

5 小児がん診療の実態について

(1) 過去3年間(平成22(2010)年4月1日～平成25(2013)年3月31日)の小児がん診療について

(ア) 期間中に来院した患者に係る「新規症例」は、次のとおり。

41病院、4無床診療所の計45医療機関から回答があり、このうち自院において小児がん治療を実施している医療機関は、17病院、1無床診療所であった。

	白血病	網膜芽細胞腫	脳腫瘍	神経芽細胞腫	悪性リンパ腫	肝芽腫	ウイルムス腫瘍	骨肉腫	その他	計	
① 症例数	201	7	41	44	42	7	9	12	44	407	
② ①のうち他医療機関からの紹介数	135	6	25	30	36	5	5	10	32	284	
③ ②のうち、他の二次医療圏からの紹介数	68	4	7	4	16	-	1	4	12	116	
④ ①のうち、診断後、他の専門医療機関等へ紹介	56	4	16	14	6	3	4	1	14	118	
⑤ ①のうち、自医療機関において治療を実施	153	4	25	25	33	5	5	10	41	301	
⑥ 治療の内容 (複数回答可能)	ア 手術	15	3	20	25	23	4	5	10	30	135
	イ 放射線療法	29	1	17	11	4	-	1	-	12	75
	ウ 化学療法	154	3	19	23	27	6	5	11	25	273
	エ 造血幹細胞移植	88	-	2	8	10	1	-	-	-	109
	オ 緩和ケア	7	-	71	-	-	-	-	-	5	83
⑦ ⑤の現在の治療状況	ア 寛解または標準治療終了	85	3	7	9	13	4	2	7	16	146
	イ 自医療機関で治療継続中	64	2	8	11	13	-	-	4	3	105
	イのうち原病に対する治療	56	1	7	10	11	-	-	-	3	88
	イのうち発育・発達障害や内分泌障害等の晩期障害に対する治療	3	-	1	1	-	-	-	-	3	8
	ウ 他の専門医療機関へ転院	11	-	4	1	4	1	-	1	3	25
	ウのうち原病治療のための転院	7	-	4	1	1	1	-	1	3	18
	ウのうち発育・発達障害や内分泌障害等の晩期障害治療のための転院	2	-	-	-	-	-	-	-	-	2
エ その他(死亡等)	9	-	9	2	2	-	-	-	9	31	

・ 症例全体の約半数が白血病であり、脳腫瘍、神経芽細胞腫、悪性リンパ腫がそれぞれ1割程度であった。

(イ) その他の病名の主なもの

ユーイング肉腫(8)、横紋筋肉腫瘍(4)、ランゲルハンス細胞組織球症(3)、胚芽細胞腫、膝芽腫、卵黄のうがん(各2)、胸膜悪性腫瘍、膀胱がん(Ta)、前縦隔悪性腫瘍、後腹膜悪性腫瘍、卵巢腫瘍、背部皮下平滑筋肉腫、骨髄異形成症候群、未熟奇形腫、BPDCN など

○ 自医療機関において治療を実施した症例が5件以上の医療機関(調査表⑤関係)

医療機関名	所在 二次 医療圏	主な症例	症例数	他医療 機関か らの紹 介数	うち他 二次医 療圏か らの紹介
北海道大学病院	札幌	白血病、神経芽細胞腫、脳腫瘍 など	63	63	7
札幌医科大学附属病院	札幌	白血病、網膜芽細胞腫、骨肉腫 など	23	23	20
北海道がんセンター	札幌	骨肉腫 など	9	9	4
北海道立子ども総合医療・療育センター	札幌	脳腫瘍、神経芽細胞腫、ウイルムス腫瘍 など	29	29	16
札幌北楡病院	札幌	白血病、悪性リンパ腫 など	109	98	63
日鋼記念病院	西胆振	白血病、悪性リンパ腫 など	5	0	0
旭川医科大学病院	上川中部	白血病、脳腫瘍、軟部腫瘍 など	27	26	12
旭川赤十字病院	上川中部	白血病、脳腫瘍、悪性リンパ腫 など	5	4	2
北見赤十字病院	北網	白血病、神経芽細胞腫	6	5	0
帯広厚生病院	十勝	白血病、神経芽細胞腫、肝芽腫	10	0	0
釧路赤十字病院	釧路	白血病、脳腫瘍、肝芽腫	6	1	0
計			292	258	124
(うち札幌圏)			233	222	110

※ 「北海道立子ども総合医療・療育センター」については、以下「コドモックル」という。

○ 他の医療機関への紹介状況(ウ)(調査表④及び⑦のウ関係)

症 例	紹介先医療機関名
白血病	北海道大学病院、札幌医科大学附属病院、札幌北楡病院、旭川医科大学病院
網膜芽細胞腫	国立がん研究センター中央病院
脳腫瘍	北海道大学病院、コドモックル、旭川医科大学病院、道外の病院
神経芽細胞腫	北海道大学病院、コドモックル、道外の医大附属病院
悪性リンパ腫	札幌北楡病院
肝芽腫	札幌北楡病院、旭川医科大学病院
ウイルムス腫瘍	コドモックル、旭川医科大学病院
骨肉腫	札幌医科大学附属病院、北海道がんセンター
その他	北海道大学病院、札幌医科大学附属病院、札幌北楡病院、旭川医科大学病院

- ・ 多くの患者が初診の医療機関等からの紹介により、専門的な治療を行う医療機関へ転院し、治療を受けている。
- ・ 道内3医育大学のほか、札幌北楡病院、コドモックルで多くの治療実績があり、二次医療圏別に見ると、札幌圏で全体の約8割の治療が行われている。

(2) 過去3年間(平成22(2010)年4月1日～平成25(2013)年3月31日)の小児がん診療について

(ア) 期間中に来院した患者に係る「再発症例」については、次のとおり。

	白血病	網膜芽細胞腫	脳腫瘍	神経芽細胞腫	悪性リンパ腫	肝芽腫	ウィルムス腫瘍	骨肉腫	その他	計
① 症例数	29	1	1	3	-	-	-	1	15	50
② ①のうち他医療機関からの紹介数	14	1	-	-	-	-	-	-	4	19
③ ②のうち、他の二次医療圏からの紹介数	9	1	-	-	-	-	-	-	-	10
④ ①のうち、診断後、他の専門医療機関等へ紹介	2	-	-	-	-	-	-	1	2	5
⑤ ①のうち、自医療機関において治療を実施	27	1	1	3	-	-	-	-	13	45
⑥ 治療の内容 (複数回答可能)	ア 手術	-	1	-	1	-	-	-	4	6
	イ 放射線療法	16	-	-	1	-	-	-	6	23
	ウ 化学療法	26	1	-	1	-	-	1	11	40
	エ 造血幹細胞移植	19	-	-	1	-	-	-	3	23
	オ 緩和ケア	8	-	-	-	-	-	-	2	10
⑦ ⑤の現在の治療状況	ア 寛解または標準治療終了	4	-	-	-	-	-	1	8	13
	イ 自医療機関で治療継続中	11	1	-	1	-	-	-	2	15
	イのうち原病に対する治療	11	-	-	-	-	-	-	2	13
	イのうち発育・発達障害や内分泌障害等の晩期障害に対する治療	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ウ 他の専門医療機関へ転院	3	-	-	1	-	-	-	-	4
	ウのうち原病治療のための転院	1	-	-	-	-	-	-	-	1
	ウのうち発育・発達障害や内分泌障害等の晩期障害治療のための転院	-	-	-	-	-	-	-	-	-
エ その他(死亡等)	10	-	1	1	-	-	-	4	16	

・ 再発症例において、白血病が約6割を占めている。

(イ) その他の病名の主なもの

横紋筋肉腫瘍(4)、ランゲルハンス細胞組織球症(3)、ユーイング肉腫、卵黄のうがん(各2)、胞巣状軟部腫瘍 など

(3) 医療機関相互の連携体制について

小児がん診療における医療機関相互の連携体制は、次のとおり。

(ア) 他の医療機関において専門的な治療を終えた患者を外来で受け入れ、他の医療機関と連携した小児がんの治療や経過観察の実施の有無

	実施している	未実施だが受入可能	実施は難しい	実施が難しい主な理由
病 院	20	12	60	専門医の確保が困難であるため
有床診療所	0	1	26	人的、設備的に困難であるため
無床診療所	1	10	119	人的、設備的に困難であるため
小児科なし拠点病院等	1	0	4	小児科を標榜していないため
計	22	23	209	

※ 専門的な治療終了後、他の医療機関と連携した治療を実施している医療機関の状況等については次のとおり。

		医療機関名	連携先医療機関名	受入件数	がん種
道 南	南渡島	函館中央病院	北大	0	
		市立函館病院	北大、コドモックル	7	白血病、神経芽細胞腫
	南檜山				
	北渡島檜山				
道 央	札幌	北海道大学病院	道内多数医療機関	多数	全てのがん種受入可
		札幌医科大学附属病院	道内多数医療機関	多数	多くのがん種受入可
		札幌北楡病院	北大等	多数	
		北海道がんセンター	北大	1	胞巣状軟部肉腫
	後志				
	南空知				
	中空知				
	北空知				
	西胆振	日鋼記念病院	北大、北楡	8	白血病、神経芽細胞腫、ウイルムス腫瘍
	東胆振	苫小牧市立病院	札医大、コドモックル	1	
	日高	静内病院	北大	1	
道 北	上川中部	旭川医科大学病院	北大	2	ランゲルハンス細胞組織球症
		市立旭川病院	北大、北楡、旭医大	13	白血病、神経芽腫
	上川北部	名寄市立総合病院	旭医大	1	白血病
	富良野	富良野協会病院	旭医大	1	脳腫瘍
	留萌				
	宗谷	市立稚内病院	北大、旭医大	8	白血病
オ ホ ー ツ ク	北網	北見赤十字病院	北大	2	白血病
		網走厚生病院	旭医大	1	白血病
	遠紋	遠軽厚生病院	旭医大	1	白血病
十 勝	十勝	帯広厚生病院	北楡		
		医療法人社団慈弘会森クリニック	帯広厚生	1	白血病
釧 路 ・ 根 室	釧路	市立釧路総合病院	コドモックル	9	白血病、腹部固形腫瘍
		釧路赤十字病院	北楡	5	白血病、胚芽腫、黄色肉芽腫
	根室				

(イ) 他の医療機関との連携した小児がん診療のために必要と思われるもの(最大3つまで)

項目	病院	有床診療所	無床診療所	拠点病院等	計
①小児がんに係る医療施設・設備の充実	48	9	44	2	103
②小児がんの専門医や小児医療に携わる医師の確保	58	9	45	2	114
③クラーク等を活用した医師の負担軽減	4	0	4	0	8
④医療機関における診療機能に関する情報公開の徹底	3	1	9	0	13
⑤医療機関の機能・役割の明確化	14	7	34	1	56
⑥患者の状況や診療状況等に関する情報共有体制の確保	16	4	14	1	35
⑦手術等に係る診療応援体制の充実	11	0	0	0	11
⑧教育環境整備等の患者・家族への支援体制の充実	15	6	11	1	33
⑨患者搬送体制の充実	6	2	11	0	19
⑩その他	1	0	1	0	2

(ウ) 小児がん診療に係る課題や今後のあり方についての意見等(自由記述)

- ・専門医の確保や育成、小児科医の専門性の向上が重要。(9件)
- ・中核的な病院と地域病院のスムーズな連携が最も重要と思います。(9件)
- ・専門性が高い分野であるため、拠点病院等に紹介し集約的治療を行う。(4件)
- ・高い専門性が求められるため、治療前治療後の重要な検査は学会認定施設が行い、治療後の定期的なフォローを地方基幹病院で行うという現体制は望ましいと考えている。今後も同条件でいられることを望む。(3件)
- ・北海道は土地が広いので患者負担が大きすぎる。患者負担の低減が必要。(2件)
- ・後療法を自宅近くの病院でできるようなサポート体制の充実をすすめたい。(2件)
- ・小児科中心の医療であるが、脳神経外科、腫瘍整形外科、外科も関わる医療であるので連携が必要と考える。
- ・経済面や心理面のサポート又本人の教育(学び遊び)の場の充実があるとよい。
- ・長期にわたる治療中に家族を含め日常生活に近い状態を送れるような環境整備と経済的なサポートが必要と考える。
- ・地方の小さな町の小病院では小児がん診療に係るのは困難。(11件)

6 患者・家族からの要望事項等についての意見等(事由記述)

- ・安価な宿泊施設の増設や近隣ホテル宿泊費の補助等経済的援助(2件)
- ・地元での医療完結のため、常勤医の確保(2件)
- ・院内学級の教員の増員
- ・両親以外に入院中の患児を一時的にケアしてくれる人員サービス
- ・母児入院中の家庭で残された家族へのサポート

<資料編>

- 本道における小児がん診療の実態等に関する調査表
- 平成24年9月7日付け健発0907第2号厚生労働省健康局長通知
「小児がん拠点病院の整備について」
(最終改正：平成26年2月5日)

本道における小児がん診療の実態等に関する調査 調査表①

1 医療機関名・担当者について

医療機関名			
所在地	〒		
TEL		FAX	
記入者	職:	氏名:	
E-mail			

2 施設の状況等について

(1) 小児科に係る病床数 2-(1)回答

① 有 _____ 床

② 無 _____

(2) 集中治療室(NICUを除く) 2-(2)回答

① 有 _____

② _____ 頃設置予定

③ 無 _____

(3) リニアック等の体外照射を行う放射線療法に関する機器 2-(3)回答

① 有 _____

② _____ 頃設置予定

③ 無 _____

(4) 緩和ケアを行う施設 2-(4)回答

① 有 _____

② _____ 頃設置予定

③ 無 _____

(5) 小児患者の家族等が長期滞在できる施設 2-(5)回答

① 有 (部屋数: _____ 部屋)

② 無 _____

③ その他 (_____)
(例:病院と提携しているアパート等を紹介 など)

(6) 院内学級の設置 2-(6)回答

① 常設している

② 小児患者の入院が長期になれば必要に応じて設置

③ 無 _____

(7) 小児患者の発達段階に応じた遊戯室等 2-(7)回答

① 有 _____

② _____ 頃設置予定

③ 無 _____

(8) 敷地内禁煙等 2-(8)回答

① 敷地内を全面禁煙

② 建物内のみ禁煙(敷地内に喫煙コーナーあり)

③ 建物内に喫煙コーナーあり

3 小児がん診療に関する人的配置等について

(1) 医師の配置に関する事項 3-(1)-(7)回答

(7) 放射線療法に携わる専門的な知識・技能を有する医師

① 常勤の医師を配置している

② 非常勤の医師を配置している

③ 配置していない

(4) 化学療法に携わる専門的な知識・技能を有する医師 3-(1)-(4)回答

① 専任の医師を配置している(「専任」:全業務の5割以上携わる)

② 専任ではないが配置している

③ 配置していない

(5) 身体症状の緩和に携わる専門的な知識・技能を有する医師 3-(1)-(5)回答

① 常勤の医師を配置している

② 非常勤の医師を配置している

③ 「緩和ケア」を実施していない

(3) 精神症状の緩和に携わる専門的な知識・技能を有する医師 3-(1)-(3)回答

① 常勤の医師を配置している

② 非常勤の医師を配置している

③ 「緩和ケア」を実施していない

(6) 病理診断に携わる医師 3-(1)-(6)回答

① 常勤の医師を配置している

② 非常勤の医師を配置している

③ 配置していない

(2) コメディカルスタッフに関する事項 3-(2)-(7)回答

(7) 放射線療法に携わる診療放射線技師

① 常勤の診療放射線技師を配置

② 非常勤の診療放射線技師を配置

③ 配置していない

(4) 化学療法に携わる専門的な知識・技能を有する薬剤師 3-(2)-(4)回答

① 常勤の薬剤師を配置

② 非常勤の薬剤師を配置

③ 配置していない

(5) 緩和ケアチームに携わる看護士の配置 3-(2)-(5)回答

① 認定看護師を配置

② (認定看護師ではない)看護師を配置

③ 「緩和ケア」を実施していない

(「認定看護師」:国立がん研究センターが実施する緩和ケアに関する教育課程を修了した者)

(3) 小児看護やがん看護に関する専門的な知識・技能を有する 3-(2)-(3)回答

専門看護師又は認定看護師の配置(複数回答可)

① 小児看護の専門看護師を配置 (人数 _____ 人)

② がん看護の認定看護師を配置 (人数 _____ 人)

③ 配置していない

(「専門看護師」及び「認定看護師」はいずれも公益社団法人日本看護協会が実施する認定審査を合格した者)

3 小児がん診療に関する人的配置等について(下段からのつづき)

(4) 細胞診断に関する業務に携わる者の配置 3-(2)-(4)回答

① 常勤で配置 (職名 _____)

② 非常勤で配置 (職名 _____)

③ 配置していない

(5) チャイルドライフスペシャリスト、小児科領域に関する専門的知識を 3-(2)-(5)回答

有する臨床心理士、社会福祉士などの療養支援担当者の配置

① 配置している (職名 _____)

② 配置していない

(3) その他の人員配置に関する事項 3-(3)回答

保育士の配置

① 常勤の保育士を配置している (人数 _____ 人)

② 小児患者の実態に即して非常勤で配置している

③ 配置していない

4 小児がんに係る情報管理、連携体制、情報提供等について

(1) 院内がん登録の実施状況 4-(1)回答

① 小児がんに限定した院内がん登録を実施している

② 小児がんに限定した院内がん登録は行っていないが、全てのがん種で院内がん登録を実施しているため、患者の年齢別検索により小児がん患者の登録を把握することができる

③ 実施していない

(2) 地域がん登録の実施状況 4-(2)回答

① 実施している

② 実施していない

(3) 患者の状況に応じた地域連携クリティカルパス(医療機関が作成 4-(3)回答

する診療役割分担表、協働診療計画表)等の整備・活用状況

① 整備している

② 整備し、活用している

③ 整備していない

(4) セカンドオピニオンの提示体制 4-(4)回答

① 医療機関内に設置し、患者や家族がいつでも見ることができる

② 患者や家族から相談があった場合のみ提示している

③ (自医療機関でがん治療を行っていないため、)提示していない

(5) 小児がん患者の発育や教育及び療養状況に関する相談支援 4-(5)回答

① 「相談支援センター」等を設置し、専任の職員により実施している

② 「相談支援センター」等を設置し、兼任の職員により実施している

③ 実施していない

本道における小児がん診療の実態等に関する調査 調査表②

5 小児がん診療の実態について

- (1) 過去3年間(平成22(2010)年4月1日～平成25(2013)年3月31日)の小児がん診療について(新規症例数)
 (7) 下の表に新規に発症した小児がん診療に係る状況を記入してください。

	白血病	網膜芽細胞腫	脳腫瘍	神経芽細胞腫	悪性リンパ腫	肝芽腫	骨肉腫	その他	計
① 症例数									0
② ①のうち他医療機関からの紹介数									0
③ ②のうち、他の二次医療圏からの紹介数									0
④ ①のうち、診断後、他の専門医療機関等へ紹介									0
⑤ ①のうち、自医療機関において治療を実施									0
⑥ 治療の内容(複数回答可能)	ア 手術								0
	イ 放射線療法								0
	ウ 化学療法								0
	エ 造血幹細胞移植								0
	オ 緩和ケア								0
⑦ ⑥の現在の治療状況	ア 寛解または長期治療終了								0
	イ 自医療機関で治療継続中								0
	イのうち原病に対する治療								0
	イのうち発育・発達障害や内分分泌障害等の晩期障害治療のための転院								0
	ウ 他専門医療機関へ転院								0
	ウのうち原病治療のための転院								0
	ウのうち発育・発達障害や内分分泌障害等の晩期障害治療のための転院								0
エ その他(死亡等)								0	
(チェック欄②) (○) (△) (☆)	○	○	○	○	○	○	○	○	○

- (4) 上記の①の「その他」に該当する病名を記入してください。

5-(1)-(4)回答
 (例) 軟部腫瘍 2件、性腺腫瘍(卵巣) 1件

- (5) 上記の④及び⑦のウに関する他の専門医療機関を記入してください。

5-(1)-(5)回答
 ④関係 (例) 白血病:○病院(2件)、肝芽腫、その他(軟部腫瘍):△△病院
 ⑦のウ関係

5 小児がん診療の実態について(下段からのつづき)

- (2) 過去3年間(平成22(2010)年4月1日～平成25(2013)年3月31日)の小児がん診療について(既診断例数)
 (7) 下の表に既診断した小児がん診療に係る状況を記入してください。

	白血病	網膜芽細胞腫	脳腫瘍	神経芽細胞腫	悪性リンパ腫	肝芽腫	骨肉腫	その他	計
① 症例数									0
② ①のうち他医療機関からの紹介数									0
③ ②のうち、他の二次医療圏からの紹介数									0
④ ①のうち、診断後、他の専門医療機関等へ紹介									0
⑤ ①のうち、自医療機関において治療を実施									0
⑥ 治療の内容(複数回答可能)	ア 手術								0
	イ 放射線療法								0
	ウ 化学療法								0
	エ 造血幹細胞移植								0
	オ 緩和ケア								0
⑦ ⑥の現在の治療状況	ア 寛解または長期治療終了								0
	イ 自医療機関で治療継続中								0
	イのうち原病に対する治療								0
	イのうち発育・発達障害や内分分泌障害等の晩期障害治療のための転院								0
	ウ 他専門医療機関へ転院								0
	ウのうち原病治療のための転院								0
	ウのうち発育・発達障害や内分分泌障害等の晩期障害治療のための転院								0
エ その他(死亡等)								0	
(チェック欄②) (○) (△) (☆)	○	○	○	○	○	○	○	○	○

- (4) 上記の①の「その他」に該当する病名を記入してください。

5-(1)-(4)回答
 (例) 軟部腫瘍 2件、性腺腫瘍(卵巣) 1件

- (5) 上記の④及び⑦のウに関する他の専門医療機関を記入してください。

5-(1)-(5)回答
 ④関係 (例) 白血病:○病院(2件)、肝芽腫、その他(軟部腫瘍):△△病院
 ⑦のウ関係

5 小児がん診療の実態について(下段からのつづき)

- (3) 医療機関相互の連携体制について
 (7) 他の医療機関において専門的な治療を受けた患者を外来で受け入れ、他の医療機関と連携した小児がんの治療や経過観察を行っていますか

5-(2)-(7)回答
 ① 行っている (連携先医療機関: _____)
 (件数: _____ 件) (がん種: _____)
 ② 現在は行っていないが、がん種や患者の状況などによっては受入可能
 受入可能 (例) 白血病の経過観察であれば対応可能、緩和ケアであれば対応可能 など
 がん種等
 ③ 行うことは難しい
 理由

- (4) 他の医療機関との連携した小児がん診療のために必要と思われるものを次の中から選択してください。(最大3つまで選択可能。)

5-(2)-(4)回答
 ① 小児がんに係る医師施設・設備の充実
 ② 小児がんの専門医や小児医療に携わる医師の確保
 ③ クラーク等を活用した医師の負担軽減
 ④ 医療機関における診療機能に関する情報公開の徹底
 ⑤ 医療機関の機能・役割の明確化
 ⑥ 患者の状況や診療状況等に制する情報共有体制の確保
 ⑦ 手術等に係る診療連携体制の充実
 ⑧ 教育環境整備等の患者・家族への支援体制の充実
 ⑨ 患者搬送体制の充実
 ⑩ その他

- (5) 小児がん診療に係る課題や今後のあり方などについて貴医療機関のお考えをお聞かせください。

5-(2)-(5)回答

6 患者・家族からの要望事項について

- 患者及びその家族等から貴機関に寄せられた要望・意見等について記入してください。

6回答

質問は以上です。ご協力ありがとうございました。

※ 以下の欄は、本調査表の回答欄が小さく、回答が記入しきれないときなどにご利用ください。

5の(3)の(7) 回答① 連携医療機関等
 使用例
 ・○○病院 2件 肝芽腫(原病治療後の経過観察)
 ・△△病院 2件 白血病(原病治療後の経過観察)
 ・☆☆病院 1件 脳腫瘍(緩和ケア)

小児がん拠点病院等の整備に関する指針

I 小児がん拠点病院の指定について

- 1 小児がん拠点病院（以下「拠点病院」という。）は、第三者によって構成される検討会の意見を踏まえ、厚生労働大臣が適当と認めるものを指定するものとする。
- 2 小児がん患者の数が限られている中、質の高い医療及び支援を提供するためには、一定程度の医療資源の集約化が必要であることから、地域バランスも考慮し、当面の間、拠点病院を全国に10か所程度整備するものとする。
- 3 厚生労働大臣が指定する拠点病院は以下の役割を担うものとする。
 - (1) 地域における小児がん（思春期に発生するがんを含む。以下同じ。）医療及び支援を提供する中心施設として、地域全体の小児がん医療及び支援の質の向上に資すること。
 - (2) 小児に多いがん（造血器腫瘍及び固形腫瘍（脳腫瘍や骨軟部腫瘍）を含む。以下同じ。）のみならず、再発したがん及び治癒の難しいがんにも対応すること。
 - (3) 成長期にあるという小児の特性を踏まえた、全人的な小児がん医療及び支援を提供すること。すなわち各職種が専門性を活かし協力して、患者のみならず、その家族やきょうだいに対しても、身体的なケア、精神的なケアを提供し、教育の機会の確保など社会的な問題にも対応すること。
 - (4) 専門家による集学的治療及び緩和ケアの提供、心身の全身管理の実施、患者とその家族に対する心理社会的な支援の提供、適切な療育・教育環境の提供、遊びを含む日常的な活動の確保、医師等に対する研修の実施、セカンドオピニオンの体制の整備、患者及びその家族並びに医療従事者に対する相談支援体制の整備等を進めること。
 - (5) 自施設が小児がん医療及び支援に関して、優れた機能を有するのみならず、小児がん診療に携わる地域の医療機関と連携し、これらの医療機関の診療機能を支援すること。
 - (6) 地域の小児がんに関する臨床研究を主体的に推進すること。
 - (7) 地域の医療施設等と役割分担及び連携を進め、患者が発育時期において可能な限り慣れ親しんだ地域に留まり、他の子どもたちと同じ生活・教育環境の中で医療や支援を受けられるような環境を整備すること。
 - (8) 地域の中で長期にわたって、患者及びその家族の不安、治療による合併症及び二次がんなどに対応できる体制を整備すること。
 - (9) 医療機関の管理者は、(1)から(8)までの期待される役割を果たす責務を負っていることを十分に認識し、関係者に対して必要な支援を行うこと。

【改正後全文】

健発0907第2号

平成24年9月7日

最終改正 健発0205第4号

平成26年2月5日

各都道府県知事 殿

厚生労働省健康局長

小児がん拠点病院等の整備について

我が国において、「がん」は小児の病死原因の第1位である。小児がん患者は、治療後の経過が成人に比べて長いことに加えて、晩期合併症や、患者の発育・教育に関する問題等、成人のがん患者とは異なる問題を抱えている。特に、小児がんの年間発症患者数は2000人から2500人と少ないが、小児がんを扱う施設は約200程度と推定され、医療機関によっては少ない経験の中で医療が行われている可能性があり、小児がん患者が必ずしも適切な医療を受けられていないことが懸念されている。こうした現状を改善するため、小児がん診療及び支援体制の充実を図り、小児がんに関する積極的かつ効果的な施策を展開していくことが重要かつ急務となっている。

このため、平成24年5月「小児がん医療・支援のあり方に関する検討会」（以下「検討会」という。）を設置し、質の高い小児がん医療及び支援の提供を図るための検討を進めてきたところであり、平成24年6月に閣議決定したがん対策推進基本計画（以下「基本計画」という。）では、重点的に取り組むべき課題の一つとして、新たに小児がん対策が掲げられた。基本計画の中では、小児がん患者とその家族が安心して適切な医療や支援を受けられるような環境の整備を目指し、5年以内に小児がん拠点病院を整備し、小児がんの全国の中核的な機関の整備を開始することが目標に定められている。

こうした中、平成24年9月3日にとりまとめられた検討会の「小児がん医療・支援の提供体制のあり方について（報告書）」に基づき、別添のとおり、「小児がん拠点病院の整備に関する指針」（以下「指針」という。）を策定した。

各都道府県におかれては、患者が全人的な質の高い小児がん医療及び支援を受けられることができる体制を確保するために小児がん拠点病院を整備するという趣旨をご理解の上、貴管下医療機関に周知の上、指針の要件を全て満たす医療機関による積極的な申請が行われるよう、貴管下医療機関への周知をお願いします。

4 都道府県は、当該都道府県の拠点病院及び近隣都道府県の拠点病院と、当該都道府県における小児がん診療の連携協力体制の整備に努めること。なお、この場合には、がん対策基本法（平成18年法律第98号）第11条第1項に規定する都道府県がん対策推進計画との整合性にも留意すること。

5 厚生労働大臣が指定する拠点病院については、院内の見やすい場所に拠点病院である旨の掲示をする等、小児がん患者及びその家族等に対し必要な情報提供を行うこととする。

6 厚生労働大臣は、拠点病院が指定要件を欠くに至ったと認めるときは、その指定を取り消すことができるものとする。

II 拠点病院の指定要件について

1 診療体制

(1) 診療機能

① 集学的治療の提供体制及び標準的治療等の提供

ア 小児に多いがん、再発したがん、治癒の難しいがん及びその他各医療機関が専門とする小児がんについて、手術療法、放射線療法及び化学療法を効果的に組み合わせた集学的治療及び緩和ケアを提供する体制を有するとともに、各学会の診療ガイドラインに準ずる標準的治療（以下「標準的治療」という。）等小児がん患者の状態に応じた適切な治療を提供すること。

イ 小児がん患者の病態に応じたより適切ながん医療を提供できるよう、キャンサーボード（手術療法、放射線療法及び化学療法に携わる専門的な知識及び技能を有する医師その他の専門を異にする医療従事者等によるがん患者の症状、状態及び治療方針等を意見交換・共有・検討・確認等するためのカンファレンスをいう。以下同じ。）を設置し、定期的開催すること。

ウ 外来で長期にわたり診療できる体制を整備すること。さらに、地域の医療機関等との連携協力体制を構築すること等により、小児がん患者に対して、成人後も含めて、長期にわたり診療を提供できる体制を構築していること。

エ 急変時等の緊急時に小児がん患者が入院できる体制を確保すること。

② 化学療法の提供体制

化学療法のレジメン（治療内容をいう。）を審査し、組織的に管理する委員会を設置すること。なお、当該委員会は、必要に応じて、キャンサーボードと連携協力すること。

③ 緩和ケアの提供体制

ア (2)の①のウに規定する医師及び(2)の②のウに規定する看護師等を構成員とする小児の緩和ケアチームを整備し、当該緩和ケアチームを組織上明確に位置付けるとともに、小児がん患者に対し適切な緩和ケアを提供すること。

イ 外来において専門的な小児の緩和ケアを提供できる体制を整備することが望ましい。

ウ アに規定する緩和ケアチーム並びに必要なに応じて主治医及び看護師等が参加する症状緩和に関するカンファレンスを定期的開催すること。

エ 院内の見やすい場所にアに規定する緩和ケアチームによる診察が受けられる旨の掲示をするなど、小児がん患者及びその家族等に対し必要な情報提供を行うこと。

オ かかりつけ医の協力・連携を得て、主治医及び看護師がアに規定する緩和ケアチームと共に、退院後の居宅における緩和ケアに関する療養上必要な説明及び指導を行うこと。

カ 小児の緩和ケアに関する要請及び相談に関する受付窓口を設けるなど、地域の医療機関及び在宅療養支援診療所等との連携協力体制を整備することが望ましい。

④ 病病連携・病診連携の協力体制

ア 地域の医療機関から紹介された小児がん患者の受入れを行うこと。また、小児がん患者の状態に応じ、地域の医療機関へ小児がん患者の紹介を行うこと。

イ 小児がんの病理診断又は画像診断に関する依頼、手術療法、放射線療法又は化学療法に関する相談など、地域の医療機関の医師と相互に診断及び治療に関する連携協力体制を整備すること。

ウ 患者の状況に応じて、地域連携クリティカルパス（拠点病院と地域の医療機関等が作成する診療役割分担表、共同診療計画表及び患者用診療計画表から構成される小児がん患者に対する診療の全体像を体系化した表をいう。以下同じ。）を整備することが望ましい。

エ ウに規定する地域連携クリティカルパスを活用するなど、地域の医療機関等と協力し、必要に応じて、退院時に当該小児がん患者に関する共同の診療計画の作成等を行うことが望ましい。

⑤ セカンドオピニオンの提示体制

小児がんについて、手術療法、放射線療法又は化学療法に携わる専門的な知識及び技能を有する医師によるセカンドオピニオン（診断及び治療法について、主治医以外の第三者の医師が提示する医療上の意見をいう。以下同じ。）を提示する体制を有すること。

(2) 診療従事者

① 専門的な知識及び技能を有する医師の配置

- ア 放射線療法に携わる専門的な知識及び技能を有する医師を1人以上配置すること。
 - イ 専任（当該療法の実施を専ら担当していることをいう。この場合において、「専ら担当している」とは、担当者となっていればよいものとし、その他診療を兼任していても差し支えないものとする。ただし、その就業時間の少なくとも5割以上、当該療法に従事している必要があるものとする。以下同じ。）の化学療法に携わる専門的な知識及び技能を有する医師を1人以上配置すること。なお、当該医師については、原則として常勤であること。また、専従（当該療法の実施日において、当該療法に専ら従事していることをいう。この場合において、「専ら従事している」とは、その就業時間の少なくとも8割以上、当該療法に従事していることをいう。以下同じ。）であることが望ましい。
 - ウ (1)の③のアに規定する緩和ケアチームに、身体症状の緩和に携わる専門的な知識及び技能を有する医師並びに精神症状の緩和に携わる専門的な知識及び技能を有する医師をそれぞれ1人以上配置すること。なお、当該各医師については、常勤であることが望ましい。
 - エ 専従の病理診断に携わる医師を1人以上配置すること。なお、当該医師については、原則として常勤であること。
- ### ② 専門的な知識及び技能を有するコメディカルスタッフの配置
- ア 放射線療法に携わる診療放射線技師を1人以上配置すること。
放射線療法における機器の精度管理、照射計画の検証、照射計画補助作業等に携わる技術者等を1人以上配置すること。
 - イ 化学療法に携わる専門的な知識及び技能を有する常勤の薬剤師を1人以上配置すること。
 - ウ (1)の③のアに規定する緩和ケアチームに、緩和ケアに携わる専門的な知識及び技能を有する常勤の看護師を1人以上配置すること。
(1)の③のアに規定する緩和ケアチームに協力する薬剤師及び医療心理に携わる者をそれぞれ1人以上配置することが望ましい。
 - エ 細胞診断に関する業務に携わる者を1人以上配置することが望ましい。
 - オ 小児看護やがん看護に関する専門的な知識及び技能を有する専門看護師又は認定看護師を配置していることが望ましい。
 - カ チャイルドライフスペシャリスト、小児科領域に関する専門的知識を有する臨床心理士又は社会福祉士のような療養を支援する担当者を配置していることが望ましい。

③ その他

- ア 小児がん患者の状態に応じたより適切ながん医療を提供できるよう、各診療科の医師における情報交換・連携を恒常的に推進する観点から、各診療科を包含する居室等を設置することが望ましい。
- イ 拠点病院の長は、当該拠点病院において小児がん診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医師の専門性及び活動実績等を定期的に評価し、当該医師がその専門性を十分に発揮できる体制を整備すること。なお、当該評価に当たっては、手術療法・放射線療法・化学療法の治療件数（放射線療法・化学療法については、入院・外来ごとに評価することが望ましい。）、紹介されたがん患者数その他診療連携の実績、論文の発表実績、研修会・日常診療等を通じた指導実績、研修会・学会等への参加実績等を参考とすること。

(3) 医療施設

① 専門的ながん医療を提供するための治療機器及び治療室等の設置

- ア 放射線療法に関する機器を設置すること。ただし、当該機器は、リニアックなど、体外照射を行うための機器であること。
- イ 集中治療室を設置することが望ましい。
- ウ 小児がん患者及びその家族が心の悩みや体験等を語り合うための場所及びその機会を設けることが望ましい。

② 敷地内禁煙等

敷地内禁煙の実施等のたばこ対策に積極的に取り組むこと。

(4) 診療実績

- ① 領域別の小児がん診療機能、診療実績及び医療従事者の専門とする分野・経歴などを、わかりやすく情報提供すること。
- ② 固形腫瘍について年間新規症例数が10例程度以上（うち脳・脊髄腫瘍が2例程度以上）であること。
- ③ 造血器腫瘍について、年間新規症例数が10例程度以上であること。

(5) その他

- ① 特定非営利活動法人日本小児血液・がん学会が認定する「日本小児血液・がん専門医研修施設」及び特定非営利活動法人日本小児外科学会が認定する「認定施設」であること。
- ② 公益財団法人骨髄移植推進財団が認定する移植認定病院又は日本さい帯血バンクネットワークに登録している移植医療機関であること。

2 研修の実施体制

地域の医療機関等の医療従事者も参加する小児がんの診療、相談支援、がん登録及び臨床試験等に関するカンファレンスや勉強会等を毎年定期的に開催すること。

3 情報の収集提供体制

(1) 相談支援センター

①及び②に掲げる相談支援を行う機能を有する部門（以下「相談支援センター」という。なお、相談支援センター以外の名称を用いても差し支えないが、その場合には、がん医療に関する相談支援を行うことが分かる名称を用いることが望ましい。）を設置し、当該部門において、アからキまでに掲げる業務を行うこと。なお、院内の見やすい場所に相談支援センターによる相談支援を受けられる旨の掲示をするなど、相談支援センターについて積極的に広報すること。

- ① Ⅲの1に規定する小児がん中央機関による研修を修了した小児がん患者及びその家族等の抱える問題に対応できる専任の相談支援に携わる者を1人以上配置すること。
- ② 院内及び地域の医療従事者の協力を得て、院内外の小児がん患者及びその家族並びに地域の住民及び医療機関等からの相談等に対応する体制を整備すること。また、相談支援に関し十分な経験を有する小児がん患者団体との連携協力体制の構築に積極的に取り組むことが望ましい。

<相談支援センターの業務>

- ア 小児がんの病態、標準的治療法等小児がん診療等に関する一般的な情報の提供
- イ 領域別的小児がん診療機能、診療実績及び医療従事者の専門とする分野・経歴など、地域の医療機関及び医療従事者に関する情報の収集、提供
- ウ セカンドオピニオンの提示が可能な医師の紹介
- エ 小児がん患者の発育、教育及び療養上の相談
- オ 地域の医療機関及び医療従事者等における小児がん診療の連携協力体制の事例に関する情報の収集、提供
- カ 必要に応じて、地域の医療機関に対して相談支援に関する支援を行うこと。
- キ その他相談支援に関すること。

(2) 院内がん登録

- ① 別途定める「小児がん標準登録様式」に基づく院内がん登録を実施すること。また、毎年、院内がん登録の集計結果等をⅢの1に規定する小児がん中央機関に情報提供すること。
- ② Ⅲの1に規定する小児がん中央機関による研修を受講したがん登録の実務を担う者を1人以上配置すること。
- ③ 拠点病院の所在する都道府県が行う地域がん登録事業に積極的に協力すること。

4 臨床研究に関すること

小児がんに関する臨床研究等を行う場合は、次に掲げる事項を実施すること。

- (1) 進行中の臨床研究（治験を除く。以下同じ。）の概要及び過去の臨床研究の成果を広報すること。
 - (2) 参加中の治験について、その対象であるがんの種類及び薬剤名等を広報することが望ましい。
 - (3) 臨床研究を支援する専門の部署を設置していることが望ましい。
 - (4) 臨床研究コーディネーターを配置することが望ましい。
 - (5) 地域の医療機関と連携し、地域の臨床研究を推進すること。
- #### 5 患者の発育及び教育等に関して必要な環境整備
- (1) 保育士を配置していること。
 - (2) 病弱の特別支援学校又は小中学校の病弱・身体虚弱の特別支援学級による教育支援（特別支援学校による訪問教育を含む。）が行われていること。
 - (3) 退院時の復園及び復学支援が行われていること。
 - (4) 子どもの発達段階に応じた遊戯室等を設置していること。
 - (5) 家族等が利用できる長期滞在施設又はこれに準じる施設が整備されていること。
 - (6) 家族等の希望により、24時間面会又は患者の付き添いのできる体制を構築していること。
 - (7) 患者のきょうだいに対する保育の体制整備を行っていることが望ましい。

Ⅲ 小児がん中央機関の指定について

- 1 小児がんの中核的な機関を「小児がん中央機関」とし、厚生労働大臣が適当と認めるものを指定する。
- 2 厚生労働大臣が指定する小児がん中央機関は拠点病院を牽引し、全国の小児がん医療の質を向上させるため、以下の役割を担うものとする。
 - (1) 小児がんに関する相談支援の向上に関する体制整備を行うこと。また、小児がん患者・経験者の発達段階に応じた長期的な支援のあり方について検討すること。
 - (2) 小児がんに関する情報を収集し、広く国民に提供すること。
 - (3) 全国の小児がんに関する臨床試験の支援を行うこと。
 - (4) 小児がん拠点病院等に対する診断、治療などの診療支援を行うこと。
 - (5) 小児がん診療に携わる者の育成に関する国内の体制整備を行うこと。
 - (6) 小児がんの登録の体制の整備を行うこと。
 - (7) (1) から (6) の業務にあたっては、患者、家族及び外部有識者等による検討を踏まえて行うこと。
- 3 厚生労働大臣は、小児がん中央機関が2の役割を担う上で適切ではないと認めるときは、その指定を取り消すことができる。

IV 指定・指定の更新の申請手続き等、指針の見直し及び施行期日について

1 既に拠点病院の指定を受けている医療機関の取扱いについて

小児がん拠点病院の整備について（平成24年9月7日付け健発0907第2号厚生労働省健康局長通知）の別添「小児がん拠点病院の整備に関する指針」に基づき、拠点病院の指定を受けている医療機関にあっては、平成29年2月7日までの間に限り、この指針で定める拠点病院として指定を受けているものとみなす。

2 指定の申請手続き等について

(1) 医療機関は、Iの1に基づく指定の申請に当たっては、指定要件を満たしていることを確認の上、平成24年10月9日までに、別途定める「新規指定申請書」を厚生労働大臣に提出すること。

(2) 拠点病院は、平成25年度以降、毎年10月末までに、別途定める「現況報告書」を厚生労働大臣に提出すること。

3 指定の更新の申請手続き等について

(1) Iの1及び4の指定は、4年ごとにその更新を受けなければ、その期間の経過によって、その効力を失う。

(2) (1)の更新の申請があった場合において、(1)の期間（以下「指定の有効期間」という。）の満了の日までにその申請に対する指定の更新がされないときは、従前の指定は、指定の有効期間の満了後もその指定の更新がされるまでの間は、なおその効力を有する（Iの1に規定する第三者によって構成される検討会の意見を踏まえ、指定の更新がされないときを除く。）。

(3) (2)の場合において、指定の更新がされたときは、その指定の有効期間は、従前の指定の有効期間の満了の日の翌日から起算するものとする。

(4) 医療機関は、(1)の更新の申請に当たっては、指定要件を満たしていることを確認の上、指定の有効期間の満了する日の前年の10月末までに、別途定める「指定更新申請書」を厚生労働大臣に提出すること。

(5) Iの1及びIIの規定は、(1)の指定の更新について準用する。

4 指針の見直しについて

健康局長は、がん対策基本法第9条第8項において準用する同条第3項の規定によりがん対策推進基本計画が変更された場合その他の必要があると認められる場合には、この指針を見直すことができるものとする。

5 施行期日

この指針は、平成26年2月5日から施行する。ただし、IIの3の(1)の①及びIIの3の(2)の②については、平成26年9月7日から施行し、IIの3の(2)の①については別に定める日から施行する。

本道における小児がん診療の
実態等に関する調査結果

平成26年2月

発行 北海道保健福祉部健康安全局
地域保健課がん対策・健康づくりグループ

札幌市中央区北3条西6丁目
TEL:011-204-5117
FAX:011-232-2013

ORIGINAL ARTICLE

Early use of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for infants with *MLL* gene-rearrangement-positive acute lymphoblastic leukemiaK Koh^{1,17}, D Tomizawa^{2,17}, A Moriya Saito³, T Watanabe⁴, T Miyamura⁵, M Hirayama⁶, Y Takahashi⁷, A Ogawa⁸, K Kato⁹, K Sugita¹⁰, T Sato¹¹, T Deguchi⁶, Y Hayashi¹², J Takita¹³, Y Takeshita¹⁴, M Tsurusawa¹⁵, K Horibe³, S Mizutani² and E Ishii¹⁶

Sixty-two infants with *MLL* gene-rearrangement-positive acute lymphoblastic leukemia (MLL-r ALL) were treated with the MLL03 protocol of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group: short-course intensive chemotherapy followed by early allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) within 4 months of the initial induction. The 4-year event-free survival and overall survival rates were 43.2% (95% confidence interval (CI) = 30.7–55.1%) and 67.2% (53.8–77.4%), respectively. A univariate analysis showed younger age (<90 days at diagnosis), central nervous system disease and poor response to initial prednisolone therapy significantly associated with poor prognosis ($P < 0.05$). In a multivariate analysis, younger age at diagnosis tended to be associated with poor outcome (hazard ratio = 1.969; 95% CI = 0.903–4.291; $P = 0.088$). Although the strategy of early use of HSCT effectively prevented early relapse and was feasible for infants with MLL-r ALL, the fact that substantial number of patients still relapsed even though transplanted in their first remission indicates the limited efficacy of allogeneic HSCT for infants with MLL-r ALL. Considering the risk of severe late effects, indications for HSCT should be restricted to specific subgroups with poor risk factors. An alternative approach incorporating molecular-targeted drugs should be established.

Leukemia (2015) 29, 290–296; doi:10.1038/leu.2014.172

INTRODUCTION

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) in infants younger than 1-year old accounts for 2.5–5% of childhood ALL and carries clinical and biological features distinct from those of ALL in older children.¹ Patients have a high frequency (up to 80%) of 11q23 translocations/*MLL* gene rearrangements (MLL-r) and a highly distinctive gene expression profile, and majority of infants with MLL-r ALL are characterized by a high white blood cell count and marked hepatosplenomegaly at presentation, and by a pro-B-cell phenotype of their leukemic cells, which lack CD10 expression.² The prognoses of these patients are very poor, as illustrated by recent published long-term event-free survival (EFS) and overall survival (OS) rates of 42–54% and 45–61%, respectively.^{3–10} In a large international study, Interfant-99, the presence of MLL-r, a very high white blood cell count, age <6 months and a poor response to prednisolone prophase were associated with inferior outcomes. Notably, the 4-year EFS of MLL-r patients was only 36.9%, which is much poorer than the 74.1% EFS of *MLL*-germline patients.³

Between 1995 and 2001, we conducted two consecutive Japanese nationwide studies of infant ALL, designated MLL96 and MLL98, in which we stratified patients according to their *MLL* gene configurations; all MLL-r ALL infants were assigned intensive chemotherapy followed by allogeneic hematopoietic stem cell

transplantation (HSCT) at their first remission.⁴ Because of the high rate of early relapse before the time for HSCT was reached, which is frequently observed in infants with ALL, the overall outcomes of these MLL-r patients were far from satisfactory. However, an encouraging result in our study for 3-year posttransplantation EFS (64.4%) in patients receiving HSCT at their first remission prompted us to speculate whether an intervention with more-effective chemotherapy and HSCT in an earlier phase could prevent early relapse and produce a better outcome.¹¹ Therefore, we planned the MLL03 study and analyzed the outcomes of infants with MLL-r ALL.

MATERIALS AND METHODS

Patients

Between February 2004 and January 2009, 92 consecutive infants younger than 1 year with suspected newly diagnosed ALL from 126 centers and hospitals in Japan were assessed for their eligibility for MLL03. This study included more than 90% of the same patients as the national study of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG). Patients with germline *MLL* gene, mature B-cell ALL, Down syndrome or congenital ALL cases with gestational age of less than 37 weeks were excluded according to the eligibility criteria of the study (Supplementary Table 1). The diagnosis of ALL was established based on bone-marrow morphology (or peripheral

¹Department of Hematology/Oncology, Saitama Children's Medical Center, Saitama, Japan; ²Department of Pediatrics, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan;

³Clinical Research Center, National Hospital Organization, Nagoya Medical Center, Aichi, Japan; ⁴Department of Nutritional Science, Faculty of Psychological and Physical Science, Aichi Gakuin University, Aichi, Japan; ⁵Department of Pediatrics, Osaka University, Osaka, Japan; ⁶Department of Pediatrics, Mie University Graduate School of Medicine, Mie, Japan; ⁷Department of Pediatrics, Aomori Prefectural Central Hospital, Aomori, Japan; ⁸Department of Pediatrics, Niigata Cancer Center Hospital, Niigata, Japan; ⁹Department of Hematology and Oncology, Children's Medical Center, Japanese Red Cross Nagoya First Hospital, Aichi, Japan; ¹⁰Department of Pediatrics, University of Yamanashi, Yamanashi, Japan; ¹¹Department of Control and Treatment of Infectious Disease, Chiba University Hospital, Chiba, Japan; ¹²Department of Hematology/Oncology, Gunma Children's Medical Center, Gunma, Japan; ¹³Department of Pediatrics, University of Tokyo, Tokyo, Japan; ¹⁴Department of Pediatrics, Nara Medical University, Nara, Japan; ¹⁵Department of Pediatrics, Ama Municipal Hospital, Aichi, Japan and ¹⁶Department of Pediatrics, Ehime University Graduate School of Medicine, Ehime, Japan. Correspondence: Dr D Tomizawa, Department of Pediatrics, Tokyo Medical and Dental University, 1-5-45 Yushima, Tokyo 113-8519, Japan. E-mail: dtomizawa.ped@tmd.ac.jp

¹⁷These authors contributed equally to this work.

Received 19 March 2014; revised 14 May 2014; accepted 28 May 2014; accepted article preview online 3 June 2014; advance online publication, 24 June 2014

blood morphology, if bone-marrow aspiration resulted in a dry tap), cytochemical staining and immunophenotyping, which were confirmed with a central review system. The leukemic cell karyotypes were determined with a cytogenetic analysis using a G-banding technique. The *MLL* gene configuration of each patient was determined with a Southern blotting analysis, as described previously,¹² and the chimeric genes *MLL-AF4*, *MLL-AF9*, *MLL-AF6* and *MLL-ENL* were also examined with real-time PCR. With these strategies, 30 patients were excluded because they did not meet eligible criteria of the study as follows (Supplementary Table 1): *MLL*-germline ALL ($n = 20$), mature B-cell ALL ($n = 1$), congenital ALL cases with immature gestational age ($n = 3$), death before diagnostic confirmation of ALL ($n = 1$), unable to start protocol therapy within 7 days after the registration ($n = 1$), refusal to participate by the guardian ($n = 2$), the patient was registered before the study approval by the institutional review board ($n = 1$) and the patient was transferred to a non-JPLSG member hospital ($n = 1$; Figure 1). Ultimately, 62 patients with MLL-r ALL were eligible and were enrolled in the protocol study. Written informed consent was obtained from the guardians of the patients according to the Declaration of Helsinki, and institutional review board approval was obtained for all aspects of the study.

Treatment

The details of the therapeutic regimen used in the MLL03 study are described in Table 1. The patients were non-randomly assigned to commence 7-day prednisolone monotherapy. The prednisolone response and the leukemic status of the central nervous system (CNS) were evaluated on day 8, and a prednisolone good responder was defined as an infant with a peripheral blood blast count of less than 1000/ μ l and a poor responder as an infant with $\geq 1000/\mu$ l. CNS involvement was defined as $> 5/\mu$ l mononuclear cells with a leukemic morphology. As most other study groups evaluate CNS status on day 1 before any treatment is given, CNS status in the current study might be influenced by the prednisolone prophase. In addition, day 8 evaluation of prednisolone prophase in this study is unique compared with other studies that usually assess peripheral

blood blasts after 1 week of prednisolone concurrent with single intrathecal injection of chemotherapy.

The induction phase consisted of dexamethasone, vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide and triple intrathecal chemotherapy with methotrexate, cytarabine (Ara-C) and hydrocortisone, followed by an intermediate dose of Ara-C and etoposide (VP-16). Based on the *in vitro* drug sensitivity data presented by Pieters *et al*¹³ showing that the lymphoblasts of infant ALL show high sensitivity to Ara-C, each of the two consolidation courses were intensified with high-dose Ara-C to prevent early relapse. However, L-asparaginase was not included throughout the therapy because of its low sensitivity in infants. All the patients received two initial courses (*induction* and *consolidation-1*) and their remission status was evaluated after each course. Complete remission (CR) was defined by testing bone marrow with less than 5% leukemic cells, regeneration of hematopoiesis and no evidence of leukemia cells elsewhere after either the *induction* or *consolidation-1* course.

Because the main objective of the MLL03 study was to evaluate the efficacy and safety of allogeneic HSCT in the early phase of the disease (within 4 months of the initial induction), all the patients with continuous CR were prescribed the following HSCT after *consolidation-2*. The donors were restricted to two types: human leukocyte antigen $\geq 4/6$ serologically matched unrelated cord blood or human leukocyte antigen $\geq 5/6$ matched related donor. The conditioning was a nonirradiation myeloablative regimen with busulfan (BU), VP-16 and cyclophosphamide. An oral formulation of BU was used until October 2006, when the intravenous formulation became available in Japan. Regardless of the drug formulation, the dose of BU was determined according to individual pharmacokinetic tests, with a targeted average steady-state concentration of 600–900 ng/ml.¹⁴ The prophylaxis for graft-versus-host disease was either cyclosporine or tacrolimus combined with short-term methotrexate.

Statistical analyses

All the analyses were performed by the intention-to-treat approach; all the 62 eligible patients were fully analyzed even for the cases that dropped out

Table 1. Treatment for infant ALL with a rearranged *MLL* gene in MLL03 study

Phase and drug	Delivery, duration	Dosage	Dose schedule
<i>PSL prophase</i>			
PSL	IV	60 mg/m ²	Days 1–7
<i>Induction</i>			
DEX	IV	10 mg/m ²	Days 8–21
VCR	IV	0.05 mg/kg	Days 8, 15
CPA	IV, 2 h	1 200 mg/m ²	Day 9
DXR	IV, 1 h	25 mg/m ²	Days 10, 12
TIT		age-adjusted ^a	Days 8, 22 ^b
VP-16	IV, 2 h	100 mg/m ²	Days 22–25
Ara-C	IV, 4 h	500 mg/m ²	Days 22–25
<i>Consolidation-1</i>			
MIT	IV, 1 h	10 mg/m ²	Day 1
VP-16	IV, 2 h	100 mg/m ²	Days 1–5
Ara-C	IV, 4 h	3000 mg/m ²	Days 1–5
TIT		Age-adjusted ^a	Days 1, 8
<i>Consolidation-2</i>			
VCR	IV	0.05 mg/kg	Day 1
MTX	IV, 12 h	3 000 mg/m ²	Day 1
Leucovorin	IV	15 mg/m ²	36 hr after start of MTX, 7 times
Ara-C	IV, 3 h	3000 mg/m ² \times 2	Days 4, 5
TIT		Age-adjusted ^b	Days 1, 8
<i>Conditioning regimen for hematopoietic stem cell transplantation</i>			
BU	PO/IV	Adjusted based on PK results	Days –8, –7, –6, –5
VP-16	IV, 12 h	60 mg/kg	Day –4
CPA	IV, 2 h	60 mg/kg	Days –3, –2

Abbreviations: ALL, acute lymphoblastic leukemia; Ara-C, cytarabine; BU, busulfan; CPA, cyclophosphamide; DEX, dexamethasone; DXR, doxorubicin; IV, intravenously; MIT, mitoxantrone; MTX, methotrexate; PO, orally; PK, pharmacokinetics; PSL, prednisolone; TIT, triple intrathecal therapy; VCR, vincristine; VP-16, etoposide. The dose of each drug except VCR, PSL, and DEX were reduced by one-third in patients younger than 60 days and by one fourth in those 61–120 days of age. ^aDoses were adjusted according to the patient's age at administration as follows: 90 days old or younger, MTX 3 mg, hydrocortisone (HDC) 10 mg, Ara-C 6 mg; younger than 1 year old, MTX 6 mg, HDC 10 mg, Ara-C 15 mg; 1 year and older, MTX 8 mg, HDC 15 mg, Ara-C 20 mg. ^bAdditional TITs on days 15 and 29 for patients with CNS disease.

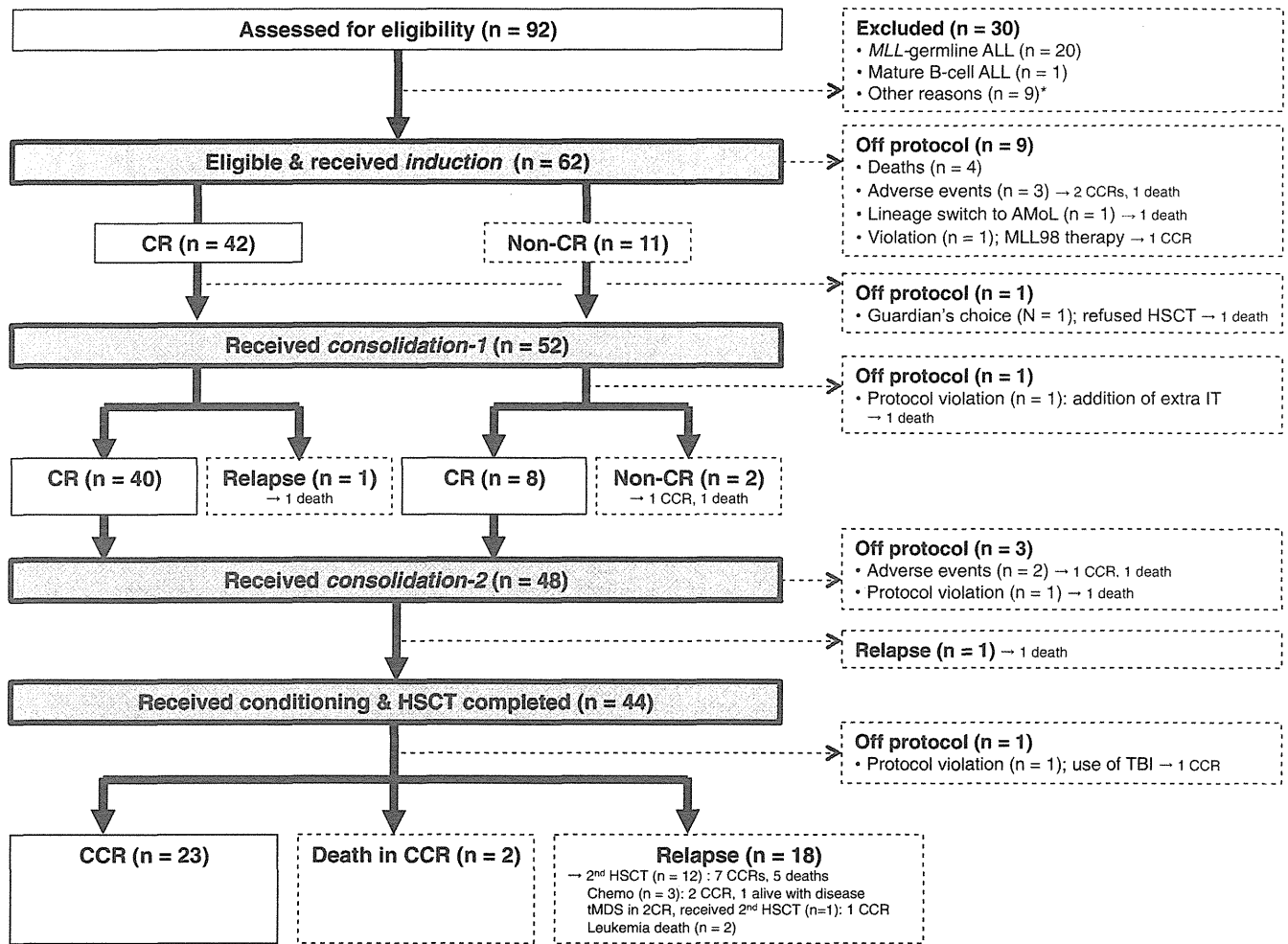


Figure 1. Patient flow chart in the MLL03 study. ALL, acute lymphoblastic leukemia; AMoL, acute monocytic leukemia; CR, complete remission; CCR, continuous CR; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; IT, intrathecal therapy; TBI, total-body irradiation; tMDS, therapy-related myelodysplastic syndrome; 2CR, second CR. *Reasons for exclusion of the nine patients are as follows: congenital ALL cases with immature gestational age ($n = 3$), death before diagnostic confirmation of ALL ($n = 1$), unable to start protocol therapy within 7 days after the registration ($n = 1$), refusal to participate by the guardian ($n = 2$), the patient was registered before the study approval by the institutional review board ($n = 1$) and the patient was transferred to a non-JPLSG member hospital ($n = 1$).

of the study before completing the protocol-specified therapy for various reasons (Table 1). EFS was defined as the length of time from the diagnosis of ALL to the last follow-up or first event (failure to achieve remission, relapse, secondary malignancy or death from any cause). OS was defined as the length of time from the diagnosis of ALL to death from any cause. The probabilities of EFS and OS were estimated with the Kaplan–Meier method and standard errors (s.e.) with the Greenwood formula, and were then compared with the log-rank test; 95% confidence intervals (CIs) were computed. A Cox proportional hazards regression model was used to identify the risk factors associated with the EFS rate. Variables including age at initial diagnosis (< 90 days vs ≥ 90 days), white blood cell count at initial diagnosis ($\geq 100\,000/\mu\text{l}$ vs $< 100\,000/\mu\text{l}$), CNS disease (positive vs negative), cytogenetics ($t(4;11)(q21;q23)$ vs others) and response to initial prednisolone monotherapy (poor vs good responders) were considered for inclusion in the model. The significant variables associated with the EFS rate were then identified. No statistical adjustment was made for the performance of multiple tests, but two-sided P values greater than 0.05 were interpreted with caution. All data analyses were performed with the STATA statistical software (version 11.0; StataCorp LP, College Station, TX, USA).

RESULTS

Patient characteristics

The characteristics of the 62 enrolled infants with MLL-r ALL are shown in Table 2. Notably, the proportion of younger infants aged

< 180 days (6 months) at diagnosis was very high (68% (41/62)) in the present report compared with those in previous reports, in which they usually constituted as much as 50%.^{3–5}

Treatment outcomes

Remission induction results. The prednisolone response was evaluated in 59 out of 62 patients (95%): 43 (69%) infants were good responders and 16 (26%) were poor responders. Forty-two patients (67.7%) achieved CR after the initial induction therapy, four patients died (because of sepsis ($n = 2$), acute respiratory distress syndrome after respiratory syncytial virus infection ($n = 1$) and liver failure ($n = 1$)) and five patients dropped out of the protocol with one of the following reasons: severe adverse events ($n = 3$: heart failure or renal failure from tumor lysis syndrome and respiratory syncytial virus bronchiolitis. The patient with heart failure eventually died of leukemia progression, and the other two are alive in continuous CR), lineage switch to acute monocytic leukemia ($n = 1$: died of leukemia) and protocol violation ($n = 1$: alive with continuous CR after HSCT following MLL98 chemotherapy; Figure 1). Notably, five of these eight patients (excluding the protocol violation case) were less than 90 days of age (six were < 180 days of age) at diagnosis. In addition, one patient, although achieved CR after induction, dropped out of the protocol because

Table 2. Characteristics of 62 MLL-r ALL infants enrolled on study MLL03

	No. of patients (%)
Sex	
Male	27 (44)
Female	35 (56)
Age, days	
<90	22 (36)
90 to <180	20 (32)
180 to <366	20 (32)
WBC count, 10⁹/L	
<100	34 (55)
100 to <300	11 (18)
≥300	17 (27)
Immunophenotype	
Pro-B	42 (68)
Pre-B	4 (6)
Common B	9 (14)
AMLL	6 (10)
AUL	1 (2)
11q23 abnormality	
t(4;11)(q21;q23) or <i>MLL-AF4</i>	31 (50)
t(9;11)(p22;q23) or <i>MLL-AF9</i>	4 (6)
t(11;19)(q23;p13) or <i>MLL-ENL</i>	3 (5)
Other 11q23 abnormalities	5 (8)
Other abnormalities	7 (11)
Normal karyotype	9 (15)
Not evaluable	3 (5)
CNS disease	
Positive	11 (18)
Negative	48 (77)
Not evaluable	3 (5)

Abbreviations: AMLL, acute mixed-lineage leukemia; AUL, acute undifferentiated leukemia; CNS, central nervous system; MLL-r ALL, *MLL* gene-rearrangement-positive acute lymphoblastic leukemia; WBC, white blood cell.

the guardian refused the HSCT strategy and withdrew the consent. As a result, total 52 patients received *consolidation-1* and 40/41 patients continued to be CR, 8 extra cases entered CR, 1 relapsed (died of leukemia), 2 failed to achieve CR (one is alive in continuous CR and the other died of leukemia progression) and 1 patient dropped out of the study because of protocol violation ($n = 1$: died of leukemia after the second relapse).

Thus, the overall CR rate (CR after either *induction* or *consolidation-1*) was 80.6% (50/62).

Transplantation outcome. Total 48 patients received *consolidation-2*, and another 3 patients dropped off the study because of severe adverse events ($n = 2$: one is alive in continuous CR and the other died of leukemia progression) and protocol violation ($n = 1$: died of leukemia after the second relapse), and 1 patient relapsed (died of leukemia after the second relapse; Figure 1). Thus, 44 patients received HSCT in their first remission (1CR), however, one case dropped out of the study because of protocol violation using total-body irradiation as a conditioning regimen. Among the 43 patients who received HSCT per protocol, 31 patients underwent unrelated cord blood transplantation and 12 patients underwent related bone-marrow transplantation. Although the median infused cell dose was higher in the related bone-marrow transplantation group and the median days to platelet engraftment was longer in the unrelated cord blood transplantation group, there were no differences between the two groups in the incidence of acute or chronic graft-versus-host disease, relapse,

Table 3. Comparison of results of HSCT by different donor sources in MLL03 study

	UCBT, $n = 31$	RBMT, $n = 11^a$	P value
Infused cell dose, $\times 10^7/\text{kg}$			
Median (range)	10.7 (5.00–21.5)	48.0 (8.70–119)	0.01
Neutrophil engraftment			
n	31 (100%)	11 (100%)	
Median days (range)	16 (14–30)	16 (11–31)	0.65
Platelet engraftment			
n	30 (97%)	11 (100%)	
Median days (range)	40.5 (16–69)	25 (11–52)	0.04
Acute GVHD			
I–II	19	6	
III–IV	2	0	0.67
Chronic GVHD	6	1	0.75
Relapse			
Total	13	5	0.87
BM relapse	10 ^b	2	
Isolated EM relapse	1	1	
Combined BM/EM relapse	2	2	
Non-relapse death	1	0	0.58
CCR	17 (54%)	6 (54%)	0.73

Abbreviations: BM, bone marrow; CCR, continuous complete remission; EM, extramedullary; GVHD, graft-versus-host disease; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; RBMT, related bone marrow transplantation; UCBT, unrelated cord blood transplantation. ^aData not available for one RBMT case, because of sudden death on day +125. ^bOne case developed therapy-related myelodysplastic syndrome 4 years after the second CR.

non-relapsed death or the percentage of continuous CR (Table 3). Eighteen patients relapsed after HSCT: twelve in the bone marrow, two in an extramedullary site and four in both. Among these patients, 13 underwent a second HSCT: 7 are alive in continuous CR for median follow-up of 4.4 years (range = 2.5–5.4 years) post second HSCT, 1 is alive but has developed secondary myelodysplastic syndrome and 5 died (3 of disease-related and 2 of HSCT-related causes). Of the remaining five patients, two with isolated subcutaneous relapse are alive in CR after chemotherapy with or without local irradiation, one is alive but relapsed after salvage chemotherapy and two died of disease progression.

Analysis of overall outcome. The median follow-up period of all the 62 patients was 4.0 years (range = 0–7.4 years). The 18-month EFS rate, a primary end point of this study, was 53.2% (95% CI = 40.1–64.6%). The 4-year EFS and OS rates were 43.2% (95% CI = 30.7–55.1%) and 67.2% (95% CI = 53.8–77.4%), respectively (Figure 2). The 4-year EFS rates according to the different risk factors are presented in Table 4; younger age at diagnosis (<90 days), CNS disease and poor response to initial prednisolone monotherapy were significantly associated with a poor prognosis in the univariate analysis. In the multivariate analysis, only younger age at diagnosis tended to be associated with a poorer EFS rate (hazard ratio = 1.969 (95% CI = 0.903–4.291); $P = 0.088$), but the association was not statistically significant, probably because the number of infants analyzed was small. Other associations, such as with CNS disease (hazard ratio = 1.243 (95% CI = 0.421–3.655); $P = 0.694$) and poor prednisolone response (hazard ratio = 1.078 (95% CI = 0.507–2.291); $P = 0.875$), were also statistically insignificant.

Outcome by minimal residual disease (MRD). The significance of MRD was evaluated by measuring selected *MLL*-fusion transcripts in several patients using real-time quantitative PCR in an add-on study. Unfortunately, MRD could not be consistently monitored and the results were not used to guide therapy. Only 11 samples

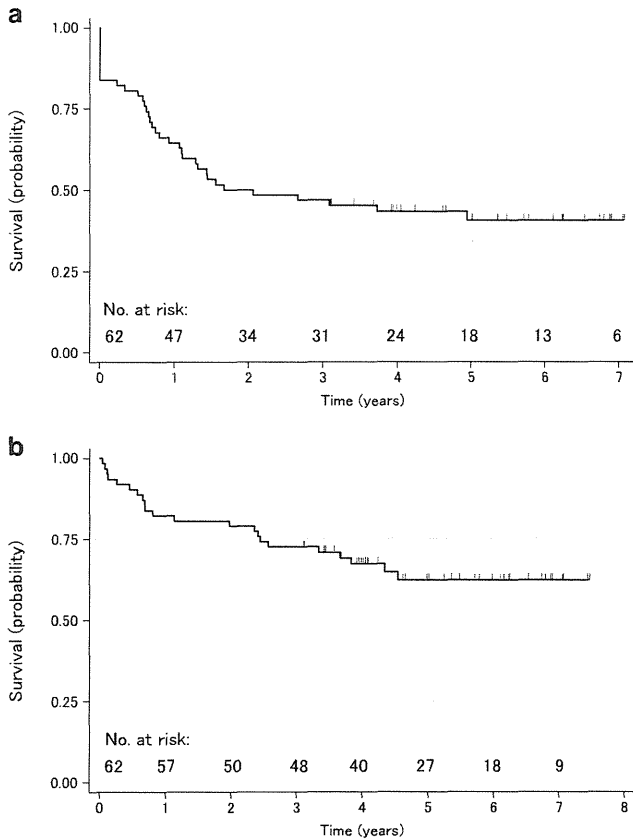


Figure 2. Outcomes of infants with ALL and MLL-gene rearrangements enrolled in the MLL03 study. (a) Event-free survival (EFS). (b) Overall survival.

were available at the end-of-induction time point and 10 samples at the transplantation time point because it was difficult to collect paired samples. At the end-of-induction time point, two patients were MRD positive and one eventually relapsed. The 4-year EFS rate for the nine patients negative for MRD after induction was 40.0% (95% CI = 12.2–67.0%; $P=0.052$). At the pretransplantation time point, two patients were MRD positive and ultimately relapsed. Of the eight patients with negative MRD at HSCT, five relapsed and three cases are in continuous CR; the 4-year EFS rate was 37.5% (95% CI = 8.7–67.4%; $P=0.081$).

Safety analysis

The grade 3 and 4 toxicities in each treatment phase, evaluated according to the second version of the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, are described in Table 5. Hematological toxicities and nonhematological toxicities, such as diarrhea, elevated liver transaminases and infections, were quite common throughout all treatment phases. Serious complications, such as pulmonary or neurologically related complications or hemorrhage, were predominantly observed during the induction phase. Notably, tumor lysis syndrome was observed in 40% of patients presumably because rasburicase, a recombinant urate oxidase, was not available in Japan during the study period.

DISCUSSION

Infant MLL-r ALL is one of the most difficult to cure of all the subtypes of childhood acute leukemia, and the EFS rates are estimated to be less than 40%, even in recently reported studies of patients treated with intensive chemotherapy with or without HSCT.^{3–5} The major factor responsible for the high failure rate is

Table 4. Comparison of 4-year EFS according to the risk factors in 62 MLL-r ALL in MLL03 study

	No. of patients	4-Year EFS rate, %	95% CI	P value
<i>Age, days</i>				
< 90	22	22.7	8.2–41.4	0.016
≥ 90	40	54.4	37.7–68.4	
< 180	42	35.3	21.3–49.7	0.102
≥ 180	20	60.0	35.7–77.6	
<i>WBC count, × 10⁹/l</i>				
< 100	34	46.4	29.0–62.1	0.328
≥ 100	28	39.2	21.6–56.5	
<i>CNS disease</i>				
Positive	11	27.2	6.5–53.8	0.046
Negative	48	49.7	34.9–62.8	
<i>Karyotype</i>				
t(4;11)(q21;q23)	31	41.9	24.6–58.3	0.613
Others	31	47.4	28.3–64.2	
<i>Prednisolone response</i>				
PGR	43	53.1	37.2–66.7	0.013
PPR	16	25.0	7.7–47.1	

Abbreviations: CI, confidence interval; CNS, central nervous system; EFS, event-free survival; MLL-r ALL, MLL gene-rearrangement-positive acute lymphoblastic leukemia; PGR, prednisolone good responder; PPR, prednisolone poor responder; WBC, white blood cell.

the high relapse rate in the early postremission phase of treatment. In fact, more than half treatment failures occurred before HSCT in our previous MLL96 and MLL98 studies, which made it difficult to assess the true impact of allogeneic HSCT on infants with MLL-r ALL.⁴ Therefore, in the present study, we intensified the pretransplantation chemotherapy with high-dose Ara-C and assigned all eligible patients to receive allogeneic HSCT in the early postremission phase, within 4 months of the initial induction therapy.

This strategy was feasible because nearly 90% (44/50) of those who achieved remission were able to undergo allogeneic HSCT in 1CR. However, the low overall CR rate, attributable to high induction toxicity, and the substantial number of patients who still relapsed after HSCT resulted in a 4-year EFS rate of 43.2%, which is no better than the previous reports including the study Interfant-99; only 12% (37/297) of the MLL-r cases in the Interfant-99 study received allo HSCT in 1CR.³ One factor that affected the outcome of this study was an unexpectedly high proportion of younger infants, less than 180 days of age, at diagnosis. It is well known that a younger age at diagnosis is associated with a higher risk of induction toxicity and relapse, and is definitely a poor prognostic factor in MLL-r infants with ALL.^{3–5,15} The 4-year EFS rate of the 42 patients < 180 days old was 35.3%, whereas that of the 20 patients ≥ 180 days old was 60.0%. Another potentially associated factor was the lower treatment potential of the pretransplantation chemotherapy given in this study. We completely eliminated the use of L-asparaginase because its activity against infant MLL-r ALL is low, and this strategy could have adversely affected the outcome, despite the treatment intensification with high-dose Ara-C. One should realize that *in vitro* resistance to a certain drug does not mean absolute resistance to that drug, but is a relative to that of other types of ALL. Furthermore, our strategy of minimizing the chemotherapy courses given before HSCT could have meant that they were insufficient to reduce the leukemic burden, which might have resulted in post-HSCT relapse in some cases. The correlation between MRD and treatment outcome was evaluated in a small proportion of patients in this study, and those with

Table 5. Grade 3 and 4 toxic events by different treatment phases in 62 MLL-r ALL infants in MLL03 study

Toxicities Patients assessed	Induction n = 62 (%)	Cons-1 n = 52 (%)	Cons-2 n = 48 (%)	Conditioning n = 44 (%) ^a
<i>Blood/bone marrow</i>				
Hemoglobin	58 (94)	44 (85)	41 (85)	40 (91)
Leukocytes (total WBC)	59 (95)	52 (100)	48 (100)	44 (100)
Neutrophils/granulocytes	62 (100)	52 (100)	48 (100)	44 (100)
Platelets	59 (95)	50 (96)	46 (96)	40 (91)
<i>Gastrointestinal</i>				
Stomatitis/pharyngitis	7 (11)	2 (4)	0 (0)	18 (41)
Vomiting	0 (0)	2 (4)	0 (0)	4 (9)
Diarrhea	13 (21)	15 (29)	6 (13)	12 (27)
Constipation	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
Pancreatitis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Hepatic</i>				
Total bilirubin	7 (11)	1 (2)	2 (4)	8 (18)
AST/ALT	27 (44)	7 (13)	26 (54)	4 (9)
<i>Metabolic/laboratory</i>				
Amylase	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
Hyperglycemia	2 (3)	0 (0)	0 (0)	—
<i>Renal/genitourinary</i>				
Creatinine	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Proteinuria	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Cardiovascular</i>				
Thrombosis/embolism	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Other cardiovascular	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Pulmonary</i>				
Dyspnea	10 (16)	0 (0)	0 (0)	3 (7)
Hypoxia	15 (24)	1 (2)	0 (0)	5 (11)
<i>Infection/febrile neutropenia</i>				
Infection	45 (73)	36 (69)	17 (35)	32 (73)
<i>Allergy/immunology</i>				
Allergic reaction/ hypersensitivity	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Syndromes</i>				
Tumor lysis syndrome	25 (40)	0 (0)	0 (0)	—
Thrombotic microangiopathy	—	—	—	0 (0)
Veno-occlusive disease	—	—	—	6 (14)
<i>Dermatology/skin</i>				
Rash/desquamation	1 (2)	0 (0)	0 (0)	5 (11)
<i>Neurology</i>				
Hemorrhage	4 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
	6 (10)	0 (0)	1 (2)	1 (2)

Abbreviations: AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; *Cons-1*, consolidation-1; *Cons-2*, consolidation-2; MLL-r ALL, MLL gene-rearrangement-positive acute lymphoblastic leukemia; WBC, white blood cell. ^aOne patient who discontinued the study because of protocol violation (use of total body irradiation) is included.

residual MRD at both the postinduction and pretransplantation time points tended to show a worse outcome. Moreover, the fact that nearly half the patients ultimately relapsed even though transplanted in 1CR indicates the limited efficacy of allogeneic HSCT itself for infants with MLL-r ALL.

Although the EFS rate of our study cohort was not satisfactory, their 4-year OS rate of 67.2% was relatively good. This can be explained by the low HSCT-related mortality rate and the relatively high salvage rate after relapse compared with those in our previous MLL96 and MLL98 studies.¹⁶ Among the 43 patients who received allogeneic HSCT per protocol, only 2 (4.6%) died of non-HSCT toxicities (1 of transfusion-related lung injury and 1 with unknown sudden death), although this death rate was high (15.0%, 8/53) in our previous MLL96 and MLL98 studies.⁴ Several reasons can be proposed to explain this observation. One is the introduction of an appropriate dose of BU in the conditioning

regimen, based on individual pharmacokinetic studies. It is well recognized that the pharmacokinetics of BU vary widely among infants, which may lead to severe post-HSCT organ damage, including lung injury, hepatic veno-occlusive disease, etc.^{14,17} Second, the minimum course of pre-HSCT chemotherapy might have reduced the potential organ damage that could have occurred if the patient were instead heavily treated with multiple courses of chemotherapy. Therefore, our strategy of including short-course chemotherapy and the early use of HSCT with individually tailored doses of BU could have reduced both the early-relapse rate and the transplantation-related deaths. The fact that 7 out of 13 cases of post-HSCT relapse were salvaged with a second HSCT may also reflect the low toxic potential of the early HSCT strategy, as mentioned above. Of course, late effects are yet to be evaluated in this study and must be observed especially carefully in these cases.