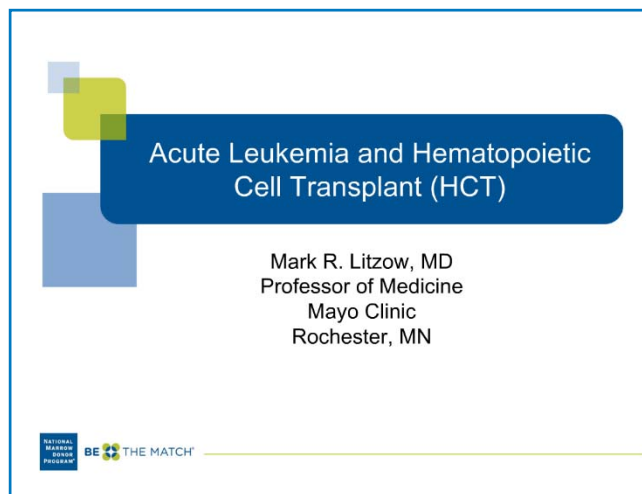


# Acute Leukemia and Hematopoietic Cell Transplant (HCT)

## Diapositiva 1

**MARK LITZOW, M.D.:** Buenos días. Me llamo Mark Litzow. Soy profesor de medicina en la Clínica Mayo en Rochester, Minnesota. Es un honor para mí presentar el tema de la leucemia aguda y el trasplante de células hematopoyéticas



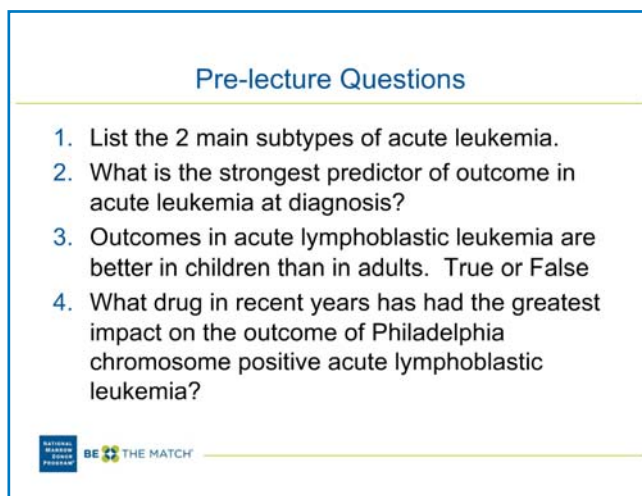
Acute Leukemia and Hematopoietic Cell Transplant (HCT)

Mark R. Litzow, MD  
Professor of Medicine  
Mayo Clinic  
Rochester, MN

NATIONAL MARROW DONOR PROGRAM BE  THE MATCH®

## Diapositiva 2

Las preguntas previas a la conferencia están listadas aquí. Número 1: Nombre los dos subtipos principales de leucemia aguda. Pueden oprimir pausa y pensar en estas respuestas a medida que avanzamos. Número 2: ¿Cuál es el mayor factor pronóstico de los resultados en la leucemia aguda en el momento del diagnóstico? Verdadero o falso: Los resultados en la leucemia linfoblástica aguda son mejores en los niños que en los adultos y, finalmente: ¿Qué fármaco ha tenido mayor impacto en años recientes en la leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia?



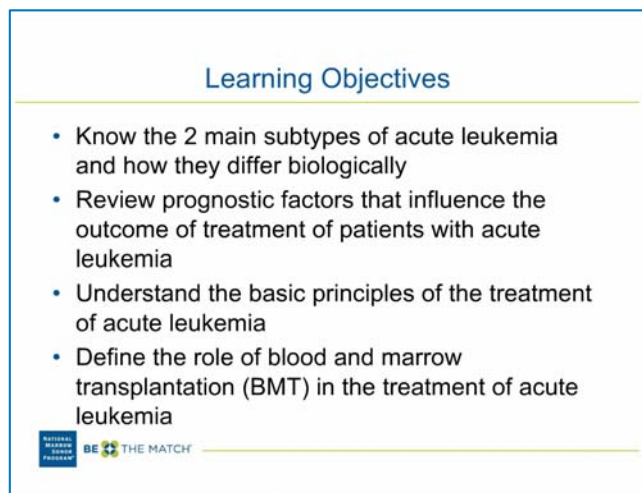
Pre-lecture Questions

1. List the 2 main subtypes of acute leukemia.
2. What is the strongest predictor of outcome in acute leukemia at diagnosis?
3. Outcomes in acute lymphoblastic leukemia are better in children than in adults. True or False
4. What drug in recent years has had the greatest impact on the outcome of Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia?

NATIONAL MARROW DONOR PROGRAM BE  THE MATCH®

## Diapositiva 3

Esto guió los objetivos de aprendizaje de esta charla, que son saber cuáles son los dos subtipos principales de leucemia aguda y cómo difieren desde el punto de vista biológico. Repasaremos los factores pronóstico que influyen en el desenlace clínico de los pacientes con leucemia aguda, luego analizaremos los principios básicos del tratamiento de la leucemia aguda y finalmente definiremos el papel del trasplante de sangre y médula ósea o de células hematopoyéticas, y esos términos se pueden usar de manera intercambiable en el tratamiento de la leucemia aguda.



Learning Objectives

- Know the 2 main subtypes of acute leukemia and how they differ biologically
- Review prognostic factors that influence the outcome of treatment of patients with acute leukemia
- Understand the basic principles of the treatment of acute leukemia
- Define the role of blood and marrow transplantation (BMT) in the treatment of acute leukemia

NATIONAL MARROW DONOR PROGRAM BE  THE MATCH®

#### Diapositiva 4

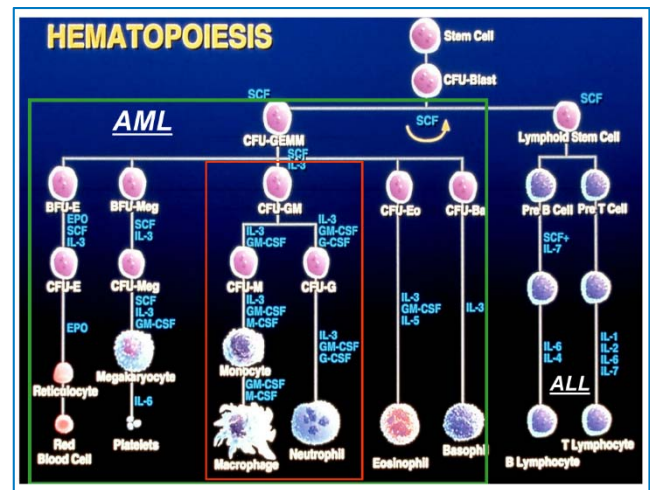
La leucemia aguda, como otros cánceres, es una enfermedad clonal, y se cree que se origina en una única célula hematopoyética primitiva en la médula ósea. La amplia patogénesis del trastorno, en líneas generales, es que estas células no llegan a madurar o diferenciarse, sino que continúan proliferando descontroladamente y con el tiempo superan en número a las precursoras normales en la médula ósea, y reemplazan la médula ósea de modo que las cifras de células sanguíneas disminuyen a niveles potencialmente mortales y, en última instancia, pueden causar la muerte del paciente a menos que el tratamiento tenga éxito. Los dos tipos de leucemia aguda se denominan, en líneas generales, leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda.

#### Acute Leukemia

- A malignant clonal disease originating in a single, primitive hematopoietic cell
- These cells fail to differentiate, but continue to proliferate and result in the lethal overgrowth of immature progeny
- Two types
  - Acute Myeloid Leukemia (AML)
  - Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)

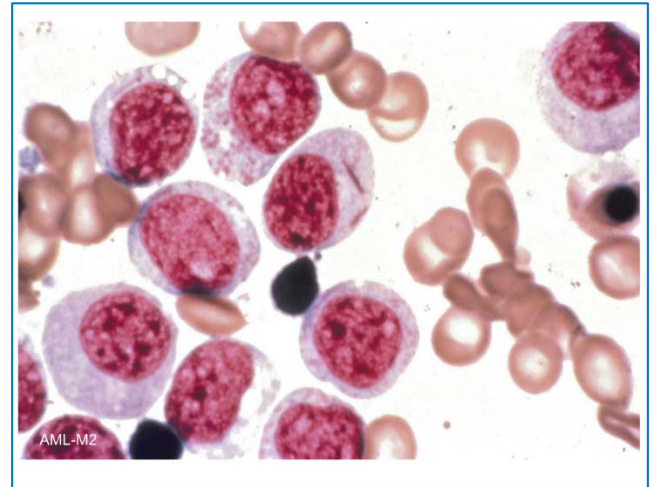
## Diapositiva 5

La siguiente diapositiva muestra la cascada hematopoyética que recordarán de sus estudios de medicina. En la parte superior se ve una célula troncal y luego se ven las distintas células que derivan de esa célula troncal. Verán los términos 'CFU' y 'BFU' que significan 'unidad formadora de colonias' y 'unidad formadora de blastocitos'. Así es como se definieron inicialmente las células en las colonias en agar cuando se colocó médula ósea normal en el medio de cultivo. Y luego los investigadores pudieron determinar que dentro de esas colonias había ciertas células presentes, y entonces GEMM en la parte superior y en el medio significa granulocítica, eritroide, mieloide y megacariocítica, que se refieren a cada una de las distintas líneas celulares. En azul se ven los distintos factores de crecimiento que influyen en la diferenciación de estas células. En el extremo izquierdo vemos BFU-E, que significa unidad formadora de blastocitos eritroides, de modo que esa célula, cuando madura, producirá glóbulos rojos, que se ven en la parte inferior. A lo ancho, en la parte inferior, se observan las células normales que en última instancia se producen a partir de estas distintas células precursoras. La razón por la que muestro esto es porque las células de la leucemia aguda a menudo poseen características de la célula de la cual normalmente se hubieran originado. Así que si observan el recuadro rojo, verán que hay una CFU-GM en la parte superior, que es una unidad formadora de colonias de granulocitos macrófagos, y que produce las células de abajo, el monocito y el macrófago a la izquierda, y el neutrófilo a la derecha. Así que alguien podría tener leucemia aguda que supuestamente surgió de esta célula CFU-GM, pero tendría características tanto de monocito o macrófago como de neutrófilo. De manera similar, se puede tener leucemia eritroide aguda que tendría algunas características de los eritrocitos o sus precursoras. Se puede tener una leucemia megacariocítica aguda con características de los megacariocitos, una leucemia aguda eosinofílica, etc. A veces las leucemias son muy primitivas y muestran múltiples características y eso es lo que intento representar con el recuadro verde. Si vemos en la parte derecha hay dos tipos principales de leucemia linfoblástica aguda, que también es similar a la leucemia mieloide aguda. La leucemia aguda tendrá características de un linfocito B o bien de un linfocito T, así que a menudo hablamos de leucemia linfoblástica aguda de linaje B y leucemia linfoblástica aguda de linaje T.



### Diapositiva 6

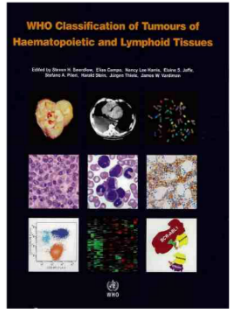
La siguiente diapositiva muestra un espécimen de médula ósea en el que hay muchos blastocitos presentes. Estas son células grandes, como pueden ver, en comparación con los eritrocitos. A la derecha hay un eritrocito nucleado. Estos blastocitos tienen bastante citoplasma y unos pocos gránulos en él. El núcleo y la cromatina nuclear son abiertos. Algunas de estas células tienen nucleolos y entonces también verán en el citoplasma estructuras similares a agujas, que se conocen con el nombre de bastones de Auer. Y si se ven esos bastones en el citoplasma de estos blastocitos, se sabe que estamos ante una leucemia mieloide aguda.



### Diapositiva 7

La clasificación y los subtipos de leucemia mieloide aguda han sufrido cambios y modificaciones con los años. La clasificación más reciente proviene de la Organización Mundial de la Salud y está publicada en el libro cuya cubierta se ve a la izquierda, y tiene en cuenta anomalías citogenéticas, que se pueden observar en estas células leucémicas sobre las que hablaré más adelante, cierta mutación genética, y también tiene en cuenta si el paciente tenía una enfermedad preexistente, como síndrome mielodisplásico, o si tiene características propias que muestran que tenían ciertas características mielodisplásicas. Y lamentablemente algunos pacientes que reciben quimioterapia por otras razones a veces pueden enfermar de leucemia mieloide aguda relacionada con el tratamiento. Creemos que la quimioterapia puede dañar la médula ósea y llevar a la aparición de leucemia mieloide aguda.

### AML Classification 2008



1. Recurrent cytogenetic abnormalities
2. Gene mutations
3. AML with Myelodysplastic Syndrome (MDS) related changes (AML-MRC)
  - AML from MDS
  - AML with MDS related cytogenetic changes
  - AML with multilineage dysplasia
4. Therapy-related AML (t-AML)

WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition 2008. Torsten Haferlach ASH Educational Session

### Diapositiva 8

La siguiente diapositiva muestra algunas de las anomalías genéticas recurrentes que están asociadas con distintos subtipos de leucemia mieloide aguda. Obviamente, no se pretende que las memoricen, pero solo que sepan sobre estos subtipos diferentes y que pueden encontrarse con pacientes con estos subtipos en particular y, como explicaremos en breve, estas anomalías citogenéticas son un factor pronóstico importante de la manera en que los pacientes evolucionan con el tratamiento para la LMA. En la parte inferior ven dos subtipos que tienen mutación, el NPM1 mutado y el CEBPA mutado, y esto se relaciona con algunas de las anomalías genéticas que se definen actualmente en la LMA.

### AML Classification 2008

- **AML with recurrent genetic abnormalities**
- AML with t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*
- AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*
- Acute promyelocytic leukaemia with t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*
- AML with t(9;11)(p22;q23); *MLLT3-MLL*
- AML with t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214*
- AML with inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); *RPN1-EVII*
- AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13;q13); *RBM15-MKL1*
- AML with mutated *NPM1*
- AML with mutated *CEBPA*

WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition 2008

### Diapositiva 9

Desde el punto de vista epidemiológico, la leucemia mieloide aguda es una enfermedad bastante poco común. Se diagnostican solo 13,000 casos nuevos por año aproximadamente en los Estados Unidos, pero es la forma más común de leucemia aguda en adultos y representa el 90% de todos los pacientes adultos con leucemia aguda. Las manifestaciones clínicas que tienen estos pacientes en el momento del diagnóstico en gran medida están relacionadas con la disminución de la producción de células hematopoyéticas normales y, con menos frecuencia, con la invasión de células leucémicas en órganos internos. Los síntomas más comunes que refieren estos pacientes son cansancio o malestar general que suele presentarse a lo largo de varios meses. Pueden tener infecciones cutáneas recurrentes y, con más frecuencia, infecciones respiratorias altas, como sinusitis, bronquitis y neumonía, y también pueden tener hemorragias mucocutáneas, como hemorragias nasales o gingivales, y hematomas de fácil aparición.

#### Acute Myeloid Leukemia-Epidemiology & Clinical Manifestations

- **Epidemiology**
  - Approximately 13,000 new cases/year in USA
  - 90% of all adult acute leukemia
- **Clinical manifestations**
  - 2° to decreased production of nl hematopoietic cells & invasion of organs by the leukemic cells
  - Common symptoms:
    - Fatigue; malaise slowly worsening over several months
    - Recurrent skin or upper respiratory infections
    - Mucocutaneous bleeding



### Diapositiva 10

En algunos pacientes, una expansión del espacio intramedular o invasión del periosteo puede causar sensibilidad y dolor en los huesos. Los pacientes pueden tener anemia grave y palidez o síntomas cardiovasculares, incluso disnea o dolor de pecho. La trombocitopenia, como dijimos, produce secreción mucosa con epistaxis o hemorragia gingival, petequias o equimosis, y los pacientes que están muy neutropénicos pueden tener algunas de las infecciones que mencionamos en la diapositiva anterior o infecciones localizadas.

#### Acute Myeloid Leukemia-Clinical Manifestations

- Diffuse severe bone tenderness in up to 25% of pts related to expansion of the intramedullary space or invasion of the periosteum by leukemic cells
- Anemia: pallor, cardiovascular symptoms
- Thrombocytopenia: mucosal oozing, petechiae, ecchymoses
- Neutropenia: fever &/or localized infection



### Diapositiva 11

Los análisis de sangre muestran que los pacientes tienen distintos grados de pancitopenia y muchas veces, pueden observarse blastocitos o células leucémicas circulantes en el frotis sanguíneo, lo que por supuesto es anormal. La cifra total de leucocitos varía desde muy baja, menos de  $1 \times 10^9/L$  hasta más de  $100 \times 10^9/L$ , pero la mayoría de los pacientes tienen cifras de leucocitos normales o moderadamente elevadas, entre 5 y 30, y algunos pacientes pueden simplemente tener pancitopenia sin blastocitos circulantes. De modo que en ese caso, este diagnóstico debe ser diferencial.

#### Acute Myeloid Leukemia-Diagnosis

- Usually patients present with varying degrees of pancytopenia with circulating blasts on blood smear
- Total WBC may range from  $<1 \times 10^9/L$  to  $>100 \times 10^9/L$ , but most patients have WBC between 5 and  $30 \times 10^9/L$
- 10% of patients may present without circulating blasts



### Diapositiva 12

En cuanto al tratamiento, consideramos que hay dos fases. Nuestro objetivo inicial es que el paciente entre en remisión. Eso significa que queremos que tenga un hemograma completo normal o casi normal y que la médula ósea recupere un aspecto normal o casi normal. Sin embargo, en ese momento, no están curados y sabemos que puede haber leucemia residual a un nivel bajo en la médula ósea, por lo que se necesita más tratamiento y esto se llama tratamiento posterior a la remisión o tratamiento de consolidación, y su finalidad es eliminar la leucemia residual y evitar que el paciente recidive. Usamos quimioterapia porque la leucemia, cuando se presenta, ocurre en toda la médula ósea y no está localizada en un solo lugar.

#### Acute Myeloid Leukemia-Treatment

- **2 phases**
  - Remission induction: Therapy designed to achieve a normal CBC and normal-appearing bone marrow
  - Consolidation (post-remission): Therapy designed to reduce the risk of relapse of leukemia
  - Treatment relies on chemotherapy because of the widespread marrow involvement



### Diapositiva 13

Para inducir la remisión, el tratamiento convencional por muchos años ha sido una combinación del antagonista de la pirimidina citosina arabinosa, conocida como citarabina o Ara-C. Se administra mediante infusión intravenosa continua durante siete días y se combina con una antraciclina como daunorubicina o idarubicina, y se administra mediante una infusión breve diaria durante tres días, generalmente los primeros tres días de tratamiento, y esto se conoce como régimen "7 + 3". La citarabina muchas veces se administra como fármaco único en dosis más altas como tratamiento de consolidación una vez alcanzada la remisión. No todos los pacientes entran en remisión, pero aproximadamente dos tercios de los pacientes lo logran con un régimen "7 + 3".

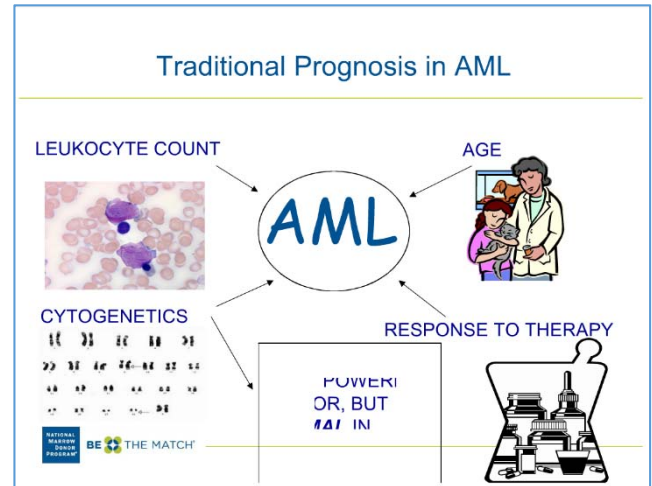
#### Acute Myeloid Leukemia-Treatment

- In remission induction the two most effective drugs are the pyrimidine antagonist, cytosine arabinoside (cytarabine, Ara-C) given by continuous intravenous infusion for 7 days and an anthracycline antibiotic such as daunorubicin or idarubicin, given as one dose daily 3 days (known as the "7+3" regimen)
- Cytarabine often given as single agent in higher doses for multiple cycles in consolidation



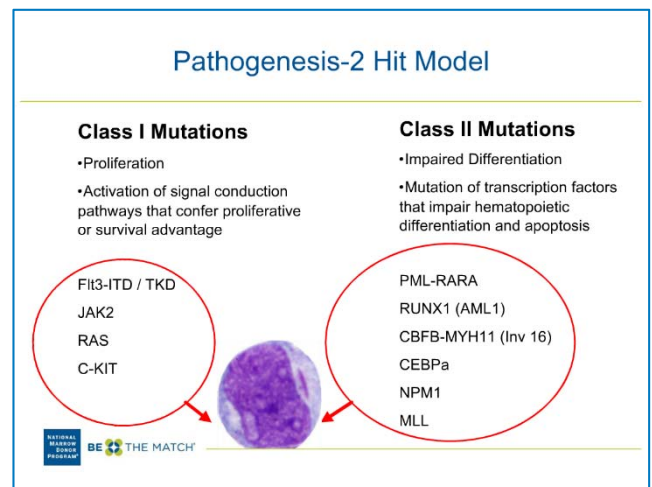
#### Diapositiva 14

El pronóstico tradicional en la LMA se ve influenciado por la cifra de leucocitos o glóbulos blancos, y cuanto más alta la cifra de leucocitos, peor el pronóstico. La edad es un factor importante. Los pacientes de edad a menudo tienen otros factores de riesgo adversos, pero además debido a su edad avanzada, no toleran el tratamiento intensivo que se administra con la inducción de la remisión y la consolidación, de modo que esto influye en el desenlace clínico. La citogenética o análisis cromosómico es el factor pronóstico más importante o el más potente, pero este es normal en entre un 40 y un 50% de los pacientes y aquí es donde entran en juego algunas de las anomalías genéticas que mencioné antes. Y luego obviamente la manera en que los pacientes responden al tratamiento, de modo que si logran la remisión, van a tener un mejor desenlace que si no la logran.



#### Diapositiva 15

Se cree que se requieren múltiples mutaciones para que los pacientes enfermen de leucemia, y esto a veces se caracteriza como mutaciones de clase I que afectan la proliferación, de modo que pueda derivar en una proliferación excesiva de blastocitos, y entonces estas células tampoco llegan a diferenciarse, de modo que permanecen inmaduras en la fase similar a la blástica y hay distintas mutaciones que pueden afectar esta diferenciación. No vamos a entrar en detalles, pero es importante conocer algunas de estas mutaciones, particularmente la que vemos arriba a la izquierda, la duplicación interna en tándem del *Flt3*, que es una de las importantes. A la derecha vemos el *NPM1*, el segundo desde abajo, que es el gen de la nucleofosmina 1.

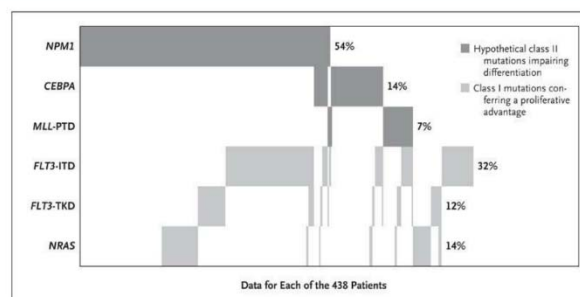


## Diapositiva 16

De modo que ahora se sabe que las mutaciones en algunos de estos genes son bastante comunes en los pacientes con leucemia mieloide aguda y se pueden encontrar con frecuencia en pacientes con una citogenética normal, de modo que estas mutaciones ocurren a un nivel submicroscópico en el que la mutación no se detecta mediante el análisis citogenético de rutina. Y pueden ver que la mutación en NPM1 es una de las más comunes en la leucemia mieloide aguda. La cuarta hacia abajo, FLT3, y esta es una la duplicación interna en tándem de la tirosina cinasa tres similar a fms.

Hay una duplicación interna de una parte del material genético en este gen y eso se ve en un tercio de los pacientes, y algunas de las otras son menos comunes. Pero deben tomar nota de estas dos que son comunes, la NPM1 y la duplicación interna en tándem de FLT.

### Frequencies and Distribution of the NPM1, CEBPA, MLL, FLT3, and NRAS Mutations, According to Mutation Class



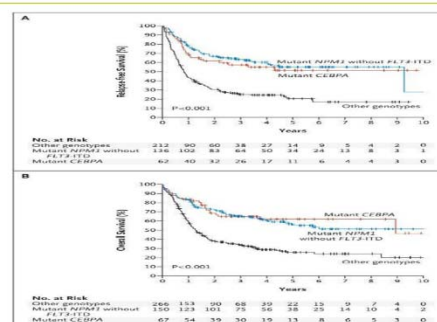
NATIONAL MARROW DONOR PROGRAM THE MATCH

Schlenk RF et al. N Engl J Med 2008; 358:1909-1918

## Diapositiva 17

Debido a que las combinaciones de mutaciones en estos dos genes influyen significativamente en el pronóstico, y como pueden ver en estos dos gráficos del artículo fundamental del New England Journal of Medicine de 2008, los pacientes que tienen un gen de la nucleofosmina mutante pero no tienen una FLT3-ITD tienen un buen desenlace, de manera similar a los pacientes que tienen una mutación CEPBA, mientras que los pacientes de los otros genotipos no tienen un desenlace tan bueno en cuanto a recaída y supervivencia global. La curva inferior, como pueden ver, muestra la supervivencia global de estos pacientes.

### Kaplan-Meier Survival Estimates, According to Genotype

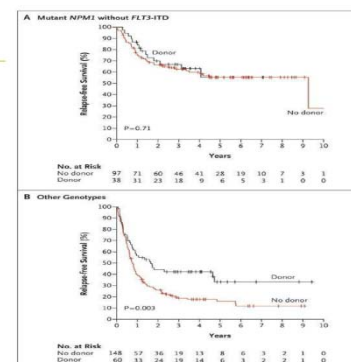


NATIONAL MARROW DONOR PROGRAM THE MATCH

Schlenk RF et al. N Engl J Med. 2008; 358:1909-1918

## Diapositiva 18

La otra observación importante de este estudio fue que los pacientes que tienen el perfil genético más favorable con el gen de la nucleofosmina 1 mutante y el FLT3 en la parte superior, ya sea que tengan un donante para recibir un trasplante o no —y la mayoría de los pacientes con un donante recibirán un trasplante— tienen un desenlace tan favorable como quienes no tienen donante, mientras que los pacientes que tienen los otros genotipos tienen un desenlace desfavorable sin donante y un poco mejor si tienen un donante y pueden recibir un trasplante. Así que estos perfiles genéticos nos ayudan a identificar a los pacientes que pueden beneficiarse más con un trasplante.



NATIONAL MARROW DONOR PROGRAM THE MATCH

Schlenk RF et al. N Engl J Med. 2008; 358:1909-1918

Relapse-free Survival among Patients in Whom a Complete Remission Was Achieved, According to the Availability of an HLA-Matched Related Donor

## Diapositiva 19

Ahora este es un paciente que vi recientemente, un varón de 47 años, en excelente estado físico, profesor de educación física, entrenador y corredor de larga distancia. En enero de 2012, contrajo una infección respiratoria alta, que rara vez había tenido anteriormente, y comenzó a notar que no podía correr las mismas distancias. Recién en abril cuando tuvo una segunda infección respiratoria fue al médico y se encontró que tenía una cifra de leucocitos muy alta, 270,000, o  $270 \times 10^9/L$ , y en la sangre observaron un 94% de blastocitos, de modo que casi toda su fórmula leucocitaria era de blastocitos, y sus plaquetas y hemoglobina estaban bastante bajas. La biopsia de médula ósea mostró leucemia mieloide aguda y se caracterizó morfológicamente como más inmadura. Su análisis cromosómico dio normal. Su gen de la nucleofosmina fue negativo, pero el FLT3-ITD dio positivo y la proporción con el gen FLT3 normal era de 0.7, así que digamos que era una carga alélica bastante alta. Así que entraría en la otra categoría de genotipo que vimos en la diapositiva anterior, y de hecho siendo FLT3-ITD positivo, sabemos que no tiene un buen pronóstico con la quimioterapia. Se le hizo leucoforesis y se redujo su cifra de glóbulos blancos extrayendo la mayor cantidad que pudimos con una máquina de aféresis porque sabemos que los pacientes con estas cifras de glóbulos blancos tan altas corren riesgo de leucostasis y de sufrir accidentes cerebrovasculares, y se lo inscribió en un ensayo clínico y recibió el fármaco experimental flavopiridol junto con la citarabina estándar, que mencionamos antes, y un antibiótico antraciclínico distinto que se llama mitoxantrona, así que un poco similar al "7 + 3" con el agregado del flavopiridol. Afortunadamente logró una remisión completa. El paciente era adoptado. Y prefería no ponerse en contacto con su familia de sangre así que se buscó un donante compatible no emparentado y se encontró uno y tuvimos que tomar la decisión de si proseguir con el trasplante o no. Obviamente, con su mal pronóstico, consideramos que era su mejor opción y se sometió a un trasplante de donante compatible no emparentado. Al momento de esta grabación, es demasiado pronto después del trasplante para saber cómo evolucionará a largo plazo. Pero a los pacientes con la duplicación interna en tándem, o ITD, de FLT3 a menudo se los considera para un trasplante en la primera remisión.

### 47 yo male, PE teacher, coach, long distance runner

- 1/12 – URI (rare for him), decreasing exercise tolerance
- 4/12 – 2<sup>nd</sup> URI, WBC 270,000 with 94% blasts, plts 28,000, hemoglobin 8.8
- BM biopsy AML without maturation, chromosomes normal, NPM1 negative, FLT3-ITD positive (allelic ratio 0.7)
- Leukopheresis done, enrolled on clinical trial with Flavopiridol, Cytarabine and mitoxantrone
- Achieved a complete remission
- Adopted, prefers not to contact birth family
- Matched unrelated donor identified, next step?



## Diapositiva 20

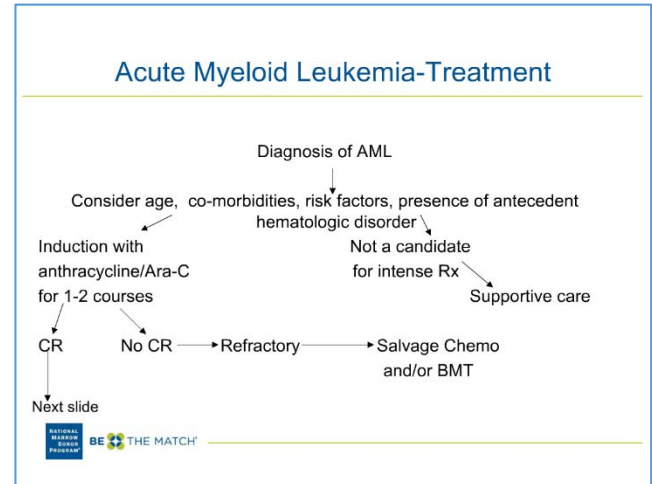
De modo que, ¿quiénes son los pacientes que consideramos para recibir un trasplante y quienes son los que consolidaríamos con quimioterapia? Este es un tema largo y complicado, pero brevemente puedo decirles que los pacientes con ciertas anomalías citogenéticas, como una traslocación entre los cromosomas 8 y 21 o que tienen una anomalía de inversión en el cromosoma 16, a menos que tengan otra mutación genética conocida como kit, o si tienen un FLT3, o una cifra alta de leucocitos, se los consideraría para el trasplante. Pero si tienen la anomalía en el 8 o 21, una inversión en el 16, sin estas otras anomalías, consideramos que van a obtener resultados bastante buenos con la quimioterapia y no necesitan un trasplante. Y después, el otro grupo del que estábamos hablando recién, el grupo nucleofosmina positivo pero 3 negativo, y el grupo CEBPA, esos pacientes también pueden obtener buenos resultados con la quimioterapia y no creemos que un trasplante los beneficie en la primera remisión. Los estudios han demostrado que casi todos los demás pacientes se beneficiarán con un trasplante una vez que logren la primera remisión completa, y esto se debe considerar seriamente. Si no reciben el trasplante en la primera remisión y recidivan pero después entran en una segunda o incluso en una tercera remisión, el trasplante también se puede considerar en ese momento. Así que estas son algunas de las pautas que usamos para ayudarnos a determinar a quién se debe considerar seriamente para el trasplante. También tenemos que tener en cuenta la edad, porque los pacientes muy mayores muchas veces no son candidatos para un trasplante.

### BMT vs CHEMO for AML in First Remission

- Consolidation with chemotherapy for:
  - t(8;21), inv(16) unless kit+, FLT3+ or high WBC
  - NPM+FLT3-, CEBPα+ alone
- BMT for all others in first complete remission (CR1) or those beyond CR1

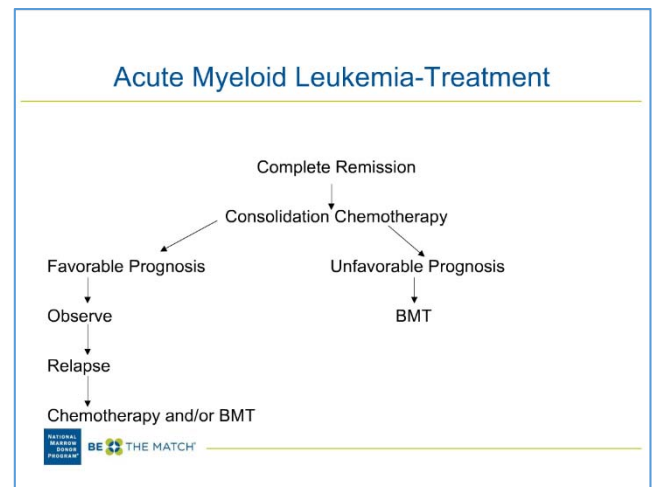
### Diapositiva 21

La siguiente diapositiva muestra un algoritmo que uso al decidir quién debería recibir un trasplante. Tengo en cuenta la edad del paciente, qué otros problemas de salud tiene, como insuficiencia cardíaca congestiva grave, enfermedad pulmonar, presencia de otro trastorno hematológico previo que también puede estar asociado con un pronóstico desfavorable. A la derecha, si no lo considero un candidato para un tratamiento intensivo, por ejemplo un paciente de más de 80 años con insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedad pulmonar, podemos ofrecerle tratamiento complementario con antibióticos y transfusiones y esperar que sobreviva algún tiempo pero sabemos que en algún momento la leucemia le va a ganar. A la izquierda, si es candidato para quimioterapia de inducción con un régimen "7 + 3", con Ara-C y antraciclina, le damos uno o dos ciclos. Si no alcanza la remisión completa, es muy grave. Tiene enfermedad refractaria. Podemos intentar con quimioterapia de último recurso o, en algunos casos, podemos llevar a esos pacientes directamente al trasplante. A la izquierda, si sí logran la remisión completa.



### Diapositiva 22

La siguiente diapositiva. Les daremos quimioterapia de consolidación. Si sabemos que están en el grupo de pronóstico menos favorable a la derecha, los llevamos al trasplante y si se ha identificado un donante y están listos, pueden recibir el trasplante justo después de haber alcanzado la remisión completa. De lo contrario, podemos darles uno o dos ciclos de quimioterapia de consolidación pero con la intención de hacerles un trasplante. Si están en el grupo con pronóstico más favorable, los de 8;21, inversión en el 16, nucleofosmina positivos, FLT3 negativos, les damos hasta cuatro ciclos de quimioterapia de consolidación y los tenemos en observación. Esperamos que se hayan curado y no recidiven, pero si tienen recaída, quizá necesiten más quimioterapia y si son candidatos para el trasplante y vuelven a lograr la remisión, consideraremos hacerles un trasplante. A algunos pacientes podemos hacerles el trasplante sin necesariamente inducir otra remisión pero, en todos los casos, queremos intentar que vuelvan a estar en remisión.



### Diapositiva 23

Voy a tratar de concluir con algunas diapositivas sobre la leucemia linfoblástica aguda, el otro subtipo de leucemia aguda. Esta es todavía menos común en total, con tan solo 3,000 casos por año. La mayoría de estos pacientes son niños. Esto representa el 75% de todos los casos en niños, y nuevamente solo el 10%, a lo sumo el 20%, de la leucemia en adultos. En los niños, la incidencia máxima ocurre aproximadamente a los cuatro años. En los adultos, tiende a ocurrir en los pacientes de edad.

#### Acute Lymphoblastic Leukemia-Epidemiology

- 3,000 case per year diagnosed in USA
- Two thirds occur in children
- Represents 75% of all cases of acute leukemia in children and 10-20% of all cases of acute leukemia in adults
- In children the peak incidence occurs at age 4 and in adults at >age 65



### Diapositiva 24

En contraste con la LMA, la afectación del sistema nervioso central por leucemia es más común con la leucemia linfoblástica aguda. De ahora en adelante la llamaré LAL. No es frecuente ver esto en el momento del diagnóstico, pero si no se intenta prevenirlo con tratamiento profiláctico, la mayoría de los pacientes verán afectado el CNS. Otra área que puede verse afectada por la leucemia en los niños varones son los testículos, en un 10 a 15% de los pacientes.

#### Acute Lymphoblastic Leukemia-Clinical Manifestations

- CNS involvement uncommon at diagnosis – <5% of children and up to 15% of adults. However, unless prophylactic treatment given the majority of pts will eventually develop CNS disease.
- Testicular involvement in 10-15% of boys



### Diapositiva 25

La Organización Mundial de la Salud también ha clasificado la LAL como un neoplasma linfoide y los ha llamado neoplasmas linfoides precursores, y esto es la leucemia linfoblástica de linaje B o de leucocitos B. Pueden ver que también hay ciertas anomalías cromosómicas que se ven con este tipo de LAL. Una de las más prominentes es la traslocación 9;22. Este es el cromosoma Filadelfia que quizá recuerden de los estudios de medicina y afecta dos genes: el gen de región de fractura BCR y el oncogén Abelson ABL1.

#### WHO Classification of Lymphoid Neoplasms

- Precursor Lymphoid Neoplasms
  - B lymphoblastic leukemia/lymphoma with
    - NOS
    - t(9;22)(q34;q11.2); *BCR/ABL1*
    - t(v;11q23); *MLL* rearranged
    - t(12;21)(p13;q22); *TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)*
    - hyperdiploidy
    - hypodiploidy
    - t(5;14)(q31;q32); *IL-3-IGH*
    - t(1;19)(q23;p13.3); *E2A/PBX1 (TCF3-PBX1)*



### Diapositiva 26

Para los neoplasmas linfoides precursores del tipo linfocito T, hay varios subtipos que se consideran. La OMS no distingue estos subtipos, pero el Grupo Europeo para la Inmunofenotipificación de la Leucemia los caracteriza, y también está la leucemia de linfocitos Burkitt, que es un neoplasma de linfocitos B más maduros, que a menudo se presenta como un linfoma pero a veces tiene una fase leucémica.

### WHO Classification of Lymphoid Neoplasms

- Precursor Lymphoid Neoplasms
  - T lymphoblastic leukemia/lymphoma (no WHO sub-classification, but EGIL sub-typed)
    - Pro T sCD3-, cyCD3+, CD7+
    - Pre T CD7+, CD2+, CD5+
    - Cortical T CD1a+
    - Mature T CD1a-
  - Burkitt-cell leukemia (now classified with Burkitt lymphoma as a mature B cell neoplasm)



### Diapositiva 27

La citogenética tiene un papel importante en el pronóstico de la LAL. Los factores pronóstico buenos son aquellos con un número de cromosomas mayor de lo normal —más de 50 cromosomas— a lo que llamamos hiperdiploidia. Esto se ve con bastante frecuencia en niños y rara vez en adultos. Hay una traslocación entre los cromosomas 12 y 21, la TEL-AML1, nuevamente bastante común en niños pero rara en adultos, y luego la E2A-PBX1 con la traslocación 1;19, menos común tanto en niños como en adultos. Pero pueden ver que los niños, tal vez recuerden esto también, tienen mejores resultados con el tratamiento de la LAL que los adultos y de alguna manera esto está relacionado con el hecho de que es más frecuente que tengan estos subtipos citogenéticos más favorables.

### Cytogenetics and Prognosis in ALL

| • Good prognosis                  | Incidence |        |
|-----------------------------------|-----------|--------|
|                                   | Children  | Adults |
| • Hyperdiploidy (>50 chromosomes) | 25%       | 7%     |
| • TEL-AML1 [t(12;21)]             | 22%       | 2%     |
| • E2A-PBX1 [t(1;19)]              | 5%        | 3%     |



### Diapositiva 28

Los factores pronóstico desfavorables son el cromosoma Filadelfia o la traslocación 9;22, comunes en adultos pero no tanto en niños, y luego también aquellos con leucemia de linaje mixto, también conocido como gen de la leucemia de linaje mielóide-linfoide que está reordenado y afecta el cromosoma 11, muchas anomalías cromosómicas distintas, y aquellos con cromosomas puramente normales son hipodiploidia, tampoco común en niños ni en adultos pero sí asociada con un pronóstico menos favorable.

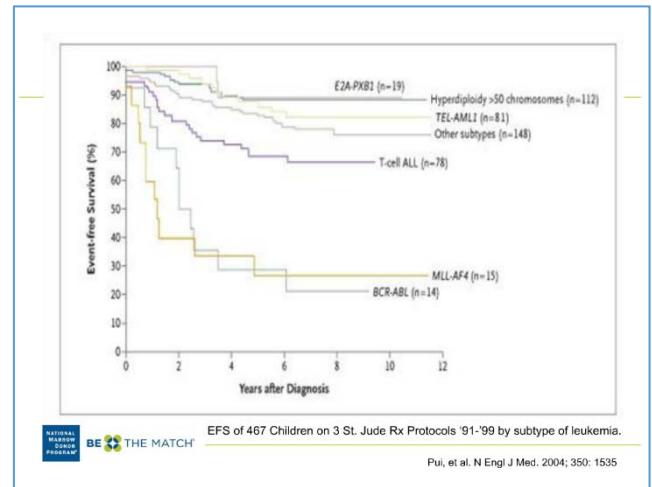
### Cytogenetics and Prognosis in ALL

| • Poor prognosis                              | Incidence |        |
|-----------------------------------------------|-----------|--------|
|                                               | Children  | Adults |
| • BCR-ABL [t(9;22)]                           | 3%        | 25%    |
| • MLL rearrangement [e.g., t(4;11); t(11;19)] | 8%        | 10%    |
| • Hypodiploidy (<45 chromosomes)              | 1%        | 2%     |



### Diapositiva 29

Esta es una diapositiva de una publicación que estudió un gran número de niños tratados en el hospital de investigación St. Jude de Memphis y que muestra el resultado favorable con hiperdiploidia, el E2A-PBX1 y el TEL-AML1. Como pueden ver en la parte inferior con el cromosoma Filadelfia o BCR-ABL, o el MLL reordenado, los pacientes tienen resultados mucho peores.



### Diapositiva 30

Los factores pronóstico adversos para la LAL en adultos incluyen el tercer punto que es Citogenética, sobre el que acabamos de hablar, también mayor edad, cifra alta de leucocitos, y esto se distingue por cifras altas de 30,000 leucocitos o más para el linaje B, pero de cien mil o más para los linfocitos T. Los pacientes que tardan más en alcanzar la remisión completa tienden a tener un mal pronóstico, y si usamos técnicas de análisis sensibles, como citometría de flujo o análisis molecular, y encontramos cáncer residual en una célula de cada 1,000 o de cada 10,000 células tras la inducción o más adelante en el tratamiento, sabemos que esos pacientes tendrán una peor evolución que si no se detectaran esas células residuales.

#### Adverse Prognostic Factors for Adult ALL

- Age > 35 years
- WBC > 30K/ $\mu$ L (B cell); 100K/ $\mu$ L (T cell)
- Cytogenetics t(9;22), t(4;11), +8, -7, complex, hypodiploid/near triploid
- Time to CR > 4 weeks
- Minimal residual disease:  $>10^{-3}$  to  $10^{-4}$  after induction,  $>10^{-4}$  or increasing after consolidation

NATIONAL  
MALIGNANT  
DISEASE  
PROGRAM

BE THE MATCH

Hoelzer, D. ASCO Education Book. 2002, p. 49.

### Diapositiva 31

La quimioterapia en la LAL es diferente que en la LMA, se basa más en corticoesteroides, como prednisona, y también fármacos como vincristina, antimetabolitos como 6-mercaptopurina y metotrexato, y también ciclofosfamida. Como pueden ver que con solo administrar corticoesteroides junto con prednisona, casi la mitad de los niños pueden entrar en remisión completa, pero lamentablemente no la mantienen. De modo que se necesita una quimioterapia combinada, y como pueden ver abajo que combinar prednisona, vincristina, metotrexato y 6-MP puede aumentar la tasa de remisión completa a un 94%.

#### Chemotherapy of Childhood ALL: Historical perspective

| Single agents           | CR rate (%) |
|-------------------------|-------------|
| Prednisone (Pred)       | 57          |
| Vincristine (VCR)       | 55          |
| 6-Mercaptopurine (6-MP) | 27          |
| Methotrexate (MTX)      | 21          |
| Cyclophosphamide        | 18          |
| Combination agents      |             |
| Pred + VCR              | 85          |
| Pred + 6-MP             | 81          |
| MTX + 6-MP              | 45          |
| Pred+VCR+MTX+6-MP       | 94          |

NATIONAL  
MALIGNANT  
DISEASE  
PROGRAM

BE THE MATCH

### Diapositiva 32

La LAL se trata en cuatro fases en vez de las dos que vimos para la LMA. Está el tratamiento de inducción, y esto se definió inicialmente a comienzos de la década del '70, cuando había muy pocos fármacos quimioterápicos y pueden ver que incluí solo algunos de los pocos fármacos que había entonces, pero rigen los mismos principios, si bien ahora se usan fármacos diferentes. Así que inducción de la remisión completa, luego altas dosis de antimetabolitos como una especie de consolidación, luego antiguamente se daba irradiación cefalorraquídea para prevenir cáncer en el CNS—esto se hace con menos frecuencia ahora— y luego el tratamiento de mantenimiento prolongado con combinaciones de fármacos orales durante un período prolongado para evitar la recaída. Así que: inducción, consolidación como en la LMA, pero con tratamiento del CNS ya sea con radiación o quimioterapia, y luego el tratamiento de mantenimiento prolongado que no se hace en la LMA porque los estudios no han demostrado un beneficio claro.

#### Chemotherapy of Childhood ALL: Historical Perspective

- Total therapy: 4 Phases
  - Induction of complete remission with Pred+VCR
  - High doses of antimetabolites IV qd for one week
  - Cerebrospinal irradiation
  - Prolonged maintenance therapy with combination of agents over 2 to 3 years



Pinkel D. JAMA . 1971; 26: 216(4): 648-62

### Diapositiva 33

Los regímenes actuales combinan múltiples fármacos. Los he abreviado y nuevamente no espero que los recuerden. Estos son regímenes bastante complicados. Está la radiación craneal. También mencioné el tratamiento intratecal, es decir, quimioterapias inyectadas directamente en el conducto raquídeo. También podemos describir los mismos fármacos que se pueden combinar para la intensificación o consolidación, y luego ven el mantenimiento prolongado con algunos de los mismos fármacos. En los niños, esto ha permitido un éxito notable con tasas de remisión completa de más del 98%, y supervivencias cercanas al 80-90%, pero en adultos, lamentablemente, las tasas de supervivencia son menores, del orden del 30-40%.

#### Contemporary Adult ALL Treatment Regimens

- 1-2 months of induction with DNR, PRED, VCR, LASP, CTX, Ara-C, MTX
- Cranial XRT and IT MTX
- Intensification/Consolidation with same agents as bullet #1 above
- Prolonged maintenance with 6MP, MTX, VCR, PRED
- Complete Remission rates 80-90% with survival rates 30-40% at 4 years



### Diapositiva 34

Sin embargo, se ha demostrado que si los regímenes pediátricos, que tienden a ser más intensos que los adultos, se administran a adolescentes o adultos jóvenes de hasta 30 o 40 años, se pueden mejorar los resultados. Se han publicado siete comparaciones retrospectivas de adultos jóvenes que recibieron el régimen pediátrico con otros que recibieron un régimen adulto menos intenso para la LAL.

### The Treatment of ALL in Adolescents/Young Adults (AYA)

7 published retrospective comparisons

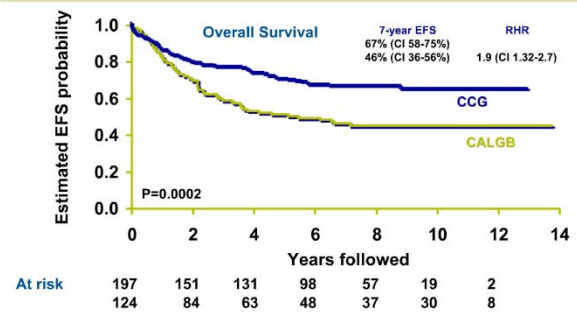
- USA – CCG vs CALGB
- French – FRALLE vs LALA
- Dutch – DCOG vs HOVON
- Italian – AIEOP vs GIMEMA
- British/USA – ALL97 vs UKALLXII/E2993
- Swedish – NOPHO vs Swedish Adult ALL
- Finnish – NOPHO vs Finnish Leukemia



### Diapositiva 35

La siguiente diapositiva muestra el estudio estadounidense que mostró que los pacientes que recibieron un régimen pediátrico, con una curva azul, el Grupo de Cáncer Infantil, en comparación con pacientes de la misma edad que recibieron un régimen para adultos con un grupo cooperativo de adultos —el Grupo de Cáncer y Leucemia B— tuvieron mejor resultado con el régimen pediátrico.

### USA CCG-CALGB Comparison



Stock W et al. Blood. 2008; 112:1646

### Diapositiva 36

¿Cuál es la diferencia entre estos dos regímenes? Bien, se relaciona en gran medida con los fármacos, donde las dosis que están en rojo, pueden ver en los estudios del Grupo de Cáncer Infantil que la vincristina, una forma de cortisona, la dexametasona y también el fármaco asparaginasa se dan en dosis mucho más altas que en el régimen de adultos, y creemos que esto tiene una gran incidencia en el mejor desenlace clínico que obtienen los niños. Lamentablemente, los adultos, en especial los de mayor edad, no toleran bien estas dosis más altas, así que no es posible dárselas. Pero la intensidad de la quimioterapia sí que hace diferencia.

### Specified Cumulative Postremission Doses

|                                       | CCG (2 trials) | CALGB        |
|---------------------------------------|----------------|--------------|
| Vincristine (mg/m <sup>2</sup> )      | 22/45          | 14           |
| Cytarabine (mg/m <sup>2</sup> )       | 1,800/2,400    | 1,200        |
| Dexamethasone (mg/m <sup>2</sup> )    | 210/420        | 140          |
| Asparaginase (U/m <sup>2</sup> )      | 90,000/318,000 | 48,000       |
| Doxorubicin (mg/m <sup>2</sup> )      | 75/150         | 90           |
| Cyclophosphamide (mg/m <sup>2</sup> ) | 3,000/4,000    | 3,000        |
| MTX (IV or oral) (mg/m <sup>2</sup> ) | 90/1,000       | 100          |
| Intrathecal MTX/cranial RT            | 132            | 105          |
|                                       | mg/1,800 cGy   | mg/2,400 cGy |



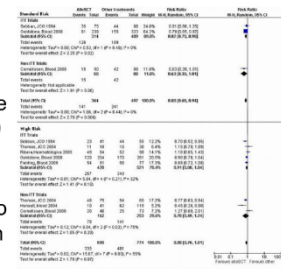
Stock W et al. Blood. 2008; 112:1646

## Diapositiva 37

Ahora este es un metaanálisis a gran escala de adultos que recibieron tratamiento en muchos ensayos aleatorizados distintos para ver cómo les iba, y estos pacientes se dividieron en riesgo estándar y riesgo alto, y el objetivo del estudio fue demostrar que tanto con riesgo estándar como con alto, el trasplante es importante para mejorar el resultado en estos pacientes. Pueden ver que particularmente para el riesgo estándar, el valor de P fue significativo, favoreciendo el trasplante, y una significación limítrofe, pero significación al fin, para los pacientes de riesgo alto.

## Management of Adult ALL Patients in CR1 Systematic Review and Meta-Analysis

- Optimal post-remission therapy unclear
- 13 trials analyzed
- For allo HCT non-relapse mortality (NRM) HR 2.99 (1.4-6.5) and for relapse HR 0.52 (0.33-0.83)
- Allo HCT superior to auto HCT or chemo for ALL in CR1



All cause mortality for the comparison of Allo HCT to auto HCT/chemo by SR or HR

NATIONAL  
MARCUS  
GROUP  
PEDIATRIC  
BE THE MATCH

Ram. Cancer. 2010; 116: 3447

## Diapositiva 38

Así que con los pacientes con LAL sin cromosoma Filadelfia, o Filadelfia-negativos, estas son las recomendaciones que uso. No necesariamente todos los investigadores están de acuerdo con ellas y el uso de regímenes pediátricos ha cambiado nuestra manera de pensar sobre la necesidad de trasplante, particularmente en adultos más jóvenes. Mis recomendaciones son que, en pacientes de hasta 35-40 años, se debe considerar un ensayo clínico con un régimen pediátrico, o algunos ensayos clínicos inscriben a más pacientes hasta la edad de 30 años e incluso yo consideraría remitirlos a colegas pediatras debido a que están familiarizados con estos regímenes. Con las edades de 35 a 45 es más difícil decir cuál debería ser el tratamiento definitivo, pero ciertamente si tienen características de riesgo más alto, se debe considerar el trasplante. Y si tienen más de 45 años, nuevamente se debe considerar el trasplante pero reduciendo la intensidad del acondicionamiento, y este es tema para otra charla, de si se puede considerar intensidad total o intensidad reducida junto con quimioterapia, dependiendo del estado físico del paciente.

## Recommendations for Ph neg ALL

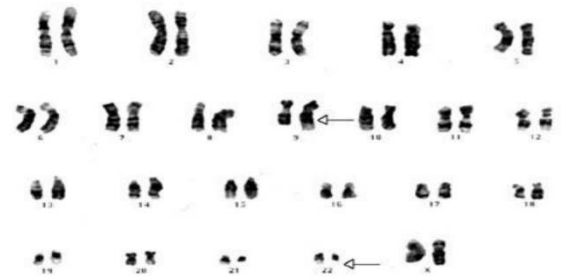
- Up to age 35-40, enroll on clinical trial with pediatric regimen or refer to pediatric colleagues to treat
- 35-45 years – gray area, assess risk factors, consider BMT
- 45-55 years – consider BMT, possibly reduced intensity conditioning (RIC)
- >55 years, chemotherapy, but consider reduced intensity HCT if fit

NATIONAL  
MARCUS  
GROUP  
PEDIATRIC  
BE THE MATCH

### Diapositiva 39

Voy a concluir con algunos comentarios sobre el subtipo más bien único de LAL que tiene el cromosoma Filadelfia. Pueden ver abajo que hay un cromosoma pequeño número 22. Esto es lo que originalmente se designó como cromosoma Filadelfia, y no fue sino hasta 10 años después que se reconoció que en realidad hay una traslocación entre los cromosomas 9 y 22, donde el 22 recibe menos en el intercambio que el 9.

### Philadelphia Chromosome $t(9;22)(q34;q11)$



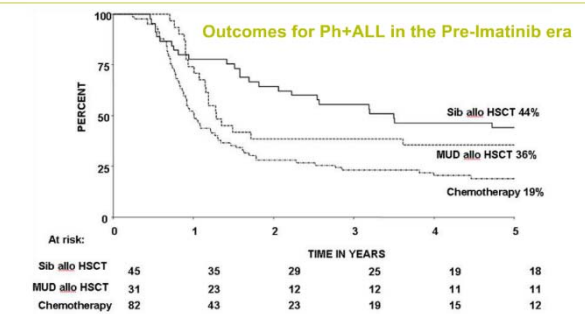
NATIONAL  
MARBAN  
TRANSPLANT  
PROGRAM

BE THE MATCH

### Diapositiva 40

Estos pacientes tienen un mal pronóstico y, por muchos años, hemos considerado que el trasplante era lo mejor para ellos si eran candidatos, y pueden ver que los pacientes que tienen un hermano y reciben un trasplante logran el mejor resultado, mejor que con un donante compatible no emparentado, pero mucho mejor que si reciben quimioterapia. De modo que el trasplante por muchos años se ha considerado la mejor opción de tratamiento para la LAL con cromosoma Filadelfia.

### MRC UKALLXII/ECOG2993 Trial



NATIONAL  
MARBAN  
TRANSPLANT  
PROGRAM

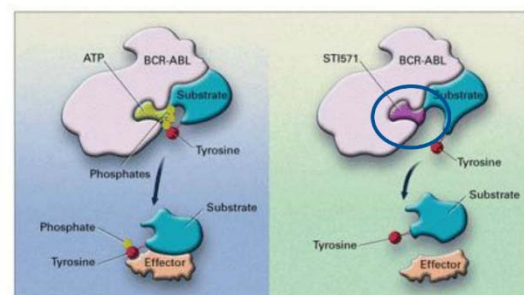
BE THE MATCH

Fielding, et al. Blood. 2009; 113:4489

### Diapositiva 41

Esto es lo que se piensa aún, pero el tratamiento de esta enfermedad ha cambiado drásticamente con el desarrollo de un fármaco llamado imatinib o Gleevec. A la izquierda de esta ilustración se ve el sitio de fijación del ATP en verde en el gen BCR-ABL, y el BCR-ABL o el ABL solo es una tirosina cinasa que fosforila el ATP y conduce a la activación de moléculas secuencia abajo que llevan a la proliferación de la célula. A la derecha, ven donde el imatinib, o como se llamaba antes: STI571, se une en el sitio de fijación del ATP y previene la fosforilación de estas tirosinas y la activación secuencia abajo de las distintas moléculas que llevan a la autoproliferación, de modo que puede bloquear la proliferación e impedir que la célula leucémica continúe dividiéndose.

### Mechanism of Action of STI571 (IMATINIB, GLEEVEC®)

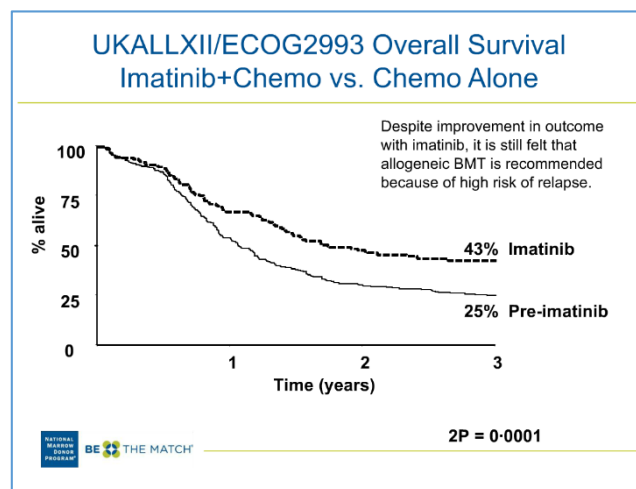


NATIONAL  
MARBAN  
TRANSPLANT  
PROGRAM

BE THE MATCH

### Diapositiva 42

El imatinib se ha combinado con quimioterapia y hay estudios que ahora han demostrado que los pacientes obtienen mejores resultados si reciben imatinib con quimioterapia que si reciben quimioterapia solamente. Esto lleva a la pregunta de si estos pacientes igualmente necesitan un trasplante, a pesar de esta mejoría en los resultados con imatinib. No tengo tiempo de mostrar todos estos datos, pero todavía se recomienda que estos pacientes reciban un trasplante, porque si bien tienen más éxito con imatinib, igual con frecuencia son propensos a recidivar.



### Diapositiva 43

Así que, en conclusión, los dos tipos principales de leucemia aguda son leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda. El principal factor pronóstico para determinar el desenlace clínico en la LMA y la LAL es la citogenética. Como he mostrado, los marcadores moleculares cada vez tienen un papel más importante. La quimioterapia es el tratamiento principal para la leucemia aguda, pero el trasplante —el trasplante de células hematopoyéticas— tiene un papel importante, especialmente para los pacientes de alto riesgo en primera remisión o los pacientes que han pasado la primera remisión y que sabemos que la quimioterapia adicional no les ofrecerá un beneficio a largo plazo y hay que considerar un trasplante. El imatinib combinado con quimioterapia ha mejorado los resultados en la LAL con cromosoma Filadelfia, pero creemos que el trasplante todavía es necesario para impedir que estos pacientes recidiven.

### Conclusions

- The 2 main types of acute leukemia are acute myeloid leukemia (AML) and acute lymphoblastic leukemia (ALL)
- The main prognostic factor determining outcome in AML & ALL are cytogenetics, but molecular markers are playing an increasingly prominent role
- The mainstay of treatment for acute leukemia is chemotherapy
- HCT is utilized for higher risk patients in CR1 and in patients beyond CR1
- Imatinib combined with chemotherapy has improved outcomes in Ph+ ALL, but HCT is still needed

BE THE MATCH

### Diapositiva 44

Así que solo responderé a estas preguntas posteriores a la conferencia de la diapositiva anterior. Los dos principales subtipos de leucemia aguda son la LMA y la LAL.

### Post-lecture Questions

1. List the 2 main subtypes of acute leukemia.
  - Acute myeloid leukemia (AML) and acute lymphoblastic leukemia (ALL)

BE THE MATCH

### Diapositiva 45

La citogenética y ahora los marcadores moleculares son algunos de los factores pronóstico más fuertes del desenlace clínico ante un diagnóstico de leucemia aguda.

#### Post-lecture Questions

1. List the 2 main subtypes of acute leukemia.
  - Acute myeloid leukemia (AML) and acute lymphoblastic leukemia (ALL)
2. What is the strongest predictor of outcome in acute leukemia at diagnosis?
  - Cytogenetics but molecular markers are playing an increasingly prominent role



### Diapositiva 46

Los niños con leucemia linfoblástica aguda logran mejores resultados en parte porque toleran una quimioterapia más intensa y en parte porque tienden a tener factores pronóstico más favorables con algunas de las anomalías genéticas que tienen.

#### Post-lecture Questions

1. List the 2 main subtypes of acute leukemia.
  - Acute myeloid leukemia (AML) and acute lymphoblastic leukemia (ALL)
2. What is the strongest predictor of outcome in acute leukemia at diagnosis?
  - Cytogenetics but molecular markers are playing an increasingly prominent role
3. Outcomes in acute lymphoblastic leukemia are better in children than in adults.
  - True



### Diapositiva 47

El fármaco que ha mejorado los resultados o que ha tenido el mayor impacto en la LAL con cromosoma Filadelfia es el imatinib, o Gleevec.

Muchas gracias por su atención.

#### Post-lecture Questions

1. List the 2 main subtypes of acute leukemia.
  - Acute myeloid leukemia (AML) and acute lymphoblastic leukemia (ALL)
2. What is the strongest predictor of outcome in acute leukemia at diagnosis?
  - Cytogenetics but molecular markers are playing an increasingly prominent role
3. Outcomes in acute lymphoblastic leukemia are better in children than in adults.
  - True
4. What drug in recent years has had the greatest impact on the outcome of Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia?
  - Imatinib combined with chemotherapy has improved outcomes in Ph+ ALL, but HCT is still needed

