

JPLSG リンパ腫委員会 ※委員長

氏名	所属グループ名		施設名
鶴澤正仁※	CCLSG	グループ	愛知医科大学医学部小児科
高嶋能文	CCLSG	公募	静岡県立こども病院血液腫瘍科
小林良二	JACLS	グループ	特定医療法人北楡会札幌北楡病院小児科
三井哲夫	JACLS	グループ	山形大学医学部小児科
倭 和美	JACLS	公募	大阪市立大学医学部小児科
藤田直人	JACLS	グループ	広島赤十字・原爆病院小児科
稲田浩子	KYCCSG	グループ	久留米大学医学部小児科
菊地 陽	TCCSG	グループ	埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科
熊谷昌明	TCCSG	公募	国立成育医療センター血液科
森 鉄也	TCCSG	公募	国立成育医療センター小児腫瘍科
角南勝介	TCCSG	グループ	成田赤十字病院小児血液腫瘍科
嶋田 明	TCCSG	公募	群馬県立小児医療センター血液腫瘍科
田中文字子	TCCSG	公募	横浜市立大学医学部小児科
藤本純一郎	病理		国立成育医療センター研究所
中川温子	病理		国立成育医療センター臨床検査部
大島孝一	病理		久留米大学医学部病理学教室
深野玲司	KYCCSG	オブ	山口大学医学部小児科
岡村隆行	JACLS	オブ	琉球大学医学部小児科

JPLSG 再発ALL委員会 ※委員長

氏名	所属グループ名		施設名
小川千登世※	TCCSG	グループ	聖路加国際病院小児科
菊田 敦	CCLSG	グループ	福島県立医科大学医学部小児科
松下竹次	CCLSG	公募	国立国際医療センター小児科
鬼頭敏幸	JACLS	グループ	滋賀県立小児保健医療センター小児科
岡田恵子	JACLS	公募	大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科
井口晶裕	JACLS	グループ	旭川医科大学小児科
熊本忠史	JACLS	グループ	三重大学医学部小児科
永利義久	KYCCSG	グループ	国立病院機構九州がんセンター小児科
康 勝好	TCCSG	公募	東京大学医学部小児科
後藤裕明	TCCSG	公募	横浜市立大学医学部小児科
太田節雄	TCCSG	グループ	帝京大学ちば総合医療センター小児科
清河信敬	診断		国立成育医療センター研究所 発生・分化研究部
岩本彰太郎	診断		三重大学医学部小児科
堀 壽成	診断		愛知医科大学医学部小児科

JPLSG CML委員会 ※委員長

氏名	所属グループ名		施設名
嶋田博之※	TCCSG	グループ	慶應義塾大学医学部小児科
奈良妙美	CCLSG	グループ	静岡県立こども病院血液腫瘍科
伊藤正樹	CCLSG	グループ	福島県立医科大学医学部小児科
渡辺輝浩	CCLSG	公募	新潟県立がんセンター新潟病院小児科
浜本和子	JACLS	グループ	広島赤十字・原爆病院小児科
谷澤昭彦	JACLS	グループ	福井大学医学部小児科
村松秀城	JACLS		名古屋大学医学部小児科
堀田紀子	KYCCSG	グループ	山口大学医学部小児科
黒澤秀光	TCCSG	グループ	獨協医科大学小児科・血液
遠野千佳子	個人会員	グループ	青森労災病院小児科

JPLSG ALL委員会※委員長

氏名	所属グループ名		施設名
渡辺 新※	CCLSG	グループ	中通総合病院小児科
百名伸之	CCLSG	公募	沖縄県立南部医療センター・こども医療センター血液腫瘍科
今井千速	CCLSG	公募	新潟大学医学部小児科
八木啓子	JACLS	グループ	大阪府立急性期・総合医療センター小児科
佐藤 篤	JACLS	グループ	宮城県立こども病院血液腫瘍科
西村真一郎	JACLS	グループ	広島大学医学部附属病院小児科
堀部敬三	JACLS	公募	国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター
宇佐美郁哉	JACLS	公募	神戸市立医療センター中央市民病院小児科
岡本康裕	KYCCSG	グループ	鹿児島大学医学部小児科
土田昌宏	TCCSG	グループ	茨城県立こども病院
小原 明	TCCSG	グループ	東邦大学医学部輸血部
真部 淳	TCCSG	公募	聖路加国際病院小児科
出口隆生	JACLS	オブ	三重大学医学部小児科
横澤敏也	個人会員	オブ	国立病院機構名古屋医療センター血液内科

JPLSG HLH委員会 ※委員長

氏名	所属グループ名		施設名
石井榮一※	JACLS	グループ	愛媛大学医学部小児科
金兼弘和	CCLSG	グループ	富山大学医学部小児科
鈴木信寛	JACLS	グループ	札幌医科大学小児科
坂田顕文	JACLS	グループ	岐阜市民病院小児科
石田也寸志	JACLS	公募	愛媛大学医学部小児科
森本 哲	JACLS	公募	京都府立医科大学小児科
大杉夕子	JACLS	公募	大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科
大賀正一	KYCCSG	公募	九州大学大学院成長発達医学分野
子川和宏	TCCSG	公募	防衛医科大学校小児科
工藤寿子	TCCSG	グループ	筑波大学臨床医学系小児科
柳澤 龍	TCCSG	グループ	信州大学医学部小児科

JPLSG 長期フォローアップ委員会※委員長

氏名	所属グループ名		施設名
石田也寸志※	JACLS	グループ	愛媛大学医学部附属病院小児科
浅見恵子	CCLSG	グループ	新潟県立新潟がんセンター小児科
松下竹次	CCLSG	公募	国立国際医療センター小児科
大園秀一	KYCCSG	グループ	久留米大学医学部小児科
吉成みやこ	JACLS	グループ	東北大学医学部附属病院小児腫瘍科
堀 浩樹	JACLS	グループ	三重大学医学部小児科
前田美穂	TCCSG	グループ	日本医科大学附属病院小児科
有瀧健太郎	TCCSG	公募	国立成育医療センター総合診療部
石井榮三郎	TCCSG	グループ	長野県立こども病院血液腫瘍科
石本浩市	個人会員	公募	あけぼの小児クリニック
栗山貴久子	個人会員	公募	あいち小児保健医療総合センター心療部
岡 敏明	個人会員	公募	札幌徳州会病院小児科

JPLSG 病理委員会 ※委員長

氏名		施設名
中川温子※	個人会員	国立成育医療センター臨床検査部
藤本純一郎	個人会員	国立成育医療センター研究所
大島孝一	個人会員	久留米大学医学部病理学教室
田丸淳一	個人会員	埼玉医科大学総合医療センター病理
中村栄男	個人会員	名古屋大学医学部附属病院病理部
中峯寛和	個人会員	奈良医科大学病理診断学講座
北條 洋	個人会員	福島県立医科大学医学部第一病理学教室
吉野 正	個人会員	岡山大学大学院医歯学総合研究科病理・病態学
松野吉宏	個人会員	北海道大学病院病理部

JPLSG 分子・細胞遺伝学的診断委員会

林 泰秀※	TCCSG	群馬県立小児医療センター
堀 壽成	CCLSG	愛知医科大学医学部小児科
出口隆生	JACLS	三重大学医学部小児科
太田秀明	JACLS	大阪大学大学院医学系研究科小児発達医学
照井君典	JACLS	弘前大学医学部小児科
林 英蔚	JACLS	天理よろづ相談所病院小児科
岩本彰太郎	JACLS	三重大学医学部小児科
横田昇平	個人会員	京都府立医科大学第三内科
滝 智彦	個人会員	京都府立医科大学大学院医学研究科分子病態検査医学
清河信敬	個人会員	国立成育医療センター研究所発生・分化研究部形態発生研究室
横澤敏也	個人会員	国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター

JPLSG 監査委員会

小田 慈※	JACLS	岡山大学医学部保健学科
今泉益栄	JACLS	宮城県立こども病院血液腫瘍科
東 英一	JACLS	三重大学医学部小児科
工藤 亨	JACLS	北海道立子ども総合医療・療育センター
太田 茂	CCLSG	滋賀医科大学医学部小児科
松崎彰信	KYCCSG	九州大学医学部保健学科
林 泰秀	TCCSG	群馬県立小児医療センター
藤本純一郎	個人会員	国立成育医療センター研究所
掛江直子	外部委員	国立成育医療センター研究所成育政策科学研究部

JPLSG 研究審査委員会 ※委員長

氏名	所属グループ名	施設名
土屋 滋※	JACLS	東北大学大学院医学系研究科発生・発達医学講座 小児病態学分野
麦島秀雄	CCLSG	日本大学医学部
工藤 亨	JACLS	北海道立子ども総合医療・療育センター
松崎彰信	KYCCSG	九州大学医学部保健学科
佐藤武幸	TCCSG	千葉大学感染症管理治療部
戈木クレイグ・ヒル滋子	外部委員	東京都立保健科学大学
熱田由子	外部委員	名古屋大学医学部造血細胞移植情報管理学

JPLSG プロトコールレビューワーキンググループ ※委員長

氏名	所属グループ名	施設名
原 純一※	JACLS	大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科
七野浩之	CCLSG	日本大学医学部附属板橋病院小児科
佐藤 貴	JACLS	広島大学医学部小児科
末延聡一	JACLS	大分大学医学部小児科
澤田明久	JACLS	大阪府立母子保健総合医療センター小児科
岡田恵子	JACLS	大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科
梅田雄嗣	JACLS	京都大学大学院発達小児科学
松本公一	JACLS	名古屋第一赤十字病院小児血液腫瘍科
永利義久	KYCCSG	国立病院機構九州がんセンター小児科
岡本康裕	KYCCSG	鹿児島大学医学部小児科
藤村純也	TCCSG	順天堂大学医学部附属順天堂医院小児科
加藤元博	TCCSG	東京大学大学院医学系研究科
望月慎史	TCCSG	埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科
高橋良博	個人会員	国立病院機構青森病院小児科

JPLSG施設会員一覧

2008年2月1日

(187施設)

(敬称略)

施設コード	グループ	施設名	研究責任者	実務担当者
103	JACLS	札幌医科大学附属病院小児科	鈴木信寛	鈴木信寛
104	JACLS	北海道立子ども総合医療・療育センター小児科	工藤 亨	小田孝憲
106	JACLS	特定医療法人北楡会札幌北楡病院小児科	小林良二	小林良二
107	JACLS	北海道大学医学部附属病院小児科	金田 眞	金田 眞
108	CCLSG	独立行政法人国立病院機構 北海道がんセンター小児科	長 祐子	長 祐子
110	JACLS	KKR札幌医療センター小児科	鹿野高明	鹿野高明
111	JACLS	旭川医科大学附属病院小児科	吉田 眞	吉田 眞
112	JACLS	市立函館病院小児科	依田弥奈子	依田弥奈子
114	JACLS	市立釧路総合病院小児科	足立憲昭	水江伸夫
202	JACLS	弘前大学医学部附属病院小児科	伊藤悦朗	照井君典
206	JACLS	青森県立中央病院小児科	立花直樹	立花直樹
207	CCLSG	市立秋田総合病院小児科	小泉ひろみ	小泉ひろみ
208	CCLSG	中通総合病院小児科	渡辺 新	渡辺 新
209	CCLSG	秋田大学医学部附属病院小児科	矢野道広	矢野道広
210	JACLS	岩手医科大学附属病院小児科	遠藤幹也	遠藤幹也
211	JACLS	岩手県立北上病院小児科	越前屋竹寅	越前屋竹寅
214	JACLS	いわき市立総合磐城共立病院小児科	鈴木 潤	浅田洋司
216	CCLSG	福島県立医科大学附属病院小児科	菊田 敦	菊田 敦
217	JACLS	東北大学病院小児科・小児腫瘍科	土屋 滋	力石 健
218	JACLS	宮城県立こども病院血液腫瘍科	今泉益栄	佐藤 篤
220	JACLS	山形大学医学部附属病院小児科	三井哲夫	仙道 大
221	JACLS	仙台市立病院小児科	大竹正俊	大竹正俊
301	TCCSG	茨城県立こども病院小児科	土田昌宏	小池和俊
303	TCCSG	筑波大学附属病院小児科	福島 敬	福島 敬
304	TCCSG	横浜市立大学附属病院小児科	後藤裕明	後藤裕明
306	TCCSG	済生会横浜市南部病院小児科	甲斐純夫	高橋浩之
307	TCCSG	帝京大学医学部附属溝口病院小児科	石黒 精	鈴木徹臣
308	TCCSG	北里大学病院小児科	中舘尚也	中舘尚也
309	TCCSG	東海大学医学部附属病院小児科	加藤俊一	森本 克
310	TCCSG	昭和大学藤が丘病院小児科	磯山恵一	山本将平
311	TCCSG	神奈川県立こども医療センター血液・再生医療科	気賀沢寿人	松本正栄
312	TCCSG	聖マリアンナ医科大学病院小児科	木下明俊	木下明俊
313	TCCSG	聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科	瀧 正志	木下明俊
315	TCCSG	群馬県立小児医療センター血液腫瘍科	林 泰秀	外松 学
316	TCCSG	群馬大学医学部附属病院小児科	金澤 崇	金澤 崇
319	TCCSG	埼玉医科大学総合医療センター小児科	森脇浩一	森脇浩一
320	TCCSG	埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科	菊地 陽	菊地 陽
322	TCCSG	防衛医科大学校附属病院小児科	野々山恵章	子川和宏
323	TCCSG	埼玉医科大学病院小児科	石井佐織	石井佐織
324	TCCSG	帝京大学ちば総合医療センター小児科	太田節雄	野中俊秀
326	TCCSG	日本医科大学千葉北総病院小児科	浅野 健	浅野 健
328	TCCSG	成田赤十字病院小児血液腫瘍科	角南勝介	野口 靖
329	TCCSG	千葉大学医学部附属病院小児科	石和田稔彦	大木健太郎
330	TCCSG	千葉県こども病院血液腫瘍科	沖本由理	角田治美
332	TCCSG	松戸市立病院小児科	小森功夫	小森功夫
333	TCCSG	東京医科大学病院小児科	星加明德	小穴信吾
334	CCLSG	国立国際医療センター小児科	松下竹次	佐藤典子

施設コード	グループ	施設名	研究責任者	実務担当者
335	CCLSG	日本大学医学部附属板橋病院小児科	麦島秀雄	陳 基明
336	TCCSG	武蔵野赤十字病院小児科	日下隼人	今井雅子
337	TCCSG	帝京大学医学部附属病院 小児科	中村こずえ	中村こずえ
338	TCCSG	東京医科歯科大学医学部附属病院小児科	水谷修紀	長澤正之
339	TCCSG	東京慈恵会医科大学附属第三病院小児科	加藤陽子	加藤陽子
340	TCCSG	都立清瀬小児病院血液腫瘍科	金子 隆	金子 隆
341	TCCSG	東京慈恵会医科大学附属病院小児科	秋山政晴	加藤陽子
342	TCCSG	日本医科大学附属病院小児科	前田美穂	前田美穂
343	TCCSG	東京女子医科大学東医療センター小児科	和田恵美子	加藤文代
344	TCCSG	東京大学医科学研究所附属病院小児細胞移植科	辻浩一郎	海老原康博
345	TCCSG	東京大学医学部附属病院小児科	井田孔明	康 勝好
347	TCCSG	慶應義塾大学病院小児科	嶋田博之	嶋田博之
348	TCCSG	東京都立駒込病院小児科	賀来秀文	賀来秀文
349	TCCSG	東邦大学医療センター大森病院小児科	小原 明	小原 明
350	TCCSG	昭和大学病院小児科	北林 耐	阿部祥英
351	TCCSG	順天堂大学医学部附属順天堂病院小児科	齋藤正博	藤村純也
353	TCCSG	国立成育医療センター小児腫瘍科・血液科	熊谷昌明	清谷知賀子
354	TCCSG	聖路加国際病院小児科	細谷亮太	真部 淳
355	TCCSG	杏林大学医学部附属病院小児科	別所文雄	吉野 浩
356	TCCSG	東京歯科大学市川総合病院小児科	川口裕之	川口裕之
358	TCCSG	東京西徳州会病院小児科	小林美由紀	小林美由紀
359	TCCSG	獨協医科大学病院小児科	杉田憲一	黒澤秀光
360	TCCSG	自治医科大学附属病院小児科	郡司勇治	柏井良文
361	TCCSG	信州大学医学部附属病院小児科	小池健一	小池健一
362	TCCSG	長野県立こども病院血液・腫瘍科	石井栄三郎	石井栄三郎
363	CCLSG	新潟大学医歯学総合病院小児科	今井千速	今井千速
364	CCLSG	新潟県立がんセンター新潟病院小児科	浅見恵子	小川 淳
365	TCCSG	山梨大学医学部附属病院小児科	杉田完爾	犬飼岳史
367	TCCSG	埼玉医科大学国際医療センター、包括的がんセンター小児腫瘍科	田中竜平	田中竜平
401	JACLS	名鉄病院小児科	福田 稔	福田 稔
402	JACLS	藤田保健衛生大学附属病院小児科	吉川哲史	吉川哲史
403	CCLSG	愛知医科大学病院小児科	鶴澤正仁	堀 壽成
404	JACLS	小牧市民病院小児科	大野敏行	大野敏行
405	JACLS	独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター小児科	堀部敬三	前田尚子
407	JACLS	名古屋市立東市民病院小児科	矢崎 信	水谷圭吾
408	JACLS	名古屋第二赤十字病院小児科	石井睦夫	石井睦夫
409	JACLS	安城更生病院小児科	宮島雄二	宮島雄二
411	JACLS	名古屋第一赤十字病院小児血液腫瘍科	加藤剛二	松本公一
412	JACLS	名古屋大学医学部附属病院小児科	小島勢二	谷ヶ崎博
414	JACLS	名古屋市立大学医学部附属病院小児科	伊藤康彦	伊藤康彦
415	JACLS	豊橋市民病院小児科	伊藤 剛	伊藤 剛
416	JACLS	一宮市立市民病院小児科	判治康彦	三宅能成
417	JACLS	岡崎市民病院小児科	近藤 勝	近藤 勝
418	CCLSG	金沢大学医学部附属病院小児科	小泉晶一	犀川 太
419	CCLSG	石川県立中央病院小児科	堀田成紀	堀田成紀
420	CCLSG	金沢医科大学病院小児科	柳瀬卓也	柳瀬卓也
421	JACLS	岐阜市民病院小児科	鷹尾 明	篠田邦大
423	JACLS	岐阜大学医学部附属病院小児科	近藤直実	船戸道徳
424	JACLS	県西部浜松医療センター小児科	矢島周平	矢島周平

施設コード	グループ	施設名	研究責任者	実務担当者
425	JACLS	浜松医科大学附属病院小児科	岡田周一	岡田周一
427	CCLSG	静岡県立こども病院血液腫瘍科	三間屋純一	堀越泰雄
428	JACLS	市立島田市民病院小児科	武藤庫参	武藤庫参
430	JACLS	聖隷浜松病院小児科	松林 正	松林 正
431	TCCSG	静岡県立静岡がんセンター小児科	石田裕二	石田裕二
432	CCLSG	富山大学附属病院小児科	金兼弘和	野村恵子
435	JACLS	福井大学医学部附属病院小児科	眞弓光文	谷澤昭彦
438	JACLS	三重大学医学部附属病院小児科	駒田美弘	堀 浩樹
501	JACLS	独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター小児科	多和昭雄	多和昭雄
502	CCLSG	独立行政法人労働者健康福祉機構 大阪労災病院小児科	川村尚久	川村尚久
504	JACLS	大阪市立大学医学部附属病院小児科	倭 和美	倭 和美
505	JACLS	近畿大学医学部附属病院小児科	坂田尚己	坂田尚己
507	JACLS	松下記念病院小児科	吉原隆夫	石田宏之
508	JACLS	大阪府立母子保健総合医療センター血液・腫瘍科	井上雅美	井上雅美
510	JACLS	大阪大学医学部附属病院小児科	太田秀明	橋井佳子
512	JACLS	近畿大学医学部堺病院小児科	森口直彦	森口直彦
513	CCLSG	大阪医科大学附属病院小児科	河上千尋	河上千尋
514	JACLS	関西医科大学附属枚方病院小児科	河崎裕英	河崎裕英
515	JACLS	財団法人田附興風会北野病院小児科	秦 大資	塩田光隆
516	JACLS	大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科	原 純一	大杉夕子
517	JACLS	大阪赤十字病院小児科	田中晴樹	田中晴樹
518	JACLS	大阪府立急性期・総合医療センター小児科	細井 岳	細井 岳
519	JACLS	中野こども病院小児科	圀府寺美	圀府寺美
521	JACLS	市立岸和田市民病院小児科	瀬戸嗣郎	藤野寿典
523	JACLS	京都第一赤十字病院小児科	中林佳信	中林佳信
524	JACLS	京都桂病院小児科	若園吉裕	水嶋康浩
525	JACLS	京都大学医学部附属病院小児科	中畑龍俊	足立壮一
527	JACLS	京都市立病院小児科	黒田啓史	黒田啓史
528	JACLS	独立行政法人国立病院機構 京都医療センター小児科	秋山祐一	秋山祐一
529	JACLS	独立行政法人国立病院機構 舞鶴医療センター小児科	中島文明	中島文明
530	JACLS	京都府立医科大学附属病院小児科	杉本 徹	森本 哲
532	CCLSG	滋賀医科大学附属病院小児科	太田 茂	多賀 崇
533	JACLS	滋賀県立小児保健医療センター小児科	鬼頭敏幸	鬼頭敏幸
534	JACLS	大津赤十字病院小児科	今井 剛	今井 剛
536	JACLS	天理よろづ相談所病院小児科	南部光彦	林 英蔚
537	JACLS	奈良県立医科大学附属病院小児科	樋口万緑	樋口万緑
538	JACLS	神戸大学医学部附属病院小児科	早川 晶	矢内友子
540	JACLS	神戸市立医療センター中央市民病院小児科	宇佐美郁哉	宇佐美郁哉
541	JACLS	姫路赤十字病院小児科	久呉真章	高橋宏暢
542	JACLS	明石市立市民病院小児科	貫名貞之	石井るみ子
543	JACLS	兵庫県立こども病院血液腫瘍科	小阪嘉之	長谷川大一郎
544	JACLS	兵庫医科大学病院小児科	大塚欣敏	大塚欣敏
545	JACLS	西神戸医療センター小児科	松原康策	松原康策
546	JACLS	社会保険神戸中央病院小児科	坂本 泉	加納 原
547	JACLS	日本赤十字社和歌山医療センター小児科	百井 亨	濱畑啓悟
548	JACLS	和歌山県立医科大学附属病院小児科	神波信次	神波信次
601	JACLS	愛媛県立中央病院小児科	徳田桐子	徳田桐子
602	JACLS	愛媛大学医学部附属病院小児科	石井榮一	田内久道
603	JACLS	松山赤十字病院小児科	小谷信行	雀部 誠

施設コード	グループ	施設名	研究責任者	実務担当者
604	JACLS	独立行政法人国立病院機構 岡山医療センター小児科	古山輝久	古山輝久
605	JACLS	岡山大学医学部・歯学部附属病院小児科	小田 慈	茶山公祐
606	JACLS	岡山済生会総合病院小児科	赤在あゆみ	赤在あゆみ
607	JACLS	岡山赤十字病院小児科	榎原幸二	榎原幸二
609	JACLS	川崎医科大学附属病院小児科	川崎浩三	川崎浩三
610	JACLS	倉敷中央病院小児科	藤原充弘	藤原充弘
611	CCLSG	独立行政法人国立病院機構 香川小児病院小児科	岩井朝幸	岩井朝幸
612	JACLS	香川大学医学部附属病院小児科	今井 正	今井 正
613	JACLS	高知医療センター小児科	西内律雄	西内律雄
614	CCLSG	高知赤十字病院小児科	阿部孝典	阿部孝典
615	JACLS	高知大学医学部附属病院小児科	脇口 宏	久川浩章
616	JACLS	松江赤十字病院小児科	岡田雅行	岡田雅行
617	JACLS	島根大学医学部附属病院小児科	金井理恵	金井理恵
618	JACLS	島根県立中央病院小児科	浅井康一	浅井康一
619	CCLSG	徳島大学病院小児科	渡辺浩良	渡辺浩良
620	CCLSG	鳥取大学医学部附属病院小児科	上山潤一	上山潤一
621	CCLSG	鳥取県立中央病院小児科	星加忠孝	星加忠孝
622	JACLS	広島大学病院小児科	小林正夫	西村真一郎
623	JACLS	独立行政法人国立病院機構 呉医療センター小児科	田中丈夫	田中丈夫
624	JACLS	広島赤十字・原爆病院小児科	浜本和子	藤田直人
625	KYCCSG	山口大学医学部附属病院小児科	堀田紀子	深野玲司
629	CCLSG	徳島赤十字病院 小児科	渡辺 力	渡辺 力
702	KYCCSG	大分県立病院小児科	糸長伸能	糸長伸能
703	JACLS	大分大学医学部附属病院小児科	末延聡一	末延聡一
704	JACLS	琉球大学医学部附属病院小児科	岡村隆行	岡村隆行
705	CCLSG	沖縄県立南部医療センター 小児科医療センター血液腫瘍科	百名伸之	百名伸之
706	KYCCSG	鹿児島市立病院小児科	川上 清	川上 清
707	KYCCSG	鹿児島大学病院小児診療センター小児科	河野嘉文	岡本康裕
708	TCCSG	独立行政法人国立病院機構 熊本医療センター小児科	高木一孝	森永信吾
709	TCCSG	熊本大学医学部附属病院小児科	橋山元浩	橋山元浩
710	TCCSG	熊本赤十字病院小児科	右田昌宏	右田昌宏
711	JACLS	佐賀大学医学部附属病院小児科	尾形善康	西 眞範
712	CCLSG	長崎大学医学部・歯学部附属病院小児科	岡田雅彦	岡田雅彦
713	KYCCSG	北九州市立医療センター小児科	日高靖文	日高靖文
714	JACLS	北九州市立八幡病院 小児救急センター小児科	神菌淳司	神菌淳司
715	KYCCSG	久留米大学医学部附属病院小児科	稲田浩子	上田耕一郎
716	JACLS	産業医科大学病院小児科	白幡 聡	宮地良介
717	KYCCSG	九州大学病院小児科	原 寿郎	松崎彰信
718	KYCCSG	独立行政法人国立病院機構 九州がんセンター小児科	岡村 純	永利義久
719	KYCCSG	福岡大学病院小児科	柳井文男	柳井文男
720	KYCCSG	浜の町病院小児科	中山秀樹	中山秀樹
721	KYCCSG	宮崎大学医学部附属病院小児科	盛武 浩	下之段秀美



## 個人会員

2008年3月10日現在  
(敬称略)

会員名	施設名		
藤本純一郎	国立成育医療センター研究所		病理委員会
大島孝一	久留米大学医学部	病理学教室	病理委員会
田丸淳一	埼玉医科大学総合医療センター	病理	病理委員会
中川温子	国立成育医療センター	臨床検査部	病理委員会
中村栄男	名古屋大学医学部附属病院	病理部	病理委員会
中峯寛和	奈良医科大学	病理診断学講座	病理委員会
北條 洋	福島県立医科大学医学部	第一病理学教室	病理委員会
吉野 正	岡山大学大学院医歯学総合研究科	病理・病態学	病理委員会
清河信敬	国立成育医療センター研究所	発生・分化研究部	分子・細胞遺伝学的診断委員会
石本浩市	あけぼの小児クリニック		長期フォローアップ委員会
市川 仁	国立がんセンター研究所	腫瘍発現解析プロジェクト	
岡 敏明	医療法人徳州会札幌徳州会病院	小児科	長期フォローアップ委員会
栗山貴久子	あいち小児保健医療総合センター	心療部	長期フォローアップ委員会
宮地勇人	東海大学医学部附属病院	臨床検査科	
江良択実	熊本大学医学部附属病院	血液内科	
横田昇平	京都府立医科大学	血液・腫瘍内科	分子・細胞遺伝学的診断委員会
滝 智彦	京都府立医科大学大学院医学研究科	分子病態検査医学	分子・細胞遺伝学的診断委員会
横澤敏也	名古屋医療センター臨床研究センター	血液・腫瘍研究部	分子・細胞遺伝学的診断委員会
齋藤友博	永井クリニック		Ph1ALL委員会
山本 健	九州大学防御医学研究所	ゲノム集団遺伝学分野	
堀内久徳	京都大学病院	循環器内科	
絹川直子	九州大学病院	医療情報部	
佐藤武幸	千葉大学医学部附属病院	感染症管理治療部	
安川正貴	愛媛大学医学部	第一内科	
遠野千佳子	青森労災病院	小児科	CML委員会
松野吉宏	北海道大学病院	病理部	病理委員会
高橋良博	国立病院機構青森病院	小児科	乳児白血病委員会、PRWG
正木英一	国立成育医療センター	放射線診療部	
伊藤雅文	名古屋第一赤十字病院	病理部	
渡辺智之	社会福祉法人仁至会認知症介護研究・研修大府センター		
東 達也	滋賀県立成人病センター研究所		
吉見礼美	名古屋大学医学部	造血細胞移植情報管理学	
牧本 敦	国立がんセンター中央病院	小児科	
徳山美香	東邦大学医療センター佐倉病院	小児科	

(計34名)

## VI. 研究成果の刊行に関する一覧表

著者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Shimada A, Taki T, Kubota C, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Hayashi Y.	No nucleophosmin mutations in pediatric acute myeloid leukemia with normal karyotype: a study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group.	Leukemia	21(6)	1307	2007
Shimada A, Taki T, Kubota C, Itou T, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Hayashi Y.	N822 mutation of KIT gene was frequent in pediatric acute myeloid leukemia patients with t(8;21) in Japan: a study of the Japanese childhood AML cooperative study group.	Leukemia	21(10)	2218-9	2007
Tomizawa D, Koh K, Sato T, Kinukawa N, Morimoto A, Isoyama K, Kosaka Y, Oda T, Oda M, Hayashi Y, Eguchi M, Horibe K, Nakahata T, Mizutani S, Ishii E.	Outcome of risk-based therapy for infant acute lymphoblastic leukemia with or without an MLL gene rearrangement, with emphasis on late effects: a final report of two consecutive studies, MLL96 and MLL98, of the Japan Infant Leukemia Study Group.	Leukemia	21(11)	2258-63	2007
Tsuzuki S, Karnan S, Horibe K, Matsumoto K, Kato K, Inukai T, Goi K, Sugita K, Nakazawa S, Kasugai Y, Ueda R, Seto M.	Genetic abnormalities involved in t(12;21) TEL-AML1 acute lymphoblastic leukemia: Analysis by means of array-based comparative genomic hybridization.	Cancer Sci	98(5)	698-706	2007
Hidaka H, Yagasaki H, Takahashi Y, Hama A, Nishio N, Tanaka M, Yoshida N, Villalobos IB, Wang Y, Xu Y, Horibe K, Chen S, Kadomatsu K, Kojima S.	Increased midkine gene expression in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia.	Leuk Res	31(8)	1045-51	2007
Kudo K, Kojima S, Tabuchi K, Yabe H, Tawa A, Imaizumi M, Hanada R, Hamamoto K, Kobayashi R, Morimoto A, Nakayama H, Tsuchida M, Horibe K, Kigasawa H, Tsukimoto I; Japanese Childhood AML Cooperative Study Group.	Prospective study of a pirarubicin, intermediate-dose cytarabine, and etoposide regimen in children with Down syndrome and acute myeloid leukemia: the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group.	J Clin Oncol.	25(34)	5442-7	2007

著者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Shimada A, Taki T, Tabuchi K, Taketani T, Hanada R, Tawa A, Tsuchida M, Horibe K, Tsukimoto I, Hayashi Y.	Tandem duplications of MLL and FLT3 are correlated with poor prognoses in pediatric acute myeloid leukemia: A study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group.	Pediatr Blood Cancer	50(2)	264-9	2008
Hama A, Yagasaki H, Takahashi Y, Nishio N, Muramatsu H, Yoshida N, Tanaka M, Hidaka H, Watanabe N, Yoshimi A, Matsumoto K, Kudo K, Kato K, <u>Horibe K</u> , Kojima S.	Acute megakaryoblastic leukaemia (AMKL) in children: a comparison of AMKL with and without Down syndrome.	Br J Haematol	140(5)	552-61	2008
Ashihara E, Nakamura S, Inaba T, Taki T, <u>Hayashi Y</u> , Shimazaki C.	A novel AF10-CALM fusion transcript in gamma/delta-T cell type lymphoblastic lymphoma.	Am J Hematol	82	859-860	2007
Shimada A, Ichikawa H, Taki T, Kubota C, Hongo T, Sako M, Morimoto A, Tawa A, Tsukimoto I, <u>Hayashi Y</u> .	Low Frequency of KIT Gene Mutation in Pediatric Acute Myeloid Leukemia with inv(16)(p13q22): A Study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group.	Int J Hematol	86	289-290	2007
Furuichi Y, Goi K, Inukai T, Sato H, Nemoto A, Takahashi K, Akahane K, Hirose K, Honna H, Kuroda I, Zhang X, Kagami K, <u>Hayashi Y</u> , Harigaya K, Nakazawa S, Sugita K.	Fms-like tyrosine kinase 3 ligand stimulation induces MLL-rearranged leukemia cells into quiescence resistant to antileukemic agents.	Cancer Res	67	9852-9861	2007
Shimada A, Taketani T, Kikuchi A, Hanada R, Arakawa H, Kimura H, Chen Y, <u>Hayashi Y</u> .	AML1 mutation and FLT3-internal tandem duplication in leukemia transformed from myelodysplastic syndrome.	J Pediatr Hematol Oncol	29	666-667	2007
Nemoto N, Suzukawa K, Shimizu S, Shinagawa A, Takei N, Taki T, <u>Hayashi Y</u> , Kojima H, Kawakami Y, Nagasawa T.	Identification of a novel fusion gene MLL-MAML2 in secondary acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome with inv(11)(q21q23).	Genes Chromosomes Cancer	46	813-819	2007
Shimada A, <u>Hayashi Y</u> , Ogasawara M, Park MJ, Katoh M, Minakami H, Kitoh T, Kojima S, Kawa K, Kimura H.	Pro-inflammatory cytokinemia is frequently found in Down syndrome patients with hematological disorders.	Leuk Res	31	1199-1203	2007

著者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Kawamura M, Kaku H, Taketani T, Taki T, Shimada A, <u>Hayashi Y.</u>	Mutations of GATA1, FLT3, MLL-partial tandem duplication, NRAS, and RUNX1 genes are not found in a 7-year-old Down syndrome patient with acute myeloid leukemia (FAB-M2) having a good prognosis.	Cancer Genet Cytogenet	180	74-78	2008
Kagawa Y, Noge I, Higashigawa M, <u>Komada Y.</u>	Combined antitumor effect of cyclophosphamide and bromodeoxyuridine in BDF1 mice bearing L1210 ascites tumors.	Biol Pharm Bull	31(1)	57-61	2008
Li Y, Dida F, Iwao A, Deguchi T, Azuma E, <u>Komada Y.</u>	Cell cycle dependency of caspase activation in Fas-induced apoptosis in leukemia cells.	Cancer Sci	98(8)	1174-83	2007
Suminoe A, Matsuzaki A, Hattori H, Koga Y, <u>Ishii E,</u> Hara T.	Expression of matrix metalloproteinase (MMP) and tissue inhibitor of MMP (TIMP) genes in blasts of infant acute lymphoblastic leukemia with organ involvement.	Leukemia Res	31	1437-1440	2007
Matsuda K, Shimada A, Yoshida N, Ogawa A, <u>Watanabe A,</u> Yajima S, Iizuka S, Koike K-t, Yanai F, Kawasaki K, Yanagimachi M, Kikuchi A, Ohtsuka Y, Hidaka E, Yamauchi K, Tanaka M, Yanagisawa R, Nakazawa Y, Shiohara M, <u>Manabe A,</u> Kojima S, Koike K	Spontaneous improvement of hematologic abnormalities in patients having juvenile myelomonocytic leukemia with specific RAS mutations.	Blood	109	5477-5480	2007
Adachi S, <u>Manabe A,</u> Imaizumi M, Taga T, Tawa A, <u>Tsurusawa M,</u> Kikuchi A, Masunaga A, Tsuchida M, Nakahata T.	Acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia in children.	Int J Hematol	86	358-363	2007
Kato I, <u>Manabe A,</u> Aoyama C, Kamiya T, Morimoto T, Matsufuji H, Suzuki K, Kitagawa Y, Hori T, Tsurusawa M, Kiyokawa N, <u>Fujimoto J,</u> Hosoya R.	Development of diffuse large B cell lymphoma during the maintenance therapy for B-lineage acute lymphoblastic leukemia.	Pediatr Blood Cancer	48	230-2	2007

著者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Suzuki K, Kiyokawa N, Taguchi T, Takenouchi H, Saito M, Shimizu T, Okita H, <u>Fujimoto J.</u>	Characterization of monocyte-macrophage-lineage cells induced from CD34+ bone marrow cells in vitro.	Int J Hematol	85(5)	384-9	2007
Taguchi T, Takenouchi H, Shiozawa Y, Matsui J, Kitamura N, Miyagawa Y, Katagiri YU, Takahashi T, Okita H, <u>Fujimoto J.</u> , Kiyokawa N.	Interleukin-7 contributes to human pro-B-cell development in a mouse stromal cell-dependent culture system.	Exp Hematol	35(9)	1398-407	2007
<u>Tsurusawa M.</u> , Yumura-Yagi K, Ohara A, Hara J, Katano N, Tsuchida M; Japanese Study Groups.	Survival outcome after the first central nervous system relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective analysis of 79 patients in a joint program involving the experience of three Japanese study groups.	Int J Hematol	85	36-40	2007
大園秀一、 <u>石田也寸志</u> 、栗山貴久子、浅見恵子、松下竹次、前田美穂、有瀧健太郎、石井栄三郎、吉成みやこ、石本浩市、 <u>堀部敬三</u>	小児がん長期フォローアップ調査報告	日本小児科学会雑誌	111	1392-1398	2007
<u>堀部敬三</u>	JPLSG の最近の話題	BLOOD TOPICS	1	9-15	2007

## VII. 代表的論文

## ORIGINAL ARTICLE

Outcome of risk-based therapy for infant acute lymphoblastic leukemia with or without an *MLL* gene rearrangement, with emphasis on late effects: a final report of two consecutive studies, MLL96 and MLL98, of the Japan Infant Leukemia Study GroupD Tomizawa<sup>1</sup>, K Koh<sup>2</sup>, T Sato<sup>3</sup>, N Kinukawa<sup>4</sup>, A Morimoto<sup>5</sup>, K Ioyama<sup>6</sup>, Y Kosaka<sup>7</sup>, T Oda<sup>8</sup>, M Oda<sup>9</sup>, Y Hayashi<sup>10</sup>, M Eguchi<sup>11</sup>, K Horibe<sup>12</sup>, T Nakahata<sup>13</sup>, S Mizutani<sup>1</sup> and E Ishii<sup>14</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics and Developmental Biology, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan; <sup>2</sup>Department of Pediatrics, University of Tokyo, Tokyo, Japan; <sup>3</sup>Department of Pediatrics, Hiroshima University, Hiroshima, Japan; <sup>4</sup>Department of Medical Information Science, Kyushu University, Fukuoka, Japan; <sup>5</sup>Department of Pediatrics, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan; <sup>6</sup>Department of Pediatrics, Showa University Fujigaoka Hospital, Yokohama, Japan; <sup>7</sup>Department of Hematology and Oncology, Hyogo Children's Hospital, Kobe, Japan; <sup>8</sup>Department of Pediatrics, Hokkaido Children's Hospital and Medical Center, Sapporo, Japan; <sup>9</sup>Department of Pediatrics, Okayama University, Okayama, Japan; <sup>10</sup>Department of Hematology and Oncology, Gunma Children's Medical Center, Shibukawa, Japan; <sup>11</sup>Department of Hematology, Dokkyo Medical University, Tochigi, Japan; <sup>12</sup>Clinical Research Center, National Nagoya Hospital, Nagoya, Japan; <sup>13</sup>Department of Pediatrics, Kyoto University, Kyoto, Japan and <sup>14</sup>Department of Pediatrics, Ehime University School of Medicine, Ehime, Japan

We evaluated the efficacy of a treatment strategy in which infants with acute lymphoblastic leukemia (ALL) were stratified by their *MLL* gene status and then assigned to different risk-based therapies. A total of 102 patients were registered on two consecutive multicenter trials, designated MLL96 and MLL98, between 1995 and 2001. Those with a rearranged *MLL* gene (*MLL*-R,  $n=80$ ) were assigned to receive intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), while those with germline *MLL* (*MLL*-G,  $n=22$ ) were treated with chemotherapy alone. The 5-year event-free survival (EFS) rate for all 102 infants was 50.9% (95% confidence interval, 41.0–60.8%). The most prominent late effect was growth impairment, observed in 58.9% of all evaluable patients in the *MLL*-R group. This plan of risk-based therapy appears to have improved the overall prognosis for infants with ALL, compared with previously reported results. However, over half the events in patients with *MLL* rearrangement occurred before the instigation of HSCT, and that HSCT-related toxic events comprised 36.3% (8/22) of post-transplantation events, suggesting that further stratification within the *MLL*-R group and the development of more effective early-phase intensification chemotherapy will be needed before the full potential of this strategy is realized.

*Leukemia* (2007) 21, 2258–2263; doi:10.1038/sj.leu.2404903; published online 9 August 2007

**Keywords:** infant acute lymphoblastic leukemia; *MLL* gene; hematopoietic stem cell transplantation; late effects

## Introduction

The outcome of therapy for children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) has markedly improved over the last four decades, to the extent that approximately 80% of affected patients are now cured.<sup>1</sup> However, infants with ALL, who represent 2.5–5% of all childhood ALL cases, continue to have

high relapse rates and a dismal prognosis, as illustrated by recently published event-free survival (EFS) rates of 22–54%.<sup>2–8</sup> ALL in infancy has several distinctive clinical characteristics compared with common childhood ALL, including hyperleukocytosis, hepatosplenomegaly, central nervous system (CNS) disease and a high frequency of molecularly evident rearrangement of the *MLL* gene at chromosome band 11q23.<sup>9–12</sup> Among these features, *MLL* gene rearrangement, found in 70–80% of infant ALL cases studied with molecular techniques, is an independent risk factor most predictive of recurrent leukemia.<sup>13–15</sup>

The high failure rate in infants with ALL, especially those with *MLL* gene rearrangement, can be attributed to early relapse after remission rather than toxicity, and warrants consideration of intensified therapy. We therefore segregated infants with ALL into two subgroups according to their *MLL* gene status in two consecutive nationwide multicenter studies, designated MLL96 and MLL98. Infants with a rearranged *MLL* (*MLL*-R) gene received intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), while those with a germline *MLL* gene were treated with standard intensive chemotherapy for ALL alone. This report updates findings published earlier<sup>16–18</sup> and extends the analysis to long-term side effects. By combining data from two studies with similar treatment strategies, we were able to analyze results for a relatively large cohort with this rare subtype of ALL. The additional detail on prognostic features should facilitate further risk stratification among *MLL*-rearranged cases, while outcome data on the increased number of patients undergoing HSCT should stimulate critical discussion of the role of this procedure in future treatment strategies for infants with ALL.

## Materials and methods

## Patients

Between December 1995 and December 2001, 102 consecutive infants with ALL, younger than 12 months, were registered and treated on two protocols, designated MLL96 (55 patients) and MLL98 (47 patients). These studies accrued more than 80% of all Japanese infants with ALL over the 6-year enrollment period, based on results of a nationwide surveillance study.<sup>17</sup> The

Correspondence: Dr D Tomizawa, Department of Pediatrics and Developmental Biology, Postgraduate School of Medicine, Tokyo Medical and Dental University, 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 1138519, Japan.

E-mail: dtomizawa.ped@tmd.ac.jp

Received 15 March 2007; revised 11 July 2007; accepted 12 July 2007; published online 9 August 2007



diagnosis of ALL was based on bone marrow morphology and cytochemical staining results. Each patient was evaluated with respect to the characteristics of the leukemic cells, including immunophenotype, cytogenetics and *MLL* gene status. Written informed consent, provided according to the Declaration of Helsinki, was obtained from the guardians of the patients, with institutional review board approval obtained for all aspects of this investigation.

#### Detection of *MLL* gene rearrangement and cytogenetic analysis

The *MLL* gene status of each patient was determined by Southern blot analysis and/or split-signal fluorescence *in situ* hybridization (FISH) as previously described.<sup>16</sup> Leukemic cell karyotypes were determined by cytogenetic analysis with a G-banding technique.<sup>16</sup>

#### Treatment

The details of the therapeutic regimens used in the MLL96 and MLL98 studies are described in Supplementary Tables.<sup>16–18</sup> Briefly, patients with rearranged *MLL* (MLL-R) received induction therapy and three courses of postremission intensification therapy followed by HSCT if a suitable donor was available. Patients with germline *MLL* (MLL-G) were assigned to a chemotherapy arm consisting of induction, consolidation and CNS prophylaxis, intensification, reinduction and maintenance phases, administered over 83–85 weeks. Except for vincristine, drug dosages on the MLL98 protocol were calculated on the basis of body surface area, while dosages on the MLL96 protocol were based on body weight. This modification increased the dosages of all antileukemic drugs used in the MLL98 study by 1.2- to 2-fold over those in the MLL96 study.

Patients in the MLL-R group underwent HSCT in first remission (CR1), if a 5 to 6/6 human leukocyte antigen-matched related donor, 6/6-matched unrelated donor or 4 to 6/6-matched unrelated cord blood donor was available. The protocol-specified conditioning regimen comprised either a total-body irradiation (TBI; 12 Gy in six fractions, twice a day on days –7 to –5) or busulfan (BU; 35 mg/m<sup>2</sup>/dose orally, 4 times a day on days –8 to –5) with a combination of etoposide (60 mg/kg intravenously on day –4) and cyclophosphamide (60 mg/kg intravenously on days –3 and –2). Prophylaxis for graft-vs-host disease (GVHD) consisted of either cyclosporine or tacrolimus combined with short-term methotrexate.

#### Evaluation of the late effects

Late effects studied included cardiac, pulmonary, renal, endocrine, dental, orthopedic, dermatologic, ophthalmologic, auditory, psychological, growth and development and occurrence of secondary malignancies. Medical records regarding these issues were reviewed by each physician of the participating centers, and these data were collected by questionnaire which was sent to each participating center.

#### Statistical considerations

The analysis of treatment outcome was updated on 30 September 2006, combining data from both the MLL96 and MLL98 studies because of their similar 5-year survival estimates (see Results). EFS and overall survival (OS) rates were estimated by the method of Kaplan–Meier and standard errors (s.e.) with the Greenwood formula, and then were compared with the log-rank test. Confidence intervals (CIs) were computed with a 95%

**Table 1** Characteristics of infants with ALL treated in the MLL96 and MLL98 studies

	Overall, n (%)	MLL-R, n (%)	MLL-G, n (%)	P-value*
Total no. of patients	102	80	22	
Age (months)				<0.001
<3	19 (18.6)	19 (23.8)	0 (0.0)	
3 to <6	31 (30.4)	27 (33.7)	4 (18.2)	
≥6	52 (51.0)	34 (42.5)	18 (81.8)	
Gender				<0.001
Male	52 (51.0)	32 (40.0)	20 (90.9)	
Female	50 (49.0)	48 (60.0)	2 (9.1)	
WBC count (× 10 <sup>9</sup> /l)				<0.001
<100	44 (43.2)	25 (31.3)	19 (86.4)	
100 to <300	34 (33.3)	32 (40.0)	2 (9.1)	
≥300	24 (23.5)	23 (28.7)	1 (4.5)	
CNS disease <sup>a</sup>				0.05
Positive	15 (14.7)	15 (18.8)	0 (0.0)	
Negative	81 (79.4)	59 (73.8)	22 (100.0)	
Unknown	6 (5.9)	6 (7.4)	0 (0.0)	
CD10				<0.001
Positive	24 (23.5)	3 (3.8)	21 (95.5)	
Negative	78 (76.5)	77 (96.2)	1 (4.5)	
Karyotype <sup>b</sup>				<0.001
t(4;11)(q21;q23)	41 (40.1)	41 (51.2)	0 (0.0)	
t(11;19)(q23;p13)	7 (6.9)	7 (8.8)	0 (0.0)	
t(9;11)(p22;q23)	6 (5.9)	6 (7.5)	0 (0.0)	
Other 11q23	6 (5.9)	6 (7.5)	0 (0.0)	
No 11q23	35 (34.1)	13 (16.2)	22 (100.0)	
rearrangement				
Unknown	7 (6.9)	7 (8.8)	0 (0.0)	

Abbreviations: ALL, acute lymphoblastic leukemia; CNS, central nervous system; FISH, fluorescence *in situ* hybridization; MLL-G, patients with germline *MLL*; MLL-R, patients with *MLL* gene rearrangement; WBC, white blood cell count.

\*Comparison between the MLL-G and MLL-R subgroups.

<sup>a</sup>CNS disease was diagnosed if more than 5 cells/mm<sup>3</sup> with recognizable blasts were found in cerebrospinal fluid.

<sup>b</sup>All 80 patients in the MLL-R group, including the 13 cases with "No 11q23 rearrangement" and the 7 "Unknown" cases by normal karyotypic analysis, were confirmed as "*MLL* rearranged" by Southern blotting and/or split-signal FISH.

confidence level. The clinical, demographic and biologic features of patients were compared with  $\chi^2$  tests for homogeneity. A Cox regression model was used for the multivariate analysis. P-values, when cited, are two-sided, with a value of 0.05 or less taken to indicate statistical significance.

## Results

### Patient characteristics

The characteristics of the patients at diagnosis are reported in Table 1. We identified 80 patients with MLL-R and 22 with MLL-G by Southern blot analysis and/or FISH. Patients in the MLL-R group were significantly younger (median age, 4 vs 9 months,  $P < 0.001$ ), and had higher leukocyte counts (median,  $168.4 \times 10^9/l$  vs  $21.8 \times 10^9/l$ ,  $P < 0.001$ ). The frequency of CNS disease (defined as more than 5 cells/mm<sup>3</sup> with recognizable blasts in cerebrospinal fluid) was also significantly higher in the MLL-R group. Expression of the CD10 antigen was closely

**Table 2** Distribution of events by *MLL* gene status and treatment phase

	No. of patients	No. of events	No. of events during induction		No. of events before HSCT		No. of events after HSCT	
			No CR	Death	Relapse	Death in CR	Relapse	Death in CR
Overall	102	50	5	1	21	1	14	8
MLL-G	22	1	0	0	1	0	—	—
MLL-R	80 <sup>a</sup>	49	5	1	20	1	14	8

Abbreviations: CR, complete remission; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; MLL-G, patients with germline *MLL*; MLL-R, patients with *MLL* gene rearrangement.

<sup>a</sup>No events were observed among all four patients in the MLL-R group who did not receive HSCT for lack of a suitable donor.

associated with MLL-R. By karyotyping analysis, 11q23 abnormalities were found in 60 of 73 evaluable cases (82.2%) in the MLL-R group, half of whom had the t(4;11)(q21;q23) abnormality. The clinical characteristics of patients enrolled in the MLL96 study were comparable to those in the MLL98 study (data not shown).

### Treatment outcome

**Remission induction and subsequent events.** The numbers and types of events are summarized in Table 2. The overall remission induction rate was 94.1% (96/102): Remission induction rates were high in both the MLL-R and MLL-G groups: 92.5% (74/80 patients) in the MLL-R group and 100% (22/22 patients) in the MLL-G group. There was one induction death due to a fatal adenoviral infection and five induction failures in the MLL-R group. Two of the latter patients survived for 4.9 and 6.0 years, respectively, without evidence of disease after alternative therapies (either acute myeloid leukemia-directed chemotherapy or second HSCT).

Of the 74 patients in the MLL-R group who achieved CR1, 53 remained in continuous complete remission (CCR) during the postremission phase, 1 patient died of infectious pneumonia and 20 relapsed (19 with isolated marrow relapses and 1 with relapse site not specified) before reaching the timepoint of HSCT. Among these 20 relapsed patients, 12 underwent allogeneic HSCT in second remission (CR2) and 3 underwent HSCT without remission; the 5 of 12 who underwent HSCT in CR2 remain in remission for a median duration of 8.4 years (range, 5.7–10.2 years). Forty-nine of the 53 cases in CCR underwent HSCT in CR1: 2 autologous HSCT, 21 HSCT from a related ( $n = 12$ ) or unrelated donor ( $n = 9$ ) and 26-unrelated cord blood transplantation. The median time from remission to transplantation was 4 months (range, 0–9 months). Twenty-seven of the 49 patients with HSCT remained in CCR at the time of analysis, 8 died in CCR (four of veno-occlusive disease, one of cytomegalovirus infection, one of bacterial sepsis, one of gastrointestinal hemorrhage due to GVHD and thrombotic microangiopathy and one of an unspecified transplant-related complication) and 14 relapsed (nine with an isolated marrow relapses, one with combined marrow/CNS relapse, two with CNS relapse, one with testicular relapse and one with relapse site not specified). Among the 14 relapsed patients, 3 continue to survive for a median duration of 7.2 years (range, 5.0–10.1 years) after subsequent HSCT, while the remaining 11 patients eventually died, mostly of relapsed disease. The four patients who lacked a suitable donor received chemotherapy only as specified by the protocol and remained in CCR for median duration of 8.7 years (range, 3.6–10.8 years).

**Analysis of overall outcome.** The estimated 5-year OS and EFS rates for all 102 patients were 60.5% (95% CI, 50.7–70.2%)

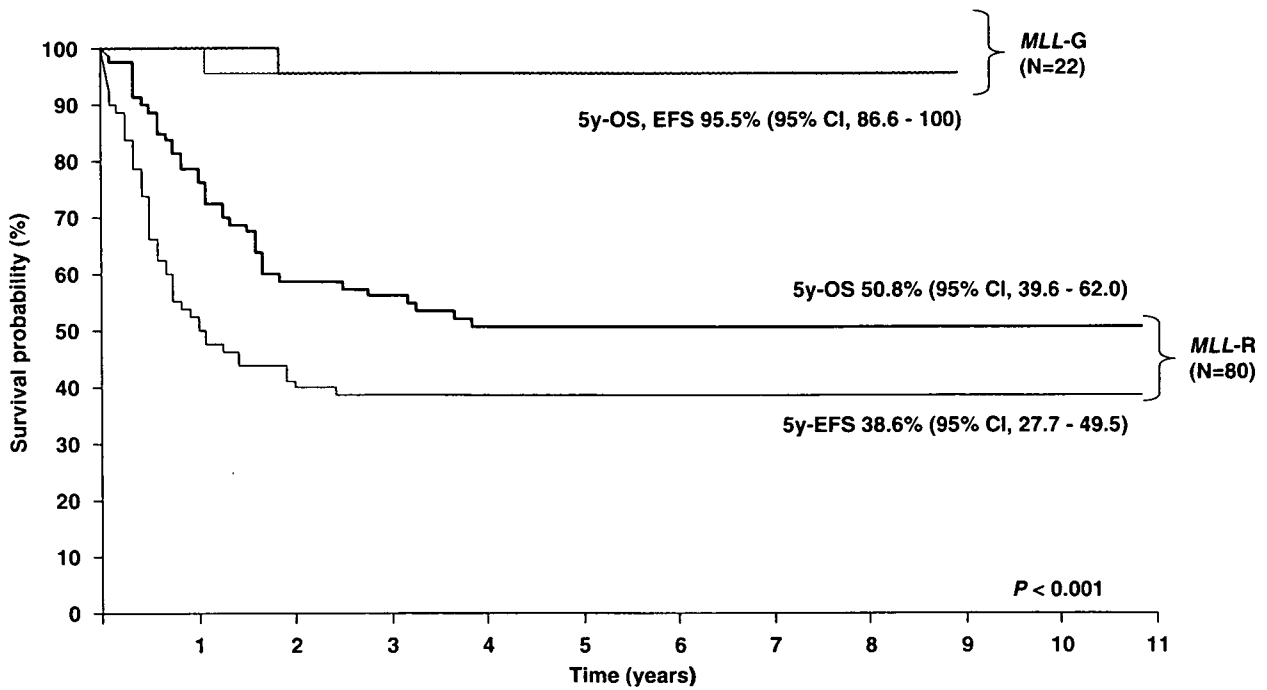
and 50.9% (95% CI, 41.0–60.8%), respectively, after a median follow-up of 7.1 years (range, 1.5–10.8 years). Patients in the MLL-R group had a significantly worse outcome than those in the MLL-G group: 5-year OS, 50.8% (95% CI, 39.6–62.0%) vs 95.5% (95% CI, 86.6–100%) (Figure 1,  $P < 0.001$ ) and 5-year EFS, 38.6% (95% CI, 27.7–49.5%) vs 95.5% (95% CI, 86.6–100%) (Figure 1,  $P < 0.001$ ).

The only difference between the MLL96 and MLL98 protocols was the higher dosages of antileukemic drugs in the latter study, which was not associated with improved outcome as demonstrated by 5-year EFS rates in the MLL-R group: 35.7% (95% CI, 21.0–50.4%) in MLL96 vs 41.8% (95% CI, 25.8–57.8%) in MLL98 ( $P = 0.67$ ). Neither conditioning regimen received nor donor source had a significant impact on post-transplantation EFS rates among the 49 patients with a rearranged *MLL* gene who underwent HSCT after CR1 (Table 3).

**Treatment outcome in the MLL-R group according to prognostic factors.** The prognostic impact of several potential risk factors (Table 3) was determined in the MLL-R group. Infants younger than 6 or 3 months and those with CNS disease at diagnosis had significantly worse 5-year EFS rates than did infants without these features. Gender, leukocyte count and karyotype lacked prognostic significance in this univariate analysis. Further analysis with a Cox regression model indicated that only age less than 6 months exerted independent predictive strength (data not shown).

**Long-term side effects.** It was possible to evaluate long-term sequelae among 57 of the all 62 survivors of infant ALL treated on the MLL96 and MLL98 studies: 39 in the MLL-R group and 18 in the MLL-G group (complete follow-up data were not available for the remaining five patients). The median age of the 57 patients at analysis was 7.7 years (range, 1.1–10.4 years). Thirty-six of the 57 patients, all in the MLL-R group, underwent HSCT. Twenty-two received the TBI-based conditioning regimen, while 14 received the non-TBI conditioning regimen. In the TBI group, four patients had undergone allogeneic HSCT twice.

Significant late effects were not observed among patients in the MLL-G group. By contrast, various late complications were observed in the MLL-R group as follows: chronic GVHD in 5; hypothyroidism in 5; short stature (defined as a height standard deviation (s.d.) score below  $-2.0$  or a requirement for growth hormone therapy) in 23; skin abnormalities (alopecia, scleroderma, hyper- or hypo-pigmentation) in 12; fasciitis in 1; ophthalmologic complications (dry eye, corneal opacity, retinal vasculitis) in 5; pulmonary complications (interstitial pneumonia, bronchiolitis obliterans) in 6; chronic diarrhea with malnutrition in 1; dental abnormalities in 6; multiple exostosis in 1; epilepsy in 2 and neurocognitive deficits (learning



**Figure 1** Overall survival (OS) and event-free survival (EFS) rates for infants with ALL treated in the MLL96 or MLL98 study by *MLL* status. Outcome was significantly better in patients with germline *MLL* (MLL-G) than in those with rearranged *MLL* (MLL-R) ( $P < 0.001$ ).

disability, intelligence impairment, autism) in 4. There were no cases of secondary malignancy or symptomatic chronic heart failure. Pubertal development could not be evaluated because all study patients were younger than 12 years old and had not entered puberty.

The distribution of height s.d. scores is shown in Figure 2. Median scores for the MLL-R and MLL-G subgroups were  $-2.49$  (range,  $-8.05$  to  $+2.92$ ) and  $+0.05$  (range,  $-1.00$  to  $+0.90$ ), respectively (Figure 2a,  $P < 0.001$ ). In contrast to the 36 patients who underwent HSCT, height s.d. scores for the three chemotherapy-only MLL-R patients were in the normal range ( $-1.88$ ,  $-1.57$ ,  $-1.48$ , respectively). The median height s.d. score for patients receiving TBI-based conditioning ( $n = 22$ ) was  $-3.07$  (range,  $-8.05$  to  $-0.08$ ), which was significantly lower than the median value for those given non-TBI conditioning ( $n = 14$ ,  $-1.72$  (range,  $-6.13$  to  $+2.92$ )) (Figure 2b,  $P = 0.02$ ). However, 5 of the 14 patients in the latter group had height s.d. scores below  $-2.0$ .

## Discussion

The Japanese MLL96 and MLL98 clinical trials are the first published prospective studies to stratify infants with ALL by their *MLL* gene status. The results demonstrated clear differences in clinical features, including treatment outcome, between patients with or without an *MLL* gene arrangement. In most previous reports of EFS rates for infants with ALL, these two subgroups have been combined,<sup>2-8</sup> when results are listed according to *MLL* gene status or CD10 expression, the EFS rates for those with a rearranged *MLL* gene or negative CD10 expression range from only 21 to 40%, and generally do not exceed 30%. Thus, our overall EFS rate of 50.9% justifies the decision to stratify infants with ALL by *MLL* gene status, so that appropriate risk-based treatments can be applied in each group. The method for determining *MLL* gene status is critical to segregating patients

into 'true' *MLL* rearranged and non-rearranged cohorts. Because 16.2% of our *MLL*-rearranged patients lacked abnormalities in band 11q23 by normal karyotypic analysis, we conclude that molecularly based methods such as Southern blotting or split-signal FISH are essential in strategies to determine the accurate *MLL* gene status in infants with newly diagnosed ALL.

Whether allogeneic HSCT has an important role in the treatment of infants with ALL remains controversial because of the limited data on this issue.<sup>19-27</sup> Pui *et al.*<sup>19</sup> retrospectively analyzed cooperative group and individual transplant center data for children with ALL and 11q23 abnormalities, concluding that any type of HSCT was associated with a worse outcome than chemotherapy alone for  $t(4;11)$ -positive leukemia. In that study, the EFS rate for the 28 infants who underwent HSCT was only  $19 \pm 3\%$ , which is extremely low compared to our results and those of Sanders *et al.*,<sup>27</sup> who reported a 3-year disease-free survival rate of 42.2% among 40 infants with ALL following HSCT. However, this apparent improvement in outcome after HSCT must be interpreted with caution, since both the report of Sanders *et al.* and ours lack adequate retrospective or prospective control groups. Moreover, infants are the age group most vulnerable to intensive cytotoxic therapy, especially HSCT with a myeloablative preparative regimen, as illustrated by the high proportion of post-HSCT events in the current study (36.3%, 8/22) that were due to transplant-related toxicity. It is also notable that all four patients in the MLL-R subgroup, who did not receive HSCT for lack of a suitable donor, are alive without any subsequent events.

Allogeneic HSCT in infants always harbors the risk of late effects. In our analysis, 23 of 39 patients (58.9%) in the MLL-R group, especially those receiving TBI, had short stature after a median follow-up of 7.7 years. Sanders *et al.*<sup>27</sup> reported milder growth impairment in their series despite earlier treatment with a TBI-based conditioning regimen. This discrepancy may reflect the hyperfraction method of TBI used by Sanders *et al.*, such that 15.75 Gy was given three times a day over 7 days. Whatever the

**Table 3** Five-year EFS by selected prognostic features for infants with a rearranged *MLL* gene

	No. of patients	5-year EFS, % (s.e.)	P-value
<b>Age (months)</b>			
<3	19	26.3 (10.1)	0.04
≥3	61	42.4 (6.3)	
<6	46	27.8 (6.6)	0.02
≥6	34	52.9 (8.5)	
<b>Gender</b>			
Male	32	37.5 (8.5)	0.74
Female	48	39.3 (7.0)	
<b>WBC count (<math>\times 10^9/l</math>)</b>			
<100	25	51.2 (10.1)	0.08
≥100	55	32.7 (6.3)	
<300	57	41.9 (6.5)	0.28
≥300	23	30.4 (9.6)	
<b>CNS disease</b>			
Positive	15	20.0 (10.3)	0.03
Negative	59	47.3 (6.5)	
<b>Karyotype</b>			
t(4;11)(q21;q23)	41	33.8 (7.4)	0.29
Others	39	46.8 (8.8)	
<b>Conditioning regimen<sup>a</sup></b>			
TBI-based	26	47.1 (10.1)	0.24
BU-based	23	65.2 (9.9)	
<b>Donor source<sup>b</sup></b>			
Unrelated cord blood	26	53.8 (9.7)	0.92
Others	23	56.5 (10.3)	

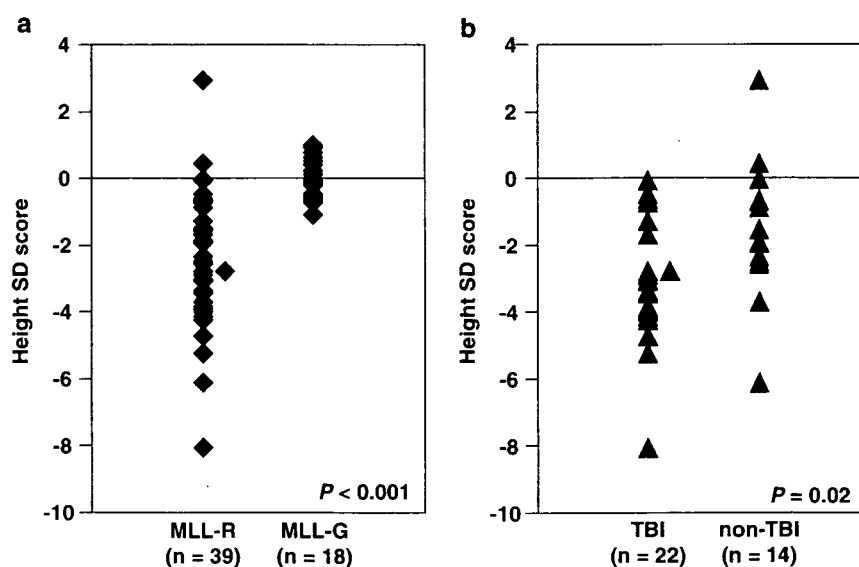
Abbreviations: BU, busulfan; CNS, central nervous system; EFS, event-free survival; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; s.e., standard error; TBI, total-body irradiation; WBC, white blood cell count.

<sup>a</sup>5-year EFS by conditioning regimen was compared among patients who had undergone HSCT in CR1.

<sup>b</sup>5-year EFS by donor source was compared among patients who had undergone HSCT in CR1.

explanation, we would stress that severe growth impairment was also observed among patients in the non-TBI group, which may indicate that any form of conditioning regimen for infants could increase the risk of growth retardation. We observed several other serious long-term side effects, but additional follow-up is needed before the impact of these complications can be fully assessed. Besides, caution is needed to evaluate some of the late effects reported here, because there is a certain methodological limitation in collecting these data, which is questionnaire-based, that may lead to an underestimation of these events.

Several steps will need to be taken to further improve the prognosis of infant ALL with *MLL* gene rearrangements. First, additional risk stratification may identify important subsets of patients who would benefit from alternative therapy. Our analysis indicated that age at diagnosis can be used to segregate patients into two subgroups with different 5-year EFS rates: 27.8% for infants younger than 6 months and 52.9% for infants 6 months or older. This approach would not only contribute to better control of the leukemic clone, but might also reduce treatment-related toxicity. Second, we would emphasize that nearly half of the events (21/49) in our *MLL*-R group occurred before the use of HSCT. Thus, despite an initial remission rate of more than 90%, effective strategies to prevent early relapse are urgently needed. Pieters *et al.*<sup>28</sup> described the *in vitro* drug-resistance data, which demonstrate greater sensitivity to cytarabine (Ara-C) and higher resistance to glucocorticoids and L-asparaginase by leukemic cells from infants. In fact, we did introduce intensive use of Ara-C and dexamethasone in our treatment, which may in part have contributed to improved outcome compared to the historical data. However, one might improve results by further intensifying the early phase of postremission intensification therapy with Ara-C and with intensive use of L-asparaginase, which was not used in the current therapy, to overcome the leukemic cell drug-resistance to this agent. Third, the toxic events and late effects related to HSCT are hardly acceptable for treating infants with ALL. Without clear evidence for benefit of HSCT, it will be necessary to devise an effective chemotherapy regimen without HSCT, at least for the 'lower-risk' *MLL*-R subgroup. Finally, two large



**Figure 2** Distribution of height standard deviation (s.d.) scores among survivors of infant ALL in the *MLL*96 and *MLL*98 studies. (a) Comparison of scores for the *MLL*-rearranged (*MLL*-R) vs germline *MLL* (*MLL*-G) patients. (b) Comparison of scores between patients who received total-body irradiation (TBI)- or non-TBI-based conditioning regimens.