar Palomo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo (Spain).
- . Jaime Vedu, Hospital Universitario de Valencia (Spain).
- . Rosa María Adán Pedroso, Hospital Universitario de Cruces, Vizcaya (Spain).
- . José Manuel Vagace, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz (Spain).
- . Mónica López-Duarte, Hospital de Valdecilla, Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla, IDIVAL, Santander (Spain).

- . Alexandra Regueiro, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela (Spain).
- . María Tasso, Hospital General Universitario Doctor Balmis, Alicante (Spain).
- . José Luis Dapena, Pediatric Cancer Center; Hospital Sant Joan de Déu, Institut de Recerca San Joan de Déu, Barcelona (Spain).
- . José Antonio Salinas, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca (Spain).
- . Samuel Navarro, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca (Spain).
- . Francisco Bautista, Prinses Maxima Center, Utrech (Netherlands).
- . Álvaro Lassaletta, Hospital Universitario Niño Jesús, Madrid (Spain).
- . Francisco Lendínez, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería (Spain).
- . Susana Rives, Hospital Sant Joan de Déu, Institut de Recerca San Joan de Déu, Barcelona (Spain).
- . Antonia Pascual, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga (Spain).
- . Antonia Rodríguez, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba (Spain).
- . José María Pérez-Hurtado, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla (Spain).
- . Marta González-Vicent, Hospital Universitario Niño Jesús, Madrid (Spain).
- . Cristina Díaz de Heredia, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Barcelona (Spain).
- . José Luis Fuster, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB), Murcia (Spain).

Denominación de la revista de publicación: Frontiers in Pediatrics

Resumen o abstract: Studies addressing the role of haploidentical as alternative to HLA-matched donors for stem cell transplantation (SCT) often include patients with diverse hematological malignancies in different remission status. We compared outcomes of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) undergoing SCT in second complete remission (CR2) from haploidentical (n = 25) versus HLA-matched donors (n = 51).

Patients were equally distributed across both groups according to age, immunophenotype, time to and site of relapse, relapse risk-group allocation, and minimal residual disease (MRD) before SCT. Incidence of graft failure, acute graft versus host disease (GVHD), and other early complications did not differ between both groups. We found no differences in overall survival (58.7% versus 59.5%; $p = 0.8$), leukemia free survival (LFS) (48% versus 36.4%; $p = 0.5$), event free survival (40% versus 34.4%; $p = 0.69$), cumulative incidence (CI) of subsequent relapse (28% versus 40.9%; $p = 0.69$), treatment related mortality (24% versus 23.6%; $p = 0.83$), CI of cGVHD (4.5% versus 18.7%; $p = 0.2$), and chronic GVHD-free and leukemia-free survival (44% versus 26.3%; $p = 0.3$) after haploidentical donor SCT. Chronic GVHD (HR = 0.09; $p = 0.02$) had protective impact, and MRD $\geq 0.01\%$ before SCT (HR = 2.59; $p = 0.01$) had unfavorable impact on LFS. These results support the role of haploidentical donor SCT in children with ALL in CR2.

Dirección url: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37020654/>

BIBLIOGRAFÍA

11. BIBLIOGRAFÍA

- . Algeri M, Del Bufalo F, Galaverna F, Locatelli F. Current and future role of bispecific T-cell engagers in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Expert Rev Hematol*. 2018 Dec;11(12):945-956. doi: 10.1080/17474086.2018.1540928. Epub 2018 Nov 8. PMID: 30358451
- . Bader P, Hancock J, Kreyenberg H, Goulden NJ, Niethammer D, Oakhill A, et al. Minimal residual disease (MRD) status prior to allogeneic stem cell transplantation is a powerful predictor for post-transplant outcome in children with ALL. *Leukemia*. 2002 Sep;16:1668-72. doi: 10.1038/sj.leu.2402552. PMID: 12200679.
- . Bader P, Kreyenberg H, Henze GH, Eckert C, Reising M, Willasch A, et al. Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: the ALL-REZ BFM Study Group. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 20;27(3):377-84. doi: 10.1200/JCO.2008.17.6065. Epub 2008 Dec 8. PMID: 19064980.
- . Barredo JC, Devidas M, Lauer SJ, Billett A, Marymont M, Pullen J, et al. Isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia treated with intensive systemic chemotherapy and delayed CNS radiation: a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol* 2006 Jul 1; 24: 3142-9. doi: 10.1200/JCO.2005.03.3373. PMID: 16809737.
- . Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol*. 1976 Aug;33(4):451-8. doi: 10.1111/j.1365-2141.1976.tb03563.x. PMID: 188440.
- . Berger M, Lanino E, Cesaro S, Zecca M, Vassallo E, Faraci M, et al. Feasibility and outcome of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant high-dose cyclophosphamide for children and adolescents with hematologic malignancies: an AIEOP-GITMO Retrospective Multicenter Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 May;22(5):902-909. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.02.002. Epub 2016 Feb 6. PMID: 26860636.
- . Bhojwani D, Pui CH. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol*. 2013 May;14(6):e205-17. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70580-6. PMID: 23639321
- . Bhojwani D, Sposto R, Shah NN, Rodriguez V, Yuan C, Stetler-Stevenson M, et al. Inotuzumab ozogamicin in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2019 Apr;33(4):884-892. doi: 10.1038/s41375-018-0265-z. Epub 2018 Sep 28. PMID: 30267011
- . Bielora B, Jacoby E, Varda-Bloom N, Hutt D, Churi C, Vernitsky H, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with alphabeta TCR+/CD19+ depletion in pediatric patients with malignant and non-malignant disorders. *Bone Marrow Transpl*. 2019 Aug;54:694–7. doi: 10.1038/s41409-019-0607-0. PMID: 31431715.
- . Borgmann A, von Stackelberg A, Hartmann R, Ebell W, Klingebiel T, Peters C, et al. Unrelated donor stem cell transplantation compared with chemotherapy for children

with acute lymphoblastic leukemia in a second remission: a matched-pair analysis. *Blood*. 2003 May;101:3835-9. doi: 10.1182/blood.V101.10.3835. PMID: 12732501.

. Bride KL, Vincent TL, Im SY, Aplenc R, Barrett DM, Carroll WL, et al. Preclinical efficacy of daratumumab in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2018 Mar 1;131(9):995-999. doi: 10.1182/blood-2017-07-794214. Epub 2018 Jan 5. PMID: 29305553.

. Brivio E, Baruchel A, Beishuizen A, Bourquin JP, Brown PA, Cooper T, et al. Targeted inhibitors and antibody immunotherapies: Novel therapies for paediatric leukaemia and lymphoma. *Eur J Cancer*. 2022 Mar;164:1-17. doi: 10.1016/j.ejca.2021.12.029. Epub 2022 Feb 1. PMID: 35121370

. Brivio E, Chantrain CF, Gruber TA, Thano A, Rialland F, Contet A, et al. Inotuzumab ozogamicin in infants and young children with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukaemia: a case series. *Br J Haematol*. 2021 Jun;193(6):1172-1177. doi: 10.1111/bjh.17333. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33529389.

. Brivio E, Locatelli F, Lopez-Yurda M, Malone A, Díaz-de-Heredia C, Bielora B, et al. A phase 1 study of inotuzumab ozogamicin in pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (ITCC-059 study). *Blood*. 2021 Mar 25;137(12):1582-1590. doi: 10.1182/blood.2020007848. PMID: 33067614.

. Brown PA, Ji L, Xu X, Devidas M, Hogan LE, Borowitz MJ, et al. Effect of Postreinduction Therapy Consolidation With Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults With First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Mar 2;325(9):833-842. doi: 10.1001/jama.2021.0669. PMID: 33651090.

. Bruggemann M, Schrauder A, Raff T, Pfeifer H, Dworzak M, Ottmann OG, et al. Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18-20 September 2008. *Leukemia* 2010 Mar;24:521-535. doi: 10.1038/leu.2009.268. Epub 2009 Dec 24. PMID: 20033054 DOI: 10.1038/leu.2009.268.

. Cairo MS, Rocha V, Gluckman E, Hale G, Wagner J. Alternative Allogeneic Donor Sources for Transplantation for Childhood Diseases: Unrelated Cord Blood and Haploidentical Family Donors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008 Jan14(1 Suppl 1):44-53. doi: 10.1016/j.bbmt.2007.10.007. PMID: 18162220.

. Cañete Nieto A, Pardo Romaguera E, Alfonso Comos P, Valero Poveda S, Fernández Ferriz A, Porta Cebolla S, Barreda Reines MS, Peris Bonet R. Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2022. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Valencia: Universitat de València, 2023 (Edición preliminar)

. Chen D, Frezza M, Schmitt S, Kanwar J, Dou QP. Bortezomib as the first proteasome inhibitor anticancer drug: current status and future perspectives. *Curr Cancer Drug Targets*. 2011 Mar;11(3):239-53. doi: 10.2174/156800911794519752. PMID: 21247388.

- . Chessells JM, Veys P, Kempinski H, Henley P, Leiper A, Webb D, et al. Long-term follow-up of relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2003 Nov; 123: 396-405. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04584. PMID: 14616997.
- . Coustan-Smith E, Gajjar A, Hijjiya N, Razzouk BI, Ribeiro RC, Rivera GK, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia after first relapse. *Leukemia* 2004 Mar; 18: 499-504. doi: 10.1038/sj.leu.2403283. PMID: 14981525.
- . Coustan-Smith E, Sancho J, Hancock ML, Boyett JM, Behm FG, Raimondi SC, et al. Clinical importance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2000 Oct;96:2691-2696. PMID: 11023499.
- . Dahl J, Marx K, Jabbour E. Inotuzumab ozogamicin in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Expert Rev Hematol*. 2016;9(4):329-34. doi: 10.1586/17474086.2016.1143771. Epub 2016 Mar 22. PMID: 26783163
- . Diaz MA, Gasior M, Molina B, Pérez-Martínez A, González-Vicent M. “Ex-Vivo” T-Cell Depletion in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *New Clinical Approaches for Old Challenges. Eur J Haematol* 2021. Jul;107(1):38–47. doi: 10.1111/ejh.13636. Epub 2021 May 21. PMID: 33899960.
- . Diaz MA, Perez-Martinez A, Herrero B, Deltoro N, Martinez I, Ramirez M, et al. Prognostic Factors and Outcomes for Pediatric Patients Receiving an Haploidentical Related Allogeneic Transplantation Using CD3/CD19-Depleted Grafts. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Sept;51:1211–6. doi: 10.1038/bmt.2016.101. Epub 2016 Apr 18. PMID: 27088380.
- . Dufort G, Castillo L, Pisano S, Castiglioni M, Carolina P, Andrea I, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children with high-risk hematologic malignancies: outcomes with two different strategies for GvHD prevention. Ex vivo T-cell depletion and post-transplant cyclophosphamide: 10 years of experience at a single center. *Bone Marrow Transpl*. 2016 Oct;51:1354–60. doi: 10.1038/bmt.2016.161. Epub 2016 Jun 6. PMID: 27272446.
- . Dworzak MN, Froschl G, Printz D, Mann G, Pötschger U, Mühlegger N, et al. Prognostic significance and modalities of flow cytometric minimal residual disease detection in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2002 Mar;99:1952-58. doi: 10.1182/blood.v99.6.1952. PMID: 11877265.
- . Eapen M, Zhang MJ, Devidas M, Raetz E, Barredo JC, Ritchey AK, et al. Outcomes after HLA-matched sibling transplantation or chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission after an isolated central nervous system relapse: a collaborative study of the Children's Oncology Group and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Leukemia* 2008 Feb;22:281-6. doi: 10.1038/sj.leu.2405037. Epub 2007 Nov 22. PMID: 18033318.

- . Eckert C, Groeneveld-Krentz S, Kirschner-Schwabe R, Hagedorn N, Chen-Santel C, Bader P, et al. Improving Stratification for Children With Late Bone Marrow B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Relapses With Refined Response Classification and Integration of Genetics *J Clin Oncol*. 2019 Dec 20;37(36):3493-3506. doi: 10.1200/JCO.19.01694. Epub 2019 Oct 23. PMID: 31644328.
- . Eckert C, von Stackelberg A, Seeger K, Groeneveld TW, Peters C, Klingebiel T. Minimal residual disease after induction is the strongest predictor of prognosis in intermediate risk relapsed acute lymphoblastic leukaemia - long-term results of trial ALL-REZ BFM P95/96. *Eur J Cancer* 2013 Apr; 49: 1346-1355. doi: 10.1016/j.ejca.2012.11.010. Epub 2012 Dec 19. PMID: 23265714.
- . Einsiedel HG, von Stackelberg A, Hartmann R, Fengler R, Schrappe M, Janka-Schaub G, et al. Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Münster Group 87. *J Clin Oncol* 2005 Nov1; 23: 7942-50. doi: 10.1200/JCO.2005.01.1031. PMID: 16258094.
- . Fuster JL. Current approach to relapsed acute lymphoblastic leukemia in children. *World Journal of Hematology* 2014 Jan 3(3):49-70. DOI: 10.5315/wjh.v3.i3.49
- . Gaynon PS. Childhood acute lymphoblastic leukaemia and relapse. *Br J Haematol* 2005;131:579-587.
- . Gaynon PS, Harris RE, Altman AJ, Bostrom BC, Breneman JC, Hawks R, et al. Bone marrow transplantation versus prolonged intensive chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia and an initial bone marrow relapse within 12 months of the completion of primary therapy: Children's Oncology Group study CCG-1941. *J Clin Oncol*. 2006 Jul 1;24(19):3150-6. doi: 10.1200/JCO.2005.04.5856. Epub 2006 May 22. PMID: 16717292 DOI: 10.1200/JCO.2005.04.5856.
- . Gill S, Maus MV, Porter DL. Chimeric antigen receptor T cell therapy: 25 years in the making. *Blood Rev*. 2016 May;30(3):157-67. doi: 10.1016/j.blre.2015.10.003. Epub 2015 Nov 6. PMID: 26574053.
- . Girardi T, Vicente C, Cools J, De Keersmaecker K. The genetics and molecular biology of T-ALL. *Blood*. 2017 Mar 2;129(9):1113-1123. doi: 10.1182/blood-2016-10-706465. Epub 2017 Jan 23. PMID: 28115373.
- . Gonzalez-Vicent M, Molina B, Lopez I, Zubizaray J, Ruiz J, Vicario JL, et al. T-Cell Depleted Haploidentical Transplantation in Children With Hematological Malignancies: A Comparison Between CD3+/CD19+ and TCRab+/CD19+ Depletion Platforms. *Front. Oncol* 2022. Jun 20;12:884397. doi: 10.3389/fonc.2022.884397. eCollection 2022. PMID: 35795036.
- . Goulden N, Bader P, Van Der Velden V, Moppett J, Schilham M, Masden HO, et al. Minimal residual disease prior to stem cell transplant for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2003 Jul;122:24-9. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04394.x. PMID: 12823342.
- . Gragert L, Eapen M, Williams E, Freeman J, Spellman S, Baitty R, et al. HLA Match Likelihoods for Hematopoietic Stem - Cell Grafts in the U.S. Registry. *N Engl J Med*. 2014 Jul 24;371(4):339-48. doi: 10.1056/NEJMsa1311707. PMID: 25054717.

- . Harker-Murray PD, Thomas AJ, Wagner JE, Weisdorf D, Luo X, DeFor TE, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia isolated to the central nervous system. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008 Jun;14:685-92. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.03.011.PMID: 18489994.
- . Haslauer T, Greil R, Zaborsky N, Geisberger R. CAR T-Cell Therapy in Hematological Malignancies. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 20;22(16):8996. doi: 10.3390/ijms22168996.PMID: 3444570
- . Horton TM, Berg SL. Educational paper. The development of new therapies for pediatric oncology. *Eur J Pediatr*. 2011 May;170(5):555-9. doi: 10.1007/s00431-010-1374-5. Epub 2010 Dec 30. PMID: 21190039
- . Hochberg J, El-Mallawany NK, Cairo MS. Humoral and cellular immunotherapy in ALL in children, adolescents, and young adults. *Review Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014 Sep;14 Suppl:S6-13. doi: 10.1016/j.clml.2014.04.015. PMID: 25486958
- . Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med*. 2015 Oct 15;373(16):1541-52. doi: 10.1056/NEJMra1400972. PMID: 26465987.
- . Hunger SP, Raetz EA. How I treat relapsed acute lymphoblastic leukemia in the pediatric population. *Blood*. 2020 Oct 15;136(16):1803-1812. doi: 10.1182/blood.2019004043. PMID: 32589723.
- . Jaiswal SR, Chakrabarti A, Chatterjee S, Bhargava S, Ray K, O'Donnell P, et al. Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide in Children with Advanced Acute Leukemia with Fludarabine-, Busulfan-, and Melphalan-Based Conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Mar;22(3):499-504. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.11.010. Epub 2015 Nov 21. PMID: 26612281.
- . Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016 Aug 25;375(8):740-53. doi: 10.1056/NEJMoa1509277. PMID: 27292104
- . Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Fielding AK, Schuh A, Ribera JM, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2017 Mar 2;376(9):836-847. doi: 10.1056/NEJMoa1609783. PMID: 28249141.
- . Katsanis E, Sapp LN, Reid SC, Reddivalla N, Stea B. T-cell replete myeloablative haploidentical bone marrow transplantation is an effective option for pediatric and young adult patients with high-risk hematologic malignancies. *Front Pediatr*. 2020. Jun 9;8:282. doi: 10.3389/fped.2020.00282. eCollection 2020. PMID: 32582591.
- . Kekre N, Antin JH. Hematopoietic Stem Cell Transplantation Donor Sources in the 21st Century: Choosing the Ideal Donor When a Perfect Match Does Not Exist. *Blood*. 2014 Jul 17;124(3):334-43. doi: 10.1182/blood-2014-02-514760. Epub 2014 Jun 9. PMID: 24914138.

- . Ko RH, Ji L, Barnette P, Bostrom B, Hutchinson R, Raetz E, Seibel NL, et al. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study. *J Clin Oncol* 2010 Feb 1; 28: 648-654. doi: 10.1200/JCO.2009.22.2950. Epub 2009 Oct 19. PMID: 19841326-
- . Krishnan S, Wade R, Moorman AV, Mitchell C, Kinsey SE, Eden TOB, et al. Temporal changes in the incidence and pattern of central nervous system relapses in children with acute lymphoblastic leukaemia treated on four consecutive Medical Research Council trials, 1985-2001. *Leukemia*. 2010 Feb;24(2):450-9. doi: 10.1038/leu.2009.264. Epub 2009 Dec 17. PMID: 20016529.
- . Lee-Sherick AB, Linger RM, Gore L, Keating AK, Graham DK. Targeting paediatric acute lymphoblastic leukaemia: novel therapies currently in development. *Br J Haematol*. 2010 Nov;151(4):295-311. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08282.x. Epub 2010 Aug 31. PMID: 20813012.
- . Locatelli F, Merli P, Pagliara D, Li Pira G, Falco M, Pende D, et al. Outcome of Children With Acute Leukemia Given HLA-Haploidentical HSCT After $\alpha\beta$ T-Cell and B-Cell Depletion. *Blood* 2017 Aug 3;130(5):677–68. doi: 10.1182/blood-2017-04-779769. Epub 2017 Jun 6. PMID: 28588018.
- . Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, Rutella S. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2012 Oct 4;120(14):2807-16. doi: 10.1182/blood-2012-02-265884. Epub 2012 Aug 15. PMID: 22896001.
- . Locatelli F, Zecca M, Rondelli R, Bonetti F, Dini G, Prete, A et al. Graft versus host disease prophylaxis with low dose cyclosporine-A reduces the risk of relapse in children with acute leukemia given HLA identical sibling bone marrow transplantation: results of a randomized trial. *Blood*. 2000 Mar 1;95:1572-9. PMID: 10688810.
- . Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, Morris JD, Gruhn B, Klingebiel T, et al. Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Mar 2;325(9):843-854. doi: 10.1001/jama.2021.0987. PMID: 33651091.
- . Malempati S, Gaynon PS, Sather H, La MK, Stork LC. Outcome after relapse among children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study CCG-1952. *J Clin Oncol* 2007 Dec 20; 25: 5800-5807. doi: 10.1200/JCO.2007.10.7508. PMID: 18089878.
- . Mamcarz E, Madden R, Qudeimat A, Srinivasan A, Talleur A, Sharma A, et al. Improved survival rate in T-cell depleted haploidentical hematopoietic cell transplantation over the last 15 years at a single institution. *Bone Marrow Transpl*. 2020. May;55:929–38. doi: 10.1038/s41409-019-0750-7. Epub 2019 Nov 18. PMID: 31740766
- . Massimo M, Alati C, Canale FA, Musuraca G, Martinelli G, Cerchione C. A Review of Clinical Outcomes of CAR T-Cell Therapies for B-Acute Lymphoblastic Leukemia.

Int. J. Mol. Sci. 2021 Feb 21;22(4), 2150. doi: 10.3390/ijms22042150. PMID: 33670075.

. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *Clinical Trial N Engl J Med.* 2018 Feb 1;378(5):439-448. doi: 10.1056/NEJMoa1709866. PMID: 29385370

. Maury S, Chevret S, Thomas X, Heim D, Leguay T, Huguet F, et al. Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2016 Sep 15;375(11):1044-53. doi: 10.1056/NEJMoa1605085. PMID: 27626518

. McMahan CM, Luger SM. Relapsed T Cell ALL: Current Approaches and New Directions. *Curr Hematol Malig Rep.* 2019 Apr;14(2):83-93. doi: 10.1007/s11899-019-00501-3. PMID: 30880359.

. Mitchell C, Richards S, Harrison CJ, Eden T. Long-term follow-up of the United Kingdom medical research council protocols for childhood acute lymphoblastic leukaemia, 1980-2001. *Leukemia* 2010 Feb;24(2):406-18. doi: 10.1038/leu.2009.256. Epub 2009 Dec 10. PMID: 20010621.

. Moharram SA, Shah K, Khanum F, Marhäll A, Gazi M, Kazi JU. Efficacy of the CDK inhibitor dinaciclib in vitro and in vivo in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Lett.* 2017 Oct 1;405:73-78. doi: 10.1016/j.canlet.2017.07.019. Epub 2017 Jul 26. PMID: 28756008.

. Mörücke A, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M, Dördelmann M, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood.* 2008 May 1;111(9):4477-89. doi: 10.1182/blood-2007-09-112920. Epub 2008 Feb 19. PMID: 18285545.

. Mörücke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia.* 2010 Feb;24(2):265-84. doi: 10.1038/leu.2009.257. Epub 2009 Dec 10. PMID: 20010625.

. Nguyen K, Devidas M, Cheng SC, La M, Raetz EA, Carroll WL, et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Leukemia* 2008 Dec; 22: 2142-50. doi: 10.1038/leu.2008.251. Epub 2008 Sep 25. PMID: 18818707.

. O'Brien MM, Ji L, Shah NN, Rheingold SR, Bhojwani D, Yuan CM, et al. Phase II Trial of Inotuzumab Ozogamicin in Children and Adolescents With Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Children's Oncology Group Protocol AALL1621. *J Clin Oncol.* 2022 Mar 20;40(9):956-967. doi: 10.1200/JCO.21.01693. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35007127

- . Paganin M, Zecca M, Fabbri G, Polato K, Biondi A, Rizzari C, et al. Minimal residual disease is an important predictive factor of outcome in children with relapsed 'high-risk' acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2008 Dec; 22: 2193-200. doi: 10.1038/leu.2008.227. Epub 2008 Aug 28. PMID: 18754029.
- . Parker C, Waters R, Leighton C, Hancock J, Sutton R, Moorman AV, et al. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial. *Lancet* 2010 Dec 11; 376: 2009-2017. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62002-8. Epub 2010 Dec 3. PMID: 21131038.
- . Peirs S, Fris mantas V, Matthijssens F, Van Loocke W, Pieters T, Vandamme N, et al. Targeting BET proteins improves the therapeutic efficacy of BCL-2 inhibition in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2017 Oct;31(10):2037-2047. doi: 10.1038/leu.2017.10. Epub 2017 Jan 11. PMID: 28074072
- . Pennesi P, Michels M, Brivio E, van der Velden VHJ, Jiang Y, Thanos A, et al. Inotuzumab ozogamicin as single agent in pediatric patients with relapsed and refractory acute lymphoblastic leukemia: results from a phase II trial. *Leukemia*. 2022 Jun;36(6):1516-1524. doi: 10.1038/s41375-022-01576-3. Epub 2022 Apr 25. PMID: 3546894.
- . Pérez-Martínez A, Ferreras C, Pascual A, Gonzalez-Vicent M, Alonso L, Badell I, et al. Haploidentical transplantation in high-risk pediatric leukemia: A retrospective comparative analysis on behalf of the Spanish working Group for bone marrow transplantation in children (GETMON) and the Spanish Grupo for hematopoietic transplantation (GETH). *Am J Hematol* 2020. Jan;95(1):28-37. doi: 10.1002/ajh.25661. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31625177.
- . Peters C, Schrappe M, von Stackelberg A, Schrauder A, Bader P, Ebell W, et al. Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors-The ALL-SCT-BFM-2003 trial. *J Clin Oncol* 2015 Apr 10;33(11):1265-74. doi: 10.1200/JCO.2014.58.9747. Epub 2015 Mar 9. PMID: 25753432.
- . Peters C, Schrauder A, Schrappe M, von Stackelberg A, Stary J, Yaniv I, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukaemia: the BFM/IBFM/EBMT concepts. *Bone Marrow Transplant*. 2005 Mar;35 Suppl 1:S9-11. doi: 10.1038/sj.bmt.1704835. PMID: 15812540.
- . Pui CH. Precision medicine in acute lymphoblastic leukemia. *Front Med*. 2020 Dec;14(6):689-700. doi: 10.1007/s11684-020-0759-8. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33074527
- . Pui CH, Jeha S. New therapeutic strategies for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Drug Discov*. 2007 Feb;6:149-65. doi: 10.1038/nrd2240. PMID: 17268486.

- . Pui CH, Nichols KE, Yang JJ. Somatic and germline genomics in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019 Apr;16(4):227-240. doi: 10.1038/s41571-018-0136-6. PMID: 30546053.
- . Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2004 Apr 8;350(15):1535-48. doi: 10.1056/NEJMra023001. PMID: 15071128.
- . Pui CH, Yang JJ, Hunger SP, Pieters R, Schrappe M, Biondi A, et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration. *J Clin Oncol*. 2015 Sep 20;33(27):2938-48. doi: 10.1200/JCO.2014.59.1636. Epub 2015 Aug 24. PMID: 26304874.
- . Raetz EA, Bhatla T. Where do we stand in the treatment of relapsed acute lymphoblastic leukemia? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012: 129-136. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.129. PMID: 23233571.
- . Raetz EA, Borowitz MJ, Devidas M, Linda SB, Hunger SP, Winick NJ, et al. Reinduction platform for children with first marrow relapse of acute lymphoblastic Leukemia: A Children's Oncology Group Study[corrected]. *J Clin Oncol* 2008 Aug 20; 26: 3971-8. doi:
- . Ratei R, Basso G, Dworzak M, Gaipa G, Veltroni M, Rhein P et al. Monitoring treatment response of childhood precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia in the AIEOP-BFM-ALL 2000 protocol with multiparameter flow cytometry: predictive impact of early blast reduction on the remission status after induction. *Leukemia*. 2009 Mar;23:528-534. doi: 10.1038/leu.2008.324. Epub 2008 Nov 20. PMID: 19020543.
- . Reismüller B, Attarbaschi A, Peters C, Dworzak MN, Pötschger U, et al. Long-term outcome of initially homogenously treated and relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia in Austria--a population-based report of the Austrian Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) Study Group. *Br J Haematol*. 2009 Feb;144(4):559-70. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07499.x. Epub 2008 Dec 5. PMID: 19077160.
- . Rocha V, Locatelli F. Searching for Alternative Hematopoietic Stem Cell Donors for Pediatric Patients. *Bone Marrow Transplant*. 2008 Jan;41(2):207-14. doi: 10.1038/sj.bmt.1705963. Epub 2007 Dec 17. PMID: 18084331.
- . Roy A, Cargill A, Love S, Moorman AV, Stoneham S, Lim A, et al. Outcome after first relapse in childhood acute lymphoblastic leukaemia - lessons from the United Kingdom R2 trial. *Br J Haematol*. 2005 Jul;130(1):67-75. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05572.x. PMID: 15982346.
- . Rytting M, Triche L, Thomas D, O'Brien S, Kantarjian H. Initial experience with CMC-544 (inotuzumab ozogamicin) in pediatric patients with relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Feb;61(2):369-72. doi: 10.1002/pbc.24721. PMID: 24000241.

- . Saarinen-Pihkala UM, Heilmann C, Winiarski J, Glomstein A, Abrahamsson J, Arvidson J, et al. Pathways through relapses and deaths of children with acute lymphoblastic leukemia: role of allogeneic stem-cell transplantation in Nordic data. *J Clin Oncol* 2006 Dec 20; 24: 5750-62. doi: 10.1200/JCO.2006.07.1225. PMID: 17179109
- . Schmiegelow K, Forestier E, Hellebostad M, Heyman M, Kristinsson J, Söderhäll S, et al. Long-term results of NOPHO ALL-92 and ALL-2000 studies of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010 Feb; 24: 345-54. doi: 10.1038/leu.2009.251. Epub 2009 Dec 10. PMID: 20010622 [PMID:
- . Schrappe M, Hunger SP, Pui CH, Saha V, Gaynon PS, Baruchel A, et al. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2012 Apr 12;366(15):1371-81. doi: 10.1056/NEJMoa1110169. PMID: 22494120.
- . Schrauder A, von Stackelberg A, Schrappe M, Cornish J, Peters C. Allogeneic hematopoietic SCT in children with ALL: current concepts of ongoing prospective SCT trials. *Bone Marrow Transplant*. 2008 Jun;41 Suppl 2:S71-74. doi: 10.1038/bmt.2008.58. PMID: 18545248.
- . Shah MR. Contemporary Haploidentical Stem Cell Transplant Strategies in Children With Hematological Malignancies. *Bone Marrow Transplant*. 2021 Jul;56(7):1518–34. doi: 10.1038/s41409-021-01246-5. Epub 2021 Mar 5. PMID: 33674791.
- . Shah NN, Bhojwani D, August K, Baruchel A, Bertrand Y, Boklan J, et al. Results from an international phase 2 study of the anti-CD22 immunotoxin moxetumomab pasudotox in relapsed or refractory childhood B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 May;67(5):e28112. doi: 10.1002/pbc.28112. Epub 2020 Jan 15. PMID: 31944549
- . Tallen G, Ratei R, Mann G, Kaspers G, Niggli F, Karachunsky A, et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol* 2010 May 10; 28: 2339-47. doi: 10.1200/JCO.2009.25.1983. Epub 2010 Apr 12. PMID: 20385996.
- . Topp MS, Gokbuget N, Stein AS, Zugmaier G, O'Brien S, Bargou RC, et al. 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*. 2015 Jan;16(1):57-66. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71170-2. Epub 2014 Dec 16. PMID: 25524800
- . Topp MS, Gökbuget N, Zugmaier G, Klappers P, Stelljes M, Neumann S, et al. 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*. 2014 Dec 20;32(36):4134-40. doi: 10.1200/JCO.2014.56.3247. Epub 2014 Nov 10. PMID: 25385737

. van den Berg H, de Groot-Kruseman HA, Damen-Korbijn CM, de Bont ES, Schouten-van Meeteren AY, Hoogerbrugge PM. Outcome after first relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a report based on the Dutch Childhood Oncology Group (DCOG) relapse all 98 protocol. *Pediatr Blood Cancer* 2011 Feb 18; 57: 210-6. doi: 10.1002/pbc.22946. Epub 2011 Feb 18. PMID: 21337680.

. van der Velden VH, Cazzaniga G, Schrauder A, Hancock J, Bader P, Panzer-Grumayer ER et al. Analysis of minimal residual disease by Ig/TCR gene rearrangements: guidelines for interpretation of real-time quantitative PCR data. *Leukemia*. 2007 Apr;21:604-611. doi: 10.1038/sj.leu.2404586. Epub 2007 Feb 8. PMID: 17287850.

. van Dongen JJ, Seriu T, Panzer-Grumayer ER, Biondi A, Pongers-Willemsse MJ, Corral L et al. Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Lancet* 1998 ;352:1731-8. doi: 10.1016/S0140-6736(98)04058-6. PMID: 9848348.

. von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, Handgretinger R, Trippett TM, Rizzari C, et al. . Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2016 Dec 20;34(36):4381-4389. doi: 10.1200/JCO.2016.67.3301. Epub 2016 Oct 31. PMID: 27998223.

ANEXOS

SEHOP/PETHEMA

Tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica en Primera Recaída

(Para niños menores de 19 años)

Recomendaciones terapéuticas LAL/ SEHOP-PETHEMA 2015

Versión 1.0 (01.06.2016)

Coordinador:

Jose Luis Fuster Soler.
Sección de Oncohematología Pediátrica.
Hospital Virgen de la Arrixaca. Ctra Madrid-Cartagena s/n, El Palmar 3012, Murcia.
Tfo. 968 369082 / 968 369297(josel.fuster@carm.es)

Comité de elaboración:

- . Jose Luis Fuster Soler. Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia (josel.fuster@carm.es)
- . Alvaro Lassaletta Atienza. Hospital del Niño Jesús, Madrid (jassalvaro@yahoo.com)
- . Jose Luis Dapena Díaz. Hospital Vall d'Hebron, Barcelona (jldapena@vhebron.net)
- . Francisco Bautista Sirvent. Hospital del Niño Jesús, Madrid (franciscojose.bautista@salud.madrid.org)
- . Manuel Ramírez Orellana. Hospital del Niño Jesús, Madrid (manuel.ramirez@salud.madrid.org)
- . María Tasso Cereceda. Hospital General Universitario de Alicante (tasso_mar@gva.es)
- . María Sacramento Díaz Carrasco. Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia (msacramento.diaz@carm.es)
- . Mónica López Duarte. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander (molopez@humv.es)
- . Susana Rives Solá. Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona (srives@hsjdbcn.org)
- . Isabel Badell Serra. Hospital Sant Pau, Barcelona (ibadell@santpau.cat)

Comité de elaboración de estudios biológicos:

- . Manuel Ramírez Orellana. Hospital del Niño Jesús, Madrid (manuel.ramirez@salud.madrid.org)
- . Mireia Camós Guijosa. Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona (mcamos@hsjdbcn.org)

SEHOP: Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas

PETHEMA: Programa para el estudio de la Terapéutica en Hemopatía Maligna

Anexo 2. Dictamen favorable del Comité de Ética en Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca para la guía de recomendaciones terapéuticas “LAL/ SEHOP-PETHEMA 2015”



Dr. D. Antonio Piñero Madrona
Presidente del CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca

CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca en su reunión del día 26/09/2016, acta CEIC ha evaluado la propuesta del investigador **Dr. José Luis Fuster Soler** referida al estudio:

Título: Tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica en Primera Recaída

Código Promotor: LAL/SEHOP-PETHEMA 2015 **Código Interno:** 2016-9-1-HCUVA

Promotor: Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica (SEHOP)

Versión Protocolo Evaluada: 1.0 01/06/2016

Versión Hoja Información al Paciente Evaluada:

12-17 AÑOS / 1.0 01/06/2016
7-12 AÑOS / 1.0 01/06/2016
MENORES DE 7 / 1.0 01/06/2016
MUESTRAS BIOLÓGICAS / 1.0 01/06/2016
PADRES/TUTORES / 1.0 01/06/2016

1º. Considera que

- El ensayo se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE.**

Lo que firmo en Murcia, a 26 de septiembre de 2016

Fdo:

Dr. D. Antonio Piñero Madrona
Presidente del CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca