

# Recaída Molecular en LLA Ph-positiva

Molecular Relapse in Ph-positive ALL

Ferrari, Luciana C.

FUNDALEU / Subcomisión de Leucemias agudas - SAH / Subcomisión de Leucemias agudas - GATLA

lferrari@fundaleu.org.ar



**LEUCEMIA  
LINFOBLÁSTICA  
AGUDA RECAÍDA /  
REFRACTARIA**

HEMATOLOGÍA  
Volumen 26 Numero Extraordinario  
4tas Jornadas Latinoamericanas  
de la SAH: 156-161  
Noviembre 2022

**Palabras claves:** LLA,  
Ph positiva,  
molecular,  
recaída.

**Keywords:** ALL,  
Ph-positive,  
molecular,  
relapse.

## Resumen

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad que puede presentarse en todos los grupos etarios, pero se caracteriza por tener una distribución bimodal; el 75% de los casos ocurren antes de los 6 años de edad y el segundo pico de incidencia es luego de los 60 años<sup>1</sup>.

Entre las características biológicas diferenciales del adulto con LLA respecto al niño, destaca una frecuencia mucho más elevada de LLA Ph positiva (+) (25–30% vs 2–4%)<sup>2</sup>. La incidencia aumenta con la edad, llegando al 50% de los casos en los pacientes mayores de 60<sup>3</sup>.

Históricamente, la presencia de la translocación BCR::ABL1 ha conferido un peor pronóstico a las LLA, sin embargo, el advenimiento de los inhibidores de tirosina kinasa (ITK) han mejorado los resultados con remisiones completas (RC) de alrededor del 90%, mejores tasas de respuestas moleculares y menor recaída de la enfermedad. En la actualidad, la incorporación de nuevas drogas y esquemas libres

de quimioterapia (QT) parecen estar marcando un nuevo rumbo en la terapéutica. El principal desafío sigue siendo la recaída de la enfermedad, por ello los esfuerzos parecen centrarse en la utilización de esquemas que erradiquen tempranamente la enfermedad y así disminuir el riesgo de recaída. Otro punto fundamental es la detección temprana de recaída mediante el seguimiento de la enfermedad residual medible (ERM), que nos permita detectar una recaída molecular.

## Evolución del tratamiento en la LLA Ph+

En años previos a la aparición de los ITKs en el año 2000, la sobrevida de los pacientes con LLA Ph+ era muy pobre, con sobrevida global (SG) a 3 años de sólo 5-15%.

En adultos, el agregado de imatinib al esquema HiperCVAD o esquemas tipo BFM, lograron tasas de RC del 93% y SG a 5 años de 43%<sup>4-5</sup>; adicionalmente, con el agregado de imatinib, más pacientes pudieron acceder al trasplante alogénico de células

progenitoras hemopoyéticas (Alo-TCPH).

Posteriormente, los resultados a largo plazo y la penetrancia a SNC con tratamientos de QT + dasatinib parecen ser mejores que aquellos con imatinib. En niños y adolescentes y adultos jóvenes (AYA), se lograron SG a 5 años de hasta de 86% con dasatinib vs 70% con imatinib<sup>6</sup>; en adultos SG a 3 años de 69% con dasatinib<sup>7</sup> vs SG 5 años 43% con imatinib<sup>4,5</sup>. Sin embargo, no existen trabajos prospectivos comparativos entre ambas drogas.

Ponatinib es un ITK de tercera generación que es activo en pacientes que presenten o adquieran la mutación T315I en el dominio quinasa de BCR::ABL1 y también frente a otras mutaciones. La combinación de ponatinib con HyperCVAD ha logrado una sobrevida libre de eventos (SLE) y SG a 5 años de 68 y 75%<sup>8</sup> y aún mejores resultados se han visto con el protocolo español PONALFIL (ponatinib + esquema tipo BFM y Alo-TCPH en 1° línea) con SLE y SG a 3 años de 70 y 97% respectivamente<sup>9</sup>.

El Alo-TCHP sigue siendo indicación de consolidación en primera línea en pacientes LLA Ph+.<sup>3</sup> El resultado del Alo-TCHP es mejor cuando el paciente se encuentra en respuesta molecular completa (RMC) o mayor que cuando existe ERM positiva, por lo cual uno de los objetivos principales es realizar el trasplante en respuesta molecular profunda.

La probabilidad de recaída post trasplante es alta (alrededor del 30%), lo que plantea la necesidad de efectuar algún tratamiento post trasplante, entre las posibles estrategias terapéuticas se encuentra el uso de ITK en forma sistemática post Alo-TCHP<sup>10</sup>.

Sin embargo, se discute, si algún subgrupo de pacientes con buena respuesta (RMC a 3 meses) y quizás la incorporación de nuevas terapéuticas puedan evitar la indicación de Alo-TCHP en primera línea<sup>3</sup>.

En los últimos años, se encuentra en estudio la eficacia de los tratamientos con reducción de QT e incorporación de nuevas drogas que permitan eliminar las células leucémicas, incluso con el objetivo de alcanzar la "curación" de la enfermedad.

El grupo italiano diseñó el D-ALBA trial, que combina corticoides a altas dosis y dasatinib durante 85 días, seguido de 2-5 ciclos de blinatumomab y 12 punciones lumbares con QT intratecal (IT). Se incluyeron 63 pacientes, con una mediana de edad 54 años (24-82). La tasa de RMC fue 29% post fase inicial con dasatinib a 60% post 2 ciclos de blinatumomab. Al final de la inducción con dasatinib y

corticoides, 24% habían presentado aumento de los niveles de transcripto de BCR::ABL1 y 6 pacientes adquirieron mutación T315I y uno la E255K, pero respondieron posteriormente con el agregado de blinatumomab. El 50% de los pacientes, consolidaron con Alo-TCPH en RC. La sobrevida libre de leucemia (SLL) y la SG a 3 años fue 71 y 80% (mediana seguimiento 29 meses); sin embargo 9 pacientes recayeron<sup>11</sup>.

El MDACC se encuentra llevando a cabo ensayo clínico fase 2 con ponatinib y blinatumomab administrados de manera simultánea, libre de QT, para adultos LLA Ph+ en primera línea (y recaídos). Se incluyeron hasta la última actualización, 35 pacientes de novo, con una mediana de edad de 57 años (23-82) Los pacientes reciben ponatinib 30 mg hasta la RMC, donde se desciende a 15 mg de forma continua por 5 años y blinatumomab por 5 ciclos y 12 dosis de QT IT. La tasa RMC fue del 85%; la SLE y SG estimadas a 2 años fueron de 93% (mediana de seguimiento de 10 meses). Un solo paciente consolidó con Alo-TCPH. No ocurrieron por el momento recaídas de la enfermedad y el perfil de toxicidad fue aceptable<sup>12</sup>.

### Biología y pronóstico

La presencia de las alteraciones denominadas IKZF1<sup>plus</sup> (IKZF1 + otras deleciones de CDKN2A/B y/o PAX5 u otras) en las LLA Ph+ conllevan peor pronóstico, con mayor riesgo de recaída<sup>13</sup>.

En el D-ALBA trial, los pacientes que presentaron IKZF1<sup>plus</sup> tuvieron significativamente peor SLL que aquellos con deleción de IKZF1 únicamente o sin deleción de IKZF1 (SLL 30 meses: 41% vs 55% vs 79%; p =0,05)<sup>11</sup>.

Según recientes estudios, el agregado de ponatinib mejoraría los malos resultados del IKZF1<sup>plus</sup>. En el subgrupo IKZF1<sup>plus</sup> la combinación de HiperCVAD + ponatinib vs fue mejor que con HiperCVAD + dasatinib (SG 5 años, 62% vs 44%); pero además, estos resultados también fueron mejores en el subgrupo no IKZF1plus (SG 5 años, 97% vs 41%)<sup>14</sup>.

Con la combinación de blinatumomab + ponatinib, se plantea que el riesgo desfavorable de IKZF1<sup>plus</sup> podría quedar abolido<sup>3</sup>, sin embargo, resta mayor tiempo de seguimiento.

En la práctica de adultos en la Argentina, la detección de IKZF1 e IKZF1<sup>plus</sup> aún no está disponible.

El monitoreo de la ERM en todos los pacientes

con LLA Ph+, y especialmente en este subgrupo de pacientes de mayor riesgo, nos permitirá detectar recaídas moleculares y quizás realizar una intervención terapéutica temprana.

Las recaídas e incluso las recaídas moleculares, se asocian en gran parte, a la aparición de mutaciones puntuales en el dominio quinasa de BCR::ABL1. La NCCN Guidelines Version 1.2022 recomienda el testeo de mutaciones en los pacientes recaídos/refractarios. La mutación más frecuente es la T315I, la cual es resistente a los inhibidores de primera (ITK1G) y segunda generación (ITK2G), y es sensible a ponatinib. Las otras dos mutaciones más frecuentes son la E255K y la Y253H. Existen alrededor de 100 mutaciones resistentes al imatinib. Por el contrario, existe sólo un número pequeño de mutaciones resistentes a ITK2G; T315I, Y253, E255 y F359 en el caso de nilotinib; y T315I, V299, y F317 en el caso de dasatinib. Los tratamientos secuenciales con diferentes ITK también favorecerían las mutaciones "compound", que son aquellas con más de una mutación en la misma molécula de BCR::ABL1. Estas mutaciones compound suelen ser resistentes al imatinib y también a los ITK2G; incluso también a bajas dosis de ponatinib<sup>11, 15, 16, 17</sup>.

### Monitoreo de ERM

La ERM tiene un papel fundamental en el pronóstico y en las decisiones terapéuticas. En los últimos años, ha cobrado fundamental importancia, la obtención de la RMC a los tres meses del tratamiento de primera línea como predictor de SG. Por otro lado, el monitoreo de la ERM durante el tratamiento, mantenimiento y seguimiento, es de suma importancia para la detección temprana de la recaída molecular

¿Qué métodos de detección de ERM existen en la práctica en Argentina y el mundo?

A pesar que la detección de la ERM puede ser realizada por citometría de flujo, la mayoría de los estudios coinciden que la detección molecular por PCR cuantitativa de BCR::ABL1 tiene una mayor sensibilidad y especificidad. Sin embargo, varios problemas se presentan en la evaluación de ERM mediante la detección del transcripto BCR::ABL1. La mayoría de las LLA presentan el transcripto p190 de BCR::ABL1 y en una minoría el p210. En analogía a la LMC, los resultados de las LLA p190 se han expresado como ratio de BCR::ABL1 sobre ABL%

en la escala internacional (IS). La estandarización en LLA p190 (extrapolada de la LMC) y los puntos de corte para definir la remisión molecular son puntos de debate. De este modo, inicialmente se ha definido que la persistencia de la enfermedad es aquella con transcripto BCR::ABL/ABL1 > 0.001%<sup>17,19</sup>. Durante los últimos años, los criterios de remisión molecular están cambiando, y múltiples autores coinciden en definir RMC como la ausencia de transcripto con una sensibilidad de 0.01%<sup>9,14</sup>.

Si bien la PCR para BCR::ABL1 se usa más comúnmente en la práctica clínica para evaluar la EMR, se está tratando de determinar si la evaluación de ERM sobre la base del reordenamiento del gen del receptor de inmunoglobulina (IG) puede ser más confiable que el monitoreo convencional de BCR::ABL1. Se plantea que el compartimiento hemopoyético sin leucemia podría contener transcriptos de BCR::ABL1. En un estudio<sup>20</sup>, la concordancia entre estos 2 métodos fue del 69 %, y la mayoría de las discrepancias ocurrieron en muestras que dieron positivo por PCR BCR::ABL1 pero negativas para IG por PCR. El seguimiento de ERM por PCR IG parecía proporcionar más poder de discriminación para el riesgo de recaída que la PCR de BCR::ABL1<sup>3,20,21,22</sup>. Se encuentran en estudio ensayos de ERM más sensibles, como los de secuenciación de última generación (NGS) de IG, con una sensibilidad de 10<sup>-6</sup>, que podría identificar a quienes logren erradicar la enfermedad. De todos modos, en la Argentina en pacientes adultos no existe disponibilidad para la realización de PCR ni NGS de IG.

### Tratamiento de la recaída

A pesar de las mejoras en los tratamientos de primera línea en los últimos años, una proporción de pacientes aún tiene una recaída. Cada día más, se está incorporando en la práctica, la evaluación de la ERM y así permitir identificar una recurrencia temprana de la enfermedad y prevenir recaídas completas.

En base a estudios fase 1 y 2, han sido aprobados para la recaída de la enfermedad dos inmunoterapias, blinatumomab<sup>23</sup> e inotuzumab ozogamicina<sup>24</sup>.

La estrategia de la recaída es en general, lograr la RC con ERM negativa y poder consolidar la respuesta con Alo-TCHP.

Blinatumomab está aprobado para el tratamiento de adultos y niños con recaída o LLA de células B

refractaria y para pacientes en un primer o segunda RC con ERM de 0,1% o más. Dado que la mayoría de los pacientes no habrán recibido blinatumomab como parte de su primera línea de tratamiento, esta es una buena opción combinada con ITK (idealmente ponatinib) para manejar la recurrencia de la enfermedad, particularmente aquellos con recaída molecular únicamente. Los grupos franceses<sup>25</sup> analizaron de forma retrospectiva 26 pacientes recaídos que utilizaron blinatumomab + ponatinib; la respuesta molecular completa fue del 86%, 29% recibieron Alo-TCPH, y la SG fue del 41% (mediana 20 meses). El MDACC en su estudio fase 2<sup>12,26</sup>, incluyó 14 pacientes recaídos (42% > 2 líneas previas), el 79% obtuvo RMC, 46% recibió Alo-TCHP, la SG y SLE estimada a 2 años fue 61% y 42% respectivamente.

Inotuzumab, es un conjugado de anticuerpo anti CD22 y fármaco (ozogamicina) aprobado para el tratamiento de LLA de linaje B recaída o refractaria; también mostrando eficacia en la LLA Ph-positiva recaída. En el subanálisis de LLA Ph+ del estudio INOVATE<sup>24</sup>, en la rama de inotuzumab las tasas de ERM negativa fueron de 81% vs 33% en la rama control, la posibilidad de consolidar con Alo-TCPH fue del 41% vs 19% respectivamente y la SLE a 12 meses fue de 20.1% vs 4.8% respectivamente; sin embargo, la SG no fue diferente entre ambas ramas. El MDACC<sup>27</sup> llevó a cabo el estudio fase 1/2 de inotuzumab ozogamicina + bosutinib en LLA Ph+ recaída y LMC crisis blástica linfocítica. En este estudio la mortalidad a 30 días fue 0%, ninguno desarrolló enfermedad veno-oclusiva, el 56% logró RMC, 33% lograron acceder al Alo-TCPH y la mediana de SG fue 13.5 meses.

Otra estrategia, son las CAR T cells, inmunoterapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR), terapia aprobada para la LLA B refractaria a partir de los estudios pivotaes en niños y adultos jóvenes con Tisagenlecleucel en el estudio ELIANA-1<sup>28</sup> y en adultos con KTE-X19 en el estudio ZUMA-3<sup>29</sup>. Las CAR T cells son una terapia muy prometedora en la LLA recaída/refractaria. Sin embargo, sigue siendo un problema la toxicidad asociada: la neurotoxicidad y el síndrome de liberación de citoquinas; a pesar de su eficacia, existen las recaídas post CAR T cells, por pérdida de persistencia de la CAR T (CD19+) o recaídas CD19-; por ello se están desarrollando nuevas estrategias para mitigar estas problemáticas<sup>30</sup>. Pacientes con baja carga tumoral

(ERM+ y sin compromiso de SNC) tendrían excelentes resultados con la terapia CAR T y con diferencias significativas en SG y SLE en comparación con aquellos con alta carga tumoral. En un trabajo reciente<sup>31</sup>, se evaluaron los resultados de Tisagenlecleucel en niños y adultos jóvenes de acuerdo a la carga tumoral pre tratamiento. En el análisis uni y multivariado se asoció la alta carga tumoral (MO >5% linfoblastos, compromiso de SNC o compromiso extra medular) con inferiores resultados, con una probabilidad a 12 meses de SG de 58% y SLE de 31% comparado con aquellos con baja carga tumoral (MO <5% linfoblastos, ERM+ y sin compromiso de SNC o enfermedad extra medular) (OS 85% y SLE 70%) o con enfermedad indetectable (SG 95% y SLE 72%;  $p < 0.001$ ). Con estos lineamientos de terapias dirigidas a eliminar la ERM, el algoritmo de tratamiento del MDACC para pacientes con LLA Ph+ que presentan ERM+ post 1° línea con blinatumomab + ponatinib, es la utilización de CAR T cells.

### Conclusiones

Muchos avances han ocurrido en el campo de la LLA Ph+ durante las últimas décadas y sobretodo en los últimos años. Inicialmente la combinación de ITK con la quimioterapia estándar ha sido un hito en el tratamiento de la enfermedad. El trasplante sigue siendo una recomendación en primera línea, sin embargo, muchos interrogantes se plantean alrededor del mismo ya que existen recaídas posteriores. El enfoque actual del tratamiento es la erradicación temprana de la enfermedad buscando la obtención de la negatividad de la ERM y con ello disminuir el riesgo de recaída. Los regímenes libres de QT como blinatumomab + ITK muestran excelentes resultados en primera línea. La combinación de blinatumomab + ponatinib incluso podría revertir la biología de alto riesgo del IKZF1<sup>plus</sup>. Los avances en las técnicas de detección de ERM son de suma importancia para detectar subgrupos de pacientes que logren eliminar tempranamente la enfermedad y que puedan lograr la curación de la enfermedad, incluso sin trasplante y con suspensión de ITK posteriormente. Por otro lado, recalcar la importancia de detectar en el seguimiento la ERM y así poder eliminar la recaída molecular antes de presentarse una recaída morfológica, la cual presenta un escenario más ominoso.

**Conflictos de interés:** La autora declara haber recibido honorarios por parte de Amgen y Pfizer por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado.

### Bibliografía

1. Dores MG, Devesa SS, Curtis RE, et al. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood*. 2012;119(1):34-43.
2. Akkari YMN, Bruyere H, Hagelstrom RT, et al. Evidence-based review of genomic aberrations in B-lymphoblastic leukemia/lymphoma: Report from the cancer genomics consortium working group for lymphoblastic leukemia. *Cancer Genetics*. 2020;243: 52-7.
3. Jabbour E, Haddad FG, Short NJ, Kantarjian H. Treatment of Adults With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia—From Intensive Chemotherapy Combinations to Chemotherapy-Free Regimens A Review. *JAMA Oncol*. 2022. doi:10.1001/jamaoncol.2022.2398.
4. Daver N, Thomas D, Ravandi F, et al. Final report of a phase II study of imatinib mesylate with hyper-CVAD for the front-line treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2015;100(5):653-661.
5. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, et al; Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GRAALL). Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015;125(24): 3711-3719.
6. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2020; 395: 1146-62.
7. Ravandi F, Othus M, O'Brien SM, et al. US intergroup study of chemotherapy plus dasatinib and allogeneic stem cell transplant in Philadelphia chromosome positive ALL. *Blood Adv*. 2016;1(3): 250-259.
8. Short NJ, Kantarjian HM, Ravandi F, et al. 612. Long-term safety and efficacy of hyper-CVAD plus ponatinib as frontline therapy for adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia[abstract]. *Blood*. 2019;134(suppl 1):283.
9. Ribera J-M, Garcia O, Ribera J, et al. Ponatinib and chemotherapy in adults with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: final results of PONALFIL clinical trial. *Blood*. 2021;138(suppl 1):1230. doi:10.1182/blood-2021-148310.
10. Saleh, K, Fernandez, A, Pasquier, F. Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *Cancers*. 2022; 14:1805.
11. Chiaretti S, Bassan R, Vitale A, et al. Updated results of the GIMEMA LAL2116 D-ALBA trial for newly diagnosed adults with Ph+ ALL. *HemaSphere*. 2021;5(suppl 1):e566
12. Short NJ, Kantarjian H, Konopleva M, et al. Updated results of a phase II study of ponatinib and blinatumomab for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2021;138:2298.
13. Li H, Zhang W, Kuang P, et al. Combination of IKZF1 deletion and early molecular response show significant roles on prognostic stratification in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia patients. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(8):1890-1898.
14. Sasaki Y, Kantarjian HM, Short NJ, et al. Genetic correlates in patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia treated with HyperCVAD plus dasatinib or ponatinib. *Leukemia*. 2022;36:1253-1260.
15. Pfeifer H, Wassmann B, Pavlova A, et al. Kinase Domain Mutations of BCR-ABL Frequently Precede Imatinib-Based Therapy and Give Rise to Relapse in Patients with de Novo Philadelphia-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL). *Blood*. 2007;110, 727-734.
16. Soverini S, De Benedittis C, Papayannidis C, et al. Drug Resistance and BCR-ABL Kinase Domain Mutations in Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia from the Imatinib to the Second-Generation Tyrosine Kinase Inhibitor Era: The Main Changes Are in the Type of Mutations, but Not in the Frequency of Mutation Involvement. *Cancer* 2014, 120, 1002-1009.
17. Soverini S, Bassan R and Lion T. Treatment and monitoring of Philadelphia chromosome-positive leukemia patients: recent advances and remaining challenges. *Journal of Hematology & Oncology*. 2019; 12:39.
18. Foà R, and Chiaretti S. Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2022;386:2399-411.

19. Pfeifer H, Cazzaniga G, van der Velden VHJ, et al. Standardisation and consensus guidelines for minimal residual disease assessment in Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph + ALL) by real-time quantitative reverse transcriptase PCR of e1a2 BCR-ABL1 Leukemia. 2019;33(8):1910-1922.
20. Cazzaniga G, De Lorenzo P, Alten J, et al. Predictive value of minimal residual disease in Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib in the European intergroup study of post-induction treatment of Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia, based on immunoglobulin/T-cell receptor and BCR/ABL1 methodologies. *Haematologica*. 2018;103(1):107-115.
21. Hovorkova L, Zaliouva M, Venn NC, et al. Monitoring of childhood ALL using BCR-ABL1 genomic breakpoints identifies a subgroup with CML-like biology. *Blood*. 2017;129(20):2771-2781.
22. Zaliouva M, Fronkova E, Krejčíková K, et al. Quantification of fusion transcript reveals a subgroup with distinct biological properties and predicts relapse in BCR/ABL-positive ALL: implications for residual disease monitoring. *Leukemia*. 2009;23(5):944-951.
23. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, 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, singlearm, multicenter study. *J Clin Oncol* 2017; 35:1795-802.
24. Stock W, Martinelli G, Stelljes M, et al. Efficacy of inotuzumab ozogamicin in patients with Philadelphia chromosome positive relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2021;127:905-13.
25. Couturier MA, Thomas X, Raffoux E, et al. Blinatumomab + ponatinib for relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults. *Leuk Lymphoma* 2021;62: 620-9.
26. ALL-424 Updated Results from the Phase II Study of Blinatumomab in Combination With Ponatinib in Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022; 22 Suppl 2:S204.
27. Jain N, Maiti A, Ravandi F, et al. Inotuzumab ozogamicin with bosutinib for relapsed or refractory Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia or lymphoid blast phase of chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol* 2021;96: 1000-7.
28. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018;378:439-48.
29. Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *Lancet* 2021;398:491-502.
30. Frey NV. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2021.
31. Schultz LM, Baggott C, Prabhu S, et al. Disease Burden Affects Outcomes in Pediatric and Young Adult B-Cell Lymphoblastic Leukemia After Commercial Tisagenlecleucel: A Pediatric Real-World Chimeric Antigen Receptor Consortium Report. *J Clin Oncol*. 2022 Mar 20;40(9):945-955.



**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.