

Mervi Taskinen, Ulla Wartiovaara-Kautto ja Olli Lohi

Lasten ja nuorten aikuisten akuutin lymfoblastileukemian hoito kehittyä

Akuutti lymfoblastileukemia (ALL) voidaan parantaa yli 90 %:lta siihen sairastuneista lapsista. Hoidon kehittyminen on ollut menestystarina, jonka nykyiset haasteet liittyvät aikuispotilaiden hoidon parantamiseen, tiettyjen sytogeneettisesti poikkeavien ja hoitoon hitaasti reagoivien leukemioiden hoidon kehittämiseen sekä hoidon haittavaikutusten vähentämiseen potilasryhmissä, jotka saavat hyvän hoitovasteen. Näiden tavoitteiden saavuttamiseksi solunsalpaajahoidon rinnalle on tuotava täsmähoitoja ja kehittyneitä soluhoidomuotoja. Tähän pyritään ALL:n uuden hoitoprotokollan ALLtogetherin avulla.

Suomessa diagnosoidaan vuosittain noin 85 akuuttia lymfoblastileukemiaa (ALL), ja diagnoosin saavista puolet on lapsia. ALL on yleisin lasten syöpämuoto. Sen hoidon kehittymistä on useasti pidetty syövän hoidon kehityksen menestystarinana. ALL-diagnoosi tarkoitti 1960-luvulla liki varmasti toivotonta tilannetta ilman mahdollisuuksia parantavaan hoitoon. Monisolunsalpaajahoido, yhdessä sovitut hoitoprotokollat ja keskushermostoon suunnattu hoito, vaikka näkyvää leukemiaa ei keskushermostossa olisi todettukaan, ovat mahdollistaneet sen, että 90 % ALL-diagnoosin saaneista lapsipotilaista ja noin 70–75 % aikuisista voidaan parantaa (1). Iäkkäämpien aikuisten ALL:n ja harvinaisempien mutta biologisesti aggressiivisten ALL-muotojen hoito on vaativampaa (2). Solunsalpaajahoidon pitkäaikaishaittavaikutusten ehkäisy on myös keskeistä ALL:n tulevaisuuden hoidon suunnittelussa.

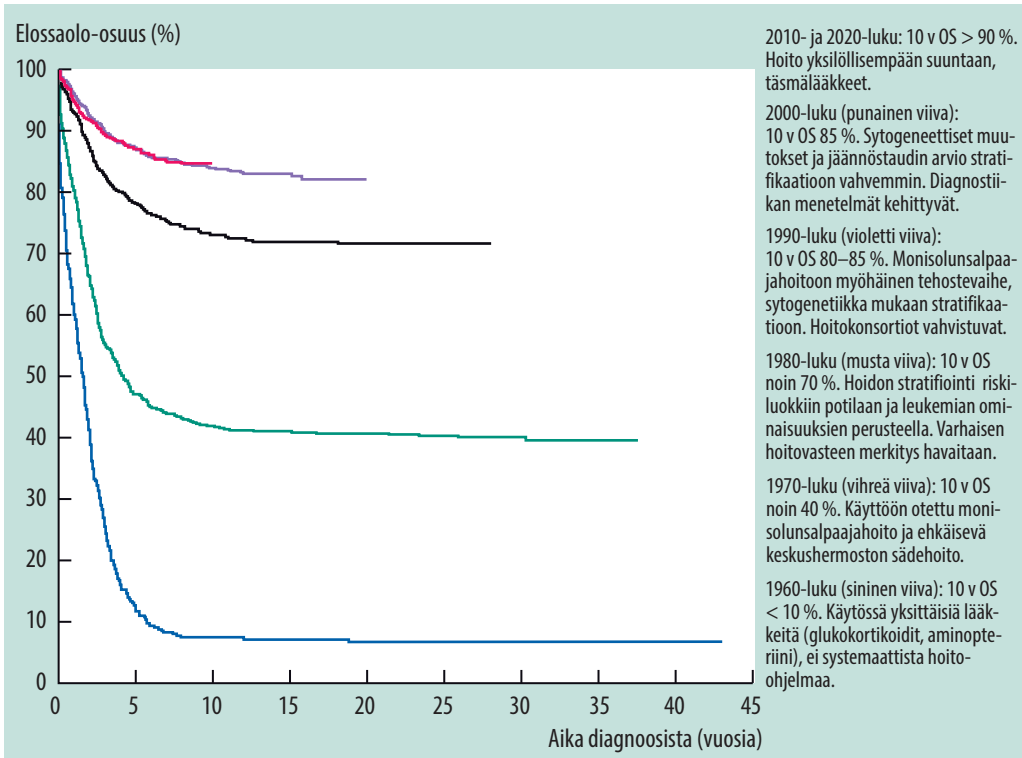
Hoidon kehittyminen

ALL on ollut parantumaton sairaus aina 1960-luvulle asti (KUVA 1). Jo vuonna 1948 Sidney Farber loi pohjan tulevalle menestystarinalle, kun ALL:ää sairastaville lapsipotilaille saavutettiin solunsalpaaja aminopteriinin avulla väliaikainen remissio (3). St. Juden lastensairaalan lääkäri Donald Pinkel kollegoineen loi 1960-luvulla edellytykset ALL:n parantamisel-

le liittämällä hoitoon kaksi tärkeää elementtiä: pitkään jatkuvan monisolunsalpaajahoidon ja ehkäisevän keskushermoston sädehoidon (KUVA 2). Tuossa vaiheessa ALL uusiutui yleisesti keskushermostossa, sillä käytössä olleet lääkkeet eivät läpäisseet aivo-selkäydinnestettä. Alkuperäisen raportin 37 potilaasta seitsemän (19 %) parani, ja remissio säilyi hoidon päättymisen jälkeenkin (4).

Tuolloinen monisolunsalpaajahoido käsitti hämmästyttävän vähän elementtejä, jotka kaikki kuuluvat ALL:n hoitoon edelleen. Induktiohoito koostui vinkristiinistä ja prednisolonista. Hoito jatkui induktiohoidon jälkeen vuosien ajan suun kautta annetuilla päivittäisellä 6-merkaptopuriinilla ja viikoittaisella metotreksaattisolunsalpaajalla. Tämä lääkitys vastaa täysin ALL:n nykyistä intensiivihoidoa seuraavaa ylläpitohoitoa. Suun kautta annettavaa hoitoa ryyditettiin 1–2 viikon välein annettavalla vinkristiinillä ja syklofosfamidin yhdistelmällä. Ennen keskushermostoon suunnatun ehkäisevän sädehoidon liittämistä hoitokokonaisuuteen ALL uusiutui puolella potilaista keskushermostossa. Nykyään keskushermoston sädehoidon on pitkälti korvannut aivo-selkäydinnestetilään säännöllisesti annettava solunsalpaajahoido eli metotreksaatti yksinään tai yhdistettynä sytarabiiniin ja prednisoloniin.

Alkuun kaikki potilaat saivat saman leukemiahoidon. Hoitotulosten merkittävä parane-



KUVA 1. Akuutin lymfoblastileukemian (ALL) hoitotulosten kehittyminen vuosikymmenten saatossa sekä hoidon kehityksen merkittävät muutokset eri aikakausina. Kuva perustuu professori Mats Heymanin aineistoon, ja se julkaistaan hänen luvullaan.

10 v OS = kymmenen vuoden kokonaiselossaolo-osuus (overall survival)

minen 1970- ja 1980-luvuilla mahdollistui, kun ymmärrettiin, että ALL on itse asiassa monta eri sairautta ilmiänsultaan samanlaisessa paketissa. ALL:n nykyhoidon ydintä ovat hoitomuotojen ja niiden voimakkuuden valitseminen taudin riskiluokan mukaan. Riskiluokitus vaikuttaa esimerkiksi useiden solunsaajaohdistelmahoitojen muotoon ja määrään vielä senkin jälkeen, kun leukemiasoluja ei enää voida havaita veressä eikä keskushermostossa.

Riskitekijät ovat vuosien varrella vaihdelleet hoitokonsortio- ja protokollakohtaisesti, mutta relapsiriskin arvioissa diagnoosivaiheen valkosolun määrä, potilaan ikä, leukemian immunofenotyyppi (lymfosyytin pintarakenteisiin perustuva jako B- tai T-soluihin), leukemian toteaminen keskushermostossa ja varhainen hoitovaste ovat olleet keskeisiä. Kahdenkymmenen viime vuoden aikana leukemiasolun syto- ja molekyyli-geenettiset omi-

naisuudet sekä hoitovasteen arviointi minimaalisen jäännöstaudin (minimal residual disease) kannalta ovat relapsiriskin arvion uusia peruspilareita aiempien rinnalla.

Uuden hoitoprotokollan suunnittelu lähtee historiasta eli siitä, minkälaista menestystä saavutettiin edellisen hoitoprotokollan aikana ja mitkä potilasryhmät tarvitsevat uusia hoitomuotoja, jotta heidän paranemisennusteensa kohenisi. ALL:n hoidon kipupisteet ovat hyvin fokuoitaavissa ja vaikeahoitoiset potilasryhmät pienehköjä. Tämä vaatii hoidon kehittämistä ja aiempaa laajempaa kansainvälistä yhteisymmärrystä hoidon tulevista suuntaviivoista.

Potilasmäärät

ALL:n hoitoa on kehitetty suurten hoitokonsortioiden hoitotutkimusprotokollien puitteissa. Paranevat hoitotulokset ovat johtaneet

paradoksaaliseen tilanteeseen: mitä pienempi on niiden potilaiden joukko, joiden ALL joko uusiutuu tai ei reagoi hoitoon, sitä vaikeampaa on osoittaa hoitointerventioiden teho pienenevässä joukossa ja toisaalta ylipäätään löytää uutta tapaa lähestyä hoitoresistenttiä tautia.

Pohjoismaiden ja Baltian maiden yhteisen leukemiahoitokonsortion (Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology, NOPHO) puitteissa diagnosoidaan noin 200–250 ALL-potilasta vuosittain. Siten kuluu lähes kymmenen vuotta ennen kuin riittävä määrä potilaita on hoidettu hoito-ohjelman mukaisesti, jotta hoidon kehittämiseen tähtääviin tieteellisiin kysymyksiin saadaan satunnaistettujen tutkimusten avulla vastaus ja niiden pohjalta voidaan avata uusi hoitotutkimusprotokolla. Tämä on kovin pitkä aika ja hidastaa uusien tieteellisten havaintojen saamista laajasti potilaiden hoitoon.

Hoitokonsortiot ovat maailmanlaajuisesti yhdistäneet pienten harvinaisten ALL-alaryhmien tietoja hoitotulosten parantamiseksi (muun muassa ALL Downin oireyhtymän yhteydessä, hypodiploidinen ALL ja Philadelphia-kromosomipositiivinen ALL). Näin yhdistetyn tiedon analyysi auttaa riskitekijöiden tunnistamisessa. Hoidon kehittämiseksi tarvitaan isolle joukolle potilaita sama hoito saman stratifikaation pohjalta. Hoitokonsortioiden suurentaminen nopeuttaa hoidon kehittämistä. Yksi tällainen askel on ollut ALLTogether-hoitokonsortion muodostaminen 14 maan lasten leukemiaa hoitavien tahojen yhteenliittymäksi ja yhteisen ALL-hoitotutkimusprotokollan kehittäjäksi. Suomi ja muut Pohjoismaat ovat mukana tässä uudessa konsortiossa.

Ylihoito

ALL:n hoidon kehittäminen on kulkenut solunsalpaajahoidon tehostamisen polkua. Vaikeimmin hoidettavien ALL-alaryhmien solunsalpaajahoidon lisäksi hoitoprotokollasta seuraavaan. Hoidon perusrunko on säilynyt pitkään samana, mikä on ehkä altistanut joitakin potilasryhmiä tarpeettomasti hoidon myöhäisvaikutuksille (5). Pohjoismaisen hoitotutkimusprotokollan puitteissa voitiin osoittaa, että sinänsä erinomaisen leukemialääkkeen

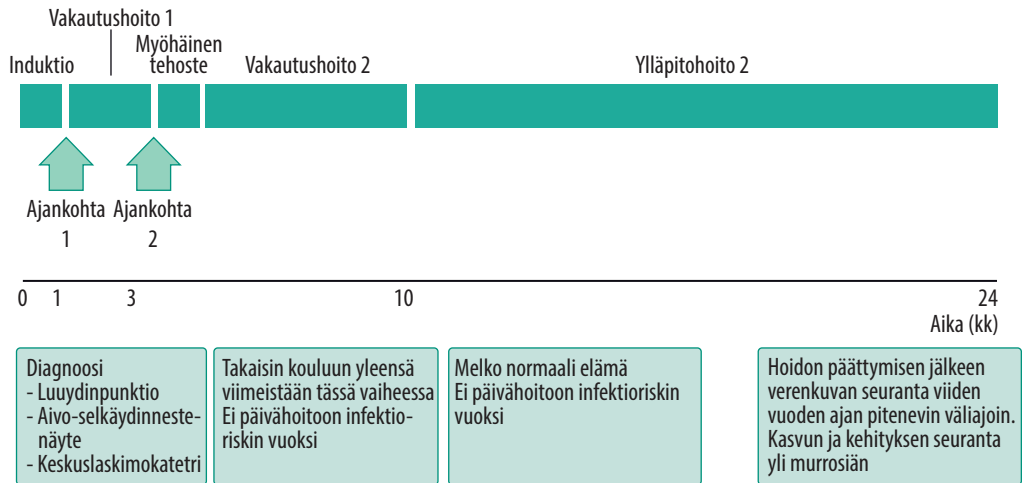
asparaginaasin määrän huomattava lisääminen ei tuonut paranemisetua mutta altisti potilaat haittavaikutuksille, kuten allergisille reaktioille ja haimatulehdukselle (6). Erityisesti antrasykliinien aiheuttamat pitkäaikaisvaikutukset sydämen toimintaan ovat käynnistäneet keskustelua siitä, mikä määrä solunsalpaajahoidon riittää ALL:n parantamiseksi (3,7).

Keskushermoston profylaktisen sädehoidon vähentäminen ja sittemmin siitä kokonaan luopuminen on ensimmäinen laajamittainen hoidon kevennys, eikä kokonaisuosaolo-osuus (overall survival) ole siitä pienentynyt (1,8). ALL:n tulevien hoitotutkimusprotokollien suuri haaste on tunnistaa potilaat, joiden tauti saadaan paranemaan nykyistä vähäisemmällä solunsalpaajahoidolla. Muun muassa myöhäisiä sydänvaikutuksia pyritään välttämään vähentämällä antrasykliinien käyttöä hoitoon parhaiten reagoivien ALL-alaryhmien osalta.

Solunsalpaajahoidon keventäminen ei ole uusi ajatus ALL:n hoidossa, ja hoidon eri elementtien solunsalpaajakuorman vähentämisellä voi olla erilaisia vaikutuksia. Saksalaisen BFM-konsortion yritys vähentää standardiriskin potilaiden myöhäisen tehostevaiheen solunsalpaajakuormaa johti relapsien määrän lisääntymiseen (9). Sen sijaan hollantilainen DCOG-konsortio vähensi menestyksekkäästi joka neljännen potilaan solunsalpaajalääkityksen määrää jäännöstautiin perustuvalla stratifikaatiolla (10). Varhaisen hoitovasteen arviointi (jäännöstaudin määrän arviointi induktiohoitovaiheen lopussa) yhdessä ALL:n kliinisten ja geneettisten ominaisuuksien kanssa on luonut mahdollisuuden tunnistaa biologisilta ominaisuuksiltaan hyväennusteisen alaryhmän, jonka antrasykliinihoidon keventämistä on mahdollista tutkia tulevan hoitotutkimusprotokollan puitteissa.

Alihoito, relapsi ja uudet hoidot

Alle kymmenvuotiaana ALL:ään sairastuneiden kokonaisuosaolo-osuus on noin 93–95 % (1,10). Alle 45-vuotiaiden aikuisten ALL-potilaiden kokonaisuosaolo-osuuden ennuste on noin 70–80 %, sitä vanhempien heikompi (2). Solunsalpaajahoidon tehostamisella on saatutettu toksisuuden rajat eli solunsalpaaja-an-



KUVA 2. Akuutin lymfoblastileukemian (ALL) hoito. Induktiohoidon tarkoitus on saada tauti remissioon. Merkittävät jäännöstaudin arviointiajankohdat on merkitty nuolella induktion loppuun (ajankohta 1) ja hoidon vakauttamisvaiheen loppuun (ajankohta 2). Paras ennuste on potilailla, joiden jäännöstauti on täysin negatiivinen induktion lopussa ja heikoin potilailla, joilla on vielä havaittava määrä jäännöstautia vakautushoidon lopussa.

nosten suurentamisella ja hoidon intensiteetin lisäämisellä remissiokuolemien (hoidon haittavaikutusten aiheuttama kuolema vaiheessa, jossa tauti on saatu hallintaan) sekä sekundaaristen eli hoidon aiheuttamien syöpien todennäköisyys lisääntyy niin, että relapsien määrän väheneminen ei riitä tätä kompensoimaan. Nykyisin ylihoidon vuoksi kuolee noin 3–5 % lapsipotilaista ja mahdollisesti tätäkin suurempi osa nuorista aikuispotilaista (1,10).

Leukemian uusiutuminen eli relapsi on yhä johtava kuolinsyy vaikeimmin parannettavissa olevan 10–20 %:n suuruisen potilasjoukon osalta. Terveeltä luovuttajalta saatavaa (allogeenista) kantasolusiirtoa on tavanomaisesti tarjottu tälle potilasryhmälle. Allogeenisella kantasolusiirrolla voidaan tästä valikoidusta suuren relapsiriskin potilasryhmästä parantaa noin 50–70 %, joskin erityisesti koko kehon sädehoitoon ja käänteishyljintään liittyvät pitkäaikaishaitat ovat yhä huomattavia. Euroopalaistutkimuksessa selvitetään, onko ALL-potilaan allogeenista kantasolusiirtoa edeltävä esihoito solunsalpaajahoidoin ja ilman sädehoitoa mahdollista pitkäaikaishaittojen välttämiseksi.

Uudet soluhoidot antavat toivoa tämän potilasryhmän ennusteen kohentamiseen. Esimerkiksi ALLTogether-tutkimushoidossa tuodaan

CAR-T-soluhoidoa (chimeric antigen receptor T cell) ensimmäistä kertaa ALL:n ensilinjan hoitoon 3–5 %:n suuruiselle vaikeimmin parannettavissa olevalle potilasryhmälle. CAR-T-solut ovat potilaan omia (autologisia) T-soluja, joita on ex vivo muokattu siirtämällä solun genomiin uutta geneettistä informaatiota virusvektorin avulla (11, Leppä ja Vettenranta tässä numerossa). Muokattu T-solu ilmentää pinnallaan vasta-aineen kaltaista reseptoria, joka tunnistaa leukemiasolun.

Kliinisessä käytössä tunnistettavana kohteena on lymfaattisten syöpien (B-soluinen ALL ja lymfoomat) solujen pinnalla oleva CD19-antigeeni, jonka tunnistavia T-soluja voidaan siis geeniteknisin keinoin valmistaa potilaan omista soluista. Antigeenin tunnistus käynnistää T-solujen lisääntymisen ja aktivoitumisen ja sitä kautta T-solujen hyökkäyksen pahanlaatuisia soluja, joilla on CD19-antigeeni, vastaan. CAR-T-soluhoidoa saaneista potilaista yli 90 % saa hoitovasteen, mutta jopa puolella potilaista ALL uusiutuu (11). CAR-T-soluhoidon aseman testaaminen ensilinjan hoidossa on tärkeää, sillä se voi parhaimmillaan korvata allogeenisen kantasolusiirron ja toimia remissioon johtavana siltahoitona ennen kantasolusiirtoa. Hoidon stratifikaatio tältä osin jää selvitetäväksi tulevilla hoitotutkimuksissa.

Soluhoitojen lisäksi hoidossa on suuntauduttu solunsalpaajahoidon tehostamisesta uuden, leukemian yksilöllisiä biologisia ominaisuuksia hyödyntävän kohdennetun hoidon suuntaan.

Uudet kohdennetut hoidot ja ALL:n biologia

Teknologian edistymisen myötä leukemian geenivirheiden kartoittamisesta on tullut tutkijoiden arkipäivää. Sen sijaan klinikkaan nämä genomilaajuiset menetelmät eivät ole vielä rantautuneet yhden emäksen polymorfismeja (SNP) lukuun ottamatta. Tuoreessa tutkimuksessa osoitettiin kolmen genomilaajuisen menetelmän, eksomisekvensoinnin eli proteiineja koodaavien alueiden sekvensoinnin, genomin sekvensoinnin ja RNA:n sekvensoinnin eli geneistä ilmentyvien osien sekvensoinnin, osuvuus ja toimivuus lasten syöpädiagnostiikassa (12). Teknologian vaativuus, analyysin hitaus, tietosuojakysymykset ja datan vaatima tallennustila asettavat vielä rajoituksensa. Samalla tietämys leukemian monimuotoisuudesta on kuitenkin nopeasti lisääntynyt.

B-soluisesta ALL:stä on toistaiseksi tunnistettu 23 eri alaryhmää (13). Tämä on merkityksellistä, koska tietoa voidaan hyödyntää potilaiden riskiluokittelussa ja hoidon suunnittelussa. Uusien taudin alaryhmien paljastuminen tarkoittaa diagnostiikkaa mutta samalla pilkkoo potilasryhmiä entistä pienemmiksi ja kliinisten tutkimusten kannalta vaativammiksi. Usein myös kestää vuosia ennen kuin biologinen tieto siirtyy kliinisten hoito-ohjelmien todellisuuteen. Toisaalta on syytä otaksua, että tarkempi diagnostiikka ja parempi hoidon kohdistaminen johtavat merkittävimpiin edistysaskeliin näiden pienten alaryhmien osalta.

Toistaiseksi lasten ALL:ään on vähän täsmälääkkeitä. Tämä on osin terminologista harhaa, sillä esimerkiksi asparaginaasi-entsyymi on hyvinkin kohdennettua ALL:n hoitoa. Harvinaisen Philadelphia-kromosomiposiitivisen ALL:n hoidossa on käytetty tyrosiinikinaasin estäjiä menestyksellisesti jo vuosikymmenen ajan (14). Monissa uusissa ALL-hoito-ohjelmissa tyrosiinikinaasin estäjiä annetaan myös Philadelphia-kromosomiposiitivisen ALL:n

Ydinasiat

- ▶ ALL-diagnoosin saaneista lapsipotilaista 90 % ja aikuisista noin 70–75 % voidaan parantaa.
- ▶ Haasteena on tunnistaa potilaat, joiden tauti on biologisesti aggressiivinen ja uusiutuu sekä potilaat, joiden tauti hoituisi nykyistä pienemmällä solunsalpaajamäärällä.
- ▶ Kansainvälisten hoitokonsortioiden riittävä potilasmäärä mahdollistaa uusien hoitojen kehittämisen ja käyttöönoton.
- ▶ ALL:n uusia täsmä- ja soluhoitoja odotetaan.

kaltaista tautia sairastaville potilaille, joilla on tietynlaisia kinaasifuusioita, esimerkiksi Abl1- tai Abl2-kinaasin fuusioita, tai joiden geenilmentymisprofiili muistuttaa Philadelphia-kromosomiposiitivista ALL:ää (15).

Osalla potilaista todetaan CRLF2-reseptorin ja januskinaasien 1 ja 2 (JAK1/2) muutoksia, ja näiden potilaiden hoitamiseksi tutkitaan JAK:n estäjiä (16). CAR-T-soluhoitoja lukuun ottamatta lapsille on annettu vähän immuno-onkologisia hoitoja. Rituksimabi on mukana uudessa St. Juden sairaalan ALL-hoito-ohjelmassa, mutta sen ensisijaisena tavoitteena on vähentää asparaginaasin aiheuttaman allergian riskiä (clinicaltrials.gov: NCT03117751). CD19- ja CD3-kaksoisvasta-aine blinatumomabin on osoitettu tehoavan uusiutuneeseen ALL:ään, ja sitä tutkitaan osana ALL:n ensilinjahan hoitoa saksalais-italialaisessa hoito-ohjelmassa (clinicaltrials.gov: NCT03643276) (17).

CD22-antigeenia vastaan kohdistettuja vasta-aineita tutkitaan uudessa ALLTogether-hoito-ohjelmassa keskisuuren riskin potilaiden ja toisaalta standardiriskin ALL-relapsin osalta. Myös proteasomin estäjän tehoa relapsin hoidossa tutkitaan (clinicaltrials.gov: NCT03590171). Varhaisen vaiheen ALL-relapsin tutkimuksissa on myös CD38-antigeeniin kohdistuva vasta-aine (clinicaltrials.gov: NCT03643276). Uusien alaryhmien hoitoon

on ehdotettu erilaisia pienmolekyylejä, esimerkiksi HDAC:n estäjiä MEF2D-fuusiopotilaille, mutta nämä ovat vielä tutkimuskaaren alkuvaiheessa.

Lopuksi

ALL:n hoito perustuu monisolunsalpaajahoittoon, mutta hoidon tulevaisuus on vasta-aineiden, pienmolekyylisen sekä soluhoidon viitoittama. Uusi ALLTogether-hoitotutkimus ottaa

askeleita näiden uusien hoitomuotojen suuntaan jo ALL:n ensilinjan hoidossa. ALLTogether-hoitotutkimusprotokollassa kuljetaan myös kohti yksilöllisempää hoitoa. Yksilöllisempi hoidonohjaus perustuu vielä toistaiseksi taudin ominaisuuksiin ja hoitovasteeseen perustuvaan, aiempaa selvästi monimutkaisempaan hoidon stratifikaatioon. Potilaan yksilöllisten geneettisten ominaisuuksien ja lääkeaineenvaihdunnan huomioon ottaminen jää seuraaviin hoitotutkimuksiin. ■

MERVI TASKINEN, dosentti, lastenhematologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri
HUS, lapset ja nuoret sekä Helsingin yliopisto

OLLI LOHI, dosentti, lasten hematologi ja onkologi, osastonylilääkäri
Tays, lastenkliniikka

ULLA WARTIOVAARA-KAUTTO, dosentti, hematologian erikoislääkäri, vs. ylilääkäri, linjaohjaja
HUS Syöpäkeskus, hematologian linja ja Helsingin yliopisto

SIDONNAISUUDET

Mervi Taskinen: Apuraha (Syöpäsäätiö, Lastentautien tutkimussäätiö, Aamusäätiö, Lasten syöpäsäätiö Väre), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Medac GmbH, Novo Nordisk, Amgen)

Olli Lohi: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amgen, Pfizer, MSD)

Ulla Wartiovaara-Kautto: Luento-/asiantuntijapalkkio (Pfizer, Amgen, Novartis, Celgene, Sanofi)

VASTUUTOIMITTAJA
Maija Tarkkanen

SUMMARY

Next decade of treatment of acute lymphoblastic leukemia in children and young adults

Acute lymphoblastic leukemia is a curable disease for the majority of children, but challenges still remain for adults and for patients with poor early response to therapy or having certain cytogenetic aberrations. The development of ALL therapy balances to identify patients burdened by undertreatment or overtreatment. The next West European ALL protocol, ALLTogether, aims to identify patient groups eligible either for downshifting of treatment to decrease the burden of toxicity or for antibody and advanced cell therapy modalities to tackle the disease of those incurable until now.

KIRJALLISUUTTA

1. Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, ym. Results of NOPHO ALL2008 treatment for patients aged 1–45 years with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2018;32:606–10.
2. Sawalha Y, Advani AS. Management of older adults with acute lymphoblastic leukemia: challenges and current approaches. *Int J Hematol Oncol* 2018;7. DOI: 10.2217/ijh-2017-0023.
3. Hunger SP, Winick NJ, Sather HN, ym. Therapy of low-risk subsets of childhood acute lymphoblastic leukemia: when do we say enough? *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:876–80.
4. Pinkel D. Five-year follow-up of “total therapy” of childhood lymphocytic leukemia. *JAMA* 1971;216:648–52.
5. Ness KK, Armenian SH, Kadan-Lottick N, Gurney JG. Adverse effects of treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia: general overview and implications for long-term cardiac health. *Expert Rev Hematol* 2011;4:185–97.
6. Klug-Albertsen K, Abrahamsson J, Lund B, ym. Intermittent vs continuous asparaginase to reduce asparaginase-associated toxicities: a NOPHO ALL2008 randomized study. *Blood* 2017; 130(Suppl 1):1275.
7. Lipshulz SE, Colan SD, Gelber RD, ym. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991;324:808–15.
8. Clarke M, Gaynon P, Hann I, ym. CNS-directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: Childhood ALL Collaborative Group overview of 43 randomized trials. *J Clin Oncol* 2003;21: 1798–809.
9. Schrappe M, Zimmermann M, Mörücke A. Reduced intensity delayed intensification in standard-risk patients defined by minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia: results of an international randomized trial in 1164 patients (Trial AIEOP-BFM ALL 2000). *Blood* 2016;128:4.
10. Pieters R, de Groot-Kruseman H, Van der Velden V, ym. Successful therapy reduction and intensification for childhood acute lymphoblastic leukemia based on minimal residual disease monitoring: study ALL10 From the Dutch Childhood Oncology Group. *J Clin Oncol* 2016;34:2591–601.
11. Maude SL, Laetsch TW, Buchner J, ym. Tisagenlecleucel in children and young adults with b-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018;378:439–48.
12. Rusch M, Nakitandwe J, Shurtleff S, ym. Clinical cancer genomic profiling by three-platform sequencing of whole genome, whole exome and transcriptome. *Nat Commun* 2018;9:3962.
13. Gu Z, Churchman ML, Roberts KG, ym. PAX5-driven subtypes of B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2019;51: 296–307.
14. Biondi A, Gandemer V, De Lorenzo P, ym. Imatinib treatment of paediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL2010): a prospective, intergroup, open-label, single-arm clinical trial. *Lancet Haematol* 2018;5:e641–52.
15. Iacobucci I, Mullighan CG. Genetic basis of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2017;35:975–83.
16. Tasian SK, Loh ML, Hunger SP. Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2017;130:2064–72.
17. von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, ym. Phase I/Phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2016;34: 4381–9.