

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)
(NCCN腫瘍学臨床診療ガイドライン)

急性リンパ芽球性白血病

2014 年第 1 版

NCCN.org



監訳：日本血液学会
制作：臨床研究情報センター

* Joseph C. Alvarnas, MD/Co-Chair ‡
City of Hope Comprehensive
Cancer Center

* Patrick A. Brown, MD/Co-Chair €
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

Patricia Aoun, MD, MPH
City of Hope Comprehensive
Cancer Center

Karen Kuhn Ballen, MD † ‡
Massachusetts General Hospital
Cancer Center

Stefan K. Barta, MD, MS † ‡ †
Fox Chase Cancer Center

Naresh Bellam, MD, MPH ‡
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive
Cancer Center

William Blum, MD ‡
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital
and Solove Research Institute

Michael W. Boyer, MD ‡ §
Huntsman Cancer Institute at the University
of Utah

Januario E. Castro, MD §
UC San Diego Moores Cancer Center

Peter F. Coccia, MD €
Fred and Pamela Buffett Cancer Center at
The Nebraska Medical Center

Steven E. Coutre, MD ‡
Stanford Comprehensive Cancer Center

Lloyd E. Damon, MD ‡ §
UCSF Helen Diller Family Comprehensive
Cancer Center

Daniel J. DeAngelo, MD, PhD † ‡
Dana-Farber Cancer Institute

Dan Douer, MD †
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Haydar Frangoul, MD € §
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Olga Frankfurt, MD ‡
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Robert A. Johnson, MD †
St. Jude Children's Research
Hospital/The University of Tennessee
Health Science Center

Arthur Liu, MD, PhD §
University of Colorado Cancer

Susan O'Brien, MD †
The University of Texas
MD Anderson Cancer

Arati V. Rao, MD † †
Duke Cancer Institute

Bijal Shah, MD †
Moffitt Cancer Center

Andrei R. Shustov, MD ‡
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

Geoffrey L. Uy, MD ‡ † §
Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine

Meir Wetzler, MD † †
Roswell Park Cancer Institute

Andrew Zelenetz, MD, PhD † †
Memorial Sloan-Kettering Cancer
Center

NCCN
Kristina Gregory, RN, MSN
Courtney Smith, PhD

‡ 血液学/血液腫瘍学
€ 小児腫瘍学
≠ 病理学
† 腫瘍内科学
† 内科学
≡ 骨髄移植
§ 放射線療法/放射線腫瘍学
* 作成委員会

NCCN 急性リンパ芽球性白血病委員会メンバー

診断 (ALL-1)

精査およびリスク層別化 (ALL-2)

Ph 陽性 ALL (思春期・若年成人) に対する寛解導入および地固め療法 (ALL-3)

Ph 陽性 ALL (成人) に対する寛解導入および地固め療法 (ALL-4)

Ph 陰性 ALL (思春期・若年成人) に対する寛解導入および地固め療法 (ALL-5)

Ph 陰性 ALL (成人) に対する寛解導入および地固め療法 (ALL-6)

サーベイランス (ALL-7)

再発/難治例、治療 (ALL-7)

ALL の主な亜型毎の典型的な免疫表現型 (ALL-A)

支持療法 (ALL-B)

髄外浸潤の評価および治療 (ALL-C)

化学療法の原則 (ALL-D)

効果判定規準 (ALL-E)

微小残存病変の評価 (ALL-F)

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

NCCN加盟施設における臨床試験のオンライン検索は[こちら](http://nccn.org/clinical_trials/physician.html)：
nccn.org/clinical_trials/physician.html

NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

[NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー](#)を参照

NCCN GUIDELINES®は、エビデンスと現在受け入れられている治療方針に対する見解についての著者らの合意を記述したものである。本 NCCN ガイドラインを適用または参照する臨床医には、患者のケアまたは治療法の決定において、個々の臨床状況に応じた独自の医学的判断を行うことが期待される。National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) は、その内容、使用、または適用に関して、意見陳述ないし保証を行うものではなく、いかなる場合においても、その適用または使用について一切責任を負わない。NCCN ガイドラインの著作権は National Comprehensive Cancer Network®にある。無断転載を禁止する。NCCN の明示の書面による許諾なく、NCCN ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。©2014

NCCN 急性リンパ芽球性白血病ガイドライン 2013 年第 3 版から 2014 年第 1 版への変更の要約は以下の通りである：

ALL-4

- 次の脚注「t」が新たに追加された：Performance Status、併存症、適切な移植ドナーの有無、高齢患者の同種 HSCT における移植センターの経験に基づき、同種 HSCT を考慮してもよい。

ALL-A

- 次の免疫表現型が ETP ALL に追加された：
CD1a および CD8 の発現を欠き、CD5 の発現が弱く（陽性芽球が 75%未満）、リンパ芽球の割合が 25%以上で、下記の骨髄系および幹細胞マーカーが 1 つまたは複数が発現する：CD117、CD34、HLA-DR、CD13、CD33、CD11b、CD65

ALL-B 1 of 4

- 箇条書きに次の項目が追加された：
メトトレキサートおよび glucarpidase
 - ◆ 顕著な腎機能障害が認められる場合、およびメトトレキサート濃度が 42~48 時間を超えて 10 μ mol/L を超える場合は、glucarpidase の使用を考慮すること。ロイコボリンは現時点でもメトトレキサートの毒性に対する治療の一要素であり、glucarpidase の投与後少なくとも 2 日間は投与を継続すべきである。ただし、ロイコボリンは glucarpidase の基質であるため、glucarpidase 投与前または投与後の 2 時間以内は投与してはならない。

ALL-D 1 of 4

- 40 歳以上（成人）の Ph 陽性 ALL 患者に対する治療選択肢からダサチニブ単剤療法が削除された。
- 次の脚注「c」が変更された：維持療法における代謝拮抗薬の用量調整は、選択した治療レジメンに合わせるべきである。骨髄抑制または肝毒性が認められる状況では、代謝拮抗薬の減量/除外が必要となる場合がある。

ALL-F

- 箇条書きの 2 つ目の項目が追加された：連続した治療中の有効性評価に、MRD は必須である。学術センター以外で治療を行っている場合は、MRD の評価を市販検査で行うことができる。

MS-1

- 診療アルゴリズムの変更点を反映させるべく考察部分の記述が更新された。

診断

一般に ALL の診断には、以下を含む骨髄穿刺および生検検体の血液病理学検討により、骨髄中のリンパ芽球の割合が 20%以上^dであることを確認する必要がある：

- ライト・ギムザ染色した骨髄穿刺液塗抹検体と H&E 染色した骨髄生検検体および clot section の形態学的評価

- フローサイトメトリーによる包括的な免疫表現型検査^e

遺伝学的特性の検討

至適なリスク層別化と治療計画を行うためには、特異的な反復性遺伝子異常について、以下の方法により骨髄または末梢血リンパ芽球の検査を行う必要がある：

- G バンド分染法による分裂中期染色体の核型分析（細胞遺伝学的検査）
- 間期染色体の蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（FISH）（主な反復性遺伝子異常^aを検出可能なプローブを含める）
- 融合遺伝子（例えば、BCR-ABL など）を対象とした逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）検査

任意の追加検査として以下が挙げられる：

- フローサイトメトリーによる DNA index/ploidy 検査（高二倍体および低二倍体に関する追加評価）

分類

これらの検査結果を総合することにより、世界保健機関（WHO）分類の ALL の亜型^aと細胞遺伝学的リスク群^fの決定が可能となる

専門施設での治療を強く推奨する

急性リンパ芽球性
白血病（ALL）^{a,b,c}
診断

精査およびリスク層別化
（ALL-2）を参照

^a 亜型：B 細胞リンパ芽球性白血病/リンパ腫に伴う反復性遺伝子異常には、高二倍体、低二倍体、高頻度の転座 t(9;22)(q34;q11.2) [BCR-ABL1]，t(v;11q23) [MLL 再構成]，t(12;21)(p13;q22) [TEL-AML1]，t(1;19)(q23;p13.3) [E2A-PBX1]，t(5;14)(q31;q32) [IL3-IGH；比較的まれ] などがある。

B 細胞リンパ芽球性白血病/リンパ腫（NOS）。T 細胞リンパ芽球性白血病/リンパ腫。

^b 混合表現型急性白血病（MPAL）の分類規準は、2008 年の WHO 規準に基づくべきである。ALL でも CD13 や CD33 などの骨髄関連抗原が発現する場合があります、これらの骨髄系のマーカーが陽性となっても ALL を除外することはできない点に注意すべきである。

^c バーキット白血病/リンパ腫の治療については、[NCCN 非ホジキンリンパ腫ガイドライン](#)を参照のこと。

^d 本ガイドラインは主に白血病患者を対象としたものであるが、リンパ芽球性リンパ腫（B または T 細胞）患者でも ALL 用と同様のレジメンが有用となる可能性が高い。

^e [ALL の主な亜型毎の典型的な免疫表現型（ALL-A）を参照のこと。](#)

^f 細胞遺伝学的リスク群の定義は以下の通りである：

低リスク（good risk）：高二倍体（染色体数 51~65 かつ/または DNA index > 1.16；4、10、17 番染色体トリソミーを有する症例は最も予後良好と考えられる）；t(12;21)(p13;q22)；TEL-AML1；

高リスク（poor risk）：低二倍体（染色体数 44 未満かつ/または DNA index < 0.81）；t(v;11q23)；MLL 再構成；t(9;22)(q34;q11.2)；BCR-ABL（TKI 登場前は高リスクとされていた）；複雑核型（5 つ以上の染色体異常を認める）。

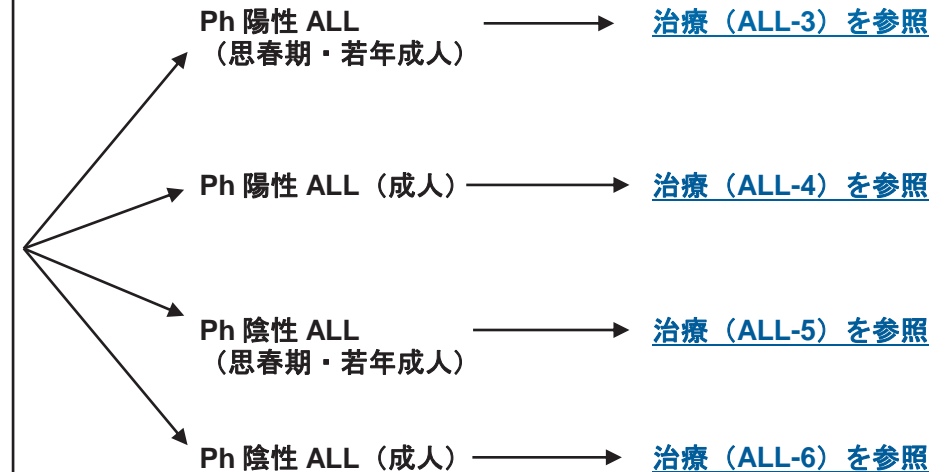
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

精査^g

- 病歴と診察 (H&P)
- 全血算、血小板数、白血球分画、生化学検査
- 播種性血管内凝固症候群 (DIC) 用検査パネル: D ダイマー、フィブリノゲン、プロトロンビン時間 (PT)、部分トロンボプラスチン時間 (PTT)
- 腫瘍崩壊症候群 (TLS) 用検査パネル: 乳酸脱水素酵素 (LDH)、尿酸、K、Ca、リン ([NCCN 非ホジキンリンパ腫ガイドラインの Tumor Lysis Syndrome \(TLS\)を参照](#))
- 神経症状^hを認める場合は頭部 CT/MRI
- 腰椎穿刺^{h,i}
 - ◆ [髄外浸潤の評価および治療 \(ALL-C\) を参照](#)
 - ◆ 髄腔内化学療法を考慮
- 胸部 CT (T細胞 ALL [T-ALL] 患者の場合)
- 精巣の診察 (精巣浸潤は特に T-ALL 患者で多い)
- 感染症評価:
 - ◆ 発熱や日和見感染症の症状を認める場合は、活動性感染症のスクリーニング
 - ◆ 必要に応じて経験的治療を開始 ([NCCN Guidelines for Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections を参照](#))
- ALL の治療ではアントラサイクリン系薬剤が重要な要素となるため、全例を対象として (心疾患の既往がある患者、アントラサイクリン系薬剤の使用歴がある患者、心機能障害を示唆する臨床症状がみられる患者では特に) 心エコーまたは心スキャンを考慮すべきである
- 最適な器具による中心静脈路の確保
- HLA (ヒト白血球抗原) 型検査 (造血幹細胞移植 [HSCT] に対する重大な禁忌がある患者は除く)
- 同胞ドナーがいない高リスク患者では、早期評価と代替ドナーの検索を考慮すること

リスク層別化



^gこのリストは最小限の推奨を示したものであり、臨床症状によっては、担当医の裁量で他の検査を施行してもよい。

^h診断時に重要な神経症候がみられる患者については、髄膜病変、緑色腫、中枢神経系 (CNS) 出血を検出するために適切な画像検査を施行すべきである。[髄外浸潤の評価および治療 \(ALL-C\) を参照](#)。

ⁱ腰椎穿刺の施行時期は、選択した治療レジメンに合わせるべきである。小児プロトコールでは、一般的に診断時の腰椎穿刺が含まれている。当委員会は、腰椎穿刺を施行する場合は初回の髄腔内治療と同時にを行うよう推奨する。

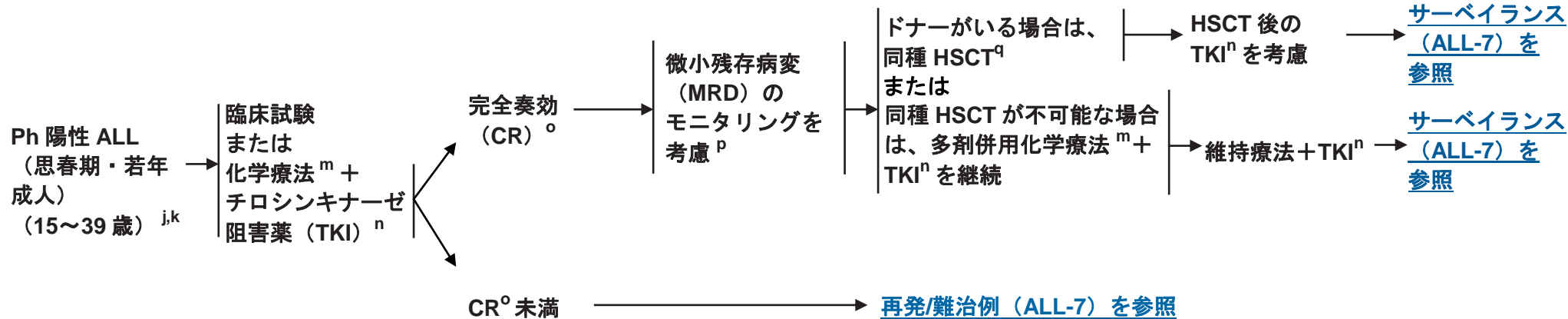
注意: 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験: NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

リスク層別化

寛解導入療法^l

地固め療法



^j 治療法の適切さを判断する指標としては、年齢のみでは不十分である。症例毎に次の因子について評価すべきである：標的臓器の予備能、標的臓器の機能不全、Performance Status。

^k 思春期・若年成人 ALL 患者の管理における上記以外の検討事項については、[NCCN Guidelines for Adolescent and Young Adult Oncology](#) を参照のこと。

^l ALL の治療レジメンには、いずれも CNS 予防が含まれている。

^m [化学療法の原則 \(ALL-D\) を参照](#)

ⁿ 一次治療のものとは異なる TKI の使用については、[考察の節](#) を参照のこと。

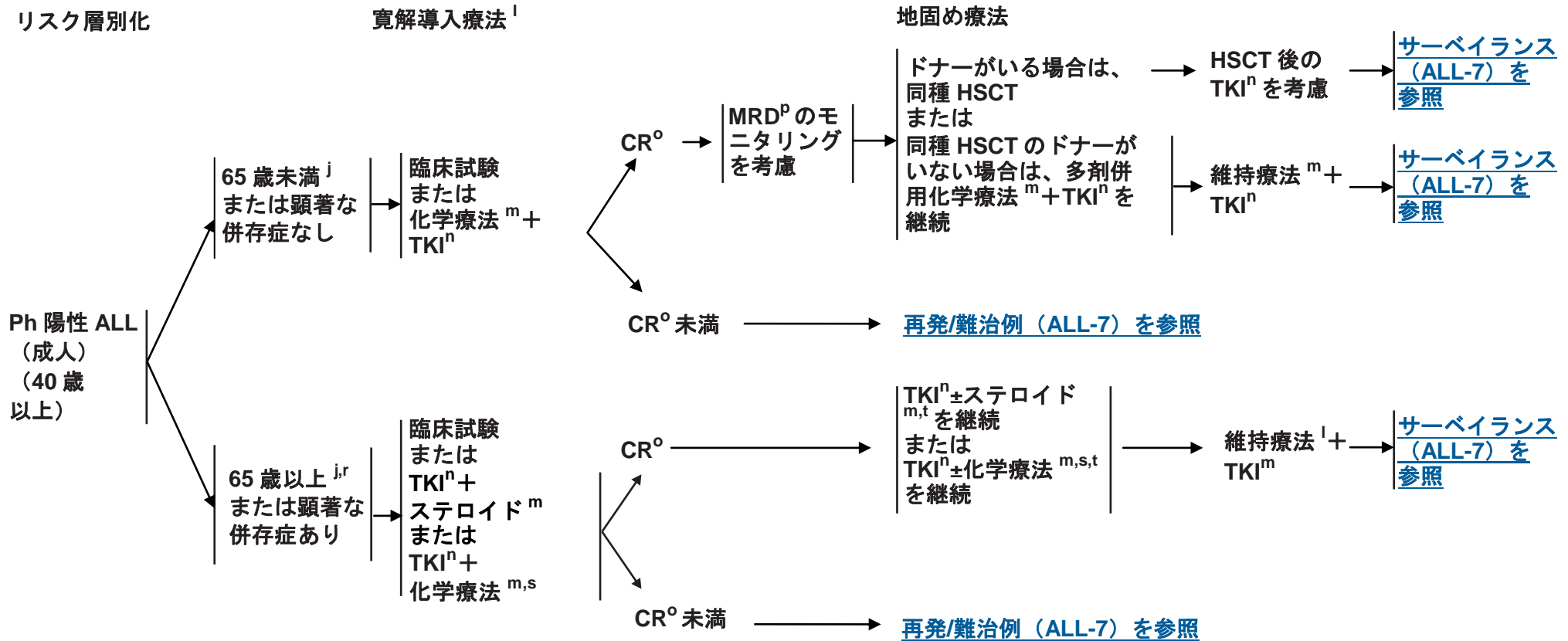
^o [効果判定規準 \(ALL-E\) を参照](#)

^p [微小残存病変の評価 \(ALL-F\) を参照](#)

^q 新たに得られたデータから、若年患者 (21 歳以下) においては、同種 HSCT で化学療法 + TKI を上回る効果を得ることはできないと示唆されている：Ochultz KR, Bowman WP, Aledo A, et al. Improved early event-free survival with imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a children's oncology group study. J Clin Oncol 2009;27:5175-5181.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



^j 治療法の適切さを判断する指標としては、年齢のみでは不十分である。症例毎に次の因子について評価すべきである：標的臓器の予備能、標的臓器の機能不全、Performance Status。

¹ ALL の治療レジメンには、いずれも CNS 予防が含まれている。

^m 化学療法の原則 (ALL-D) を参照

ⁿ 一次治療のものとは異なる TKI の使用については、[考察の節](#)を参照のこと。

^o 効果判定規準 (ALL-E) を参照

^p 微小残存病変の評価 (ALL-F) を参照

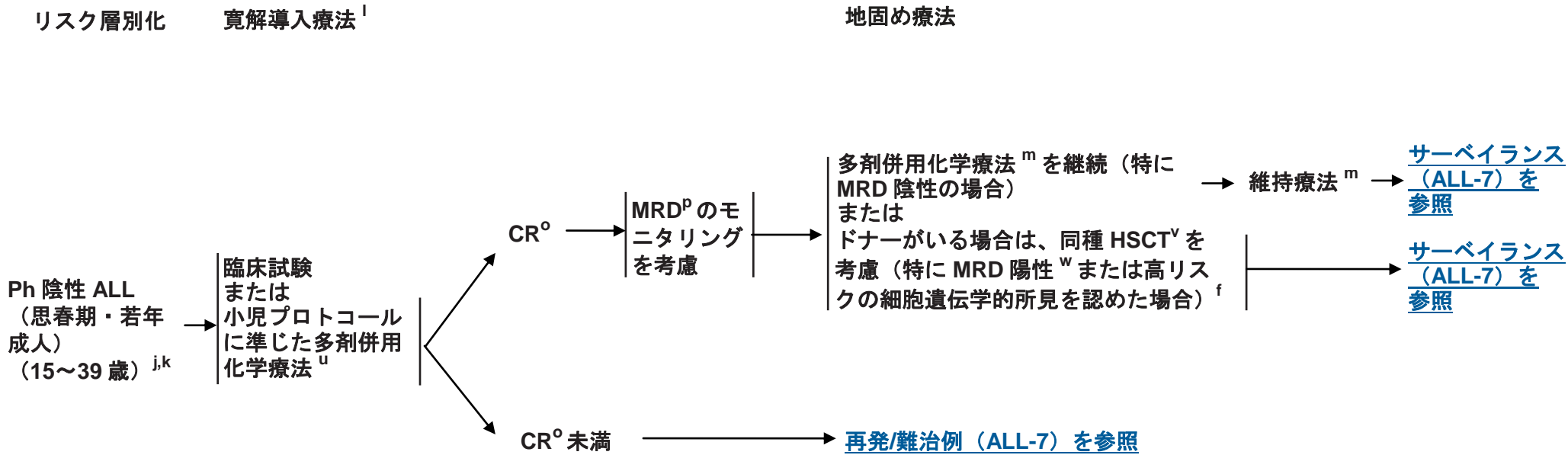
^r 高齢成人 ALL 患者の管理における上記以外の検討事項については、[NCCN Guidelines for Adolescent and Senior Adult Oncology](#) を参照のこと。

^s 患者の年齢と Performance Status に合わせた用量調整を考慮すること。

^t Performance Status、併存症、適切な移植ドナーの有無、高齢患者の同種 HSCT における移植センターの経験に基づき、同種 HSCT を考慮してもよい。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



^f細胞遺伝学的リスク群の定義は以下の通りである：

低リスク (good risk)：高二倍体 (染色体数 51~65 かつ/または DNA index > 1.16；4、10、17 番染色体トリソミーを有する症例は最も予後良好と考えられる)；t(12;21)(p13;q22)：TEL-AML1；

高リスク (poor risk)：低二倍体 (染色体数 44 未満かつ/または DNA index < 0.81)；t(v;11q23)；MLL 再構成；t(9;22)(q34;q11.2)；BCR-ABL (TKI 登場前は高リスクとされていた)；複雑核型 (5 つ以上の染色体異常を認める)。

^j治療法の適切さを判断する指標としては、年齢のみでは不十分である。症例毎に次の因子について評価すべきである：標的臓器の予備能、標的臓器の機能不全、Performance Status。

^k思春期・若年成人 ALL 患者の管理における上記以外の検討事項については、[NCCN Guidelines for Adolescent and Young Adult Oncology](#) を参照のこと。

^lALL の治療レジメンには、いずれも CNS 予防が含まれている。

^m[化学療法の原則 \(ALL-D\) を参照](#)

^o[効果判定規準 \(ALL-E\) を参照](#)

^p[微小残存病変の評価 \(ALL-F\) を参照](#)

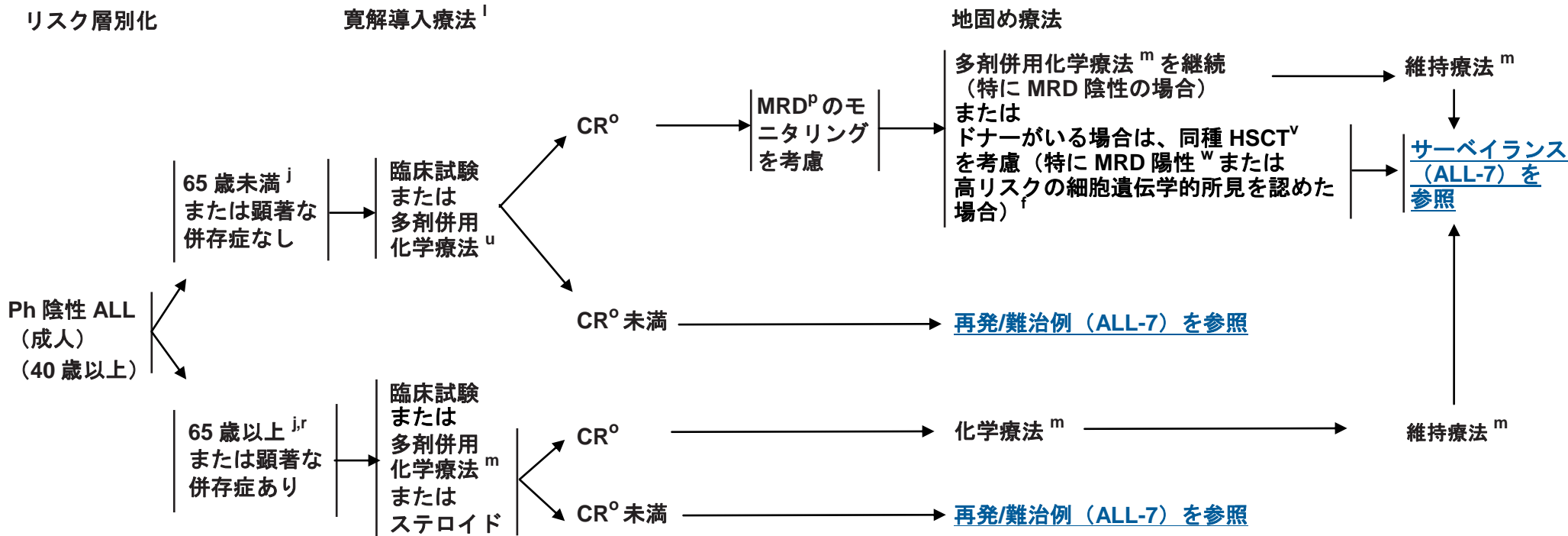
^u[化学療法の原則 \(ALL-D\) を参照のこと](#)。いずれのレジメンにも、寛解導入/寛解後強化療法 (特に小児プロトコール) と維持療法が含まれている。

^vこの状況における同種 HSCT の有益性は不明である。

^wALL を対象としたいくつかの研究の結果に基づき、白血球数高値 (B 細胞系統で $30 \times 10^9/L$ 、T 細胞系統で $50 \times 10^9/L$) は高リスク因子と考えられる。白血球数が予後に対する影響については、小児患者集団と比べて成人患者のデータは十分に確立されていない。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



†細胞遺伝学的リスク群の定義は以下の通りである：

低リスク (good risk) : 高二倍体 (染色体数 51~65 かつ/または DNA index > 1.16 ; 4、10、17 番染色体トリソミーを有する症例は最も予後良好と考えられる) ; t(12;21)(p13;q22) : TEL-AML1 ;

高リスク (poor risk) : 低二倍体 (染色体数 44 未満かつ/または DNA index < 0.81) ; t(v;11q23) : MLL 再構成 ; t(9;22)(q34;q11.2) : BCR-ABL (TKI 登場前は高リスクとされていた) ; 複雑核型 (5 つ以上の染色体異常を認める)。

j 治療法の適切さを判断する指標としては、年齢のみでは不十分である。症例毎に次の因子について評価すべきである：標的臓器の予備能、標的臓器の機能不全、Performance Status。

r ALL の治療レジメンには、いずれも CNS 予防が含まれている。

m [化学療法の原則 \(ALL-D\) を参照](#)

o [効果判定規準 \(ALL-E\) を参照](#)

p [微小残存病変の評価 \(ALL-F\) を参照](#)

r 高齢成人 ALL 患者の管理における上記以外の検討事項については、[NCCN Guidelines for Adolescent and Senior Adult Oncology](#) を参照のこと。

u [化学療法の原則 \(ALL-D\) を参照のこと](#)。いずれのレジメンにも、寛解導入/寛解後強化療法 (特に小児プロトコール) と維持療法が含まれている。

v この状況における同種 HSCT の有益性は不明である。

w ALL を対象としたいくつかの研究の結果に基づき、白血球数高値 (B 細胞系統で $30 \times 10^9/L$ 、T 細胞系統で $50 \times 10^9/L$) は高リスク因子と考えられる。白血球数が予後に対する影響については、小児患者集団と比べて成人患者のデータは十分に確立されていない。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

サーベイランス^x

再発/難治例

治療

1年目（1～2カ月毎）：

- 身体診察、血算（白血球分画を含む）を月1回
- 肝機能検査（LFT）を結果が正常化するまで2カ月毎
- 必要性に応じて骨髄穿刺、髄液検査、心エコー検査
 - ◆ 骨髄穿刺を施行する場合：包括的な細胞遺伝学的検査、FISH検査、フローサイトメトリーを施行し、分子遺伝学的検査を考慮

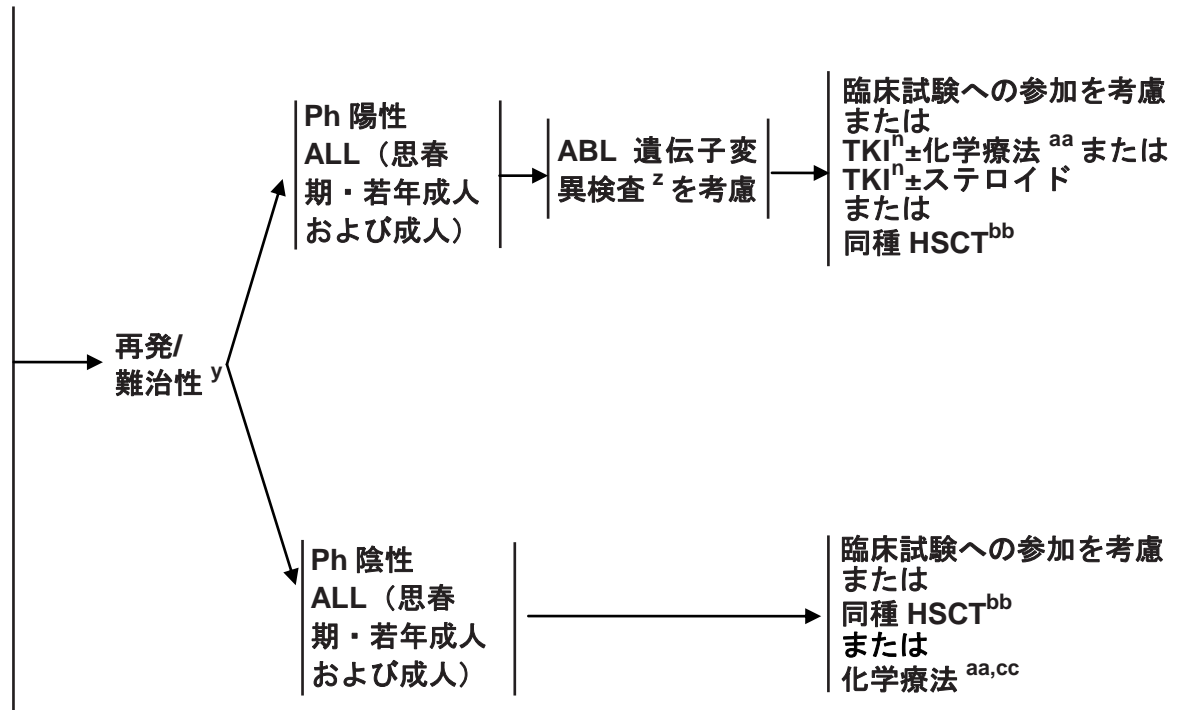
2年目：

- 身体診察（精巣の診察を含む）と血算（白血球分画を含む）を3カ月毎

3年目以降：

- 身体診察（精巣検査を含む）と血算（白血球分画を含む）を6カ月毎または適応となり次第

[NCCN Guidelines for Adolescent and Young Adult Oncology](#) のサバイバーシップに関する推奨を参照
Children's Oncology Group (COG) の ALL Long-term Follow-up Guidelines を参照：
<http://www.survivorshipguidelines.org/>



ⁿ この状況における異なる TKI の使用については、[考察の節](#)を参照のこと。

^x サーベイランスに関する推奨は、化学療法（維持療法を含む）の完了後に適用される。

^y 孤立性髄外再発（CNS および精巣の両方）が起きた場合は、骨髄再発を予防するために全身療法が必要となる。

^z [BCR-ABL キナーゼドメイン変異の有無に基づく治療選択肢（ALL-D 3 of 4）](#)を参照のこと。

^{aa} 化学療法の原則（以前に寛解導入療法で用いられなかったレジメンについては [ALL-D 1 of 4](#) または [ALL-D 2 of 4](#)、再発/難治性 ALL に対するレジメンについては [ALL-D 3 of 4](#)）を参照のこと。T 細胞 ALL の患者にはネララビンが使用可能である。21 歳以下の前駆 B 細胞 ALL 患者にはクロファラビンが使用可能である。二次再発以降または 2 ライン以上の治療後に進行した Ph 陰性 ALL の成人患者には、硫酸ビンクリスチンリポソーム注射剤が使用可能である。

^{bb} 同種 HSCT 後に再発した患者については、2 回目の同種 HSCT やドナーリンパ球輸注（DLI）を考慮してもよい。

^{cc} 晩期再発（初回診断から 3 年以降）を来した思春期・若年成人患者については、同じ寛解導入療法のレジメンによる治療を考慮すること（[ALL-D 2 of 4](#)を参照）。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

ALL の主な亜型毎の典型的な免疫表現型^{1,2}

初回の免疫表現型検査には、non-lineage 抗原の発現を含む白血病関連表現型 (leukemia-associated phenotype : LAP) を同定できるだけの十分に包括的な検査パネルを用いるべきである。これらの LAP は分類 (特に混合型白血病) に有用であり、微小残存病変 (MRD) を検出するための特徴としても有用である。

B-ALL (NOS) : CD10+, CD19+, CD79a+, cCD22+, sCD22+, CD24+, PAX5+, TdT+, CD20 (一定しない)、CD34 (一定しない)

- Early precursor B-ALL (pro-B-ALL): CD10-, CD19+, cCD79a+, cCD22+, TdT+
- Common B-ALL: CD10+
- Precursor B-ALL (pre-B-ALL) : 細胞質 μ +, slg-, CD10+/-

反復性遺伝子異常を伴う B-ALL :

- 高二倍体 (DNA index > 1.16 ; 染色体数 51~65 で構造異常を伴わない) : CD10+, CD19+, CD34+, CD45-
- 低二倍体 (染色体数 46 未満) : CD10+, CD19+, CD34+
- t(9;22)(q34;q11.2); *BCR-ABL1*: CD10+, CD19+, TdT+, CD13+, CD33+, CD117-
- t(v;11q23) ; *MLL* 再構成 : CD10-, CD19+, CD24-, CD15+
- t(12;21)(p13;q22); *TEL-AML1*: CD10+, CD19+, TdT+, CD13+, CD34+
- t(1;19)(q23;p13.3) ; *E2A-PBX1* : CD10+, CD19+, CD20(一定しない)、CD34 +/-、細胞質 μ +
- t(5;14)(q31;q32); *IL3-IGH*: CD10+, CD19+

T-ALL : TdT+, 以下はすべて一定しない : CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD34

- Pro-T-ALL: cCD3+, CD7+, CD1a-, CD2-, CD4-, CD8-, CD34+/-
- Pre-T-ALL: cCD3+, CD7+, CD1a-, CD2+, CD4-, CD8-, CD34+/-
- Cortical T-ALL: cCD3+, CD7+, CD1a+, CD2+, CD4+, CD8+, CD34-
- Medullary T-ALL : cCD3+, sCD3+, CD7+, CD1a-, CD2+, CD4+または CD8+, CD34-
- ETP T-ALL : CD1a および CD8 の発現を欠き、CD5 の発現が弱く (陽性芽球が 75%未満)、リンパ芽球の割合が 25%以上で、下記の骨髄系および幹細胞マーカーが 1 つまたは複数が発現する : CD117、CD34、HLA-DR、CD13、CD33、CD11b、CD65

Borowitz MJ, Chan JKC. B lymphoblastic leukaemia/lymphoma, not otherwise specified; B lymphoblastic leukaemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities; T lymphoblastic leukaemia/lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (ed 4th). Lyon: IARC; 2008:168-

¹ 混合表現型急性白血病 (MPAL) の分類規準は、2008 年の WHO 規準に基づくべきである。ALL でも CD13 や CD33 などの骨髄関連抗原が発現する場合があります、これらの骨髄系のマーカーが陽性となっても ALL を除外することはできない点に注意すべきである。

² パーキット白血病/リンパ腫の治療については、[NCCN 非ホジキンリンパ腫ガイドライン](#)を参照のこと。

注意 : 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験 : NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

支持療法 (1 of 4)

支持療法 (best supportive care)

● 感染予防 ([NCCN Guidelines for Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections](#) を参照)

◆ 抗感染症薬の予防投与

- 抗菌薬の予防投与：フルオロキノロン系薬剤を考慮
- 抗ウイルス薬の予防投与：HSV 予防（アシクロビル、ファムシクロビル、パラシクロビルなど）；移植患者には HSCT 後少なくとも 1 年間は VZV 予防（アシクロビルなど）；HBV の血清学的検査結果に応じて HSCT 後少なくとも 6~12 ヶ月間は HBV 予防（アデホビル、エンテカビル、ラミブジンなど）。
- サイトメガロウイルス（CMV）の再活性化の管理：全例に対して CMV モニタリングと先行療法（ガンシクロビル静注、ホスカルネット静注、バルガンシクロビル経口）を考慮；同種 HSCT を受けた患者には、少なくとも移植後 6 ヶ月までの CMV モニタリングと先行療法が強く推奨される。
- 抗真菌薬の予防投与：化学療法を受けた患者全例に対してフルコナゾールまたはアムホテリシン B の予防投与を考慮；同種 HSCT を受けた患者には、少なくとも移植後 75 日目までの抗真菌薬（フルコナゾールまたはミカファンギン）の予防投与が強く推奨される。
- ニューモシスチス肺炎（PCP）予防：トリメトプリム/スルファメトキサゾール合剤（TMP-SMX）¹

◆ ステロイド療法と好中球減少症による敗血症/死亡のリスクに十分に注意すること

◆ 発熱性好中球減少症の管理

- 発熱の定義は、1 回の測定で体温が 38.3°C 以上となるか、38.0°C 以上の体温が 1 時間にわたり持続した場合とする
- 静注抗菌薬投与/入院

● 急性 TLS (NCCN 非ホジキンリンパ腫ガイドラインの Tumor Lysis Syndrome を参照)

● Pegaspargase による毒性の管理：[ALL-B \(3 of 4\)](#) および [ALL-B \(4 of 4\)](#) を参照

● メトトレキサートおよび glucarpidase

- ◆ 顕著な腎機能障害が認められる場合、およびメトトレキサート濃度が 42~48 時間を超えて 10µmol/L を超える場合は、glucarpidase の使用を考慮すること。ロイコボリンは現時点でもメトトレキサートの毒性に対する治療の一要素であり、glucarpidase の投与後少なくとも 2 日間は投与を継続すべきである。ただし、ロイコボリンは glucarpidase の基質であるため、glucarpidase 投与前または投与後の 2 時間以内は投与してはならない。

[ALL-B \(2 of 4\) に続く](#)

¹メトトレキサートとの間で重大な薬物相互作用を起こす可能性があるため、メトトレキサートベースの治療法を開始する前に、この可能性を考慮すべきである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

支持療法 (2 of 4)

- ステロイドの管理
 - ◆ 急性副作用
 - ステロイド性糖尿病
感染性合併症を減らすため、スライディングスケールを用いたインスリン投与量の調整により血糖値を厳重に管理する
 - ステロイドによる精神病および気分変化
用量の減量を考慮
 - ステロイド療法の期間中は、ヒスタミン H2 受容体拮抗薬またはプロトンポンプ阻害薬 (PPI) ¹ の使用が推奨される
 - ◆ ステロイドの長期副作用
 - 骨壊死/無腐性壊死 (考察も参照)
ビタミン D およびカルシウム値の測定と必要に応じた補充
単純 X 線または MRI による放射線学的評価を考慮
- 輸血
 - ◆ 放射線照射された血液製剤を使用すべきである
- フィルグラスチム (顆粒球コロニー刺激因子 [G-CSF]) の使用
 - ◆ 5µg/kg/日を皮下投与 (療法の骨髄抑制ブロックまたは治療プロトコールで指示される通りの実施が推奨される)
- 白血球増加 (hyperleukocytosis)
 - ◆ ALL 患者ではまれであるが、症状を伴う白血球増加 (hyperleukocytosis) には緊急治療が必要となる場合がある ([NCCN 急性骨髄性白血病ガイドライン](#)の症状を伴う白血球増加を参照)
- 制吐薬 ([NCCN Guidelines for Antiemesis を参照](#))
 - ◆ 必要に応じて化学療法前と化学療法後に投与
 - ◆ 制吐薬としてのステロイドのルーチン使用は避けること
- 消化管障害
 - ◆ 便秘を回避するため、bowel regimen の開始を考慮
 - Docusate sodium 1 日 1 回
 - 症状がみられた場合は、直ちに緩下薬を考慮して使用
- 栄養補給
 - ◆ 10%を超える体重減少がみられた場合は、経腸または静脈的栄養を考慮
- 疼痛に対する緩和療法 ([NCCN Guidelines for Cancer Pain を参照](#))

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

支持療法 (3 of 4)

Pegaspargase による毒性の管理

CTCAE による毒性の重症度

毒性	1	2	3 及び 4
全身性アレルギー反応/ アナフィラキシー	Pegaspargase を永続的に中止し、Erwinia chrysanthemi 由来アスパラギナーゼで代用する。		
膵炎	無症状のままアミラーゼまたはリパーゼ値が正常上限の 3.0 倍を超えて上昇する場合（薬剤性膵炎）、および画像検査での異常所見のみを認める場合は、pegaspargase を継続し、アミラーゼまたはリパーゼ値の上昇について慎重に経過を観察する。無症状の薬剤性膵炎については、pegaspargase を継続するが、早期治療のため症状を伴う膵炎の発生について慎重に経過を観察する。		膵炎の臨床症状（嘔吐、重度の腹痛）がみられ、正常上限の 3.0 倍を超えるアミラーゼまたはリパーゼ値上昇（3 日を超えて持続）もしくは膵仮性嚢胞の発生を認める場合には、すべての pegaspargase を永続的に中止する。
Hepatic transferasemia	アラニンまたはグルタミンアミノトランスフェラーゼ値の上昇が正常上限の 3.0~5.0 倍の場合は、pegaspargase を継続する。	アラニンまたはグルタミンアミノトランスフェラーゼ値の上昇が正常上限の 5.0~20.0 倍の場合は、grade 2 未満に低下するまで pegaspargase の次回投与を延期する。	アラニンまたはグルタミンアミノトランスフェラーゼ値の上昇が正常上限の 20.0 倍を超える場合は、毒性が grade 2 未満に改善するまでに 1 週間以上を要するならば、pegaspargase を中止する。
高ビリルビン血症	直接ビリルビン値が 3.0mg/dL 未満の場合は、pegaspargase を継続する。	直接ビリルビン値が 3.1~5.0mg/dL の場合は、pegaspargase を一時的に中止し、直接ビリルビン値が 2.0mg/dL 未満に低下してから再開する。	

Adapted from Stock W, Douer D, DeAngelo DJ, et al. Prevention and management of asparaginase/pegasparaginase-associated toxicities in adults and older adolescents: recommendations of an expert panel. Leuk Lymphoma 2011;52:2237-2253.

National Cancer Institute; National Institute of Health. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03 2010. 以下で閲覧可能：
http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf. 2013 年 2 月にアクセス確認。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

支持療法 (4 of 4)

Pegaspargase による毒性の管理

CTCAE による毒性の重症度

毒性	1	2	3 及び 4
CNS 以外の血栓症	臨床検査で異常所見がみられるが、臨床状態との相関が認められない場合は、pegaspargase を継続する。	急性毒性と臨床徴候が消失し、抗凝固療法が安定または完了するまで、pegaspargase を一時的に中止する。臨床検査で異常所見がみられるが、臨床状態との相関が認められない場合は、pegaspargase を中止しないこと。	
CNS 以外の出血	臨床検査で異常所見がみられるが、臨床状態との相関が認められない場合は、pegaspargase を中止しないこと。	出血に加えて低フィブリノゲン血症を併発している場合は、出血が grade 1 以下に改善するまで、また急性毒性と臨床徴候が消失し、凝固因子補充療法が安定または完了するまで、pegaspargase を一時的に中止する。	
CNS の血栓症	臨床検査で異常所見がみられるが、臨床状態との相関が認められない場合は、pegaspargase 投与を継続する。	すべての pegaspargase を中止する。CNS の症候が完全に消失し、十分な量の pegaspargase が未投与の場合は、用量の減量および/または投与間隔の延長を行った上で、抗凝固療法を慎重にモニタリングしながら、pegaspargase の投与を再開してもよい。	すべての pegaspargase を永続的に中止する。
CNS 出血	すべての pegaspargase を中止する。CNS の症候が完全に消失し、十分な量の pegaspargase が未投与の場合は、用量の減量および/または投与間隔の延長を行った上で、pegaspargase の投与を再開してもよい。		すべての pegaspargase を永続的に中止する。

Adapted from Stock W, Douer D, DeAngelo DJ, et al. Prevention and management of asparaginase/pegasparaginase-associated toxicities in adults and older adolescents: recommendations of an expert panel. Leuk Lymphoma 2011;52:2237-2253.

National Cancer Institute; National Institute of Health. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03 2010. 以下で閲覧可能：
http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf. 2013年2月にアクセス確認。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

髄外浸潤の評価および治療

- 中枢神経系（CNS）に対する治療法に伴う神経毒性のリスクを考慮して、ベースライン時および治療終了後の包括的な神経心理学的検査の施行が有用と考えられる。
- CNS 浸潤の予防および治療の目的は、血液脳関門のために全身化学療法薬物が容易に到達できない領域にある白血病細胞を排除することであり、全体としての目標は CNS 浸潤や CNS 再発を予防することである。
- 成人における CNS 白血病のリスク上昇と関連がある因子としては、成熟 B 細胞の免疫表現型、T 細胞の免疫表現型、白血球数高値、血清 LDH 高値などが挙げられる^{1,2}。
- 適切な時期に CNS 浸潤の評価（腰椎穿刺による）を行うべきである。
 - ◆ 腰椎穿刺の施行時期は、選択した治療レジメンに合わせるべきである。
 - ◆ 小児プロトコールには通常、診断時の精査において腰椎穿刺が含まれている。
 - ◆ 当委員会は、腰椎穿刺を施行する場合は、髄腔内療法初回投与を同時に行うよう推奨する。
- CNS の状態の分類
 - ◆ CNS-1：白血球数に関係なく、髄液中にリンパ芽球を認めない。
 - ◆ CNS-2：髄液中の白血球数が 5 個/μL 未満で、髄液中にリンパ芽球を認める
 - ◆ CNS-3：髄液中の白血球数が 5 個/μL 以上で、髄液中にリンパ芽球を認める。
末梢血中に白血病細胞を認め、腰椎穿刺で外傷が生じ、かつ髄液中の白血球数が 5 個/μL 以上で芽球を認める場合には、髄液の白血球/赤血球比を血液の白血球/赤血球比と比較する。髄液での比が血液での比の 2 倍以上であれば分類は CNS-3 となり、そうでなければ分類は CNS-2 となる。
- ALL では全例に CNS 予防を行うべきである。診断時から CNS 浸潤が存在することはまれ（約 3~7%）であるが、CNS に対する治療を行わない場合、患者の大多数（50%を超える）が最終的に CNS 白血病を発症する。
- CNS に対する治療法としては、頭蓋照射、髄腔内化学療法（メトトレキサート、シタラビン、ステロイドなど）、全身化学療法（メトトレキサート、シタラビン、メルカプトプリン、pegaspargase など）などが考えられる。
- CNS 白血病（CNS-3 かつ/または脳神経浸潤あり）と診断された場合は、18Gy の頭蓋照射による治療が通常妥当となる。
照射を行う場合の推奨線量は、全身化学療法薬の強度に大きく依存する。したがって、所定の治療プロトコールをそのまま遵守することが非常に重要である。
- ALL の管理において照射野に含まれる脳領域は、固形腫瘍の脳転移において標的とされる脳領域とは異なることに注意すべきである。
- 十分な全身化学療法（大量メトトレキサート、シタラビンなど）と髄腔内化学療法レジメン（メトトレキサート単剤、メトトレキサート+シタラビン+ステロイドの併用〔これらは 3 剤併用髄腔内レジメンを構成する〕など）を治療計画に組み込むことにより、診断時から CNS 白血病が明白な症例を除いて初回治療からの頭蓋照射を回避し、再発/難治性となつてからの治療に温存することが可能となる。
- 孤立性 CNS 再発の管理では、適切な全身化学療法を行うべきである。
- 診断時に精巣浸潤の臨床所見が認められ、それが寛解導入療法の終了時まで完全に消失しない患者については、精巣に対する照射を考慮すべきであり、その照射は通常、維持化学療法の初回サイクルと同時に施行する。

1 Gokbuget N, Hoelzer D. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2006:133-141;

2 Lazarus HM, Richards SM, Chopra R, et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALL XII/ECOG E2993. Blood 2006;108:465-472.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

化学療法の原則 (1 of 4)

Ph 陽性 ALL に対する寛解導入療法のレジメン^a

40 歳以上の成人患者:

- TKI+hyper-CVAD: イマチニブまたはダサチニブ; およびシクロホスファミド+ビンクリスチン+doxorubicin+デキサメタゾンの多分割投与; メトトレキサートおよびシタラビンの大量投与と交互¹⁻⁴
- TKI+多剤併用化学療法: イマチニブ; およびダウノルビシン、ビンクリスチン、prednisone およびシクロホスファミド^{5,6}
- TKI (イマチニブまたはダサチニブ)^{7,8,9}+ステロイド
- TKI+ビンクリスチン+デキサメタゾン^{10,11}

15~39 歳の思春期・若年成人患者に対するプロトコール:

- COG AALL-0031 レジメン: ビンクリスチン+prednisone (またはデキサメタゾン) +pegaspargase (±ダウノマイシン); 地固め療法中にイマチニブを追加する¹²
- TKI+hyper-CVAD: イマチニブまたはダサチニブ; およびシクロホスファミド+ビンクリスチン+doxorubicin+デキサメタゾンの多分割投与; メトトレキサートおよびシタラビンの大量投与と交互¹⁻⁴
- TKI+多剤併用化学療法: イマチニブ; およびダウノルビシン、ビンクリスチン、prednisone およびシクロホスファミド^{5,6}

維持療法のレジメン:

- 維持療法のレジメンに TKI (イマチニブまたはダサチニブ) を追加する
- ビンクリスチン/prednisone の月 1 回のパルス投与 (2~3 年間)。耐容可能であれば、メトトレキサート週 1 回+メルカプトプリン (6-MP) 1 日 1 回を追加してもよい^{b,c}。

Ph 陰性 ALL に対する寛解導入療法のレジメン (ALL-D 2 of 4)

再発/寛解 ALL に対するレジメン (ALL-D 3 of 4)

参考文献 (ALL-D 4 of 4)

^a いずれのレジメンにも、全身療法 (メトトレキサート、シタラビン、メルカプトプリンなど) および/または髄腔内療法 (髄腔内メトトレキサート、髄腔内シタラビン; メトトレキサート+シタラビン+ステロイドによる 3 剤併用髄腔内療法) による CNS 予防が含まれている。

^b 6-MP の投与を受けている患者については、TPMT 遺伝子の多型に関する検査を考慮すること (特に 6-MP の投与開始後に重度の好中球減少が発生した場合)。

^c 維持療法における代謝拮抗薬の用量調整は、選択した治療レジメンに合わせるべきである。骨髄抑制または肝毒性が認められる状況では、代謝拮抗薬の減量/除外が必要となる場合がある。

注意: 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験: NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

化学療法の原則 (2 of 4)

Ph 陰性 ALL に対する寛解導入療法のレジメン

40 歳以上の成人患者：

- CALGB 8811 Larson レジメン：ダウノルビシン+ビンクリスチン+prednisone+pegaspargase+シクロホスファミド；60 歳以上の患者では、シクロホスファミド、ダウノルビシン、prednisone を減量する¹³
- Linker 4 剤併用レジメン：ダウノルビシン+ビンクリスチン+prednisone+pegaspargase¹⁴
- Hyper-CVAD±rituximab：シクロホスファミド+ビンクリスチン+doxorubicin+デキサメタゾンの多分割投与；メトトレキサートおよびシタラビンの大量投与と交互；CD20 陽性例には rituximab を併用してもよい^{15,16}
- MRC UKALLXII/ECOG2993 レジメン：ダウノルビシン+ビンクリスチン+prednisone+pegaspargase（導入第 I 期）；およびシクロホスファミド+シタラビン+メルカプトプリン^b（導入第 II 期）¹⁷

15～39 歳の思春期・若年成人患者に対する小児プロトコール：

- GRAALL-2003 レジメン：ダウノルビシン+ビンクリスチン+prednisone+pegaspargase+シクロホスファミド（60 歳未満）¹⁸
- COG AALL-0434 レジメンとネララビン（T-ALL）：ダウノルビシン+ビンクリスチン+prednisone+pegaspargase；地固め療法のレジメンにネララビンを追加する（臨床試験が実施中）¹⁹
- CCG-1961 レジメン：ダウノルビシン+ビンクリスチン+prednisone+pegaspargase（21 歳以下）^{20,21}
- PETHEMA ALL-96 レジメン：ダウノルビシン+ビンクリスチン+prednisone+pegaspargase+シクロホスファミド（30 歳未満）²²
- CALGB 10403 レジメン：ダウノルビシン+ビンクリスチン+prednisone+pegaspargase（40 歳未満の患者を対象とした臨床試験が実施中）
- DFCI Protocol 00-01 に基づく DFCI ALL レジメン：doxorubicin+ビンクリスチン+prednisone+大量メトトレキサート+pegaspargase（50 歳未満の患者を対象とした臨床試験が実施中）²³

維持療法のレジメン：

- メトトレキサート週 1 回+メルカプトプリン 1 日 1 回^b+ビンクリスチン/prednisone の月 1 回パルス投与（2～3 年間）

[Ph 陽性 ALL に対する寛解導入療法のレジメン \(ALL-D 1 of 4\)](#)

[再発/難治性 ALL に対するレジメン \(ALL-D 3 of 4\)](#)

[参考文献 \(ALL-D 4 of 4\)](#)

^a いずれのレジメンにも、全身療法（メトトレキサート、シタラビン、メルカプトプリンなど）および/または髄腔内療法（髄腔内メトトレキサート、髄腔内シタラビン；メトトレキサート+シタラビン+ステロイドによる 3 剤併用髄腔内療法）による CNS 予防が含まれている。

^b 6-MP の投与を受けている患者については、TPMT 遺伝子の多型に関する検査を考慮すること（特に 6-MP の投与開始後に重度の好中球減少が発生した場合）。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

化学療法の原則 (3 of 4)

再発/難治性 ALL に対するレジメン^dPh 陽性 ALL :

- ダサチニブ^{24,25,e}
- ニロチニブ^{26,f}
- ポスチニブ^{27,g}
- Ponatinib^{28,h}

Ph 陰性 ALL :

- クロファラビンを含むレジメン^{29,30}
- シタラビンを含むレジメン³¹
- アルキル化剤を含む多剤併用レジメン³²
- ネララビン (T-ALL)³³
- 強化 hyper-CVAD : シクロホスファミド+強化ビンクリスチン+doxorubicin+強化デキサメタゾン+pegaspargase の多分割投与 ; メトトレキサートおよびシタラビンの大量投与と交互³⁴
- 硫酸ビンクリスチンリポソーム注射剤 (VSLI)^{35,36}

[Ph 陽性 ALL に対する寛解導入療法のレジメン \(ALL-D 1 of 4\)](#)[Ph 陰性 ALL に対する寛解導入療法のレジメン \(ALL-D 2 of 4\)](#)[参考文献 \(ALL-D 4 of 4\)](#)

^d いずれのレジメンにも、全身療法（例えば、メトトレキサート、シタラビン、メルカプトプリン）および/または髄腔内療法（髄腔内メトトレキサート、髄腔内シタラビン；メトトレキサート+シタラビン+ステロイドによる3剤併用髄腔内療法）による CNS 予防が含まれている。

^e Y253H、E255K/V、F359V/C/I 変異を有する患者が対象。

^f F317L/V/I/C、T315A、V299L 変異を有する患者が対象。

^g E255K/V、F317L/V/I/C、F359V/C/I、T315A、Y253H 変異を有する患者が対象。

^h Ponatinib は T315I 変異に対して活性を示し、複数の TKI で抵抗性または進行となった患者の治療に有効である。ただし、高頻度の重篤な血管事象（例えば、脳卒中、心臓発作、組織虚血など）との関連が認められる。FDA が承認した適応は、T315I 陽性の Philadelphia 染色体陽性急性リンパ芽球性白血病 (Ph 陽性 ALL) の成人患者の治療と、他に適応のある TKI 療法がない成人の Ph 陽性 ALL 患者の治療である。詳細については、http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/203469s007s008lbl.pdf を参照のこと。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

化学療法の原則 (4 of 4) —参考文献

- ¹Ravandi F, O'Brien S, Thomas D, et al. First report of phase 2 study of dasatinib with hyper-CVAD for the frontline treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010;116:2070-2077.
- ²Thomas DA, Faderl S, Cortes J, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood*. 2004;103:4396-4407.
- ³Thomas DA, Kantarjian HM, Cortes J, et al. Outcome after Frontline Therapy with the Hyper-CVAD and Imatinib Mesylate Regimen for Adults with De Novo or Minimally Treated Philadelphia Chromosome (Ph) Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [abstract]. *Blood*. 2008;112(Supple 11):Abstract 2931.
- ⁴Thomas DA, O'Brien SM, Faderl S, et al. Long-term outcome after hyper-CVAD and imatinib (IM) for de novo or minimally treated Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph-ALL) [abstract]. *J Clin Oncol*. 2010;28:Abstract 6506.
- ⁵Mizuta S, Matsuo K, Yagasaki F, et al. Pre-transplant imatinib-based therapy improves the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2011;25:41-47.
- ⁶Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, et al. High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2006;24:460-466.
- ⁷Vignetti M, Fazi P, Cimino G, et al. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol. *Blood*. 2007;109:3676-3678.
- ⁸Foa R, Vitale A, Guarini A, et al. Dasatinib monotherapy effective and feasible as first-line treatment of adult Ph+ acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients. Final results of the GIMEMA LAL1205 study [abstract]. *Blood*. 2008;112(Supple 11):Abstract 305.
- ⁹Foa R, Vitale A, Vignetti M, et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011;118:6521-6528.
- ¹⁰Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, et al. Is less chemotherapy detrimental in adults with Philadelphia Chromosome (Ph)-positive acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated with high-dose imatinib? Results of the Prospective Randomized Graaph-2005 Study [abstract]. *Blood* 2012;120:Abstract 138.
- ¹¹Rousselot P, Coude MM, Huguet F, et al. Dasatinib and low intensity chemotherapy for first-line treatment in patients with de novo Philadelphia Positive ALL aged 55 and over: final results of the EWALL-Ph-01 study [abstract]. *Blood* 2012;120:Abstract 666.
- ¹²Schultz KR, Bowman WP, Aledo A, et al. Improved early event-free survival with imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a children's oncology group study. *J Clin Oncol*. 2009;27:5175-5181.
- ¹³Larson RA, Dodge RK, Burns CP, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811. *Blood*. 1995;85:2025-2037.
- ¹⁴Linker C, Damon L, Ries C, Navarro W. Intensified and shortened cyclical chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2002;20:2464-2471.
- ¹⁵Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2004;101:2788-2801.
- ¹⁶Thomas DA, O'Brien S, Faderl S, et al. Chemoinmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Philadelphia chromosome-negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28:3880-3889.
- ¹⁷Rowe JM, Buck G, Burnett AK, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood*. 2005;106:3760-3767.
- ¹⁸Huguet F, Leguay T, Raffoux E, et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study. *J Clin Oncol*. 2009;27:911-918.
- ¹⁹Winter SS, Devidas M, Wood B, et al. Nelarabine May Be Safely Incorporated Into a Phase III Study for Newly Diagnosed T-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group [abstract]. *Blood*. 2010;116:Abstract 865.
- ²⁰Nachman JB, La MK, Hunger SP, et al. Young adults with acute lymphoblastic leukemia have an excellent outcome with chemotherapy alone and benefit from intensive postinduction treatment: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol*. 2009;27:5189-5194.
- ²¹Seibel NL, Steinherz PG, Sather HN, et al. Early postinduction intensification therapy improves survival for children and adolescents with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2008;111:2548-2555.
- ²²Ribera JM, Oriol A, Sanz MA, et al. Comparison of the results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia with the Programa Espanol de Tratamiento en Hematologia pediatric-based protocol ALL-96. *J Clin Oncol*. 2008;26:1843-1849.
- ²³DeAngelo DJ, Dahlberg S, Silverman LB, et al. A Multicenter Phase II Study Using a Dose Intensified Pediatric Regimen in Adults with Untreated Acute Lymphoblastic Leukemia [abstract]. *Blood* 2007;110:Abstract 587.
- ²⁴Lilly MB, Ottmann OG, Shah NP, et al. Dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who failed imatinib: Results from a phase 3 study. *Am J Hematol*. 2010;85:164-170.
- ²⁵Ottmann O, Dombret H, Martinelli G, et al. Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. *Blood*. 2007;110:2309-2315.
- ²⁶Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med*. 2006;354:2542-2551.
- ²⁷Kantarjian HM, Cortes JE, Kim DW, et al. Bosutinib safety and management of toxicity in leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2013;published online before print December 17, 2013.
- ²⁸Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2013;369:1783-1796.
- ²⁹Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI, et al. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2006;24:1917-1923.
- ³⁰Miano M, Pistorio A, Putti MC, et al. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide for the treatment of relapsed or resistant acute leukemia in pediatric patients. *Leuk Lymphoma* 2012;53:1693-1698.
- ³¹Weiss MA, Aliff TB, Tallman MS, et al. A single, high dose of idarubicin combined with cytarabine as induction therapy for adult patients with recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2002;95:581-587.
- ³²Schiller G, Lee M, Territo M, Gajewski J, Nimer S. Phase II study of etoposide, ifosfamide, and mitoxantrone for the treatment of resistant adult acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol*. 1993;43:195-199.
- ³³DeAngelo DJ, Yu D, Johnson JL, et al. Nelarabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Cancer and Leukemia Group B study 19801. *Blood*. 2007;109:5136-5142.
- ³⁴Faderl S, Thomas DA, O'Brien S, et al. Augmented hyper-CVAD based on dose-intensified vincristine, dexamethasone, and asparaginase in adult acute lymphoblastic leukemia salvage therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11:54-59.
- ³⁵Deitcher OR, O'Brien S, Deitcher SR, et al. Single-Agent Vincristine Sulfate Liposomes Injection (Marqibo®) Compared to Historical Single-Agent Therapy for Adults with Advanced, Relapsed and/or Refractory Philadelphia Chromosome Negative Acute Lymphoblastic Leukemia [abstract]. *Blood* 2011;118:Abstract 2592.
- ³⁶O'Brien S, Schiller G, Lister J, et al. High-Dose Vincristine Sulfate Liposome Injection for Advanced, Relapsed, and Refractory Adult Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2012;31:676-683.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

効果判定規準

血液および骨髄病変を対象とする効果判定規準：

- CR
 - ◆ 末梢血芽球と髄外病変をいずれも認めない
→ リンパ節腫大、脾腫、皮膚/歯肉浸潤/精巣腫瘍/CNS 浸潤をいずれも認めない
 - ◆ 3 血球系統の造血 (TLH) を認め、かつ芽球割合が 5%未満である
 - ◆ 好中球数 > 1000/μL
 - ◆ 血小板数 > 100,000/μL
 - ◆ 4 週間にわたり再発を認めない
- 血球数不完全回復の CR (CRi)
 - ◆ 血小板数は回復したものの、血小板数 < 100,000/μL または好中球数 < 1000/μL となる場合
- 全奏効割合 (ORR = CR + CRi)
- 難治性
 - ◆ 寛解導入療法の終了時点で CR が得られなかった場合
- 進行 (PD)
 - ◆ 末梢血または骨髄において芽球数が 25%以上増加するか、髄外病変が発生した場合
- 再発
 - ◆ CR 達成後に血中または骨髄中もしくはいずれかの髄外部位に芽球 (>5%) が再び出現した場合

CNS 浸潤を対象とする効果判定規準：

- CNS 寛解：診断時の状態が CNS-2 または CNS-3 であった患者において、CNS-1 の状態 ([ALL-C 参照](#)) を達成した場合
- CNS 再発：新たに CNS-3 となるか、CNS 白血病の臨床徴候 (顔面神経麻痺、脳/眼浸潤、視床下部症候群など) が新たに出現した場合

縦隔病変を対象とする効果判定規準：

- CR：CT で縦隔腫大の完全な消失が確認された場合
- 不確定 CR (CRu)：残存縦隔腫大が SPD (長径とそれに直交する径の積の総和) で 75%を超えて退縮した場合
- PR：縦隔腫大の SPD が 50%を超えて減少した場合
- PD：縦隔腫大の SPD が 25%を超えて増加した場合
- 反応なし (NR)：PR または PD を確認できなかった場合
- 再発：CR または CRu 達成後に縦隔腫大が再発した場合

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

微小残存病変の評価

- ALLにおけるMRDとは、白血病細胞が従来の形態学的評価法の検出限界以下でも存在することを意味する。形態学的評価だけでCRと確認された患者では、骨髄中に多数の白血病細胞が残存している可能性がある。
- 連続した治療中の有効性評価に、MRDは必須である。学術センター以外で治療を行っている場合は、MRDの評価を市販検査で行うことができる。
- 小児および成人ALL患者を対象とした複数の研究において、MRDと再発リスクとの強い相関や、初回寛解導入療法の施行中および終了後にMRDの測定を行うことの予後予測上の意義が実証されている。
- 最も頻用されているMRDの評価法としては、異常な免疫表現型を検出するマルチカラーフローサイトメトリーと、融合遺伝子（BCR-ABL1など）、免疫グロブリン（Ig）重鎖遺伝子やT細胞受容体（TCR）遺伝子のクローン性再構成を検出するリアルタイム定量ポリメラーゼ連鎖反応（RQ-PCR）法などがある。
- 最新のマルチカラーフローサイトメトリーやPCR法では、骨髄単核細胞（MNC）中の 1×10^{-4} 未満（0.01%未満）の白血病細胞が検出可能である^{1,2}。これらの方法間でのMRD検出の一致率は概ね高い。同時期あるいは連続した時期に2つの方法を使用することで、すべての患者でMRDのモニタリングが可能となり、偽陰性の可能性を回避できる。
 - ◆ MRDの評価の実施時期：
 - 初回寛解導入療法の完了直後
 - 使用するレジメンによっては、追加の実施時点を設けることも有用となりうる。
 - ◆ マルチカラーフローサイトメトリー：採取する検体としては、末梢血よりも骨髄MNCの方が望ましい。この分析には 1×10^6 個以上のMNCが必要である（骨髄約2mLまたは末梢血5~10mLの採取により、複数回の分析に十分な数の細胞が得られる）。
 - ◆ RQ-PCR法：骨髄MNCの採取が望ましい。最初のマーカーの同定と各希釈系列の作製のために、 1×10^7 個以上のMNCが必要である。フォローアップの分析用には、 1×10^6 個のMNCがあれば十分である。
 - ◆ 分析感度の（MRD陰性と確実に判定する上での）最小限度は、 1×10^{-4} 個未満（0.01%未満）とするべきである。
- 高感度のPCR法（IgやTCR遺伝子再構成の分析用）には直接配列決定に関与する患者固有のマーカーを同定する必要があるため、この方法を実診療でルーチンに用いるには、労力と資源が多すぎる可能性がある。
- 欧州全域のALL研究グループが共同開催したコンセンサスミーティングの成果として、MRDの評価（PCR法とフローサイトメトリーの両方）についての最低限の技術的要件に関する推奨と、MRDの評価結果（例えば、MRD陰性、定量不能なMRD陽性、定量可能なMRD陽性）に基づく治療効果の定義が最近発表された¹。これらの推奨は、臨床試験におけるMRDの測定およびデータ報告を標準化する試みの中で策定されたものである。
- MRDの評価は、MRDの分析に経験豊富な基準検査室で実施すべきである。別々の検査室で得られた結果が同一でなかったり、比較不能な場合があることに注意を要する。

¹Bruggemann M, Schrauder A, Raff T, et al. Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18-20 September 2008. *Leukemia* 2010;24:521-535;

²Campana D. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010:7-12.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

考察

NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー

カテゴリー1：高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるというNCCNの統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2A：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるというNCCNの統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2B：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるというNCCNのコンセンサスが存在する。

カテゴリー3：いずれかのレベルのエビデンスに基づいてはいるが、その介入が適切であるかという点でNCCN内に大きな意見の不一致がある。

特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

目次

概要	MS-2
診断	MS-3
臨床像および診断	MS-3
免疫表現型検査	MS-3
細胞遺伝学および分子遺伝学的型	MS-4
精査	MS-6
予後因子とリスク層別化	MS-7
AYA ALL 患者における予後因子	MS-7
成人 ALL 患者における予後因子	MS-8
ALL のリスク評価に関するNCCNの推奨	MS-10
ALL の管理における治療段階の概要	MS-10
寛解導入療法	MS-11

CNS 浸潤の予防および治療	MS-11
地固め療法	MS-12
維持療法	MS-12
分子標的薬	MS-13
Ph 陽性 ALL の管理	MS-13
Ph 陽性 ALL の AYA 患者に対する初回治療	MS-13
Ph 陽性 ALL の成人患者に対する初回治療	MS-15
Ph 陽性 ALL の再発例に対する治療	MS-20
Ph 陽性 ALL に関するNCCNの推奨	MS-23
Ph 陰性 ALL の管理	MS-25
Ph 陽性 ALL の AYA 患者に対する初回治療	MS-25
Ph 陰性 ALL の成人患者に対する初回治療	MS-30
Ph 陰性 ALL の再発例に対する治療	MS-32
Ph 陰性 ALL に関するNCCNの推奨	MS-36
髄外病変の評価および治療	MS-38
ALL における CNS 浸潤	MS-38
髄外浸潤の評価および治療に関するNCCNの推奨	MS-39
治療効果の判定およびサーベイランス	MS-39
効果判定規準	MS-39
サーベイランス	MS-40
MRD の評価の役割	MS-39
小児 ALL 患者におけるMRDの評価	MS-41
成人 ALL 患者におけるMRDの評価	MS-43
MRD の評価に関するNCCNの推奨	MS-45
ALL 患者に対する支持療法	MS-46
支持療法に関するNCCNの推奨	MS-47
参考文献	MS-51

概要

急性リンパ芽球性白血病 (ALL) に関するこの NCCN 腫瘍学臨床診療ガイドライン (NCCN GUIDELINES®) は、ALL の専門家で構成される集学的委員会が開催した、最新のエビデンスに基づき標準的な治療アプローチの推奨を提示するためのミーティングの成果として策定された。本 NCCN ガイドラインと以下に記載する考察では、免疫表現型と細胞遺伝学的/分子遺伝学的マーカーに基づく ALL の亜型の分類、リスクに応じた治療法 (risk-adapted therapy) のリスク評価および層別化、思春期・若年成人 (AYA) および成人患者における Philadelphia 染色体 (Ph) 陽性および Ph 陰性 ALL に対する治療戦略、ならびに支持療法の検討事項に焦点を置いている。ALL の治療レジメンと必要な支持療法の複雑さを考慮し、NCCN ALL 委員会は、ALL の管理について豊富な経験を有する専門の癌センターで治療を行うことを推奨する。

ALL は骨髄、末梢血、その他の臓器における幼若リンパ球の増殖を特徴とする不均一な血液疾患である¹。米国における ALL の年齢調整発生率は 100,000 人年当たり 1.7 例であり、2014 年には約 6020 例の新規発症と約 1440 例の死亡が予測されている²。ALL の診断時年齢の中央値は 14 歳であり、60%の患者が 20 歳未満で診断を受ける。対照的に、45 歳以上で診断を受ける患者は 24%であり²、65 歳以上で診断を受ける患者は約 11%に過ぎない³。ALL は小児では急性白血病の 75~80%を占め、小児白血病の最も多い型であるのに対し、成人では白血病全体の約 20%を占めるに過ぎない^{1,4}。

ALL 発症の危険因子としては、高齢 (70 歳以上)、化学療法または放射線療法、遺伝性疾患 (特にダウン症候群) などが挙げられる^{5,6}。まれではあるが、神経線維腫症⁷、クラインフェルター症候群⁸⁻¹⁰、ファンコニ貧血^{11,12}、Shwachman 症候群^{13,14}、ブルーム症候群¹⁵、毛細血

管拡張性運動失調症¹⁶など、その他の遺伝性疾患も ALL の危険因子とされている。

ALL 患者の治癒率と生存割合は、ここ数十年間で (主に小児患者において) 劇的に向上した。これらの改善は、本疾患の分子遺伝学的性質と病態発生の解明、リスクに応じた治療法の導入、新たな分子標的薬の開発が進んだことに主に起因している。SEER データベースでは、小児患者の 5 年全生存 (OS) 割合は 86~89%であるとされたが^{17,18}、AYA 患者の 5 年 OS 割合は年齢範囲に応じて 42~63%と報告されている。成人患者は 5 年 OS 割合が最も低く、40~59 歳の患者では 24.1%であり、60~69 歳の患者では 17.7%とさらに低かった¹⁹。正確な全生存割合は小児、AYA、成人患者の年齢範囲をどう定義するかによって変動するが、それでも年齢とともに OS 割合が著しく低下する傾向は明らかである。ただし 1 歳未満の乳児は例外であり、生存割合の向上は過去 30 年にわたり認められていない。ALL 患者集団における 5 年 OS 割合は依然として 60%未満である¹⁹ (本考察の「細胞遺伝学的および分子遺伝学的亜型」を参照)。AYA の ALL 患者における治癒率は、現在も小児患者に次いで良好であるが、その成績は近年の小児用治療レジメンの採用につれて著しく向上している²⁰。AYA 患者は、地域の紹介パターンや施設毎の診療方針に応じて治療方針が小児プロトコールと成人プロトコールのいずれにもなりうるという点で、特異な患者集団となっている。AYA 患者では、TEL-AML1 ALL や hyperploidy などの予後良好な細胞遺伝学的亜型の頻度が小児患者と比べて低い一方、BCR-ABL を伴う ALL (Ph 陽性 ALL) の頻度は小児患者よりも高くなっている。

診断

臨床像および診断

ALL の臨床像は一般に非特異的であり、疲労または嗜眠、全身症状（発熱、盗汗、体重減少）、呼吸困難、めまい、感染症、皮下出血や出血傾向などがみられる可能性がある^{1,21}。小児では、四肢または関節の疼痛が初診時の唯一の症状となる場合もある¹。身体診察では、約20%の患者でリンパ節腫大、脾腫または肝腫大がみられる。消化管浸潤による腹部腫瘍と脳神経浸潤によるオトガイ部のしびれ感、成熟B細胞ALLをより強く示唆する所見である^{1,21}。

ALL の診断には通常、骨髄穿刺および生検検体の血液病理学的検討により、骨髄中のリンパ芽球の割合が20%以上であることを確認する必要がある。2008年のWHO分類では、ALLはリンパ芽球性リンパ腫と同じ疾患単位とされており、それぞれの主たる病変部位でのみ区別されている^{22,23}。病変がリンパ節内またはリンパ節外に発生した腫瘍性病変に局限しており、血液中や骨髄への進展が全くまたはほとんど認められない（通常は骨髄中のリンパ芽球の割合が20%未満と定義される）場合には、リンパ芽球性リンパ腫の診断と一致するとみなされる^{22,23}。一般にリンパ芽球性リンパ腫患者にも、ALL用と同様のレジメンが有効となる。

血液病理学的評価としては、ライト・ギムザ染色した塗抹標本とヘマトキシリン・エオシン（H&E）染色した骨髄生検標本および clot section を用いた悪性リンパ球の形態学的検討、フローサイトメトリーによる包括的な免疫表現型検査（「免疫表現型検査」を参照）、細胞遺伝学的または分子遺伝学的異常の評価を含めるべきである。疾患の評価、至適なリスク層別化、そして治療計画を行うためには、特異的な反復性遺伝子異常の同定が非常に重要である（「細胞遺伝学および分子遺伝学的亜型」を参照）。反復性遺伝子異常を伴うB細胞ALL

の亜型としては、高二倍体（DNA index>1.16；染色体数51~65）；低二倍体（染色体数46未満）；t(9;22)(q34;q11.2)、BCR-ABL1；t(v;11q23)、MLL再構成；t(12;21)(p13;q22)、TEL-AML1；t(1;19)(q23;p13.3)、E2A-PBX1；t(5;14)(q31;q32)、IL3-IGHなどが挙げられる²⁴。Gバンド分染法による分裂中期染色体の核型分析（従来の細胞遺伝学的検査）および/または間期染色体の蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（FISH）（遺伝子異常を検出可能なプローブを含める）により、反復性遺伝子異常の有無を評価すべきである。

免疫表現型検査

ALLの免疫表現型の分類には、リンパ球の各種細胞表面抗原の有無を判定するためにフローサイトメトリーを用いる。ALLは免疫表現型に基づいて、前駆B細胞ALL、成熟B細胞ALL、T細胞ALLの3グループに大まかに分類できる^{1,25}。小児患者ではB細胞系のALLが全症例の約88%を占め²⁶、成人患者ではB細胞系ALLの亜型が全症例の約75%を占める（成人ALLの5%を占める成熟B細胞ALLを含む）のに対し、残りの25%はT細胞系のALLである^{26,27}。B細胞系の中では、B細胞の成熟段階が異なるのに応じて細胞表面マーカーのプロファイルも異なり、early precursor B細胞（early pre-B細胞）ALL、前駆B細胞ALL、成熟B細胞ALLなどに分類される。Early-pre-B細胞ALLは、末端デオキシヌクレオチドトランスフェラーゼ（TdT）の存在、CD19/CD22/CD79aの発現、CD10（以前はcommon ALL antigenと呼ばれた）や表面免疫グロブリンの欠如を特徴とする。前駆B細胞ALLは、細胞質免疫グロブリンの存在とCD10/CD19/CD22/CD79aの発現を特徴とする^{1,21,22,27}。前駆B細胞ALLは、診断時にCD10の発現がみられるため、以前はcommon B細胞ALLと呼ばれていた。成熟B細胞ALLは、細胞表面免疫グロブリンとクローナルλまたはκ軽鎖が陽性となり、TdTは陰性である¹。さらに、B細胞系のALLでは成人患者の約50%でCD20が発現しており、成熟B細胞ALL患者ではより高頻度（>80%）に認められる^{28,29}。

T 細胞系の ALL では通常、CD1a/CD2/CD5/CD7 の一定でない発現と TdT の発現に加え、細胞質 CD3 (T 細胞系芽球) や細胞表面 CD3 (成熟 T 細胞) が認められる^{1,21,23}。さらに、T 細胞系の ALL では成人患者の 30~50% で CD52 が発現していると考えられる¹。GMALL 06/99 試験と GMALL 07/03 試験のデータを併合した解析により、T 細胞系の ALL の 3 つのサブグループ、すなわち皮質/胸腺 T 細胞 ALL (56%)、髄質/成熟 T 細胞 ALL (21%)、early T 細胞 ALL (23%) の分布が明らかにされた²⁵。最後の early T 細胞 ALL については、さらに early T 細胞 precursor (ETP) ALL と early immature T-ALL に分けられる。Early immature T-ALL には、pro-T-ALL および pre-T-ALL 免疫表現型の両方が含まれる (具体的なマーカーについては、ALL-A ページの「ALL の主な亜型毎の典型的な免疫表現型」を参照)。

ETP ALL は、T 細胞系の ALL の中でも独特の生物学的亜型であり、小児 T 細胞 ALL 患者の 12% を占め、最新の治療レジメンを用いても、その転帰は不良である。この亜型は、CD1a/CD8 の欠如、CD5 の弱い発現 (陽性リンパ芽球が 75% 未満)、リンパ芽球 25% 以上に骨髓系または幹細胞マーカー (CD117、CD34、HLA-DR、CD13、CD33、CD11b、CD65) 1 つまたは複数の存在を特徴としている³⁰。Zhang ら³¹による重要な研究では、サイトカイン受容体と RAS シグナル伝達経路 (NRAS、KRAS、FLT3、IL7R、JAK3、JAK1、SH2B3、BRAF など) の活性化変異の頻度が高いことが特定された。さらに、GATA3、ETV6、RUNX1、IKZF1、EP300 など造血発生に関与する転写因子をコードする遺伝子の不活性化変異も観察された。これらの変異の頻度は、骨髓系腫瘍の方が ALL のその他の亜型より高く、ALL の一部の亜型については骨髓系腫瘍用の治療法や分子標的療法がより良好な治療選択肢となりうることを示唆している。

ALL に関連する造血器悪性腫瘍には、混合表現型急性白血病 (mixed phenotype acute leukemia : MPAL) のように血球系統が不明瞭な急性白血病が含まれる。MPAL には bilineage 白血病が含まれており、2 つ

の独立したリンパ芽球集団が同定され、そのうち一方は急性骨髄性白血病の規準を満たす。MPAL の別の型が biphenotypic 型であり、リンパ芽球の単一の集団が骨髓系または単球系のマーカーに加え、B 細胞または T 細胞 ALL と一致するマーカーを発現する。ALL でも CD13 や CD33 などの骨髓関連抗原が発現する場合があります、これらの骨髓マーカーが陽性となっても ALL を除外することはできない点に注意すべきである。^{22,23}。混合型白血病の同定は、2008 年の WHO による腫瘍分類で示された規準に従って行うべきである。初回の免疫表現型検査には、non-lineage 抗原の発現を含む白血病関連表現型 (leukemia-associated phenotype) を同定できるだけの十分に包括的な検査パネルを用いるべきである。これらは分類 (特に MPAL) に有用である。

細胞遺伝学および分子遺伝学的亜型

反復性の染色体異常および分子遺伝学的異常は、成人および小児ともに ALL 亜型の特徴となっており (表 1)、リスク層別化や治療法の決定に役立つ予後情報がしばしば得られる。一部の亜型の頻度は成人 ALL と小児 ALL で異なっており、このことは患者集団間での臨床転帰の差を部分的に説明している。小児 ALL 患者で最も多くみられる染色体異常は、B 細胞系の ALL で認められる高二倍体 (染色体数 > 50 ; 全体の 25%) である (成人 ALL 患者集団における頻度は 7%)^{26,32}。染色体転座 t(12;21) によって生じる TEL-AML1 亜型 (これも B 細胞系に含まれる) も、成人 (2%) と比べて小児 ALL で最も多く発生する亜型 (22%) の 1 つである²⁶。高二倍体と TEL-AML1 亜型は、どちらも ALL では予後良好である³²⁻³⁴。予後不良の Ph 陽性 ALL は、小児 ALL では比較的少ない (3%) のに対し、成人では最も多い亜型 (25%) である²⁶。Ph 陽性 ALL の頻度は加齢とともに上昇する (例えば、15~39 歳では 10%、40~49 歳では 25%、50 歳以上では 20~40%)^{33,35-37}。さらに、Ph 陽性 ALL の若年の小児患者 (1~9 歳) では、この亜型の思春期患者よりも予後が良好である³⁸。

Philadelphia 様 (Ph 様) ALL は、予後不良な B 細胞系 ALL のサブグループである^{39,40}。Ph 陽性 ALL と同様に、5 年無病生存は 60% と推定されているが³⁹、この表現型の頻度は Ph 陽性 ALL の表現型よりも 4~5 倍高い。このサブグループは Ph 陰性となるが、その他の点では Ph 陽性 ALL のサブグループと同様の遺伝学的特徴が認められ、それには *IKZF1* 遺伝子の変異が含まれる。ゲノム学的には、この亜型は形質転換の一般的な機序としての Ras および JAK/STAT5 経路の変異によってより詳細に同定される。具体的には、ABL1、EPOR、JAK2、PDGFRβ、EBF1、FLT2、IL7R、SH2B3 遺伝子などの変異がある³⁹⁻⁴¹。したがって、ABL1 に対するチロシンキナーゼ阻害薬であるイマチニブやその他の分子標的薬の使用により、このサブグループの患者の転帰が有意に改善される可能性がある。

その他の細胞遺伝学および分子遺伝学的亜型は、ALL およびその予後と関連している。頻度は高くないものの、*MLL* 遺伝子の転座 [特に t(4;11)転座] は予後不良であることが知られている^{20,28}。低二倍体も予後不良であり、患者の 1~2% で認められる^{20,42}。Low 低二倍体 (染色体数 30~39) /near 三倍体 (染色体数 60~68) および複雑核型 (complex karyotype) (5 つ以上の染色体異常を有する場合) も予後不良であり、加齢とともに発生頻度が上昇する (例えば、15~29 歳の患者では 1~3%、30~59 歳の患者では 3~6%、60 歳以上の患者では 5~11%)³³。

表 1. 急性リンパ芽球性白血病でよく認められる染色体異常および分子遺伝学的異常

細胞遺伝学的異常	遺伝子	成人における頻度	小児における頻度
高二倍体 (染色体数>50)	--	7%	25%
低二倍体 (染色体数<44)	--	2%	1%
t(9;22)(q34;q11) : Philadelphia 染色体 (Ph)	<i>BCR-ABL1</i>	25%	2~4%
t(12;21)(p13;q22)	<i>TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)</i>	2%	22%
t(v;11q23) [例: t(4;11)、t(9;11)]、t(11;19)	<i>MLL</i>	10%	8%
t(1;19)(q23;p13)	<i>E2A-PBX1 (TCF3-PBX1)</i>	3%	6%
t(5;14)(q31;q32)	<i>IL3-IGH</i>	<1%	<1%
t(8;14)、t(2;8)、t(8;22)	<i>c-MYC</i>	4%	2%
t(1;14)(p32;q11)	<i>TAL-1^a</i>	12%	7%
t(10;14)(q24;q11)	<i>HOX11 (TLX1)^a</i>	8%	1%
t(5;14)(q35;q32)	<i>HOX11L2^a</i>	1%	3%
t(11;14)(q11) [例: (p13;q11)、(p15;q11)]	<i>TCRα および TCRδ</i>	20~25%	10~20%
BCR-ABL1 様	様々 ^b	10~30%	15%

^aT細胞系の ALL でのみ観察される異常。それ以外はすべて B細胞系の ALL のみまたは主に ALL で発生する。^b詳細は本文を参照のこと。

精査

ALL 患者の初診時の精査には、徹底的な病歴聴取と身体診察のほか、臨床検査と画像検査（該当する場合）を行うべきである。臨床検査としては、血小板数と白血球分画を含む血算、血液生化学検査、播種性血管内凝固症候群用の検査パネル（D ダイマー、フィブリノゲン、プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間の測定を含む）、腫瘍崩壊症候群（TLS）用の検査パネル（血清乳酸脱水素酵素、尿酸、

カリウム、リン、カルシウムの測定を含む）などがある。細胞を採取する際に、将来的な研究への使用を想定して細胞の採取も考慮すべきである（施設の診療基準や方針に従う）。男性患者の場合は、全例に精巣浸潤に対する評価を行うべきであり、精巣浸潤は T細胞 ALL の症例で特に多い。また T細胞 ALL 患者には、胸部 CT の施行が妥当である。全例で感染症の評価を行うべきであり、発熱や日和見感染症の症状が認められる場合には、活動性感染症のスクリーニングを含める。必要に応じて、感染症に対する経験的治療を開始すべきである（NCCN Guidelines for Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections を参照；このガイドラインの最新版は NCCN.org のウェブサイト参照可能である）。さらに、ほぼすべての治療レジメンでアントラサイクリン系薬剤が中心的な要素となるため、全例に対して心エコーまたは心スキャンを考慮すべきである。心疾患の既往がある患者、アントラサイクリン系薬剤の使用歴がある患者、心機能障害を示唆する臨床症状がみられる患者、ならびに高齢の患者については、特に心機能の評価が重要である。造血幹細胞移植（HSCT）に対する重大な禁忌がある患者を除き、精査時に HLA 型検査を施行すべきである。同胞ドナーがおらず高リスクの特徴がみられる患者では、早期評価と代替ドナーの検索を考慮すべきである。

診断時に重要な神経症候がみられる患者には、髄膜病変、緑色腫、中枢神経系（CNS）出血を検出するために適切な画像検査（頭部 CT/MRI など）を施行すべきである。CNS 浸潤は腰椎穿刺によって評価すべきであるが、そのタイミングは、一般的に診断時の腰椎穿刺が組み込まれる小児プロトコールに合わせるべきである。ただし、NCCN ALL 委員会は、腰椎穿刺を施行する場合は初回の髄腔内治療と同時に行うよう推奨する（「髄外浸潤の評価および治療に関する NCCN の推奨」を参照）。

本ガイドラインに含まれる推奨は精査時に考慮すべき最小限の事項をまとめたものであること、ならびに臨床症状によっては他の評価なし検査が必要となる場合もあることに注意すべきである。

予後因子とリスク層別化

ALL 患者では、様々な疾患関連および患者固有の因子が予後予測に重要となる場合がある。成人および小児 ALL の両方においてリスクの定義と予後の評価に重要な因子として、とりわけ患者の年齢、白血球数、免疫表現型/細胞遺伝学的亜型、寛解導入療法に対する反応性が挙げられている。

AYA ALL 患者における予後因子

当初、小児 ALL のリスク評価を各施設が独自に判断していたため、データの解釈に混乱があった。しかし、1993 年に米国 National Cancer Institute (NCI) が主催した国際会議において、Pediatric Oncology Group (POG) と Children's Cancer Group (CCG) により共通化されたリスク判定規準が確立された⁴³。このシステムでは、標準リスクと高リスクの 2 つのリスク群が規定された。標準リスク群は、年齢が 1 歳以上 10 歳未満で、かつ白血球数が $50 \times 10^9 / L$ 未満である患者とされたのに対し、T 細胞 ALL を含む、それ以外の全患者（年齢や白血球数は問わない）は高リスク群に分類された⁴²。この規定からは除外されたが、1 歳未満の患者は超高リスクとみなすべきである点に注意すること。POG と CCG はその際に統合されて Children's Oncology Group (COG) となり、その後のリスク評価戦略では、治療法をさらに洗練するため、特に前駆 B 細胞 ALL について、追加の危険因子が設定された。具体的には、B 細胞 ALL において、次に挙げる特徴のいずれかを有する患者を超高リスク (very high risk) とした群が定義された。その特徴とはすなわち、染色体転座 t(9;22) (すなわち Ph 陽性 ALL) および/または BCR-ABL 融合蛋白の存在、低二倍体 (染色体数 44 未満) また

は DNA index が 0.81 未満⁴⁴、そして寛解導入療法での非寛解^{20,42}である。MLL 再構成と導入化学療法に対する反応不良も、患者をこの群に再分類させる要因である⁴⁵⁻⁴⁷。これとは逆に、低リスクを規定する規準も改良され、高倍数体、染色体転座 t(12;21) (TEL-AML1 型)⁴⁸、4、10、17 番染色体のトリソミーを同時に認める患者^{42,49}が加えられた。髄外病変の存在と治療に対する早期の反応も、リスク判定を変更する要因である。治療に対する骨髄における早期の反応は強力な予後良好因子であったのに対し、診断時の髄外病変の存在はより不良な予後と関連していた。このように改良されたリスク評価により、B 細胞 ALL については低リスク、標準リスク、高リスク、超高リスクと命名された 4 つのリスク分類が同定され、それぞれが 27%、32%、27%、4% の患者が各カテゴリーに該当する⁴²。

T 細胞 ALL のリスク層別化は、B 細胞 ALL のそれよりも困難であった。T 細胞 ALL は施設によっては超高リスクと分類されることが多いが、新たな治療選択肢の登場により、これらの患者の生存転帰が改善された。さらに、遺伝子変異の同定と分子標的薬の使用により、T 細胞 ALL の治療法やその患者のリスク評価法が変化する可能性もある。

AYA 患者を定義する年齢範囲には、研究間でばらつきがみられる。NCI は AYA 患者の年齢範囲を 15~39 歳と定義している。NCCN 急性リンパ芽球性白血病 (ALL) ガイドラインの思春期・若年成人 (AYA) 患者の節では、この定義を採用した。歴史的には、AYA 患者集団は紹介パターンや施設毎の方針に応じて、小児用と成人用のいずれかの ALL レジメンによる治療を受けてきた。しかしながら、過去の研究により、AYA 患者群における転帰が 10 歳未満の小児患者よりも不良であることが示された⁵⁰。このことは、生物学的および社会的な差に基づく因子に起因している可能性がある。AYA 患者は小児集団と比べて、高二倍体や TEL-AML1 といった予後良好な染色体異常/細胞遺伝学的異常の頻度が低く⁵¹、Ph 陽性 ALL、低二倍体、複雑核型⁵²といった予後

不良な細胞遺伝学的所見の頻度が高く、さらに early T precursor ALL の頻度も高い^{30,53}。加えて、*TEL-AML1* 変異と高二倍体の予後に対する良好な影響は小児集団の方が大きく、この程度は加齢とともに低下していくと示唆されている⁵²。治療効果についても、青年集団と小児集団で異なることが示されている。In vitro 研究では、10歳以上の小児から採取された ALL 細胞は、10歳未満の小児から採取された ALL 細胞と比べて、化学療法に対する抵抗性が高いことが示された⁵⁴。この知見は臨床試験でも認められ、化学療法に対する反応性が劣ることが観察された⁵⁵。生物学的な差に加え、AYA 患者を治療する上での社会的要素も重要である。臨床試験への登録は患者の転帰を改善することが示されているが⁵⁶、臨床試験への登録率は小児患者の 60%に対して AYA 患者では 2%に過ぎない⁵⁷。小児患者は、治療プロトコールに対するコンプライアンスが AYA 患者よりも高いことも示されており⁵⁸、このことは保護者による治療の監督の程度が高いことと、健康保険の条件が良好であることに起因していると考えられる⁵⁹。

近年、米国および欧州で実施されたいくつかの後方視的研究により、小児プロトコールによる治療を受けた AYA 患者（15～21 歳）は、成人用の ALL レジメンによる治療を受けた同年齢の患者と比べて、無イベント生存（EFS）割合が大幅に改善されたことが示された^{20,34}。成人プロトコールと小児プロトコールを比較した研究により、成人患者は骨髄抑制を生じない薬剤の投与量が低く、髄腔内化学療法レジメンの強度も低いことが示された^{60,61}。また、成人プロトコールは小児プロトコールよりも同種造血幹細胞移植が多く含まれているが、AYA 患者集団における HSCT の有益性については十分に研究されておらず、入手可能な報告の結論はさまざまである⁶²⁻⁶⁶。しかしながら、これは成人患者と小児患者の治療法における重要な相違点であり、AYA 患者の治療における変数になる可能性がある。したがって、初回治療でのレ

ジメンの選択は、AYA 患者の治療における全般的な臨床成績に重大な影響を及ぼす可能性がある。

成人 ALL 患者における予後因子

年齢と初診時の白血球数は、成人 ALL 患者の治療における臨床的に重要な予後因子であると従来からみなされてきた^{25,28}。初期の前方視的な多施設共同研究により、寛解持続期間を有意に短縮すると予測される年齢（35 歳以上）および初診時白血球数（ $>30 \times 10^9/L$ ）のカットオフ値が決定された^{67,68}。その後の研究でも、研究間でカットオフ値は異なっていたものの、これらの臨床パラメータの予後予測上の重要性が確認された^{25,28}。

Medical Research Council (MRC) UKALL/ECOG が実施した現時点で最大規模の研究のうちの 1 つ（ $n=1521$ ）では、Ph 陰性 ALL 患者において年齢（35 歳以上）と白血球数（B 細胞系では $>30 \times 10^9/L$ 、T 細胞系では $>100 \times 10^9/L$ ）のどちらも無病生存期間（DFS）および全生存期間（OS）の短縮に関する独立した有意な予後因子であることが見出された。これらの因子を多変量解析で連続変数として検討した場合にも、その独立した予後予測上の価値は有意なままであった⁶⁹。Ph の有無に関係なく全例に対して寛解導入療法が施行され、導入後に完全寛解（CR）が得られた患者には、その後に最新の多剤併用化学療法レジメンによる強化療法が行われた。寛解導入後に CR が得られた患者には、同種 HSCT（50 歳未満で HLA 適合同胞がいる場合）、自家 HSCT または地固め/維持療法が施行された。Ph 陽性 ALL の予後は非常に不良であるため、この亜型の ALL 患者には、可能であれば同種 HSCT（適合非血縁ドナーによる HSCT を含む）を施行することとされた。5 年 OS 割合は、Ph 陽性 ALL 患者で 25%、Ph 陰性 ALL 患者で 41%であった⁶⁹。Ph 陰性 ALL 患者では、診断

時に 35 歳以上で白血球数が高い（B 細胞系では $>30 \times 10^9/L$ 、T 細胞系では $>100 \times 10^9/L$ ）患者がまず高リスクと同定され、それ以外のすべての患者は標準リスクと分類された。Ph 陰性の高リスクおよび標準リスク群の 5 年 OS 割合は、それぞれ 29%と 54%であった⁶⁹。Ph 陰性集団を危険因子に従ってさらに解析したところ、低リスク（年齢または白血球数に基づく危険因子がない）、中間リスク（年齢 35 歳以上と白血球数高値の片方のみ）、高リスク（年齢 35 歳以上かつ白血球数高値）のいずれかに分類可能であることが示された。これらのリスク分類に基づく 5 年 OS 割合はそれぞれ 55%、34%、5%であり、高リスク群の Ph 陰性 ALL 患者は、Ph 陽性群全体よりも生存転帰がさらに不良であったことが示唆された⁶⁹。

この MRC UKALL XII/ECOG 2993 試験に続いて行われた解析では、約 1000 例の細胞遺伝学的データが検討された⁷⁰。解析の結果、Ph 陽性例では Ph 陰性例と比較して 5 年 EFS 割合（16%対 36%； $P < 0.001$ 、年齢・性別・白血球数を調整）と 5 年 OS 割合（22%対 41%； $P < 0.001$ 、年齢・性別・白血球数を調整）が有意に低く、Ph 陽性であることが予後に負の影響を及ぼすことが確認された。Ph 陰性 ALL 患者では、以下の細胞遺伝学的サブグループにおいても、単変量解析により 5 年 EFS 割合（13～24%）と 5 年 OS 割合（13～28%）の有意な低下が認められた：*MLL* 転座 $t(4;11)$ 、 $t(8;14)$ 、複雑核型（5 つ以上の染色体異常を有する場合）、low 低二倍体（染色体数 30～39）/near 三倍体（染色体数 60～78）⁷⁰。対照的に、 $del(9p)$ や high 高二倍体（染色体数 51～65）は、より良好な 5 年 EFS 割合（49～50%）や 5 年 OS 割合（53～58%）と関連していた⁷⁰。French ALL study group (LALA) のプロトコールによる治療を受けた患者を対象とした初期の報告では、near 三倍体（染色体数 60～78）が

low 低二倍体（染色体数 30～39）の不分離に由来する可能性があることが示唆された。どちらの異数体も、Ph 陽性 ALL 患者と同様に、不良な DFS および OS と関連していた⁷¹。MRC UKALL XII/ECOG 2993 試験で報告された多変量 Cox 回帰分析によると、 $t(8;14)$ 、low 低二倍体/near 三倍体および複雑核型は、引き続き再発または死亡リスクに関する独立した有意な予測因子であった。これらの細胞遺伝学的マーカーが予後に及ぼす影響は、年齢、白血球数、T 細胞免疫表現型などの因子とは無関係であり、寛解導入後に HSCT を受けた患者を除外した後でさえも、その有意性が保持されていた⁷⁰。

生存転帰に対する予後因子としての細胞遺伝学の重要性は他の研究でも示されており、これには成人 ALL 患者 200 例を対象として実施された Southwest Oncology Group (SWOG) の研究も含まれている⁷²。この研究では、様々な細胞遺伝学的カテゴリーが予後に及ぼす影響が、年齢や白血球数など従来から知られていた因子の影響を上回っていた。無再発生存期間 (RFS) と OS に関する多変量解析では、細胞遺伝学は引き続き転帰に関する有意な独立した予測因子であったのに対し、年齢や白血球数といった因子の予後的意義は失われた⁷²。さらに、「超高リスク」の細胞遺伝学的所見（前述の MRC/ECOG 試験の結果に基づいて同定された *MLL* 転座 $t(4;11)$ 、 $t(8;14)$ 、複雑核型、low 低二倍体）を有する患者のサブグループ ($n=19$) では、5 年時点での RFS および OS 割合に大幅な低下が認められた（どちらのエンドポイントも 22%）。Low 低二倍体/near 三倍体を有するとみなされた患者が 2 例のみであったため、倍数性の状態による解析は不可能であった。Ph 陽性 ALL 患者 ($n=36$) における 5 年時点での RFS および OS 割合は、それぞれ 0%と 8%であった⁷²。

ALL のリスク評価に関する NCCN の推奨

ALL のリスク層別化の手法については依然として若干の議論があるものの、これらの患者におけるリスクを定義するため、当委員会では以下のアプローチを提案する。

AYA 患者（15～39 歳と定義する）には ALL 用の小児プロトコール（pediatric-inspired protocol）が有益となる場合があるため、この患者集団は成人患者集団（40 歳以上と定義する）とは切り離して検討する。Ph 陽性 ALL の予後が不良であることと、BCR-ABL キナーゼを特異的な標的とする薬剤が広く入手可能となったことを考慮し、すべての患者（AYA または成人）に対する最初のリスク層別化は、染色体転座 t(9;22) および/または BCR-ABL 融合蛋白の有無に基づいて行う。

Ph 陰性 ALL の AYA 患者は、さらに高リスク例に細分することが可能であり、この分類は同種 HSCT による地固め療法を考慮する上で特に有用となりうる。高リスクとは一般に、以下の予後不良な細胞遺伝学的因子のいずれかを有する場合と定義される：低二倍体（染色体数 44 未満）、t(v;11q23) すなわち *MLL* 再構成、t(9;22) すなわち *BCR-ABL* 遺伝子変異、複雑核型（5 つ以上の染色体異常を有する場合）。これらの予後不良因子が 1 つもない場合は、標準リスクとみなされる。前述の通り（「予後因子」に関する節を参照）、白血球数の高値（B 細胞系では $30 \times 10^9/L$ 以上、T 細胞系では $100 \times 10^9/L$ 以上）を高リスク因子とした研究結果もある。予後判定のための白血球数と年齢の評価は、理想的には治療プロトコールに基づくリスク層別化の過程として行うべきである。

成人 ALL 患者（Ph 陽性または Ph 陰性）については、治療決定の手引きとするため、本ガイドラインでは 65 歳をカットオフ値として患者集団をさらに層別化する。ただし、年齢のみでは、各患者に対する治療

法の適切さを判断するための良好な目安とはならない。したがって、個々の症例毎に評価を行うべきである。

65 歳未満の成人 Ph 陰性 ALL 患者（または重大な併存症がない成人患者）については、更なるリスク層別化によって高リスク例を同定することができる。AYA 患者と同様に、高リスクとは、以下の予後不良な細胞遺伝学的因子のいずれかを有する場合と定義される：低二倍体、t(v;11q23) すなわち *MLL* 再構成、t(9;22) すなわち *BCR-ABL* 遺伝子変異、複雑核型（5 つ以上の染色体異常を有する場合）。これらの予後不良因子が 1 つもない場合は、標準リスクとみなされる。これら追加のリスク層別化のためのパラメータは、一般に 65 歳以上の Ph 陰性 ALL 患者（または重大な併存症がある患者）には用いられない。AYA 患者と同様に、以前に実施されたいくつかの研究では、白血球数の高値（B 細胞系では $30 \times 10^9/L$ 以上、T 細胞系では $100 \times 10^9/L$ 以上）が高リスク因子とみなされた。ただし、成人患者を対象として比較的最近になって実施された諸研究では、細胞遺伝学的因子を検討する場合には、予後に対する白血球数の独立した有意性は失われる可能性があることが示された。成人 ALL 患者の予後に対する白血球数の影響を示したデータは、小児患者集団の場合と比べると十分に確立されていない。したがって、成人 ALL 患者は、必ずしも白血球数のみに基づいて高リスクと判定できるわけではない。

ALL の管理における治療段階の概要

ALL に対する治療アプローチは、癌治療において最も複雑かつ集中的なプログラムの 1 つである。具体的な治療レジメン、薬剤の選択、投与スケジュール、治療期間は、AYA 患者と成人患者で、また ALL の亜型間で異なるものの、基本的な治療原則は類似している。ALL 患者に用いられる最も一般的な治療レジメンとしては、Berlin-Frankfurt-Münster Group (BFM) が最初に小児患者用として開発した多剤併用化

学療法レジメン（COG が使用する小児および AYA 患者用レジメン、成人患者用 CALGB レジメンなど）と、MD Anderson Cancer Center (MDACC) が開発した hyper-CVAD レジメン（数サイクルのシクロホスファミド+ビンクリスチン+doxorubicin+デキサメタゾンの分割投与と数サイクルのメトトレキサート+シタラビン大量投与を交互に行う）の改変版・変法などが挙げられる。一般に治療の段階は、寛解導入療法、地固め療法、維持療法の三つに大きく分けられる。ALL 用の治療レジメンには、いずれも CNS 浸潤の予防または治療が含まれている。

寛解導入療法

初回寛解導入療法の目的は、骨髄からできるだけ多くの白血球細胞を排除することにより、腫瘍量を減らすことである。寛解導入療法のレジメンは通常、ビンクリスチン、アントラサイクリン系薬剤（ダウノルビシン、doxorubicin など）とステロイド（prednisone、デキサメタゾンなど）の併用を基本とし、これに L-アスパラギナーゼやシクロホスファミドを併用する場合もある^{1,20,25,28,34}。さらに、メトトレキサート、シタラビン、メルカプトプリン（6-MP）などの代謝拮抗薬も、主に CNS 浸潤の予防（次節を参照）として寛解導入療法に含めることが多い。

BFM/COG レジメンは、ビンクリスチン、アントラサイクリン、ステロイド、L-アスパラギナーゼの併用を含む 4 剤併用寛解導入療法のレジメンを基本としている⁷³⁻⁷⁷。CALGB レジメンは、一般的に上記の 4 剤併用レジメンにシクロホスファミドを追加した 5 剤併用レジメンを基本とする⁷⁸。小児 ALL 患者に対する寛解導入療法の一環としてデキサメタゾンと prednisone を比較したランダム化試験では、prednisone と比較してデキサメタゾンにより孤立性 CNS 再発のリスクが有意に低減し、EFS が有意に改善することが示された^{79,80}。デキサメタゾンで

認められた転帰の改善は、デキサメタゾンの CNS への浸透性の高さの一部起因していると考えられる⁸¹。小児 ALL に対する寛解導入療法のレジメンの中でデキサメタゾンと prednisone による成績を比較したメタアナリシスが最近発表され、デキサメタゾンではイベント（すなわち死因を問わない死亡、難治性または再発白血病、もしくは二次性悪性腫瘍；リスク比 [RR]、0.80；95%CI、0.68~0.94）と CNS 再発（RR、0.53；95%CI、0.44~0.65）に関する有意なリスク低下が認められた⁸²。しかしながら、骨髄再発（RR、0.90；95%CI、0.69~1.18）や全死亡（RR、0.91；95%CI、0.76~1.09）についてはデキサメタゾンの有益性は認められず、デキサメタゾンは prednisone と比較して、寛解導入療法中の死亡（RR、2.31；95%CI、1.46~3.66）、精神神経有害事象（RR、4.55；95%CI、2.45~8.46）およびミオパチー（RR、7.05；95%CI、3.00~16.58）に関するリスクが有意に高かった⁸²。デキサメタゾンは CNS 再発リスクの低減と EFS の改善においては有益と考えられるが、毒性に懸念があり、OS に関しては決定的な有益性がまだ示されていない。

Hyper-CVAD レジメンは、CALGB レジメンほど複雑ではない治療レジメンとみなされており、「A」レジメン（hyper-CVAD：シクロホスファミド+ビンクリスチン+doxorubicin+デキサメタゾンの多分割投与）と「B」レジメン（メトトレキサート+シタラビンの大量投与）を交互に実施する全 8 サイクルで構成される⁸³⁻⁸⁵。CNS 浸潤の予防や CNS に対する治療（診断時に CNS 白血病がみられた患者では頭蓋照射を含める場合もある）および維持療法（次節で考察）もまた、hyper-CVAD レジメンとともに用いられる。

CNS 浸潤の予防および治療

CNS 浸潤の予防および治療の目的は、血液脳関門のために全身化学療法の薬物が容易に到達できない部位にある白血病細胞を排除すること

である。CNS に対する治療法としては、頭蓋照射、髄腔内化学療法（例えば、メトトレキサート、シタラビン、ステロイド）、全身化学療法（例えば、メトトレキサート、シタラビン、6-MP、L-アスパラギナーゼ）などが考えられる^{1,34,81}。CNS 予防は、ALL に対する治療の全コースを通じて（すなわち寛解導入療法から、地固め療法を経て、維持療法の段階に至るまで）全例を対象に行うのが一般的である。

地固め療法

寛解導入療法後の地固め療法の目的は、寛解導入療法後に残存している可能性がある白血病細胞を排除することであり、これにより残存病変の更なる根絶を目指す。寛解導入後の段階（ただし長期維持療法の開始前まで）は、強化療法（*intensification therapy*）と記載されることもある。地固め療法での薬剤の組合せや投与期間は、研究間および患者集団間で大きく異なるが、寛解導入段階で用いた組合せと同様の薬剤を使用することができる。地固め/強化レジメン、特に小児の ALL 用に調整させたレジメンには、メトトレキサート、シタラビン、6-MP および L-アスパラギナーゼの大量投与が組み込まれている場合が多い^{21,25,28,34,76,77}。

維持療法

長期維持療法の目標は、寛解導入および地固め療法後における ALL の再発を予防することである。維持療法用のレジメンの大半は、成人では 2 年間、小児では 2~3 年にわたる 6-MP の 1 日 1 回投与とメトトレキサートの週 1 回投与（一般的にはこれにビンクリスチンとステロイドの定期的投与を追加する）を基本としている^{20,25,28,34}。成熟 B 細胞 ALL 患者については、これらの患者に対する短期の強化治療によって長期寛解が早期に認められ、12 カ月以降に再発が起こることがまれであることを考慮し^{25,86}、維持療法は省略される（NCCN 非ホジキンリ

ンパ腫ガイドライン：Burkitt Lymphoma を参照；このガイドラインの最新版は NCCN.org のウェブサイト参照可能である）。

6-MP のバイオアベイラビリティに影響を及ぼす因子は、患者のケアに重大な影響を及ぼすことがある。経口薬である 6-MP は、患者間で薬物および代謝物濃度が大幅に変動する可能性がある^{87,88}。さらに、年齢、性別、遺伝子多型もバイオアベイラビリティに影響を及ぼしうる⁸⁹⁻⁹¹。メトトレキサートなどの他の化学療法薬との併用も、毒性を変化させる可能性がある⁹²。維持療法の有効性は、6-MP から代謝拮抗化合物である 6-チオグアニン（6-TGN）への代謝によって規定される。ただし、他の経路が 6-MP と競合するため、活性代謝物の生成量が低下する。6-MP の代謝酵素は、キサンチンオキシダーゼ（XO）、ヒポキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ（HPRT）、チオプリンメチルトランスフェラーゼ（TPMT）の 3 つである。6-MP は経口投与されるため、腸粘膜や肝臓で XO により不活性代謝物 6-チオ尿酸に変換される場合がある。XO には遺伝的変異はほとんどないが^{93,94}、食物が 6-MP の吸収に影響を及ぼすことが判明している^{95,96}。XO で代謝されない 6-MP については、TPMT によるチオールメチル化で 6-メチルメルカプトプリンに変換するか、HPRT による代謝で 6-TGN に変換することにより利用可能となる。代謝物の生成に影響を及ぼす TPMT 多型の能力によって実証されている通り、HPRT による代謝間のバランスは、TPMT の活性と反比例している⁹⁷。野生型 TPMT の表現型を有する患者と比べて、TPMT が欠失したホモ接合体の患者は、血液毒性を軽減するために 6-MP を 10~15 倍減量する必要がある^{98,99}。TPMT 遺伝子座におけるヘテロ接合性は、患者集団の 5~10% で発生し、酵素活性が中等度なことが示されている^{97,100,101}。したがって、これらの患者では毒性を予防するため、6-MP の投与量を 10~15% 減らす必要がある^{102,103}。特に標準用量で骨髄抑制が認められる患者では、6-MP 投

与を最適化するため、ゲノム DNA により患者の TPMT 遺伝子型を判定することを推奨する^{104,105}。

患者に遺伝子多型または肝毒性が認められる場合には用量減量が必要となる場合がある一方、骨髄抑制を示す患者では用量漸増が必要となる場合がある。これらは使用中のプロトコールに従って行うべきである。一般的にプロトコール（ECOG/CALGB 試験を含む）では、6 週間以上にわたり好中球数が 1500 を超えている場合には、25%の増量を推奨している。維持療法中に骨髄抑制が得られた患者は、好中球数がより高値となる患者と比べて転帰が良好であり^{58,106}、6-MP の至適投与の必要性が強調される。

コンプライアンス不良もまた、過少治療につながることから、特に AYA 患者集団では最重要の課題とされている。血球減少がみられない患者については、コンプライアンスの問題に対処すべきである。維持療法中に 6-MP を増量したにもかかわらず、血球数の低下が認められない場合は、コンプライアンス不良が示唆される⁹²。骨髄抑制の不足がコンプライアンス不良によるものか代謝亢進によるものかを判断する際には、6-MP 代謝物（6-TGN および 6-MMPN）の定量が非常に有用となりうる。

分子標的薬

過去 10 年間に於いて、特定の遺伝子異常（Ph 陽性 ALL と関連するものを含む）または特定の細胞表面抗原を標的とした新薬の登場により、ALL の一部の亜型で転帰の改善がみられた。そのような薬剤としては、Ph 陽性 ALL に対する BCR-ABL 選択的チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）¹⁰⁷⁻¹¹⁷ や、CD20 を発現する B 細胞系の ALL（特に成熟 B 細胞 ALL）に対する抗 CD20 モノクローナル抗体（例えば、rituximab）^{118,119} が挙げられる。さらに、再発/難治性の T 細胞系 ALL の治療薬と

してネララビンが承認されている¹²⁰⁻¹²²。これらの薬剤は、ALL に対する初回治療と再発/難治性 ALL の状況において、フロントラインの寛解導入、地固めおよび維持療法レジメンの一環として組み込まれる場合がある。Ph 陽性 ALL に対する TKI 単剤療法は、化学療法と比較して寛解導入に対する反応の改善を示したが、イマチニブ¹¹² とダサチニブ¹¹¹ はどちらも期間が短く、寛解は認められなかった。TKI はステロイドと併用すると最も有効となることが示されている。DFS および OS 割合が有意に改善されただけでなく、有害事象の減少も認められたことから、TKI は高齢または治療への適合性が不良な Ph 陽性 ALL 患者に対する有望な治療選択肢となった（「Ph 陽性 ALL の成人患者に対する初回治療」を参照）¹²³。

Ph 陽性 ALL の管理

Ph 陽性 ALL の AYA 患者に対する初回治療

小児 ALL 患者における Ph 陽性 ALL はまれであり、発生率は成人患者の 25%に対し、約 3%に過ぎない²⁶。AYA 患者における Ph 陽性 ALL の頻度はわずかに高い（全患者の 5~7%）が⁷⁷、より高齢の成人患者における発生率と比べれば、この亜型はやはりまれである。歴史的に小児および思春期の Ph 陽性 ALL 患者は、Ph 陰性の B 細胞 ALL 患者と比べて予後不良であったが、最近の治療選択肢の改善によってこのギャップは狭まりつつある。1986~1996 年に強化化学療法レジメンによる治療（同種 HSCT を併用または非併用）を受けた Ph 陽性 ALL の小児患者（n=326）を対象とした後方視的解析では、患者コホート全体の 5 年 EFS（診断時点から算出）および OS 割合は、それぞれ 28%と 40%であった³⁸。7 年 EFS および OS 割合はそれぞれ 25%と 36%であった。予後良好とみなされた患者のサブグループ（すなわち白血球数が $50 \times 10^9/L$ 未満で年齢が 10 歳未満）でも、5 年 DFS 割合（初回 CR 時点から算出）は 49%に過ぎなかった³⁸。HLA 適合血縁ドナーに

よる同種 HSCT を受けた患者のサブグループ (n=38) では、化学療法のみを受けた患者よりも有意に高い 5 年 DFS 割合 (65%対 25%; $P < 0.001$) および OS 割合 (72%対 42%; $P=0.002$) が認められた。化学療法単独と比較した場合の HSCT によるこの有益性は、自家 HSCT または適合非血縁ドナーからの HSCT では認められなかった。この研究は、適合血縁ドナーからの同種 HSCT により、標準化学療法のみと比較して転帰の改善が得られたことを示した。より最近 (1995~2005 年) に治療 (ただし TKI は用いない) を受けた Ph 陽性 ALL の小児患者の転帰に関するその後の解析では、7 年 EFS および OS 割合はそれぞれ 32%と 45%であった¹²⁴。適合血縁または非血縁ドナーからの同種 HSCT による転帰は類似しているようであり、HSCT により強化化学療法のみを上回る病勢制御の改善が得られることが示された¹²⁴。この解析では 7 年 EFS 割合の改善が示されたが、Ph 陽性 ALL 患者における転帰は依然として最適とは言えなかった。

造血器悪性腫瘍に対する分子標的療法の登場 (TKI による Ph 陽性 ALL の治療を含む) は、ALL 治療における重要な進歩を代表する出来事であった。イマチニブメシル酸塩は、BCR-ABL を標的とするチロシンキナーゼ阻害薬であり、再発または難治性 Ph 陽性 ALL の成人患者に対する治療と未治療の Ph 陽性 ALL 小児患者に対する治療を適応として、FDA の承認を受けた。成人 ALL 患者を対象とした第 II 相試験において、イマチニブは再発/難治例¹²⁵ およびフロントライン治療^{112,126} における単剤療法として、また初回寛解導入、地固め、維持療法における化学療法レジメンとの併用でも有効性を示した^{108,115-117,127-129}。

同種 HSCT は Ph 陽性 ALL の AYA 患者に対する標準治療とみなされてきたものの、イマチニブなどの BCR-ABL を標的とする TKI の登場により、その役割は不明確になってきた。いくつかの研究で、イマチニ

ブ時代における同種 HSCT の役割と、イマチニブをベースとする治療法により HSCT がより有益となるか否かが検討された。

同種 HSCT を受けた小児および思春期 Ph 陽性 ALL 患者 (n=37; 1~16 歳) を対象とした単一施設の後方視的研究では、HSCT 前/後にイマチニブ投与を受けた患者 (n=13) とイマチニブ投与を受けなかった患者 (n=24) の転帰が比較された¹³⁰。3 年時点での DFS 割合 (62%対 53%) と再発率 (15%対 26%) には、イマチニブの使用による有意な改善は認められなかった。初回 CR の段階で HSCT を受けた患者は、2 回目の CR 以降で HSCT を受けた患者よりも DFS 割合が有意に高く (71%対 29%; $P=0.01$)、再発率も低かった (16%対 36%; $P=0.05$)¹³⁰。

Spanish Cooperative Group が報告した最近の研究では、中間用量のイマチニブと強化化学療法を併用した後に同種 HSCT を受けた小児および思春期患者 (1~15 歳) (n=16; HSCT へと進んだ患者は 94%) と同種 HSCT の前にイマチニブ投与を受けなかった既存対照患者 (n=27; HSCT へと進んだ患者は 63%) の転帰が比較された¹³¹。イマチニブ投与群の 3 年 EFS 割合は、既存対照よりも有意に高かった (79%対 30%; $P=0.01$)。

MDACC における第 II 相試験では、未治療または最小限の治療のみを受けた患者 (n=54; 年齢中央値 51 歳; 範囲 17~84 歳) を対象として (このうち 14 例がその後に同種 HSCT を受けた)、イマチニブと hyper-CVAD レジメンの併用が検討された¹²⁹。本レジメンによる 3 年 OS 割合は 54%であった。40 歳以下の患者 (n=16) では、同種 HSCT による OS の改善効果を示す強い傾向が認められた (3 年 OS 割合は 90%対 33%; $P=0.05$)¹²⁹。

小児および思春期の高リスク ALL 患者を対象とした COG の多施設共同試験 (AALL-0031) では、Ph 陽性 ALL の患者群 (n=92; 1~21 歳) に強化化学療法レジメンとイマチニブ (340 mg/m²/d; 寛解導入後および維持療法中に投与) の併用による治療が行われた¹¹⁴。イマチニブの連続投与 (維持療法開始前に 280 日間連続) を受けたコホート (n=44) では、3 年 EFS 割合が 80.5% (95% CI, 64.5~89.8%) であった。この成績は、POG プロトコールによる治療を受けた Ph 陽性 ALL 患者の既存対照集団 (n=120) よりも良好であり、その集団における 3 年 EFS 割合は 35%に過ぎなかった (P < 0.0001)¹¹⁴。さらに、化学療法とイマチニブの連続投与を併用した患者群 (88%; n=25) や、血縁ドナー (57%; n=21) または非血縁ドナー (72%; n=11) からの同種 HSCT を併用した患者群でも、3 年 EFS 割合は同程度であった。強化化学療法のレジメンにイマチニブを追加したことに伴う重大な毒性は認められなかった¹¹⁴。

Ph 陽性 ALL の成人患者に対する初回治療

歴史的に、Ph 陽性 ALL の成人患者の治療成績は極めて不良であった。分子標的薬である TKI が登場する以前は、各種の化学療法レジメンによる 3 年 OS 割合は概ね 20%未満であった¹¹⁵。イマチニブ登場前の時代では、同種 HSCT の施行により、標準化学療法のみと比較して若干の改善が得られ、2 年 OS 割合は 40~50%^{132,133}、3 年 OS 割合は 36~44%であった^{63,134}。未治療の ALL 患者を対象として実施された大規模国際共同試験である MRC UKALL XII/ECOG 2993 試験では、Ph 陽性 ALL 患者のサブグループ (n=267; 年齢中央値 40 歳; 範囲 15~60 歳) として、年齢が 50 歳未満 (ECOG 2993 試験) または 55 歳未満 (MRC UKALL XII 試験) で、適合同胞ドナーまたは適合非血縁ドナーがいる患者が同種 HSCT の施行に適合とされた¹³⁵。Ph 陽性患者コホートにおける寛解後治療には、適合同胞ドナーからの同種 HSCT (n=45)、適合非血縁ドナーからの同種 HSCT (n=31)、化学療法のみ

(n=86) が含まれていた。個々の寛解後療法による 5 年 OS 割合はそれぞれ 44、36、19%、5 年 EFS 割合はそれぞれ 41、36、9%であった¹³⁵。同種 HSCT (血縁または非血縁) を受けた患者の OS および EFS はどちらも、化学療法のみを受けた患者と比較して有意に良好であった。移植関連死亡の発生率は、適合同胞ドナーからの同種 HSCT で 27%、適合非血縁ドナーからの同種 HSCT で 39%であった。適合同胞ドナーがいる患者と適合同胞ドナーがいない患者を比較した intent-to-treat 解析では、5 年 OS 割合に統計学的有意差は認められなかった (34%対 25%)¹³⁵。

Ph 陽性 ALL に対する治療レジメンにイマチニブを組み込むことにより、化学療法のみと比較して大幅な改善が認められた^{115,117,129}。未治療の患者を対象とした多数の第 II 相試験では、イマチニブと化学療法レジメンの併用効果が検討された。これらの試験では、併用レジメンによる肯定的な結果が示され、特に治療後に同種 HSCT を施行した場合が顕著であった^{108,115-117,127-129,136}。

GRAALL が報告した第 II 相試験 (GRAAPH-2003) では、未治療の Ph 陽性 ALL 患者 (n=45; 年齢中央値 45 歳; 範囲 16~59 歳) に対し、寛解導入または地固め療法としてイマチニブと化学療法の併用治療が施行された^{108,128}。CR が得られ、ドナーがいた患者は同種 HSCT を受けた一方で (n=24)、CR が得られ分子標的薬に対する反応が良好であったものの、ドナーがいなかった患者は自家 HSCT に適合とされた (n=10)。9 例は HSCT を受けず、イマチニブをベースとする維持療法を受けた。同胞ドナーがいる患者と自家 HSCT を受けた患者を比較したところ、4 年 OS 割合に有意差は認められなかった (76%対 80%)。しかし、非血縁ドナーからの同種 HSCT を受けた患者は 4 年生存割合が最も低かった (11%)。イマチニブによる維持療法のみを受けた患者の 4 年 OS 割合は 33%であった¹²⁸。これらのデータは、イ

マチニブをベースとする治療法により延長された生存期間が、HSCTの追加によりさらに延長されうることを示唆している。

Northern Italy Leukemia Group が報告した試験 (NILG-09/00) の Ph 陽性 ALL 患者サブグループ (n=94; 年齢中央値 47 歳; 範囲 19~66 歳) において、化学療法とイマチニブを併用した患者 (n=59) とイマチニブを併用しなかった患者 (n=35)、ならびに、その後に HSCT (同種または自家) を併用した患者と併用しなかった患者の間で転帰が比較された¹³⁶。イマチニブ投与を受けた患者 (適格患者の 63% が同種 HSCT を受けた) は、イマチニブ投与を受けなかった患者 (適格患者の 39% が同種 HSCT を受けた) と比べて、5 年 OS 割合 (38% 対 23%; $P=0.009$) と 5 年 DFS 割合 (39% 対 25%; $P=0.005$) が有意に高かった¹³⁶。治療の種類別に見た 5 年 OS 割合は、同種 HSCT (n=45) が 47%、自家 HSCT (n=9) が 67%、イマチニブを併用して HSCT を行わない場合 (n=15) が 30%、イマチニブを併用せず HSCT も行わない場合 (n=13) が 8% であり、これらに対応する治療関連死亡率はそれぞれ 17%、0%、36%、23% であった。5 年再発率はそれぞれ 43%、33%、87%、100% であった¹³⁶。

Spanish Cooperative Group が報告した第 II 相試験では、Ph 陽性 ALL 患者 (n=30; 年齢中央値 42 歳; 範囲 8~62 歳; 15 歳未満は 1 例のみ) が強化化学療法とイマチニブの併用後に HSCT とイマチニブによる維持療法を受けた¹³⁷。全体では 53% の患者が同種 HSCT へと進み、17% が自家 HSCT を受けた。観察期間中央値 4.1 年の時点で、OS および DFS 割合はどちらも 30% であった。移植関連死亡の発生率は 27% であった¹³⁷。イマチニブを用いる移植後の維持療法は大半の患者で実施不能であったが、その主な理由は移植関連合併症であった。

未治療または最小限の治療のみを受けた ALL 患者 (n=54; 年齢中央値 51 歳; 範囲 17~84 歳) (このうち 14 例がその後に同種 HSCT を受けた) を対象とした第 II 相試験において、イマチニブと hyper-CVAD レジメンの併用が検討された¹²⁹。このレジメンによる 3 年 OS 割合は全体で 54% であった。60 歳以下の患者では、HSCT を受けた患者と受けなかった患者 (77% 対 57%) の間で、3 年 OS 割合に統計学的有意差は認められなかった。この知見は、HSCT を受けた若年患者 (40 歳以下) での結果と対照的なものであった。

GRAALL が報告した別の第 II 相試験 (GRAAPH-2005) では、未治療かつ 60 歳未満の Ph 陽性 ALL 患者を対象として、イマチニブ大量投与 (1~28 日目に 800mg を 1 日 1 回投与) とビンクリスチン+デキサメタゾン併用する寛解導入療法 (A 群) と、イマチニブ (1~14 日目に 800mg を 1 日 1 回投与) と hyper-CVAD を併用する寛解導入療法 (B 群) が比較された^{138,139}。適格な患者には、寛解導入/地固め段階の終了後に HSCT (同種または自家) が施行された。主要目的は、寛解導入/地固め療法後の MRD の結果 (定量ポリメラーゼ連鎖反応 [PCR] 法による BCR-ABL/ABL 比が 0.1% 未満) における、強度の低い A 群レジメンの非劣性を示すことであった。この試験の早期報告 (n=118; 評価可能症例 83 例; 年齢中央値 42 歳) では、52 例が HSCT (同種 n=41; 自家 n=11) へと進んだ。2 年 OS 割合は 62% と推定され、イマチニブとビンクリスチン+デキサメタゾンを併用した患者と、イマチニブと hyper-CVAD を併用した患者との間で、有意差は認められなかった (68% 対 54%)¹³⁸。2 年 DFS 割合は 43% であり、寛解導入療法の群間で有意差は認められなかった (54% 対 32%)。GRAAPH-2005 試験における観察期間中央値 40 ヶ月時点での最新の解析 (n=270; 評価可能症例 265 例; 年齢中央値 47 歳) では、寛解導入/地固め療法後の MRD における奏効割合は A 群と B 群で同程度であった (68% 対 63.5%)。MRD が検出されなかった患者の割合も同程度であ

った (28%対 22%)¹³⁹。したがって、イマチニブの大量投与とビンクリスチン+デキサメタゾンを用いる比較的強度の低いレジメンは、イマチニブと hyper-CVAD の併用に劣らないと判定された。A 群と B 群の間で、3 年時点での EFS 割合 (46%対 38%) および OS 割合 (53%対 49%) の推定値に有意差は認められなかった。興味深いことに、MRD に対する奏効後に HSCT へと進んだ患者において、自家 HSCT を受けた患者の方が、同種 HSCT を受けた患者より 3 年時点での RFS 割合 (63%対 49.5%) および OS 割合 (69%対 58%) が良好になるという傾向が認められた。この研究結果は、強度の低い化学療法レジメン (イマチニブ大量投与を使用) がイマチニブを含む強度の高い化学療法レジメンと同程度の有益性をもたらす可能性があることを示唆している¹³⁹。

日本成人白血病治療共同研究グループが報告した第 II 相試験 (ALL-202) では、Ph 陽性 ALL 患者 (n=100) が寛解導入療法、地固め療法、維持療法の段階で化学療法とイマチニブの併用による治療を受けた^{117,134}。早期解析 (n=80; 年齢中央値 48 歳; 範囲 15~63 歳) では、同種 HSCT を受けなかった患者の 1 年 OS 割合が 85%であったのに対し、同種 HSCT を受けた患者では 73%であったと報告された¹¹⁷。その後の解析では、この研究で初回寛解時に同種 HSCT を受けた患者のサブグループ (n=51; 年齢中央値 38 歳; 範囲 15~64 歳) と、以前にイマチニブ投与を受けずに同種 HSCT を受けた既存コホート (n=122) の転帰が比較された¹³⁴。イマチニブによる治療を受けた患者では、既存コホートと比べて 3 年時点での OS 割合 (65%対 44%; $P=0.015$) および DFS 割合 (58%対 37%; $P=0.039$) が有意に高かった。3 年非再発死亡率はコホート間で同程度であった (21%対 28%)¹³⁴。

以上をまとめると、これらの研究結果から、イマチニブを治療レジメンに組み込む (特に同種 HSCT の前に投与する) ことにより、Ph 陽性

ALL の成人患者の転帰が改善されることが示唆される。同種 HSCT 後に再発を起こす場合もあることを考慮すれば、ALL の再発を予防する戦略が必要である。そのような戦略の一つとして、TKI を用いる HSCT 後の維持療法の導入があり、これについてはいくつかの研究で検討されている。同種 HSCT を受けた Ph 陽性白血病患者 (ALL 患者 15 例; 年齢中央値 37 歳; 範囲 4~49 歳) を対象とした小規模な前方視的試験では、移植時から HSCT 後 1 年までイマチニブが投与された¹⁴⁰。HSCT 施行後からイマチニブ投与開始までの期間は短く、中央値は 27 日 (範囲は 21~39 日) であった。HSCT 施行前の患者の 46% (13 例中 6 例)、および HSCT 施行後の患者の 80% (15 例中 12 例) で、分子遺伝学的寛解 (PCR 法による) が認められた。2 例が血液学的再発後に死亡し、1 例が HSCT 施行から約 1 年後に急性呼吸窮迫症候群のため死亡した。観察期間中央値 1.3 年の時点で、12 例 (80%) が検出可能な病変を認めることなく生存していた¹⁴⁰。この試験は、白血病腫瘍量が少ない傾向にある HSCT 後早期 (90 日未満) において、イマチニブによる維持療法の実施可能性を示すことを目的とした最初の前方視的研究の一つであった。同種 HSCT を受けた患者 (n=82; 年齢中央値 28.5 歳; 範囲 3~51 歳) を対象としてより最近になって実施された前方視的研究でも、イマチニブによる維持療法が検討された¹⁴¹。イマチニブ投与は、3~12 ヶ月の期間 (BCR-ABL 検査で 3 回続けて陰性となるまで、または分子遺伝学的 CR が 3 ヶ月以上持続するまで) で予定された。イマチニブ投与を受けた患者 (n=62) において、HSCT 施行後からイマチニブ投与開始までの期間の中央値は 70 日 (範囲 20~270 日) であった。観察期間中央値 31 ヶ月の時点で、この患者群の 84% が分子遺伝学的 CR を達成して生存していた¹⁴¹。イマチニブ投与を受けていた患者の 16% では、毒性のために投与が中止された。イマチニブによる維持療法を (血球減少、感染症、GVHD、患者の選択を理由に) 受けなかった残りの患者 (n=20) はイマチニブ非投与群を構

成した。イマチニブ群では、イマチニブ非投与群と比べて推定 5 年再発率が有意に低く（10%対 33%； $P=0.0016$ ）、イマチニブ非投与群と比べて推定 5 年 DFS 割合（81.5%対 33.5%； $P < 0.001$ ）および OS 割合（87%対 34%； $P < 0.001$ ）が有意に高かった¹⁴¹。

上記の研究はランダム化対照試験としてデザインされたものではなく、イマチニブ非投与群の被験者数が少なかった。最近実施された多施設共同ランダム化試験では、同種 HSCT を受けた患者を対象として、イマチニブ投与期間を 1 年と予定し、予防的にイマチニブを投与した群（ $n=26$ ）と MRD 検出時にイマチニブを投与した群（すなわち分子遺伝学的再発； $n=29$ ）が比較された¹⁴²。MRD は、中央検査室で行う定量 RT-PCR 法によって *BCR-ABL* 転写物が検出された場合と定義された。予防的投与群では、24 例（92%）に対してイマチニブが投与され、HSCT 終了後から投与開始までの期間の中央値は 48 日（範囲 23~88 日）であった。MRD 検出後投与（MRD-triggered）群では、14 例（48%）に対してイマチニブが投与され、HSCT 終了後から投与開始までの期間の中央値は 70 日（範囲 39~567 日）であった。両群とも過半数の患者（予防的投与群の 67%、MRD 検出後投与群の 71%）で、毒性を主な理由としてイマチニブ投与が早期中止された¹⁴²。継続中の CR は、予防的投与群では 81%（観察期間中央値 30 ヶ月）、MRD 検出後投与群では 78%（観察期間中央値 32 ヶ月）の患者で観察された。再発率（8%対 17%）、5 年 DFS 割合（84%対 60%）、EFS 割合（72%対 54%）、OS 割合（80%対 74.5%）に関しては、予防的投与群と MRD 検出後投与群で有意差は認められなかった¹⁴²。しかし、MRD 陽性は投与群に関係なく再発を予測する因子であった。MRD が検出された患者では、MRD が陰性のままであった患者と比べて 5 年 RFS 割合が有意に低かった（70%対 100%； $P=0.017$ ）。さらに、早期（HSCT 終了後 100 日以内）の MRD 陽性は、MRD の晩期検出と比べて、EFS 割合の有意な低下と関連していた（観察期間中央値は 39 ヶ

月対未達；4 年 EFS 割合は 39%対 65%； $P=0.037$ ）¹⁴²。この試験では、同種 HSCT 後のイマチニブ投与（予防的または MRD の検出に基づく投与）により、再発率が低下して寛解が持続することが示唆された。しかしながら、HSCT 施行後に早期の分子遺伝学的再発や MRD の持続が認められた患者では、イマチニブが有益とならない可能性がある。同種 HSCT 後の TKI の有効性を確立する（経過観察のみまたは他の介入と比較）ためのランダム化対照試験はまだ実施されていないが、上記の試験結果を総合すると、TKI による維持療法は再発リスクの低減に何らかの役割を果たす可能性があることが示唆される。

一定の割合の Ph 陽性 ALL 患者は、イマチニブを含むレジメンによる初回治療に対して抵抗性を示したり、イマチニブ療法後に再発を起こしたりする可能性がある。イマチニブに対する抵抗性の少なくとも一端は、*ABL* キナーゼドメイン内の点突然変異の存在に起因している¹⁴³⁻¹⁴⁶。さらに、CNS 再発が、イマチニブ療法に反応性を示した ALL 患者でも（骨髄では CR が認められる孤立性 CNS 再発）、イマチニブ療法に抵抗性を示した ALL 患者でも報告されている¹⁴⁷⁻¹⁵⁰。髄液中のイマチニブ濃度は、血中で達成された濃度よりも 2 log ほど低いことが示された。このことは、この薬物が CNS の病変範囲を確実にカバーできるほどには血液脳関門を十分に通過できないことを示唆している^{148,150}。ある研究では、イマチニブによる治療を受け、髄腔内療法または頭蓋照射によるルーチンの予防処置を受けなかった ALL 患者のうち、12% が CNS 白血病を発症したことが示された¹⁴⁹。CNS 浸潤を来したイマチニブ抵抗性の ALL 患者は、進行により短期間で死亡したのに対し、イマチニブに対して感受性で孤立性 CNS 再発を起こした患者では、髄腔内療法（頭蓋照射を併用または非併用）による治療が奏効する可能性がある^{147,149}。

ダサチニブは第2世代 TKI で、BCR-ABL キナーゼと SRC ファミリーキナーゼの両方を阻害するが、後者はイマチニブ抵抗性の ALL における代替シグナル伝達経路に関与していると考えられる。さらにダサチニブは、in vitro における野生型 BCR-ABL を有する細胞に対する増殖阻害活性がイマチニブよりも 325 倍高く¹⁵¹、ABL キナーゼドメインのイマチニブ耐性変異（ただし T315I、V299L、F317L 変異は除く）を有する細胞に対しても活性を維持していた¹⁵¹⁻¹⁵³。第 II 相および第 III 相用量比較試験では、イマチニブに耐容不能またはイマチニブに抵抗性を示した再発または難治性 ALL 患者において、ダサチニブは活性を示した^{111,153,154}。ダサチニブはさらに、非臨床 in vivo モデルと CNS 浸潤を認める Ph 陽性 ALL 患者の小集団において、CNS 白血病に対する活性を示した¹⁵⁵。したがって、ダサチニブはシグナル伝達経路の阻害における効力増強、様々な ABL キナーゼ変異に対する活性、および血液脳関門の透過性の高さにおいて、イマチニブを上回る若干の有益性をもたらすと考えられる。

最近の研究では、ALL 患者用のフロントラインレジメンにダサチニブを組み込むことで、有望な活性が示されている。MDACC が報告した第 II 相試験では、未治療の Ph 陽性 ALL 患者（n=35；年齢中央値 53 歳；範囲 21～79 歳；31%が 60 歳以上）に対して、ダサチニブを hyper-CVAD およびその後の維持療法と併用する治療が行われた。4 例は初回 CR 時に同種 HSCT を受けた¹¹³。2 年時点での OS および EFS 割合は、それぞれ 64%と 57%であった。GIMEMA が報告した試験（LAL-1205）では、Ph 陽性 ALL 患者（評価可能症例 53 例；年齢中央値 54 歳；範囲 24～76.5 歳）がダサチニブと prednisone による寛解導入療法を受けた¹²³。寛解導入後療法としては、導入後療法なし（n=2）、自家 HSCT（n=4）または同種 HSCT（n=18）を伴うまたは伴わない TKI 単剤療法（n=19）、TKI と化学療法の併用（n=10）などがあった。すべての患者で寛解導入療法後に CR が得られた。OS 中央

値は 31 カ月、DFS 中央値（+85 日目から起算）は 21.5 カ月であった。20 カ月時点での OS および DFS 割合は、それぞれ 69%と 51%であった¹²³。再発が認められた 17 例中 12 例（71%）で T315I 変異が検出された。

高齢または併存症のある Ph 陽性 ALL 患者は、多剤併用化学療法と TKI を併用する積極的なレジメンには耐えられない可能性があるため、これらの患者の治療は困難を伴う場合がある。いくつかの研究では、Ph 陽性 ALL の高齢患者集団を対象として、イマチニブによる寛解導入療法（ステロイドを同時併用または非併用）の成績が検討された。高齢 Ph 陽性 ALL 患者（n=55；年齢中央値 68 歳；範囲 54～79 歳；94.5%が 60 歳以上）を、イマチニブまたは化学療法のみによる寛解導入療法（その後にイマチニブを含む地固め療法を実施）にランダムに割り付けた研究では、2 年時点で推定された OS 割合が 42%となり、寛解導入療法の群間で有意差は認められなかった¹¹²。イマチニブによる寛解導入療法を受けた患者は、化学療法による寛解導入療法に割り付けられた患者と比べて、OS 中央値が高値（23.5 対 12 カ月）であった（ただし統計学的に有意ではなかった）。しかし、重度の有害事象の発生率はイマチニブによる寛解導入療法の方が有意に低く（39%対 90%； $P=0.005$ ）、高齢 Ph 陽性 ALL 患者ではイマチニブによる寛解導入療法の方が化学療法より忍容性が良好であることが示唆された¹¹²。GRAALL が報告した小規模第 II 相試験（AFR-09 試験）では、高齢（55 歳以上）の Ph 陽性 ALL 患者（評価可能症例 29 例；年齢中央値 63 歳）が化学療法による寛解導入療法を受けた後、さらにイマチニブとメチルプレドニゾンによる地固め療法を受けた¹⁵⁶。この試験における 1 年 OS 割合は、寛解導入療法は同じだが地固め療法ではイマチニブ投与を受けなかった既存対照集団と比べて有意に高く（66%対 43%； $P=0.005$ ）、この試験における OS 中央値は対照群よりも長かった（23 カ月対 11 カ月）。さらに、イマチニブの追加により 1 年

RFS 割合が有意に上昇した (58%対 11%; $P < 0.001$)¹⁵⁶。GIMEMA による第 II 相試験 (LAL0201-B 試験) でも、高齢 (60 歳以上) の Ph 陽性 ALL 患者 (評価可能症例 29 例; 年齢中央値 69 歳) を対象として、イマチニブとステロイドの併用が検討された¹⁵⁷。患者には寛解導入療法として、イマチニブと prednisone の併用療法が行われた。推定された 1 年 DFS および OS 割合はそれぞれ 48%と 74%、OS 中央値は 20 ヶ月であった¹⁵⁷。

最近実施された欧州の多施設共同試験 (EWALL-Ph-01 試験) では、高齢 (55 歳以上) の Ph 陽性 ALL 患者 (n=71; 年齢中央値 69 歳; 範囲 58~83 歳) を対象として、ダサチニブと強度の低い化学療法 (ビンクリスチンとデキサメタゾン) を併用する寛解導入療法が検討された¹⁵⁸。寛解導入後の CR 割合は 94%であり、54%の患者で MRD に対する奏効 (BCR-ABL / ABL 比が 0.1%未満) が認められ、22%では MRD が検出されなかった。推定された 3 年 RFS および OS 割合はそれぞれ 43%と 45%であった¹⁵⁸。再発は 29 例 (41%) で発生し、再発までの期間の中央値は 9 ヶ月 (範囲 3~34 ヶ月) で、最終的に 24 例が死亡した。ABL 変異の T315I が再発例の 63%で検出され、F317L および V299L 変異はそれぞれ再発例の 7%と 4%で検出された¹⁵⁸。これらの試験では、TKI の単剤での使用および強度の低い治療法 (例えば、ステロイド +ビンクリスチンまたはステロイドのみ) との併用が、強度の高いレジメンの使用が適切でない高齢の Ph 陽性 ALL 患者に対する代替治療の選択肢となりうることが示唆された。

Ph 陽性 ALL の再発例に対する治療

ALL に対する初回療法後に再発した患者の治療は、該当する患者の予後が非常に不良であるため、現在も難題のままとなっている。いくつかの大規模研究では、初回治療後に再発した患者における OS 中央値が 4.5~6 ヶ月、5 年 OS 割合が 3~10%しかないことが報告された¹⁵⁹。

¹⁶²。再発 ALL に対するその後の治療後の生存転帰が不良なことと関連する主な要因の 1 つは、フロントライン治療に対する奏効期間である。PETHEMA 試験で再発を認めた患者のデータの解析では、フロントライン治療後 2 年以上が経過してから再発した患者の方が、フロントライン治療後 1~2 年以内または 1 年以内に再発した患者群よりも 5 年 OS 割合が有意に高かった (31%対 15%対 2%; $P < 0.001$)¹⁶⁰。同様に MRC UKALL XII/ECOG 2993 試験では、初回診断およびフロントライン治療から 2 年以上が経過した後に再発した患者の方が、2 年以内に再発した患者よりも 5 年 OS 割合が有意に高かった (11%対 5%; $P < 0.001$)¹⁵⁹。イマチニブ登場前の時代では、フロントライン治療後に再発した Ph 陽性 ALL 患者の転帰は暗澹たるものであった。大規模な前方視的研究である LALA-94 および MRC UK XII/ECOG 2993 試験で得られたサブグループのデータでは、再発 Ph 陽性 ALL の治療を受けた患者における OS 中央値が 5 ヶ月、5 年 OS 割合が 3~6%であることが示された^{159,161}。

Ph 陽性 ALL に対するフロントライン治療のレジメンにイマチニブなどの TKI を組み込むことにより、標準治療が確立された。しかしながら、TKI 療法に対する耐性の出現が、一次難治性 (primary refractory) の ALL、すなわち TKI を含むレジメンによる初回治療後に再発した ALL 患者にとっての難題となっている。ABL キナーゼドメイン内の点突然変異と SRC ファミリーキナーゼが仲介する代替シグナル伝達経路に、イマチニブ耐性の機序との関連が指摘されている^{143-146,152,163}。ABL キナーゼドメイン内の変異は、イマチニブを含む治療後に再発した患者の大多数で同定されている^{144,145}。さらに、ABL キナーゼドメインの変異は、イマチニブ投与を受けたことのない患者の一部において、いかなる TKI 療法の開始前であっても存在している可能性がある^{164,165}。ダサチニブとニロチニブは、第 2 世代の TKI であり、イマチニブ耐性を示す特定の ABL 変異を有する細胞内において、イマチニブよりも高い

BCR-ABL 阻害能を示し、抗白血病活性を保持することが示されている^{151-153,166,167}。どちらの TKI も、イマチニブ療法に抵抗性または不耐容となった Ph 陽性 ALL 患者を対象として、単剤療法として検討されてきた^{109,111,154}。ある第 III 相ランダム化試験では、イマチニブに抵抗性を示した Ph 陽性の白血病患者を対象として、ダサチニブを 1 日 1 回（140mg を 1 日 1 回）または 1 日 2 回（70mg を 1 日 2 回）投与した際の活性が検討された¹⁵⁴。Ph 陽性 ALL 患者群（n=84）では、1 日 1 回投与の方が 1 日 2 回投与より奏効（主な細胞遺伝学的奏効）割合が高くなった（70%対 52%）一方で、1 日 1 回投与は OS 中央値が短く（6.5 カ月対 9 カ月）、無増悪生存期間中央値が長かった（4 カ月対 3 カ月）¹⁵⁴。投与群間で認められたこれらの成績の差は、統計学的に有意ではなかった。ダサチニブは現在、前治療に対して不耐容または抵抗性となった Ph 陽性 ALL 患者の治療薬として米国で承認されている。

しかしながら、すべてのイマチニブ耐性 ABL 変異が新しい TKI に対して感受性を示すわけではない。例えば、ABL 変異の T315I、V299L、F317L を有する細胞に対して、ダサチニブはさほどの活性を示さない^{146,151-153,168-170}。したがって、TKI 療法に抵抗性を示す ALL 患者については、観察された治療抵抗性の基礎を成している可能性のある潜在的な ABL 変異を同定することが重要となる。European LeukemiaNet の専門家委員会は、慢性骨髄性白血病患者の ABL キナーゼドメインの変異を分析し、検出された ABL 変異の種類に応じた治療選択肢を用いるべきとの推奨を発表した¹⁷¹。

Ponatinib は、前治療に対して抵抗性または不耐容となった移行期または急性転化期の Ph 陽性慢性骨髄性白血病（CML）もしくは Ph 陽性 ALL の成人患者に対する治療薬として、2012 年 12 月に初めて FDA の承認を受けた TKI である¹⁷²。Ponatinib は 2013 年 11 月に一時的に販売停止となったが、重篤な心血管有害事象のリスクに対処する処方情

報と REMS プログラムが改定された後、2013 年 12 月に販売が再開された。この TKI は非臨床研究において、天然型 BCR-ABL と変異型 BCR-ABL（T315I 変異に由来するものを含む）の両方に対する阻害作用が示されている^{107,172}。前治療の TKI に対して抵抗性となった多くの治療歴を有する Ph 陽性白血病患者を対象に ponatinib を検討した第 I 相用量漸増試験では、移行期または急性転化期 CML もしくは Ph 陽性 ALL 患者のサブグループ（n=22）において、36%で血液学的大奏効が報告された¹⁰⁷。7 例（32%）で細胞遺伝学的大奏効が認められ、このうち 3 例（14%）では細胞遺伝学的完全奏効が認められた。T315I 変異を有する患者の小グループ（n=7）における奏効割合は、上記サブグループ全体における奏効割合と同程度のものであった¹⁰⁷。第 II 相非盲検多施設共同試験（PACE 試験；登録 n=449；年齢中央値 59 歳；範囲 18~94 歳）では、第 2 世代 TKI に対して抵抗性または不耐容となった Ph 陽性白血病患者において ponatinib に重要な活性が認められた¹¹⁰。この試験の患者は多くの治療歴を有し、58%が過去に 3 種以上の TKI を使用していた。Ph 陽性 ALL 患者のサブグループ（n=32）では、年齢中央値は 62 歳（範囲 20~80 歳）で、65 歳以上が 41%を占めた。Ph 陽性 ALL 患者のサブグループでは、血液学的大奏効は 41%で認められ、細胞遺伝学的大奏効および完全奏効はそれぞれ 47%と 38%で認められた。12 カ月時点での推定無増悪生存割合は 7%（期間の中央値は 3 カ月）であり、12 カ月時点での OS 割合は 40%（期間の中央値は 8 カ月）と推定された。ABL T315I 変異を有する Ph 陽性 ALL 患者のサブセット（n=22）では、血液学的大奏効は 36%で認められ、細胞遺伝学的大奏効および完全奏効はそれぞれ 41%と 32%で認められた¹¹⁰。ABL T315I 変異の有無に基づいた各種期間や OS の有意差は明確ではなかったが、患者数が少なかった¹¹⁰。PACE 試験全体で高頻度で発生した治療関連有害事象は、血小板減少（37%）、発疹（34%）、皮膚乾燥（32%）、腹痛（22%）、好中球減少（19%）、貧血

(13%) などであった。重篤な有害事象として最も多くみられたものは肺炎で、5%の患者で報告された¹¹⁰。これらの試験により、他の TKI に対して抵抗性を示す Ph 陽性白血病患者 (T315I 変異を有する Ph 陽性 ALL 患者を含む) において、ponatinib に活性があることが実証された。

ボスチニブは、BCR-ABL および SRC ファミリーキナーゼの二重阻害薬として作用する新規の TKI である^{173,174}。本剤は前治療に対して抵抗性または不耐容となった慢性の移行期または急性転化期 Ph 陽性 CML の成人患者に対する治療薬として (2012 年 9 月に) FDA の承認を受けた。この FDA の承認は、少なくとも 1 種類の TKI による治療を受けたことのある慢性の移行期もしくは急性転化期 CML 患者を対象とした、第 I/II 相非盲検多施設共同試験の結果に基づくものであった。すべての患者がイマチニブによる治療を過去に受けていた¹⁷⁴。再発/難治性の Ph 陽性 ALL 患者における本剤の有効性と安全性は確立されていない。

同種 HSCT を受けた後で再発した Ph 陽性 ALL 患者が選択できる治療法は極めて少ない。初回同種 HSCT 後の早期に再発した Ph 陽性 ALL 患者においてダサチニブにより分子遺伝学的 CR を得られるかについては、数例の報告がみられる^{175,176}。それらの患者は、この状況において 2 回目の同種 HSCT を受けた。同種 HSCT 後に再発した患者において、更なる移植片対白血病効果の誘導を目的としたドナーリンパ球輸注 (DLI) の使用については、いくつかの症例報告と小規模試験で検討されている。研究では、HSCT 後に再発した Ph 陽性 ALL 患者において、DLI の有益性はほとんどまたは全くみられなかったと報告されている。ただし、これは白血病の腫瘍量に起因することが示唆されており、腫瘍量が大きすぎたために効果的にコントロールできなかった可能性がある^{177,178}。実際、発表された症例報告では、同種 HSCT 後の残存病変や分子遺伝学的再発 (PCR 法を用いた BCR-ABL 融合 mRNA の測定

により確認) に対する DLI の施行は、残存する白血病クローンを排除し、それにより顕性の血液学的再発を予防できる可能性が示唆されている¹⁷⁹⁻¹⁸¹。さらに症例報告では、同種 HSCT 後の再発管理のため、ダサチニブやニロチニブなど新規の TKI を DLI と併用することを提案しているものもある^{182,183}。ある症例報告には、同種 HSCT (初回 CR 時に実施) 後早期に血液学的再発を来し、イマチニブをベースとする多剤併用化学療法と DLI に反応を示した (BCR-ABL の測定に基づく持続性の残存疾患を認めた) もの、その後 2 回目の血液学的再発を起こした患者における治療の経過と転帰が記載されている¹⁸⁴。イマチニブをベースとする多剤併用化学療法による二次療法の施行中も病勢の進行を来し、そのためダサチニブ投与を受けたが、血液学的完全奏効へと至った。その後患者は 2 回目の同種 HSCT を受け、分子遺伝学的 CR を 18 ヶ月間維持した¹⁸⁴。これらのアプローチは有望ではあるものの、症例報告に基づく限定的なデータが得られているのみである。再発治療における DLI (TKI を併用または非併用) の役割を確立するためには、前方視的な研究でエビデンスを得る必要がある。

進行 ALL 患者に対して初期に開発された治療法の 1 つとして、同種造血幹細胞移植またはドナー白血球輸注によって移植片対白血病効果を誘導する養子免疫療法があったが、この方法は移植片対宿主病の重大なリスクをもたらした。この問題を回避するため、最新の研究では、患者自身の T 細胞を用いて腫瘍を標的とすることに焦点が置かれている。ALL の治療を目的としたキメラ抗原受容体 (CAR) T 細胞の創出は、この分野における大きな進歩である¹⁸⁵⁻¹⁸⁷。簡潔に言えば、患者から T 細胞を採取し、腫瘍特異的な細胞表面抗原 (すなわち白血病細胞の表面にある CD19 抗原) を標的とする受容体を発現するように遺伝子操作する。CAR T 細胞で遺伝子改変が可能であることは、受容体のダウンレギュレーション (腫瘍が免疫系による検出を逃れるプロセス) の問題を回

避しつつ、白血病細胞上のいかなる細胞表面抗原も標的とするよう再プログラムできるという点で、大きなメリットとなる¹⁸⁸。CAR T 細胞はまた、抗原認識後に T 細胞の増大と増殖を引き起こすウイルスベクターを有するようにも遺伝子操作できる¹⁸⁹。遺伝子改変後の CAR T 細胞を *ex vivo* で約 2 週間にわたり増殖させ、その後に点滴静注により患者の体内に戻す¹⁸⁹。CAR T 細胞は、実診療でも実行可能な治療選択肢となりうる多数の産生が可能である。点滴静注後は 1 週間未満で腫瘍の減少が起こり、輸注された細胞は体内に長期間留まり、再発に対する免疫監視につなげることもできる。

再発/難治性 ALL 患者を対象とした複数の臨床試験で、有望な結果が示されている。受容体構造が異なる CAR T 細胞を用いた試験がいくつか実施されている。それらのうちの 1 つでは、19-28z と命名された改変受容体が用いられた。再発または難治性 B 細胞 ALL の小児患者 22 例と成人患者 16 例に対し、19-28z CAR T 細胞が投与された。これら 38 例のうち、治療により完全奏効が達成されたのは、小児患者で 19 例¹⁸⁷、成人患者で 14 例¹⁹⁰であった。小児患者のうち、14 例は寛解が続いており（18 ヶ月以上）、5 例は再発した¹⁸⁷。再発がみられたものの、CAR T 細胞療法を受けた患者の平均寛解率（88%）¹⁹⁰は、再発後に標準治療である化学療法を受けた患者の平均寛解率（約 30%）と比べて、引き続き有意な改善を示している^{159,191,192}。成人患者では 16 例中 7 例が同種幹細胞移植（SCT）を受けることができ、CAR T 細胞が同種 SCT へのつなぎ治療（bridge）となりうることを示唆される¹⁹⁰。CD19 の単鎖可変部（scFv）の改変（抗 CD19 scFv/4-1BB/CD3ζ）によって作成されたもう一つの受容体構造は、全体的な完全奏効に関して 19-28z CAR T 細胞と同様の結果を示した¹⁹³。これらの細胞（より単純に CTL019 と呼ばれる）は、再発/

難治性 ALL の小児患者 16 例と成人患者 4 例に輸注された¹⁹³。この治療後に完全奏効を達成した患者は、20 例中 14 例であった。3 例ではこの治療法に対する反応が認められず、残りの 3 例の本治療法に対する反応は現在も検討中である。すなわち、3 例は反応を示さず、3 例は現在検討中である¹⁹³。

骨髄移植は、現時点で唯一治癒が期待できる ALL の治療法であるが、年齢や病期により多くの患者は移植に適格とならない。CAR T 細胞による前治療は移植へのつなぎ治療としての役割を果たしており、寛解不良のために以前なら移植を受けられなかった患者が、現在では完全寛解や最終的には移植さえも可能となっている。この治療法の副作用は、現行の標準治療のレジメンのそれよりも少なく、いずれも可逆的であった。有害事象はサイトカイン放出症候群とマクロファージ活性化に起因するものであり、これらは養子細胞の移植に対する直接的な反応として起こり、高熱、低血圧、呼吸困難、譫妄、失語症、神経学的合併症などにつながる。患者モニタリングの改善により、モノクローナル抗体のトシリズマブ（インターロイキン 6 阻害薬）によるこれらの症状の治療が成功したことが示された¹⁹⁰。腫瘍細胞の排除に対する顕著な反応を誘導する能力に基づき、再発/難治性 ALL の治療における CAR T 細胞の使用について、第 II 相多施設共同試験が計画されている。

Ph 陽性 ALL に関する NCCN の推奨

Ph 陽性 ALL の AYA 患者（15～39 歳）

当委員会は、Ph 陽性 ALL の AYA 患者に対する治療は、可能であれば臨床試験の枠内で行うよう推奨する。適切な臨床試験がない場合の推奨すべき寛解導入療法は、多剤併用化学療法と TKI の併用であると考えられる。治療レジメンには、全例を対象とする十

分な CNS 予防を含めるべきである。所定のプロトコールの治療レジメンを、寛解導入療法から地固め/遅延強化療法、維持療法へと至るまで、そのまま遵守することも重要である。初回寛解導入療法後に CR が得られた AYA 患者については、適合ドナーが見つければ、同種 HSCT を伴う地固め療法を考慮すべきである。しかしながら、若年の AYA 患者（21 歳以下）から得られた最近のデータは、同種 HSCT で化学療法+TKI を上回る効果を得ることはできないことを示唆している¹¹⁴。HSCT の施行後には、ビンクリスチン/prednisone の月 1 回のパルス投与を伴うまたは伴わない、TKI による維持療法（2~3 年間）が推奨される。耐受可能であれば、この維持療法レジメンにメトトレキサートの週 1 回投与と 6-MP の 1 日 1 回投与を追加してもよい。ただし、これらの代謝拮抗薬については、肝毒性や骨髄抑制が認められる状況では減量が必要となる場合もある。ドナーが見つからない患者については、CR 後の地固め療法として、多剤併用化学療法と TKI の併用を継続すべきである。それらの患者には、地固め後の維持療法として TKI を含むレジメンによる治療を継続すべきである。TPMT 遺伝子に非機能性の変異型アレルを有する患者は、6-MP による治療後に血液毒性（特に重度の好中球減少）を起こすリスクが高いことが知られている¹⁰³。維持療法として 6-MP 投与を受ける患者、特に重度の骨髄毒性がみられた患者については、TPMT 遺伝子多型検査を考慮すべきである。

初回寛解導入療法後に CR が得られなかった（すなわち一次難治性の）AYA 患者に対する治療アプローチは、再発/難治性 ALL 患者に対するものと同様になると考えられる（「再発/難治性の Ph 陽性 ALL 患者」を参照）。

Ph 陽性 ALL の成人患者（40 歳以上）

当委員会は、Ph 陽性 ALL の成人患者に対する治療は、可能であれば臨床試験の枠内で行うよう推奨する。適切な臨床試験がない場合の推奨すべき寛解導入療法は、当初は患者の年齢や併存症の有無に依存すると考えられる。治療レジメンには、全例を対象とする十分な CNS 予防を含めるべきであり、所定の治療プロトコールにそのまま従うべきである。本ガイドラインで採用する年齢カットオフ値は 65 歳としたが、年齢のみでは、各患者に対する治療法の適切さを判断するための良好な目安とはならない点に注意すべきである。治療法の適切さを判断するため、Performance Status、標的臓器の機能、標的臓器の予備能などの因子に基づいて、個々の症例毎に患者の評価を行うべきである。

治療への適合性が良好な成人患者（65 歳未満または顕著な併存症なし）に対して推奨される治療アプローチは、AYA 患者に対して推奨されるアプローチとほぼ同じである。寛解導入療法は、多剤併用化学療法と TKI の併用であると考えられる。寛解導入療法後に CR が得られた患者には、適合ドナーが見つければ、同種 HSCT を伴う地固め療法を考慮すべきである。2~3 年間にわたる HSCT の施行後には、ビンクリスチン/prednisone の月 1 回のパルス投与を伴うまたは伴わない、TKI による維持療法（2~3 年間）が推奨される。耐受可能であれば、この維持療法レジメンにメトトレキサートの週 1 回投与と 6-MP の 1 日 1 回投与を追加してもよい。ただし、これらの代謝拮抗薬については、肝毒性や骨髄抑制が認められる状況では減量が必要となる場合もある。ドナーが見つからない患者については、CR 後の地固め療法として、多剤併用化学療法と TKI の併用を継続すべきである。それらの患者には、地固め後の維持療法として TKI を含むレジメンによる治療を継続すべきである。ここでも、維持療法として 6-MP 投与を受ける患者、特に投与開始後に重度の骨髄毒性がみられた患者については、TPMT 遺伝子多型検査を考慮すべきである。寛解導入療法後に CR が

得られなかった患者に対する治療アプローチは、再発/難治性 ALL 患者に対するものと同様になると考えられる（以降の考察を参照）。

治療への適合性が不良な成人患者（65 歳以上または顕著な併存症あり）に対して推奨される寛解導入療法としては、TKI とステロイドまたは化学療法レジメンの併用などが挙げられる。必要に応じて、化学療法薬の用量調整が必要となる場合がある。寛解導入療法に対して CR が得られた患者には、TKI 単独もしくは TKI とステロイドまたは化学療法との併用による地固め療法を継続すべきである。2~3 年間にわたるビンクリスチン/prednisone 月 1 回のパルス投与を伴うまたは伴わない、TKI による維持療法（2~3 年間）が推奨される。耐容可能であれば、この維持療法レジメンにメトトレキサートの週 1 回投与と 6-MP の 1 日 1 回投与を追加してもよい。ただし、これらの代謝拮抗薬については、肝毒性や骨髄抑制が認められる状況では減量が必要となる場合もある。寛解導入療法後に CR が得られなかった成人患者は、再発/難治性 ALL 患者と同様の方法で管理すべきである（次節の考察を参照）。

再発/難治性の Ph 陽性 ALL 患者

TKI を含む初回治療後に再発した、または TKI を含む初回治療に対して難治性となった Ph 陽性 ALL 患者については、特定の変異が寛解導入療法に対する抵抗性の原因となっている可能性があるため、ABL 遺伝子変異の検査を考慮すべきである。当委員会は、European LeukemiaNet が発表している通り¹⁷¹、CML に関する ABL 変異の有無に基づいた治療選択肢に関する推奨を主に採用している。発表されたこれらの推奨に基づき、Y253H、E255K/V または F359V/C/I 変異を有する再発/難治性の Ph 陽性 ALL 患者については、ダサチニブ（初回寛解導入療法で投与されなかった場合）を考慮することができる。V299L、T315A または F317L/V/I/C 変異を有する再発/難治性の Ph 陽性 ALL 患者については、ニロチニブを考慮することができる。

E255K/V、F317L/V/I/C、F359V/C/I、T315A または Y253H 変異を有する患者については、TKI のボスチニブが追加された。Ponatinib は T315I 変異に対する活性があり、治療に有効である。ただし、重篤な血管事象の頻度が高いため、FDA の承認適応は、T315I 変異を有する患者と他の TKI 療法に対して抵抗性を示した ALL 患者の治療に限定されている。これらを除くすべての ABL 遺伝子変異については、イマチニブ、ダサチニブまたはニロチニブの大量投与を考慮してもよい。

再発/難治性 ALL 患者については、臨床試験への参加が望ましい。適切な臨床試験がない場合は、別の TKI（寛解導入療法の一環として使用されたものとは異なる TKI）単独、TKI と多剤併用化学療法の併用、TKI とステロイドの併用（特に多剤併用療法に耐えられないと考えられる高齢患者の場合）または同種 HSCT（ドナーが見つかった場合）による二次療法を考慮してもよい。初回の同種 HSCT 後に再発した ALL 患者に対するその他の治療選択肢としては、2 回目の同種 HSCT および/または DLI が考えられる。

Ph 陰性 ALL の管理

Ph 陰性 ALL の AYA 患者に対する初回治療

AYA の ALL 患者集団は、地域の紹介パターンや施設毎の診療方針に応じて治療方針が小児プロトコールと成人プロトコールのいずれにもなりうるため、特有の問題がある。米国と欧州で報告されたグループ共同研究に基づく後方視的解析では、小児 ALL レジメンによる治療を受けた AYA 患者（15~21 歳）の転帰が、成人 ALL レジメンの場合よりも一貫して優れていたことが示された。AYA 患者集団における 5 年 EFS 割合は、試験の小児プロトコールによる治療を受けた患者で 63~74%であったのに対し、成人プロトコールによる治療を受けた患者では 34~49%であった^{60,61,77,194,195}。AYA 患者（16~20 歳）を対象とし

て最近実施された後方視的な比較研究では、CCG 試験の小児プロトコールによる治療を受けた患者 (n=197; 年齢中央値 16 歳) と、CALGB 試験の成人プロトコールによる治療を受けた患者 (n=124; 年齢中央値 19 歳) の転帰が比較された結果、小児用レジメンによる治療を受けた患者の 7 年 EFS 割合に成人用レジメンによる治療を受けた患者と比べて有意な改善が認められ (63%対 34%; $P < 0.001$)、7 年 OS 割合はそれぞれ 67%対 46%であった ($P < 0.001$)⁷⁷。さらに、成人プロトコールによる治療を受けた AYA 患者では、7 年時点での孤立性の CNS 再発率が有意に高かった (11%対 1%; $P=0.006$)。この研究では小児用レジメンによる大幅な改善が認められたが、他の共同グループが報告したより早期の後方視的解析では、成人用レジメンと比べてステロイド (prednisone やデキサメタゾン)、ビンクリスチン、L-アスパラギナーゼなどの薬剤の累積投与量がより多いことや、より早期で、より頻回で、より強度の高い CNS に対する治療がこの改善に大きく起因したものと考えられた⁷⁷。

最近実施された他の諸研究でも、AYA 患者集団において小児治療プロトコールの使用による良好な成績が報告されている。Dana-Farber Cancer Institute (DFCI) ALL Consortium Protocol で治療を受けた (1991~2000 年) 小児および AYA 患者の転帰に関する解析では、比較的若年の AYA 患者 (15~18 歳; n=51) における 5 年 EFS 割合は 78%であり、この値には 10~15 歳 (77%; n=108) または 1~10 歳 (85%; n=685) の小児患者で観察された EFS 割合と比較して有意差が認められなかった¹⁹⁶。CCG1961 試験は、白血球数高値 ($50 \times 10^9/L$ 以上) の 1~9 歳の小児患者とより年長の小児および思春期患者 (10~21 歳) を対象として、寛解導入後強化療法について増強したものと標準なものの有益性を比較検討するようデザインされた⁷⁶。寛解導入療法に対する最初の反応に従い、患者が slow early responder (寛解導入療法の 7 日目時点で骨髄芽球が 25%以上となる患者) と rapid early

responder に層別化された。寛解導入療法について rapid early responder に層別化された患者 (n=1299) では、寛解導入後療法強化群において、標準強度群と比べて 5 年 EFS 割合 (81%対 72%; $P < 0.0001$) および OS 割合 (89%対 83%; $P=0.003$) の有意な改善が認められた⁷⁶。CCG 1961 試験で報告された、増強または標準強度レジメンのいずれかによる治療を受けた AYA 患者がサブグループ (16~21 歳; n=262) では、5 年 EFS および OS 割合はそれぞれ 71.5%と 77.5%であった¹⁹⁷。Rapid early responder とみなされた AYA 患者では、増強群 (n=88) と標準強度群 (n=76) の間に 5 年 EFS 割合 (82%対 67%) または OS 割合 (83%対 76%) の統計学的有意差は示されなかった。Slow early responder とみなされた AYA 患者 (いずれも増強レジメン) では、5 年 EFS 割合は 71%であった¹⁹⁷。

St. Jude Children's Research Hospital がつい最近発表した Total Therapy (XV) 研究でも、AYA 患者集団における生存割合の劇的な改善が示された。この研究では、まず治療に対する反応性に基づいてリスク層別化が行われた。患者はリスクで調整された強化化学療法に従った治療を受け、アスパラギナーゼの追加投与の必要性を判断するため、寛解導入中 (19 日目) に微小残存病変 (MRD) の評価が行われた^{198,199}。AYA 患者集団 (15~18 歳; n=45) の 5 年 EFS 割合は 86% (95%CI、72~94%) であり、より若年の患者集団 (n=448) で観察された EFS 割合 87% (95%CI、84~90%; $P=0.61$) との間に有意差は認められなかった。AYA 患者とより若年の患者における 5 年 OS 割合は、それぞれ 88%と 94%であった (P =有意水準以上)^{198,199}。この研究で観察された AYA 患者における良好な EFS および OS の成績については、CNS に対する治療としての早期の髄腔内療法 (すなわちシタラビン+ヒドロコルチゾン+メトトレキサートによる 3 剤併用髄腔内化学療法) に加え、強化デキサメタゾン、ビンクリスチンおよびアスパラギナーゼの使用が寄与していたと結論された。さらに、この研究

では予防的頭蓋照射が安全に省略された。この研究の対象集団全体 (n=498) における孤立性 CNS 再発と種類を問わない CNS 再発の 5 年累積発生率は、それぞれ 3%と 4%であった¹⁹⁸。また、孤立性 CNS 再発が認められた 11 例は、いずれも 12 歳未満の小児であった。この研究により、AYA 患者ではリスクで調整した強化療法と CNS に対する効果的な髄腔内療法によって長期 EFS を達成でき、頭蓋照射やルーチンの同種 HSCT は必要ないことが示された^{198,199}。

小児患者に対する多剤併用強化化学療法レジメンで成功が認められたことを受けて、いくつかの臨床試験において、AYA 患者集団に対する小児プロトコルの使用が検討された。その試験のうちの 1 つ (PETHEMA ALL-96 試験) では、標準リスクの Ph 陰性 ALL [白血球数が $30 \times 10^9/L$ 未満で、t(9;22)、t(1;19)、t(4;11)、その他あらゆる 11q23 再構成を認めない場合と定義] の思春期 (n=35; 15~18 歳) および若年成人 (n=46; 19~30 歳) 患者に対して、治療期間全体にわたる 3 剤併用髄腔内療法に加え、寛解導入療法用の 5 剤併用レジメン (ビンクリスチン+ダウノルビシン+prednisone+L-アスパラギナーゼ+シクロホスファミド) によるフロントライン治療と地固め/再寛解導入療法および維持療法が施行された²⁰⁰。患者コホート全体における 6 年 EFS および OS 割合は、それぞれ 61%と 69%であった。思春期患者 (60%; 95%CI、43~77%) と若年成人患者 (63%; 95%CI、48~78%) の間で EFS 割合に差は認められず、同じく OS 割合についても思春期患者 (77%; 95%CI、63~91%) と若年成人患者 (63%; 95%CI、46~80%) の間で有意差は認められなかった²⁰⁰。多変量回帰分析によると、不良な EFS (オッズ比 [OR]、2.99; 95%CI、1.25~7.17) および OS (OR、3.26; 95%CI、1.22~8.70) と関連する因子は、寛解導入療法に対する緩徐な反応性 (治療 14 日目に採取された骨髄穿刺液中での芽球細胞の割合が 10%を超える場合と定義) のみであった²⁰⁰。

ある第 II 相多施設共同試験では、未治療の AYA および成人 ALL 患者 (16~50 歳) を対象として、小児プロトコル (DFCI Childhood ALL Consortium Protocol 00-01 に基づく) が検討された。この試験に登録された患者の 20%は Ph 陽性 ALL であった²⁰¹。この治療レジメンは、寛解導入療法 (ビンクリスチン、doxorubicin、prednisone、L-アスパラギナーゼ、大量メトトレキサート)、3 剤併用髄腔内療法、強化療法および維持療法で構成された。評価可能なデータが得られた 75 例において、推定された 2 年 EFS および OS 割合はそれぞれ 72.5%と 77%であった²⁰¹。有害事象としては、敗血症による死亡 1 例 (寛解導入療法中)、肺炎 9 例 (12%; 死亡 1 例を含む)、骨壊死 2 例 (3%)、血栓症/塞栓症 14 例 (19%)、好中球減少性感染症 23 例 (31%) などがあった²⁰¹。この強化レジメンは成人患者に対して実行可能であったが、長期の生存転帰を検討するために更なる追跡データが必要である。

第 II 相の前方視的研究である GRAALL-2003 試験では、Ph 陰性 ALL の思春期および成人患者 (n=225; 年齢中央値 31 歳; 範囲 15~60 歳) を対象として、小児プロトコル (ビンクリスチン、prednisone、アスパラギナーゼの強化用量を使用) が検討された²⁰²。寛解導入療法のレジメンは、ビンクリスチン、ダウノルビシン、prednisone、L-アスパラギナーゼおよびシクロホスファミドで構成された。ドナーがいる高リスク ALL 患者は、同種 HSCT に進むことが許された。42 カ月時点での EFS および OS 割合は、それぞれ 55%と 60%であった。初回 CR 時に移植を受けた患者のデータを精査したところ、42 カ月時点での DFS 割合は、高リスク群で 52%、標準リスク群で 68%であった (リスク判定は GRAALL プロトコルに基づく)。リスク群別のこれらの DFS は、リスク分類に関する MRC UKALL/ECOG の定義を用いた場合とほぼ同じであった²⁰²。高齢はこの試験において不良な生存転帰の予測因子であった。42 カ月時点での OS 割合は、45 歳以下の患者における 66%に対して、45 歳以上の患者では 41%であった。さらに、高齢

(カットオフ値は 45 歳)は、治療関連死亡 (23%対 5%)と初回 CR 中の死亡 (22%対 5%)の累積発生率が高いことと関連していた²⁰²。したがって、この小児プロトコルの有益性は、45 歳以下の Ph 陰性 ALL 患者についてのみ、治療関連死亡のリスクを上回っていたと考えられる。

現在進行中の第 II 相多施設グループ共同試験 (CALGB 10403) では、Ph 陰性 ALL の AYA 患者 (16~39 歳の患者を適格とする) の治療において小児プロトコルが検討されている。この試験の目的の 1 つは、この試験で治療を受ける患者の転帰と COG 試験 (AALL-0232) で小児腫瘍医による治療を受けた (年齢と疾患特性に関して) 類似した患者群の転帰とを比較することである。この治療プロトコルには、4 剤併用の寛解導入療法用レジメン (髄腔内シタラビンおよび髄腔内メトトレキサートによる)、地固め療法、中間維持療法、遅延強化療法、維持療法 (2~3 年間) および放射線療法 (精巣または CNS 浸潤が認められる患者と T 細胞 ALL 患者が対象) が含まれている。

T 細胞 ALL 患者に対しては、ネララビンの追加が有望なアプローチとなる可能性がある。ネララビンはヌクレオシド代謝阻害薬のプロドラッグであり、化学療法レジメンが奏効しなかったか、2 つ以上の化学療法レジメンの終了後に再発した T 細胞 ALL 患者の治療薬として承認されている²⁰³。この薬剤は現在、T 細胞 ALL の AYA 患者に対するフロントライン化学療法レジメンの一部として、有効性が検討されている。増強 BFM 化学療法レジメン (ネララビンを併用可能) に関する COG の第 III 相ランダム化試験 (AALL-0434) で得られた初期の安全性結果から、高リスクの T 細胞 ALL 患者においては、ネララビン投与群 (n=28) と非投与群 (n=29) の毒性プロファイルが類似していたことが示された²⁰⁴。2 群間における神経学的有害事象 (運動神経障害、末梢神経障害、CNS に対する神経毒性など) の発生率に有意差は認められ

なかった。発熱性好中球減少症や肝酵素値上昇といった有害事象の発生率も、治療群間で同程度であった。これらの初回安全性データは、フロントラインのレジメンにおけるネララビンの忍容性が、再発/難治例における忍容性よりも良好であることを示唆している²⁰⁴。この試験の有効性段階での結果が待たれる。

初回 CR 中の AYA 患者については、診断時に白血球数高値や細胞遺伝学的予後不良因子 (例えば、低二倍体、*MLL* 再構成) を認める高リスク症例に対して、同種 HSCT を考慮してもよい。大規模多施設共同試験 (LALA-94 試験) では、未治療の ALL に対して治療を受ける思春期および成人 ALL 患者 (n=922; 年齢中央値 33 歳; 範囲 15~55 歳) を対象とした試験の目的の 1 つとして、寛解導入後の HSCT の役割が検討された⁶³。患者は次に示す 4 つの群に層別化された: 1) Ph 陰性標準リスク例 [化学療法 1 コース後に CR を達成、CNS 浸潤を認めず、t(4;11)、t(1;19)、その他の 11q23 再構成も認めず、白血球数が $30 \times 10^9/L$ 未満の場合と定義]、2) Ph 陰性高リスク例 (標準リスク群に該当せず、かつ CNS 浸潤を認めない場合と定義)、3) Ph 陽性例、4) CNS 浸潤の所見あり。寛解導入療法後には、Ph 陰性高リスク ALL 患者で、適合同胞ドナーがいる場合は同種 HSCT の施行に適格とされた。適合同胞ドナーがいない患者については、自家 HSCT または化学療法単独にランダムに割り付けられた⁶³。Ph 陰性高リスク ALL 患者のサブグループ (n=211) における 5 年 DFS および OS 割合は、それぞれ 30% (中央値 16 ヶ月) と 38% (中央値 29 ヶ月) であった。Intent-to-treat 解析によると、Ph 陰性の高リスク ALL 患者においては、自家 HSCT 群 (n=70) と化学療法単独群 (n=59) で DFS 中央値 (15 対 11 ヶ月)、OS 中央値 (28 対 26 ヶ月) および 5 年 OS 割合 (32%対 21%) は同程度であった⁶³。Ph 陰性の高リスク ALL 患者と CNS 浸潤がみられた患者では、同種 HSCT に割り付けられた場合の方が転帰が良好であった。これらの患者の DFS 中央値は 21 ヶ月であり、OS 中央

値にはまだ到達しておらず、5年 OS 割合は 51%であった⁶³。したがって、Ph 陰性高リスク例では、初回 CR 中の同種 HSCT によって DFS の改善がみられたのに対し、自家 HSCT を行った場合には、化学療法単独と比べて有意な改善は認められなかった。

PETHEMA ALL-93 試験では、成人の高リスク ALL 患者 [30~50 歳；白血球数 $25 \times 10^9/L$ 以上；t(9;22)、t(4;11)、その他の 11q 再構成または t(1;19)を有する場合と定義] が同種 HSCT (n=84；適合血縁ドナーがいた場合のみ)、自家 HSCT (n=50) または化学療法単独 (n=48) による寛解導入後療法を受けた (適格症例 222 例；年齢中央値 27 歳；範囲 15~50 歳)²⁰⁵。Ph 陰性高リスク例から得られたデータの intent-to-treat 解析によると、ドナーあり対ドナーなしの比較において、DFS 中央値 (21 対 38 カ月)、OS 中央値 (32 対 67 カ月)、5年 DFS 割合 (37%対 46%)、5年 OS 割合 (40%対 49%) のいずれにも有意差は認められなかった。さらに、実際に受けた寛解後治療に基づいて解析を行ったところ、治療群間で 5年 DFS 割合 (同種 HSCT で 50%；自家 HSCT で 55%；化学療法単独で 54%) の有意差は認められなかった²⁰⁵。

大規模な多施設共同試験である MRC UKALL XII/ECOG 2993 試験 (n=1913；15~59 歳) では、成人 ALL 患者における同種 HSCT の役割も検討された⁶⁴。この試験では、高リスクの定義は、年齢 35 歳以上、寛解導入から CR までの期間が 4 週間を超える、白血球数高値 (B 細胞 ALL では $>30 \times 10^9/L$ ；T 細胞 ALL では $>100 \times 10^9/L$) または Ph 染色体ありの場合とされ、これらのいずれにも該当しない患者は標準リスクとされた。寛解導入療法で寛解が得られた患者は、適合同胞ドナーがいる場合は同種 HSCT の施行に適格とされ、同胞ドナーがない場合は自家 HSCT または化学療法にランダムに割り付けられた。化学療法単独に割り付けられた患者の 5年 OS 割合は、自家 HSCT の場合と比

べて高かった (46%対 37%； $P=0.03$)。すべての Ph 陰性 ALL 患者におけるドナーあり対ドナーなしの比較では、ドナーあり群の 5年 OS 割合はドナーなし群よりも有意に高かった (53%対 45%； $P=0.01$)。ドナーあり群における OS の優位性は、標準リスク患者では認められたが (62%対 52%； $P=0.02$)、Ph 陰性の高リスク患者では認められなかった (41%対 35%)⁶⁴。これは一部には、高リスク例において、ドナーあり群でドナーなし群より高い非再発死亡率が認められたためであった (2年時点で 36%対 14%)。標準リスク例における 2年時点での非再発死亡率は、ドナーあり群で 19.5%、ドナーなし群で 7%であった。標準リスク例 (24%対 49%； $P < 0.001$) でも、高リスク患者 (37%対 63%； $P < 0.001$) でも、ドナーあり群の再発率はドナーなし群よりも有意に低かった⁶⁴。それでもやはり、高リスク例におけるドナーあり群で観察された高い非再発死亡率は、この群における再発リスク低下の利点を損なっていると考えられた。この研究により、初回 CR 中の同種 HSCT の施行は標準リスク ALL 患者において有益であったことが示唆された。

標準リスク ALL の成人患者における適合同胞ドナーからの同種 HSCT の有益性については、HOVON 共同研究グループからも報告された。適合同胞ドナーからの同種 HSCT または自家 HSCT による寛解後療法を受けた標準リスク ALL 患者におけるドナーあり対ドナーなしの解析では、ドナーあり群はドナーなし群と比べて 5年再発率が有意に低く (24%対 55%； $P < 0.001$)、5年 DFS 割合が有意に高かった (60%対 42%； $P=0.01$)²⁰⁶。ドナーあり群における 5年時点での非再発死亡率は 16%、5年 OS 割合は 69%であった²⁰⁶。

前述の諸研究に関する記載から明らかな通り、適合同胞ドナーからの HSCT は高リスク Ph 陰性 ALL 患者に対する有用な治療法として確立されているが、より最近では非血縁ドナー (URD) からの移植が提唱

されている。初回 CR 中に URD からの HSCT を受けた 169 例の後方視的解析では、60 例 (36%) が予後不良因子を 1 つ有しており、97 例 (57%) は複数の危険因子を有していた。5 年生存割合は 39% で、化学療法のみを受けた高リスク患者の試験で報告された生存割合よりも高かった²⁰⁷。部分的または十分に適合したドナーからの移植と比較した場合、最も有意な治療関連死亡率は不適合ドナーからの移植を受けた患者で認められた。この研究ではさらに、高齢患者と若年患者で転帰に有意差がないことが実証され、URD からの移植が高齢患者に対する治療選択肢となりうることを示唆される。同じグループが実施した後方視的な追跡研究では、治療関連死亡率を低下させるべく骨髄非破壊的前処置 (reduced-intensity conditioning : RIC) が導入された²⁰⁸。RIC の内容は、ブスルファン (9mg/kg 以下)、メルファラン (150mg/m²)、低線量全身照射 (500cGy 未満の単回照射または 800cGy 未満の分割照射) またはフルダラビン+200cGy の全身照射で構成されるものが最も多かった。RIC は高齢患者の治療でより多く用いられおり、したがって、骨髄破壊的 (full intensity : FI) 前処置を受けた患者の年齢中央値は 28 歳 (範囲 16~62 歳) であったのに対し、RIC を受けた患者の年齢中央値は 45 歳 (範囲 17~66 歳) であった。年齢にばらつきがみられるものの、この研究で得られた結果から、3 年再発率 (35% 対 26% ; $P=0.08$) と 3 年時点での治療関連死亡率 (FI : 33% ; 95%CI、31~36%] 対 RIC : 32% [95%CI、23~43%]、 $P=0.86$) には差がないことが示された²⁰⁸。HSCT に関する 3 年生存割合は、CR1 後 (FI : 51% ; 95%CI、48~55% 対 RIC : 45% ; 95%CI、31~59%) と CR2 後 (FI : 33% ; 95%CI、30~37% 対 RIC : 28% ; 95%CI、14~44%) で同程度であった。両群における DFS 割合も、CR1 後 (FI : 49% ; 95%CI、45~53% 対 RIC : 36% ; 95%CI、23~51%) と CR2 後 (FI : 32% ; 95%CI、29~36% 対 RIC : 27% ; 95%CI、14~43%) で同程度であった²⁰⁸。

成人 ALL 患者に対する寛解後療法に関する比較試験の系統的レビューとメタアナリシスでは、初回 CR 中の同種 HSCT により、自家 HSCT や化学療法と比べて全原因死亡率が有意に低下 (RR、0.88 ; 95%CI、0.80~0.97) することが報告された²⁰⁹。サブグループ解析により、標準リスク ALL では同種 HSCT による有意な生存割合の改善が示されたのに対し、高リスク ALL では有意な改善は認められなかった²⁰⁹。いくつかの大規模研究と過去のメタアナリシスで示されている通り^{63,64,209,210}、初回寛解中の自家 HSCT には、化学療法と比べて有益性は示されなかった。

Ph 陰性 ALL の成人患者に対する初回治療

成人 ALL 患者に対する寛解導入療法のレジメンも一般的に、ビンクリスチン、ステロイドおよびアントラサイクリン系薬剤を基本とする。CALGB 8811 試験では、未治療の ALL 患者 (n=197 ; 29% が Ph 陽性 ; 年齢中央値 32 歳 ; 範囲 16~80 歳) に対する強化化学療法レジメンの一環として、寛解導入療法の 5 剤併用レジメン (ビンクリスチン + ダウノルビシン + prednisone + L-アスパラギナーゼ + シクロホスファミド) が検討された⁷⁸。観察期間中央値 43 カ月後における全患者の OS 中央値は 36 カ月であった。CR が得られた患者 (全患者の 85%) における寛解期間中央値は 29 カ月であった。30 歳未満の患者サブグループにおける推定 3 年 OS 割合は 30~59 歳の患者と比べて高かった (69% 対 39%)。Ph 陰性かつ BCR-ABL 陰性の患者サブグループ (n=57) における OS 中央値は 39 カ月、3 年 OS 割合は 62% であった⁷⁸。Linker ら²¹¹ は、思春期および成人 ALL 患者 (n=84 ; 16% が Ph 陽性 ; 年齢中央値 27 歳 ; 範囲 16~59 歳) を対象として、寛解導入療法の 4 剤併用レジメン (ビンクリスチン + ダウノルビシン + prednisone + アスパラギナーゼ) を組み込んだ強化化学療法レジメンについて検討した。全患者の 5 年 EFS および OS 割合は、それぞれ 48% と 47% であった。CR が得られた患者 (全患者の 93%) における 5 年 EFS 割

合は 52%であった。高リスク因子がみられない患者サブグループ (n=53) における 5 年 EFS 割合は 60%であった²¹¹。

これまでに実施された最大規模の前方視的な多施設共同試験の 1 つ (MRC UKALL XII/ECOG 2993 試験) では、未治療の思春期および成人患者 (n=1521; 15~59 歳) が、ビンクリスチン、ダウノルビシン、prednisone および L-アスパラギナーゼから成る 4 週間の寛解導入療法 (第 I 期) を受けた後、シクロホスファミド、シタラビン、経口 6-MP、髄腔内メトトレキサートから成る 4 週間の治療 (第 II 期) を受けた⁶⁹。寛解導入療法の完了後に CR が得られた患者は、3 サイクルの大量メトトレキサート (ロイコボリンの標準的なレスキュー投与を併用) と L-アスパラギナーゼによる強化療法を受けた。強化療法後は、HLA 適合同胞がいる 50 歳未満の患者に対して同種 HSCT が施行された。それ以外の全患者は、自家 HSCT または地固め/維持療法にランダムに割り付けられた⁶⁹。Ph 陰性例については、高リスクは年齢 35 歳以上、CR までの期間が 4 週間以上、白血球数高値 (B 細胞系では $>30 \times 10^9/L$; T 細胞系では $>100 \times 10^9/L$) のうちいずれか 1 つにでも該当する場合と定義された。これらに該当しない Ph 陰性患者は、すべて標準リスク例とみなされた。すべての Ph 陰性 ALL 患者を合わせた 5 年 OS 割合は 41% で、標準リスク例 (n=533) および高リスク例 (n=590) のサブグループにおける OS 割合は、それぞれ 54% と 29% であった⁶⁹。T 細胞 ALL 患者のサブグループ (n=356) における 5 年 OS 割合は 48% であった。適合同胞ドナーがいる患者では、主に累積再発率の低さから、OS 割合が 61% まで改善した²¹²。T 細胞 ALL 患者のうち、複雑な細胞遺伝学的異常を有する患者では 5 年 OS 割合が不良であった (19%)。

Hyper-CVAD レジメンは、成人 ALL 患者用の治療レジメンとして広く用いられているものの 1 つである。MDACC が報告した第 II 相試験では、未治療の思春期および成人患者 (n=288; 年齢中央値 40 歳; 範囲

15~92 歳; 17% が Ph 陽性) を対象として、hyper-CVAD が検討された⁸³。全患者の OS 中央値は 32 カ月、5 年 OS 割合は 38% であり、観察期間中央値は 63 カ月であった。CR が得られた患者 (全患者の 92%) における 5 年 CR 持続割合は 38% であった⁸³。寛解導入療法中の死亡が 5% の患者で見られ、60 歳以上の患者でより頻度が高かった。Ph 陰性 ALL 患者 (n=234) における 5 年 OS 割合は 42% であった⁸³。

臨床試験で治療を受けた B 細胞 ALL の成人患者で得られたデータの後方視的解析によると、CD20 陽性 (一般に 20% を超える芽球上に CD20 が発現している場合と定義される) は、累積再発率の上昇、CR 持続期間の短縮、生存割合の低下としての転帰不良と関連していることが見出された^{29,213}。これらの患者における CD20 の発現の予後的意義を考慮し、抗 CD20 モノクローナル抗体である rituximab を組み込んだ治療レジメンが検討されてきた。MDACC が報告した第 II 相試験では、未治療かつ Ph 陰性の B 細胞系 ALL 患者 (n=282; 年齢中央値 41 歳; 範囲 13~83 歳) を対象として、hyper-CVAD 単独と hyper-CVAD + rituximab が検討された¹¹⁹。Hyper-CVAD と rituximab の併用による治療を受けた CD20 陽性 ALL 患者のサブグループでは、3 年 CR 持続割合および OS 割合がそれぞれ 67% と 61% であった。さらに、CD20 陽性 ALL の若年患者 (60 歳未満) では、改変 hyper-CVAD + rituximab による治療の結果、rituximab を併用しない標準の hyper-CVAD レジメンと比べて、CR 持続割合 (70% 対 38%; $P < 0.001$) と OS 割合 (75% 対 47%; $P = 0.003$) が有意に改善された¹¹⁹。CD20 陰性 ALL 患者のサブグループでは、その転帰に rituximab の追加に伴う有意な変化は認められなかった。特に、CD20 陽性 ALL の高齢患者 (60 歳以上) では、rituximab の追加は有益でないようであったが、これは一部には高齢患者における CR 中の死亡率が高かったためであった。

Ph 陰性 ALL の成人患者に対する初回 CR 中の HSCT に関する考察については、「Ph 陰性 ALL の AYA 患者に対する初回治療」を参照のこと。

Ph 陰性 ALL の再発例に対する治療

小児 ALL の治療が大きく進歩したにもかかわらず、小児患者の約 20% は、フロントライン治療に対する初回 CR 後に再発する²¹⁴⁻²¹⁶。再発したこれらの患者のうち、その後の治療により長期寛解が得られるのは約 30% に過ぎない^{120,217,218}。COG の諸研究で得られた既存データ（1998～2002 年に登録された患者が対象；n=9585）の後方視的解析によると、早期再発例（診断から 18 カ月未満）の転帰は非常に不良であり、推定 5 年生存割合（再発時点から起算）は 21% であった²¹⁴。孤立性の骨髄再発に限定した場合、早期（n=412）、中期（n=324）および後期（n=387）再発例における 5 年生存割合は、それぞれ 11.5%、18%、43.5% と推定された（ $P < 0.0001$ ）。ここで中期再発は、診断時点から 18～36 カ月間後の期間に起きた再発と定義され、後期再発は、診断時点から 36 カ月以上経過してから起きた再発と定義された。孤立性の CNS 再発では、早期（n=175）、中期（n=180）および後期（n=54）再発例における 5 年生存割合は、それぞれ 43.5%、68%、78% と推定された（ $P < 0.0001$ ）²¹⁴。多変量解析（再発時期と再発部位の両方で調整）によると、年齢（10 歳以上）、診断時の CNS 浸潤、男性および T 細胞系 ALL が再発後の生存割合低下に対する独立した有意な予測因子であることが明らかにされた²¹⁴。前述の COG による試験の 1 つ（CCG-1952）で得られたデータの独立解析では、標準リスクの ALL 患者（n=347；NCI の規準に基づく：1 歳以上 10 歳未満かつ白血球数 $50 \times 10^9/L$ 未満）でさえも、初回再発の時期および部位が EFS および OS に対する有意な予測因子であった²¹⁹。早期の骨髄再発（初回 CR 期間が 36 カ月未満）は、後期の骨髄再発との比較において、推定 3 年 EFS 割合（30% 対 44.5%； $P=0.002$ ）および OS 割合（35% 対 58%； $P=0.001$ ）の有意な低下と関連していた²¹⁹。同様に、早期の孤

発性髄外再発（初回 CR 期間が 18 カ月未満）は、後期の髄外再発との比較において、推定 3 年 EFS 割合（37% 対 71%； $P=0.01$ ）および OS 割合（55% 対 81.5%； $P=0.039$ ）の有意な低下と関連していた。多変量回帰分析では、早期の骨髄および髄外再発が EFS 不良の独立した予測因子であった²¹⁹。

初回治療後に再発した AYA および成人 ALL 患者の長期転帰は極めて不良である。MRC UKALL XII/ECOG 2993 試験と PETHEMA 試験でフロントライン治療後に再発した ALL 患者から得られたデータによると、再発後の OS 中央値は 4.5～6 カ月に過ぎず、5 年 OS 割合は 7～10% であった^{159,160}。約 20～30% の患者では、二次療法により 2 回目の CR が得られた^{160,162}。以降の治療後での良好な転帰の予測因子として、若年であることと初回 CR 期間が 2 年を超えることが挙げられた^{135,160}。PETHEMA 試験でフロントライン治療により 2 年を超える初回 CR 期間が得られた後で再発した若年患者（30 歳未満）では、初回再発時点からの 5 年 OS 割合が 38% であった¹⁶⁰。

再発/難治性 ALL の AYA および成人患者の治療は依然として難題である。クロファラビンは、前治療で 2 つ以上のレジメンによる治療を受けた後で再発または難治性 ALL と診断された小児患者（1～21 歳）用の治療薬として承認された、ヌクレオシドアナログである²²⁰。多くの治療歴を有する再発または難治性 ALL の小児患者（n=61；年齢中央値 12 歳；範囲 1～20 歳；前治療のレジメン数の中央値は 3）を対象としたクロファラビン単剤の第 II 相試験では、奏効割合（CR+血小板数不完全回復の CR [CRp]）が 20% であった²²¹。奏効が得られた患者における寛解期間中央値は 29 週間であった。全患者の OS 中央値は 13 週間に過ぎなかったものの、CR が得られた患者の OS 中央値は発表時点で未達であった。また、CRp が得られた患者の OS 中央値は 54 週間、部分寛解が得られた患者の OS 中央値は 30 週間であった²²¹。再

発/難治例に対するクロファラビン単剤療法には、重度の肝毒性（通常は可逆性）および頻繁な発熱エピソード（grade 3または4の感染症および発熱性好中球減少を含む）との関連が報告されている^{221,222}。

難治性または多発再発 ALL の小児患者（n=25；年齢中央値 12.5 歳）を対象としたクロファラビンとシクロホスファミド+エトポシドとの併用を検討した小規模第 II 相試験では、このレジメンにより CR 割合が 52%（さらに CRp が 4%）、奏効例における 18 カ月時点の OS 確率が 39%となった²²³。再発/難治性 ALL の小児患者（1~21 歳）を対象としたその後の小規模第 II 相試験では、この併用レジメンにより 42~44%の奏効割合（CR+CRp）が得られた^{224,225}。臨床試験以外の状況でクロファラビンによる治療を受けた小児患者（n=23、0~17 歳）のデータを用いた後方視的な多施設共同研究では、クロファラビン+シクロホスファミド+エトポシドの併用療法を受けた患者（n=18）における CR 割合が 56%であったと報告された²²⁶。クロファラビン+シクロホスファミド+エトポシドの併用レジメンには、持続性かつ重度の骨髄抑制、発熱エピソードまたは重度の感染症（敗血症、敗血症性ショックなど）、粘膜炎、肝毒性（同種 HSCT 後の状況で発生した致死的な肝静脈閉塞症を含む）との関連が報告されている²²⁴⁻²²⁶。なお、成人 ALL 患者におけるこの併用レジメンに関するデータは非常に限られている。このレジメンの使用には綿密なモニタリングと集中的な支持療法が必要になるため、その治療は ALL の管理について豊富な経験を有する施設で行うべきである。

クロファラビンはまた、成人の再発/難治例に対して他の化学療法レジメンとの併用した場合にも有効であることが示されている。GRAALL が報告した試験では、再発/難治性 ALL 患者（n=55）に対して、クロファラビンと従来の化学療法（シクロホスファミド、またはデキサメタゾン+ミトキサントロン+エトポシド+アスパラギナーゼによる強

力なレジメン）を併用したところ、44%の CR 割合が得られた。OS 中央値は、短い観察期間（中央値 6 カ月）で 6.5 カ月であった²²⁷。高頻度で認められた grade 3 または 4 の毒性は、感染症（58%）と肝毒性（24%）などであった²²⁷。再発または難治性 ALL の成人患者（n=11）を対象とした小規模な第 II 相試験では、ifosfamide+エトポシド+ミトキサントロンから構成される進行 ALL を対象とするもう 1 つのレジメンが検討された。8 例（73%）で CR が得られ、寛解時点からの DFS および OS 中央値は、それぞれ 3.1 カ月と 7.7 カ月であった²²⁸。再発/難治性 ALL の成人患者（n=29）を対象として、大量シタラビンとイダルビシンの併用が検討された²²⁹。この試験では 11 例（38%）で CR が得られ、奏効例の OS 中央値は 8 カ月であった。この治療により CR が得られた 4 例は同種 HSCT へと進んだ。試験全体での OS 中央値は 6 カ月であった²²⁹。

MDACC が報告した第 II 相試験では、再発/難治性 ALL の成人患者（n=90；年齢中央値 34 歳；範囲 14~70 歳；前治療のレジメン数の中央値は 1）に対する治療法として、増強 hyper-CVAD レジメン（アスパラギナーゼ+強化ビンクリスチン+強化デキサメタゾンを組み込んだもの）が検討された²³⁰。評価可能集団（n=88）における CR 割合は 47%であり、さらに 13%で CRp が、5%で部分寛解が得られた。30 日死亡率は 9%であり、ポリエチレングリコール（PEG）アスパラギナーゼの投与を受けたサブグループは、L-アスパラギナーゼの投与を受けたサブグループよりも 30 日死亡率が低かった（1%対 12%）。寛解期間中央値は 5 カ月であった。評価可能集団全体での OS 中央値は 6.3 カ月であった。CR が得られた患者における OS 中央値は 10.2 カ月であった。この試験では、32%の患者が HSCT に進むことができた²³⁰。

ヌクレオシドアナログであるネララビンは、2 つ以上の化学療法レジメンで奏効が得られなかったか再発した T 細胞 ALL 患者に対する治療薬

として承認されている²⁰³。再発/難治性の T 細胞 ALL または T 細胞性非ホジキンリンパ腫の小児および思春期患者 (n=121) を対象としたネララビン単剤療法の第 II 相試験では、1 回目の骨髄再発を認めた T 細胞 ALL 患者のサブグループ (n=34) で 55%、2 回目以降の骨髄再発を認めたサブグループ (n=36) で 27%の奏効割合が示された¹²⁰。重大な毒性として、18%の患者でみられた grade 3 以上の神経学的有害事象 (末梢神経系と CNS の両方) があつた。単剤療法としてのネララビンについては、再発/難治性 T 細胞 ALL または T 細胞リンパ芽球性白血病の成人患者を対象とした第 II 相試験 (n=39; 年齢中央値 34 歳; 範囲 16~66 歳; 前治療のレジメン数の中央値は 2; T 細胞 ALL は n=26) でも検討されている¹²²。CR 割合 (血球数不完全回復の CR [CRi] を含む) は 31%であり、さらに 10%の患者で部分寛解が認められた。DFS および OS 中央値はどちらも 20 週間で、1 年 OS 割合は 28%であつた。Grade 3 または 4 の骨髄抑制が高い頻度で認められたが、grade 4 の CNS 毒性は 1 例 (可逆的) のみで観察された¹²²。

ビンクリスチンは、ALL の治療に用いられる化学療法薬として依然として重要な役割を担っている。ビンカルカロイドには神経毒性を伴うことが知られており、高用量での使用には通常限界がある。硫酸ビンクリスチンリポソーム注射剤 (VSLI) は、ビンクリスチンの新たなナノ粒子製剤であり、スフィンゴミエリンとコレステロールから成るリポソーム内にビンクリスチンが封入されている。リポソームカプセル封入により、循環血中での活性薬物の曝露時間が延長され、毒性を高めることなく、より高用量でのビンクリスチンの送達が可能になると考えられる²³¹。VSLI については、最近の第 II 相非盲検多施設共同試験 (RALLY 試験) において、2 回目以降の再発中または以前の 2 ライン以上の治療後に進行した Ph 陰性 ALL の成人患者 (n=65; 年齢中央値 31 歳; 範囲 19~83 歳) を対象として検討されている¹⁹²。約 50%の患者がそれまでに 3 ライン以上の治療を受けていた。さらに、48%

の患者が以前に HSCT を受けており、すべての患者が標準のビンクリスチンを含むレジメンによる治療を受けていた。VSLI 単剤療法による CR (CR+CRi) 割合は 20%であつた。CR 期間中央値は 23 週間 (範囲 5~66 週間)、全患者における OS 中央値は 20 週間 (範囲 2~94 週間) で、CR を達成した患者における OS 中央値は 7.7 ヶ月であつた¹⁹²。寛解導入早期の死亡率 (30 日死亡率) は 12%であつた¹⁹²。2 回目の再発時に他の薬剤による治療を受けた Ph 陰性 ALL 患者に関する既存の公表データ (n=56; CR 割合は 4%; OS 中央値は 7.5 週間; 寛解導入早期の死亡率は 30%) と比較すると、これらの成績は良好と考えられた^{192,232}。VSLI の投与に伴う grade 3 以上の治療関連毒性のうち頻度が高いものは、ニューロパチー (23%)、好中球減少 (15%)、血小板減少 (6%)、貧血 (5%; grade 4 はなし)、腫瘍崩壊症候群 (5%) などであつた。発熱性好中球減少症は 3%で発生した (grade 4 はなし)¹⁹²。RALLY study のデータに基づき、VSLI は 2 回目以上の再発中または 2 ライン以上の治療後に進行した Ph 陰性 ALL の成人患者に対する治療薬として (2012 年 9 月に) FDA の承認を受けた²³³。

いくつかの新規のモノクローナル抗体について、現在臨床試験が進行中である。CD22 を標的とする抗体薬物複合体である inotuzumab ozogamicin は、再発/難治性 ALL 患者 (n=49) を対象とした第 II 相試験において高い CR 割合 (57%) を示している²³⁴。二重特異性抗 CD3/CD19 モノクローナル抗体である blinatumomab は、再発/難治性の前駆 B 細胞 ALL 患者 (n=18) において、高い CR 割合を示した (67%; 迅速な MRD 陰性反応を含む)²³⁵。より早期の第 II 相試験では、強化化学療法後に再発したか MRD が陽性となった前駆 B 細胞 ALL 患者 (n=21; 評価可能症例 20 例) の 80%において、blinatumomab によって残存病変が排除されたことが示された²³⁶。観察期間中央値 33 ヶ月時点での血液学的 RFS 割合は 61%であつた。これらの抗体はま

だ治験段階にあり、いかなる適応についても FDA の承認は得られていない。

発表文献のエビデンスに基づくレビューで得られた知見に基づき、American Society for Blood and Marrow Transplantation のガイドラインでは、2 回目の CR が得られた成人 ALL 患者については、化学療法のみよりも HSCT の施行を推奨している²³⁷。いくつかの試験では、2 回目の CR 中の AYA 患者、特に早期の骨髄再発を来した患者と T 細胞 ALL などその他の高リスク因子を有する患者について、同種 HSCT によって転帰が改善される可能性のあることが示された^{217,218,238}。骨髄再発後に 2 回目の CR が得られた前駆 B 細胞 ALL の小児および思春期患者（1~18 歳）の後方視的解析では、POG 試験で同種 HSCT を受けた患者（n=186）と化学療法レジメンを受けた患者（n=188）の転帰が比較された²³⁸。この研究では、早期（診断時点から 36 カ月未満）に骨髄再発が認められた患者において、全身照射を含む同種 HSCT は、化学療法レジメンと比べて 2 回目の再発リスク（相対リスク、0.49；95%CI、0.33~0.71； $P < 0.001$ ）および全死亡リスク（相対リスク、0.58；95%CI、0.41~0.83； $P = 0.003$ ）の有意な低下と関連していたことが示された。初回再発が遅い（36 カ月以上）サブグループでは、全身照射を含む同種 HSCT による上記のような効果は認められなかった。また、初回再発の時期に関係なく、全身照射を含まない HSCT レジメンの使用による利点も認められなかった²³⁸。このように、早期の骨髄再発後に 2 回目の CR が得られた前駆 B 細胞 ALL 患者では、全身照射を含む同種 HSCT により、化学療法のみと比べて転帰が改善される可能性がある。しかし、骨髄再発が遅い患者については、HSCT により化学療法レジメンを上回る効果は得られないと考えられる。

より早期に実施された BFM study (BFM-87) では、フロントライン治療後に再発した ALL 患者（n=207；年齢は 18 歳以下）を

対象として、強化化学療法または HSCT（予後不良例を対象とする）の長期成績が検討された²¹⁷。この試験における予後不良例には、早期骨髄再発（フロントライン治療の途中または完了後 6 カ月以内に発生する再発と定義）が認められた患者や T 細胞 ALL 患者が含まれていた。患者コホート全体の 15 年 EFS および OS 割合は、それぞれ 30%と 37%であった²¹⁷。2 回目の CR 後に同種 HSCT を受けた患者（n=27）における 10 年 EFS 割合は、化学療法/放射線療法のみを受けた患者（n=145）と比べて有意に高かった（59%対 30%； $P = 0.026$ ）。同種 HSCT を受けた患者は、全員が前処置レジメンの一環として全身照射を受けた。多変量回帰分析によると、再発時期と再発部位（早期再発と孤立性骨髄再発は不良な転帰と関連する）、T 細胞系 ALL および HSCT が EFS の独立した有意な予測因子であった²¹⁷。フロントライン治療後に再発した ALL 患者（n=525；1~18 歳）を対象として、より最近に実施された BFM 試験（BFM-90）では、2 回目の CR 中の同種 HSCT の有益性がさらに確認された²¹⁸。この試験では、初回再発の時期が非常に早期（初回診断後 18 カ月まで）、早期（初回診断後 18 カ月後からフロントライン治療完了後 6 カ月まで）、後期（フロントライン治療完了後 6 カ月から）と定義された。この試験全体の 10 年 EFS および OS 割合は、それぞれ 30%と 36%であった²¹⁸。高リスク例（早期の孤立性骨髄再発、早期の骨髄再発と髄外再発の併発、非常に早期の骨髄再発、または再発時期を問わず T 細胞系 ALL）では、化学放射線療法のみを受けた患者の 10 年 EFS（n=76；割合は 20%）が HSCT を受けた患者（n=84；EFS 割合は 33%； $P < 0.005$ ）や HLA 適合ドナーからの同種 HSCT を受けた患者のサブグループ（n=53；EFS 割合は 40%； $P < 0.001$ ）よりも有意に短かった。このような HSCT（または同種 HSCT）による EFS の改善は、中間リ

スク例のサブグループ（後期骨髄再発または再発時期を問わず孤立性髄外再発）では認められなかった。この試験において HSCT 用に望ましいとされた前処置レジメンには全身照射が含まれていた²¹⁸。

COG が実施した CCG-1952 試験で一見すると上記と矛盾したデータが報告され、標準リスク ALL 患者（年齢 1 歳以上 10 歳未満かつ白血球数 $50 \times 10^9/L$ 未満）では、骨髄再発の時期（早期や後期など）に関係なく、HSCT による明確な改善が認められず、早期骨髄再発後の予後が不良なままであったことが示された²¹⁹。HSCT による治療（ $n=77$ ）と化学療法（ $n=81$ ）との間で、EFS または OS 割合に有意差は認められなかった。HSCT および化学療法による推定 2 年 EFS 割合は、それぞれ 49.5% と 49% であった（ $P=0.39$ ）。さらに、早期または後期骨髄再発を来した患者のサブグループにおいても、EFS 割合に有意差は認められなかった²¹⁹。ただし、この試験では HSCT に用いられた前処置レジメンに関するデータが得られず、そのため他の試験と比較することができない。

CAR T 細胞は再発または難治性 ALL に対する比較的新しい治療法であり、現行のレジメンよりも有意に長い全生存期間を示したことは特筆すべきである。CAR T 細胞は、Ph 陽性例と Ph 陰性例のいずれにも使用可能であるが、このレジメンの使用は臨床試験内に限定されており、ALL 患者のルーチンな治療に組み込めるほど十分なデータはまだ得られていない。CAR T 細胞については、これより前の節でかなり詳細に考察している（「Ph 陽性 ALL の再発例に対する治療」を参照）。

Ph 陰性 ALL に関する NCCN の推奨

Ph 陰性 ALL の AYA 患者（15～39 歳）

当委員会は、Ph 陰性 ALL の AYA 患者（リスク群は問わない）に対する治療は、可能であれば臨床試験の枠内で行うよう推奨する。適切な臨床試験がない場合の推奨すべき寛解導入療法は、CCG-1961、PETHEMA ALL-96、GRAALL-2003、COG AALL-0434 レジメン（T 細胞 ALL が対象）などの小児プロトコルか、進行中の CALGB 10403 試験のプロトコルに基づく多剤併用化学療法レジメンで構成すべきである。治療レジメンには、全例を対象とする十分な CNS 予防を含めるべきである。所定のプロトコルの治療レジメンをそのまま遵守することも重要である。維持療法として 6-MP 投与を受ける患者、特に重度の骨髄毒性がみられた患者については、TPMT 遺伝子多型検査を考慮すべきである。

初回寛解導入療法後に CR が得られた患者には、MRD のモニタリングを考慮してもよい（「MRD の評価に関する NCCN の推奨」を参照）。これらの患者（特に MRD を評価する場合は寛解導入療法後に MRD 陰性の寛解が得られた患者）では、地固めおよび維持療法として多剤化学療法のプロトコルを継続することが適切になると考えられる。適合ドナーが見つかった場合、特に MRD の検査で残存病変が認められた患者と高リスクの細胞遺伝学的所見（すなわち低二倍体、複雑核型、*MLL* 再構成）を有する患者については、地固め療法として同種 HSCT を考慮してよい。ただし、MRD 陽性の寛解という状況での同種 HSCT の有益性については、現時点で不明である。初回寛解導入療法後に CR が得られなかった（すなわち一次難治性の）AYA 患者に対する治療アプローチは、再発/難治性 ALL 患者に対するものと同様になると考えられる。

初回 CR 後の再発/難治例に対する二次治療のアプローチは、初回治療の奏効期間によって変わってくる。晩期再発（すなわち初回診断から 36 ヶ月以上後の再発）の場合には、同じ寛解導入療法用レジメンによる再治療が妥当な治療選択肢となりうる。可能であれば、臨床試験への参加が望ましい。適切な臨床試験がない場合は、前治療で使用していない寛解導入療法用レジメン、二次以降用の化学療法（クロファビン、ネララビン [T 細胞 ALL に対して]、VSLI、シタラビンまたはアルキル化剤を含むレジメンを用いる）または同種 HSCT（ドナーがいる場合）による二次療法を考慮することができる。

Ph 陰性 ALL の成人患者（40 歳以上）

当委員会は、Ph 陰性 ALL の成人患者に対する治療についても、可能であれば臨床試験の枠内で行うよう推奨する。適切な臨床試験がない場合の推奨すべき治療アプローチは、当初は患者の年齢や併存症の有無によって変わってくる。治療レジメンには、全例を対象とする十分な CNS 予防を含めるべきである。所定のプロトコールの治療レジメンを、寛解導入療法から地固め/遅延強化療法、維持療法へと至るまで、そのまま遵守することも重要である。ここでも、維持療法として 6-MP の投与を受ける患者、特に重度の骨髄毒性が発生した患者については、TPMT 遺伝子多型検査を考慮すべきである。

本ガイドラインで採用する年齢カットオフ値は 65 歳としたが、年齢のみでは、各患者に対する治療法の適切さを判断するための良好な目安とはならない点に注意すべきである。治療法の適切さを判断するため、Performance Status、標的臓器の機能、標的臓器の予備能などの因子に基づいて、個々の症例毎に患者の評価を行うべきである。治療への適合性が比較的良好な成人患者（65 歳未満または顕著な併存症がない）に対して推奨される治療アプローチは、AYA 患者に対して推奨されるアプローチとほぼ同じである。寛解導入療法は、CALGB 8811 試

験のプロトコールに基づくレジメン（Larson レジメン）、Linker レジメン、hyper-CVAD（rituximab を併用してもよい）、MRC UKALL XII/ECOG 2993 試験のレジメンなどの多剤化学療法で構成すべきである。初回寛解導入療法後に CR が得られた患者には、MRD のモニタリングを考慮してもよい（MRD の評価に関する NCCN の推奨を参照）。これらの患者（特に MRD を評価する場合は寛解導入療法後に MRD 陰性の寛解が得られた患者）では、地固めおよび維持療法として多剤化学療法のプロトコールを継続することが適切になると考えられる。適合ドナーが見つかった場合、特に MRD の検査で残存病変が認められた患者については、地固め療法として同種 HSCT を考慮してよい。ただし、この状況での同種 HSCT の有益性については、現時点で不明である。さらに、治療への適合性が比較的良好で高リスクの細胞遺伝学的所見（すなわち低二倍体、複雑核型、MLL 再構成）を有する成人患者についても、同種 HSCT を考慮することができる。

成人 ALL 患者の予後に対する白血球数の影響については、小児患者集団と比べると十分に確立されていない。初回寛解導入療法後に CR が得られなかった成人患者に対する治療アプローチは、再発/難治性 ALL 患者に対するもの（下記で考察している）と同様になると考えられる。

治療への適合性が不良な成人患者（65 歳以上または顕著な併存症あり）に対して推奨される寛解導入療法としては、多剤併用化学療法やステロイドなどが挙げられる。必要に応じて、化学療法薬の用量調整が必要となる場合がある。寛解導入療法に対して CR が得られた患者には、化学療法レジメンによる地固め療法を継続すべきであり、維持療法（一般的にはメトトレキサート週 1 回、6-MP 1 日 1 回投与およびビンクリスチン/prednisone 月 1 回のパルス投与を 2~3 年間）が推奨される。寛解導入療法後に CR が得られなかった患者の治療選択肢は、再発/難治性 ALL 患者に対するものと同様になると考えられる。

初回 CR 後の再発/難治例については、可能であれば臨床試験への参加が望ましい。適切な臨床試験がない場合は、前治療で使用していない寛解導入療法用レジメン、二次以降用の化学療法（クロファラビン、ネララビン [T 細胞 ALL に対して]、VSLI、シタラビンまたはアルキル化剤を含むレジメンを用いる）または同種 HSCT（治療への適合性が移植を施行する上で十分に良好な患者でドナーがいる場合）二次療法を考慮することができる。

成熟 B 細胞 ALL の成人患者の治療に関する推奨は、NCCN 非ホジキンリンパ腫ガイドライン：Burkitt Lymphoma を参照のこと（このガイドラインの最新版は NCCN.org のウェブサイト参照可能である）。

髄外病変の評価および治療

ALL における CNS 浸潤

診断時から CNS 浸潤が存在することはまれ（約 3~7%）であるが、CNS に対する治療を行わない場合、患者の大多数（50%を超える）が最終的に CNS 白血病を発症する^{1,34}。CNS 白血病は、髄液中の白血球数が 5/μL 以上で、かつ髄液中にリンパ芽球を認める場合と定義される^{1,34}。小児 ALL においては、診断時の CNS 白血病の存在に EFS 割合の有意な低下との関連が報告された^{75,198,239}。小児における CNS 白血病のリスク上昇に関連する因子としては、T 細胞の免疫表現型、初診時の白血球数高値、Ph 陽性、t(4;11)転座、髄液中の白血病細胞の存在などが挙げられる⁸¹。成人 ALL 患者における診断時の CNS 白血病については、複数の大規模試験で CNS 再発リスクの有意な上昇との関連が報告されているが、5 年 EFS または DFS 割合には、初診時に CNS 白血病が認められなかったサブグループと比べて有意差はみられなかった^{240,241}。診断時の CNS 白血病には、ある試験では 5 年 OS 割合の有意な低下との関連が認められたが（29%対 38%； $P=0.03$ ）²⁴⁰、別の試

験ではそうした関連は認められなかった（35%対 31%）²⁴¹。成人における CNS 白血病のリスク上昇と関連がある因子としては、成熟 B 細胞の免疫表現型、T 細胞の免疫表現型、初診時の白血球数高値、血清乳酸脱水素酵素（LDH）高値などが挙げられる^{28,240}。CNS に対する治療法としては、頭蓋照射、髄腔内化学療法（メトトレキサート、シタラビン、ステロイドなど）、全身化学療法（メトトレキサート、シタラビン、6-MP、L-アスパラギナーゼなど）などが考えられる^{1,34,81}。

頭蓋照射は CNS 白血病に対する有効な治療法であるが、神経認知機能不全、二次性悪性腫瘍、その他の長期合併症といった重篤な有害事象を伴う可能性がある^{1,81}。有効な髄腔内化学療法や大量レジメンによる全身化学療法の施行例が増えるにつれて、CNS 予防から頭蓋照射を省略できるか否かが検討されてきた。CNS 予防として髄腔内/強化全身化学療法のみを受けた小児 ALL 患者の研究では、孤立性 CNS 再発および種類を問わない CNS 再発の 5 年累積発生率がそれぞれ 3~4%と 4~5%であった^{73,198}。CNS 予防として髄腔内化学療法と強化全身化学療法のみを受けた成人 ALL 患者では、全体の CNS 再発率は 2~6%であった^{83,84,242,243}。したがって、十分な全身化学療法（大量メトトレキサート、シタラビンなど）と髄腔内化学療法レジメン（メトトレキサート単剤、メトトレキサート+シタラビン+ステロイドの併用 [これらは 3 剤併用髄腔内レジメンを構成する] など）を治療計画に組み込むことで、診断時から CNS 白血病が明白な症例を除いて初回治療からの頭蓋照射を回避し、再発/難治性となつてからの治療に温存することが可能となる。CNS 予防は、ALL に対する治療の全コースを通じて（すなわち寛解導入療法から、地固め療法を経て、維持療法の段階に至るまで）全例を対象に行うのが一般的である。

髄外浸潤の評価および治療に関する NCCN の推奨

CNS に対する治療に伴う神経学的有害事象のリスクを考慮すれば、ベースライン時と治療後のフォローアップ期間中における包括的な神経心理学的検査の実施が有用になると考えられる。また、各症例で採用した個々の治療プロトコールに従った時期に腰椎穿刺を施行して、CNS 浸潤の評価を行うべきである。小児プロトコールには通常、診断時の精査において腰椎穿刺が組み込まれている。当委員会は、腰椎穿刺を施行する場合は髄腔内療法 of 初回投与を同時に行うよう推奨している。ALL 治療を受ける患者全例に対してメトトレキサートを含めた髄腔内療法および/または全身化学療法による十分な CNS 予防を行うべきである。

CNS の状態は次の 3 つに分類される。まず CNS-1 は、白血球数に関係なく、髄液中にリンパ芽球を認めない場合を指し、CNS-2 は、髄液中の白血球数が $5/\mu\text{L}$ 未満で、かつ髄液中にリンパ芽球を認める場合、CNS-3 は、髄液中の白血球数が $5/\mu\text{L}$ 以上で、かつ髄液中にリンパ芽球を認める場合と定義される。患者の末梢血中に白血病細胞を認め、かつ腰椎穿刺で外傷が生じた（髄液中の白血球数が $5/\mu\text{L}$ 以上で芽球を認める）場合には、髄液の白血球/赤血球比を血液の白血球/赤血球比と比較する。上記の分類に基づく CNS の状態の判定には Steinherz-Bleyer アルゴリズムを使用することができる（髄液での白血球/赤血球比が血液での白血球/赤血球比の 2 倍以上であれば分類は CNS-3 となり、そうでなければ分類は CNS-2 となる）。

一般に、診断時に CNS 浸潤（すなわち CNS-3 かつ/または脳神経浸潤あり）が認められる患者には、18Gy の頭蓋照射を施行すべきである。高リスク ALL [t(9;22)すなわち BCR-ABL または t(4;11)すなわち MLL-AF4 の所見を認める] または T 細胞 ALL の比較的若年の AYA 患者では、予防的頭蓋照射が治療選択肢の 1 つとなりうる。ALL の管理にお

いて照射野に含まれる脳領域は、固形腫瘍の脳転移において標的とされる脳領域とは異なることに注意すべきである。さらに、診断時に CNS 白血病が認められた患者には、十分な全身化学療法を行うとともに、治療コース全体を通じてメトトレキサートを含む髄腔内療法を施行すべきである。孤立性の CNS または精巣再発を来した患者にも、十分な全身化学療法を行うべきである。

男性患者全例に対して、診断時の精査において精巣の診察を行うべきである。精巣浸潤は特に T 細胞 ALL 患者で多くみられる。診断時に精巣浸潤の臨床所見が認められ、それが寛解導入療法の終了時まで完全に消失しない患者については、精巣に対する放射線療法を考慮すべきである。放射線療法は通常、維持化学療法の初回サイクルと同時に施行する。

治療効果の判定およびサーベイランス

効果判定規準

血液および骨髄病変を対象とする効果判定規準

CR と判定するには、末梢血芽球と髄外病変をいずれも認めない（すなわち、リンパ節腫大、脾腫、皮膚/歯肉浸潤、精巣腫瘍、CNS 浸潤をいずれも認めない）ことが前提となる。骨髄評価では、3 血球系統の造血を認め、かつ芽球割合が 5% 未満である必要がある。加えて、CR の判定には好中球数 $> 1.0 \times 10^9/\text{L}$ かつ血小板数 $> 100 \times 10^9/\text{L}$ の条件も必要である。さらに、再発のない状態が 4 週間以上継続する必要もある。血球数が $1.0 \times 10^9/\text{L}$ 未満または血小板数が $100 \times 10^9/\text{L}$ 未満であることを除けば CR の規準を満たす場合は、血球数不完全回復の CR (CR with incomplete recovery of counts : CRi) と判定する。

難治性 (refractory disease) は、寛解導入療法の終了時点で CR が得られなかった場合と定義される。進行 (progressive disease) は、末梢血または骨髄において芽球数が 25%以上増加するか、髄外病変が発生した場合と定義される。再発 (relapsed disease) は、CR 達成後に血中または骨髄中もしくはいずれかの髄外部位に芽球 (>5%) が再び出現した場合と定義される。

CNS 浸潤における治療効果

CNS 浸潤の寛解とは、CNS-2 (髄液中の白血球数が 5/μL 未満で、かつ髄液中にリンパ芽球を認める場合) または CNS-3 (髄液中の白血球数が 5/μL 以上で芽球を認める) の患者において、CNS-1 の状態 (白血球数に関係なく、髄液中にリンパ芽球を認めない場合) が達成される場合と定義される。CNS 再発とは、CNS-3 の状態となるか、CNS 白血病の臨床徴候 (例えば、顔面神経麻痺、脳/眼浸潤、視床下部症候群) が発生する場合と定義される。

縦隔病変における治療効果

縦隔病変の CR は、CT で縦隔腫大の完全消失が確認された場合と定義される。不確定 CR (CR unconfirmed : CRu) は、残存縦隔腫大が SPD (長径とそれに直交する径の積の総和) で 75% を超えて退縮した場合と定義される。部分奏効 (PR) は、縦隔腫大の SPD が 50% を超えて減少した場合と定義される。進行 (progressive disease) は、SPD が 25% を超えて増加した場合と定義される。反応なし (no response) は、PR の規準を満たさず、かつ (上で定義した) 進行も認められない場合と定義される。縦隔病変の再発は、CR または CRu 達成後に縦隔腫大が再発した場合と定義される。

現在、縦隔病変の検出には CT が用いられている。FDG-PET も縦隔病変の検出に用いることができるが、データの解釈を誤る可能性があるため、現時点で利用は限られている。Rebound hyperplasia による FDG の集積増加のため、リンパ腫と誤診される可能性がある²⁴⁴。ALL 患者に対する FDG-PET の使用を検討する研究が今後さらに行われるまで、この検査法の利用は推奨されない。

サーベイランス

当委員会は、ALL 治療レジメン (維持療法を含む) の完了後には、ALL の状態を評価するために定期的にサーベイランスを行うよう推奨する。治療完了後最初の 1 年間は、月 1 回の頻度で完全な身体診察と血液検査 (白血球分画を含む血算) を行うべきである。また、肝機能検査を結果が正常化するまで 2 ヶ月毎に施行すべきである。さらに臨床的に必要と判断された場合、骨髄穿刺、髄液および心エコー図の評価を行うべきである。骨髄穿刺を施行する場合は、包括的な細胞遺伝学的検査 (FISH 検査を含む)、フローサイトメトリー検査および分子遺伝学的検査を考慮すべきである。治療完了後の 2 年目には、身体診察 (男性患者で全例を対象とする精巣の診察を含む) と血液検査 (白血球分画を含む血算) を 3 ヶ月毎に行うべきである。治療完了後の 3 年目 (およびそれ以降) には、身体診察 (男性患者で全例を対象とする精巣の診察を含む) と血液検査 (白血球分画を含む血算) を 6 ヶ月毎または臨床的な適当となり次第行うべきである。

COG は、小児癌の生存者における長期のサバイバーシップに伴う課題に関するガイドラインを発表した²⁴⁵。そのガイドラインは、臨床医や家族/介護者の情報資源として役立てられており、腫瘍に対する治療としての薬剤投与の結果として AYA の癌生存者

の生涯に発生しうる晩期障害（例えば、成長、認知機能、情緒面の問題、生殖機能、二次性悪性腫瘍のリスクといった重要な健康問題に影響を及ぼしうる効果）に対するスクリーニングおよび管理について、推奨を提示することを目標としている。

MRD の評価の役割

ALL における MRD とは、白血病細胞が従来の形態学的評価法の検出限界以下でも存在することを指す。形態学的評価のみによって CR と確認された患者では、骨髄中に多数の白血病細胞（最高 1×10^{10} 個の悪性細胞）が残存している可能性がある。^{25,246}

最も頻用されている MRD の評価法としては、異常な免疫表現型を検出するマルチカラーフローサイトメトリーと、免疫グロブリン重鎖遺伝子や T 細胞受容体遺伝子におけるクローン性再構成を検出する PCR 法などがある。最新のフローサイトメトリーや PCR 法では、骨髄単核細胞 1×10^{-4} 個未満（0.01% 未満）の感度で白血病細胞を検出可能である。これらの方法間での MRD の検出の一致率は高い。ALL 患者 227 例から採取した 1375 検体について、フローサイトメトリーと PCR 法の両方を用いて MRD を分析した研究では、MRD の評価結果（どちらの方法も検出閾値は 1×10^{-4} 個未満であった）の一致率は 97% であった²⁴⁷。同時期あるいは連続した時期に 2 つの方法を使用することで、すべての患者で MRD のモニタリングが可能となり、これにより偽陰性の可能性を回避できる^{247,248}。小児および成人 ALL を対象とした多数の研究により、寛解導入後（および/または地固め療法後）の MRD の測定値が再発の可能性を予測する上での予後因子として重要であることが示されている。ただし、高感度の PCR 法には直接配列決定に参与する患者固有のマーカーを同定する必要があるため、この方法を実診療でルーチンに用いるには、必要となる労力と資源が多くなりすぎる可能性がある。

小児 ALL 患者における MRD の評価

寛解導入療法後の形態学的評価によって CR が確認された小児 ALL 患者の約 25~50% では、高感度の分析法（MRD 陰性の閾値を骨髄単核細胞 1×10^{-4} 個未満とする）を用いれば検出可能となるだけの MRD が残存している可能性がある^{249,250}。小児 ALL 患者（ $n=178$ ）を対象とした初期の研究では、初回寛解導入療法後に検出可能な MRD が認められた患者（全患者の 42%）では、検出限界が 1.5×10^{-4} 個未満の PCR 法で MRD 陰性と判定された患者よりも再発までの期間が有意に短かったことが示された（ $P < 0.001$ ）²⁵¹。寛解導入療法後に MRD が認められた患者では、死亡リスクも検出可能な MRD が認められなかった患者と比べて 10 倍高かった。さらに、検出可能な MRD の量は再発と相関することも明らかにされた。 1×10^{-2} 個以上の MRD が認められた患者では、MRD の量が 1×10^{-3} 個未満であった患者と比べて再発リスクが 16 倍高かった²⁵¹。小児 ALL 患者（ $n=158$ ）を対象とした別の研究では、寛解導入療法の終了時に検出可能な MRD が認められた患者（検出限界が 1×10^{-4} 個未満のフローサイトメトリーにより測定）では、MRD 陰性の患者よりも 3 年累積再発率が有意に高かった（33% 対 7.5%； $P < 0.001$ ）²⁵²。これらの知見は、その後の試験でも確認された。寛解導入療法後の患者（ $n=165$ ）に MRD の評価（検出限界が 1×10^{-4} 個未満のフローサイトメトリーにより測定）を行った研究では、MRD が認められた患者の 5 年再発率が検出可能な MRD が認められなかった患者と比べて有意に高かった（43% 対 10%； $P < 0.001$ ）²⁵⁰。さらにこの研究では、治療経過中の MRD の持続と再発リスクとの関連が認められた。連続治療の 14 週目まで MRD が持続した患者における累積再発率は、同時点までに MRD 陰性となっていた患者と比べて有意に高かった（68% 対 7%； $P=0.035$ ）²⁵⁰。この研究では、MRD の評価結果は転帰に対する独立した有意な予測因子であることが示された。

治療過程のより早い時点（寛解導入療法中など）での MRD の評価結果は、小児 ALL 患者の転帰に対する高度の予測因子であることが示されている。ある研究では、寛解導入療法の 19 日目（寛解導入療法の開始から約 2~3 週間）までに、50% 近くの患者で MRD が消失した（この場合の MRD 陰性はフローサイトメトリーによる測定値で 1×10^{-4} 個未満の場合と定義された）。治療 19 日目時点で MRD が認められた患者の 5 年累積再発率は、検出可能な MRD が認められなかった患者よりも有意に高いことが示された（33% 対 6%； $P < 0.001$ ）²⁴⁹。より最近では、最新のレジメンによる治療を受ける小児の B 細胞系 ALL 患者を対象として、より低レベルの MRD の検出（検出限界が 1×10^{-5} 以下すなわち 0.001% 以下の PCR 測定法による）の予後的意義が検討された²⁵³。寛解導入療法終了時の PCR 法による測定値に基づくと、全患者の 58% で MRD が検出されなかった。MRD が検出された残りの患者については、全患者の 17% で 0.01% 以上、14% で 0.01% 未満（ただし 0.001% 以上）、11% で 0.001% 未満の MRD が認められた。0.01% 以上の MRD が認められた患者の 5 年累積再発率は、MRD が 0.01% 未満または検出限界未満であった患者よりも有意に高かった（23% 対 6%； $P < 0.001$ ）²⁵³。さらに、MRD が 0.01% 未満（ただし 0.001% 以上）の患者サブグループの 5 年累積再発率は、MRD が 0.001% 未満または検出限界未満であった患者と比べて有意に高かった（13% 対 5%； $P < 0.05$ ）。寛解導入療法終了時の MRD の状態は、寛解導入療法中の 19 日目における MRD の量（検出限界が 0.01% 未満のフローサイトメトリーにより測定）と強く相関していた。寛解導入療法終了時に 0.01% 以上の MRD が認められたすべての患者では、19 日目にフローサイトメトリー検査で 0.01% 以上の MRD が認められた。この研究では、広く受け入れられている検出限界を下回る（0.01% 未満かつ 0.001% 以上）MRD が認められた患者は MRD が非常に少なかった（0.001% 未満）か検出されなかった患者と比べて再発リスクが高いこ

とが示されたが、この低い閾値を患者のリスク層別化のために、あるいは治療強化付近での意思決定の指針として用いるべきか否かについては、現時点では不明である²⁵³。

欧州で実施された最大規模の共同試験の 1 つである AIEOP-BFM ALL 2000 試験では、Ph 陰性の B 細胞系 ALL の小児患者（評価可能症例 3184 例）が、33 日目と 78 日目の 2 つの時点で、MRD の状態（検出限界が 0.01% 未満の PCR 法により測定）に従ってリスク層別化された。その後はこれらの MRD の状態が寛解導入後の治療指針として用いられた²⁵⁴。33 日目と 78 日目の両時点で MRD 陰性（0.01% 以下）を達成した患者は標準リスクとみなされ、33 日目と 78 日目のいずれか一方（もう一方の時点は MRD 陰性）または両方で MRD が 0.01% を超えた（ただし 0.1% 未満）患者は中間リスクとみなされ、78 日目に MRD が 0.1% 以上であった患者は高リスクとみなされた。TEL-AML1 型や高二倍体といった予後良好な細胞遺伝学的/分子遺伝学的特徴を有する患者は、ほぼ全例が MRD の評価で標準リスクまたは中間リスクと判定された²⁵⁴。5 年 EFS 割合は、標準リスクの患者（ $n=1348$ ）で 92%、中間リスク患者（ $n=1647$ ）で 78%、高リスク患者（ $n=189$ ）で 50% であった（ $P < 0.001$ ）。5 年 OS 割合はそれぞれ 98%、93%、60% であった。MRD に基づくリスク層別化は、TEL-AML1 や高二倍体を有する患者集団でさえも、標準と中間のリスク群間で再発リスクを有意に識別することができた。重要なことに、この大規模研究において、MRD は患者集団全体においても再発に関する独立した有意かつ強力な予後因子であった²⁵⁴。

いくつかの研究により、寛解導入療法中の MRD に関する早期（例えば、治療開始から 15 日目）の評価結果は、小児 ALL 患者におけるその後の再発に対して高度の予測因子になる可能性が示唆されている^{255,256}。このことは、治療レジメンのより早期の強化や個別化が有益となる可

能性がある高リスク ALL 患者を同定できる可能性や、早期の MRD の測定結果に基づき再発リスクが低い患者に対し強度の低い治療を施行できる可能性を提起している。これらの可能性を検討するには大規模な研究が必要となるが、MRD を連続的に測定するためには、長期の治療期間中に白血病細胞の動態をモニタリングする必要があると考えられる。

強化療法による治療を受ける ALL の小児患者の約 20%で最終的に再発が起こる²⁵⁷。再発後の患者の管理においても、MRD の評価は予後予測に一定の役割を果たす^{258,259}。再寛解導入療法後に 2 回目の寛解（形態学的 CR）が得られた患者（n=35）では、再寛解導入療法後（36 日目）の MRD（検出限界が 0.01%未満のフローサイトメトリーにより測定）と再発リスクの間に有意な関連が認められた。2 年累積再発率は、MRD が 0.01%以上の患者では 70%であったのに対し、MRD が 0.01%未満の患者では 28%であった（ $P=0.008$ ）²⁵⁸。さらに、治療中止後に初回再発を起こした患者サブグループにおける二次再発の 2 年累積発生率は、MRD が 0.01%以上の患者で 49%であったのに対し、MRD が 0.01%未満の患者では 0%であった（ $P=0.014$ ）。再寛解導入療法の 36 日目における MRD の存在と治療中に発生した初回再発時の MRD の存在は、どちらも多変量解析によると、二次再発に対する独立した有意な予測因子であった²⁵⁸。別の研究では、診断時から 30 カ月以内に初回再発を起こした高リスクの小児 ALL 患者（n=60）を対象として、MRD（検出限界が 0.01%未満の PCR 法により測定）の評価が行われた²⁵⁹。化学療法の初回サイクル後（再寛解導入療法開始後 3~5 週間）の MRD の評価に基づくカテゴリーとしては、MRD 陰性（MRD が検出されない）、MRD 陽性であるが定量不能（0.01%未満）、および MRD 0.01%以上の 3 つが設定された。これらの MRD カテゴリー別の 3 年 EFS 割合は、それぞれ 73%、45%、19%であった（ $P < 0.05$ ）²⁵⁹。以上の通り、MRD の評価によって、二次再発を起こす確率

が高い患者を同定することが可能であり、それにより、これらの患者に対してリスクに応じた二次治療の戦略を呈示できる可能性がある。

成人 ALL 患者における MRD の評価

成人 ALL 患者を対象とした研究でも、MRD と再発リスクの強い相関や、初回寛解導入療法の実施中および終了後における MRD 測定の予後的意義が示されている^{246,260-263}。成人 ALL 患者（n=87）を対象とした寛解導入後の MRD（検出限界が 0.05%未満のフローサイトメトリーにより測定）に関する解析では、35 日目の MRD が 0.05%未満の患者において、MRD が 0.05%以上の患者と比べて RFS 中央値の有意な延長が認められた（42 対 16 カ月； $P=0.001$ ）²⁶³。35 日目に形態学的 CR が得られた患者のサブグループのみを MRD の評価対象とした場合にも、同様のパターンが認められた。患者数は少ないものの、早期時点（寛解導入療法中の 14 日目）における MRD が 0.03%未満であった患者の 90%が 5 年時点で無再発のままであった²⁶³。Ph 陰性の B 細胞系 ALL 患者（n=161）を対象とした MRC UKALL/ECOG 試験のサブグループ解析では、寛解導入療法後の MRD が再発に対する有意な予測因子であることも見出された。MRD 陰性の患者では、0.01%以上の MRD が認められた患者と比べて、5 年 RFS 割合が有意に高かった（71%対 15%； $P=0.0002$ ）²⁶²。

寛解導入療法後の MRD は、従来の予後因子に基づいて標準リスクとみなされる成人患者においても、再発に関する独立した有意な予測因子として役立つことが示されている。Ph 陰性 ALL の成人患者（評価可能症例 116 例）を対象とした試験では、初回評価時に患者が標準リスクと高リスクのどちらと判定されたかに関係なく、寛解導入療法後の MRD の状態（検出限界が 0.1%未満のフローサイトメトリーにより測定）は再発に対する有意な予測因

子であった²⁶¹。最初に標準リスクと判定された患者のうち、寛解導入療法後の MRD が 0.1%未満であった患者では、MRD のレベルがより高かった患者と比べて、3 年時の再発リスクが有意に低かった (9%対 71% ; P=0.001)。興味深いことに、地固め療法後の時点で測定した MRD は、転帰に対する有意な予測因子ではなかった²⁶¹。German Multicenter ALL (GMALL) Study Group による研究では、治療 1 年目の様々な時点で、標準リスク ALL 患者 (評価可能症例 148 例) の MRD (検出限界が 0.01%未満の PCR 法により測定) がモニタリングされた (GMALL 06/99 study)²⁶⁰。以下に示す標準リスクの規準をすべて満たした ALL 患者のみが、この研究に登録された: MLL 転座 t(4;11)と BCR-ABL 転座 t(9;22)のいずれも認めない、白血球数が B 細胞系の ALL では $30 \times 10^9/L$ 未満、T 細胞系の ALL では $100 \times 10^9/L$ 未満、年齢 15~65 歳、寛解導入療法の第 1 期後に形態学的 CR が得られた。初回寛解導入療法の終了時 (24 日目) に MRD が 0.01%以上であった患者では、MRD が 0.01%未満であった患者よりも再発リスクが 2.4 倍 (95%CI、1.3~4.2) 高かった²⁶⁰。さらにこの研究では、様々な時点における MRD の状態に従って、明確なリスク群が同定された。低リスクに分類された患者 (全患者の 10%) は、11 日目と 24 日目 (初回寛解導入療法の実施中と実施後) の両方とも MRD が 0.01%未満であり、3 年 DFS および OS 割合は (どちらのエンドポイントとも) 100%であった。高リスク群 (23%) の患者は 0.01%以上の MRD が 16 週目まで持続し、その 3 年 DFS および OS 割合はそれぞれ 6%と 45%に過ぎなかった。これら以外の全患者 (67%) は中間リスク例と判定され、3 年 DFS および OS 割合はそれぞれ 53%と 70%であった²⁶⁰。重要なことに、性別、年齢、白血球数、細胞系統 (B または T 細胞系)、MRD を組み込んだ多変量 Cox 回帰分析では、MRD は

この患者集団の転帰に対する唯一の独立した有意な予測因子であることが示された。最近実施された前方視的研究 (Japan ALL MRD2002 試験) では、Ph 陰性 ALL の成人患者における MRD の状態によって転帰が検討された²⁶⁴。寛解導入/地固め療法後に CR が得られた患者 (n=39) のうち、寛解導入療法後に MRD が陰性 (0.1%未満) であった患者では、MRD 陽性であった患者と比べて、3 年 DFS 割合が有意に高かった (69%対 31% ; P=0.004)。3 年 OS 割合も寛解導入療法後に MRD 陰性となった患者で高かったが、その差は統計学的に有意ではなかった (85%対 59%)。多変量 Cox 回帰分析によると、高齢 (本解析における年齢中央値である 35 歳がカットオフ値とされた) と寛解導入療法後の MRD 陽性は、DFS の短縮に対する独立した有意な予測因子であった。白血球数と地固め療法後の MRD の状態は、DFS に対する有意な予測因子ではなかった²⁶⁴。以上のように、通常は従来の予後因子の評価法により標準リスクと判定されると予想される患者においては、寛解導入療法後に MRD の評価を行うことにより、更なるリスク層別化の規準が得られる可能性がある。

地固め療法後の MRD の評価も予後的意義があることが示されており、これにより地固め療法後の治療アプローチを調整できる可能性がある。成人 ALL 患者 (n=142) を対象として地固め療法 (寛解導入療法開始後 16~22 週目) 後に MRD (検出限界が 0.01%未満の PCR 法により測定) の評価を行った研究では、MRD が 0.01%未満であった患者 (n=58) は主に 2 年間の維持化学療法を受ける群に割り付けられたのに対し、MRD が 0.01%以上であった患者 (n=54) は大量療法後に同種 HSCT を受ける治療に適格とされた²⁶⁵。MRD 陰性の患者では、MRD が 0.01%以上の患者と比べて、5 年 DFS 割合が有意に高かった (72%対 14% ; P=0.001)。同様に、地固め療法後に MRD 陰性と判定さ

れた患者では、5年 OS 割合が有意に高かった（75%対 33%； $P=0.001$ ）²⁶⁵。前述の GMALL 06/99 試験の追跡研究では、治療開始後 1 年以内に MRD 陰性（PCR 測定値に基づき白血病細胞が 0.01%未満）と判定された標準リスク（Bruggemann ら²⁶⁰の定義に従う）の ALL 患者に対して、維持療法中および観察期間中に経時的な MRD のモニタリングが行われた²⁶⁶。この解析に含められた患者（ $n=105$ ）のうち、28 例（27%）は治療 1 年以降に MRD 陽性となった。これらの患者のうちの 17 例では、MRD は血液学的再発より前に検出された²⁶⁶。MRD 陽性となったサブグループでは RFS 中央値が 18 カ月（初回治療終了時から計算）であったのに対し、MRD 陰性を維持していた患者の RFS 中央値は未達であった。MRD 陽性（程度は問われず、定量不能の症例も含められた）の判定から臨床的再発までの期間の中央値は 9.5 カ月であり、定量可能な MRD の検出から臨床的再発までの期間の中央値はさらに短く 4 カ月であった²⁶⁶。この研究では、地固め療法後の MRD の検出が、その後の血液学的再発に対する高度な予測因子となることが示され、ALL に分子遺伝学的再発の概念が導入された。

GMALL の研究者らが行ったその後の解析は、地固め療法後の MRD の状態に基づいて治療レジメンの強化または修正（同種 HSCT の組み入れなど）を行う利点について検討した。Ph 陰性 ALL の成人患者（CR かつ評価可能な MRD と判定された症例 580 例；GMALL 06/99 および 07/03 試験から募集；年齢は 15~55 歳）を対象として MRD の予後に及ぼす影響を検討した最大規模の研究の 1 つでは、地固め療法後の分子遺伝学的 CR（MRD が 0.01%未満と定義）は、分子遺伝学的非寛解（MRD が 0.01%以上）と比べて、有意に高い 5 年 CR 割合（74%対 35%； $P<0.0001$ ）および OS 割合（80%対 42%； $P=0.0001$ ）と関連していた²⁶⁷。多変量解析によると、分子遺伝学的奏効の状態は、5 年 CR および OS の両者に対する独立した有意な予測因子であった。分

子遺伝学的 CR に至らなかった ALL 患者において、臨床的 CR 中に同種 HSCT を受けたサブグループ（ $n=57$ ）は、HSCT を受けなかったサブグループ（ $n=63$ ）と比べて、有意に高い 5 年 CR 割合（66%対 12%； $P<0.0001$ ）であり、5 年 OS 割合は高い傾向（54%対 33%； $P=0.06$ ）であった²⁶⁷。分子遺伝学的 CR に至らず HSCT も受けなかった患者のサブグループ（上記の後者）では、MRD の検出から臨床的再発までの期間の中央値は約 8 カ月であった²⁶⁷。この解析では、成人 ALL 患者における地固め療法後の MRD の状態が成績不良の独立した危険因子であったことや、この状態により同種 HSCT が有益となりうる高リスク患者を同定できると考えられることが示された。

小児および成人 ALL 患者を対象とした複数の研究により、これらの患者集団間で白血病細胞根絶の動態に差がある可能性が示唆された。最新のレジメンによる治療を受けた小児患者では、寛解導入療法の終了時点（一般的には寛解導入療法の開始後 5~6 週間に相当）で、60~75%の患者で MRD（高感度のフローサイトメトリーまたは PCR 法により測定）の陰性がみられた^{249,253,268}。ある研究では、寛解導入療法の 19 日目時点で、50%近くの小児患者において MRD 陰性（フローサイトメトリーで 0.01%未満）が認められた²⁴⁹。成人患者は小児患者と比べて白血病細胞の消滅が遅いようであり、初回寛解導入療法後に MRD 陰性となった成人患者は 30~50%であった^{260,263}。成人患者の約 50%は寛解導入療法開始後 2 カ月時点でも依然として MRD 陽性であり、MRD 陽性率の更なる低下は 3~5 カ月以降も認められた^{246,260}。骨髄における白血病細胞の減少動態の差について予想される決定因子は、治療レジメン、免疫表現型や細胞遺伝学的/分子遺伝学的特性の分布のばらつき、その他の宿主因子であると考えられる。

MRD の評価に関する NCCN の推奨

以上の研究結果を総合すると、ALL 患者の再発リスクの評価における MRD の高い予後的意義と、更なる強化療法や代替治療戦略が有益となりうる患者サブグループの同定における MRD モニタ

リングの可能性が示されている。前記で考察した通り、最新のフローサイトメトリーや PCR 法では、骨髄単核細胞 (MNC) 1×10^{-4} 個未満 (0.01%未満) の感度で白血病細胞を検出可能である^{269,270}。これらの方法間における MRD の検出の一致率は高い。ただし、高感度の (免疫グロブリンまたは T 細胞受容体遺伝子の再構成を分析する) PCR 法には直接配列決定に關与する患者固有のマーカーを同定する必要があるため、この方法を実診療でルーチンに用いるには、必要となる労力と資源が多くなりすぎる可能性がある。欧州全域の ALL 研究グループが共同開催したコンセンサスミーティングの成果として、MRD の評価 (PCR 法とフローサイトメトリーの両方) についての最低限の技術的要件に関する推奨と、MRD の評価結果 (例えば、MRD 陰性、定量不能な MRD 陽性、定量可能な MRD 陽性) に基づく治療効果の定義が発表された²⁶⁹。これらの推奨は、臨床試験における MRD の測定およびデータ報告を標準化する試みの中で策定されたものである。当委員会は、MRD の評価は MRD の分析経験が豊富な基準検査室を利用できる専門治療センターにて行うことを強く推奨する。

MRD の評価の実施時期は、使用する ALL 治療プロトコールにより異なり、初回寛解導入療法の施行中か終了後に行っている。したがって、MRD の評価を行う場合は、寛解導入療法の終了時に初回測定を行うことが推奨される。使用する治療プロトコールやレジメンによっては、追加の実施時点を設けることも有用となりうる。マルチカラーフローサイトメトリーによって MRD の評価を行う場合は、末梢血検体よりも骨髄 MNC 検体の採取が望ましい。この分析には 1×10^6 個以上の MNC が必要である (骨髄約 2mL または末梢血 5~10mL の採取により、複数回の分析に十分な数の細胞が得られる)^{269,270}。リアルタイム定量 PCR (RQ-PCR) 法によって MRD の評価を行う場合も、骨髄 MNC 検体の

採取が望ましい。最初のマーカーの同定と各希釈系列の作製のために、 1×10^7 個以上の MNC が必要である。フォローアップの分析用には、 1×10^6 個の MNC があれば十分である²⁶⁹。分析感度の (MRD 陰性を確実に判定する上での) 最小限度は、 1×10^{-4} 個未満 (0.01%未満) とするべきである。

ALL 患者に対する支持療法

ALL の管理では高度に複雑かつ集中的な治療プロトコールが用いられることから、支持療法の問題は、ALL 療法により最大限の有益性を確実に得るための重要な検討事項である。施設毎に診療基準や慣習に差があると考えられるものの、ALL 患者に対する支持療法としては、悪心や嘔吐を予防するための制吐薬の使用、重度の血球減少に対する血液製剤の輸注やサイトカインの投与、体重減少を予防するための栄養補給、消化管障害に対する支持療法、疼痛管理、感染性合併症の予防および管理、そして TLS の予防が含まれるのが一般的である。さらに、ステロイド (急性の状況では高血糖や消化性潰瘍のリスク、長期使用では骨壊死や無腐性壊死のリスクなどがある) やアスパラギナーゼ (過敏症反応、高血糖、凝固障害、肝毒性、膵炎のリスクなどがある) といった、ALL レジメンで使用される特定の薬剤に關連する潜在的毒性の短期的転帰と長期的転帰の両方について検討すべきである。支持療法は症例毎のニーズに合うように個別化すべきであり、その際に考慮すべき因子としては、年齢、Performance Status、治療前および治療中の血球減少の程度、感染性合併症のリスク、疾患状態、ALL 治療レジメンで使用される具体的な薬剤などが挙げられる。

支持療法に関する NCCN の推奨

ALL で用いられる化学療法レジメンの大半には、中等度以上の催吐性を有する薬剤が含まれているため、催吐性化学療法の開始前に制吐薬による支持療法が必要と考えられる。嘔吐の予防法としては、セロトニン受容体拮抗薬、ステロイド、ニューロキニン 1 受容体拮抗薬などの薬剤の使用が挙げられる。化学療法を受ける患者に対する制吐薬による支持療法に関する推奨については、NCCN Guidelines for Antiemesis を参照（このガイドラインの最新版は NCCN.org のウェブサイトで見ることが可能である）。ステロイドは ALL レジメンの主要な要素を構成しているため、ALL 患者に対する制吐療法の一環としてのステロイドのルーチン使用は避けるべきである。10% を超える体重減少がみられた患者には、経腸または静脈栄養を考慮すべきである。一部の患者では、便秘を維持して便秘の発生を予防するレジメンの検討が必要になる場合もある。Docusate sodium の 1 日 1 回投与が有用となる可能性があり、症状が現れた際には迅速に緩下薬を投与すべきである。

重度または持続性の血球減少のために輸血が必要になった患者には、放射線照射済みの血液製剤のみを使用すべきである。骨髄抑制療法のブロック中や、各患者で遵守すべき治療プロトコールで指定された時点で、増殖因子製剤による造血機能の補助が推奨される。

強化化学療法または同種 HSCT を受けた ALL 患者は、感染症を非常に起こしやすくなる。基礎疾患や治療レジメンによって免疫抑制が引き起こされると、特に持続性の好中球減少がある場合、一般的な細菌およびウイルス感染症や、様々な日和見感染症（例えば、カンジダ症、侵襲性糸状菌感染症、*Pneumocystis jirovecii*、サイトメガロウイルスの再活性化や感染）に罹患しやすくなる。ALL 患者には、感染症の症

候に対する慎重なモニタリングを行うべきである。発熱性好中球減少症がみられる患者は、抗感染症薬の経験的投与や入院によって迅速に管理すべきである。癌患者における感染症の予防および管理に関する推奨は、NCCN Guidelines for the Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections を参照のこと（このガイドラインの最新版は NCCN.org のウェブサイトで見ることが可能である）。ALL 患者で好中球減少（好中球数 1000/ μ L 未満）の予想持続期間が 7 日を超える場合には、フルオロキノロン系薬剤（レボフロキサシンが望ましい）による細菌を対象とする予防を考慮すべきである。単純ヘルペスウイルス（HSV）血清陽性患者については、寛解導入/地固め化学療法中、好中球減少の発生中、同種 HSCT 後少なくとも 30 日間において、ウイルスを対象とする予防（アシクロビル、バラシクロビル、ファムシクロビルによる）が推奨される。移植片対宿主病（GVHD）が認められるか、移植前に HSV の再活性化が頻回に認められた同種 HSCT のレシピエントについては、より長期間の予防を考慮する必要があると考えられる。さらに、移植前に水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）血清陽性を示した患者については、同種 HSCT 後 12 ヶ月間のアシクロビル投与による VZV の予防が推奨される。HSV の予防に用いられる薬剤は通常、VZV に対しても有効である。B 型肝炎ウイルス血清陽性（HBV；B 型肝炎表面抗原陽性や B 型肝炎コア抗体陽性）を示した同種 HSCT の候補者については、HSCT 施行後少なくとも 6~12 ヶ月までと GVHD 罹患中の HBV 予防（ラミブジン、アデホビルなどによる）を考慮すべきである（NCCN Guidelines for the Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections を参照）。化学療法による治療を受けるすべての ALL 患者に対して、フルコナゾール薬剤（カテゴリー 2A）またはアムホテリシン B 薬剤（カテゴリー 2B）による真菌を対象とする予防を考慮すべきである。真菌を対象とする予防としてアムホテリシン B 薬剤を使用する場合、従来のアムホテリシン B と比べて注入毒性や腎毒性

が低いため、通常は脂質製剤の方が好ましい。ビンカアルカロイド（ビンクリスチンなど、ALL に対するほぼすべての治療レジメンの構成要素として含まれる）の投与を受けている患者に対しては、posaconazole、イトラコナゾール、ボリコナゾールによる抗真菌予防は避けるべきである。その理由は、これらのアゾールがチトクロム P450 (CYP) 3A4 アイソザイムを阻害する可能性があり、ビンカアルカロイドのクリアランスを低下させるおそれがあるためである。フルコナゾールによる予防は、同種 HSCT を受けた患者において真菌のコロニー形成抑制と、粘膜カンジダ症と侵襲性カンジダ感染症の発生率低下に有効に働くことが示されている²⁷¹⁻²⁷³。同種 HSCT を受けた患者については、HSCT 施行後少なくとも 75 日目まで、フルコナゾールまたはミカファンギン（どちらもカテゴリー1）による真菌に対する予防を考慮すべきである。この状況におけるその他のアゾールまたはアムホテリシン B 薬剤の使用はカテゴリー2B の推奨とみなされる（NCCN Guidelines for the Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections を参照；このガイドラインの最新版は NCCN.org のウェブサイト参照可能である）。*P. jirovecii* の予防を目的とするトリメトプリム/スルファメトキサゾール合剤（TMP-SMX）は、急性白血病患者におけるニューモシスチス肺炎の予防に有効であり^{274,275}、ALL に対して化学療法を受けている全患者に対して考慮すべきである。TMP-SMX を使用する際には、本剤によりメトトレキサートの全身曝露量が増大（腎クリアランスの低下に起因）する可能性があり、結果としてメトトレキサートによる骨髄毒性のリスクが高まるため、薬物相互作用が起こる可能性に注意すべきである^{276,277}。メトトレキサートのクリアランスが遅くなっている患者では、メトトレキサートの大量投与によって血漿中メトトレキサート濃度が毒性を示す水準（10µmol/L 超の濃度が 42～48 時間以上持続する）まで上昇する可能性がある。この現象は治療中の大量メトトレキサート投与に起因して骨肉腫と軟部組織腫瘍で

より多く認められるが、FDA は ALL 患者に対するレスキュー薬として glucarpidase を承認した。メトトレキサート毒性の治療の一環として、ロイコボリンも投与すべきである（ALL-B ページの「支持療法」を参照）。また全例に対して、サイトメガロウイルス（CMV）のモニタリングと CMV に対する先行療法（ガンシクロビル静注、バルガンシクロビル経口、ホスカルネット静注による）を考慮すべきである。特に、同種 HSCT を受けた患者には、少なくとも移植後 6 ヶ月までの CMV モニタリングと先行療法が強く推奨される。免疫抑制療法が必要な慢性 GVHD を発症している期間および CD4 陽性細胞数が 100/µL 以上となるまでの期間は、CMV に対する更なるサーベイランスを強く考慮すべきである（NCCN Guidelines for the Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections を参照；NCCN.org のウェブサイト参照可能である）。感染症の予防や治療に用いる抗感染症薬の選択にあたっては、各医療施設での病原体の感受性および抵抗性のパターンを考慮する必要があることに注意すべきである。

ALL 患者は急性 TLS の発症リスクが高い可能性があり、とくに寛解導入化学療法前に白血球数が高値の患者においてはリスクが高い。TLS は、化学療法によって誘発された細胞崩壊のため、細胞内容物が末梢血中に突然放出されることに起因する代謝異常を特徴とする。無治療で放置すると、TLS は重大な代謝変化を起こし、不整脈、痙攣発作、筋肉の制御喪失、急性腎不全へと至り、死亡することもある。TLS の管理に関する推奨については、NCCN Guidelines for NHL の「Tumor Lysis Syndrome」の節を参照（NCCN.org のウェブサイト参照可能である）。TLS の標準的な予防法としては、補液と利尿、尿のアルカリ化、アロプリノールやラスブリカーゼの投与などが挙げられる。芽球数の急激な増加、尿酸値上昇または腎機能障害の所見がみられた患者には、初期治療としてラスブリカーゼの使用を考慮すべきである。ALL 患者では比較的まれであるが、症状を伴う白血球増加

(hyperleukocytosis) は医学的緊急事態の 1 つであり、NCCN 急性骨髄性白血病ガイドライン (NCCN.org のウェブサイト参照可能である) で推奨されている通り、迅速な治療を必要とする。白血球増加は、白血球数の著しい上昇 (通常 $>100 \times 10^9/L$) と組織灌流の減少に伴う症状 (呼吸および CNS 機能に影響を及ぼすことが多い) を特徴とする。白血球数高値の患者におけるルーチンの管理では通常、白血球アフェレーシスは推奨されないが、他の介入で反応がみられない白血球増加がある患者では、白血球アフェレーシスの施行を慎重に考慮してもよい。

ステロイドやアスパラギナーゼといった ALL の治療レジメンを構成する重要要素には、慎重なモニタリングおよび管理を要する固有の毒性を伴う。prednisone やデキサメタゾンなどのステロイドは、ALL に対する寛解導入療法のほぼすべてのレジメンで中核的な要素となっており、地固め療法や維持療法のレジメンにも汎用されている。ステロイドの急性副作用としては、高血糖とステロイド性糖尿病が挙げられる。感染性合併症の発症リスクを最小限に抑えるため、Insulin Sliding Scale (ISS) を用いて患者の血糖コントロールをモニタリングすべきである。ステロイド療法の別の急性副作用には、消化性潰瘍とディスペプシア症状がある。これらのリスクを低減するため、ステロイド療法の実施中はヒスタミン H2 受容体拮抗薬またはプロトンポンプ阻害薬の使用が推奨される。まれではあるが、悪性腫瘍患者へのステロイドの大量投与には、気分変化、精神病、その他の精神神経合併症を伴う場合がある²⁷⁸⁻²⁸¹。これらの状況では用量減量が必要となりうる。ステロイド療法に伴い発生しうる長期の副作用としては、骨壊死/無腐性壊死が挙げられる。骨壊死は股関節や膝関節といった荷重関節に好発し、小児や成人患者よりも (おそらく骨格成長期にあるために) 思春期患者での発生率が高いようである²⁸²⁻²⁸⁷。CCG による複数の大規模研究で検討された小児および思春期 (1~21 歳) ALL 患者では、症候性の

骨壊死の累積発生率に年齢に伴う増加が認められた。すなわち、10 歳未満の患者における約 1% から始まり、10~15 歳の患者では 10~13.5%、16 歳以上の患者では 18~20% という結果であった^{283,284}。ALL の小児患者を対象とした Total XV 試験では、症候性の骨壊死は全患者の 18% で発生し、大半の症例は治療開始後 1 年以内の発生であった²⁸²。年長の小児 (10 歳以上) では、年少の小児 (10 歳未満) と比べて骨壊死の累積発生率が有意に高かった (45% 対 10% ; $P < 0.001$)。この研究では、高い年齢、血清アルブミン低値、血清脂質高値、デキサメタゾンの曝露量高値などの因子に骨壊死リスクとの関連が認められた。さらに、デキサメタゾンの血漿中曝露量高値 (治療 8 週目時点での薬物濃度曲線下面積により評価) と血清アルブミン低値は、重度 (grade 3 または 4) の骨壊死の発症と関連する有意な因子であり、年齢と治療群で調整した後もこの関係が認められた²⁸²。小児および思春期患者を対象として最近実施された DFCI ALL Consortium 試験では、デキサメタゾン対 prednisone による寛解導入後療法に患者がランダムに割り付けられた。この試験では、デキサメタゾンは 5 年 EFS の有意な延長と関連していたが、年長の小児患者における骨壊死の累積発生率の上昇は、prednisone の場合と同等であった²⁸⁷。より以前に実施された CCG の試験 (CCG-1882) では、2 コースのデキサメタゾンによる増強 ALL レジメンにランダムに割り付けられた小児患者において、症候性の骨壊死の発生率が 1 コースを受けた小児患者より高かったことが報告された (23% 対 16% ; $P =$ 有意水準以上)²⁸⁴。これらの研究結果は、年長の小児および思春期患者において、デキサメタゾンが (特に大量投与の場合には) 骨壊死のリスク上昇と関連している可能性があることを示唆しているようである。これらの知見についてさらに検討するべく最近実施された CCG-1961 試験では、2056 名の患者 (1~21 歳) がデキサメタゾンの間欠投与 (0~6 日目および 14~20 日目に $10\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回) またはデキサメタゾンの連続投与

(0～20日目に10mg/m²を1日1回)による寛解導入後の強化療法にランダムに割り付けられた²⁸³。寛解導入療法に対する反応が迅速であった年長の小児および思春期患者(10歳以上)では、強化期間中のデキサメタゾンの間欠投与では、デキサメタゾンの標準である連続投与と比べて、骨壊死発生率が有意に低かった(9%対17%; $P=0.0005$)。この差は16歳以上の思春期患者では特に顕著であった(11%対37.5%; $P=0.0003$)。このランダム化試験では、強化療法中のデキサメタゾンの間欠投与(1週おき)により、思春期患者における骨壊死のリスクが低減される可能性があることが示唆された²⁸³。症候性の骨壊死が発生するリスクをモニタリングするため、ビタミンDおよびカルシウムをルーチンに測定値すべきであり、また、定期的な放射線学的評価(単純X線またはMRI)を考慮すべきである。

アスパラギナーゼもALLレジメンの中核的要素の1つであり、Ph陰性ALLに対する寛解導入および地固め療法の施行中に最も多く投与される。現時点でFDAの承認を受けている酵素製剤は、天然型の大腸菌由来アスパラギナーゼ(大腸菌アスパラギナーゼ)、ポリエチレングリコールと共有結合で連結された大腸菌由来アスパラギナーゼ(pegasparaginase)、および別のグラム陰性菌である*Erwinia chrysanthemi*由来のアスパラギナーゼ(*Erwinia asparaginase*)の3つである。これらの製剤は薬理学的特性がそれぞれ異なっており、免疫原性にも差がある可能性がある²⁸⁸⁻²⁹⁰。いずれの製剤のアスパラギナーゼでも、抗アスパラギナーゼ抗体の産生に起因した過敏症反応(アナフィラキシーを含む)が発生する可能性があり、重症化することもある。Pegasparaginaseは、天然型アスパラギナーゼよりも中和抗体の発現率が低いとみられる²⁹¹。ただし、天然型大腸菌アスパラギナーゼに対する中和抗体とpegasparaginaseとの間で交差反応性が報告されている^{292,293}。さらに、最近実施された研究において、天然型大腸菌アスパラギナーゼによる初回治療後に測定した抗アスパラギナーゼ抗体

の量が多いほど、pegasparaginaseによるその後の治療期間中にアスパラギナーゼ活性が低くなるという関連が報告された²⁹⁴。対照的に、天然型大腸菌アスパラギナーゼに対する抗体と*Erwinia asparaginase*との交差反応性は報告されておらず^{292,293}、*Erwinia asparaginase*の酵素活性は抗大腸菌アスパラギナーゼ抗体の存在による影響を受けなかった²⁹⁴。DFCI ALL Consortiumが報告した研究では、フロントライン治療中に大腸菌アスパラギナーゼに対する過敏症を発症した小児および思春期患者において、*Erwinia asparaginase*の投与が可能で、一定の活性を示すことが確認された。重要なことに、*Erwinia asparaginase*による治療は、これらの患者のEFSに負の影響を及ぼさなかった²⁹⁵。

天然型の大腸菌アスパラギナーゼはもはや入手できなくなっているため、NCCN委員会は、ALL患者の治療にはpegasparaginaseを使用することを推奨する。Pegasparaginaseによる治療中に重度の過敏症反応を発症した患者に対しては、代わりに*Erwinia asparaginase*を使用すべきである(「支持療法:アスパラギナーゼによる毒性の管理」を参照)。*Erwinia asparaginase*は現在、大腸菌由来アスパラギナーゼに対して過敏症を発症したALL患者用として、FDAの承認を受けている²⁹⁶。アスパラギナーゼの使用には、膵炎(例えば、アミラーゼまたはリパーゼ値の上昇のみの無症状の症例から嘔吐や重度腹痛などの症状がみられる症例まで)、肝毒性(例えば、アラニンまたはグルタミンアミノトランスフェラーゼ値の上昇)、凝固障害(例えば、血栓症、出血)などの様々な毒性を伴う可能性がある。AYAおよび成人患者におけるアスパラギナーゼによる毒性の管理については、詳細な推奨が公表されており²⁹⁰、その内容はNCCN急性リンパ芽球性白血病(ALL)ガイドラインにも組み込まれている(「支持療法:アスパラギナーゼによる毒性の管理」を参照)。

参考文献

1. Jabbour EJ, Faderl S, Kantarjian HM. Adult acute lymphoblastic leukemia. Mayo Clin Proc 2005;80:1517-1527. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16295033>.
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014;64:9-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24399786>.
3. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011: Overview, Age Distribution of Incidence Cases by Site. 2014. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/. Accessed June 6, 2014.
4. Esparza SD, Sakamoto KM. Topics in pediatric leukemia--acute lymphoblastic leukemia. MedGenMed 2005;7:23. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16369328>.
5. Hasle H. Pattern of malignant disorders in individuals with Down's syndrome. Lancet Oncol 2001;2:429-436. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11905737>.
6. Whitlock JA. Down syndrome and acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol 2006;135:595-602. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054672>.
7. Stiller CA, Chessells JM, Fitchett M. Neurofibromatosis and childhood leukaemia/lymphoma: a population-based UKCCSG study. Br J Cancer 1994;70:969-972. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7947106>.
8. Shaw MP, Eden OB, Grace E, Ellis PM. Acute lymphoblastic leukemia and Klinefelter's syndrome. Pediatr Hematol Oncol 1992;9:81-85. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1558779>.
9. Gurgey A, Kara A, Tuncer M, et al. Acute lymphoblastic leukemia associated with Klinefelter syndrome. Pediatr Hematol Oncol 1994;11:227-229. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8204450>.
10. Machatschek JN, Schrauder A, Helm F, et al. Acute lymphoblastic leukemia and Klinefelter syndrome in children: two cases and review of the literature. Pediatr Hematol Oncol 2004;21:621-626. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15626018>.
11. Flatt T, Neville K, Lewing K, Dalal J. Successful treatment of fanconi anemia and T-cell acute lymphoblastic leukemia. Case Rep Hematol 2012;2012:396395. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22937327>.
12. Yetgin S, Tuncer M, Guler E, et al. Acute lymphoblastic leukemia in Fanconi's anemia. Am J Hematol 1994;45:94. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8250016>.
13. Strevens MJ, Lilleyman JS, Williams RB. Shwachman's syndrome and acute lymphoblastic leukaemia. Br Med J 1978;2:18. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/277273>.
14. Woods WG, Roloff JS, Lukens JN, Krivit W. The occurrence of leukemia in patients with the Shwachman syndrome. J Pediatr 1981;99:425-428. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7264801>.
15. Passarge E. Bloom's syndrome: the German experience. Ann Genet 1991;34:179-197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1809225>.
16. Taylor AM, Metcalfe JA, Thick J, Mak YF. Leukemia and lymphoma in ataxia telangiectasia. Blood 1996;87:423-438. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8555463>.
17. Ma H, Sun H, Sun X. Survival improvement by decade of patients aged 0-14 years with acute lymphoblastic leukemia: a SEER analysis. Sci Rep 2014;4:4227. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24572378>.

18. Kenderian SS, Al-Kali A, Gangat N, et al. Monosomal karyotype in Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J* 2013;3:e122. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23832069>.
19. Pulte D, Jansen L, Gondos A, et al. Survival of Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia in Germany and the United States. *PLoS ONE* 2014;9:e85554. Available at: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0085554>.
20. Stock W. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010:21-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21239766>.
21. Faderl S, O'Brien S, Pui CH, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: concepts and strategies. *Cancer* 2010;116:1165-1176. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20101737>.
22. Borowitz MJ, Chan JKC. B lymphoblastic leukaemia/lymphoma, not otherwise specified In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* (ed 4th). Lyon: IARC; 2008:168-170.
23. Borowitz MJ, Chan JKC. T lymphoblastic leukaemia/lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* (ed 4th). Lyon: IARC; 2008 176-178.
24. Borowitz MJ, Chan JKC. B lymphoblastic leukaemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* (ed 4th). Lyon: IARC; 2008:171-175.
25. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29:532-543. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21220592>.
26. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004;350:1535-1548. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15071128>.
27. Bassan R, Gatta G, Tondini C, Willemze R. Adult acute lymphoblastic leukaemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;50:223-261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15182827>.
28. Gokbuget N, Hoelzer D. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:133-141. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17124052>.
29. Thomas DA, O'Brien S, Jorgensen JL, et al. Prognostic significance of CD20 expression in adults with de novo precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2009;113:6330-6337. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18703706>.
30. Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 2009;10:147-156. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19147408>.
31. Zhang J, Ding L, Holmfeldt L, et al. The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 2012;481:157-163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22237106>.
32. Armstrong SA, Look AT. Molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:6306-6315. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16155013>.
33. Moorman AV, Chilton L, Wilkinson J, et al. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010;115:206-214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19897583>.
34. Seibel NL. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: peaks and pitfalls. *Hematology Am Soc Hematol*

Educ Program 2008:374-380. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19074113>.

35. Burmeister T, Schwartz S, Bartram CR, et al. Patients' age and BCR-ABL frequency in adult B-precursor ALL: a retrospective analysis from the GMALL study group. *Blood* 2008;112:918-919. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18650471>.

36. Gleissner B, Gokbuget N, Bartram CR, et al. Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: a prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. *Blood* 2002;99:1536-1543. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11861265>.

37. Pui C-H, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006;354:166-178. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16407512>.

38. Arico M, Valsecchi MG, Camitta B, et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2000;342:998-1006. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10749961>.

39. Den Boer ML, van Slegtenhorst M, De Menezes RX, et al. A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study. *Lancet Oncol* 2009;10:125-134. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19138562>.

40. Mullighan CG, Su X, Zhang J, et al. Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2009;360:470-480. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19129520>.

41. Roberts KG, Morin RD, Zhang J, et al. Genetic alterations activating kinase and cytokine receptor signaling in high-risk acute lymphoblastic

leukemia. *Cancer Cell* 2012;22:153-166. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22897847>.

42. Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood* 2007;109:926-935. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17003380>.

43. Smith M, Arthur D, Camitta B, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996;14:18-24. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8558195>.

44. Gadner H, Masera G, Schrappe M, et al. The Eighth International Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Workshop ('Ponte di legno meeting') report: Vienna, Austria, April 27-28, 2005. *Leukemia* 2006;20:9-17. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16281070>.

45. Behm FG, Raimondi SC, Frestedt JL, et al. Rearrangement of the MLL gene confers a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia, regardless of presenting age. *Blood* 1996;87:2870-2877. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8639906>.

46. Pui CH, Chessells JM, Camitta B, et al. Clinical heterogeneity in childhood acute lymphoblastic leukemia with 11q23 rearrangements. *Leukemia* 2003;17:700-706. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12682627>.

47. Donadieu J, Auclerc MF, Baruchel A, et al. Prognostic study of continuous variables (white blood cell count, peripheral blast cell count, haemoglobin level, platelet count and age) in childhood acute lymphoblastic leukaemia. Analysis Of a population of 1545 children treated by the French Acute Lymphoblastic Leukaemia Group (FRALLE). *Br J Cancer* 2000;83:1617-1622. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11104555>.

48. Romana SP, Mauchauffe M, Le Coniat M, et al. The t(12;21) of acute lymphoblastic leukemia results in a tel-AML1 gene fusion. *Blood* 1995;85:3662-3670. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7780150>.

49. Sutcliffe MJ, Shuster JJ, Sather HN, et al. High concordance from independent studies by the Children's Cancer Group (CCG) and Pediatric Oncology Group (POG) associating favorable prognosis with combined trisomies 4, 10, and 17 in children with NCI Standard-Risk B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: a Children's Oncology Group (COG) initiative. *Leukemia* 2005;19:734-740. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15789069>.

50. Nachman J. Clinical characteristics, biologic features and outcome for young adult patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2005;130:166-173. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16029445>.

51. Aguiar RC, Sohal J, van Rhee F, et al. TEL-AML1 fusion in acute lymphoblastic leukaemia of adults. M.R.C. Adult Leukaemia Working Party. *Br J Haematol* 1996;95:673-677. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8982044>.

52. Secker-Walker LM, Craig JM, Hawkins JM, Hoffbrand AV. Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia in adults: age distribution, BCR breakpoint and prognostic significance. *Leukemia* 1991;5:196-199. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2013979>.

53. Neumann M, Heesch S, Gokbuget N, et al. Clinical and molecular characterization of early T-cell precursor leukemia: a high-risk subgroup in adult T-ALL with a high frequency of FLT3 mutations. *Blood Cancer J* 2012;2:e55. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22829239>.

54. Pieters R, Kaspers GJ, Klumper E, Veerman AJ. Clinical relevance of in vitro drug resistance testing in childhood acute lymphoblastic

leukemia: the state of the art. *Med Pediatr Oncol* 1994;22:299-308. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8127253>.

55. Raetz EA, Devidas M, Carroll AJ, et al. Cytogenetic and early-response characteristics of adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia (ALL): A Children's Oncology Group (COG) study [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28:Abstract 9509. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/9509.

56. Bleyer A, Budd T, Montello M. Adolescents and young adults with cancer: the scope of the problem and criticality of clinical trials. *Cancer* 2006;107:1645-1655. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16906507>.

57. Fern LA, Whelan JS. Recruitment of adolescents and young adults to cancer clinical trials--international comparisons, barriers, and implications. *Semin Oncol* 2010;37:e1-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20494693>.

58. Schmiegelow K, Heyman M, Gustafsson G, et al. The degree of myelosuppression during maintenance therapy of adolescents with B-lineage intermediate risk acute lymphoblastic leukemia predicts risk of relapse. *Leukemia* 2010;24:715-720. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20130603>.

59. Martin S, Ulrich C, Munsell M, et al. Delays in cancer diagnosis in underinsured young adults and older adolescents. *Oncologist* 2007;12:816-824. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17673613>.

60. Boissel N, Auclerc M-F, Lheritier V, et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol* 2003;21:774-780. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12610173>.

61. Ramanujachar R, Richards S, Hann I, et al. Adolescents with acute lymphoblastic leukaemia: outcome on UK national paediatric (ALL97)

and adult (UKALLXII/E2993) trials. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:254-261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16421910>.

62. Zhang MJ, Hoelzer D, Horowitz MM, et al. Long-term follow-up of adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission treated with chemotherapy or bone marrow transplantation. The Acute Lymphoblastic Leukemia Working Committee. *Ann Intern Med* 1995;123:428-431. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7639442>.

63. Thomas X, Boiron J-M, Huguet F, et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *J Clin Oncol* 2004;22:4075-4086. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15353542>.

64. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood* 2008;111:1827-1833. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18048644>.

65. Vey N, Thomas X, Picard C, et al. Allogeneic stem cell transplantation improves the outcome of adults with t(1;19)/E2A-PBX1 and t(4;11)/MLL-AF4 positive B-cell acute lymphoblastic leukemia: results of the prospective multicenter LALA-94 study. *Leukemia* 2006;20:2155-2161. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17039234>.

66. Thiebaut A, Vernant JP, Degos L, et al. Adult acute lymphocytic leukemia study testing chemotherapy and autologous and allogeneic transplantation. A follow-up report of the French protocol LALA 87. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14:1353-1366, x. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11147227>.

67. Hoelzer D, Thiel E, Loffler H, et al. Intensified therapy in acute lymphoblastic and acute undifferentiated leukemia in adults. *Blood* 1984;64:38-47. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6375764>.

68. Hoelzer D, Thiel E, Loffler H, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* 1988;71:123-131. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3422030>.

69. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2005;106:3760-3767. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16105981>.

70. Moorman AV, Harrison CJ, Buck GAN, et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood* 2007;109:3189-3197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17170120>.

71. Charrin C, Thomas X, Ffrench M, et al. A report from the LALA-94 and LALA-SA groups on hypodiploidy with 30 to 39 chromosomes and near-triploidy: 2 possible expressions of a sole entity conferring poor prognosis in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* 2004;104:2444-2451. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15039281>.

72. Pullarkat V, Slovak ML, Kopecky KJ, et al. Impact of cytogenetics on the outcome of adult acute lymphoblastic leukemia: results of Southwest Oncology Group 9400 study. *Blood* 2008;111:2563-2572. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156492>.

73. Kamps WA, Bokkerink JP, Hakvoort-Cammel FG, et al. BFM-oriented treatment for children with acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation and treatment reduction for standard risk

patients: results of DCLSG protocol ALL-8 (1991-1996). *Leukemia* 2002;16:1099-1111. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12040440>.

74. Moricke A, Reiter A, Zimmermann M, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood* 2008;111:4477-4489. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18285545>.

75. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. *Blood* 2000;95:3310-3322. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10828010>.

76. Seibel NL, Steinherz PG, Sather HN, et al. Early postinduction intensification therapy improves survival for children and adolescents with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2008;111:2548-2555. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18039957>.

77. Stock W, La M, Sanford B, et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. *Blood* 2008;112:1646-1654. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18502832>.

78. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811. *Blood* 1995;85:2025-2037. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7718875>.

79. Bostrom BC, Sensel MR, Sather HN, et al. Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine

for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood* 2003;101:3809-3817. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12531809>.

80. Mitchell CD, Richards SM, Kinsey SE, et al. Benefit of dexamethasone compared with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the UK Medical Research Council ALL97 randomized trial. *Br J Haematol* 2005;129:734-745. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15952999>.

81. Pui CH. Central nervous system disease in acute lymphoblastic leukemia: prophylaxis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:142-146. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17124053>.

82. Teuffel O, Kuster SP, Hunger SP, et al. Dexamethasone versus prednisone for induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia* 2011;1232-1238. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21527934>.

83. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 2004;101:2788-2801. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15481055>.

84. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2000;18:547-561. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10653870>.

85. Koller CA, Kantarjian HM, Thomas D, et al. The hyper-CVAD regimen improves outcome in relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1997;11:2039-2044. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9447817>.

86. Hoelzer D, Ludwig WD, Thiel E, et al. Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1996;87:495-508. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8555471>.
87. Chrzanowska M, Kolecki P, Duczmal-Cichocka B, Fiet J. Metabolites of mercaptopurine in red blood cells: a relationship between 6-thioguanine nucleotides and 6-methylmercaptopurine metabolite concentrations in children with lymphoblastic leukemia. *Eur J Pharm Sci* 1999;8:329-334. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10425383>.
88. Lennard L, Lilleyman JS. Variable mercaptopurine metabolism and treatment outcome in childhood lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1989;7:1816-1823. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2585022>.
89. McLeod HL, Relling MV, Crom WR, et al. Disposition of antineoplastic agents in the very young child. *Br J Cancer Suppl* 1992;18:S23-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1503923>.
90. Hawwa AF, Collier PS, Millership JS, et al. Population pharmacokinetic and pharmacogenetic analysis of 6-mercaptopurine in paediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:826-837. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18823306>.
91. McLeod HL, Coulthard S, Thomas AE, et al. Analysis of thiopurine methyltransferase variant alleles in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 1999;105:696-700. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10354134>.
92. Bhatia S, Landier W, Shangguan M, et al. Nonadherence to oral mercaptopurine and risk of relapse in Hispanic and non-Hispanic white children with acute lymphoblastic leukemia: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2012;30:2094-2101. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22564992>.
93. Grant DM, Tang BK, Kalow W. Variability in caffeine metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 1983;33:591-602. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6687705>.
94. Grant DM, Tang BK, Campbell ME, Kalow W. Effect of allopurinol on caffeine disposition in man. *Br J Clin Pharmacol* 1986;21:454-458. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3754760>.
95. Burton NK, Barnett MJ, Aherne GW, et al. The effect of food on the oral administration of 6-mercaptopurine. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986;18:90-91. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3757164>.
96. Riccardi R, Balis FM, Ferrara P, et al. Influence of food intake on bioavailability of oral 6-mercaptopurine in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1986;3:319-324. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3153245>.
97. Weinshilboum RM, Sladek SL. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am J Hum Genet* 1980;32:651-662. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7191632>.
98. Evans WE, Horner M, Chu YQ, et al. Altered mercaptopurine metabolism, toxic effects, and dosage requirement in a thiopurine methyltransferase-deficient child with acute lymphocytic leukemia. *J Pediatr* 1991;119:985-989. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1960624>.
99. Lennard L, Gibson BE, Nicole T, Lilleyman JS. Congenital thiopurine methyltransferase deficiency and 6-mercaptopurine toxicity during treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 1993;69:577-579. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8257179>.
100. McLeod HL, Lin JS, Scott EP, et al. Thiopurine methyltransferase activity in American white subjects and black subjects. *Clin Pharmacol*

Ther 1994;55:15-20. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8299312>.

101. Collie-Duguid ES, Pritchard SC, Powrie RH, et al. The frequency and distribution of thiopurine methyltransferase alleles in Caucasian and Asian populations. *Pharmacogenetics* 1999;9:37-42. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10208641>.

102. Lennard L, Lilleyman JS. Individualizing therapy with 6-mercaptopurine and 6-thioguanine related to the thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. *Ther Drug Monit* 1996;18:328-334. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8857546>.

103. Relling MV, Hancock ML, Rivera GK, et al. Mercaptopurine therapy intolerance and heterozygosity at the thiopurine S-methyltransferase gene locus. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:2001-2008. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10580024>.

104. Relling MV, Gardner EE, Sandborn WJ, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther* 2013;93:324-325. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23422873>.

105. Relling MV, Gardner EE, Sandborn WJ, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:387-391. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21270794>.

106. Chessells JM, Harrison G, Lilleyman JS, et al. Continuing (maintenance) therapy in lymphoblastic leukaemia: lessons from MRC UKALL X. Medical Research Council Working Party in Childhood Leukaemia. *Br J Haematol* 1997;98:945-951. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9326194>.

107. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2012;367:2075-2088. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23190221>.

108. de Labarthe A, Rousselot P, Huguet-Rigal F, et al. Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. *Blood* 2007;109:1408-1413. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17062730>.

109. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med* 2006;354:2542-2551. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16775235>.

110. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2013;369:1783-1796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24180494>.

111. Ottmann O, Dombret H, Martinelli G, et al. Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. *Blood* 2007;110:2309-2315. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17496201>.

112. Ottmann OG, Wassmann B, Pfeifer H, et al. Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Cancer* 2007;109:2068-2076. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17429836>.

113. Ravandi F, O'Brien S, Thomas D, et al. First report of phase 2 study of dasatinib with hyper-CVAD for the frontline treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) acute

lymphoblastic leukemia. Blood 2010;116:2070-2077. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20466853>.

114. Schultz KR, Bowman WP, Aledo A, et al. Improved early event-free survival with imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a children's oncology group study. J Clin Oncol 2009;27:5175-5181. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805687>.

115. Thomas DA, Faderl S, Cortes J, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. Blood 2004;103:4396-4407. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14551133>.

116. Wassmann B, Pfeifer H, Goekbuget N, et al. Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). Blood 2006;108:1469-1477. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16638934>.

117. Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, et al. High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. J Clin Oncol 2006;24:460-466. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16344315>.

118. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. Cancer 2006;106:1569-1580. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16502413>.

119. Thomas DA, O'Brien S, Faderl S, et al. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Philadelphia chromosome-negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2010;28:3880-3889. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20660823>.

120. Berg SL, Blaney SM, Devidas M, et al. Phase II study of nelarabine (compound 506U78) in children and young adults with refractory T-cell malignancies: a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2005;23:3376-3382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908649>.

121. Cohen MH, Johnson JR, Justice R, Pazdur R. FDA drug approval summary: nelarabine (Arranon) for the treatment of T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma. Oncologist 2008;13:709-714. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18586926>.

122. DeAngelo DJ, Yu D, Johnson JL, et al. Nelarabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Cancer and Leukemia Group B study 19801. Blood 2007;109:5136-5142. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17344466>.

123. Foa R, Vitale A, Vignetti M, et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood 2011;118:6521-6528. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21931113>.

124. Arico M, Schrappe M, Hunger SP, et al. Clinical outcome of children with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated between 1995 and 2005. J Clin Oncol 2010;28:4755-4761. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20876426>.

125. Ottmann OG, Druker BJ, Sawyers CL, et al. A phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukemias. Blood 2002;100:1965-1971. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12200353>.

126. Wassmann B, Gokbuget N, Scheuring UJ, et al. A randomized multicenter open label phase II study to determine the safety and efficacy of induction therapy with imatinib (Glivec, formerly STI571) in comparison with standard induction chemotherapy in elderly (>55 years) patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+/BCR-ABL+) acute lymphoblastic leukemia (ALL) (CSTI571ADE 10). Ann

Hematol 2003;82:716-720. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14648032>.

127. Towatari M, Yanada M, Usui N, et al. Combination of intensive chemotherapy and imatinib can rapidly induce high-quality complete remission for a majority of patients with newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2004;104:3507-3512. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15315963>.

128. Tanguy-Schmidt A, Rousselot P, Chalandon Y, et al. Long-Term Follow-Up of the Imatinib GRAAPH-2003 Study in Newly Diagnosed Patients with De Novo Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A GRAALL Study. *Biology of blood and marrow transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2013;19:150-155. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879112003552?showall=true>.

129. Thomas DA, O'Brien SM, Faderl S, et al. Long-term outcome after hyper-CVAD and imatinib (IM) for de novo or minimally treated Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph-ALL) [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28:Abstract 6506. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/6506.

130. Burke MJ, Cao Q, Trotz B, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation (allogeneic HCT) for treatment of pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:1289-1294. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19731318>.

131. Rives S, Estella J, Gomez P, et al. Intermediate dose of imatinib in combination with chemotherapy followed by allogeneic stem cell transplantation improves early outcome in paediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (ALL): results of the Spanish Cooperative Group SHOP studies ALL-94, ALL-99 and ALL-2005. *Br J Haematol* 2011;154:600-611. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21707583>.

132. Cornelissen JJ, Carston M, Kollman C, et al. Unrelated marrow transplantation for adult patients with poor-risk acute lymphoblastic leukemia: strong graft-versus-leukemia effect and risk factors determining outcome. *Blood* 2001;97:1572-1577. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11238093>.

133. Esperou H, Boiron JM, Cayuela JM, et al. A potential graft-versus-leukemia effect after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results from the French Bone Marrow Transplantation Society. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:909-918. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12748668>.

134. Mizuta S, Matsuo K, Yagasaki F, et al. Pre-transplant imatinib-based therapy improves the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2011;25:41-47. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20944676>.

135. Fielding AK, Rowe JM, Richards SM, et al. Prospective outcome data on 267 unselected adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia confirms superiority of allogeneic transplantation over chemotherapy in the pre-imatinib era: results from the International ALL Trial MRC UKALLXII/ECOG2993. *Blood* 2009;113:4489-4496. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19244158>.

136. Bassan R, Rossi G, Pogliani EM, et al. Chemotherapy-phased imatinib pulses improve long-term outcome of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Northern Italy Leukemia Group protocol 09/00. *J Clin Oncol* 2010;28:3644-3652. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20606084>.

137. Ribera JM, Oriol A, Gonzalez M, et al. Concurrent intensive chemotherapy and imatinib before and after stem cell transplantation in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Final results of the CSTIBES02 trial.

Haematologica 2010;95:87-95. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19797728>.

138. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, et al. First Results of the GRAAPH-2005 Study in younger Adult Patients with De Novo Philadelphia Positive Acute Lymphoblastic Leukemia [abstract]. Blood 2008;112:Abstract 12. Available at:
<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;112/1/12>.

139. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, et al. Is Less Chemotherapy Detrimental in Adults with Philadelphia Chromosome (Ph)-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Treated with High-Dose Imatinib? Results of the Prospective Randomized Graaph-2005 Study [abstract]. Blood 2012;120:Abstract 138. Available at:
<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;120/2/1/138>.

140. Carpenter PA, Snyder DS, Flowers ME, et al. Prophylactic administration of imatinib after hematopoietic cell transplantation for high-risk Philadelphia chromosome-positive leukemia. Blood 2007;109:2791-2793. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17119111>.

141. Chen H, Liu KY, Xu LP, et al. Administration of imatinib after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation may improve disease-free survival for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. J Hematol Oncol 2012;5:29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22682059>.

142. Pfeifer H, Wassmann B, Bethge W, et al. Randomized comparison of prophylactic and minimal residual disease-triggered imatinib after allogeneic stem cell transplantation for BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 2013;27:1254-1262. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23212150>.

143. Branford S, Rudzki Z, Walsh S, et al. High frequency of point mutations clustered within the adenosine triphosphate-binding region of

BCR/ABL in patients with chronic myeloid leukemia or Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who develop imatinib (STI571) resistance. Blood 2002;99:3472-3475. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11964322>.

144. Hofmann WK, Jones LC, Lemp NA, et al. Ph(+) acute lymphoblastic leukemia resistant to the tyrosine kinase inhibitor STI571 has a unique BCR-ABL gene mutation. Blood 2002;99:1860-1862. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11861307>.

145. Jones D, Thomas D, Yin CC, et al. Kinase domain point mutations in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia emerge after therapy with BCR-ABL kinase inhibitors. Cancer 2008;113:985-994. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18615627>.

146. Soverini S, Colarossi S, Gnani A, et al. Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. Clin Cancer Res 2006;12:7374-7379. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17189410>.

147. Bujassoum S, Rifkind J, Lipton JH. Isolated central nervous system relapse in lymphoid blast crisis chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia in patients on imatinib therapy. Leuk Lymphoma 2004;45:401-403. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15101732>.

148. Leis JF, Stepan DE, Curtin PT, et al. Central nervous system failure in patients with chronic myelogenous leukemia lymphoid blast crisis and Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib (STI-571). Leuk Lymphoma 2004;45:695-698. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15160941>.

149. Pfeifer H, Wassmann B, Hofmann WK, et al. Risk and prognosis of central nervous system leukemia in patients with Philadelphia chromosome-positive acute leukemias treated with imatinib mesylate.

Clin Cancer Res 2003;9:4674-4681. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581336>.

150. Takayama N, Sato N, O'Brien SG, et al. Imatinib mesylate has limited activity against the central nervous system involvement of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia due to poor penetration into cerebrospinal fluid. Br J Haematol 2002;119:106-108. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12358909>.

151. O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, et al. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. Cancer Res 2005;65:4500-4505. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15930265>.

152. Shah NP, Tran C, Lee FY, et al. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. Science 2004;305:399-401. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15256671>.

153. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. N Engl J Med 2006;354:2531-2541. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16775234>.

154. Lilly MB, Ottmann OG, Shah NP, et al. Dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who failed imatinib: Results from a phase 3 study. Am J Hematol 2010;85:164-170. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20131302>.

155. Porkka K, Koskenvesa P, Lundan T, et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia. Blood 2008;112:1005-1012. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18477770>.

156. Delannoy A, Delabesse E, Lheritier V, et al. Imatinib and methylprednisolone alternated with chemotherapy improve the outcome of elderly patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAALL AFR09 study. Leukemia 2006;20:1526-1532. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16838024>.

157. Vignetti M, Fazi P, Cimino G, et al. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol. Blood 2007;109:3676-3678. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17213285>.

158. Rousselot P, Coude MM, Huguet F, et al. Dasatinib (Sprycel(R)) and Low Intensity Chemotherapy for First-Line Treatment in Patients with De Novo Philadelphia Positive ALL Aged 55 and Over: Final Results of the EWALL-Ph-01 Study [abstract]. Blood 2012;120:Abstract 666. Available at:
<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;120/21/666>.

159. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. Blood 2007;109:944-950. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17032921>.

160. Oriol A, Vives S, Hernandez-Rivas JM, et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. Haematologica 2010;95:589-596. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20145276>.

161. Tavernier E, Boiron JM, Huguet F, et al. Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial. Leukemia 2007;21:1907-1914. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17611565>.

162. Thomas DA, Kantarjian H, Smith TL, et al. Primary refractory and relapsed adult acute lymphoblastic leukemia: characteristics, treatment results, and prognosis with salvage therapy. *Cancer* 1999;86:1216-1230. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10506707>.
163. Hu Y, Liu Y, Pelletier S, et al. Requirement of Src kinases Lyn, Hck and Fgr for BCR-ABL1-induced B-lymphoblastic leukemia but not chronic myeloid leukemia. *Nat Genet* 2004;36:453-461. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15098032>.
164. Hofmann WK, Komor M, Wassmann B, et al. Presence of the BCR-ABL mutation Glu255Lys prior to ST1571 (imatinib) treatment in patients with Ph+ acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2003;102:659-661. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12663457>.
165. Pfeifer H, Wassmann B, Pavlova A, et al. Kinase domain mutations of BCR-ABL frequently precede imatinib-based therapy and give rise to relapse in patients with de novo Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood* 2007;110:727-734. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17405907>.
166. Redaelli S, Piazza R, Rostagno R, et al. Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants. *J Clin Oncol* 2009;27:469-471. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19075254>.
167. Verstovsek S, Golemovic M, Kantarjian H, et al. AMN107, a novel aminopyrimidine inhibitor of p190 Bcr-Abl activation and of in vitro proliferation of Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia cells. *Cancer* 2005;104:1230-1236. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16078266>.
168. Muller MC, Cortes JE, Kim DW, et al. Dasatinib treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia: analysis of responses according to preexisting BCR-ABL mutations. *Blood* 2009;114:4944-4953. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19779040>.
169. Soverini S, Colarossi S, Gnani A, et al. Resistance to dasatinib in Philadelphia-positive leukemia patients and the presence or the selection of mutations at residues 315 and 317 in the BCR-ABL kinase domain. *Haematologica* 2007;92:401-404. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17339191>.
170. Soverini S, Martinelli G, Colarossi S, et al. Presence or the emergence of a F317L BCR-ABL mutation may be associated with resistance to dasatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemia. *J Clin Oncol* 2006;24:e51-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17114651>.
171. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood* 2011;118:1208-1215. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21562040>.
172. U.S. Food and Drug Administration. Prescribing Information: ICLUSIG® (ponatinib) tablets for oral use. 2012. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/203469lbl.pdf. Accessed June 6, 2014
173. Cortes JE, Kantarjian HM, Brummendorf TH, et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood* 2011;118:4567-4576. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21865346>.
174. Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood* 2012;119:3403-3412. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22371878>.
175. Ishida Y, Terasako K, Oshima K, et al. Dasatinib followed by second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapse of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after

the first transplantation. *Int J Hematol* 2010;92:542-546. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20824399>.

176. Millot F, Cividin M, Brizard F, et al. Successful second allogeneic stem cell transplantation in second remission induced by dasatinib in a child with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:891-892. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19202569>.

177. Collins RH, Jr., Goldstein S, Giral S, et al. Donor leukocyte infusions in acute lymphocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:511-516. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11019840>.

178. Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM, et al. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. *Blood* 1995;86:2041-2050. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7655033>.

179. Keil F, Kalhs P, Haas OA, et al. Relapse of Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia after marrow transplantation: sustained molecular remission after early and dose-escalating infusion of donor leucocytes. *Br J Haematol* 1997;97:161-164. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9136959>.

180. Matsue K, Tabayashi T, Yamada K, Takeuchi M. Eradication of residual bcr-abl-positive clones by inducing graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:63-66. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11840146>.

181. Yazaki M, Andoh M, Ito T, et al. Successful prevention of hematological relapse for a patient with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after allogeneic bone marrow transplantation by donor leukocyte infusion. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:393-394. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9051252>.

182. Tiribelli M, Sperotto A, Candoni A, et al. Nilotinib and donor lymphocyte infusion in the treatment of Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) relapsing after allogeneic stem cell transplantation and resistant to imatinib. *Leuk Res* 2009;33:174-177. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18471874>.

183. Yoshimitsu M, Fujiwara H, Ozaki A, et al. Case of a patient with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia relapsed after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation treated successfully with imatinib and sequential donor lymphocyte infusions. *Int J Hematol* 2008;88:331-335. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18696183>.

184. Tachibana T, Numata A, Tanaka M, et al. Successful treatment with dasatinib and allogeneic peripheral blood stem cell transplant for imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia relapsing after bone marrow transplant and donor lymphocyte infusion. *Leuk Lymphoma* 2011;52:1376-1379. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21438838>.

185. Brentjens RJ, Davila ML, Riviere I, et al. CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med* 2013;5:177ra138. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23515080>.

186. Kochenderfer JN, Dudley ME, Feldman SA, et al. B-cell depletion and remissions of malignancy along with cytokine-associated toxicity in a clinical trial of anti-CD19 chimeric-antigen-receptor-transduced T cells. *Blood* 2012;119:2709-2720. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22160384>.

187. Grupp SA, Kalos M, Barrett D, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2013;368:1509-1518. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23527958>.

188. Sadelain M, Riviere I, Brentjens R. Targeting tumours with genetically enhanced T lymphocytes. *Nat Rev Cancer* 2003;3:35-45. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12509765>.

189. Hollyman D, Stefanski J, Przybylowski M, et al. Manufacturing validation of biologically functional T cells targeted to CD19 antigen for autologous adoptive cell therapy. *J Immunother* 2009;32:169-180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19238016>.

190. Davila ML, Riviere I, Wang X, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med* 2014;6:224ra225. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24553386>.

191. Gokbuget N, Stanze D, Beck J, et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. *Blood* 2012;120:2032-2041. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22493293>.

192. O'Brien S, Schiller G, Lister J, et al. High-dose vincristine sulfate liposome injection for advanced, relapsed, and refractory adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2013;31:676-683. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23169518>.

193. Grupp SA, Frey NV, Aplenc R, et al. T Cells Engineered With a Chimeric Antigen Receptor (CAR) Targeting CD19 (CTL019) Produce Significant In Vivo Proliferation, Complete Responses and Long-Term Persistence Without Gvhd In Children and Adults With Relapsed, Refractory ALL [abstract]. *Blood* 2013;122:Abstract 67. Available at: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/122/21/67.short#aff-1>.

194. de Bont JM, Holt Bvd, Dekker AW, et al. Significant difference in outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on pediatric vs adult protocols in the Netherlands. *Leukemia* 2004;18:2032-2035. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15483674>.

195. Hallbook H, Gustafsson G, Smedmyr B, et al. Treatment outcome in young adults and children >10 years of age with acute lymphoblastic leukemia in Sweden: a comparison between a pediatric protocol and an adult protocol. *Cancer* 2006;107:1551-1561. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16955505>.

196. Barry E, DeAngelo DJ, Neuberg D, et al. Favorable outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on Dana-Farber Cancer Institute Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Protocols. *J Clin Oncol* 2007;25:813-819. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17327603>.

197. Nachman JB, La MK, Hunger SP, et al. Young adults with acute lymphoblastic leukemia have an excellent outcome with chemotherapy alone and benefit from intensive postinduction treatment: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2009;27:5189-5194. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805689>.

198. Pui CH, Campana D, Pei D, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med* 2009;360:2730-2741. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19553647>.

199. Pui CH, Pei D, Campana D, et al. Improved prognosis for older adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29:386-391. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21172890>.

200. Ribera JM, Oriol A, Sanz MA, et al. Comparison of the results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia with the Programa Espanol de Tratamiento en Hematologia pediatric-based protocol ALL-96. *J Clin Oncol* 2008;26:1843-1849. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18398150>.

201. DeAngelo DJ, Dahlberg S, Silverman LB, et al. A Multicenter Phase II Study Using a Dose Intensified Pediatric Regimen in Adults with Untreated Acute Lymphoblastic Leukemia [abstract]. *Blood*

- 2007;110:Abstract 587. Available at:
<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;110/1/587>.
202. Huguet F, Leguay T, Raffoux E, et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study. *J Clin Oncol* 2009;27:911-918. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19124805>.
203. GlaxoSmithKline. Prescribing Information. ARRANON (nelarabine) Injection. 2011. Available at:
http://us.gsk.com/products/assets/us_arranon.pdf. Accessed June 6, 2014.
204. Winter SS, Devidas M, Wood B, et al. Nelarabine May Be Safely Incorporated Into a Phase III Study for Newly Diagnosed T-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group [abstract]. *Blood* 2010;116:Abstract 865. Available at:
<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;116/2/1/865>.
205. Ribera JM, Oriol A, Bethencourt C, et al. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic or autologous stem cell transplantation as post-remission treatment for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Results of the PETHEMA ALL-93 trial. *Haematologica* 2005;90:1346-1356. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16219571>.
206. Cornelissen JJ, van der Holt B, Verhoef GE, et al. Myeloablative allogeneic versus autologous stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first remission: a prospective sibling donor versus no-donor comparison. *Blood* 2009;113:1375-1382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18988865>.
207. Marks DI, Perez WS, He W, et al. Unrelated donor transplants in adults with Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia in first complete remission. *Blood* 2008;112:426-434. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18398065>.
208. Marks DI, Wang T, Perez WS, et al. The outcome of full-intensity and reduced-intensity conditioning matched sibling or unrelated donor transplantation in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first and second complete remission. *Blood* 2010;116:366-374. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20404137>.
209. Ram R, Gafter-Gvili A, Vidal L, et al. Management of adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis. *Cancer* 2010;116:3447-3457. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564092>.
210. Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, Naoe T. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as part of postremission therapy improves survival for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a metaanalysis. *Cancer* 2006;106:2657-2663. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16703597>.
211. Linker C, Damon L, Ries C, Navarro W. Intensified and shortened cyclical chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2002;20:2464-2471. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12011123>.
212. Marks DI, Paietta EM, Moorman AV, et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults: clinical features, immunophenotype, cytogenetics, and outcome from the large randomized prospective trial (UKALL XII/ECOG 2993). *Blood* 2009;114:5136-5145. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19828704>.
213. Maury S, Huguet F, Leguay T, et al. Adverse prognostic significance of CD20 expression in adults with Philadelphia chromosome-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2010;95:324-328. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19773266>.
214. Nguyen K, Devidas M, Cheng SC, et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's

Oncology Group study. Leukemia 2008;22:2142-2150. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18818707>.

215. Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 1998;339:605-615. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9718381>.

216. Pui CH, Pei D, Sandlund JT, et al. Long-term results of St Jude Total Therapy Studies 11, 12, 13A, 13B, and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 2010;24:371-382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20010620>.

217. Einsiedel HG, von Stackelberg A, Hartmann R, et al. Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Munster Group 87. J Clin Oncol 2005;23:7942-7950. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16258094>.

218. Tallen G, Ratei R, Mann G, et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. J Clin Oncol 2010;28:2339-2347. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20385996>.

219. Malempati S, Gaynon PS, Sather H, et al. Outcome after relapse among children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study CCG-1952. J Clin Oncol 2007;25:5800-5807. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18089878>.

220. Genzyme Corporation Prescribing Information. Clolar® (clofarabine) Injection for Intravenous Use. 2013. Available at: <http://products.sanofi.us/clolar/clolar.html>. Accessed June 6, 2014.

221. Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI, et al. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute

lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2006;24:1917-1923. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622268>.

222. Kantarjian H, Gandhi V, Cortes J, et al. Phase 2 clinical and pharmacologic study of clofarabine in patients with refractory or relapsed acute leukemia. Blood 2003;102:2379-2386. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12791647>.

223. Locatelli F, Testi AM, Bernardo ME, et al. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide as single-course re-induction therapy for children with refractory/multiple relapsed acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol 2009;147:371-378. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19747360>.

224. Hijiya N, Thomson B, Isakoff MS, et al. Phase 2 trial of clofarabine in combination with etoposide and cyclophosphamide in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. Blood 2011;118:6043-6049. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21967976>.

225. Miano M, Pistorio A, Putti MC, et al. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide for the treatment of relapsed or resistant acute leukemia in pediatric patients. Leuk Lymphoma 2012;53:1693-1698. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22303898>.

226. O'Connor D, Sibson K, Caswell M, et al. Early UK experience in the use of clofarabine in the treatment of relapsed and refractory paediatric acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol 2011;154:482-485. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21689087>.

227. Pigneux A, Sauvezie M, Vey N, et al. Clofarabine Combinations in Adults with Refractory/Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): A GRAALL Report [abstract]. Blood 2011;118:Abstract 2586. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/118/21/2586>.

228. Schiller G, Lee M, Territo M, et al. Phase II study of etoposide, ifosfamide, and mitoxantrone for the treatment of resistant adult acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol* 1993;43:195-199. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8352235>.

229. Weiss MA, Aliff TB, Tallman MS, et al. A single, high dose of idarubicin combined with cytarabine as induction therapy for adult patients with recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2002;95:581-587. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12209751>.

230. Faderl S, Thomas DA, O'Brien S, et al. Augmented hyper-CVAD based on dose-intensified vincristine, dexamethasone, and asparaginase in adult acute lymphoblastic leukemia salvage therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11:54-59. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21454191>.

231. Thomas DA, Kantarjian HM, Stock W, et al. Phase 1 multicenter study of vincristine sulfate liposomes injection and dexamethasone in adults with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2009;115:5490-5498. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19708032>.

232. O'Brien S, Thomas D, Ravandi F, et al. Outcome of adults with acute lymphocytic leukemia after second salvage therapy. *Cancer* 2008;113:3186-3191. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18846563>.

233. Talon Therapeutics, Inc. Prescribing Information: Marqibo® (vinCRISTine sulfate LIPOSOME injection) for intravenous infusion 2012. Available at: <http://www.marqibo.com/>. Accessed June 6, 2014.

234. Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, et al. Inotuzumab ozogamicin, an anti-CD22-calecheamicin conjugate, for refractory and relapsed acute lymphocytic leukaemia: a phase 2 study. *Lancet Oncol* 2012;13:403-411. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22357140>.

235. Topp MS, Goekbuget N, Zugmaier G, et al. Anti-CD19 BiTE Blinatumomab Induces High Complete Remission Rate In Adult Patients with Relapsed B-Precursor ALL: Updated Results of An Ongoing Phase II Trial [abstract]. *Blood* 2011;118:Abstract 252. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/118/21/252>.

236. Topp MS, Kufer P, Gokbuget N, et al. Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival. *J Clin Oncol* 2011;29:2493-2498. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21576633>.

237. Hahn T, Wall D, Camitta B, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute lymphoblastic leukemia in adults: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:1-30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16399566>.

238. Eapen M, Raetz E, Zhang MJ, et al. Outcomes after HLA-matched sibling transplantation or chemotherapy in children with B-precursor acute lymphoblastic leukemia in a second remission: a collaborative study of the Children's Oncology Group and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Blood* 2006;107:4961-4967. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16493003>.

239. Burger B, Zimmermann M, Mann G, et al. Diagnostic cerebrospinal fluid examination in children with acute lymphoblastic leukemia: significance of low leukocyte counts with blasts or traumatic lumbar puncture. *J Clin Oncol* 2003;21:184-188. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12525508>.

240. Lazarus HM, Richards SM, Chopra R, et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2006;108:465-472. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16556888>.

241. Reman O, Pigneux A, Huguet F, et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis and/or at first relapse: results from the GET-LALA group. *Leuk Res* 2008;32:1741-1750. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18508120>.
242. Annino L, Vegna ML, Camera A, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood* 2002;99:863-871. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11806988>.
243. Sancho JM, Ribera JM, Oriol A, et al. Central nervous system recurrence in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: frequency and prognosis in 467 patients without cranial irradiation for prophylaxis. *Cancer* 2006;106:2540-2546. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16700036>.
244. Nasser F, Eftekhari F. Clinical and radiologic review of the normal and abnormal thymus: pearls and pitfalls. *Radiographics* 2010;30:413-428. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20228326>.
245. Children's Oncology Group. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers. 2008. Available at: <http://www.survivorshipguidelines.org/>. Accessed June 6, 2014.
246. Mortuza FY, Papaioannou M, Moreira IM, et al. Minimal residual disease tests provide an independent predictor of clinical outcome in adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2002;20:1094-1104. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11844835>.
247. Neale GA, Coustan-Smith E, Stow P, et al. Comparative analysis of flow cytometry and polymerase chain reaction for the detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2004;18:934-938. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15029212>.
248. Kerst G, Kreyenberg H, Roth C, et al. Concurrent detection of minimal residual disease (MRD) in childhood acute lymphoblastic leukaemia by flow cytometry and real-time PCR. *Br J Haematol* 2005;128:774-782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15755280>.
249. Coustan-Smith E, Sancho J, Behm FG, et al. Prognostic importance of measuring early clearance of leukemic cells by flow cytometry in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002;100:52-58. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12070008>.
250. Coustan-Smith E, Sancho J, Hancock ML, et al. Clinical importance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2000;96:2691-2696. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11023499>.
251. Cave H, van der Werff ten Bosch J, Suci S, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer--Childhood Leukemia Cooperative Group. *N Engl J Med* 1998;339:591-598. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9718378>.
252. Coustan-Smith E, Behm FG, Sanchez J, et al. Immunological detection of minimal residual disease in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1998;351:550-554. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9492773>.
253. Stow P, Key L, Chen X, et al. Clinical significance of low levels of minimal residual disease at the end of remission induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010;115:4657-4663. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20304809>.
254. Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184

patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood* 2010;115:3206-3214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20154213>.

255. Basso G, Veltroni M, Valsecchi MG, et al. Risk of relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia is predicted by flow cytometric measurement of residual disease on day 15 bone marrow. *J Clin Oncol* 2009;27:5168-5174. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805690>.

256. Panzer-Grumayer ER, Schneider M, Panzer S, et al. Rapid molecular response during early induction chemotherapy predicts a good outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2000;95:790-794. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10648387>.

257. Ko RH, Ji L, Barnette P, et al. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study. *J Clin Oncol* 2010;28:648-654. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19841326>.

258. Coustan-Smith E, Gajjar A, Hijiya N, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia after first relapse. *Leukemia* 2004;18:499-504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14981525>.

259. Paganin M, Zecca M, Fabbri G, et al. Minimal residual disease is an important predictive factor of outcome in children with relapsed 'high-risk' acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2008;22:2193-2200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18754029>.

260. Bruggemann M, Raff T, Flohr T, et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006;107:1116-1123. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16195338>.

261. Holowiecki J, Krawczyk-Kulis M, Giebel S, et al. Status of minimal residual disease after induction predicts outcome in both standard and

high-risk Ph-negative adult acute lymphoblastic leukaemia. The Polish Adult Leukemia Group ALL 4-2002 MRD Study. *Br J Haematol* 2008;142:227-237. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18492099>.

262. Patel B, Rai L, Buck G, et al. Minimal residual disease is a significant predictor of treatment failure in non T-lineage adult acute lymphoblastic leukaemia: final results of the international trial UKALL XII/ECOG2993. *Br J Haematol* 2010;148:80-89. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19863538>.

263. Vidriales MB, Perez JJ, Lopez-Berges MC, et al. Minimal residual disease in adolescent (older than 14 years) and adult acute lymphoblastic leukemias: early immunophenotypic evaluation has high clinical value. *Blood* 2003;101:4695-4700. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586618>.

264. Nagafuji K, Miyamoto T, Eto T, et al. Monitoring of minimal residual disease (MRD) is useful to predict prognosis of adult patients with Ph-negative ALL: results of a prospective study (ALL MRD2002 Study). *J Hematol Oncol* 2013;6:14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23388549>.

265. Bassan R, Spinelli O, Oldani E, et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* 2009;113:4153-4162. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19141862>.

266. Raff T, Gokbuget N, Luschen S, et al. Molecular relapse in adult standard-risk ALL patients detected by prospective MRD monitoring during and after maintenance treatment: data from the GMALL 06/99 and 07/03 trials. *Blood* 2007;109:910-915. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17023577>.

267. Gokbuget N, Kneba M, Raff T, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies.

Blood 2012;120:1868-1876. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22442346>.

268. Dworzak MN, Froschl G, Printz D, et al. Prognostic significance and modalities of flow cytometric minimal residual disease detection in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood 2002;99:1952-1958. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11877265>.

269. Bruggemann M, Schrauder A, Raff T, et al. Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18-20 September 2008. Leukemia 2010;24:521-535. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20033054>.

270. Campana D. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010;2010:7-12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21239764>.

271. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. N Engl J Med 1992;326:845-851. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1542320>.

272. Marr KA, Seidel K, Slavin MA, et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. Blood 2000;96:2055-2061. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10979947>.

273. Slavin MA, Osborne B, Adams R, et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation--a prospective, randomized, double-blind study. J Infect Dis 1995;171:1545-1552. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7769290>.

274. Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, et al. Successful intermittent chemoprophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonitis. N Engl J Med

1987;316:1627-1632. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3495732>.

275. Lindemulder S, Albano E. Successful intermittent prophylaxis with trimethoprim/sulfamethoxazole 2 days per week for Pneumocystis carinii (jiroveci) pneumonia in pediatric oncology patients. Pediatrics 2007;120:e47-51. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17606548>.

276. U.S. Food and Drug Administration. Prescribing Information: BACTRIM™ sulfamethoxazole and trimethoprim DS (double strength) tablets and tablets USP. 2012. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/017377s071lbl.pdf. Accessed June 6, 2014.

277. Ferrazzini G, Klein J, Sulh H, et al. Interaction between trimethoprim-sulfamethoxazole and methotrexate in children with leukemia. J Pediatr 1990;117:823-826. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2231218>.

278. Ducore JM, Waller DA, Emslie G, Bertolone SJ. Acute psychosis complicating induction therapy for acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr 1983;103:477-480. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6577167>.

279. Friedenberg WR, Kyle RA, Knospe WH, et al. High-dose dexamethasone for refractory or relapsing multiple myeloma. Am J Hematol 1991;36:171-175. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1996557>.

280. Jenkins CA, Bruera E. Difficulties in diagnosing neuropsychiatric complications of corticosteroids in advanced cancer patients: two case reports. J Pain Symptom Manage 2000;19:309-317. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799797>.

281. Stiefel FC, Breitbart WS, Holland JC. Corticosteroids in cancer: neuropsychiatric complications. Cancer Invest 1989;7:479-491. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2695230>.

282. Kawedia JD, Kaste SC, Pei D, et al. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and pharmacogenetic determinants of osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011;117:2340-2347; quiz 2556. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21148812>.

283. Mattano LA, Jr., Devidas M, Nachman JB, et al. Effect of alternate-week versus continuous dexamethasone scheduling on the risk of osteonecrosis in paediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia: results from the CCG-1961 randomised cohort trial. *Lancet Oncol* 2012;13:906-915. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22901620>.

284. Mattano LA, Jr., Sather HN, Trigg ME, Nachman JB. Osteonecrosis as a complication of treating acute lymphoblastic leukemia in children: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 2000;18:3262-3272. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10986059>.

285. te Winkel ML, Pieters R, Hop WC, et al. Prospective study on incidence, risk factors, and long-term outcome of osteonecrosis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29:4143-4150. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21947829>.

286. Vora A. Management of osteonecrosis in children and young adults with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2011;155:549-560. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22077340>.

287. Vrooman LM, Stevenson KE, Supko JG, et al. Postinduction Dexamethasone and Individualized Dosing of Escherichia Coli L-Asparaginase Each Improve Outcome of Children and Adolescents With Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia: Results From a Randomized Study--Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 00-01. *J Clin Oncol* 2013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23358966>.

288. Asselin BL. The three asparaginases. Comparative pharmacology and optimal use in childhood leukemia. *Adv Exp Med Biol* 1999;457:621-629. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10500842>.

289. Pieters R, Hunger SP, Boos J, et al. L-asparaginase treatment in acute lymphoblastic leukemia: a focus on Erwinia asparaginase. *Cancer* 2011;117:238-249. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20824725>.

290. Stock W, Douer D, Deangelo DJ, et al. Prevention and management of asparaginase/pegasparaginase-associated toxicities in adults and older adolescents: recommendations of an expert panel. *Leuk Lymphoma* 2011;52:2237-2253. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21827361>.

291. Avramis VI, Sencer S, Periclou AP, et al. A randomized comparison of native Escherichia coli asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. *Blood* 2002;99:1986-1994. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11877270>.

292. Wang B, Relling MV, Storm MC, et al. Evaluation of immunologic crossreaction of anti-asparaginase antibodies in acute lymphoblastic leukemia (ALL) and lymphoma patients. *Leukemia* 2003;17:1583-1588. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12886246>.

293. Zalewska-Szewczyk B, Gach A, Wyka K, et al. The cross-reactivity of anti-asparaginase antibodies against different L-asparaginase preparations. *Clin Exp Med* 2009;9:113-116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19184328>.

294. Willer A, Gerss J, Konig T, et al. Anti-Escherichia coli asparaginase antibody levels determine the activity of second-line treatment with pegylated E coli asparaginase: a retrospective analysis within the ALL-BFM trials. *Blood* 2011;118:5774-5782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21940824>.

295. Vrooman LM, Supko JG, Neuberg DS, et al. Erwinia asparaginase after allergy to E. coli asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:199-205. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19672973>.

296. EUSA Pharma (USA), Inc. Prescribing Information. Asparaginase Erwinia chrysanthemi ERWINAZE™ For Injection, Intramuscular Use. 2014. Available at: http://www.erwinaze.com/wp-content/themes/erwinaze/hcp/pdf/ErwinazePI_Rev0314.pdf. Accessed June 6, 2014.