IMPACT OF *BCR-ABL1* MONITORING AMONG PATIENTS WITH *BCR-ABL1*-POSITIVE B-ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Chong Siew Lian

Thesis submitted in partial fulfilment for the degree of

MASTER OF MEDICAL SCIENCE

UNIVERSITY SAINS ISLAM MALAYSIA

December 2021

AUTHOR DECLARATION

I declare that this dissertation is entirely my own original work.

I declare that, except where fully referenced direct quotations have been included, no aspect of this dissertation has been copied from any other source.

I declare that all other works cited in this dissertation have been appropriately referenced.

slchong

Date: 1st December 2021

Signature:

Name: Chong Siew Lian

Matric No: 3192577

Address: 1, Jalan Aman Bayan 2,
Bandar Tropicana Aman, 42500
Telok Panglima Garang, Selangor,
Malaysia.

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my deep gratitude to Professor Madya Dr. Asral Wirda Ahmad Asnawi, my research supervisor, for her kindness, a very patient guidance, an enthusiastic encouragement, and useful critiques she gave of this research work.

I would like to offer my special thanks to Dr Tan Sen Mui for her early advice on project writing guidelines. Advice given has been a great help in getting a head start on my final year project.

I am particularly grateful for the assistance given by deans of faculties and heads of programme, from USIM.

I wish to acknowledge the help provided by all laboratory staff of Haematology Department Ampang Hospital Malaysia on assistance with my project sampling and data issues.

Finally, I wish to thank my husband and children for their understanding, unfailing support, and encouragement throughout my studies.

ABSTRAK

Leukemia limfoblastik akut atau *Acute lymphoblastic leukaemia (ALL)* dengan *BCR-ABL1* membawa kepada risiko yang tinggi untuk relaps serta prognosis yang teruk. Akses kepada perencat tyrosine kinase sebagai salah satu strategi rawatan telah mengubah stratifikasi risiko untuk pesakit ALL yang mempunyai gen tertaup ini. Memandangkan *BCR-ABL1* dikuantifikasi secara rutin untuk pemantauan penyakit mieloproliferatif, penggabungan kuantifikasinya melalui reaksi rantai polymerase pada masa nyata boleh dijadikan sebagai parameter yang boleh dipercayai sebagai pemantau sisa penyakit atau *measurable residual disease (MRD)* untuk ALL yang mempunyai *BCR-ABL1*. Sama ada ini telah menggantikan faktor risiko konvensional dalam menentukan pesakit mana yang memerlukan transplan atau tidak masih belum ditentukan. Kajian ini adalah bertujuan untuk menentukan kesan pemantauan *BCR-ABL1* pada pesakit ALL dengan *BCR-ABL1* terhadap keputusan mereka selepas pemindahan sel stem alogenik. Kami menganalisa hasil kelangsungan hidup pesakit ini secara retrospektif berdasarkan kuantifikasi *BCR-ABL1* pada tiga titik-masa; titik-masa pertama pada akhir induksi, titik-masa kedua pada minggu ke-16 selepas konsolidasi, dan titik-masa ketiga pada akhir rawatan pesakit yang sama ada layak untuk transplan atau tidak layak untuk transplan. Dari tahun 2006 hingga 2018, sejumlah 96 pesakit dewasa yang baru didiagnosis dengan Leukemia Limfoblastik Akut dengan *BCR-ABL1* telah dirawat dengan kemoterapi dan perencat tyrosine kinase. Tiga puluh lapan (41.3%) mencapai remisi keseluruhan dan 33 pesakit telah menjalani pemindahan sel stem alogenik. Data kami menunjukkan bahawa pemantauan sisa penyakit melalui tindak balas rantai polymerase kuantitatif pada masa nyata yang dilakukan sebelum transplan

menunjukkan hubung kait kelangsungan hidup yang tertinggi dalam pesakit ALL dengan *BCR-ABL1* terutamanya bagi mereka yang menjalani transplan sel stem alogenik. Pesakit yang mempunyai MRD negatif pra-transplan, mempunyai kelangsungan hidup yang lebih tinggi berbanding mereka yang MRD positif dan menunjukkan hasil jangka panjang yang cemerlang selepas transplan sel stem alogenik. Dengan kemunculan perencat/inhibitor tyrosine kinase dan penggabungan pemantauan penyakit sisa yang boleh diukur dengan ketat, stratifikasi risiko untuk ALL dengan *BCR-ABL1* telah berubah dengan ketara.

ABSTRACT

Acute lymphoblastic leukaemia (ALL) with *BCR-ABL1* confers a high risk of relapse and a poor prognosis. Access to the tyrosine kinase inhibitor as part of the treatment strategy has changed the risk stratification for ALL patients harbouring this fusion gene. As *BCR-ABL1* is routinely quantified for the monitoring of its myeloproliferative counterpart, incorporation of its quantification by real-time polymerase chain reaction could be a reliable parameter for the monitoring of measurable residual disease (MRD) for ALL with *BCR-ABL1*. Whether this has replaced conventional risk factors in deciding whether patients would need a transplant or not is yet to be determined. This study aimed to determine the impact of *BCR-ABL1* monitoring in patients with ALL with *BCR-ABL1* on their outcome after allogeneic stem cell transplantation. We retrospectively analysed the survival outcome of these patients based on the quantification of *BCR-ABL1* at three time-points; time-point 1 at the end of induction, time point 2 at post-consolidation week 16, and time point 3 at the end of treatment for patients who were transplant-eligible or nontransplant eligible. From 2006 to 2018, a total of 96 adult patients newly diagnosed with acute lymphoblastic leukemia with *BCR-ABL1* were treated with chemotherapy and a tyrosine kinase inhibitor. Thirty-eight (41.3%) achieved overall remission; 33 patients underwent an allogeneic stem cell transplant. Our data showed that residual disease monitoring by real-time quantitative polymerase chain reaction performed prior to transplantation showed the highest survival correlation in ALL with patients with *BCR-ABL1*, especially for those who underwent allogeneic stem cell transplantation. Patients with MRD negative before transplantation had better survival compared to those who were MRD positive and showed excellent long-term outcomes after allogeneic stem cell transplantation.

With the emergence of tyrosine kinase inhibitors and the incorporation of stringent, measurable residual disease monitoring, risk stratification for ALL with *BCR-ABL1* has changed significantly.

مُلَخَّص

خطورة عالية للنّكس وإنذار سيئ. أدّى *BCR-ABL1*) مع جين ALLيحمل ابيضاض الدم الليمفاوي الحاد (الوصول إلى مثبطات التيروزين كيناز كجزء من استراتيجيّة العلاج إلى تغيير تصنيف الخطورة لجميع المرضى الّذين لديهم هذا الجين المندمج.

بشكل روتيني لأجل مراقبة ما يقابله من تكاثر نقوي، فإن اعتماد قيمته *BCR-ABL1*بما أنّه يتمّ قياس كميّة المحدّدة كميّاً بواسطة تفاعل البوليميراز المتسلسل في الوقت الفعلي يمكن أن يكون معياراً موثوقاً لرصد الحدّ *.BCR-ABL1*) مع جين ALL) لابيضاض الدّم الليمفاوي الحاد (MRDالأدنى من المرض المتبقّي (

لم يتمّ بعد تحديد ما إذا كان استخدام هذه القيمة قد ينوب عن استخدام عوامل الخطر التّقليديّة في تحديد المرضى في المرضى *BCR-ABL1*الذين يحتاجون إلى عمليّة زرع أم لا. هدفت هذه الدّراسة إلى تحديد تأثير مراقبة على نتائجهم بعد زرع الخلايا الجذعيّة المثليّة.*BCR-ABL1* ولديهم جين ALLالذين يعانون من

في ثلاث نقاط زمنية؛ *BCR-ABL1*قمنا بتحليل نتائج بُقيا هؤلاء المرضى رجعيّاً اعتماداً على القياس الكمي لـ النقطة الزمنية 1 في نهاية التّحفيز، النقطة الزمنية 2 في الأسبوع 16مابعد الاندماج، والنقطة الزمنية 3 في نهاية العلاج للمرضى سواء كانوا مؤهّلين للزّراعة أو غير مؤهّلين للزّراعة.

-*BCR*تمّ بين عاميّ 2006 و2018 علاج 96 مريض بالغ مُشخَّص حديثاً بسرطان الدم اللّمفاوي الحاد مع بالعلاج الكيميائي والعلاج بمثبّطات التيروزين كيناز. حقّق ثمانية وثلاثون (41.3٪) منهم تعافياً *ABL1* إجماليّاً؛ خضع 33 مريض منهم لعملية زرع الخلايا الجذعيّة المثليّة. أظهرت بياناتنا أن مراقبة الحدّ الأدنى المتبقّي من المرض عن طريق تفاعل البوليميراز المتسلسل الكمّي في الوقت الفعلي الذي تم إجراؤه قبل الزّرع خاصّةً أولئك الذين خضعوا لعملية *BCR-ABL1* الّذين لديهم جينALLيملك أعلى ارتباط مع البقيا لدى مرضى زرع الخلايا الجذعيّة المثليّة.

إيجابية، MRDسلبيّة قبل الزّرع بنسبة بقيا أعلى مقارنة مع أولئك الذين كانت MRDيتمتّع المرضى الّذين لديهم ALLولقد أظهروا نتائج ممتازة على المدى الطويل بعد زرع الخلايا الجذعية المثليّة. لقد تغيّر تصنيف خطورة

بشكل كبير مع ظهور مثبطات التيروزين كيناز وإجراء مراقبة صارمة للحدّ *BCR-ABL1* المترافق مع جين الأدنى المتبقّي من المرض.

TABLES OF CONTENTS

LIST OF TABLES

LIST OF FIGURES

LIST OF APPENDICES

LIST OF ABBREVIATIONS

aGVHD	Acute graft-versus-host disease
AML	Acute myeloid leukaemia
AYA	Adolescent and young adult
B-ALL	B-Acute Lymphoblastic Leukaemia
BCR-ABL1	Breakpoint Cluster Region-Abelson 1 fusion protein
BFM	Berlin-Frankfurt-Munich protocol
cGVHD	Chronic GVHD
CLAEG	Cladribine, VP16, AraC, GCSF, methotrexate and dexamethasone regime
CML	Chronic myeloid leukaemia
CML-N	Neutrophilic-chronic myeloid leukaemia
CMR	Complete molecular response
CMV	Cytomegalovirus
CNS	Central nervous system
CR1	First complete remission
DFS	Disease-free survival
FISH	Fluorescence in-situ hybridization
FLAG-IDA	Fludarabine, AraC, Idarubicin, GCSF, methotrexate, dexamethasone regime
GMALL 07/2003	vincristine, daunorubicin, dexamethasone, L-asparaginase, methotrexate, rituximab, GCSF regime
GVHD	Graft-versus-host disease.
HSCT	Haemopoetic stem cell transplant
Hyper-CVAD	VP16, GCSF, rituximab dexamethasone, vindesine, methotrexate, folinic acid, AraC, regime
IS	International system of units
LC	Light cycle
MMR	Major molecular response
MRD	Measurable residual disease

MSD	Matched sibling donor
MUD	Matched unrelated donor
OS	Overall survival
RCPA	Royal College of Pathologists of Australasia
RIC	Reduced intensity conditioning
SCT	Stem cell transplant
TBI	Total body irradiation
TCR	T-cell receptor
TKI	tyrosine kinase inhibitor
TP	Time-point
TP1	Time-point 1, post-induction
TP2	Time-point 2, post-consolidation or week 16
TP3	Time-point 3, end-of-treatment
Ph	Philadelphia chromosome
qRT-PCR	Quantitative real-time polymerase chain reaction
UKALL	International ALL Trial
UKNEQAS	United Kingdom National External Quality Assessment Service
VDJ	Variability Diversity Joining
WCC	White cell count
WHO	World Health Organization