

Relaps/Refrakter Akut Lenfoblastik Lösemide İnotuzumab Ozogamisın Tedavisi Sonrası Allojenik Kök Hücre Nakli Sonuçları

Outcomes of Allogeneic Stem Cell Transplantation for Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia Following Inotuzumab Ozogamicin Salvage

Uğur ŞAHİN^{ID}, Ender SOYDAN^{ID}, Selin Merih URLU^{ID}, Mevlüde KURDAL OKCU^{ID}, Ozan ÖZKUMUR^{ID}, Şahika ŞEN^{ID}, Ayla GÖKMEN^{ID}

Medicana International Ankara Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Erişkinlerde relaps/refrakter ALL'de (R/R ALL) prognoz kötüdür. Allojenik hematopoietik kök hücre nakli (AKHN) R/R ALL'de mevcut tek küratif tedavi seçeneğidir. Kurtarma tedavilerinin öncelikli amacı mümkün olduğunca derin bir hastalık kontrolü sağlayarak AKHN'ye güvenli bir köprü oluşturmaktır. İnotuzumab ozogamisın (InO) tedavisinin R/R ALL'de tek başına kullanımı ile elde edilen yüksek ve derin tedavi yanıtları yanı sıra AKHN'ye ilerleme oranının da standart kemoterapilere göre dört kat yüksek olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada R/R ALL tanısıyla InO kurtarma tedavisi aldıktan sonra merkezimizde AKHN yapılan hastaların sonuçları özetlenmiştir.

Hastalar ve Yöntem: Ocak 2018-Ocak 2021 arasında R/R ALL tanısıyla InO aldıktan sonra remisyon elde edilerek merkezimizde AKHN yapılan hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: AKHN sırasında ortalama yaşı 40 (19-71) olan üçü erkek toplam altı hasta dahil edildi. Birer hastaya ikinci ve üçüncü AKHN öncesinde; kalan dört hastaya ilk AKHN öncesinde InO tedavisi verildi. Hastalara ortalama iki kür (1-4) InO uygulandı. InO ile tedavi sırasında hiçbir hastada ciddi yan etki izlenmedi. AKHN süresince hastaların %83.3'üne (n= 5) defibrotid ile venoklüzif hastalık profilaksisi verildi. Hastaların %50'sinde (n= 3) transplant ilişkili mortalite; %16.7'sinde (n= 1) erken dönemde hastalık progresyonu (santral sinir sistemi tutulumu) nedeniyle mortalite izlendi. Uygulanan InO kür sayısı ikiden fazla olan hastalarda genel sağkalım daha düşük olma eğilimindeydi (p= 0.10, log-rank testi ile). Hastaların %33.3'ü (n= 2) ortalama 28 aylık (8-47) takipte tam remisyonunda (TR) ve nakil ilişkili komplikasyon olmaksızın takip edilmektedir.

Sonuç: InO kurtarma tedavisi sonrası TR elde edilerek AKHN yapılan R/R ALL hastalarında uzun süreli sağkalım mümkündür. İki kürden fazla InO kullanımı transplant ilişkili erken mortaliteyi artırdığından AKHN öncesi tedavi iki kür ile sınırlanmalıdır. Erken mortalitenin en önemli sebebi olarak bildirilen venoklüzif hastalık bu çalışmada izlenmemiştir.

Anahtar Kelimeler: İnotuzumab ozogamisın; Akut lenfoblastik lösemi; Allojenik kök hücre nakli

ABSTRACT

Objective: The prognosis of relapsed/refractory ALL (R/R ALL) in adults is dismal. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) is the only available curative treatment option in R/R ALL. The primary aim of salvage treatments is to provide the deepest disease control, while creating a safe bridge to ASCT. Monotherapy with Inotuzumab ozogamicin (InO) has been reported to provide deep treatment responses at a high rate, as well as enabling for ASCT four

Makale atfı: Şahin U, Soydan E, Urlu SM, Kurdal Okcu M, Özkumur O, Şen Ş ve ark. Relaps/refrakter akut lenfoblastik lösemide inotuzumab ozogamisın tedavisi sonrası allojenik kök hücre nakli sonuçları. LLM Dergi 2022;6(1):22-7.

Yazışma Adresi

Uğur ŞAHİN

Medicana International Ankara Hastanesi,
Hematoloji Kliniği,
Ankara-Türkiye

Geliş: 17.01.2022 - Kabul: 17.03.2022

E-posta: ugursahin_dr@yahoo.com

times higher than standard chemotherapies. This study summarizes the outcomes of R/R ALL patients who underwent ASCT in our center after receiving InO salvage therapy.

Patients and Methods: R/R ALL patients who underwent ASCT in our center between January 2018 and January 2021 after achieving remission with InO salvage were retrospectively evaluated.

Results: A total of six patients, three of whom were male, with a median age of 40 (19-71) at the time of ASCT were included. Two patients received InO treatment before the second or third ASCT, while the remaining four before the first. A median of two courses (1-4) of InO was administered. No serious adverse events were observed during treatment with InO. Venooclusive disease prophylaxis with defibrotide was given to 83.3% (n= 5) of the patients during ASCT. Transplant-related mortality was observed in 50% (n= 3), and mortality due to early disease progression (central nervous system involvement) was observed in 16.7% (n= 1) of patients. Overall survival tended to be lower in patients receiving more than two courses of InO (p= 0.10, by log-rank test). Of the patients 33.3% (n= 2) are in complete remission (CR) within a median follow-up of 28 months (8-47) without any transplant-related complications.

Conclusion: Long-term survival is possible in R/R ALL with ASCT after obtaining CR via InO salvage. More than two cycles of InO before ASCT should be avoided as it increases transplant-related early mortality. Venooclusive disease, reported as the most important cause of early mortality, was not observed in this study.

Key Words: Inotuzumab ozogamicin; Acute lymphoblastic leukemia; Allogeneic stem cell transplantation

GİRİŞ

Erişkin yeni tanı akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastalarının %80'inden fazlasında yoğun indüksiyon kemoterapisi ile tam remisyon (TR) elde edilebilmekte, hastaların yaklaşık %20'sinde primer refrakter hastalık görülmektedir (1). Konsolidasyon ve idame tedavilerinden sonra bile TR elde edilen hastaların ancak yarısından daha azında uzun süreli hastalısız sağkalım mümkün olabilmektedir (2). Relaps/refrakter ALL'de (R/R ALL) prognoz kötüdür. İlk nüks sonrası standart kemoterapiler ile TR oranı %31-46, beş yıllık genel sağkalım (OS) <%20 olarak bildirilmektedir (3,4). Kurtarma tedavisi sonrası ortalama OS 3-4 aydır (5,6). Allojenik hematopoietik kök hücre nakli (AKHN) R/R ALL'de mevcut tek küratif tedavi seçeneğidir. AKHN yapılabilen hastalarda beş yıllık OS'nin tek başına kemoterapi alanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (%4'e karşı %16-23) (4). Kurtarma tedavilerinin öncelikli amacı AKHN'ye güvenli bir köprü oluşturmaktır. Kurtarma tedavileri ile nakil öncesinde TR elde edilmesi AKHN sonrası hastalık kontrolünün başarıyla sağlanabilmesi için en önemli şarttır. Ancak standart kurtarma tedavileriyle hastaların çoğunda bu mümkün olmaktadır.

Inotuzumab ozogamicin (InO), sitotoksik bir antibiyotik olan kalikeamisin ile konjuge edilmiş insanlaştırılmış bir anti-CD22 monoklonal antikordur (12,13). CD22(+) R/R ALL'li erişkinlerde yapılan faz 1/2 çalışmasında (NCT01363297), InO'nun iyi tolere edildiği ve tek başına kullanımda yüksek etkinlik ve ölçülebilir kalıntı hastalık (ÖKH) negatiflik oranları bildirilmiştir (7). R/R ALL'deki faz 3 InO-VATE çalışmasında (NCT01564784) standart yoğun kurtarma kemoterapisi ile karşılaştırıldığında InO tedavisi tek başına kullanımında yüksek TR (%80.7'ye karşı %29.4, P< 0.001) ve ÖKH negatiflik (%78.4'e karşı %28.1, P< 0.001) oranları sağlamıştır (8). InO tedavisi sonrası AKHN'ye ilerleme oranları da standart kemoterapi ile karşılaştırıldığında dört kat yüksek bulun-

muştur (%41.3'e karşı %11.0). Bu verilere dayalı olarak Ağustos 2017'de Amerikan Gıda ve İlaç Kurulu (FDA-*Food and Drug Administration*) InO için R/R ALL hastalarında kullanım onayı vermiştir.

Bu çalışmada R/R ALL tanısıyla InO kurtarma tedavisi aldıktan sonra merkezimizde AKHN yapılan hastaların sonuçları özetlenmiştir.

HASTALAR ve YÖNTEM

Ocak 2018-Ocak 2021 arasında R/R ALL tanısıyla InO aldıktan sonra remisyon elde edilerek merkezimizde AKHN yapılan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Remisyon elde edilemeyen ve/veya AKHN için uygun olmayan hastalar dışlandı. Hastaların demografik özellikleri, hastalık ve tedavi ile ilişkili veriler, AKHN ile ilgili özellikler (hazırlama rejimi, verici özellikleri, graft-versus-host hastalığı profilaksisi, ortaya çıkan komplikasyonlar ve takip bilgileri) kaydedildi.

R/R ALL tanısı olan hastalarda InO iki farklı doz şemasında kullanıldı. İlk doz şemasında InO 1.8 mg/m²/kür toplam dozunda (0.8 mg/m²/gün, 1. gün; 0.5 mg/m²/gün 8 ve 15. günlerde) 28 günde bir; ikinci doz şemasında InO 1.2 mg/m²/kür toplam dozunda (0.6 mg/m²/gün, 1. gün; 0.3 mg/m²/gün 8 ve 15. günlerde) 28 günde bir uygulandı. Tam yanıt elde edilen hastalar AKHN için değerlendirildi. Miyeloablatif hazırlama rejimi olarak (MAC) Cy-TBI (siklofosfamid 60 mg/kg/gün dozunda -6 ve -5. günlerde; tüm vücut ışınlaması-TBI 400 cGy/gün dozunda-3. ve -1. günler arasında 3 gün); azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi olarak (RIC) Flu-Mel-TBI (fludarabin 40 mg/m²/gün dozunda, -6. ve -3. günler arasında 4 gün; melfalan 75 mg/m²/gün dozunda, -3. günde; TBI 200 cGy/gün dozunda, -1. günde) kullanıldı. GvHH profilaksisi için akraba dışı vericiden yapılan nakillerde post-transplant siklofosfamid (post-Cy) (toplam 100 mg/kg dozunda, ikiye bölünmüş olarak +60

ve +72. saatlerde) ile birlikte siklosporin (CsA) ve metotretsat (Mtx) veya mikofenolat mofetil (MMF) kullanıldı. Kardeş vericiden yapılan nakillerde CsA veya takrolimus ile birlikte Mtx veya MMF kullanıldı. İleri yaşta (>55 yaş) ve komorbiditeleri bulunan ve ikinci/üçüncü kez AKHN yapılan hastalarda RIC tercih edildi.

Normal dağılmayan sürekli değişkenler için ortalama, minimum ve maksimum değerler verildi. Sağlıkım hesaplamaları Kaplan Meier yöntemiyle yapıldı. Tüm analizler IBM SPSS Statistics for Windows version 20.0 (IBM Corp. released 2011. Armonk, NY, USA) yazılımı kullanılarak yapıldı ve $p < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

AKHN sırasında ortalama yaşı 40 (19-71) olan üçü erkek toplam altı hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Birer hastaya ikinci ve üçüncü AKHN öncesinde; kalan dört hastaya ilk AKHN öncesinde InO tedavisi verildi. Tanı ile son AKHN arasındaki ortalama süre 31 ay (6-74); son nüks ile AKHN arası ortalama süre 4 ay (2-6); AKHN sonrası ortalama takip süresi 3 ay (0-47); AKHN ve son InO dozu arası geçen ortalama süre 27 gün (15-50) olarak hesaplandı. Hastalara ortalama iki kür (1-4) InO uygulandı. InO ile tedavi sırasında hiçbir hastada ciddi yan etki izlenmedi. AKHN süresince hastaların %83.3'üne ($n=5$) defibrotid ile venooklüzif hastalık (VOH)/sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS) profilaksisi verildi. Hastaların %50'sinde ($n=3$) transplant ilişkili mortalite; %16.7'sinde ($n=1$) erken dönemde hastalık progresyonu (santral sinir sistemi tutulumu) nedeniyle mortalite izlendi. Uygulanan InO kür sayısı ikiden fazla olan hastalarda genel sağlıkım daha düşük olma eğilimindeydi ($p=0.10$, log-rank testi ile). Hastaların %33.3'ü ($n=2$) ortalama 28 aylık (8-47) takipte ÖKH (-) olarak remisyonda ve nakil ilişkili komplikasyon olmaksızın takip edilmektedir (Tablo 1, Şekil 1).

TARTIŞMA ve SONUÇ

InO monoterapisi sonrası AKHN sonuçlarının değerlendirildiği çalışmaların hepsi retrospektif verilere dayanmaktadır. InO faz 1/2 ve faz 3 INO-VATE çalışmalarının verilerinin değerlendirildiği en geniş seriye sahip çalışmada InO'dan sonra 101, standart kemoterapiden sonra 31 R/R ALL hastasının AKHN sonrası (%15-19'unda ilk AKHN sonrası nüks hastalık mevcut) sonuçları verilmiştir. InO kolundaki 164 hastanın 77'sinde (%47), standart tedavi kolundaki 162 hastanın 33'ünde (%20) AKHN yapılabilmektedir ($P < 0.0001$) (9). Kümülatif relaps insidansı +100. günde InO kolunda %10.9'a karşı %3.2 ve +2. yılda %28.6'ya karşı %45.7 ($p=0.18$); kümülatif relaps dışı mortalite insidansı +100. günde InO kolunda %6.45'e karşı %21.8 ($P=0.01$) ve iki yılda %31.0'a karşı %39.3 ($p=0.47$) olarak bildirilmiştir. Standart tedavi kolu ile karşılaştırıldığında InO kolunda er-

ken dönemde mortalite yüksek iken AKHN sonrası mortalitede azalma gözlenmiştir. AKHN sonrası +2. yılda OS InO kolunda %41.4'e karşı %34.1 ($p=0.78$) olarak verilmiştir. En yüksek OS InO kurtarma tedavisi sonrası TR elde edilerek AKHN yapılan hastalarda +2. yılda %51.1 olarak bildirilmiştir (10). InO kolunda erken mortalitenin en önemli sebebi VOH/SOS olarak belirlenmiştir. VOH/SOS riskinin, ileri yaş, akraba dışı verici, daha düşük performans durumu, refrakter hastalık (ilk AKHN sonrası nüks, vs.), aktif hepatit varlığı ve hazırlama rejimi özelliklerine (busulfan ve tüm vücut ışınlaması içeren MAC, çift alkilleyici ilaç kullanımı) bağlı olarak artış gösterdiği bilinmektedir (11). VOH/SOS, InO kolundaki 77 hastadan 19'unda (%18.8) gözlenmiş ve altı hastada mortalite sebebi olmuştur (8). Ino kurtarma tedavisi sonrası AKHN yapılan 26 hastanın verilerinin bildirildiği başka bir çalışmada +1. yılda OS tüm hastalarda %20, AKHN öncesi ÖKH negatifliği elde edilenlerde %42; +6. ayda relaps dışı mortalite %32 olarak verilmiş, en sık relaps dışı mortalite sebebi VOH/SOS olarak gösterilmiştir (12). Çalışmamızda bu çalışmaların sonuçlarıyla benzer şekilde erken dönemde transplant ilişkili mortalite yüksek olarak izlenmiştir. Hiçbir hastada VOH/SOS izlenmemiş olması rutin defibrotid profilaksisinin yüksek oranda kullanılmasına ve hazırlama rejimi özelliklerine (daha fazla hastada RIC) bağlı olabilir. Literatür ile uyumlu olarak InO kür sayısı ikinin üzerine olan hastalarda transplant ilişkili erken mortalite daha sık izlenmiştir. Bu bulgu ve gözlemlere bağlı olarak AKHN öncesi InO uygulaması iki kür ile sınırlandırılmalıdır. Ayrıca, önerilen InO dozu 1.8 mg/m²/kür olmakla birlikte bizim hastalarımızın sadece ikisinde bu dozda tedavi uygulanmıştır. Diğer hastalarda kullanılan 1.2 mg/m²/kür dozu ile de TR elde edilmiş, ancak iki hastada AKHN öncesi ÖKH pozitifliği sebat etmiştir. Bu hastalardan biri AKHN sonrası +8. ayında remisyonda ve ÖKH (-) olarak takip edilmektedir. Optimal InO dozunun ne olacağı ile ilişkili olarak daha ileri çalışmaların sonuçlarının beklenmesi uygun olacaktır.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçların yorumlanması, retrospektif tasarım, hasta sayısının az olması, kontrol grubu olmaması vb. sebeplerle güç olmakla birlikte, diğer çalışmalardan elde edilen önemli bazı bulguları desteklediği görülmektedir. InO kurtarma tedavisi sonrası elde edilen umut verici uzun süreli sağlıkım oranlarının artırılabilmesi için erken dönemde izlenen yüksek transplant ilişkili mortalitenin azaltılmasına yönelik sorulara ilişkin olarak (yüksek riskli hastaların belirlenmesi, hazırlama rejimi seçimi, verici seçimi, InO doz ayarlaması, vb.) daha ileri çalışmalar yapılması planlanabilir.

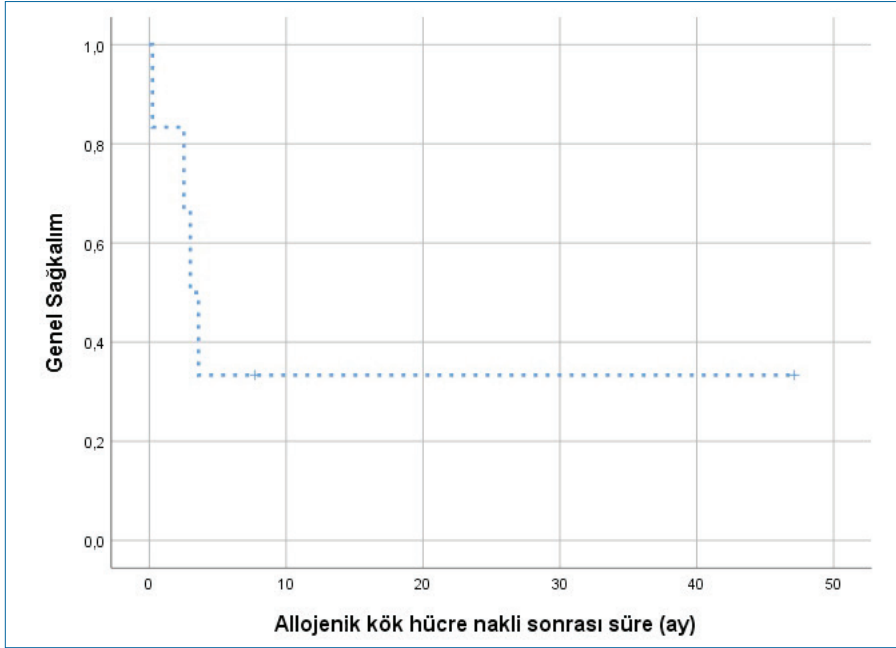
ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Özel Medica International Ankara Hastanesi Akademik ve Etik Kurulu'ndan onay alındı. (Tarih: 20.11.2021, Karar no:2021/37)

Tablo 1. Hastaların özellikleri

No	Yaş ve cinsiyet	Ph kromozomu	InO dozu ve kür sayısı	InO yanıtı	Son InO dozu ile AKHN arası süre	AKHN sayısı	Verici özellikleri	Hazırlama rejimi	GvHH profilaksisi	VOH profilaksisi	Akut GvHH, bölge ve derecesi	Kronik GvHH	Ölümlü sebebi	Takip süresi (ay)
1	21, kadın	Negatif	1.8 mg/m ² , 1 kür	TR2, ÖKH (-)	17 gün	1	HLA 10/10, kan grubu uyumlu kız kardeş	MAC	CsA + Mtx	-	Karaciğer, derece 1	Yok	-	47
2	72, erkek	Negatif	1.2 mg/m ² , 2 kür	TR2, ÖKH (+)	28 gün	1	HLA 9/10 (A-uyumsuz), kan grubu uyumlu erkek akraba dışı verici	RIC	Post-Cy + CsA + MMF	Defibrotid	Yok	Yok	-	8
3	19, kadın	Negatif	1.2 mg/m ² , 3 kür	TR2, ÖKH (-)	50 gün	1	HLA 9/10 (A-uyumsuz), kan grubu uyumlu erkek akraba dışı verici	MAC	Post-Cy + CsA + Mtx	Defibrotid	Yok	-	Sepsis	-
4	41, erkek	Negatif	1.2 mg/m ² , 2 kür	TR3, ÖKH (-)	37 gün	3	HLA 9/10 (A-uyumsuz), kan grubu uyumlu erkek akraba dışı verici	RIC	Post-Cy + CsA + MMF	Defibrotid	Cilt, alt ve üst gastro-intestinal, karaciğer, derece 4	-	Graft versus host hastalığı	4
5	39, erkek	Pozitif	1.8 mg/m ² , 4 kür	TR2, ÖKH (-)	25 gün	2	HLA 9/10 (B-uyumsuz), kan grubu minor uyumsuz erkek akraba dışı verici	RIC	Post-Cy + CsA + MMF	Defibrotid	Cilt, alt ve üst gastro-intestinal, karaciğer, derece 4	-	Trombotik mikroanjyopati, graft versus host hastalığı	3
6	60, kadın	Negatif	1.2 mg/m ² , 2 kür	TR2, ÖKH (+)	15 gün	1	HLA 10/10, kan grubu majör uyumsuz erkek kardeş	RIC	Tacro + MMF	Defibrotid	Yok	-	Santral sinir sistemi nöksü	3

Ph: Philedelphia; InO: Inotuzumab ozogamisin; AKHN: Allojenik hematopoietik kök hücre nakli; TR: Tam remisyon; ÖKH: Öcçübilir kalinti hastalık; HLA: Human leukocyte antigen; MA: Miyeloablative hazırlama; RIC: Reduced intensity conditioning (azaltılmış yoğunluklu hazırlama); GvHH: Graft versus host hastalığı; CsA: Siklosporin; Mtx: Metotreksat; Post-Cy: Post-transplant siklofosamid; MMF: Mikofenolat mofetil; Tacro: Takrolimus; VOH: Venooklüziv hastalık.



Şekil 1. Genel sağkalım.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür taranması: UŞ, SMU; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: UŞ, ES, AG, MKO, OÖ, ŞŞ; Verilerin toplanması: UŞ, AG, MKO; Makalenin yazımı: UŞ; Onaylama: UŞ, SMU, AG.

KAYNAKLAR

- Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Richards SM, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2005;106(12):3760-7. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-04-1623>
- Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J* 2017;7(6):e577. <https://doi.org/10.1038/bcj.2017.53>
- Tavernier E, Boiron JM, Huguet F, Bradstock K, Vey N, Kovacovics T, et al. Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial. *Leukemia* 2007;21(9):1907-14. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404824>
- 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. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-05-018192>
- 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. <https://doi.org/10.3324/haematol.2009.014274>
- Gökbuget N, Stanze D, Beck J, Diedrich H, Horst HA, Hüttmann A, et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. *Blood* 2012;120(10):2032-41. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-12-399287>
- DeAngelo DJ, Stock W, Stein AS, Shustov A, Liedtke M, Schiffer CA, et al. Inotuzumab ozogamicin in adults with relapsed or refractory CD22-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase 1/2 study. *Blood Adv* 2017;1(15):1167-80. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2016001925>
- Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Liedtke M, Stock W, Gökbuget N, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study. *Cancer* 2019;125(14):2474-87. <https://doi.org/10.1002/cncr.32116>
- Marks DI, Kebriaei P, Stelljes M, Gökbuget N, Kantarjian H, Advani AS, et al. Outcomes of allogeneic stem cell transplantation after inotuzumab ozogamicin treatment for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(9):1720-9. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.04.020>
- Ai J. Allogeneic stem cell transplantation after salvage inotuzumab ozogamicin: A happy ending? *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(9):e273-e274. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.06.022>

11. Mohty M, Malard F, Abecassis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf M, et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives-a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 2015;50(6):781-9. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.52>
12. Kebriaei P, Wilhelm K, Ravandi F, Brandt M, de Lima M, Ciurea S, et al. Feasibility of allografting in patients with advanced acute lymphoblastic leukemia after salvage therapy with inotuzumab ozogamicin. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13(3):296-301. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2012.12.003>