



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS OF INTERNATIONAL EXCELLENCE

FACULTAD DE MEDICINA

GRADO EN MEDICINA

**BLINATUMOMAB EN LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA - B.
EXPERIENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE
SALAMANCA.**

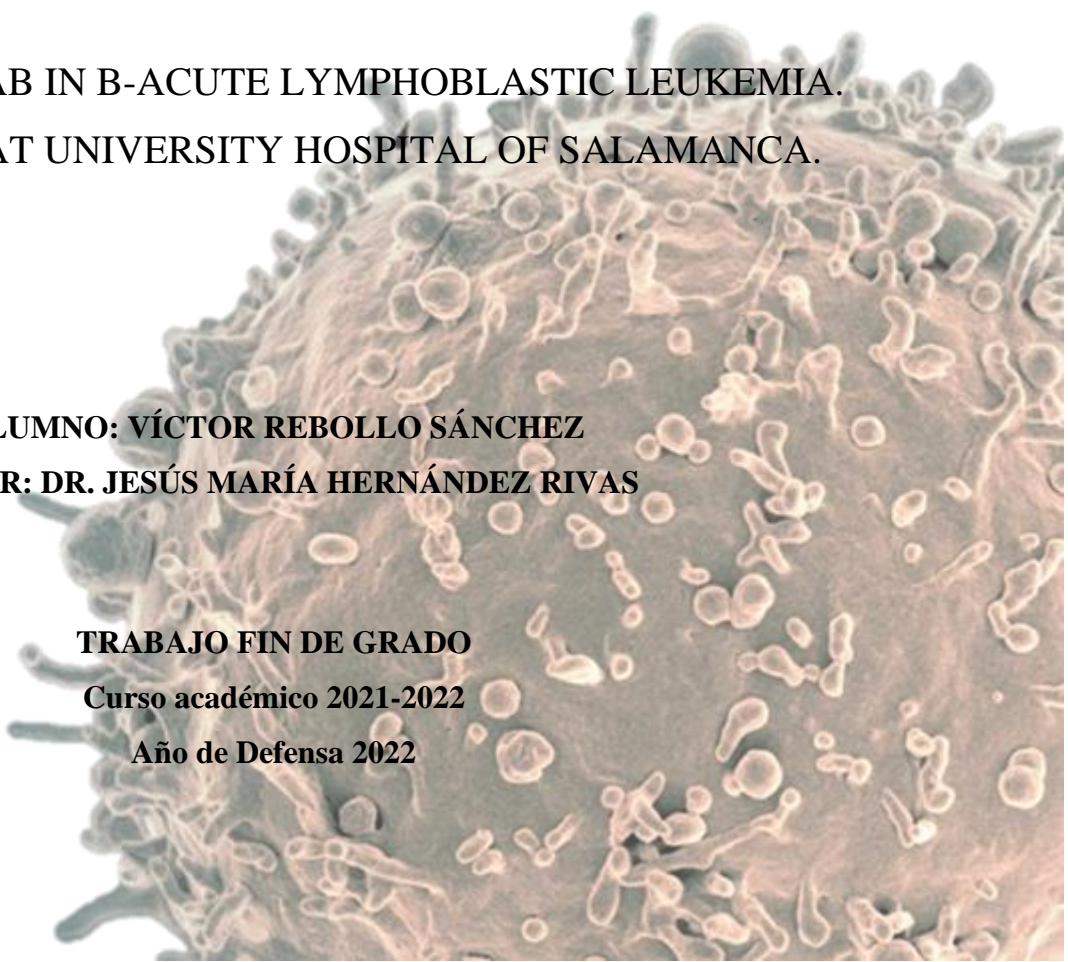
**BLINATUMOMAB IN B-ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA.
EXPERIENCE AT UNIVERSITY HOSPITAL OF SALAMANCA.**

**ALUMNO: VÍCTOR REBOLLO SÁNCHEZ
TUTOR: DR. JESÚS MARÍA HERNÁNDEZ RIVAS**

TRABAJO FIN DE GRADO

Curso académico 2021-2022

Año de Defensa 2022



AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Jesús María Hernández Rivas, Médico Adjunto del Servicio de Hematología y Hemoterapia del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca y Catedrático de Hematología en la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca, por su inestimable ayuda y consejos para elaborar este trabajo.

A mis padres y familia, por el apoyo constante e infinito durante toda esta etapa.

A los amigos que me han acompañado en este camino y junto con los que espero recorrer mucho más.

ÍNDICE

I.	ABREVIATURAS	1
II.	RESUMEN.....	3
III.	ABSTRACT.....	5
IV.	INTRODUCCIÓN	7
	LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA.....	7
	BLINATUMOMAB	10
V.	JUSTIFICACIÓN.....	17
VI.	OBJETIVOS	19
VII.	MATERIAL Y MÉTODOS	21
	BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	21
	POBLACIÓN.....	21
	MÉTODOS.....	22
VIII.	RESULTADOS	25
	CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN.....	25
	EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON BLINATUMOMAB.....	26
	SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON BLINATUMOMAB: TOXICIDADES.	28
	ANÁLISIS DE LA SUPERVICENCIA.....	30
IX.	DISCUSIÓN	33
X.	CONCLUSIONES	37
XI.	BIBLIOGRAFÍA.....	39

ABREVIATURAS

- ALL Acute lymphoblastic leukemia
- BITE Bispecific T cell – engaging single-chain antibodies
- CAR Receptor antigénico quimérico
- CART Células T con receptor antigénico quimérico
- CAUSA Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
- CMF Citometría de flujo
- CR Complete response
- CRS Síndrome de liberación de citoquinas
- ECOG Eastern Cooperative Oncology Group
- EICR Enfermedad del injerto contra el receptor
- EMA European Medicines Agency
- EMR Enfermedad mínima residual
- FAB Grupo corporativo Franco-Americano-Británico
- FUS Fecha de último seguimiento
- HPSCT Hematopoietic stem cell transplant
- LBDCG Linfoma B difuso de célula grande
- LLA Leucemia linfoblástica aguda
- OMS Organización Mundial de la Salud
- OS Overall survival
- PETHEMA Programa para el estudio y la terapéutica de las hemopatías malignas
- PFS Progression-free survival
- Ph Cromosoma Filadelfia

- R/R Situación refractaria o en recaída
- RC Remisión completa
- RP Remisión parcial
- SG Supervivencia global
- SLE Supervivencia libre de enfermedad
- SLP Supervivencia libre de progresión
- SNC Sistema nervioso central
- TCR Receptor células T
- TFG Trabajo Fin de Grado
- TKI Inhibidores de la tirosina quinasa
- TPH Trasplante de progenitores hematopoyéticos
- UE Unión Europea

RESUMEN

Introducción y Objetivo: La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia hematológica infrecuente. El desarrollo de la inmunoterapia ha posibilitado el aumento de supervivencia de estos enfermos y rescatar a pacientes no respondedores a los esquemas estándar de tratamiento. El objetivo de este trabajo es el análisis de la eficacia y toxicidad de blinatumomab en la práctica clínica asistencial.

Material y métodos: Estudio retrospectivo y descriptivo de los pacientes con LLA de precursores B refractaria a tratamiento de quimioterapia estándar o en recaída (R/R) y que han recibido blinatumomab en el Hospital Universitario de Salamanca. Para ello, se han recogido datos epidemiológicos, de supervivencia y toxicidad. Los resultados se analizaron mediante tablas comparativas y el programa IBM SPSS Statistics. El estudio de supervivencia se ha realizado empleando el método Kaplan-Meier.

Resultados: Se estudiaron un total de 14 pacientes con una mediana de edad de 36,5 años. Todos tenían diagnóstico de LLA-B R/R, 12 casos eran LLA Ph- y 2, LLA Ph+. Todos ellos recibieron blinatumomab. Obtuvieron respuesta 10 enfermos (71,4%); de los cuales, en nueve fue una respuesta completa (RC). De los 14 pacientes tratados, en once (78,6%) fue posible consolidar el tratamiento con trasplante progenitores hematopoyéticos (TPH), CART o ambos. Entre ellos, la enfermedad no progresó en 5 pacientes (45,5%). Las medianas de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) en los pacientes estudiados fueron de 37,8 y de 7,3 meses respectivamente. Se notificó algún tipo de reacción adversa en 10 pacientes (71,4%), siendo las más frecuentes el síndrome de liberación de citoquinas, la fiebre y la neurotoxicidad.

Conclusiones: Los resultados de SG y SLP en los pacientes estudiados han sido similares o superiores a los obtenidos en los ensayos TOWER, BLAST y MT103-211. La toxicidad ha sido menor que la expuesta en los ensayos clínicos mencionados. A partir de los resultados de supervivencia de este y otros estudios se constata que blinatumomab es un buen candidato como terapia puente para la realización de TPH o terapia con CART. En casi la mitad de los pacientes estudiados la enfermedad no progresó tras el uso combinado de blinatumomab y la inmunoterapia posterior.

Palabras clave: *leucemia linfoblástica aguda; refractaria; en recaída; inmunoterapia; blinatumomab; experiencia en práctica clínica habitual.*

ABSTRACT

Introduction and Objective: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a rare hematologic neoplasm. The development of immunotherapy has made it possible to increase the survival rate of these patients as well as rescue patients who do not respond to standard treatment regimens. The objective of this study is to analyze the efficacy and toxicity of blinatumomab in real clinical practices.

Materials and methods: Retrospective and descriptive study of patients suffering from relapsed or refractory (R/R) B-cell ALL to standard chemotherapy treatment and who have received blinatumomab at the University Hospital of Salamanca. To this end, epidemiological, survival and toxicity data were collected. Results were analyzed using comparative tables and the IBM SPSS Statistics program. Survival analysis was performed using the Kaplan-Meier method.

Results: A total of 14 patients with a median age of 36.5 years were studied. All were diagnosed with R/R B-ALL, 12 cases were ALL Ph- and 2, ALL Ph+. All of them received blinatumomab. Ten patients (71.4%) showed response, of which nine exhibited a complete response (CR). From the 14 treated patients, eleven (78.6%) were able to consolidate treatment with hematopoietic stem cell transplant (HPSCT), CART or both. Out of them, the disease did not progress in 5 patients (45.5%). The overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) medians of the patients studied were 37.8 months and 7.3 months, respectively. Several types of adverse reactions were noted in 10 patients (71.4%); the most frequent ones being cytokine release syndrome, fever and neurotoxicity.

Conclusions: The OS and PFS of the patients studied were similar or higher than the values reported in the TOWER, BLAST and MT103-211 trials. The toxicity has been found to be lower than the one recorded in the clinical trials mentioned. Based on the survival results obtained during this and previous studies, blinatumomab has been proved to be a good candidate to act as bridge therapy for HPSCT or CART therapy. In almost half of the patients studied, the disease did not progress after the combined use of blinatumomab and subsequent immunotherapy.

Keywords: *acute lymphoblastic leukemia; refractory; relapsed; immunotherapy; blinatumomab; experience in real clinical practices.*

INTRODUCCIÓN

❖ LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Definición y epidemiología.

Las leucemias constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias clonales que tienen su origen en la transformación maligna de las células hematopoyéticas.¹ Pueden clasificarse según el grado de diferenciación de las células leucémicas en agudas y crónicas. A su vez, considerando la línea celular de la que proceden, se puede distinguir entre leucemias linfoides y mieloides.¹

Las leucemias agudas constituyen la neoplasia infantil más frecuente. Cada año se diagnostican 6.200 nuevos casos de LLA en Estados Unidos, más de la mitad en población pediátrica.^{2,3} La incidencia de la LLA en adultos en los países europeos se encuentra entre 0,6 y 0,9 casos por cada 100.000 personas al año. De ellos, alrededor del 75% presenta LLA-B, de los cuales el 75-80% es cromosoma Filadelfia (Ph) negativo y alrededor de la mitad recaen o son refractarias al tratamiento de primera línea (R/R).⁴ Por tanto, considerando que la población adulta de la Unión Europea (UE) es de 416 millones⁵ se calcula que la incidencia de LLA-B en R/R y Ph- en adultos de la UE es aproximadamente 900 casos al año.⁶

Etiología y Patogenia.

La transformación neoplásica de células sanguíneas se debe a un proceso de acúmulo de mutaciones. Las leucemias agudas son las neoplasias con más translocaciones descritas, siendo las más frecuentes: t(12;21) [*ETV6::RUNX1*], t(1;19) [*TCF3::PBX1*], t(9;11) [*BCR::ABL1*] o reordenamientos del gen *KMT2A*.⁷ Estas alteraciones genéticas producen un defecto en la maduración, proliferación y supervivencia que desembocan en el acúmulo de células indiferenciadas en médula ósea y sangre produciendo una insuficiencia medular.¹

La mayoría de estas neoplasias son de origen desconocido. Pese a ello, se describen factores predisponentes como la edad (el más importante), hemopatías previas, inestabilidad del ADN o alteraciones genéticas familiares como el síndrome de Down.⁸

Clasificación.

Históricamente se empleaban criterios morfológicos de los blastos mediante el sistema de clasificación propuesto por el grupo FAB. Esta clasificación morfológica era poco útil y fue superada por otra basada en el inmunofenotipo de los blastos leucémicos y más tarde, por la clasificación genética gracias al uso de las técnicas de estudio citogenético y molecular, metodologías en las que se basa la clasificación que propuso la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2016.⁹

Cabe mencionar que en relación con el inmunofenotipo se distinguen las de estirpe B (80% de los casos) y las de estirpe T. La mayoría de las LLA de célula B expresan el antígeno CD19, un 20-40 % el CD20 y un 70% el CD22.¹⁰

Leucemia/linfoma linfoblástico B

Leucemia/linfoma linfoblástico B, NOS

Leucemia/linfoma linfoblástico B, con alteraciones genéticas recurrentes

- Leucemia/linfoma linfoblástico B, con t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR-ABL1*
- Leucemia/linfoma linfoblástico B, con t(v;11q23.3); *KMT2A* reordenado
- Leucemia/linfoma linfoblástico B, con t(12;21)(p13.2;q22.1); *ETV6-RUNX1*
- Leucemia/linfoma linfoblástico B, con hiperdiploidía
- Leucemia/linfoma linfoblástico B, con hipodiploidía
- Leucemia/linfoma linfoblástico B, con t(5;14)(q31.1;q32.3); *IL3-IGH*
- Leucemia/linfoma linfoblástico B, con t(1;19)(q23;p13.3); *TCF3-PBX1*
- *Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico B, BCR-ABL1-like*
- *Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico B con iAMP21*

Leucemia/linfoma linfoblástico T

- *Entidad provisional: leucemia/linfoma T linfoblástico precursores tempranos T*

Entidad provisional: leucemia/linfoma de células NK

Figura 1. Clasificación de las leucemias linfoblásticas agudas (LLA) de la OMS. Tomada del Libro Pregrado de Hematología¹ y traducida a partir de la presentada por la OMS en 2016.⁹

Diagnóstico.

Los enfermos con LLA, como consecuencia de la insuficiencia medular, pueden presentar citopenias por lo que el síndrome anémico, las infecciones y la diátesis hemorrágica constituyen las manifestaciones clínicas habituales.^{11,12}

Para el diagnóstico de LLA es necesario que haya al menos un 20% de blastos en la sangre periférica, en el aspirado medular o bien que haya infiltración por blastos en órganos extramedulares.^{11,13}

Abordaje terapéutico.

Las LLA precisan de tratamiento urgente pues tienen una evolución rápida. La quimioterapia intensiva es la base fundamental del tratamiento. Este tiene 2 objetivos principales: conseguir la respuesta completa (RC) y eliminar la enfermedad mínima residual (EMR), para evitar recidivas.¹

El tratamiento de las LLA consta de dos fases principales: inducción y posremisión (compuesto por ciclos de intensificación y ciclos de mantenimiento). Además, es necesario realizar un tratamiento profiláctico del sistema nervioso central (SNC) debido al riesgo de su infiltración y de recaída a este nivel.^{14,15}

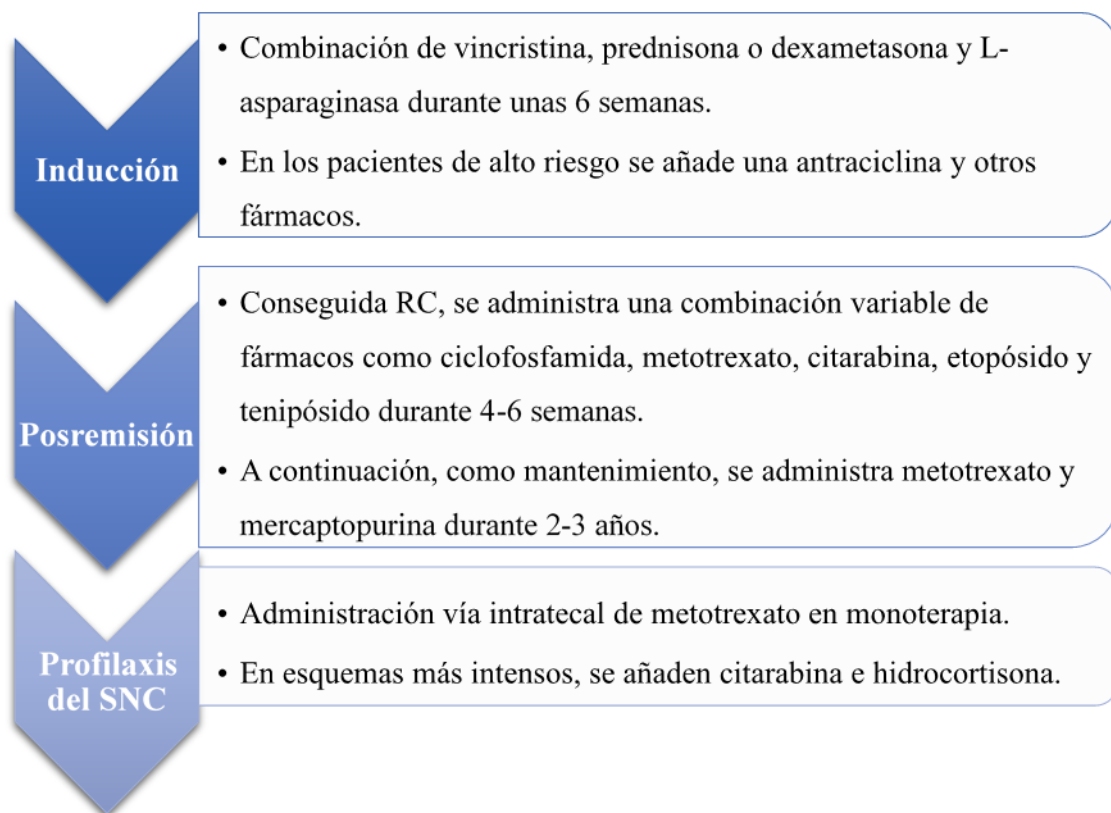


Figura 2. Esquema terapéutico genérico para LLA: fases, fármacos y duración.^{13,15,16}

En los pacientes pediátricos estándar mediante el esquema terapéutico expuesto se consiguen alrededor de un 90% de curaciones.^{14,15} Los resultados en adultos son peores.¹⁷

La LLA Ph+ exige la combinación de quimioterapia intensiva e inhibidores de tirosina quinasa (TKI). En los casos Ph + el riesgo de recaída es mayor.¹⁸

En caso de recaída, la probabilidad de curación de la LLA disminuye notablemente. Para conseguir una segunda RC se emplean esquemas de reinducción estándar de 4-5 fármacos y se aconseja repetir la neuroprofilaxis.¹⁹ En los enfermos adultos con recurrencia de LLA el pronóstico es pésimo²⁰ y la única opción curativa es la realización de un TPH o CART.⁵ Para posibilitarlos se ofrecen como terapias puente anticuerpos monoclonales como el inotuzumab²¹ o el blinatumomab, sobre el que versa el presente trabajo.²² La negatividad de EMR previa al trasplante aumenta la probabilidad de resultado favorable.²³

Pronóstico.

Un determinante es la edad siendo desfavorables edades menores de 1 y mayores de 10 años.²⁴ Asimismo, un recuento inicial de leucocitos alto, mal estado general y la afectación del SNC determinan mayor riesgo. Se han observado ciertas alteraciones genéticas adversas como los reordenamientos del gen *KMT2A*, la t(8;14), la presencia de hipodiploidía o el fenotipo Ph-like.²⁵ Además, también indican pronóstico desfavorable una respuesta lenta al tratamiento y la persistencia de EMR+.^{26,27}

❖ BLINATUMOMAB Y OTROS INMUNOTRERÁPICOS

Dentro de las distintas estrategias terapéuticas dirigidas contra las hemopatías malignas se encuentra la inmunoterapia. Entre los últimos avances en este campo se encuentran los anticuerpos antitumorales (como el blinatumomab o el inotuzumab) y las células CART, ambos pertenecientes al grupo de inmunoterapia pasiva.

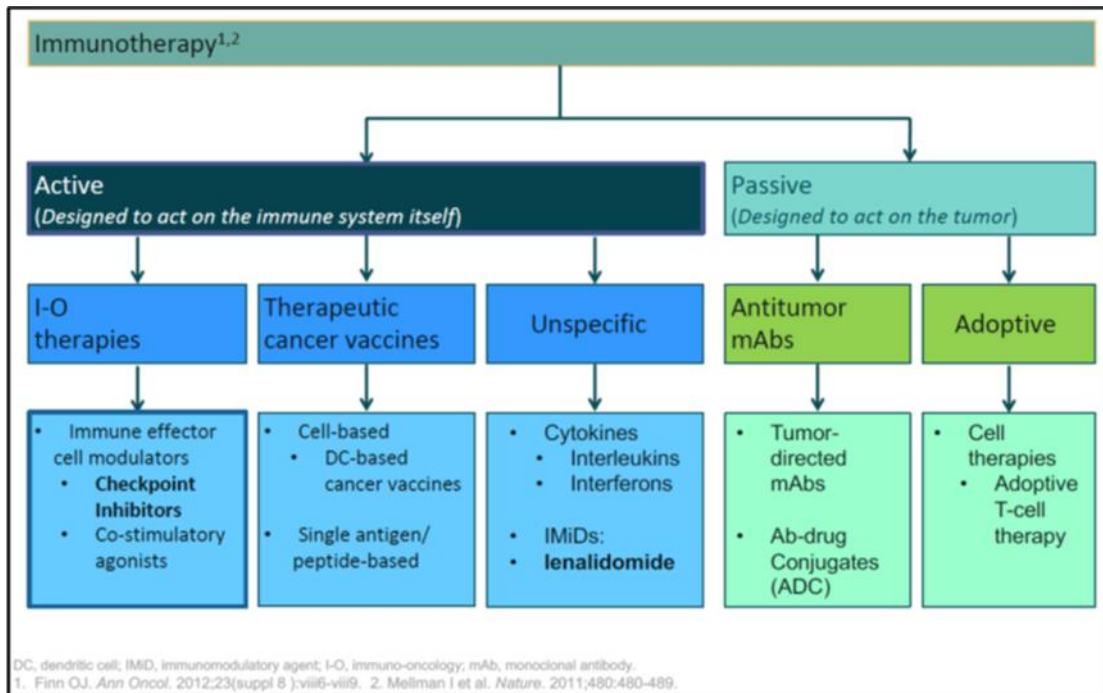


Figura 3. Immunoterapia y sus tipos.²⁸

BLINATUMOMAB

Definición.

Blinatumomab es un anticuerpo biespecífico diseñado para unirse al antígeno CD19, en la superficie de las células B, y al antígeno CD3 que forma parte del receptor de célula T (TCR).

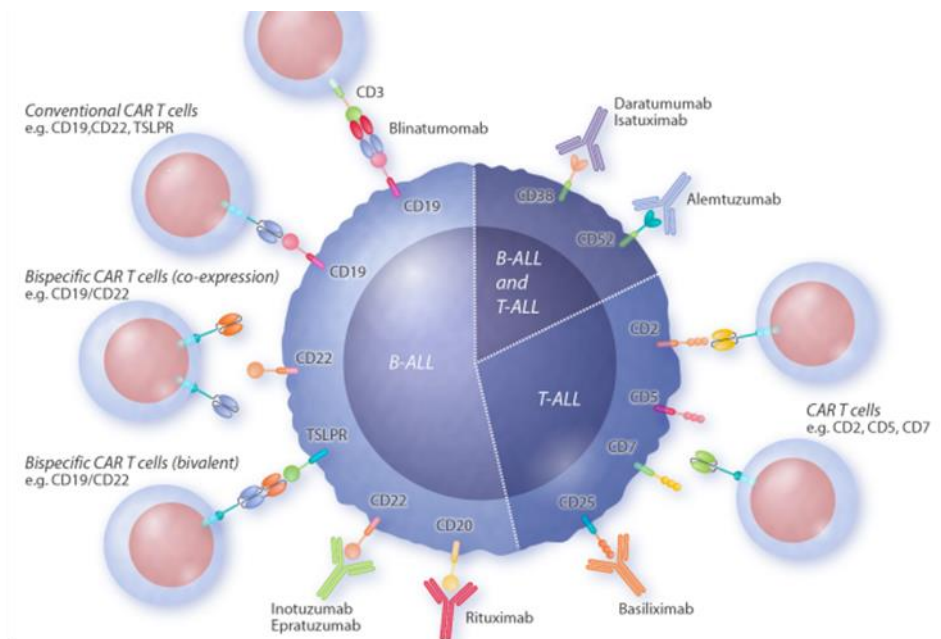


Figura 4. Distintas estrategias inmunoterápicas frente a LLA.¹⁴

Mecanismo de acción.

El blinatumomab activa las células T conectando temporalmente el CD3 del TCR con el CD19 de las células B. De esta forma, actúa como intermediario en la constitución de la sinapsis citolítica entre las células T y las células CD19+ que desemboca en la destrucción de estas últimas.²⁹

La actividad antitumoral del blinatumomab es independiente de que las células T presenten un TCR específico y de los antígenos que presenten las células cancerosas, siempre que expresen CD19.²⁹

Indicaciones terapéuticas.

Blinatumomab está indicado como tratamiento de rescate monoterápico en adultos que presentan LLA-B CD19+ en R/R. En el caso de los pacientes con LLA-B Ph+, estará indicado cuando se hayan usado previamente en el tratamiento al menos 2 TKI sin éxito y no haya otras alternativas de tratamiento.³⁰

Asimismo, blinatumomab está indicado en monoterapia en adultos que se encuentran en primera o segunda RC de una LLA-B CD19+ y Ph- y que, además, presentan una EMR $\geq 0,1\%$.³⁰

Por otra parte, blinatumomab está indicado también en pacientes pediátricos mayores de 1 año. Se administraría en monoterapia para el tratamiento de LLA-B CD19+, Ph- en R/R tras haber recibido al menos dos tratamientos previos o en recaída tras un TPH alogénico.³⁰

Experiencia clínica. Eficacia y seguridad.

Previa a la autorización de uso de blinatumomab se desarrollaron distintos ensayos clínicos para evaluar su eficacia y seguridad en diferentes grupos de pacientes. De ellos, cabe destacar los siguientes.

A. Adultos con LLA de precursores B con cromosoma Ph- en R/R.

- Estudio TOWER: ensayo fase III. Se evaluó la seguridad y la eficacia de blinatumomab en comparación con el tratamiento estándar de quimioterapia. Constató que con el anticuerpo se conseguía mayor supervivencia global (SG).²¹

- Estudio MT103-211: se trata de un estudio pivotal. Este estudio de fase II mostró que blinatumomab posee actividad frente a la leucemia en enfermos adultos en R/R.²²
- B. Adultos con LLA de precursores B con cromosoma Ph+ con enfermedad R/R.
- Estudio ALCANTARA. Ensayo fase II. Los pacientes se encontraban en R/R tras haber recibido mínimo un TKI de 2ª generación o posterior o eran intolerantes. Se constató que blinatumomab presenta actividad frente a la leucemia en estos pacientes.³¹
- C. Adultos con LLA de precursores B con EMR +.
- Estudio BLAST. Ensayo fase II. Mostró que la mayoría de pacientes en recaída molecular consiguieron RC en cuanto a EMR y se asoció a una mayor supervivencia libre de progresión (SLP) y SG.⁴
- D. Población pediátrica con LLA-B en R/R.
- Estudio MT103-205. Ensayo Fase I/II. Fue el primero en población pediátrica que demostró que el blinatumomab en monoterapia tiene actividad frente a la leucemia con una RC de la EMR en niños con LLA-B en R/R.³²

Toxicidad.

Las reacciones adversas descritas a continuación se identificaron en el ensayo MT103-211. El 99,5 % de los pacientes presentaron algún evento adverso, siendo los más frecuentes: reacciones relacionadas con la perfusión, infecciones, pirexia, cefalea, neutropenia febril o edema periférico. La interrupción y discontinuación del fármaco fue un hecho frecuente (33,3 % y 18 % respectivamente). Respecto a las reacciones adversas graves, se presentaron por orden de frecuencia: infecciones, neurotoxicidad, neutropenia/neutropenia febril, síndrome de liberación de citoquinas y síndrome de lisis tumoral.²²

INOTUZUMAB-OZOGAMICINA

Concepto.

Se trata de un conjugado de anticuerpo-fármaco compuesto por un anticuerpo monoclonal humanizado contra CD22, en la superficie de las células B, y calicheamicina, antibiótico enodiino con actividad citotóxica.³³

Mecanismo de acción.

La actividad antineoplásica se debe a la unión del complejo a las células tumorales CD22+, seguido de su internalización y liberación intracelular de la calicheamicina. Esta induce roturas del ADN, produciendo la muerte de la célula por apoptosis.^{33,34}

Indicaciones terapéuticas.

Inotuzumab-ozogamicina está indicado en monoterapia en adultos con LLA-B CD22+ en R/R. Asimismo, puede utilizarse en aquellos pacientes adultos con LLA-B Ph+ en R/R con fracaso de al menos un TKI.^{33,34}

CÉLULAS CART

Concepto.

Se trata de células T del propio paciente modificadas genéticamente ex vivo utilizando un vector viral para hacer expresar un receptor antigénico, quimérico (CAR). Hasta ahora las células CART están redirigidas contra el antígeno CD19, presente en la superficie de células B.²⁸

Mecanismo de acción.

El CAR está formado por un fragmento de anticuerpo que reconoce al CD19 y que se une al CD137 y al CD3 zeta. La unión a este último inicia la activación de la célula T, mientras que CD137 aumenta la expansión y la persistencia de las CART. Tras la unión a las células CD19+, se produce la lisis de estas por acción de los linfocitos T modificados.²⁸

Indicaciones terapéuticas.

La terapia con CART puede emplearse en:

- LLA-B refractaria, en recaída post-TPH o en segunda o posterior recaída en pacientes pediátricos y adultos menores 25 años inclusive.²⁸
- Pacientes adultos con linfoma B de difuso de célula grande (LBDCG) en R/R tras 2 o más líneas de tratamiento sistémico.³⁵
- Linfoma B primario mediastínico de células grandes después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.³⁶
- Existen en la actualidad ensayos para que esta terapia pueda ser utilizada en otras enfermedades como mieloma múltiple y otros linfomas no Hodgkin.³⁶

Las tres terapias expuestas pueden emplearse y están autorizadas en la LLA. Sin embargo, cabe decir que la obtención y disponibilidad de los anticuerpos es más sencilla que la de las células CART.

JUSTIFICACIÓN

La LLA es una neoplasia poco frecuente que se diagnostica con mayor frecuencia en población pediátrica. En estos pacientes mediante el esquema terapéutico estándar de quimioterapia se consiguen un 90% de curaciones. Sin embargo, los resultados en adultos son peores y la mitad de ellos serán refractarios al tratamiento o sufrirán una recaída.

En los enfermos adultos con recurrencia hay que considerar un TPH alogénico o las CART como tratamiento de consolidación posterior. Para posibilitarlos se ofrecen como terapias puente ciertos inmunoterápicos como el anticuerpo monoclonal blinatumomab.

El desarrollo de la inmunoterapia ha supuesto un punto de inflexión en el tratamiento de las neoplasias hematológicas. En los ensayos clínicos realizados no solo han permitido aumentar la supervivencia de estos enfermos, sino que, además, se ha podido rescatar a pacientes que no respondían al estándar de tratamiento. La mayoría de estos resultados se han observado en ensayos clínicos, pero la experiencia del uso de blinatumomab en la vida real es mucho más restringida.

Por todo lo expuesto, se ha considerado adecuado, evaluar en este trabajo la eficacia del tratamiento con blinatumomab en los pacientes con LLA-B en R/R que han sido tratados en el Servicio de Hematología y Hemoterapia del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA).

OBJETIVOS

Objetivo primario:

Análisis de la eficacia y toxicidad de blinatumomab, en la práctica clínica asistencial, en términos de respuesta y supervivencia, en una serie de pacientes con LLA-B refractaria a tratamiento estándar o en recaída que han recibido blinatumomab como segunda o sucesivas líneas de tratamiento en el CAUSA.

Objetivos secundarios:

- Comparar los resultados obtenidos en la práctica clínica asistencial con los ensayos clínicos TOWER, BLAST y MT103-211.
- Análisis de la toxicidad secundaria a blinatumomab en los pacientes tratados en segunda línea o posterior en LLA-B.

MATERIAL Y MÉTODOS

❖ BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

En primer lugar, se ha realizado una búsqueda bibliográfica sobre la LLA, centrándose en su patogenia, tipos, abordaje terapéutico y en el uso de blinatumomab dentro del mismo. Para ello, se han empleado los recursos que proporciona la base de datos PubMed.

La estrategia de búsqueda empleada fue: ("Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/therapy"[Mesh]) AND "blinatumomab" [Supplementary Concept].

Con ella se consiguieron 107 resultados en la fecha 09 de abril del 2022. Para limitar los resultados obtenidos se aplicaron los siguientes filtros: *Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, Humans, English, Spanish, from 2010 - 2022*. Tras aplicar los mismos, el número de resultados fue de 28.

❖ POBLACIÓN

Se ha llevado a cabo un estudio retrospectivo y descriptivo tomando como base los datos aportados por el Servicio de Hematología y Hemoterapia del CAUSA. Estos pertenecen a pacientes con LLA-B en R/R y que han sido tratados con blinatumomab. Estos enfermos procedían de distintos hospitales de Castilla y León y todos fueron tratados en el CAUSA. Todos los enfermos fueron anonimizados antes de su análisis.

En total se han incluido en el estudio 14 pacientes. El primero inició el tratamiento el 14-08-2015 y el último, el 21-08-2021. Como fecha de último seguimiento (FUS) se consideró la fecha en la que se recogieron los datos o la fecha de exitus en caso de fallecimiento.

Tabla 1. Variables recogidas para cada paciente.

Características de los pacientes	Fecha de nacimiento, edad, participación en ensayo clínico.
Características de la enfermedad tumoral	Proporción de blastos, carga tumoral.
Características del tratamiento con blinatumomab	Fecha de inicio de administración, indicación, presencia y tipo de toxicidades, fiebre, número de ciclos administrados.
Seguimiento y tratamiento posterior	Estado en el momento de último seguimiento, causa de exitus, tipo de tratamiento posterior, existencia de progresión y fecha, último estado de la enfermedad.

❖ MÉTODOS

Técnicas de laboratorio

Para su diagnóstico se empleó como base la clasificación publicada por la OMS en 2016 sobre las LLA (*Figura 1*).

Entre las técnicas de laboratorio que se emplearon en el diagnóstico y clasificación de las leucemias cabe destacar: análisis de líquido cefalorraquídeo, de sangre y del aspirado de médula ósea, microscopía óptica, citometría de flujo (CMF), citogenética y estudios moleculares RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa) para determinar la presencia o no de fusión *BCR::ABL*.

Para el seguimiento de la enfermedad se hizo uso de CMF para valorar la existencia de EMR y RT-PCR en el caso de las LLA Ph+.

Análisis estadístico

Los datos se analizaron mediante el programa estadístico IBM SPSS Statistics, versión 26.0.

La valoración de la respuesta se realizó según los criterios estándar que sigue el grupo español PETHEMA (Programa para el estudio y la terapéutica de las hemopatías malignas).

La toxicidad se evaluó según los criterios de la OMS.

Para el análisis de los resultados, dado el pequeño tamaño muestral, se han elaborado distintas tablas y gráficos para hacer más evidentes datos recogidos de las variables más importantes y poder realizar comparaciones entre los mismos y con los resultados obtenidos en otros estudios.

Además, se ha realizado un análisis de la SG y la SLP mediante el método Kaplan-Meier.

La SLP se calculó desde el primer día de inicio del blinatumomab hasta la fecha de progresión o muerte.

La SG, se calculó desde el inicio de blinatumomab hasta la fecha de último seguimiento o en caso de exitus, hasta la fecha de fallecimiento.

RESULTADOS

❖ CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN.

La mediana de edad al diagnóstico fue de 36,5 años (intervalo: 14-72 años). Todos los pacientes tenían diagnóstico de LLA-B, 12 casos eran LLA Ph- y 2, LLA Ph+. Tras recibir el tratamiento estándar de quimioterapia, trece de los catorce pacientes presentaron una situación de recaída o refractariedad: la enfermedad había progresado en 3 enfermos, mientras que los otros diez tenían recaídas de la LLA (en cuatro de ellos detectable a nivel de EMR). El paciente restante había obtenido una respuesta parcial al tratamiento estándar. La mediana de edad de los pacientes al inicio de este tratamiento fue de 37,5 años (intervalo: 15-73 años).

Tabla 2. Características generales de los pacientes incluidos en la muestra de estudio.

Variable	Total, N
Edad al diagnóstico	
Mediana	36,5
Intervalo	14 – 72
Presencia de Ph	
Positivo	2
Negativo	12
Edad inicio blinatumomab	
Mediana	37,5
Rango	15 – 73
Indicación blinatumomab	
EMR +	10
Progresión	3
RP	1
Blastos	
> 5%	4
< 5%	10

❖ EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON BLINATUMOMAB.

Blinatumomab fue eficaz en la mayoría de los pacientes. Así, 10 de los 14 enfermos (71%) respondieron al tratamiento: 9 RC y EMR- y 1 respuesta parcial (RP). Siete de los enfermos con RC y el paciente con RP inicialmente presentaban EMR+ mientras que, los dos restantes con RC recibieron blinatumomab por progresión de la LLA. Por otro lado, cuatro pacientes (29%) no respondieron al fármaco; de los cuales a 2 (1 progresión y 1 aumento de EMR) se les prescribió por EMR+ y a los otros 2, por progresión de la enfermedad.

Tabla 3. Relación de la respuesta a blinatumomab con la carga tumoral de los enfermos al inicio del tratamiento.

		Respuesta a blinatumomab	
		SÍ respuesta	NO respuesta
Carga tumoral	EMR +	8	2
	Progresión	2	2

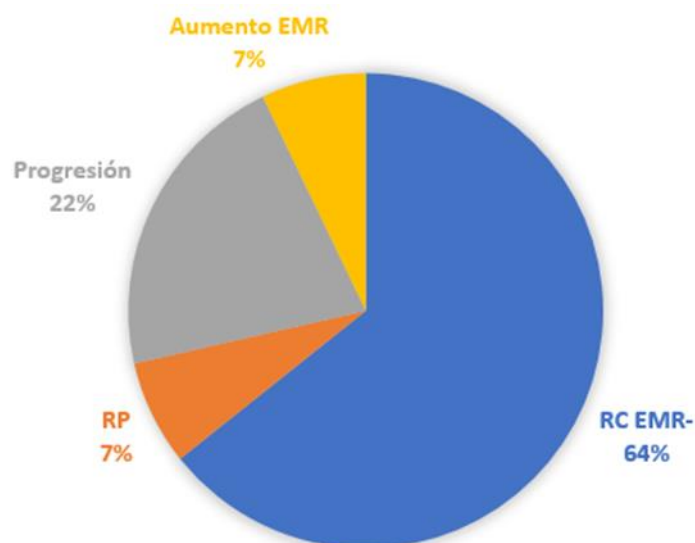


Figura 5. Respuestas de los catorce enfermos con LLA R/R a blinatumomab.

Asimismo, se analizaron las diferencias en las respuestas a blinatumomab entre los enfermos con LLA Ph- y aquellos con LLA Ph+. En el primer grupo, 8/12 (66,7%) obtuvieron RC y EMR-, mientras que cuatro de ellos (33,3%) no respondieron (3 progresiones y 1 aumento de EMR). En los 2 casos de LLA Ph+ se observaron 2 respuestas: 1 RC y EMR- y 1 RP.

Los pacientes tratados con blinatumomab recibieron 1, 2 ó 4 ciclos de tratamiento. Lo más frecuente fue recibir 1 ciclo (8/14 pacientes, 57%). Dos y cuatro ciclos fueron administrados a 4 (29%) y 2 (14%) pacientes respectivamente.

Blinatumomab se emplea como terapia puente para realizar TPH alogénico o CART a modo de consolidación. De los 14 pacientes tratados con blinatumomab, 11 (78,6%) recibieron tratamiento posterior: 9 TPH, 1 CART y 1 combinación de TPH y CART. Los restantes 3 pacientes (21,4%) no pudieron recibir tratamiento tras el anticuerpo.

Los enfermos que respondieron mejor a blinatumomab presentaron mejores resultados tras el tratamiento con inmunoterapia posterior. De este modo, se observó que, en los 11 pacientes que sí lo recibieron, la enfermedad no progresó en 5 (45,5%) y cuatro de ellos habían obtenido respuesta con blinatumomab. En los seis casos restantes la enfermedad progresó, pero la mitad de ellos habían sido refractarios a blinatumomab.

Tabla 4. Relación de la respuesta a tratamiento posterior a blinatumomab con la respuesta previa a blinatumomab.

		Respuesta a TPH/CART posterior	
		No Progresión	Sí Progresión
Respuesta a blinatumomab	Sí respuesta	4	3
	No respuesta	1	3

Respecto al estado de los pacientes tras recibir los distintos tratamientos posteriores a blinatumomab, la mitad estaban vivos al terminar el estudio. Cabe destacar que la mayoría de los enfermos que respondieron a blinatumomab seguían vivos al finalizar el estudio.

Tabla 5. Relación del estado de los pacientes en la última fecha de seguimiento con la respuesta previa a blinatumomab.

		Respuesta a blinatumomab	
		Sí respuesta	No respuesta
Estado	Vivo	6	1
	Fallecido	4	3

En cuatro de los siete pacientes fallecidos la causa de la muerte fue la progresión de la enfermedad, mientras que en dos enfermos fue la infección y en el restante, la enfermedad del injerto contra el receptor (EICR).

❖ SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON BLINATUMOMAB: TOXICIDADES.

En diez enfermos (71,4%) se notificó algún tipo de reacción adversa. Los restantes 4 pacientes (28,6%) no mostraron ninguna reacción adversa.

En total, se notificaron 25 reacciones adversas. Las más frecuentes fueron el síndrome de liberación de citoquinas (CRS) con 10 casos (40%), seguido de la fiebre con 9 casos (36%). Otras reacciones adversas fueron la neurotoxicidad, en 4 pacientes (16%), y la toxicidad a nivel hepático y digestivo de las que se presentó 1 caso (4%) de cada una.

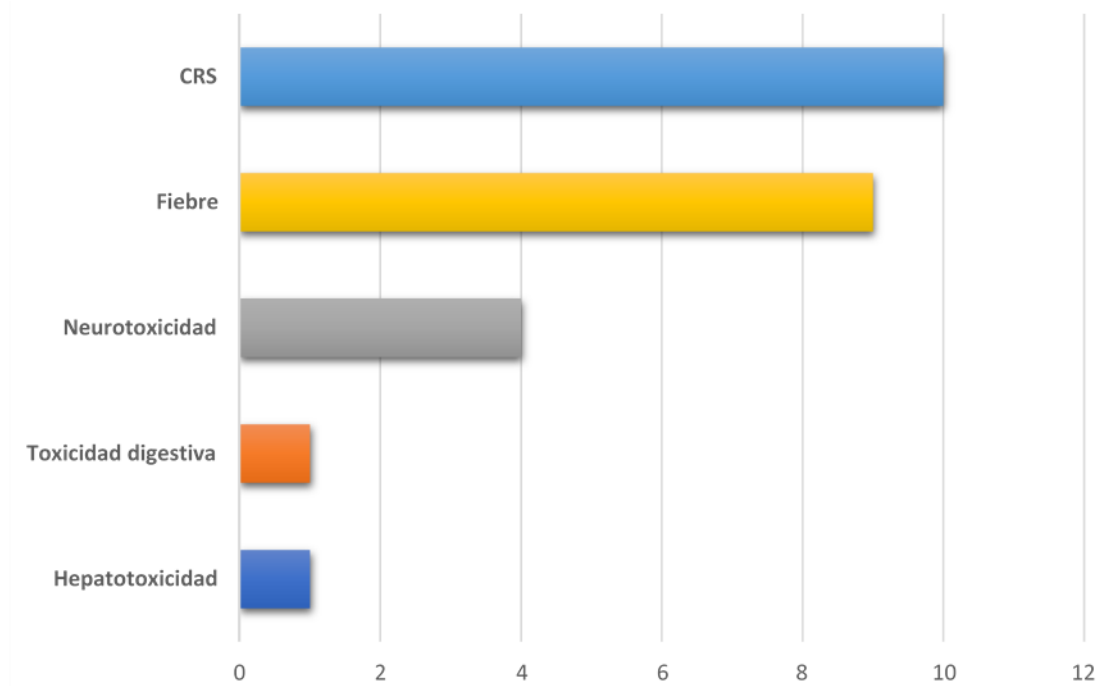


Figura 6. Eventos adversos observados en los pacientes de la muestra estudiada.

Respecto a la neurotoxicidad, se notificaron 4 casos: 3 de temblores y uno de afasia motora. Todos estos casos (100%) se presentaron de forma conjunta con CRS. Asimismo, de los 10 casos de CRS que se notificaron, 6 (60%) no se acompañaron de neurotoxicidad.

Tabla 6. Relación entre casos de CRS y casos neurotoxicidad en los pacientes de la muestra.

		Neurotoxicidad	
		Presente	Ausente
CRS	Presente	4	6
	Ausente	0	4

Considerando el número de ciclos de anticuerpo recibidos, la proporción de pacientes que sufrieron alguna reacción adversa fue distinta: 1 ciclo (5/8), 2 ciclos (3/4) y 4 ciclos (2/2). Por otro lado, de los 4 pacientes que no presentaron toxicidades, tres habían recibido un ciclo, un paciente dos ciclos y ninguno de los dos casos que recibieron cuatro ciclos dejó de presentar efectos secundarios.

Tabla 7. Relación de número de ciclos recibidos y la aparición de reacciones adversas en los pacientes de la muestra.

		Reacciones adversas	
		Presente	Ausente
Número de ciclos	1	5	3
	2	3	1
	4	2	0

Tabla 8. Relación de número de ciclos recibidos y el número de reacciones adversas presentadas por los pacientes de la muestra.

		Número de reacciones adversas		
		1	2	3 o más
Número de ciclos	1	1	2	2
	2	0	1	2
	4	0	0	2

❖ ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA.

Análisis de supervivencia global.

La mediana de SG en los pacientes tratados con blinatumomab en el CAUSA fue de 37,8 meses. En el momento de terminar el estudio, la mitad estaban vivos; de los cuales cuatro, presentaban progresión de la enfermedad.

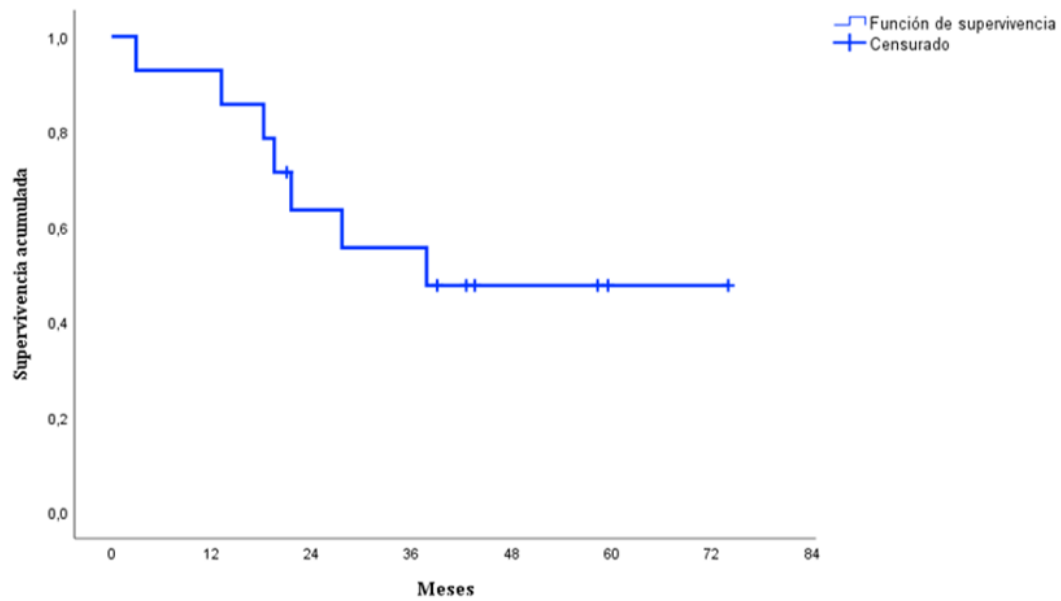


Figura 7. Supervivencia global de la serie de enfermos con LLA-B en R/R tratados con blinatumomab.

Análisis de supervivencia libre de progresión.

La mediana de SLP en los pacientes tratados con blinatumomab en el CAUSA fue de 7,3 meses. En la FUS, en 8/14 había progresado la enfermedad; de los cuales 3 pacientes continuaban vivos y los restantes 5 habían fallecido.

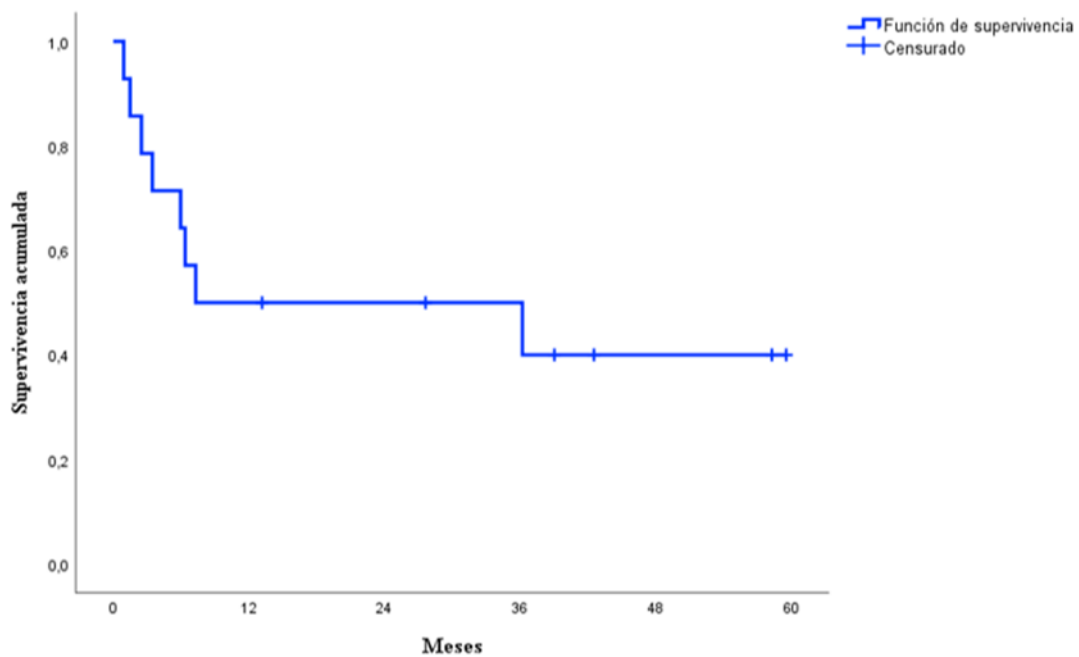


Figura 8. Supervivencia libre de progresión de la serie de enfermos con LLA-B en R/R tratados con blinatumomab.

DISCUSIÓN

Hasta la introducción de la inmunoterapia en el tratamiento de las LLA en R/R, el pronóstico de estos enfermos era muy desfavorable puesto que se considera que estas enfermedades sólo son curables con un TPH y, en algunos casos, con CART. Sólo se disponía de tratamientos con quimioterapia muy agresiva, mal tolerados y eficaces en menos de la mitad de los enfermos. Sin embargo, el desarrollo de la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales ha permitido en las LLA obtener mejores resultados de supervivencia y ampliar el espectro de pacientes a tratar. La realización de estudios que analicen los resultados obtenidos en la práctica clínica real contribuirá a conocer el alcance real de estas nuevas estrategias terapéuticas.

La LLA es una neoplasia con baja incidencia y aún menor es la cifra de casos de LLA-B y en R/R. Esto explica que la muestra del presente trabajo sea reducida. Asimismo, contribuye que blinatumomab, pese a estar autorizado en la UE desde 2018, en España todavía no cuenta con precio-reembolso. Esto dificulta enormemente su acceso y uso. A pesar de ello, la muestra de este trabajo es de las mayores del país.

Para el análisis de los resultados obtenidos, se tomaron como base comparativa los estudios TOWER, cuyos participantes fueron Ph-, y el estudio BLAST, cuyos participantes presentaron EMR+.

En un primer análisis, la mediana de edad de los pacientes al inicio del tratamiento con blinatumomab fue de 37,5 años en pacientes Ph- (*Tabla 2*) siendo similar a la expuesta en el estudio TOWER (37 años). En el caso de pacientes con EMR+ la mediana de edad al inicio de blinatumomab fue de 28 años siendo menor a la presentada en el estudio BLAST (45 años). Los rangos de edad de los pacientes fueron similares a los de ambos ensayos.^{4,21}

En nuestra muestra, en nueve pacientes se consiguieron RC y EMR- lo que supone un 64,3% de los pacientes (*Figura 5*); proporción mayor de la expuesta en TOWER (43,9%). También es mayor a la obtenida en el estudio MT103-211 (42,9%).^{4,21,22}

Considerando la presencia de EMR+ previa al tratamiento con blinatumomab, 7/10 pacientes obtuvieron con RC y EMR- con EMR+ previa (70%). Esta proporción es algo menor o similar a la presentada en el ensayo BLAST (77,9%).⁴

En nuestro estudio se incluyeron dos enfermos con LLA Ph+. A pesar del limitado número de casos, los resultados observados fueron similares al ensayo ALCANTARA³¹. Cabe destacar que los favorables resultados obtenidos en ese ensayo han apoyado el desarrollo de otros como el realizado para analizar el uso de blinatumomab como 1ª línea de tratamiento en LLA Ph+ junto con dasatinib (TKI).³⁷

El tratamiento con blinatumomab produce una gran expansión y activación de las células T que se asocian a toxicidad secundaria. Dentro de ésta, cabría esperar CRS, toxicidad neurológica y el aumento de la susceptibilidad a infecciones.^{21,22}

En los ensayos MT103-211 y TOWER, casi la totalidad de los pacientes presentaron algún tipo de efecto adverso (99,5% y 98,5% respectivamente.). Las reacciones adversas graves constituyeron el 64% y 61,8% respectivamente y las más frecuentes fueron: infecciones (31,7% y 34,1%), acontecimientos neurológicos (16,4% y 9,4%), neutropenia/neutropenia febril (15,3% y 37,8%), CRS (0,5% y 4,9%) y síndrome de lisis tumoral (0,5%, dato sólo en MT103-211).^{21,22}

En la muestra estudiada se notificaron reacciones adversas (*Figura 6*) en menor número de pacientes (71,4%), siendo las más frecuentes: CRS (40%), la fiebre (36%) y la neurotoxicidad (16%).

Respecto a la neurotoxicidad, los temblores fueron los más frecuentes y no se notificaron convulsiones. Debido al riesgo de neurotoxicidad, las agencias reguladoras sanitarias recomiendan realizar un examen neurológico a los pacientes previo a recibir blinatumomab.²⁹ Cabe destacar que todos los casos de neurotoxicidad se presentaron de forma conjunta con CRS (*Tabla 6*).

Atendiendo al número de ciclos de blinatumomab que recibió cada paciente, se observó que la proporción de pacientes que sufren alguna reacción adversa aumentaba según era mayor el número de ciclos: 1 ciclo (5/8), 2 ciclos (3/4) y 4 ciclos (2/2). Asimismo, la proporción de reacciones adversas que podían presentarse en un mismo individuo fue mayor conforme mayor era el número de ciclos recibido (*Tablas 7 y 8*).

En nuestra muestra de estudio fueron sometidos a tratamiento posterior 11 de los 14 pacientes. Tres pacientes no recibieron tratamiento posterior y de ellos, dos fue a causa de superar los 65 años, límite para la realización de TPH. Si se considera la respuesta previa a blinatumomab de estos pacientes, se observaron diferencias entre las proporciones de pacientes que progresaron y los que no tras recibir tratamiento posterior. Entre los que habían respondido al anticuerpo, 4/7 no progresaron y 3/7 sí. En los no respondedores, en 1/4 la enfermedad no progresó y en 3/4 sí (*Tabla 4*).

Blinatumomab se emplea como terapia puente para la realización de TPH o CART, a modo de consolidación del tratamiento de LLA-B en R/R. La razón de lo anterior se puede observar en las curvas de supervivencia expuestas en el ensayo TOWER. En ellas se ve como la SG es significativamente mayor en tratados con blinatumomab que en tratados con quimioterapia durante los primeros 12 meses, a partir de cuando ambas curvas de supervivencia se solapan (*Figura 9*).

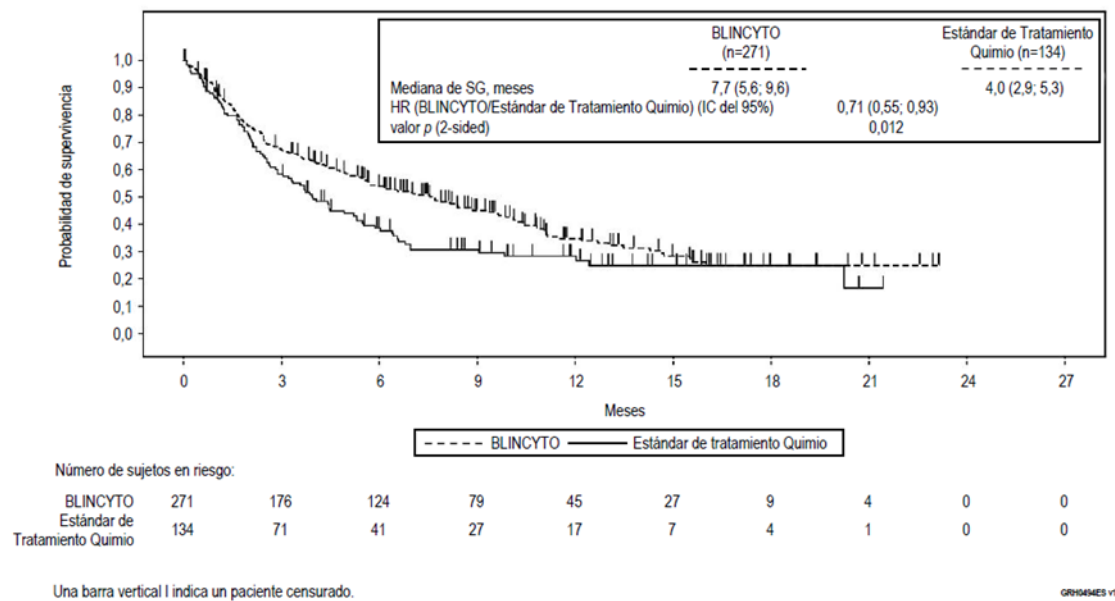


Figura 9. Supervivencia global de las LLA-B en R/R en el ensayo TOWER.²⁹

Respecto a los resultados en supervivencia de los pacientes de la muestra estudiada, han sido similares o incluso superiores a los expuestos en otros ensayos.

La mediana de SG observada fue de 37,8 meses (*Figura 7*). Esta cifra es similar a la obtenida en el ensayo BLAST (36,5 meses) y muy superior a las obtenidas en ensayos TOWER y MT103-211 (7,7 y 6,1 meses respectivamente). Si se compara la SG obtenida

con la de otro estudio realizado en la práctica clínica real, también es superior, hallándose en aquel una SG de 8,1 meses.³⁸

En cuanto a la SLP, la mediana obtenida ha sido de 7,3 meses (*Figura 8*). Esta cifra es similar a la obtenida en el TOWER (7,3 meses), y menor a la hallada en BLAST (18,9 meses). También fue similar a la presentada en el otro estudio en vida real (7,5 meses).³⁸

Por último, es necesario indicar que este TFG tiene una serie de limitaciones, las propias de ser un estudio retrospectivo y, además, las de contar con un número reducido de participantes, por lo que se ha de considerar con cautela los resultados de SG y SLP obtenidos. A pesar de ello, este estudio revela unos resultados similares o incluso superiores a los publicados en otros ensayos con mayor número de enfermos. Se puede decir, por tanto, que la eficacia y seguridad del blinatumomab en la práctica asistencial parece conservarse.

CONCLUSIONES

- La LLA es una enfermedad infrecuente. Dentro de ella, el subtipo que se presenta con mayor frecuencia es el de precursores B y cromosoma Ph negativo. Esto concuerda con los datos de la muestra analizada en este trabajo.
- Los resultados de supervivencia global y supervivencia libre de progresión en los pacientes estudiados son similares a los datos expuestos en los ensayos TOWER, BLAST y MT103-211.
- La toxicidad de blinatumomab en los pacientes del Servicio de Hematología y Hemoterapia del CAUSA es menor que la expuesta en los ensayos clínicos TOWER y MT103-211. Se observó que, a mayor número de ciclos, más frecuente fue la aparición de reacciones adversas.
- A partir de los datos de supervivencia de este y de otros estudios como el TOWER se constata que blinatumomab es un tratamiento adecuado como terapia puente para la realización de TPH o de terapia CART.

BIBLIOGRAFÍA

1. Figuera Á, Sierra J. Leucemias. Concepto y Clasificación. Leucemias Agudas. En: Moraleda Jiménez JM. Pregrado de Hematología. 4ª ed. Madrid: Luzán 5; 2017. P. 227 – 64.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020; 70(1):7–30.
3. Brown P, Inaba H, Annesley C, Beck J, Colace S, Dallas M, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia, version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020; 18(1):81–112.
4. Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M, Reichle A, Graux C, Faul C, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2018; 131(14):1522–31.
5. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016; 27(suppl 5):v69–82.
6. Brüggemann M, Kotrova M. Minimal residual disease in adult ALL: technical aspects and implications for correct clinical interpretation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017; 2017(1):13–21.
7. Bhojwani D, Yang JJ, Pui C-H. Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am.* 2015; 62(1):47–60.
8. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 2013; 381(9881):1943–55.

9. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127(20):2391–405.
10. DeAngelo DJ. The use of novel monoclonal antibodies in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015; 2015(1):400–5.
11. Alvarnas JC, Brown PA, Aoun P, Ballen KK, Barta SK, Borate U, et al. Acute lymphoblastic leukemia, version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015; 13(10):1240–79.
12. Jabbour EJ, Faderl S, Kantarjian HM. Adult acute lymphoblastic leukemia. *Mayo Clin Proc*. 2005; 80(11):1517–27.
13. Bhojwani D, Wayne AS. Leucemia linfoblástica aguda. En: Rodgers GP, Young NS. Bethesda. *Manual de hematología clínica*. 4a ed. Barcelona: Lippincott Williams & Wilkins; 2019. p. 238-254.
14. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2020; 105(11):2524–39.
15. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J*. 2017; 7(6):e577–e577.
16. Oriol A, Vives S, Hernández-Rivas JM, Tormo M, Heras I, Rivas C, et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. *Haematologica*. 2010; 95(4):589–96.
17. Fielding AK. Treatment of Philadelphia chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia in adults: A broader range of options, improved outcomes, and more therapeutic dilemmas. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015; 35(35):e352–9.

18. Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, Bowman WP, Aledo A, Slayton WB, et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031. *Leukemia*. 2014; 28(7):1467–71.
19. Ko RH, Ji L, Barnette P, Bostrom B, Hutchinson R, Raetz E, 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; 28(4):648–54.
20. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, Lazarus HM, Litzow MR, Buck G, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood*. 2007; 109(3):944–50.
21. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera J-M, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2017; 376(9):836–47.
22. Topp MS, Gökbuget 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; 16(1):57–66.
23. Bader P, Kreyenberg H, Henze GHR, 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; 27(3):377–84.
24. Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ, et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol*. 2012; 30(14):1663–9.

25. Hunger SP, Mullighan CG. Redefining ALL classification: toward detecting high-risk ALL and implementing precision medicine. *Blood*. 2015; 125(26):3977–87.
26. Brüggemann M, Gökbuget N, Kneba M. Acute lymphoblastic leukemia: monitoring minimal residual disease as a therapeutic principle. *Semin Oncol*. 2012; 39(1):47–57.
27. Campana D. Should minimal residual disease monitoring in acute lymphoblastic leukemia be standard of care? *Curr Hematol Malig Rep*. 2012; 7(2):170–7.
28. 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. *N Engl J Med*. 2018; 378(5):439–48.
29. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid:AEMPS; 2019 [consultado el 11 de abril de 2022]. Informes de posicionamiento terapéutico. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/informes-de-posicionamiento-terapeutico/>
30. European Medicines Agency [Internet]. Europa: EMA; 2018 [consultado el 9 de abril de 2022]. Blincyto. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/blincyto>
31. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, Ottmann O, Gökbuget N, Topp MS, et al. Complete hematologic and molecular response in adult patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia following treatment with blinatumomab: Results from a phase II, Single-arm, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2017; 35(16):1795–802.
32. 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; 34(36):4381–9.

33. European Medicines Agency [Internet]. Europa: EMA; 2018 [consultado el 1 de mayo de 2022]. Besponsa. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/besponsa>
34. 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; 375(8):740–53.
35. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2019; 380(1):45–56.
36. Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular [Internet]. España: GETH-TC; 2022 [consultado el 6 de mayo de 2022]. ¿Quién puede recibir un CART? Indicaciones. Disponible en: <https://www.geth.es/pacientes/cart-cells/601-indicaciones>.
37. Foà R, Bassan R, Vitale A, Elia L, Piciocchi A, Puzzolo M-C, et al. Dasatinib-blinatumomab for Ph-positive acute lymphoblastic leukemia in adults. *N Engl J Med.* 2020; 383(17):1613–23.
38. Jung S-H, Lee S-R, Yang D-H, Lee S, Yoon J-H, Lee H, et al. Efficacy and safety of blinatumomab treatment in adult Korean patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia on behalf of the Korean Society of Hematology ALL Working Party. *Ann Hematol.* 2019; 98(1):151–8.

