



**FACULTAD DE FARMACIA**

Grado en Farmacia

**NUEVOS TRATAMIENTOS  
INMUNOTERAPÉUTICOS EN LA LUCHA  
DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA  
INFANTIL**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

San Joan d'Alacant

Junio 2019

**Autor: Andrea Estañ Alcaraz**

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Esther Caparrós Cayuela

## ÍNDICE

RESUMEN.....	3
ABSTRACT.....	4
ABREVIATURAS.....	5
ANTECEDENTES.....	6
OBJETIVO.....	11
MÉTODOS.....	12
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	14
1. Inclusión de estudios.....	14
2. Descripción de estudios.....	15
3. Blinatumomab.....	20
4. Inotuzumab Ozogamicina.....	23
5. Terapia CART.....	26
6. Limitaciones.....	30
CONCLUSIONES.....	32
BIBLIOGRAFIA.....	33

## RESUMEN

**Antecedentes:** La leucemia linfoblástica aguda es la neoplasia más frecuente en niños y supone un impacto importante en la salud del paciente. A pesar de que los tratamientos actuales han mejorado considerablemente la supervivencia libre de enfermedad, en torno a un 10-20% de los pacientes tienen riesgo de experimentar enfermedad recidivante/refractaria, creando la necesidad urgente de nuevos enfoques en el tratamiento. La inmunoterapia se ha convertido en una opción terapéutica viable que disminuye la toxicidad y mejora la calidad de vida de los niños.

**Objetivos:** Revisar la documentación científica disponible sobre el papel del sistema inmunitario en leucemia linfoblástica aguda infantil, así como los nuevos tratamientos de inmunoterapia en esta patología.

**Métodos:** Estudio descriptivo transversal y análisis crítico de los trabajos recuperados mediante revisión sistemática. Los datos se obtuvieron de la consulta directa y acceso, vía internet, a la base de datos MEDLINE, a través de PubMed. Se consideró adecuado utilizar los Descriptores "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma", "Immunotherapy", "Child".

**Resultados y discusión:** De las 115 referencias recuperadas, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron para la revisión 16 artículos. Blinatumomab e inotuzumab muestran una tasa de respuesta elevada en leucemia linfoblástica aguda pero su duración es limitada, por lo tanto, su beneficio se verá en el tratamiento previo al trasplante; mientras que la terapia CART revela resultados prometedores en la cura definitiva de la enfermedad.

**Conclusión:** La inmunoterapia representa una opción terapéutica viable en leucemia linfoblástica aguda infantil, pero se necesitan más estudios que valoren el beneficio y perfil de toxicidad de estos nuevos agentes para integrarlos de manera definitiva en la cura de la enfermedad.

**Palabras claves:** Leucemia linfoblástica aguda; Inmunoterapia; Niño; Sistema inmunitario.

## ABSTRACT

**Background:** Acute lymphoblastic leukemia is the most frequent neoplasm in children and it has an important impact on the patient's health. Although current treatments have significantly improved disease-free survival, around 10-20% of patients are at risk of experiencing relapsing/refractory disease, creating an urgent need for new approaches to treatment. Immunotherapy has become a viable therapeutic option that decreases toxicity and improves the quality of life of children.

**Objective:** Review the available scientific documentation on the role of the immune system in childhood acute lymphoblastic leukemia, as well as new immunotherapy treatments in this pathology.

**Methods:** Descriptive cross-sectional study and critical analysis of the works recovered through systematic review. The data was obtained from the direct consultation and access, via the internet, to the MEDLINE database, through PubMed. The use of Descriptors was considered appropriate "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma", "Immunotherapy", "Child".

**Results:** Of the 115 recovered references, after applying the inclusion and exclusion criteria, 16 articles were selected for the review. Blinatumomab and inotuzumab show a high response rate in acute lymphoblastic leukemia but its duration is limited, therefore, its benefit will be seen in the pre-transplant treatment; while CART therapy reveals promising results in the definitive cure of the disease.

**Conclusion:** Immunotherapy represents a viable therapeutic option in childhood acute lymphoblastic leukemia, but more studies are needed to assess the benefit and toxicity profile of these new agents to integrate them definitively in the cure of the disease.

**Keywords:** Acute lymphoblastic leukemia; Immunotherapy; Child; Immune system.

## ABREVIATURAS

**LLA:** Leucemia linfoblástica aguda.

**SI:** Sistema inmune.

**SNC:** Sistema nervioso central.

**LLA-T:** Leucemia linfoblástica aguda de células T.

**LLA-B:** Leucemia linfoblástica aguda de células B.

**CART:** Células T receptoras de antígeno quimérico.

**INO:** Inotuzumab Ozogamicina.

**EFS:** Supervivencia libre de eventos.

**RFS:** Supervivencia libre de recaída.

**CRS:** Síndrome de liberación de citoquinas.

**MRD:** Enfermedad residual mínima.

**RC:** Respuesta completa.

**DMT:** Dosis máxima tolerada

**HSCT:** Trasplante de células madre hematopoyéticas

**EA:** Efecto adverso

**VOD:** Enfermedad venooclusiva.

**CRp:** Respuesta completa con recuperación de plaquetas incompleta.

**OS:** Supervivencia total.

**BCA:** Aplasia de células B.

**CHOP:** Children's Hospital de Filadelfia.

## ANTECEDENTES

El cáncer es una patología compleja, en la que se desarrolla una proliferación anormal e incontrolada de células que escapan de los mecanismos normales de control en cuanto a su división y diferenciación.<sup>1</sup> Es una de las primeras causas de muerte en España, y su avance se atribuye a factores genéticos, fisiológicos y de estilos de vida.<sup>2</sup>

El cáncer infantil es una enfermedad que representa un gran impacto no solo en la salud del paciente, también en su ámbito familiar. Los resultados asistenciales han progresado mucho, los índices de mortalidad en este grupo han bajado en casi un 57% en las últimas cuatro décadas, sin embargo, en los países desarrollados continúa siendo la primera causa de muerte por enfermedad en la infancia.<sup>3</sup> Se estima que la incidencia anual de cáncer infantil en España es de 155,5 casos por millón de niños de 0-14 años (1100 casos anuales),<sup>4</sup> lo que supuso que en el año 2013 murieran en nuestro país 209 menores de 14 años por esta enfermedad.<sup>3</sup>

Las neoplasias más frecuentes en niños de 0-14 años son: leucemias (26,3%), tumores del sistema nervioso central (20,7%) y linfomas (13,3%), con un patrón de distribución por sexo y edad superponible con el del resto de Europa. (4) La leucemia linfoblástica aguda (LLA) constituye el 80% de todas las leucemias agudas en la edad pediátrica, obteniendo su pico máximo de incidencia entre los 2-5 años.<sup>5</sup> Esta enfermedad se produce por la transformación maligna de una célula progenitora linfoide inmadura, su clínica se debe a la proliferación de linfoblastos en la médula ósea con sintomatología de anemia (palidez, astenia), trombopenia (petequias) y neutropenia (fiebre).<sup>7</sup>

La aparición de los anticuerpos monoclonales y los avances que se han realizado en las técnicas de la citometría de flujo y de reacción en cadena de la polimerasa permiten clasificar las LLA en distintos tipos, dependiendo de la clase de linfocito (células B o células T) donde provienen las células leucémicas y el estadio madurativo de estos linfocitos.<sup>6</sup>

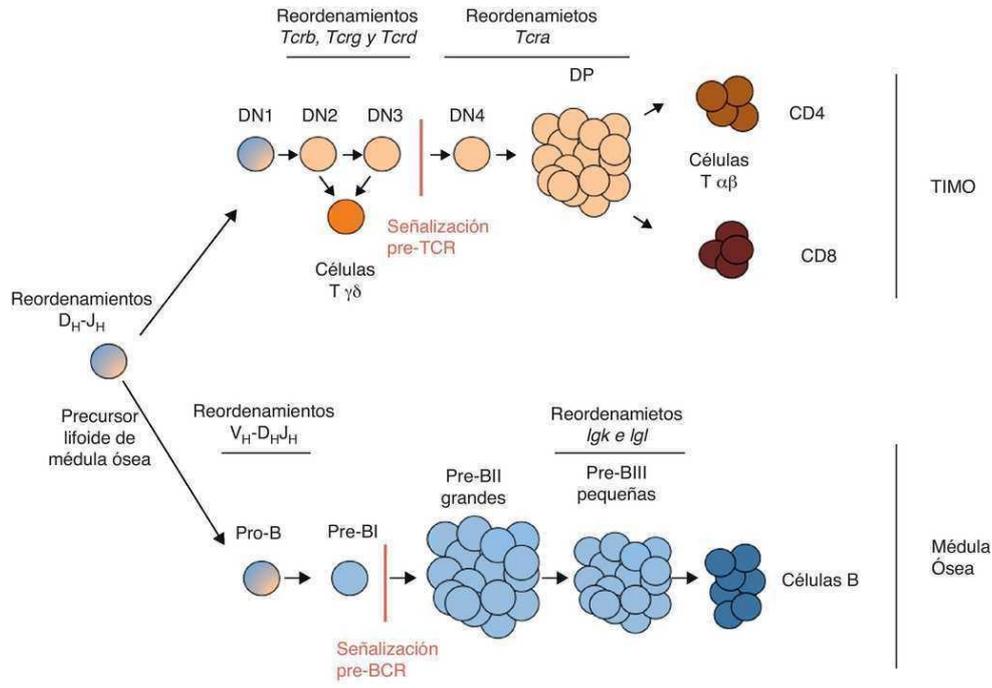


Figura 1. Representación de la maduración de los linfocitos T y B. En el diagrama se representa los distintos estadios por los que van pasando los precursores de los linfocitos T y B, a lo largo de su desarrollo para su maduración.<sup>8</sup>

La supervivencia de los pacientes con LLA se ha incrementado considerablemente en las últimas décadas, pasando de una supervivencia del 10% en los años 70, a presentar con los tratamientos actuales, una supervivencia libre de enfermedad, que se aproxima e incluso supera el 90% en los países más desarrollados.<sup>9</sup> A pesar de estos excelentes avances, todavía en torno al 10-20% de niños fracasan en el tratamiento y tienen un gran riesgo de experimentar enfermedad recidivante/refractaria. Tras muchos intentos por intensificar el tratamiento, el resultado para la LLA recurrente no ha mejorado en las últimas dos décadas, creando por tanto la necesidad urgente de nuevos enfoques para prevenir y tratar la recaída.<sup>10</sup>

## INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia se ha convertido en una opción terapéutica viable, que favorece la desintensificación de los regímenes de quimioterapia y disminuye la toxicidad, mejorando la calidad de vida de los pacientes pediátricos. Su acción se basa en la modulación del sistema inmune de aquellos pacientes con células cancerosas para poder hacerles frente. El sistema inmunológico (SI) es una organización de células y proteínas que cooperan para eliminar infecciones mientras mantiene la tolerancia contra sí mismo. La inmunosupresión ocurre cuando un tumor se reconoce en el cuerpo como "extraño",<sup>11</sup> entonces las células cancerosas liberan señales (denominadas neoantígenos) detectadas por el SI, el cual las ataca y reconoce estos antígenos asociados al tumor. A menudo los cánceres contrarrestan esta respuesta, expresando diferentes neoantígenos u otros mecanismos de inmunosupresión, evitando así su detección y erradicación. Estos pasos son el marco para el modelo de cáncer de "inmunoedición", el cual consta de tres fases: eliminación, equilibrio y escape.<sup>12</sup>

La eliminación implica que nuestras células inmunes identifiquen a los neoantígenos y formen células T citotóxicas, un tipo de glóbulo blanco capaz de destruir las células tumorales. Algunas de estas células sobreviven a esta fase y entran en etapa de equilibrio. En esta fase, el tumor se mantiene inactivo, y con el paso del tiempo las células cancerosas evolucionan y escapan del sistema inmune, entrando en una nueva etapa (fase de escape), caracterizada por la proliferación de células malignas y/o el agotamiento de las células T. Los mecanismos que atacan a las células cancerosas que evitan el sistema inmune son numerosos e incluyen la pérdida de la expresión de antígenos tumorales y la regulación negativa de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) de las superficies tumorales, el reclutamiento de células T reguladoras inmunosupresoras (Tregs), regulación positiva de receptores inhibidores en células T y/o regulación positiva de ligandos inhibitorios (PD-L1) en células tumorales. Las inmunoterapias se dirigen a este microentorno del

tumor, y su objetivo es contrarrestar esta fase de escape y revitalizar el sistema inmune del paciente para reconocer y eliminar las células cancerosas.<sup>13</sup>

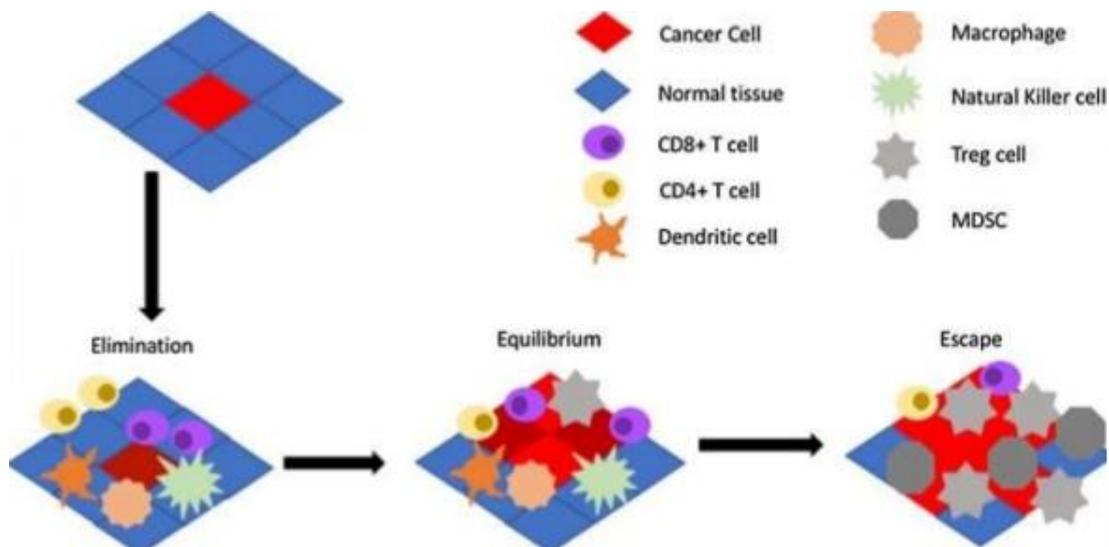


Figura 2. Mecanismo de evasión inmune mediante inmunoedición, con sus tres fases: eliminación, equilibrio y escape. MDSC myeloid-derived suppressor cells.<sup>13</sup>

Como se ha mencionado anteriormente, la quimioterapia estándar ha ofrecido resultados excelentes en la mayoría de pacientes, pero todavía hay niños que tienen un mal pronóstico con las terapias convencionales. Actualmente, hay varios enfoques inmunoterapéuticos bajo investigación dirigidos a los antígenos de la superficie celular expresados en los linfoblastos B, incluidos CD19, CD20 y CD22. Las estrategias de inmunoterapia aprobadas en LLA pueden dividirse de la siguiente forma: 1) anticuerpos monoclonales desnudos; 2) anticuerpos conjugados con toxinas (inotuzumab ozogamicina); 3) anticuerpos bioespecíficos (blinatumomab); y 4) células T-CAR.<sup>14</sup>

Los estudios de estas terapias están aportando resultados muy satisfactorios en pacientes pediátricos con LLA-B recidivante o refractaria.<sup>16</sup> Sin embargo, las terapias del sistema inmune dependen de la expresión casi uniforme del antígeno en la superficie objetivo, por lo tanto, aquellas leucemias

con una expresión más variable pueden evadir nuestro S.I. Otra cuestión que preocupa a día de hoy, es el hecho de que no haya terapias disponibles dirigidas a los antígenos típicamente expresados en LLA-T; por esta razón, estos pacientes (el 10-15% de los casos pediátricos) aún no son candidatos para este tipo de tratamientos.<sup>14</sup>



## OBJETIVO

Revisar la documentación científica disponible sobre el papel del sistema inmunitario en leucemia linfoblástica aguda infantil, así como los nuevos tratamientos de inmunoterapia en esta patología.



## MÉTODOS

### Diseño:

Se llevó a cabo una revisión sistemática de los artículos referentes al tratamiento inmunoterapéutico de leucemia linfoblástica aguda en edad pediátrica.

### Estrategia de búsqueda.

Una vez identificado el tema de estudio, se procedió a realizar la búsqueda bibliográfica. Como fuente de información científica, se utilizó principalmente la base de datos MEDLINE, a través de PubMed. También se consultaron algunas páginas web como el Instituto Nacional del Cáncer, el Instituto Nacional de Estadística y la Asociación Española contra el Cáncer.

Para hacer la búsqueda, en primer lugar, se seleccionaron una serie de palabras claves a través de la página web de Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS). Estos descriptores, que actúan como lenguaje único de indización, nos permiten centrar la búsqueda en un concepto determinado evitando así caer en palabras similares con disparidad de significado. Posteriormente se delimitaron los Medical Subject Heading (MeSH) utilizados en nuestro trabajo: "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma", "Immunotherapy", "Child".

La búsqueda final se realizó mediante la siguiente ecuación booleana:

*(("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] AND "Immunotherapy"[Mesh]) AND "Child"[Mesh])*

La inclusión final de los artículos se realizó a principios de febrero de 2019.

### Criterios de selección:

Con el propósito de obtener la información adecuada para el trabajo se seleccionaron una serie de filtros: "2014/01/26": "2019/01/24", "humans", "English" OR "Spanish". Además, se escogieron exclusivamente los estudios

que expusieran la eficacia de la inmunoterapia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. En cuanto al diseño, se incluyeron ensayos clínicos originales, ensayos pre-clínicos, reporte de casos, series de casos, y revisiones sistemáticas recientes.

Se hizo un primer cribado de los títulos y resúmenes. Tras una lectura en profundidad se excluyeron todos los artículos que no cumplían los criterios propuestos, o aquellos en los que no se tenía acceso al texto completo.

Con el fin de conseguir un mayor número de estudios relacionados con el tema tratado, se realizó también una búsqueda manual de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados, y se incluyeron aquellas que cumplían con los criterios indicados anteriormente.

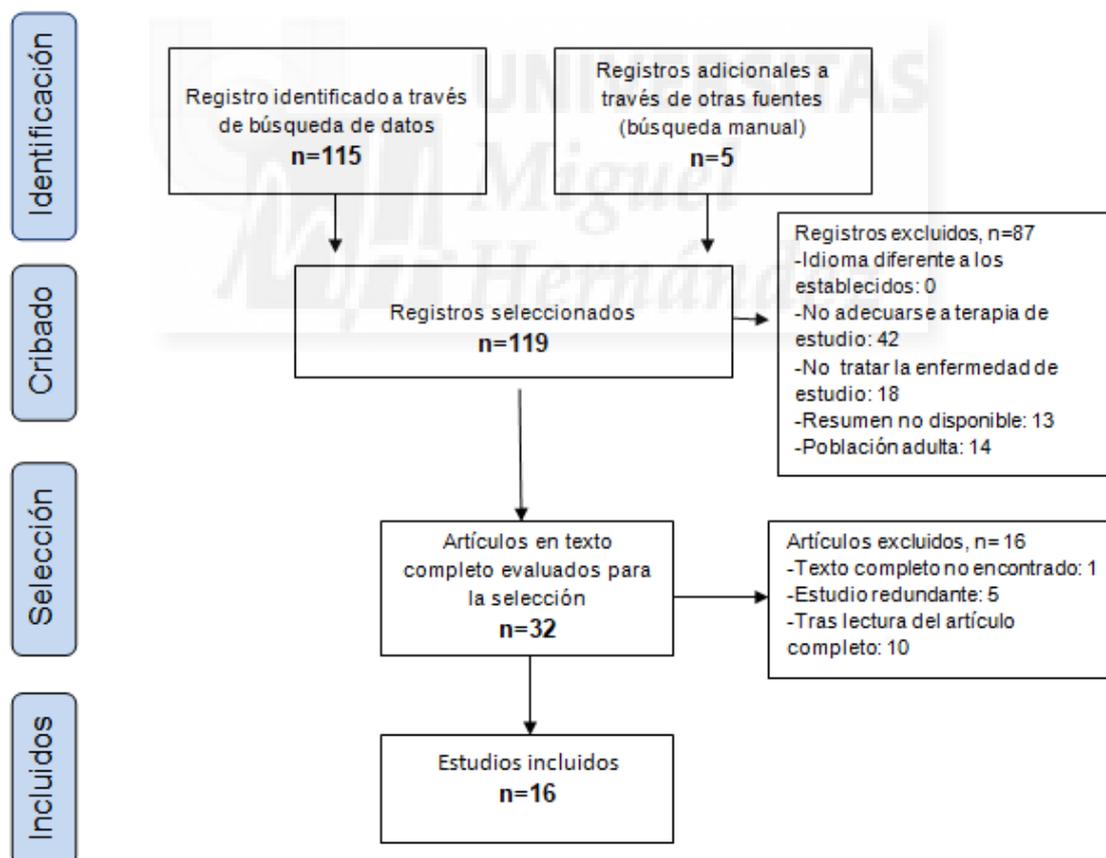


## RESULTADOS

### 1. INCLUSIÓN DE ESTUDIOS

Siguiendo la ecuación de búsqueda elaborada anteriormente se obtuvieron 115 artículos en MEDLINE. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, y consultar los listados bibliográficos de los artículos, fue posible seleccionar 32 documentos.

Se examinó cada uno de los estudios y se descartaron 16, teniendo como resultado 16 artículos como se muestra en el siguiente diagrama de flujo. (figura 3)



**Figura 3.** Identificación y selección de estudios.

## 2. DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Las características principales de los estudios se recogen en la *Tabla 1*. La fecha de publicación de los artículos se encuentra comprendida entre 2014 y 2018; el año con más publicaciones es el 2014 con cinco (31,25%), seguido de 2017 y 2016 con cuatro publicaciones (25%) cada uno. Posteriormente, en 2018 encontramos dos documentos (12,5%) y uno en 2015 (6,25%).

Los estudios analizados fueron principalmente revisiones sistemáticas (56,25%), aunque también se contó con ensayos clínicos (18,75%), reportes de casos (18,75%) y estudios comparativos (6,25%).

La población objeto de estudio fue en su gran mayoría niños y adultos jóvenes con una edad comprendida entre 1 y 22 años, a excepción del ensayo de Maude y colaboradores, que inscribió 5 pacientes adultos (26-60 años), y la revisión de Pierro y colaboradores, que incluyó tanto a niños como a adultos. Analizando la patología de estudio, en 14 trabajos (87,5%) se evaluó a pacientes con LLA-B recidivante/ refractaria, mientras que en los otros dos se valoró a pacientes pediátricos con cáncer<sup>13</sup>, y a pacientes tratados con inmunoterapia que involucra las células T.<sup>26</sup>

En general, la terapia mejor examinada fue la terapia de células CART, debido a la mayor cantidad de estudios recuperados (81.25%), seguida de blinatumomab (68,75%), y en último lugar, el anticuerpo monoclonal inotuzumab ozogamicina (37,5%).

Entre las variables-resultados que encontramos en los ensayos clínicos y reportes de casos, destaca la remisión completa, seguida de la enfermedad residual mínima negativa, que aparece en 5 trabajos y la dosis máxima tolerada establecida en dos investigaciones.<sup>24,37</sup> En la mayoría de las revisiones sistemáticas (77,77%) se evalúa los nuevos agentes de la inmunoterapia en investigación, y en menor proporción, la carga de estas nuevas terapias<sup>16</sup> y la forma de controlar la toxicidad originada.<sup>26</sup>

Tabla 1. Características de los estudios revisados sobre las nuevas terapias de la inmunoterapia.

Autor/año	Diseño	Población	Tipo de terapia	Objetivo	Resultados
<b>Wedekind et al, 2018</b>	Revisión sistemática	Pacientes pediátricos con cáncer	Blinatumomab Terapia T-CAR	Revisar las opciones terapéuticas disponibles.	La inmunoterapia tiene el potencial para pasar a ser la primera línea terapéutica en niños.
<b>Silverman, 2017</b>	Revisión sistemática	LLA-B infantil recidivante/refractaria	Blinatumomab Inotuzumab ozogamicina Terapia T-CAR	Resumir los resultados de los ensayos clínicos de los nuevos tratamientos inmunoterapéuticos	La inmunoterapia está ofreciendo resultados muy prometedores en LLA-B
<b>Maloney KW et al, 2018</b>	Revisión sistemática	LLA-B infantil recidivante/refractaria	Blinatumomab Inotuzumab Ozogamicina Terapia T-cAR	Describir las terapias actuales; exponer las nuevas estrategias y su posible papel en el tratamiento de LLA infantil.	Los tratamientos actuales con inmunoterapia han tenido éxito, pero también se han documentado recaídas.
<b>Pierro et al, 2017</b>	Revisión sistemática	Pacientes con LLA-B recidivante/refractaria	Blinatumomab Inotuzumab Ozogamicina Terapia T-CAR	Exponer los resultados de los primeros ensayos de los agentes de inmunoterapia más destacados actualmente	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Blinatumomab e INO eficacia en la erradicación de LLA recidivante/refractaria.</li> <li>- Terapia T-CAR muestra una respuesta duradera y posibilidad de reemplazar TCMH</li> </ul>

<b>Santiago et al, 2017</b>	Revisión sistemática	LLA-B infantil recidivante/ refractaria	Blinatumomba Inotuzumab Ozogamicina Terapia T-CAR	Revisar los tratamientos de primera línea actuales, y los principales avances en terapias innovadoras.	La inmunoterapia es una posible opción para seguir mejorando los pronósticos en LLA infantil
<b>Callahan et al, 2017</b>	Reporte de casos	Pacientes pediátricos con LLA- B recidivante/ refractaria	Terapia T-CAR	Revisar la experiencia de un hospital en la infusión de células T- CAR	- RC de 93% a los 28 días. - EFS de 55% a los 12 meses
<b>Vrooman et al, 2016</b>	Revisión sistemática	LLA-B infantil recidivante/ refractaria	Blinatumomab Terapia T-CAR	Revisar los nuevos enfoques de tratamiento para mejorar los resultados de LLA.	La comprensión de la biología de LLA ayuda a desarrollar nuevos enfoques de tratamiento específicos.
<b>Carroll et al, 2016</b>	Revisión sistemática	LLA-B infantil recidivante/ refractaria	Blinatumomab Terapia T-CAR	Evaluar la carga de las nuevas terapias, los efectos secundarios a largo plazo, y las alternativas posibles en los subgrupos que tienen mal pronóstico	Existe un mayor conocimiento de que los factores polimorfismos y genéticos influyen en el riesgo de cáncer, la respuesta al tratamiento y la toxicidad.
<b>Hochberg et al, 2014</b>	Revisión sistemática	Niños, adolescentes y adultos jóvenes con LLA-B	Blinatumomab Inotuzumab Ozogamicina Terapia T-CAR	Revisar los nuevos agentes inmunoterapéuticos humorales y celulares en el tratamiento de la LLA	Estrategias de inmunoterapia humoral y celular efectivas seguras y bien toleradas

<b>Maude et al, 2014</b>	Ensayo clínico piloto	LLA-B en una primera a cuarta recaída, n=30 (n=25, 5- 22 años) (n= 5 , 26-60 años)	Terapia T-CAR	Evaluar la seguridad y viabilidad de la terapia con células TCTL019	- RC en 90% de pacientes. - EFS del 67% a los 6 meses - Detección de CTL019 en sangre, MO y LCR
<b>Barett et al, 2016</b>	Revisión sistemática	Pacientes tratados con inmunoterapia que involucra las células T	Terapia T- CAR Blinatumomab	Evaluar la toxicidad generada y la forma de controlarla en estas terapias.	Tocilizumab puede ser eficaz para revertir el CRS sin obstaculizar la eficacia de las terapias.
<b>Von Stackelberg et al, 2016</b>	Ensayo clínico fase I/II	Pacientes < 18 años fase I, n= 49; fase II, n=44; LLA-B recidivante/refractaria con > 25% blastos en médula ósea.	Blinatumomab	Fase I: DMT Fase II: seguridad y eficacia de la dosis recomendada	- Dosis recomendada: 5 µg / m <sup>2</sup> / día durante 7 días, seguida de 15 µg / m <sup>2</sup> / día durante 3 semanas. - RC en 27% de los pacientes; 52% de los pacientes MRD <sup>+</sup> .
<b>Rytting et al, 2014</b>	Reporte de casos	n= 5, pacientes pediátricos < 18 años con LLA-B en recaída positiva a CD22.	Inotuzumab Ozogamicina	Evaluar la toxicidad, seguridad y capacidad de respuesta de INO	- 1 paciente RC en médula ósea. - 2 pacientes RC con recuento deficiente de plaquetas. - 2 pacientes no respondieron al tratamiento.

<b>Grupp et al, 2014</b>	Reporte de casos	N=2, 7-10 años con LLA-B recidivante/refractaria	Terapia T-CAR	Demostrar la actividad clínica de las células T-CAR en LLA.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RC en el 100%</li> <li>- Desarrollo de CRS</li> <li>- Identificación de células T en MO y LCR durante 6 meses.</li> </ul>
<b>Lee et al, 2015</b>	Ensayo clínico Fase I	N= 21, 1-22 años, con LLA-B CD19 <sup>+</sup> recidivante o resistente al tratamiento estándar.	Terapia T-CAR	Definir viabilidad, toxicidad, DMT, y tasa de respues de la terapia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RC del 70% con OS del 51% a los 10 m.</li> <li>- DMT: <math>1 \times 10^6</math> células T CD19-CAR por kg.</li> <li>- EA frecuentes: fiebre, hipopotasemia, neutropenia y CRS.</li> </ul>
<b>Schlegel et al, 2014</b>	Estudio de uso compasivo	N=9, 4-18 años Con LLA-B recidivante después del trasplante, no recibieron tratamiento estándar adicional	Blinatumomab	Evaluar la eficacia y toxicidad de blinatumomab en niños después del trasplante.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RC en 66% de los pacientes, 4 de ellos procedieron a HSTC.</li> <li>-EFS del 30% con un seguimiento medio de 398 días.</li> </ul>

### 3. BLINATUMOMAB

Blinatumomab es un anticuerpo biespecífico de células T (BiTE) que se dirige a CD19, un antígeno proteico de la superficie celular del linaje de células B presente en más del 90% de las leucemias.<sup>14</sup> Está compuesto por dos regiones variables, un brazo anti-CD3 (participa en las células T que expresan CD3) y un brazo anti-CD19 (para unirse a las células B CD19+)<sup>17</sup>. El anticuerpo permite que las células T se acerquen a los linfoblastos B, provocando una respuesta citotóxica en la célula afectada, sin necesidad de que haya especificidad de las células T al tumor.<sup>14</sup>

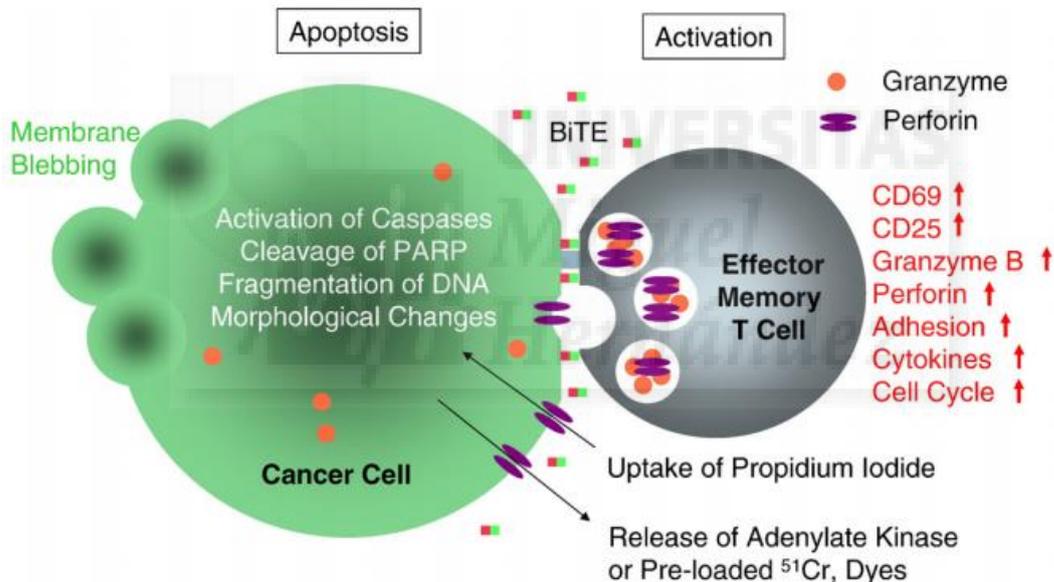


Figura 4. Mecanismo de acción de blinatumomab. El anticuerpo induce de forma transitoria una sinapsis entre una célula T citotóxica y la célula tumoral. Los gránulos que contienen granzimas y la proteína perforina (formadora de poros) se fusionan con la membrana de células T, descargan su contenido tóxico y conducen a la muerte a la célula diana.<sup>18</sup>

Los primeros ensayos clínicos realizados en adultos con LLA demostraron eficacia en la erradicación de la enfermedad residual mínima,<sup>19</sup> con una supervivencia libre de recaída del 61%, de los cuales un porcentaje significativo permaneció en remisión a los 5 años.<sup>20</sup> Posteriormente se evaluó

con éxito la eficacia de blinatumomab en adultos con LLA-B en recaída/refractaria, planteando esta terapia como un puente para el trasplante de células madre hematopoyéticas.<sup>21</sup> Los últimos estudios realizados en adultos comparan el anticuerpo con la quimioterapia de elección, obteniendo una proporción significativamente mayor de pacientes en remisión hematológica total o parcial en el grupo de blinatumomab.<sup>22</sup> Estos datos ponen de manifiesto la eficacia de este agente en el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda en pacientes adultos, y su posible beneficio en niños.

Recientemente pequeños grupos de pacientes pediátricos con LLA han sido tratados o están siendo tratados con blinatumomab con resultados prometedores.<sup>23</sup> Inicialmente, fue administrado como una infusión intermitente de 2 a 3 veces por semana, pero no mostró eficacia clínica y ocasionó toxicidad grave, por lo que en la actualidad, se administra como una infusión continua de 28 días para mantener una exposición prolongada a este anticuerpo de rápida eliminación.<sup>21</sup>

Destacó el estudio von Stackelberg A, y colaboradores, un ensayo clínico de fase I/II de un solo brazo realizado en 26 centros europeos y estadounidenses en pacientes menores de 18 años con LLA recidivante/refractaria.<sup>24</sup> Este estudio trató a 49 pacientes en escalada de dosis en fase I, seguida de una fase II de 44 pacientes, a los cuales se les administraba blinatumomab en ciclos de 6 semanas. En la fase I, 4 pacientes experimentaron toxicidad limitante de la dosis; tres pacientes con síndrome de liberación de citoquinas de grado 4, y uno con insuficiencia respiratoria.<sup>15</sup> Se confirmó que la dosis máxima tolerada era de 15  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ , por lo que la posología recomendada fue la siguiente: 5  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$  durante los primeros 7 días, y 15  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$  las próximas 3 semanas.<sup>24</sup>

Entre los 70 pacientes que recibieron la MTD, en fase I (n=26) o en fase II (n=44), el 39% (27 pacientes) lograron respuesta completa dentro de los dos primeros ciclos, de los cuales el 52% (14 pacientes) fueron negativos para enfermedad residual mínima. Tras dos años de seguimiento en los pacientes que respondieron a la terapia, 9 continúan vivos, 3 niños murieron en RC

después de HSCT y 15 tuvieron recaída y fallecieron, por lo tanto, se estima una RFS media de 4.4 meses.<sup>15,24.</sup>

Los efectos adversos más comunes fueron pirexia (80%), anemia (41%), náuseas (33%) y cefalea (30%),<sup>24</sup> aparecieron especialmente en los primeros días del ciclo. Ocho pacientes experimentaron CRS de cualquier grado, asociado principalmente a niños con una alta carga de enfermedad en el momento del tratamiento.<sup>15</sup> Asimismo, se determinó que este tipo de pacientes tenían tasas de respuesta menores, RC de 33% en niños con  $\geq 50\%$  de blastos en médula ósea, en comparación con el 56% en pacientes con  $< 50\%$ .<sup>24</sup>

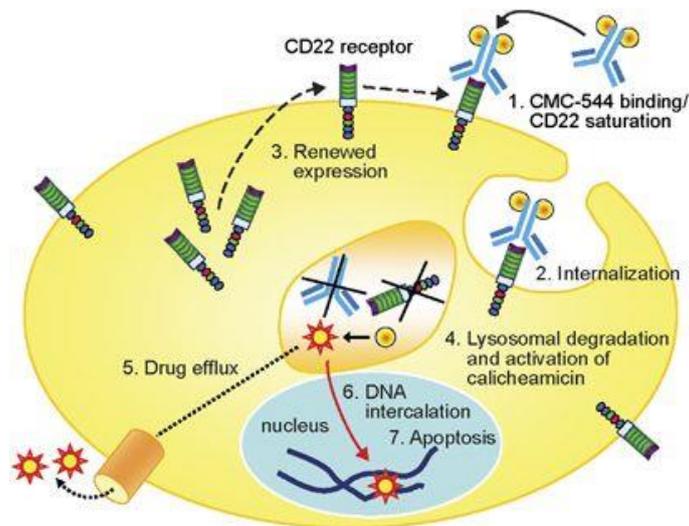
Siguiendo la misma línea de búsqueda se encontraron trabajos realizados con anterioridad, como el estudio Patrick Schlegel y colaboradores,<sup>25</sup> cuyo objetivo fue administrar blinatumomab de forma compasiva para inducir la remisión y facilitar un HSCT posterior de un donante familiar haploidéntico. De los nueve niños incluidos con LLA- B recidiva, 6 alcanzaron RC después del primer o segundo ciclo, y 5 de ellos demostraron MRD negativa. Se consiguió que 4 niños procedieran a un HSTC haploidéntico con una supervivencia libre de eventos del 30% en una mediana de seguimiento de 398 días.

El efecto adverso de mayor relevancia en nuestra búsqueda, que mostró criterios de toxicidad limitante, fue el síndrome de liberación de citoquinas, mediado por niveles elevados de citoquinas, asociadas con la activación de las células T, incluidas la IL-6, IL-10 y el IFN- $\gamma$ .<sup>(38)</sup> Aunque las tasas de esta complicación disminuyeron con el tratamiento previo con dexametasona,<sup>23</sup> algunos pacientes experimentaron SRC de grado 3-4, revertido con éxito con tocilizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IL-6.<sup>26</sup> Señalar que la menor probabilidad de desarrollar CRS se asoció con una menor carga de la enfermedad al inicio del tratamiento. Estos datos sugieren la necesidad de una investigación adicional de blinatumomab, utilizando una dosis inicial más alta de 15 g/m<sup>2</sup>/día en niños con LLA-B que han reducido la carga de leucemia después de la terapia de inducción. Actualmente dichos estudios están siendo realizados por Children's Oncology Group (COG).<sup>24</sup>

Los resultados anteriores muestran la prometedora actividad de blinatumomab para inducir la remisión molecular en pacientes pediátricos, incluso en el contexto posterior al trasplante. Una prueba del éxito de esta terapia es la impresionante tasa de erradicación en MRD experimentada en los estudios, permitiendo una supervivencia más larga y sin complicaciones en niños con LLA-B después de alloHSCT.<sup>24,25</sup> Pese a que es poco probable que este agente se utilice como terapia definitiva, tiene un importante papel en la terapia inicial y en la prevención de recaídas,<sup>15</sup> de modo que fue aprobado por la FDA en el tratamiento de LLA de células B recidiva/ refractaria en población pediátrica en 2017; y más recientemente ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes con LLA de células B positivas con enfermedad residual mínima.<sup>17</sup>

#### **4. INOTUZUMAB OZOGAMICINA**

Inotuzumab ozogamicina (CMC- 544) es un anticuerpo monoclonal conjugado con caliqueamicina, frente a la proteína CD22, la cual se produce en exceso en la superficie de la mayoría de las células de LLA.<sup>23</sup> Una vez que la porción del anticuerpo se une a CD22 en la superficie de las células tumorales, se internaliza rápidamente, liberando la caliqueamicina, que induce la rotura del ADN de doble cadena y provoca la apoptosis.<sup>27</sup> A diferencia de la quimioterapia tradicional que se dirige a células proliferativas, INO es capaz de atacar a células leucémicas inactivas, permitiendo que el fármaco ataque tanto a las células en proliferación como a las células madres leucémicas.<sup>15</sup>



*Figura 5: Propuesta de mecanismo de acción de inotuzumab ozogamicina.*

(1) Unión de receptores CMC-544 a CD22 en la superficie celular de las células diana. (2) Internalización del complejo receptor CMC-544-CD22. (3) Expresión renovada de los receptores CD22 en la superficie celular, que permite la unión y la internalización de la nueva CMC-544. (4) Fusión del endosoma que contiene CMC-544 con un lisosoma y liberación de caliqueamicina inactiva. (5) Formación de caliqueamicina activa, que puede eliminarse de la célula mediante bombas de salida de medicamentos. (6) La intercalación de ADN y la rotura de ADN por la caliqueamicina libre que ingresa al núcleo. (7) Inducción de apoptosis debido a daño irreversible en el ADN.<sup>13</sup>

Se han completado estudios en adultos con LLA-B recidivante/refractaria para determinar la dosis máxima tolerada, la seguridad y la actividad preliminar de INO.<sup>15</sup> Inicialmente los pacientes recibieron dosis únicas del anticuerpo de 1,3 a 1,8 mg/m<sup>2</sup>, experimentando EA de diversa índole, algunos de relevancia clínica considerable, como la enfermedad venooclusiva; por lo que, con la finalidad de reducir estas complicaciones, se modificó la posología a un régimen semanal. Las tasas de respuesta fueron similares en ambos grupos, sin embargo, en las dosis semanales se observó con menos frecuencia hiperbilirrubinemia reversible, hepatotoxicidad fiebre e hipotensión.<sup>28</sup> Estudios más recientes, como el ensayo INO-VATE, han comparado inotuzumab con el tratamiento estándar en pacientes adultos, obteniendo tasas de respuesta significativamente más altas en el grupo del

anticuerpo (80,7% frente a 29,4%).<sup>29</sup> En definitiva, la eficacia de INO y el perfil de toxicidad aceptable en pacientes adultos hacen que sea una terapia atractiva para pacientes pediátricos con LLA de células B.

Aunque no hay ensayos aleatorizados completados específicamente en niños, se revisaron retrospectivamente los datos del estudio del MD Anderson Cancer Center para evaluar la seguridad, la toxicidad y la respuesta.<sup>28</sup> Se trató con INO en monoterapia a cinco pacientes pediátricos entre 4 y 15 años de edad con una enfermedad que había recaído después de la quimioterapia estándar. Todos los niños recibieron 2 ciclos, y en los pacientes que respondieron, la RC se observó tras el primer ciclo en dos pacientes y después de dos ciclos en un paciente.<sup>15</sup> La posología administrada en los niños fue diversa en función del entorno de cada uno; tres pacientes tomaron 1,3 mg/m<sup>2</sup>, uno de ellos con un aumento de dosis a 1,8 mg/m<sup>2</sup>, y los otros dos recibieron el régimen semanal.<sup>30</sup> En cuanto a los pacientes que respondieron a la terapia, dos de ellos lograron respuesta completa con recuperación de plaquetas incompleta y el otro alcanzó un 1% de blastos medido por citometría de flujo y recuentos periféricos normales.<sup>15</sup> Señalar que la remisión fue corta, ya que todos los pacientes en RC procedieron al trasplante de médula ósea dentro de las 4 primeras semanas, tras lo cual 2 recayeron y murieron, y otro actualmente está recibiendo terapia adicional.<sup>30</sup>

Esta experiencia pediátrica inicial con inotuzumab en LLA recidivante no exploró las dosis máximas toleradas, sino que estableció una dosis inicial donde se puede anticipar la actividad de este agente para un ensayo pediátrico más grande.<sup>30</sup> Asimismo, este grupo piloto proporciona información acerca de las toxicidades que se pueden esperar en niños tras la exposición al anticuerpo. Al igual que en ensayos realizados en adultos, el desarrollo de VOD es la complicación que más preocupa,<sup>28,29</sup> por lo que es imprescindible la selección estricta del paciente, regímenes de acondicionamiento apropiados y el monitoreo cuidadoso para paliar este riesgo.

Las diferentes investigaciones efectuadas en adultos muestran múltiples evidencias que avalan el uso de INO en enfermedad recidivante/ refractaria, así

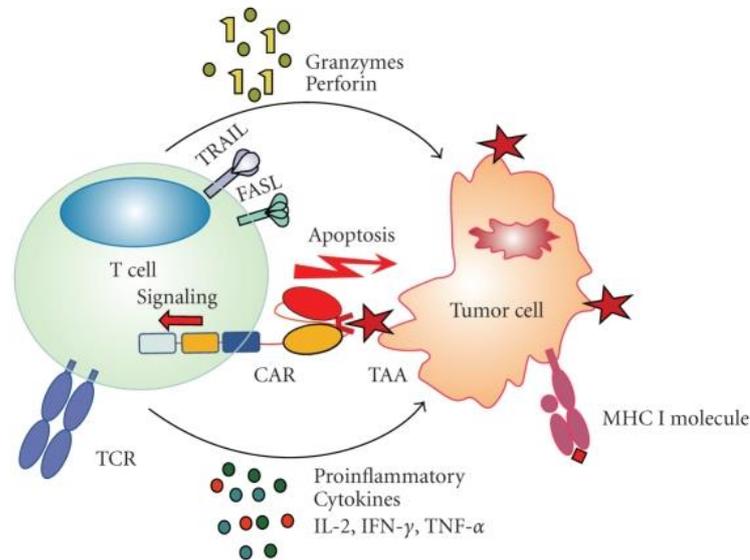
que fue aprobado por la FDA en 2017, sin embargo, aún no se dispone de información suficiente para integrar esta terapia en LLA infantil.<sup>3</sup> El análisis de los estudios encontrados en la presente revisión exponen a este agente como una gran promesa en la erradicación de LLA-B recidivante / refractaria en pacientes pediátricos, pero su escasa duración de respuesta hace que sea poco probable que sirva como terapia curativa.<sup>15,29,30</sup> Al igual que blinatumomab, su beneficio se verá posiblemente en la terapia inicial o como un puente para el trasplante.

Como se ha comentado anteriormente, existe la necesidad de realizar ensayos adicionales en pediatría que incluyan una muestra representativa, con el objetivo de evaluar el perfil de seguridad y la eficacia de este agente en niños. Actualmente el Consorcio Europeo de Terapias Innovadoras para Niños con Cáncer planifica una fase I de un ensayo de INO en combinación con quimioterapia.<sup>15</sup>

## 5. TERAPIA CART

Otra de las terapias revisadas en nuestra búsqueda incluye la utilización de células T receptores de antígeno quimérico (CART). Se trata de un ejemplo de inmunoterapia adoptiva, cuyo objetivo es la transferencia de células T efectoras para reforzar la respuesta inmune.<sup>15</sup> Las células CART son preparados personalizados a partir de linfocitos recolectados del paciente mediante leucoféresis, rediseñados *ex vivo*, utilizando vectores virales para modificar el ADN de las células T con dos tipos de virus diferentes, lentiviral y retroviral.<sup>31</sup> Una vez reinfundidos, los CART se unen a antígenos tumorales que no solo activan el efecto citotóxico de las células T, sino, que también producen una importante proliferación de las células T in vivo, lo que contribuye a su longevidad.<sup>15</sup> Tienen la capacidad de difundirse en la médula ósea y los tejidos, incluido el SNC, lo que los convierte en una terapia atractiva incluso para la enfermedad extramedular. Actualmente, los CART más avanzados son los CART anti-CD19, ya que, como se mencionó anteriormente, el CD19 es un

objetivo atractivo por su exposición casi universal en tumores malignos de células B.<sup>31</sup>



*Figura 6: Efectos antitumorales mediados por células T-CAR. Las CART pueden reconocer células tumorales independientemente de las interacciones TCR-MHC/ péptido. Como resultado, las células T se activan y pueden eliminar eficazmente las células tumorales mediante la secreción de perforina y granzimas, así como la expresión de FasL y el ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL).<sup>32</sup>*

Un receptor de antígeno quimérico está compuesto por un dominio extracelular con un dominio de unión a antígeno derivado de un anticuerpo monoclonal específico para un antígeno de superficie tumoral, un dominio espaciador, un dominio transmembrana y una cadena de transmisión de señales intracelular del receptor de células.<sup>14</sup> Los CART de primera generación acoplaron el fragmento variable de una sola cadena de un anticuerpo (el dominio extracelular) a la cadena zeta CD3 del receptor de células T (dominio de señalización intracelular),<sup>32</sup> mientras que, los CART de segunda y tercera generación contenían uno o dos dominios coestimuladores adicionales, respectivamente (como CD28, 4-1BB u OX40).<sup>33</sup> Tras los ensayos pre-clínicos iniciales donde se observó una proliferación deficiente de los CART de primera generación después de la infusión, los ensayos actuales se centran en la

investigación de los CART de segunda generación, ya que, han demostrado una mayor estimulación y persistencia de las células T diseñadas.<sup>15</sup>

Tras obtener unos resultados esperanzadores en dos niñas con LLA- B recidivante,<sup>34</sup> el ensayo piloto de fase I realizado en el Children's Hospital de Filadelfia y la Universidad de Pennsylvania reveló tasas de respuesta concluyentes.<sup>36</sup> Treinta pacientes (n=25, <22 años) con LLA-B fueron tratados con CTL019 (CD19-CART con un dominio coestimulador 4-1BB), de los cuales, 18 pacientes tenían enfermedad recurrente después de HSCT y 3 enfermedad refractaria a blinatumomab. Se obtuvo RC en el 90% de los pacientes con una tasa de EFS a los 6 meses del 67%, mostrando en la mayoría de ellos persistencia de las células CART y aplasia de las células B. Como ya se ha comentado, esta terapia actúa frente al receptor CD19, el cual se regula positivamente cuando las células B se encuentran en las primeras etapas de su formación y continúa expresándose a lo largo de su linaje, por lo tanto es inevitable que se produzca depleción de estas células B endógenas como efecto secundario a la infusión de células CART.

Estudios más recientes también realizados en CHOP incluyeron a 59 niños y adultos jóvenes, obteniendo de nuevo resultados impresionantes, con tasas de RC que alcanzaron el 93%. El estado negativo de MRD medido por citometría de flujo se alcanzó en un 88% (52 pacientes). Tras 12 meses de seguimiento, la OS fue del 79%, sin embargo, 20 pacientes (34%) finalmente recayeron, 13 de los cuales con clones negativos para CD19<sup>35,15</sup>

Otros productos de células T CAR con diferentes vectores/ moléculas coestimuladoras han sido evaluados por Lee DW y colaboradores<sup>37</sup> en pacientes pediátricos. En el Instituto Nacional del Cáncer se realizó un ensayo de aumento de dosis, utilizando un producto de células CART dirigidas a CD19 con un dominio coestimulador CD28, alcanzando tasas de RC del 70%. Se determinó que la MTD era de  $1 \times 10^6$  células/kg debido a la aparición de CRS de grado 4, a pesar de que esta toxicidad fue reversible. A los 10 meses de seguimiento la OS era de 51,6%, observando la mejor supervivencia a largo plazo en aquellos que posteriormente recibieron HSCT.

Con la misma línea de búsqueda, destaca la investigación de Gardner R y colaboradores,<sup>38</sup> cuyo objetivo fue evaluar la viabilidad y toxicidad de un producto de células T CAR con una relación 1:1 definida de células T CD4+/CD8+. La tasa de remisión de MRD<sup>-</sup> fue del 93% en los pacientes que recibieron un producto de células CART y del 100% en el subgrupo de pacientes que recibieron linfodepleción con fludarabina y ciclofosfamida. Destacar que no hubo diferencias en las tasas de respuesta (RC del 89%) según el número de recaídas previas o entre los pacientes con alta y baja carga de enfermedad. Además, se pudo confirmar, como se había observado previamente en la investigación de Maude SL y colaboradores,<sup>35</sup> que una mayor carga de antígeno CD19 se correlaciona positivamente con la persistencia prolongada de células CART y BCA.

En todos los estudios recuperados en nuestra revisión se observa algún grado de CRS después de las infusiones de células CART, y puede ser grave (grado  $\geq 3$ ) hasta en un 40% de los casos.<sup>38</sup> Tanto los corticosteroideos como el tocilizumab se han utilizado para controlarlo; tocilizumab se ha convertido en la terapia inicial preferida debido a la preocupación que existe porque los corticosteroideos pueden interferir con el efecto antitumoral de las células CART.<sup>14,26,38</sup> Asimismo, en las investigaciones se informa sobre neurotoxicidad grave, como afasia, estado mental alterado, convulsiones y edema cerebral, en ensayos realizados en adultos y en niños. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes, incluso aquellos que presentan un cuadro clínico más grave, es reversible.<sup>14</sup> Hay que señalar que en el estudio de Garner. A y colaboradores, la gravedad y la frecuencia de CRS y otros EA fue menor, por lo que parece que el producto diseñado tiene un perfil de toxicidad mejorado.<sup>38</sup>

A diferencia de las dos terapias revisadas anteriormente, las células CART muestran una promesa evidente hacia respuestas sostenidas y duraderas para los pacientes no solo con recaída de médula ósea, también en aquellos que recaen en el SNC. Por lo tanto, más allá de ofrecer una respuesta eficaz en la prevención de recaídas, tienen potencial de reemplazar el HSCT y/o la quimioterapia prolongada en la cura definitiva de la enfermedad

recurrente en pacientes con LLA-B.<sup>15,33,35</sup> Si bien, los resultados encontrados son extraordinarios, aún quedan desafíos a los que hacer frente en la optimización de la terapia con células CART, como la fabricación exitosa del producto modificado genéticamente y el tiempo de espera entre la recolección y la infusión.<sup>14</sup>

Al igual que los tumores han encontrado formas de evadir el tratamiento convencional, la recaída después de esta terapia se ha asociado con la aparición de células leucémicas negativas y positivas para CD19.<sup>15</sup> En el primer caso, el uso de células CART "en tándem" dirigidas a moléculas de superficie de células tumorales adicionales puede ser una posible solución para prevenir esta variante de escape;<sup>13,23</sup> en el segundo caso se necesita mejorar la persistencia de las células CART.<sup>35</sup> En el estudio de Maude SL, se observó que en dos casos la recaída por pérdida de las células CART fue acompañada de la recuperación de las células B, lo que sugiere que el monitoreo del retorno de células B normales puede ser un factor importante para identificar a los pacientes con mayor riesgo de recaída.

Existe una heterogeneidad significativa con respecto a la composición del receptor y la formulación del producto en los ensayos clínicos de CD19 CART informados hasta la fecha. Se necesita investigación clínica adicional en la población pediátrica, que aparte de evaluar la viabilidad del producto, compare estos agentes directamente y permita asegurarnos que estamos utilizando la terapia más satisfactoria y menos tóxica.<sup>15,19,34,38</sup>

## **6. LIMITACIONES**

La revisión sistemática que hemos llevado a cabo presenta una serie de limitaciones. Encontramos un número pequeño de publicaciones realizadas en niños a pesar de incluir todos los artículos que trataron el tema, esto se debe a que únicamente realizamos la búsqueda en PubMed, sin acceder a otras bases de datos. Además, en nuestro trabajo se excluyeron aquellos estudios escritos

en otro idioma distinto al español o el inglés, por lo que se puede haber descartado estudios de interés.

Por otra parte, ni en la terapia de blinatumomab ni en la de inotuzumab se dispone de ensayos clínicos comparativos finalizados que permitan analizar los resultados y compararlos con el tratamiento estándar. Asimismo, añadir que la información referente a INO en niños es muy escasa, debido a que los únicos datos disponibles pertenecen a una revisión retrospectiva de un ensayo clínico realizado en adultos.



## CONCLUSIONES

En definitiva, tras revisar los diferentes estudios, la evidencia disponible permite concluir la efectividad de estos nuevos agentes en el tratamiento de LLA infantil, ya sea como parte de la terapia inicial o en la cura definitiva de la enfermedad, reduciendo así las complicaciones de la quimioterapia y aumentando, por tanto, la calidad de vida de los niños.

El número de estudios encontrados es bastante pequeño teniendo en cuenta la gravedad que la leucemia tiene en la actualidad, por lo que es probable que estos nuevos tratamientos de inmunoterapia se conviertan en el foco de atención los próximos años, ya que determinar cómo usarlos de manera segura y eficaz sigue siendo primordial.



## BIBLIOGRAFÍA.

1. Melero García L. Aspectos preventivos en oncología infantil para una educación de calidad. [Internet]. SEHOP. 2019 [cited 17 January 2019]. Available from: <https://www.uv.es/rnti/cifrasCancer.html>
2. González-Meneses López A. Bases genéticas y moleculares en el cáncer infantil. *Pediatría integral*. 2016 jul; 20 (6): 359-366.
3. Cánceres infantiles [Internet]. National Cancer Institute. 2018 [cited 17 January 2019]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/infantil>
4. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Portal Estadístico. [sede Web] [acceso 26 de febrero de 2016.]. Disponible en: <https://pestadistico.inteligenciadegestion.msbs.es/publicoSNS/comun/ArbolNodos.aspx>
- 5- Margolin JF, Rabin KR, Steuber P, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG. (eds). *Principles and Practice of Pediatric Oncology* 2011. p518-565.
- 6- Dorantes-Acosta E, Medina-Sanson A, Dávila-Ornelas K, López-Martínez B. Clasificación inmunológica de las leucemias agudas linfoblásticas del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de acuerdo al EGIL ( European Group for the Immunological Classification of Leukemia). *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2013 mayo; 12 (3): 133-210.
7. A. Lassaletta Atienza. Leucemias: Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatría Integral*. 2012 julio; 15(6): 453-462.
8. García-Marisca A, del Blanco B, Hernández-Munain C. Generación de diversidad de los receptores de antígeno en linfocitos: validación del «modelo de accesibilidad» en el control de la recombinación V(D)J. *Inmunología* 2013 Apr; 32(2): 57-69.
9. Ceppi F, Cazzaniga G, Colombini A, Biondi A, Conter V. Risk factors for relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: prediction and prevention. *Expert Rev Hematol*. 2015 Feb;8(1):57-70
10. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011 Mar 25;331(6024):1565-70.

11. Peggs KS, Quezada SA, Allison JP. Cell intrinsic mechanisms of T-cell inhibition and application to cancer therapy. *Immunol Rev.* 2008 Aug;224:141-65
12. Maloney KW, Gore L. Agents in Development for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Paediatr Drugs.* 2018 Apr;20(2):111-120.
13. Wedekind MF, Denton NL, Chen CY, Cripe TP. Pediatric Cancer Immunotherapy: Opportunities and Challenges. *Paediatr Drugs.* 2018 Oct;20(5):395-408
14. Silverman LB. Incorporation of nonchemotherapeutic agents in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017 Dec 8;2017(1):259-264.
15. Pierro J, Hogan LE, Bhatla T, Carroll WL. New targeted therapies for relapsed pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017Aug;17(8):725-736.
16. Carroll WL, Hunger SP. Therapies on the horizon for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Pediatr.* 2016 Feb;28(1):12-8.
17. Buie LW, Pecoraro JJ, Horvat TZ, Daley RJ. Blinatumomab: A First-in-Class Bispecific T-Cell Engager for Precursor B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Ann Pharmacother.* 2015 Sep;49(9):1057-67.
18. Nagorsen D, Baeuerle PA. Immunomodulatory therapy of cancer with T cell-engaging BiTE antibody blinatumomab. *Exp Cell Res.* 2011 May 15;317(9):1255-60.
19. Topp MS, Kufer P, Gökbuget N, Goebeler M, Klinger M, Neumann S et al. Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival. *J Clin Oncol.* 2011 Jun 20;29(18):2493-8.
20. Topp MS, Gökbuget N, Zugmaier G, Degenhard E, Goebeler ME, Klinger M et al. Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL. *Blood.* 2012 Dec 20;120(26):5185-7
21. 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

22. Kantarjian H, Stein A, Gökbüget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2017 Mar 2;376(9):836-847.

23. Santiago R, Vairy S, Sinnott D, Krajcinovic M, Bittencourt H. Novel therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Expert Opin Pharmacother.* 2017 Aug;18(11):1081-1099

24. 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.

25. Schlegel P, Lang P, Zugmaier G, Ebinger M, Kreyenberg H, Witte KE et al. Pediatric posttransplant relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia shows durable remission by therapy with the T-cell engaging bispecific antibody blinatumomab. *Haematologica.* 2014 Jul;99(7):1212-9.

26. Barrett DM, Teachey DT, Grupp SA. Toxicity management for patients receiving novel T-cell engaging therapies. *Curr Opin Pediatr.* 2014 Feb;26(1):43-9.

27. Shor B, Gerber HP, Sapra P. Preclinical and clinical development of inotuzumab-ozogamicin in hematological malignancies. *Mol Immunol.* 2015 Oct;67(2Pt A):107-16.

28. Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, Jabbour E, Kebriaei P, Rytting M et al. Inotuzumab ozogamicin, an anti-CD22-calecheamicin conjugate, for refractory and relapsed acute lymphocytic leukaemia: a phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2012 Apr;13(4):403-11.

29. 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.

30. 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.

31. Callahan C, Baniewicz D, Ely B. CAR T-Cell Therapy: Pediatric Patients With Relapsed and Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin J Oncol Nurs*. 2017 Apr 1;21(2 Suppl):22-28.
32. Huguet F, Tavitian S. Emerging biological therapies to treat acute lymphoblastic leukemia. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2017 Mar;22(1):107-121.
33. Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med*. 2014 Oct 16;371(16):1507-17.
34. Grupp SA, Kalos M, Barrett D, Aplenc R, Porter DL, Rheingold SR et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2013 Apr 18;368(16):1509-1518.
35. Maude SL, Teachey D, Rheingold S, Shaw P, Aplenc R, Barrett DM et al. Sustained remissions with CD19-specific chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells in children with relapsed/refractory ALL. *J Clin Oncol* 2016 34 : 15, 3011-3011.
36. Grupp SA, Maude SL, Shaw A, Aplenc R, Barrett DM, Callahan C et al. Durable Remissions in Children with Relapsed/Refractory ALL Treated with T Cells Engineered with a CD19-Targeted Chimeric Antigen Receptor (CTL019). *Blood* 2015 126:681.
37. Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, Cui YK, Delbrook C, Feldman SA et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet*. 2015 Feb 7;385(9967):517-528.
38. Gardner RA, Finney O, Annesley C, Brakke H, Summers C, Leger K et al. Intent-to-treat leukemia remission by CD19 CAR T cells of defined formulation and dose in children and young adults. *Blood*. 2017 Jun 22;129(25):3322-3331.
39. Vrooman LM, Silverman LB. Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Prognostic Factors and Clinical Advances. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016 Oct;11(5):385-94.
40. Hochberg J, El-Mallawany NK, Cairo MS. Humoral and cellular immunotherapy in ALL in children, adolescents, and young adults. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014 Sep;14 Suppl:S6-13.