

Jukka Kanerva, Olli Lohi ja Kim Vettenranta

## Syöpälääketutkimus lasten lääketutkimuksen eturintamassa

Aktiivinen kliininen lääketutkimus on lisännyt syöpää sairastavien lasten paranemismahdollisuuksia huomattavasti. Nämä tulokset on saavutettu laajalla kansainvälisellä yhteistyöllä ja rekrytoimalla mahdollisimman moni lapsipotilas mukaan tutkimuksiin. Näiden potilaiden hoidossa tarvitaan vielä uusien tutkimusasetelmien käyttöönottoa. Avainasemassa ovat tautimekanismien ymmärtämiseen perustuvat, varhaisen vaiheen lääketutkimukset. Tutkittaessa alaikäisiä vaikeasti sairaita potilaita heidän turvallisuuteensa tulee kiinnittää erityistä huomiota. Eettiset näkökohdat ovat keskeisiä, kun tutkittava on kykenemätön ikänsä tai kehitystasonsa vuoksi itse antamaan tietoista suostumusta tutkimukseen osallistumiselle.

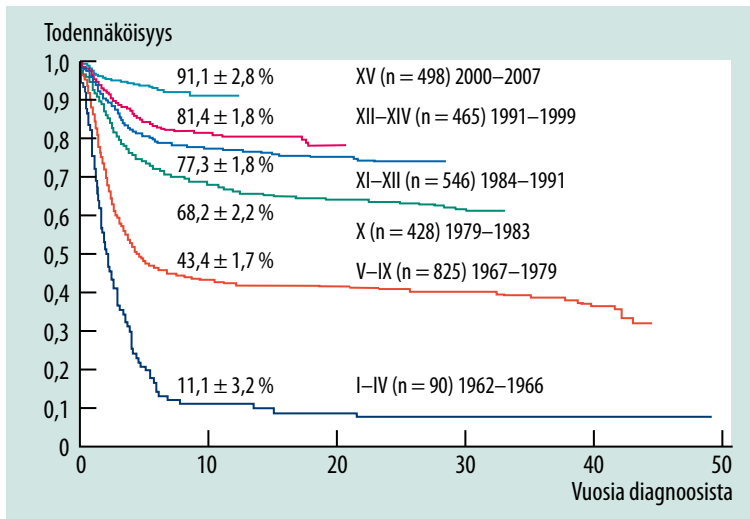
Lasten syöpätautien alueella kliinisten lääketutkimusten traditio on pitkä, mutta uusia lääkkeitä tarvitaan edelleen monissa taudeissa. Yleisesti tavoitteena on, että jokaisen lapsipotilaan hoito tapahtuisi osana jotakin kansainvälistä hoito- ja tutkimusohjelmaa. Tämä muodostaa samanaikaisesti paitsi parhaan ”käyvän hoidon”, myös edistää systemaattista tiedonkeruuta ja oppimista.

Suomessa diagnosoidaan vuosittain noin 150 syöpää alle 16-vuotiailla. Tämä on noin puoli prosenttia kaikista uusista syöpätapauksista maassamme (1). Koska lasten ja nuorten syövät ovat harvinaisia, teollisuuden mielenkiinto lääkekehitykseen on ollut vähäisempää kuin aikuisilla. Lasten syövän hoidon tutkimus ja kehitys on nojannut jo vuosikymmeniä tutkijalähtöisiin hoito-ohjelmiin, ja niillä on saavutettu aivan poikkeuksellista menestystä. On kuitenkin selvästi havaittavissa, että viimeisten kahden vuosikymmenen aikana edistysaskeleet ovat olleet hidastumassa. Useissa tautiryhmissä löytyy alaryhmiä, jotka kyllä osataan tunnistaa, mutta joiden ennusteet nykyhoidoilla ovat epätydyttäviä (esimerkiksi suuren riskin neuroblastooma tai MLL-positiivinen vauvaleukemia). Näiden vaikeasti parannettavien potilaiden eloonjää-

misen kohentaminen on lasten syöpälääketutkimuksen ydintavoitteita. Toisaalta tavoitteena on hoitojen keventäminen hyvän ennusteen tautiryhmissä. Myös siirtyminen niin sanottuihin täsmähoitoihin on tavoittelemisen arvoista, koska se voi parhaimmillaan mahdollistaa nykyhoitojen haitallisten pitkäaikaisvaikutusten välttämisen.

### Lasten syöpälääketutkimusten kehitys

Syövän modernin lääkehoidon voidaan katsoa alkaneen 1940-luvulla, jolloin Harvardin professori Sidney Farber julkaisi lasten leukemian hoitotuloksensa aminopteriinilla (2). Tuolloin potilaat eivät vielä parantuneet pysyvästi, mutta sittemmin erityisesti yhdistelmälääkehoitojen myötä hoitotulokset ovat merkittävästi parantuneet. Vielä viisikymmentä vuotta sitten vain noin 10 % potilaista saatiin parannettua, mutta nyt 2000-luvulla diagnosoiduista jo noin 80 % paranee pysyvästi (3). Tämän kehityksen ovat mahdollistaneet laajat, tutkijalähtöiset, satunnaistetut hoitotutkimukset. Hyvä esimerkki on Yhdysvalloissa St. Juden sairaalassa Memphisissä tehty johdonmukainen, kliininen tutki-



**KUVA 1.** Lasten ALL-hoitotulosten (eloonjääminen) kehitys St Juden sairaalan tutkimusohjelmissa. Kuva muokattu viitteestä (4). Roomalaiset numerot viittaavat hoitotutkimuksiin.

mus lasten akuutissa lymfoblastileukemiassa. Vuosina 1962–2007 toteutettujen, viidentoista hoitotutkimuksen aikana eloonjääneiden osuus on noussut 11:sta 91 %:iin (**KUVA 1**) (4).

Suotuisasta kehityksestä huolimatta uusien lääkkeiden päätyminen osaksi lasten syöpien ensi linjan hoitoa on ollut hidasta. Esimerkiksi Yhdysvalloissa lääkevalvontaviranomainen FDA on vuoden 1990 jälkeen hyväksynyt vain kahdeksan uutta lääketta lasten syövän hoitoon. Onneksi kansainvälisesti lasten syöpälääketutkimus on ollut aktiivista, ja käynnissä on satoja kliinisiä tutkimuksia (**TAULUKKO 1**) (5). Useissa maissa suuri osa lasten syöpähoidosta toteutuu strukturoitujen hoito- ja tutkimusohjelmien puitteissa, jolloin on mahdollista käyttää myös vielä hyväksymisprosessin läpikäymättömiä lääkkeitä.

Hoitotulosten paranemisen myötä tutkimuksen painopiste on osin siirtynyt hoidon akuuttien ja pitkäaikaisten haittavaikutusten vähentämiseen. Hyvänä esimerkkinä tästä on vielä julkaisematon pohjoismainen tutkimus lasten akuutissa lymfaattisessa leukemiassa (ALL), jossa verrattiin pitkävaikutteisen PEG-asparaginaasin antoa kahden (vakiohoito) tai kuuden (tutkimushoito) viikon välein. Potilaiden eloonjäämisessä ei ollut eroa, mutta tutkimushoitoon valikoituneessa ryhmässä hoidon

haitat (tromboosi, haimatulehdus, allergiset reaktiot) olivat vähäisemmät (henkilökohtainen tiedonanto, Birgitte Klug Albertsen, Århus, Tanska).

## Kansainvälinen yhteistyö

Kansainvälinen yhteistyö on ollut ja tulee jatkossakin olemaan korvaamattoman tärkeää lasten syöpälääketutkimuksessa taudin harvinaisuuden vuoksi. Varsinkaan pienissä maissa ei ole mahdollista satunnaistetusti arvioida eri hoitovaihtoehtojen vaikutusta potilaiden ennusteeseen. Varhaisen ensimmäisen ja toisen vaiheen tutkimuksia voidaan tehdä pienilläkin potilasmäärillä, jos tutkimus on laadukasta.

Lasten leukemiassa on tehty menestyksekkästä yhteistyötä jo 1980-luvulta lähtien pohjois-

**TAULUKKO 1.** Käynnissä olevat lasten syöpälääketutkimukset EU:n kliinisten tutkimusten rekisterin (European Union Clinical Trials Register) ja Yhdysvaltain kansallisen terveysinsituutin (National Institutes of Health, NIH) ylläpitämän ClinicalTrials.gov-rekisterin mukaan (5).

Tutkimuksen vaihe	EU Register	ClinicalTrials.com
1	55	345
2	114	540
3	57	158
4	20	46

maisessa lasten hematologian ja onkologian yhdistyksessä (NOPHO, Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology), jonka koordinoimana satunnaistettuja hoitotutkimuksia on tehty jo yli 25 vuoden ajan.

Jopa lasten yleisin syöpä ALL on niin harvinaisen, että laajojen hoitotutkimusten tekeminen yhdessä Pohjoismaassa on mahdotonta. Hyvä esimerkki yhteistyöstä on NOPHO ALL-92 -hoitotutkimus, jossa tutkittiin satunnaistetussa asetelmassa 538 potilaalla, voidaanko hoidon tuloksia parantaa ohjaamalla lääkeannoksia veren valkosolun määrän sijaan määrittämällä punasolujen lääkeainemetaboliitteja (E-TGN, and E-MTX), mutta niiden käyttö hoidon ohjauksessa ei parantanut potilaiden ennustetta (6).

Muulla tehtyihin tutkimuksiin verrattuna pohjoismaisten tutkimusten valttina on, että käytännössä kaikille sairastuville voidaan tarjota osallistumista tutkimukseen asuinpaikasta ja yhteiskunnallisesta asemasta riippumatta, ja lähes kaikki potilaat saadaan mukaan tutkimuksiin. Tutkimusten satunnaistetuissa osioissa on mukana noin 80 % potilaista, mikä on kansainvälisesti erittäin korkea osuus. Esimerkiksi lasten akuutin myelooisen leukemian NOPHO-DBH AML 2012 -hoito-ohjelmassa ensimmäiseen satunnaistamiseen on osallistunut 86 % pohjoismaisista, mutta vain 64 % tutkimuksessa mukana olevista hollantilaisista potilaista (henkilökohtainen tiedonanto, Jonas Abrahamsson, Göteborg, Ruotsi).

Lapsuusiän kiinteiden kasvaintautien keskeisissä ryhmissä (neuroblastooma, nefroblastooma, erilaiset aivokasvaimet, lymfoomat) potilasmäärät ovat vieläkin pienempiä, minkä vuoksi niiden hoidossa myös pohjoismaiset potilaat ovat mukana laajoissa, pääosin eurooppalaisissa hoitotutkimuksissa. Tästä on hyvänä esimerkkinä suuren riskin neuroblastooma, johon Suomessa sairastuu vuosittain noin viisi lasta. Tällä hetkellä meneillään olevassa SIOPEN HR-NBL -tutkimuksessa on mukana 28 maata ja potilaita on rekrytoitu jo yli 2 500. Tässä potilasryhmässä yhteistyö on mahdollistanut täysin uusien immunologisten hoitojen tutkimisen riittävän suuressa potilasjoukossa, jotta saadaan käsitys hoitomuodon vaikutuksesta syöpähoidon tärkeimpään päätetapa-

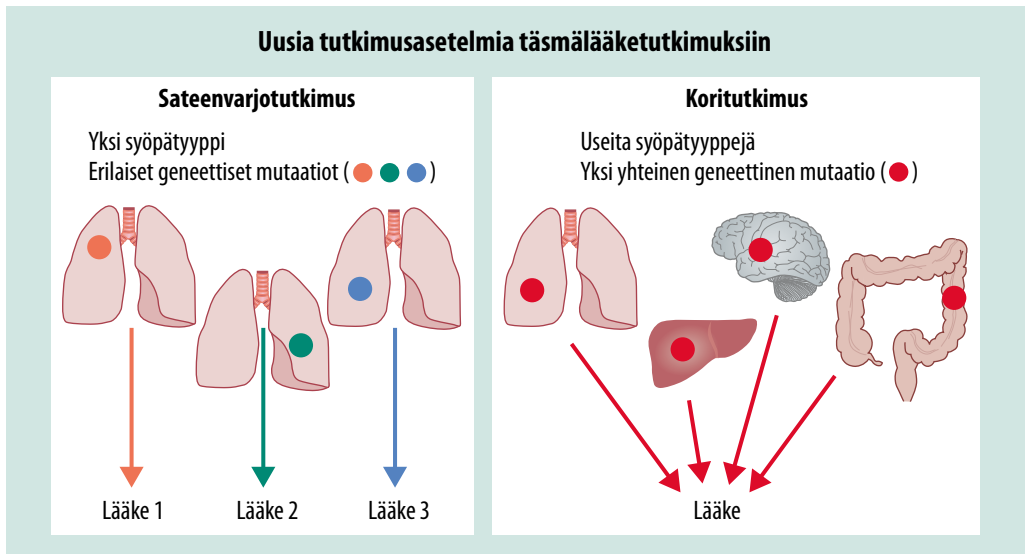
## Ydinasiat

- ▶ Lasten ja aikuisten syövät ovat erilaisia.
- ▶ Lasten syöpälääketutkimuksessa tulee ottaa huomioon mahdolliset pitkäaikaishaitat.
- ▶ Tautimekanismiin suunnattujen lääkkeiden tutkimusta tulee lisätä.
- ▶ Kansainvälinen yhteistyö on välttämätöntä.

tumaan, eloonjäämiseen (7). Lasten syövässä elossa oleminen viisi vuotta hoidon päättymisestä merkitsee yleensä pysyvää paranemista. Varhaisen vaiheen lääketutkimuksissa arviotavat päätetapahtumat ovat erilaisia. Hoidon tehoa arvioidaan mitattavissa olevan hoitovasteen (esimerkiksi histologia ja kuvantaminen) ja taudin etenemättömän ajan (PFS, progression free survival) perusteella.

## Varhaisen vaiheen lääketutkimukset

Kolmannen vaiheen lääketutkimusten rinnalle on viime vuosina tullut myös lapsipotilailla yhä enemmän varhaisemman ensimmäisen tai toisen vaiheen lääketutkimuksia. Nämä tutkimukset edellyttävät aiempaa tarkempaa tiedonkeruuta, haittavaikutusten seurantaa ja farmakologisia mittauksia. Toiminta vaatii erityiskoulutetun henkilökunnan, ympäri vuorokautisen päivystysvalmiuden ja hoito-ohjelmakohtaisen koulutuksen. Niitä voidaankin toteuttaa vain tarkoitusta varten perustetuissa lääketutkimuskeskuksissa. Tällaisia varhaisvaiheen lääketutkimuskeskuksia on perustettu Eurooppaan runsaan vuosikymmenen aikana noin 50. Pohjoismaissa tällainen lasten tutkimuskeskus toimii tällä hetkellä Kööpenhaminassa, Tukholmassa, Göteborgissa ja Tampereella. Varhaisvaiheen lääketutkimuksissa kohderyhmänä ovat vakiintuneeseen hoitoon puutteellisesti vastaavat syövät sekä uusiutuneet taudit ja poikkeustapauksissa myös erittäin suuren uusiutumisen riskin syövät jo diagnoosivaiheessa. Kyse on pienestä potilasryhmästä, jolle ei ole tarjolla mitään tunnettua, parantavaa hoitoa.



**KUVA 2.** Uudet lääketutkimustyyppit. Sateenvarjo- ja koritutkimukset mahdollistavat paremmin uusien lääkkeiden tutkimisen syövän biologisten ominaisuuksien perusteella. Muokattu viitteestä (10).

Perinteiset satunnaistetut ja kontrolloidut tutkimusasetelmat eivät sovellu parhaalla mahdollisella tavalla uusien lääkkeiden tutkimiseen harvinaisissa taudeissa. Lasten syövän hoitoon on tarjolla jopa satoja potentiaalisia, uusia lääkemolekyyleja. Keskeistä on prekliinisen tiedon perusteella valikoida kiinnostavimmat lääkemolekyylit ja välttää samanaikaista rinnakkaisvalmisteiden tutkimista (8). Koska potilaiden rekrytointi on vaikeaa, tutkimukset tulee toteuttaa kansainvälisenä yhteistyönä. Usein yksi keskus pystyy rekrytoimaan kuhunkin tutkimukseen vain 1–3 potilasta.

Lääketutkimuksia on tavanomaisesti suunniteltu diagnoosilähtöisesti ja nimenomaisesti aikuisten tarpeista lähtien. Lasten lääketutkimusten toteuttamisen hidasteena ovat lisäksi olleet EU:n lastenlääkeasetuksen mukaisten lykkäysten (deferral) lisäksi vapautukset (waiver) taudeissa, joita todetaan vain aikuisilla. Esimerkiksi tiettyyn ei-pienisoluiseen keuhkosyöpään tarkoitettu ALK-kinaasiin kohdistuva lääke saattaisi toimia joissakin ALK-mutatoitu-neissa lasten kasvaimissakin (esimerkiksi neuroblastooma), mutta lääke on vapautettu lapsia koskevista tutkimuksista diagnoosin perusteella. Lääketutkimuksia tulisi toteuttaa enemmän lasten tarpeiden pohjalta ja huomioida taudin

syntymekanismi sekä hoidon yleiset toimintaperiaatteet. Tätä tavoitetta vauhdittamaan on perustettu ACCELERATE-hanke, jonka tavoitteet on esitetty **TAULUKOSSA 2** (8,9).

Tutkimuksiin rekrytoinnin kriteereinä voivat olla kasvaimen histopatologisen diagnoosin lisäksi myös jokin muu biologinen löydös. ”Sateenvarjotutkimuksissa” on tarjolla useampi hoitovaihtoehto saman histopatologisen tautiryhmän sisällä, ja oikea hoitolinja määräytyy geenilöydösten perusteella (**KUVA 2**) (10).

”Koritutkimuksissa” puolestaan taudin histologinen löydös ohitetaan silloin, kun potilalta

**TAULUKKO 2.** ACCELERATE-hankkeen ehdotuksia lasten syöpälääketutkimusten vauhdittamiseksi. Muokattu viitteestä (9).

Lasten lääkekehityksen tulee perustua tautimekanismeihin eikä aikuisten käyttöaiheisiin.

Tutkimuslääkkeiden valinta tulee tehdä vahvan prekliinisen tutkimuksen ja toimintamekanismin perusteella.

Lasten lääketutkimusten aloittamisen viiveitä tulee lyhentää.

Keinotekoinen 18 vuoden ikäraja tulee poistaa tutkimuksissa, joissa se ei ole biologisesti mielekäästä.

Uusien kannusteiden luomista lisäävä, jotta ala tulee teollisuudelle houkuttelevammaksi.

löytyy mutaatio, johon on olemassa kohdenettu lääke. Tuloksia verrataan historiallisiin verrokkiryhmiin tai potilaisiin, jotka saavat vakiohoitoa mutaation puuttuessa (10). Ajurigeenien mutaatioita puolestaan etsitään koko perimäaineksen kartoituksella, ja tavoitteena on löytää syövän heikko kohta, ”akilleen kantapää” (11). Lasten syövässä todetaan keskimäärin selvästi vähemmän mutaatiota kuin aikuisten kasvaimissa, mikä ainakin teoriassa helpottaa taudille kriittisten mutaatioiden tunnistamista. Vaikka tällainen lähestymistapa on looginen ja perusteltu, sen hyödyllisyydestä ei ole lasten syöpien osalta näyttöä. Aikuisiän syöpienkin osalta tämän menettelyn hyöty on ollut toistaiseksi vähäinen (12,13). Syövän monimuotoisuus on yksi vaatimattoman hoitovasteen selittävä tekijä. Parantavaan hoitoon vaaditaan täsmälääkkeiden yhdistämistä keskenään tai käyttöä tavanomaisten solunsalpaajalääkkeiden rinnalla. Tällaisia lääketutkimuksia on käynnissä, ja olemme Suomessakin liittyneet tämän mallin mukaiseen, saksalaistutkijoiden johtamaan, INFORM-hankkeeseen (11).

## Eettiset näkökohdat

Suomessa noin puolet syöpää sairastavista lapsista hoidetaan kansainvälisten tutkimus- ja hoito-ohjelmien piirissä. Leukemiapotilaista näissä ohjelmissa ovat mukana lähes kaikki. Tutkimuksen ja hoidon erottaminen toisistaan on näissä tapauksissa käytännössä mahdotonta. Lapsipotilaan mukaan ottaminen tutkimukseen vaatii aina tarkkaa harkintaa sekä hienovaraista potilaan ja hänen perheensä informointia. Monesti joudutaan pyytämään tietoinen suostumus tilanteessa, jossa perhe on juuri saanut tiedon vakavasta, henkeä uhkaavasta sairaudesta. Tällöin on vaarana, että perhe ja potilas hyväksyvät tutkimusasetelman, koska he voivat kokea potilaan paranemisen olevan täysin riippuvaisista tutkimusta esittelevästä hoitavasta lääkäristä (14). Suomessa tilannetta toki helpottaa se, että lasten syöpähoito on käytännössä samantyyppistä asuinpaikasta riippumatta. Tutkimusta esittelevän ja suostumusta pyytävän lääkärin on selkeästi kerrottava, että tutkimuksesta kieltäytyminen ei riistä potilaalta mahdollisuutta saa-

da nykytiedon mukaan parasta hoitoa. Samoin on huolellisesti selvítettävä, että annetun suostumuksen voi myöhemmin perua tai pelkästään keskeyttää osallistumisen tutkimukseen.

Lasten syöpälääketutkimukseen liittyy lähes aina biologisten näytteiden kerääminen ja analysointi sekä näytteiden tallettaminen biopankkiin myöhempää tutkimusta varten. Näistä näkökohdista tiedottaminen ja suostumusten pyytäminen ovat keskeinen osa syöpälääketutkimusta.

Merkittävässä osassa tutkimuksia hoitoon liittyvä satunnaistaminen joudutaan tekemään jo diagnoosivaiheessa, jolloin potilas ja hänen perheensä tietävät vasta hyvin vähän hoidettavasta sairaudesta ja hoitovaihtoehdoista. Mikäli tutkimus- ja hoito-ohjelman satunnaistettu osa sijoittuu hoidon myöhempään vaiheeseen, on mielekästä pyytää suostumus vasta potilaan saatua hoitoa niin pitkään, että hän ja perhe ovat saaneet käsityksen hoidon luonteesta.

Suurin osa lasten syöpälääketutkimuksista tehdään pitkään käytössä olleilla ja hyvin tunnetuilla lääkkeillä, jolloin tutkimukseen osallistumiseen liittyy harvoin odottamattomia riskejä. Vaarana on luonnollisesti, että tutkimushoidolla paranee pienempi osa potilaista kuin vakiohoidolla. Tämä koskee erityisesti tutkimuksia, joiden tavoitteena on hoidon haittojen vähentäminen hoitoa keventämällä. Yhdysvaltalaisen Children’s Oncology Groupin (COG) tekemässä selvityksessä osoitettiin, että 152 satunnaistetussa tutkimuksessa kokeellinen hoito oli keskimäärin yhtä hyvä kuin vertailtavana ollut vanha hoito (15).

Varhaisen vaiheen lääketutkimuksissa ovat myös mahdollisia odottamattomat haittavaikutukset, vaikka lääkettä olisi tutkittu runsaasti aikuisilla. Osa haitoista, erityisesti kasvuun ja kehitykseen liittyvät, saattavatkin ilmetä vasta vuosien kuluttua hoidon jälkeen.

## Lopuksi

Lasten syöpälääketutkimus aloitettiin leukemiaa. Pienten potilasmäärien vuoksi lääketieteellisuuden kiinnostus lasten tutkimuksiin on pysynyt varsin rajoitettuna ja akateemisten tutkijoiden kansainvälinen yhteistyö on välttä-

mätöntä. Laajojen satunnaistettujen hoitotutkimusten avulla monen syövän paranemisennuste on parantunut kymmeniä prosentteja. Hyvän kehityksen turvaamiseksi tarvitaan kuitenkin uusia keinoja, joista avainasemassa ovat varhaisen vaiheen tautimekanismiin perustuvat lääketutkimukset. Näissä tutkimuksissa voidaan

yhdistää eri ikäisiä potilaita, joiden histologiset diagnoosit eroavat toisistaan. Lasten syöpälääketutkimus voi hyödyttää myös aikuispotilaita, ja esimerkiksi aikuisten hoitaminen lasten ALL-tutkimuksissa tehokkaiksi todetuilla hoito-ohjelmilla onkin parantunut aikuispotilaiden eloonjäämistä huomattavasti (16). ■

**JUKKA KANERVA, LT, dosentti, lastenhematologian erikoislääkäri**

K10 Lasten syöpäosasto  
Lastenkliniikka, HYKS ja Helsingin yliopisto

**OLLI LOHI, LT, dosentti, lastenhematologi ja onkologi, osastonylilääkäri**

TAYS, lastenkliniikka

**KIM VETTERANTA, LKT, dosentti, lastenhematologian erikoislääkäri, professori, ylilääkäri**

Lasten syöpäosasto  
Lastenkliniikka, Helsingin yliopisto, HYKS

#### **SIDONNAISUDET**

**Jukka Kanerva:** Asiantuntijapalkkio (Orion Oyj), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Alexion Pharma, Nordics Ab), luentopalkkio (MSD Finland Oy, Gilead Sciences Finland Oy)  
**Olli Lohi, Kim Vetteranta:** Ei sidonnaisuuksia

#### **KIRJALLISUUTTA**

1. Syöpätilat [verkkotietokanta]. Suomen Syöpärekisteri. [www.cancer.fi/syoparekisteri/](http://www.cancer.fi/syoparekisteri/).
2. Farber S, Diamond LK, Mercer RD, ym. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (aminopterin). *N Engl J Med* 1948;238:787–93.
3. Trama A, Botta L, Foschi R, ym. Survival of European adolescents and young adults diagnosed with cancer in 2000–07: population-based data from EURO-CARE-5. *Lancet Oncol* 2016;17:896–906.
4. Pui CH, Evans WA. A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 2013;50:185–96.
5. ClinicalTrials.gov [verkkotietokanta]. <https://clinicaltrials.gov/>.
6. Schmiegelow K, Björk O, Glomstein A, ym. Intensification of mercaptopurine/methotrexate maintenance chemotherapy may increase the risk of relapse for some children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2003;21:1332–9.
7. Ladenstein R, Pötschger U, Pearson AD, ym. Busulfan and melphalan versus carboplatin, etoposide, and melphalan as high-dose chemotherapy for high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): an international, randomised, multi-arm, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:500–14.
8. Pearson AD, Herold R, Rousseau R, ym. Implementation of mechanism of action biology-driven early drug development for children with cancer. *Eur J Cancer* 2016;62:124–31.
9. The importance of early collaboration in developing paediatric cancer medicines. European Society for Paediatric Oncology (SIOPE) 15.03.2017. [www.siope.eu/2017/03/15/](http://www.siope.eu/2017/03/15/).
10. West HJ. Novel precision medicine trial designs: umbrellas and baskets. *JAMA Oncol* 2017;3:423.
11. Worst BC, van Tilburg CM, Balasubramanian GP, ym. Next-generation personalised medicine for high-risk paediatric cancer patients – the INFORM pilot study. *Eur J Cancer* 2016;65:91–101.
12. Le Tourneau C, Delord JP, Gonçalves A, ym. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1324–34.
13. Massard C, Michiels S, Ferté C, ym. High-throughput genomics and clinical outcome in hard-to-treat advanced cancers: results of the MOSCATO 01 Trial. *Cancer Discov* 2017;7:586–95.
14. Keränen T, Pasternack A, Halkoaho A. Toivo paremmasta hoidosta kliinisen lääketutkimuksiin osallistumisessa. *Duodecim* 2017;133:587–91.
15. Kumar A, Soares H, Wells R, ym. Are experimental treatments for cancer in children superior to established treatments? Observational study of randomised controlled trials by the Children's Oncology Group. *BMJ* 2005;331:1295.
16. Kliman D, Barnett M, Broady R, ym. Comparison of a pediatric-inspired treatment protocol versus standard-intensity chemotherapy for young adults with standard-risk BCR-ABL negative acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2017;58:909–15.

#### **SUMMARY**

##### **Anticancer drug studies at the forefront of pediatric drug research**

Active clinical drug research has significantly increased the chances of cure of pediatric cancer patients. These results have been achieved through extensive international co-operation and recruiting as many pediatric patients as possible to trials. Treatment of these patients will require the introduction of new study designs. Early phase drug studies based on understanding of the mechanisms of disease are in the key position. When examining severely ill minor patients, particular attention must be paid on patient safety. Ethical considerations are essential in children incapable of giving informed consent to participation in the study owing to her/his age or developmental level.