

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>				
Neurology	4 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
<i>Hemorrhage</i>				
Hemorrhage	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.

Because of the limited effectiveness of HSCT and the potential risk of late effects, alternative strategies with novel targeted therapies should be explored for infants with MLL-r ALL.^{4,18,19} Recent research has demonstrated that the aberrant epigenetic status, induced by a reciprocal *MLL* translocation via the H3K79 methyltransferase DOT1L, has a central role in MLL-r leukemogenesis.^{20–22} The clinical development of epigenetic modifiers, such as DNA methyltransferase inhibitors and/or histone deacetylase inhibitors, is currently in progress. A small-molecule inhibitor of DOT1L is also in clinical development. Meanwhile, HSCT should be restricted to patients at higher risk of relapse, who are likely to benefit from this treatment modality.²³ This stratification is currently being evaluated in our ongoing JPLSG MLL-10 study.

In conclusion, short-course chemotherapy and the early use of HSCT in our study was feasible for infants with MLL-r ALL. However, given the limited effects of HSCT and the potential risk of late effects, the indication for HSCT should be restricted to specific subgroups with poor risk factors, and an alternative approach incorporating molecular-targeted drugs should be established in the future.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank all JPLSG investigators and the following investigators who contributed to the central diagnosis in this study: H Nakamura and S Yamagata (Chiba University, Chiba) for the BU pharmacokinetic study; Y Komada (Mie University Graduate School of Medicine, Mie) and H Ohta (Osaka University, Osaka) for immunophenotypic diagnostics; T Taki (Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto) for the molecular biological analyses; and J Fujimoto (National Center for Child Health and Development, Tokyo) for the preservation of the diagnostic specimens. This work was supported by a Grant for Clinical Cancer Research and a Grant-in-Aid for Cancer Research from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

K Koh, DT, TM, MH, Y Takahashi, AO, K Kato, KS and EI (principal investigator) participated actively in the study conception and design; K Koh, DT and EI reviewed the data analysis and interpretation and were the main authors of the manuscript; AMS and TW conducted the statistical analysis; TS was responsible for the busulfan pharmacokinetic study; TD and MT were responsible for the immunophenotyping diagnostics; YH was responsible for coordinating the molecular biology analyses; K Koh, K Kato, JT and Y Takeshita recruited patients; MT, KH and SM contributed to the financial and administrative support of the study; and all authors contributed to the conduct of the trial and were involved in the review of the results and the final approval of the manuscript.

REFERENCES

- 1 Pui CH, Kane JR, Crist WM. Biology and treatment of infant leukemias. *Leukemia* 1995; **9**: 762–769.
- 2 Armstrong SA, Staunton JE, Silverman LB, Pieters R, den Boer ML, Minden MD et al. MLL translocations specify a distinct gene expression profile that distinguishes a unique leukemia. *Nat Genet* 2002; **30**: 41–47.
- 3 Pieters R, Schrappe M, de Lorenzo P, Hann I, De Rossi G, Felice M et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. *Lancet* 2007; **370**: 240–250.
- 4 Tomizawa D, Koh K, Sato T, Kinukawa N, Isoyama K, Kosaka Y et al. 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* 2007; **21**: 2258–2263.

- 5 Hilden JM, Dinndorf PA, Meerbaum SO, Sather H, Villaluna D, Heerema NA et al. Analysis of prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in infants: report on CCG 1953 from the Children's Oncology Group. *Blood* 2006; **108**: 441–451.
- 6 Silverman LB, McLean TW, Gelber RD, Donnelly MJ, Gilliland DG, Tarbell NJ et al. Intensified therapy for infants with acute lymphoblastic leukemia: results from the Dana-Farber Cancer Institute Consortium. *Cancer* 1997; **80**: 2285–2295.
- 7 Biondi A, Rizzari C, Valsecchi MG, de Lorenzo P, Aricò M, Basso G et al. Role of treatment intensification in infants with acute lymphoblastic leukemia: results of two consecutive AIEOP studies. *Haematologica* 2006; **91**: 534–537.
- 8 Dördelmann M, Reiter A, Borkhardt A, Ludwig WD, Götz N, Viehmann S et al. Prednisone response is the strongest predictor of treatment outcome in infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1999; **94**: 1209–1217.
- 9 Ferster A, Benoit Y, Francotte N, Dresse MF, Uyttebroeck A, Plouvier E et al. Treatment outcome in infant acute lymphoblastic leukemia. Children Leukemia Cooperative Group–EORTC. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* 2000; **95**: 2729–2731.
- 10 Chessells JM, Harrison CJ, Watson SL, Vora AJ, Richards SM. Treatment of infants with lymphoblastic leukaemia: results of the UK Infant Protocols 1987–1999. *Br J Haematol* 2002; **117**: 306–314.
- 11 Kosaka Y, Koh K, Kinukawa N, Wakazono Y, Isoyama K, Oda T et al. Infant acute lymphoblastic leukemia with MLL gene rearrangements: outcome following intensive chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2004; **104**: 3527–3534.
- 12 Isoyama K, Eguchi M, Hibi S, Kinukawa N, Ohkawa H, Kawasaki H et al. Risk-directed treatment of infant acute lymphoblastic leukaemia based on early assessment of MLL gene status: results of the Japan Infant Leukaemia Study (MLL96). *Br J Haematol* 2002; **118**: 999–1010.
- 13 Pieters R, den Boer ML, Durian M, Janka G, Schmiegelow K, Kaspers GJL et al. Relation between age, immunophenotype and in vitro drug resistance in 395 children with acute lymphoblastic leukemia—implications for treatment of infants. *Leukemia* 1998; **12**: 1344–1348.
- 14 Nakamura H, Sato T, Okada K, Miura G, Ariyoshi N, Nakazawa K et al. Population pharmacokinetics of oral busulfan in young Japanese children before hematopoietic stem cell transplantation. *Ther Drug Monit* 2008; **30**: 75–83.
- 15 Salzer WL, Jones TL, Devidas M, Hilden JM, Winick N, Hunger S et al. Modifications to induction therapy decrease risk of early death in infants with acute lymphoblastic leukemia treated on Children's Oncology Group P9407. *Pediatr Blood Cancer* 2012; **59**: 834–839.
- 16 Tomizawa D, Koh K, Hirayama M, Miyamura T, Hatanaka M, Saikawa Y et al. Outcome of recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia in infants with MLL gene rearrangements: a report from the Japan Infant Leukemia Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2009; **52**: 808–813.
- 17 Schechter T, Finkelstein Y, Doyle J, Verjee Z, Moretti M, Koren G et al. Pharmacokinetic disposition and clinical outcomes in infants and children receiving intravenous busulfan for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; **13**: 307–314.
- 18 Pui C-H, Gaynon PS, Boyett JM, Chessells JM, Baruchel A, Kamps W et al. Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region. *Lancet* 2002; **359**: 1909–1915.
- 19 Dreyer ZE, Dinndorf PA, Camitta B, Sather H, La MK, Devidas M et al. Analysis of the role of hematopoietic stem-cell transplantation in infants with acute lymphoblastic leukemia in first remission and MLL gene rearrangements: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2011; **29**: 214–222.
- 20 Stumpel DJPM, Schneider P, van Roon EJJ, Boer JM, de Lorenzo P, Valsecchi MG et al. Specific promoter methylation identifies different subgroups of MLL-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia, influences clinical outcome, and provides therapeutic options. *Blood* 2009; **114**: 5490–5498.
- 21 Bernt KM, Zhu N, Sinha AU, Vempati S, Faber J, Krivtsov AV et al. MLL-rearranged leukemia is dependent on aberrant H3K79 methylation by DOT1L. *Cancer Cell* 2011; **20**: 66–78.
- 22 Daigle SR, Olhava EJ, Theriksen CA, Majer CR, Sneeringer CJ, Song J et al. Selective killing of mixed lineage leukemia cells by a potent small-molecule DOT1L inhibitor. *Cancer Cell* 2011; **20**: 53–65.
- 23 Mann G, Attarbaschi A, Schrappe M, De Lorenzo P, Peters C, Hann I et al. Improved outcome with hematopoietic stem cell transplantation in a poor prognostic subgroup of infants with mixed-lineage-leukemia (MLL)-rearranged acute lymphoblastic leukemia: results from the Interfant-99 Study. *Blood* 2010; **116**: 2644–2650.

Supplementary Information accompanies this paper on the Leukemia website (<http://www.nature.com/leu>)

hematopoietic
stem cell
transplantation

造血細胞移植学会 ガイドライン

第3巻

日本造血細胞移植学会
ガイドライン委員会
【編】

急性リンパ性白血病（小児） 第2版

(2014年6月改訂)

はじめに

小児急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia: ALL) は、小児悪性腫瘍のうちもっとも頻度の高い疾患であり、国内では年間約 500 ～ 600 例が発症する。過去 40 年間の小児 ALL に対する化学療法の進歩は顕著であり、現在では 70 ～ 85% の無イベント生存率 (event free survival: EFS), 80 ～ 90% の全生存率 (overall survival: OS) が達成されている^{1, 2)}。これらの治療成績の進歩は主として既存薬剤の組み合わせの最適化によって達成されてきたが、さらに近年では Philadelphia 染色体陽性 ALL (Ph-ALL) に対するチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) のような新薬の導入も実現されてきており、今後更なる治療成績の向上が期待される。

しかしながら、現在においても第一寛解期であっても化学療法のみでは根治が期待しにくい一部の超高危険群が存在する。また、再発例のうち高危険群では造血細胞移植以外での根治の可能性は著しく低い。これらの患者に対して、造血細胞移植の果たす役割は依然として大きい。

近年、造血細胞移植は移植細胞源の多様化や HLA のより精密な判定による matching の向上、骨髄非破壊的移植の普及、新規の前処置薬や免疫抑制剤の登場などによって大きく変化しつつある。一方、小児 ALL に対しては最近、日本小児白血病リンパ腫研究グループ (Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group: JPLSG) によって初めての全国統一プロトコルが開始されており、少なくとも第一寛解期における移植適応は国内で初めて統一的に決定されている。本項ではこのような背景の下、現時点における小児 ALL の移植適応、移植細胞源や前処置の選択などについて記載する。

I. 対象患者

旧ガイドライン (日本造血細胞移植学会, 2010 年 1 月) では、原則として発症時 15 歳以下の ALL 症例を対象としていたが、現行の JPLSG 臨床試験が 19 歳以下を対象としてい

ることに鑑み、19歳以下の症例を対象として記載する。ただし、16～19歳のいわゆるAYA世代(adolescent and young adult)のALLについては、国内の小児臨床試験グループの経験はいまだ限られること、国内では現在でも成人診療科で治療されることも多いことから、成人急性リンパ性白血病のガイドラインも併せて参照されたい。

また、移植適応を決定する際には微小残存病変(minimal residual disease:MRD)が重要であるが、JPLSGの臨床試験非登録例ではMRD測定は日常診療では行えず、先進医療などの枠組みを利用する必要があることに留意されたい。

II. 病型分類

ALLの病型分類は、細胞表面および細胞質抗原解析に基づく免疫学的分類と、染色体・遺伝子異常に基づく細胞遺伝学的分類によって行われる。また1歳未満に発症する、いわゆる乳児ALLについては、年長児とは異なる特有の臨床的・生物学的特徴を有することから、別個の病型として扱われることが多い。

免疫学的には成熟B細胞性、B前駆細胞性、T細胞性に分類される。成熟B細胞性ALLは細胞表面免疫グロブリンが陽性である、*C-MYC*遺伝子の再構成を伴うなどを特徴とするが、化学療法の骨格がほかの病型とは全く異なること、原則として第一寛解期における移植適応がないことから早期に確実に診断することが重要である。また最近ではT細胞性ALLのうち、正常なEarly T-cell precursorに近い比較的未熟な表面抗原形質を有する一群がEarly T cell Precursor ALL (ETP-ALL)として注目されるようになり、予後不良との報告が多いことから、移植適応が問題になる。

細胞遺伝学的には、染色体の数的異常や転座などが重要である。数的異常としては、予後良好なhigh hyperdiploid(染色体本数52本以上)、逆に予後不良なhypodiploid(染色体本数44本以下)が知られている。染色体転座については、予後良好な病型としてt(12;21):*ETV6-RUNX1*(*TEL-AML1*)、予後不良な病型として11q23(*MLL*遺伝子)の再構成を伴う転座(*MLL-AF4*が代表的)、DICや高カルシウム血症を伴うことが多いt(17;19):*TCF3-HLF*, TKIが有効なPh-ALL:*BCR-ABL1*, 成人と異なり小児では予後不良ではないt(1;19):*TCF3-PBX1*などが臨床的に重要である。最近ではこれらに加えて*IKZF1*遺伝子などの重要な遺伝子の欠失や変異、*CRLF2*遺伝子の高発現、Ph-ALLに類似した遺伝子発現パターンを持つPh-like ALLなどが新たな病型群として注目されている¹⁾。ただし、これらの新たな病型については診断方法や予後などについてのコンセンサスが必ずしも確立しておらず、移植適応の決定を行う根拠とするには時期尚早である。

Ⅲ. リスク分類

1. 初発例

小児 ALL のリスク分類は臨床試験グループによって様々であるが、基本的には診断時の年齢、白血球数、免疫学的分類、細胞遺伝学的病型、初期治療反応性、MRD などによって決定されることが多い^{1,2)}。これらの予後因子に基づいて通常、標準危険群、中間危険群、高危険群に分類されるが、第一寛解期における移植適応が問題となるのは高危険群の一部であり、具体的には下記のような一群である。

- Ph-ALL
- Hypodiploid
- t(4;11) : *MLL-AF4*
- *MLL* 遺伝子再構成陽性乳児 ALL
- t(17;19) : *TCF3-HLF*
- 初回治療による寛解導入不能例
- 初期治療反応性不良例
- MRD 陽性例

2. 再発例

再発例では免疫学的分類、再発時期、再発部位などによって分類されるが、一般的に晩期髄外再発は標準危険群、T細胞性の骨髄を含む再発やB前駆細胞性の早期骨髄再発は高危険群、そのほかは中間危険群とされることが多い。詳しくは後述するが、高危険群すべてと中間危険群のうち、MRD 陽性例などの予後不良群が移植適応とされる。

Ⅳ. 移植適応

表1に小児 ALL の移植適応を移植時の病期と移植細胞源を基に示す。

1. 移植時病期別の移植適応

1) 第一寛解期

ALL の第一寛解期における造血細胞移植の適応は、「Ⅲ. リスク分類」に挙げたような化学療法による成績が不良な高危険群の一部で検討される。ただし、移植適応を判断するにあたっては比較の対象となる化学療法の成績が日進月歩であることから、常に最新の治療成績を考慮する必要がある。特に、後述する Ph-ALL のように画期的な新薬や新たな治

4. 急性リンパ性白血病 (小児) 第2版

表1 小児 ALL の移植適応

			HLA 適合 同胞	HLA 1抗原以内 不適合血縁	HLA 適合 非血縁	HLA 不適合 (1抗原以内 かつ 2アリル以内) 非血縁	臍帯血 移植	HLA 半適合 移植		
第一 寛解期	低 / 中間危険群, 通常の高危険群			GNR	GNR	GNR	GNR	GNR	GNR	
	超高危険群	Ph	MRD 陽性	S	S	S	S	S	Dev	
			MRD 陰性	CO	CO	CO	CO	CO	GNR	
		t(4;11)	PPR または MRD 陽性	S	S	S	CO	S	Dev	
			上記以外	CO	GNR	GNR	GNR	GNR	GNR	
		MLL (+) (乳児)	リスク 因子 (+)	S	S	S	CO	S	Dev	
			リスク 因子 (-)	CO	CO	CO	GNR	CO	GNR	
		hypodiploid (43 本以下)			S	S	S	S	S	Dev
		t(17;19)			S	S	S	S	S	Dev
		MRD 陽性			S	S	S	CO	S	GNR
		初期反応性不良かつ リスク因子 (+)			CO	CO	CO	GNR	CO	GNR
	寛解導入不能			S	S	S	S	S	GNR	
	第二 寛解期	B 前駆 細胞性	骨髄 単独再発	超早期, 早期	S	S	S	S	S	Dev
後期				MRD 陽性	S	S	S	S	S	Dev
MRD 陰性			GNR	GNR	GNR	GNR	GNR	GNR	GNR	
骨髄髓外 同時期再発		超早期	S	S	S	S	S	S	Dev	
		早期, 後期	MRD 陽性	S	S	S	CO	S	Dev	
MRD 陰性		GNR	GNR	GNR	GNR	GNR	GNR	GNR		
T 細胞性	超早期, 早期, 中枢神経単独再発		CO	CO	CO	GNR	CO	GNR		
	骨髄を含む再発		S	S	S	S	S	Dev		
第三 寛解期 以降			S	S	S	S	S	Dev		

S : standard of care 移植が標準治療である (合併症, QOL などの不利益についても検討したうえで総合的に決定すべきである)

CO : clinical option 移植を考慮してもよい場合

Dev : developmental 開発中であり, 臨床試験として実施すべき

GNR : generally not recommended 一般的には勧められない

超早期 : 診断後 18 カ月未満の再発

早期 : 診断後 18 カ月以降, 治療終了後 6 カ月未満の再発

後期 : 治療終了後 6 カ月以降の再発

第一寛解期については病型別に, 第二寛解期については再発部位と再発時期別に, それぞれ移植細胞源ごとの移植適応を示した。詳細については本文を参照されたい。

(筆者作成)

表2 ドイツ BFM グループにおける第一寛解期の移植適応

		PCR-MRD results				
		MRD-SR	MRD-MR	MRD-HR		no MRD result
				MRD-TP2 $\geq 10^{-3}$	MRD-TP2 $\geq 10^{-2}$	
HR criteria (m hierarchica 1 order)	No CR d33	MMD	MMD	MMD	MMD	MMD
	PPR + (9 ; 22)	MMD	MMD	MMD	MMD	MMD
	PPR + (4 ; 11)	MD	MD	MD	MMD	MD
	PGR + (9 ; 22)	no	MD	MD	MMD	MD
	PGR + (4 ; 11)	MSD	MSD	MD	MMD	MSD
	PPR + *	no	no	MD	MMD	MD
	"Favorable" PPR [§]	no	no	MD	MMD	no

MSD = matched sibling donor

MD = matched donor (well-matched, unrelated)

MMD = mismatched donor

* PPR + pro-B ALL or T-ALL and/or M3 d15 and/or WBC > 100,000/ μ L

[§] PPR + none of the above criteria

MRD-SR : MRD negativity after 4 and 12 weeks induction treatment, measured with two independent target with sensitivity of $\leq 10^{-4}$.

MRD-MR : any MRD positivity after 4 and 12 weeks induction treatment, but < 10^{-3} at week 12 (TP2).

MRD-HR : MRD $\geq 10^{-3}$ at week 12 (TP2).

高危険群 (HR) の病型別に、MRD レベルごとに適応となる移植のドナーが示されている。

(文献3より)

療法が登場した場合には、従来の移植適応が大きく変わる可能性がある。

以下に、移植適応となる個別の病型について詳述する。

参考のためドイツ BFM グループにおける現在の移植適応(第一寛解期)を表2に示す³⁾。

① Ph-ALL

Ph-ALL に対しては第一寛解期での同種造血細胞移植を考慮する。

Ph-ALL は長く、第一寛解期において移植適応のある代表的な病型と考えられてきた。Arico らは、国際協力による多数例での後方視的な解析から、1980年代後半から1990年代前半に治療された患者において、HLA 一致同胞からの移植が化学療法と比較して有意に生存率を高めたことを報告した⁴⁾。さらに、1990年代後半から2000年代前半に治療された患者の解析 (TKI を使用した患者は除外) では非血縁ドナーからの移植成績が向上し、化学療法群よりも生存率が高かったことを報告した⁵⁾。

4. 急性リンパ性白血病(小児) 第2版

一方、TKI 併用化学療法を導入に伴い、化学療法の成績が大きく向上した。米国 Children's Oncology Group (以下 COG) が行ったイマチニブ併用化学療法の臨床試験では、イマチニブを連続的に併用した cohort 5 の患者群の 3 年 EFS は 80% と移植群と同等であったことを報告した⁶⁾。この結果は、追跡期間を延長したその後の報告でも同様であった⁷⁾。またヨーロッパを中心とする国際共同臨床試験 EsPhALL でのイマチニブ併用化学療法の治療成績も (77% が第一寛解期に移植を受けている), good risk 群と poor risk 群の 4 年 DFS がそれぞれ 75.2%, 53.5% と従来と比較して大きく向上した⁸⁾。

TKI 併用化学療法が可能となった現在においては Ph-ALL のすべてが第一寛解期における移植適応でないことは明らかである。一方、COG の報告の cohort 5 の症例数は 44 例と比較的少数例にとどまること、JPLSG Ph-04 試験では全例で移植が行われたため TKI 併用化学療法群のまとまった報告は国内では無いことなどを考慮すると、全例を移植適応から除外することも現実的ではない。現時点では、Ph-ALL における移植適応については明確なコンセンサスはないと言わざるを得ない。国際的には十分なエビデンスはないものの、Ph 陰性 ALL と同様に MRD で移植適応を決定することがコンセンサスになりつつある。COG と EsPhALL が共同で行っている現行のダサチニブ併用化学療法の試験では、MRD に基づいて移植適応を決定しており、2014 年に開始されたばかりの JPLSG Ph-13 試験でも MRD に基づいて移植適応を決定している。ただし、移植適応を決定する MRD の測定方法、測定時期、cut off レベルについては必ずしも確立しているわけではないことにも留意しておく必要がある。MRD 陰性であるからといって移植適応ではないと断定することも現時点では不可能である。

以上より、本ガイドラインでは MRD を含む治療反応性に基づいて移植適応を決定することを基本としつつ、MRD 陰性群においても HLA 半適合移植を除いては Clinical option であるとした。

② Hypodiploid

染色体本数 43 本以下の Hypodiploid ALL に対しては第一寛解期での同種造血細胞移植を行う。

染色体本数 44 本以下の hypodiploid ALL は、頻度は約 1% とまれであるものの、予後不良であることが国際共同による後方視的な解析で報告されている⁹⁾。特に、染色体本数 43 本以下の群の 8 年 EFS は約 30% と不良であり、移植群のまとまった成績はないものの、第一寛解期における移植適応と考えられる。

③ t(4; 11) 1 歳以上

1 歳以上の t(4; 11) ALL に対しては、第一寛解期での同種造血細胞移植を考慮し、初期治療反応性不良群では移植を行う。

1歳以上のt(4;11) ALLの化学療法による成績は40%前後と不良であり^{10, 11)}, 第一寛解期における移植適応が考慮される。しかしながら, Puiらによる国際共同での多数例での解析では, 化学療法群と移植群のEFSには差がなかったと報告されており¹⁰⁾, 全例で移植適応があるわけではない。t(4;11)でもプレドニゾン(以下PSL)反応性良好群(1週間のPSL内服と1回のメトトレキサート髄注後のday8末梢血芽球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満)ではEFSが80%と良好であったという報告もあり¹¹⁾, 移植適応についてはPSL反応性やMRDなどの治療反応性を指標とすることが妥当と考えられる。BFMグループは, PSL反応性良好群でMRD陰性の場合にはHLA一致同胞ドナーのみ移植適応としている³⁾(表2)。

④ MLL 遺伝子再構成陽性乳児 ALL

MLL 遺伝子再構成陽性乳児 ALL に対しては第一寛解期での同種造血細胞移植を考慮する。

MLL 遺伝子再構成陽性乳児 ALL の予後は不良であり^{10, 11)}, わが国ではMLL96研究に始まる全国研究において, 全例を第一寛解期における移植適応としてきた。KosakaらはMLL98研究において, 第一寛解期に同種移植を受けた29例の3年EFSが64.4%と良好であったことを報告した¹²⁾。また, Jacobsonらの報告¹³⁾やSeattleからの報告¹⁴⁾でも同様に, 第一寛解期に同種移植を受けた患者の予後は3年生存率70%以上と良好であった。

しかしながら, Puiらの多数例での後方視的な解析では, 移植例の成績は化学療法群の成績よりもむしろ不良であり, 移植の有用性はないとされている¹⁰⁾。COG¹⁵⁾や国際共同臨床研究interfant 99の解析¹⁶⁾でも, 移植待機期間を調整すると移植群と化学療法群で治療成績の差はなかったと報告されている。上述したMLL98研究でも全体のEFSは40%台にとどまっており, 全例を移植適応とする戦略の妥当性が証明されたわけではない。一方, Interfant 99のsub group解析では, 高危険群の一部(月齢6カ月未満かつPSL反応性不良またはWBC $30\text{万}/\text{mm}^3$ 以上)では移植群の成績は有意に化学療法群よりも良好であったとされている¹⁷⁾。

以上より, MLL遺伝子再構成乳児ALLの移植適応については明確なコンセンサスはないものの依然として予後不良の病型であり, これまでのわが国での臨床実態に鑑みて第一寛解期における同種移植を考慮することは妥当と考えられる。特に月齢が低い, MRD陽性などの高リスク因子を有する場合は, 積極的に移植を行うべきである。

⑤ t(17;19)

t(17;19) ALL に対しては第一寛解期での同種造血細胞移植を行う。

t(17;19) ALLは, 初発時に高率に高カルシウム血症や播種性血管内凝固(DIC)を伴うなどの臨床的特徴を有し, その予後は極めて不良である¹⁸⁾。移植例の報告も限られているが, 現時点では救命のためには移植を行うべきであると考えられる。

⑥ 初期治療反応性不良

初期治療反応性不良群 ALL のうち、予後不良因子を有する場合は第一寛解期での同種造血細胞移植を考慮する。

初期治療反応性は、BFM グループにおいては治療開始後 8 日目の末梢血芽球数によって、COG においては治療開始 7 日目または 14 日目の骨髓芽球比率によって評価されている。これらの指標による初期治療反応性不良群は予後不良であり、高リスクに層別化されて強化された化学療法を施行される^{2, 19)}。これら初期治療反応性不良群の移植適応は次項の MRD によって決定されることが主流となっているが、MRD の評価ができない場合、何らかの予後不良因子を有する例で移植適応が考慮される。その根拠は、MRD が層別化因子とされていなかった時代の後方視的な解析で、very high risk ALL (寛解導入不能, Ph-ALL, t(4;11), PSL 反応性不良, WBC 10 万 /mm³ 以上の T-ALL) においては同種造血細胞移植群の無病生存率が化学療法群を有意に上回っていたことである²⁰⁾。

BFM グループは PSL 反応性不良で MRD が不明の場合は pro-B ALL, T-ALL, 治療開始 15 日目芽球比率 25% 以上, 診断時 WBC 10 万 /mm³ 以上, のいずれかを有する例では HLA 一致同胞および適合非血縁移植の適応としている³⁾ (表 2)。しかしながら、BFM グループも MRD 評価不能例における多数例の成績を根拠としているわけではなく、このような症例の移植適応については慎重に考慮する必要がある。実際にこのような症例を含む AIEOP ALL 2000 研究の very high risk 群の検討では、移植待機時間を調整すると移植群と化学療法群の無病生存率に有意な差はなかったと報告されている²¹⁾。

⑦ MRD 陽性

MRD 陽性 ALL に対しては第一寛解期での同種造血細胞移植を行う。

治療開始後、一定の時期に測定した MRD のレベルがもっとも強力な予後因子であることは世界的なコンセンサスがある^{1, 2)}。大規模な臨床試験において初めて MRD を層別化に採用した AIEOP-BFM2000 研究でも MRD に基づく high risk 群の 5 年 EFS は 30% 台と不良であった^{22, 23)}。ただし、MRD の意義は、骨格となる化学療法や MRD の測定方法 (IgH/TCR 再構成の PCR 法による測定か白血病特異的表面マーカーの flow cytometry による測定)、測定時期、cut off とするレベルによって異なってくることに注意が必要である。ある臨床試験における MRD の結果を安易にほかの試験に外挿することには慎重でなくてはならない。

BFM 骨格で治療を行う場合は、AIEOP-BFM 2000 研究の結果に基づき、早期強化療法後 (治療開始後 12 週) の時点における PCR-MRD $\geq 10^{-3}$ の群を移植適応とすべきであろう。しかしながら、AIEOP ALL 2000 研究の最近の解析では、MRD 陽性群を中心とする very high risk 群は移植待機時間を調整すると移植群と化学療法群の無病生存率に有意な

差はなかったと報告されている²⁰⁾。第一寛解期に移植を行うことによってMRD陽性群の生存率を改善させることが可能かどうかは、更なる検討が必要とされている。

⑧ 寛解導入不能

初期治療によって寛解が得られず後の治療によって寛解が得られた場合には、第一寛解期での同種造血細胞移植を行う。

初期の4～6週の治療(いわゆる寛解導入療法)で完全寛解が得られなかった場合には、後の治療で寛解が得られても予後不良である^{1, 2)}。Schrappeらによる国際共同の多数例での解析でも、これら初期治療による寛解導入不能例の10年EFSは32%と不良であることが確認された²⁴⁾。現時点では、寛解導入不能例は移植適応とすることが妥当である。ただし、Schrappeらの解析においては、比較的予後良好である群が存在する可能性も示唆されており、今後はMRDなどのdataの蓄積が進めば、移植適応から外れる群が同定される可能性もある。

⑨ ETP-ALL

ETP-ALLは他の予後不良因子がない場合には、第一寛解期における移植適応はない。

Coustan-Smithらは、T-ALLの中に一定の表面マーカーの特徴(CD1a陰性、CD8陰性、CD5弱陽性、骨髄球系または幹細胞系マーカー陽性)を持ち、特徴的な遺伝子発現パターンを有する一群があることを見出してearly T cell precursor ALL(ETP-ALL)と命名し、この群の予後が不良であると報告した²⁵⁾。

このようなETP-ALLは国内の症例でも同定されており²⁶⁾、移植適応が問題となっている。しかしながら、下記の理由から現時点ではETP-ALLであっても、ほかの予後不良因子がない場合には移植適応はない。

- ETP-ALLの多くはPSL反応性不良や、MRD陽性と強い相関があり、これらの予後不良因子がない場合の予後のデータは不十分である
- AIEOP-BFM2000の成績では、MRD陰性の場合ETP-ALLの予後は必ずしも不良ではなかった²³⁾
- 国内における多数例での解析のデータはない
- 第一寛解期に同種細胞移植を行うことによって予後が改善するというデータがない。

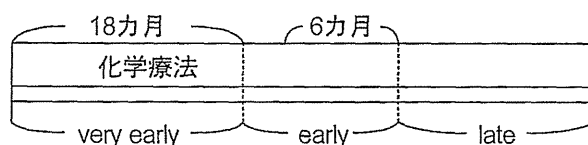
2) 第二寛解期

高危険群およびMRD陽性などの予後不良因子を有する中間危険群では、第二寛解期に同種造血細胞移植を行う。

再発小児ALLの予後因子は再発時期と再発部位であり、一般に早期の骨髄再発は予後不良、晩期の髄外単独再発は予後良好であることが知られている^{2, 27)}。また、B前駆細胞性ALLに比べT細胞性ALLの再発は予後不良であり、これらを合わせたBFMグループ

表3 BFMグループの再発ALLのS分類

	B-ALL			T-ALL		
	髄外	複合	骨髄	髄外	複合	骨髄
very early	S2	S4	S4	S2	S4	S4
early	S2	S2	S3	S2	S4	S4
late	S1	S2	S2	S1	S4	S4



B細胞性 ALL と T細胞性 ALL に分けて、再発部位と再発防止による分類が示されている。
(文献 27 より引用改変)

REZ-BFM2002 研究におけるリスク分類 (S分類) を表 3 に示す²⁷⁾。

これらのうち、S1 に分類される標準危険群では化学療法のみで 70%程度 of EFS が期待できるため、移植適応はない²⁷⁾。一方、S3, S4 に分類される高危険群では化学療法による EFS は 10%未満と極めて不良であり²⁷⁾、HLA 不適合移植も含めた同種細胞移植の適応と考えられる。

S2 に分類される中間危険群においては化学療法による EFS は 40%前後であり²⁷⁾、移植適応が問題となる。Eckert らは、REZ-BFM95/96 の後方視的解析から S2 群においては寛解導入 2 コース後の MRD が強力な予後因子であると報告した²⁸⁾。続く REZ-BFM2002 研究では S2 のうち MRD 陽性群 (2 コース後の PCR-MRD $\geq 10^{-3}$) を移植適応としたところ、MRD 陽性群の EFS は 95/96 研究の 18%から 64%に向上し、MRD 陰性群と同等になったと報告されている²⁹⁾。再発 ALL においても MRD が強力な予後因子であることは世界的なコンセンサスがあり^{2, 27)}、中間危険群においては MRD で移植適応を決定することが妥当であると考えられる。MRD を移植適応の決定に利用できない場合は (primer 設計不能、髄外単独再発など)、ほかの予後因子や適切なドナーの有無などによって 1 例 1 例慎重に移植適応を決定すべきである。早期および超早期の中枢神経単独再発の移植適応については移植と化学療法の優劣について種々の報告があり、コンセンサスがない^{30~34)}。年長児や T-ALL では予後不良との報告があり^{34, 35)}、移植を考慮してもいいかもしれない。

3) 第三寛解期以降

第三寛解期以降では、同種造血細胞移植を考慮する。

第三寛解期以降の ALL では化学療法による長期生存はまれであり、化学療法と比較し

て移植群の成績が有意に上回るため^{36,37)}、同種造血細胞移植を積極的に考慮する。ただし、非寛解例では移植を行っても長期生存率は20%程度と不良であり³⁸⁾、移植関連死亡率も高いため、その適応を決定するにあたっては患者家族との十分な話し合いが必要である。

2. 移植細胞源

小児 ALL に対する同種造血細胞移植時のドナーとしては HLA 一致同胞を優先するが、それが得られない場合は HLA 1 抗原不一致血縁ドナーや非血縁者間の骨髄移植、臍帯血移植を考慮する。

ドナーの優先順位としては、小児においても HLA 一致同胞ドナーが優先されてきたが、近年の報告では、非血縁者間骨髄移植や臍帯血移植の成績もほぼ同等となってきた（後述）。成績が同等であっても移植関連合併症が少ない、慢性移植片対宿主病（graft vs host disease：GVHD）が少なく生活の質（quality of life：QOL）が良好であるなどの利点があり、現在でも HLA 一致同胞が第一選択であることに変わりはないが、乳幼児や患者よりも体重の軽い同胞、造血細胞の提供に抵抗感を感じている同胞をドナーとするにあたっては従来以上に慎重な対応が望ましい。以下、各移植源について述べる。

1) 自家移植

自家移植は2000年以前に多数例に対してモノクローナル抗体処理にして実施されたが、その評価としては化学療法と同等の成績とされている³⁹⁾。また、自家骨髄移植と HLA 一致同胞間骨髄移植および化学療法の3者を比較した研究においては、3者の生存率は同等であったと報告されているが^{40, 41)}、症例数が比較的少ない点、randomization の実施率が高くはなかった点を考慮する必要がある。近年では、移植片対白血病効果（GVL 効果）に期待できない自家移植は世界的にも行われなくなってきた。早期および超早期の中枢神経単独再発については自家移植の成績が比較的良好であったとする報告がイタリアから出ており、選択肢として残る可能性がある³¹⁾。

2) HLA 一致同胞間骨髄移植と末梢血幹細胞移植の比較

成人においては複数の無作為割り付け試験が実施され、それらの meta-analysis では、HLA 一致同胞間骨髄移植と末梢血幹細胞移植の成績はほぼ同等であると評価されている⁴²⁾。小児においては無作為割り付け試験が実施されておらず、質の高いエビデンスは存在しないが、European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) の後方視的な解析では、末梢血幹細胞移植では移植関連合併症死亡率が有意に高く、生存率も有意に低かったと報告されている⁴³⁾。わが国における TRUMP data の解析でも同様な結果であった⁴⁴⁾。後方視的な解析の結果であり、成人のデータを考慮しても直ちに末梢血幹細胞の使用を避ける必要はないと考えられるが、適応を慎重に判断する必要がある。

3) HLA 1 抗原不一致血縁ドナー

小児においては、HLA 1 抗原不一致の両親は HLA 一致同胞が得られない場合にはドナーとしやすく、その成績も小児のみでの多数例の報告ではないものの HLA 一致同胞と遜色ない結果が得られている^{45, 46)}。成人においては、最近の TRUMP data を用いたわが国の解析では、HLA 1 抗原不一致血縁ドナーからの移植成績は HLA 適合非血縁ドナーからの移植よりもやや劣っており、その原因が GVHD による移植関連合併症死亡であったと報告されている⁴⁷⁾。小児においても GVHD については注意が必要である。

4) HLA 一致同胞間移植と非血縁者間骨髓移植の比較

HLA 一致同胞間移植と非血縁者間骨髓移植の比較については多数の報告があるが、最近の報告ではその多くで無病生存率は同等であった⁴⁸⁻⁵¹⁾。非血縁者間骨髓移植においては、移植関連合併症死亡が多いが、再発率が低いため、両者が相殺し合って同等の生存率が得られている。なお、2010 年よりわが国においても非血縁者間末梢血幹細胞移植が可能になったが、上記のとおり小児においては HLA 一致同胞間移植で末梢血幹細胞移植の生存率が有意に低かったことから、その適応については慎重に判断する必要がある。

5) 非血縁者間臍帯血移植と非血縁者間骨髓移植の比較

小児急性白血病に対する非血縁者間臍帯血移植、T 細胞除去、非除去の非血縁者間骨髓移植の 3 者の比較において、生存率などに差はなかったと報告されている⁵²⁾。また、非血縁者間臍帯血移植と非血縁者間骨髓移植との比較を meta-analysis で行った結果、移植関連合併症死亡率が非血縁者間骨髓移植でやや低かったものの、急性 GVHD の発症率および生存率は同等であった⁵³⁾。さらに HLA が 6/6 一致臍帯血の場合、HLA 一致同胞間骨髓移植よりも有意に高い生存率が得られたとの報告もある⁵⁴⁾。小児においては体格が小さく体重あたりの細胞数が多い臍帯血が得られる可能性が高いことから、十分な細胞数が得られる場合の非血縁臍帯血は非血縁骨髓とほぼ同等の移植細胞源と考えられる。

6) haploidentical donor からの同種造血細胞移植(以下、ハプロ)

近年、成人領域ではハプロ移植の報告が急速に増加しており、小児領域でも海外では様々な方法によるハプロ移植が実施され、EBMT から retrospective な解析による成績が報告されている⁵⁵⁾。わが国においても小児のハプロ移植は増加しているが⁵⁶⁾、その有効性、安全性については、いまだ十分なデータは蓄積されておらず、拒絶後の再移植など緊急時を除いては原則として臨床試験として実施されるべきである。なお、EBMT における後方視的な解析でハプロ移植と非血縁者間臍帯血移植の成績を比較した結果、移植関連合併症死亡率と無病生存率はほぼ同等、生着率は臍帯血で低く、再発率はハプロで高いという結果であった⁵⁷⁾。

3. 移植前処置

小児 ALL に対する造血細胞移植時は TBI を含む骨髄破壊的前処置を基本とするが、年少児では晩期障害に配慮する。

これまで小児 ALL に対する造血細胞移植においては骨髄破壊的移植が主流であったが、近年晩期障害を考慮して前処置の強度を低減した骨髄非破壊的移植も増加してきている。

1) 骨髄破壊的移植

成人も含めて ALL に対する前処置は Seattle のシクロホスファミド (CY) + 放射線全身照射 (TBI) が主流であるが、小児においては最適な前処置の確立を求めて種々の検討がなされている。

まず TBI の有用性については、TBI 施行群と非施行群で移植成績に差を認めないという報告もあるものの⁵⁸⁾、IBMTR (International Bone Marrow Transplant Registry) における多数例での後方視的な検討では CY + TBI 群の無病生存率がブスルファン (BU) + CY 群と比較して有意に高かったと報告されている⁵⁹⁾。エトポシド (VP-16) + CY + TBI 群と BU + VP-16 + CY 群の比較においても TBI 施行群の無病生存率が有意に高かったと報告されており⁶⁰⁾、やはり小児においても TBI を含む前処置が現時点では標準である。ただし、近年静注用 BU 製剤が開発され、成人の AML においては静注用 BU を用いた前処置は TBI を含む前処置と同等の成績であったとの報告も出てきている⁶¹⁾。小児領域でも今後静注用 BU が TBI の代替となる可能性がある。なお、1 歳未満の乳児 ALL においては、TBI による重篤な成長障害を考慮して、非 TBI レジメンを採用することが Seattle のグループ¹⁴⁾を除いて国際的なコンセンサスになっている^{12, 13, 15, 17)}。

次に TBI の線量については、高線量 (12 Gy) ほど再発率が低く生存率が高いという報告がある⁶²⁾。更に高線量 (13 Gy 以上) を用いると生存率が有意に高いという報告もあるが⁶³⁾、晩期障害も考慮すると小児においては 12 Gy が基本であろう。

最後に TBI と併用する薬剤については、CY + TBI と VP-16 + TBI の比較において生存率に差がないとの報告があり⁶⁴⁾、BFM を中心とするヨーロッパのグループは VP-16 + TBI を採用している。わが国においては CY + VP-16 + TBI や L-PAM + TBI が盛んに試みられており、TRUMP data を用いた後方視的な解析ではこの両者の前処置では、CY + TBI の前処置と比較して有意に生存率が高かったと報告されている⁶⁵⁾。

2) 骨髄非破壊的移植

近年、重篤な晩期障害の回避を目的として小児 ALL においても骨髄非破壊的移植が施行されるようになってきた⁶⁶⁾。小児において骨髄破壊的移植と非破壊的移植を比較した報告は少ないが、わが国の TRUMP data を用いた後方視的な解析では、骨髄非破壊的移植

は破壊的移植と比較して、無病生存率は低かったものの生存率は同等であったと報告されている⁶⁷⁾。しかしながら、骨髄非破壊的移植の選択にあたっては selection bias が強く働いた可能性も否定できず、現時点では小児 ALL における骨髄非破壊的移植の有効性、安全性については十分なデータが蓄積しているとは言いがたい。今後、前方視的な臨床試験の実施が強く期待される。

(康 勝好)

文 献

- 1) Pui CH, Mullighan CG, Evans ME, et al : Pediatric acute lymphoblastic leukemia : where are we going and how do we get there ? Blood 120 : 1165-1174, 2012.
- 2) Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ[®]). National Cancer Institute HP. (<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childALL/HealthProfessional/page2>)
- 3) Pulsipher MA, Peters C, Pui CH, et al : High risk pediatric acute lymphoblastic leukemia : to transplant or not to transplant. Biol Blood Marrow Transplant 17 (1 Suppl) : S137-S148, 2011.
- 4) Arico M, Valsecchi MG, Camitta B, et al : Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 342 : 998-1006, 2000.
- 5) Arico M, Schrappe M, Hunger SP, et al : Clinical outcome of children with newly diagnosed Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia treated between 1995 and 2005. J Clin Oncol 28 : 4755-4761, 2010.
- 6) Schultz KR, Bowman WP, Ared A, et al : Improved Early Event-Free Survival With Imatinib in Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia : A Children's Oncology Group Study. J Clin Oncol 27 : 5175-5181, 2009.
- 7) Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, et al : Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia : Children's Oncology Group Study AALL0031. Leukemia 28 : 1467-1471, 2014.
- 8) Biondi A, Schrappe M, De Lorenzo P, et al : Imatinib after induction for treatment of children and adolescents with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL) : a randomised, open-label, intergroup study. Lancet Oncol 13 : 936-945, 2012.
- 9) Nachman JB, Heerema NA, Sather H, et al : Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. Blood 110 : 1112-1115, 2007.
- 10) Pui CH, Gaynon PS, Boyett JM, et al : Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangement of the 11q23 chromosomal region. Lancet 359 : 1909-1915, 2002.
- 11) Pui CH, Chessels JM, Camitta B, et al : Clinical heterogeneity in childhood acute lymphoblastic leukemia with 11q23 rearrangements. leukemia 17 : 700-706, 2003.
- 12) Kosaka Y, Koh K, Kinukawa N, et al : Infant acute lymphoblastic leukemia with MLL gene rearrangements : outcome following intensive chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. Blood 104 : 3527-3534, 2004.
- 13) Jacobsohn DA, Hewlett B, Morgan E, et al : Favorable outcome for infant acute lymphoblastic leukemia after hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 11 : 999-1005, 2005.
- 14) Sanders JE, Im HJ, Hoffmeister PA, et al : Allogeneic hematopoietic cell transplantation for infants with acute lymphoblastic leukemia. Blood 105 : 3749-3756, 2005.
- 15) Dreyer Z, Dinndorf PA, Camitta B, et al : Analysis of the role of hematopoietic stem cell transplan-

- tation in infants with acute lymphoblastic leukemia in first remission and MLL gene rearrangements : a report from the Children's Oncology Group. *J Clin oncol* 29 : 214-222, 2011.
- 16) Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, et al: A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99) : an observational study and a multicentre randomised trial. *Lancet* 370 : 240-250, 2007.
 - 17) Mann G, Attarbaschi A, Schrappe M, et al: Improved outcome with hematopoietic stem cell transplantation in a poor prognostic subgroup of infants with mixed-lineage-leukemia (MLL)-rearranged acute lymphoblastic leukemia : results from the Interfant-99 Study. *Blood* 116 : 2644-2650, 2010.
 - 18) Inukai T, Hirose K, Inaba T, et al: Hypercalcemia in childhood acute lymphoblastic leukemia : frequent implication of parathyroid hormone-related peptide and E2A-HLF from translocation 17 ; 19. *Leukemia* 21 : 288-296, 2007.
 - 19) Moricke A, Zimmermann M, Reiter A, et al : Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 24 : 265-284, 2010.
 - 20) Balduzzi A, Valsecchi MG, Uderzo C, et al : Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very-high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission : comparison by genetic randomisation in an international prospective study. *Lancet* 366 : 635-642, 2005.
 - 21) Conter V, Valsecchi MG, Parasole R, et al : Childhood high-risk acute lymphoblastic leukemia in first remission : results after chemotherapy or transplant from the AIEOP ALL 2000 study. *Blood* 123 : 1470-1478, 2014.
 - 22) Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, et al : Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia : results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood* 115 : 3206-3216, 2010.
 - 23) Schrappe M, Valsecchi MG, Bartram CR, et al : Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL : results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study. *Blood* 118 : 2077-2084, 2011.
 - 24) Schrappe M, Hunger SP, Pui CH, et al : Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 366 : 1371-1381, 2012.
 - 25) Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, et al : Early T-cell precursor leukaemia : a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 10 : 147-156, 2009.
 - 26) Inukai T, Kiyokawa N, Campana D, et al : Clinical significance of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia : results of the Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15. *Br J Haematol* 156 : 358-365, 2012.
 - 27) Henze G, von Stackelberg A: Relapsed acute lymphoblastic leukemia. In *Childhood Leukemias*, edited by CH Pui. 2nd ed. Cambridge University Press, Cambridge, 2006, p473-486.
 - 28) Eckert C, von Stackelberg A, Seeger K, et al : Minimal residual disease after induction is the strongest predictor of prognosis in intermediate risk relapsed acute lymphoblastic leukaemia - long-term results of trial ALL-REZ BFM P95/96. *Eur J Cancer* 49 : 1346-1355, 2013.
 - 29) Eckert C, Henze G, Seeger K, et al : Use of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation based on minimal residual disease response improves outcomes for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia in the intermediate-risk group. *J Clin Oncol* 20 : 2736-2742, 2013.
 - 30) Borgmann A, Hartmann R, Schmid H, et al : Isolated extramedullary relapse in children with acute lymphoblastic leukemia : a comparison between treatment results of chemotherapy and bone marrow transplantation. BFM Relapse Study Group. *Bone Marrow Transplant* 15 : 515-521, 1995.
 - 31) Messina C, Valsecchi MG, Aricò M, et al : Autologous bone marrow transplantation for treat-

4. 急性リンパ性白血病(小児) 第2版

- ment of isolated central nervous system relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia AIEOP/FONOP-TMO group. Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica. Bone Marrow Transplant 21 : 9-14, 1998.
- 32) Bordigoni P, Esperou H, Souillet G, et al : Total body irradiation-high-dose cytosine arabinoside and melphalan followed by allogeneic bone marrow transplantation from HLA-identical siblings in the treatment of children with acute lymphoblastic leukaemia after relapse while receiving chemotherapy : a Société Française de Greffe de Moelle study. Br J Haematol 102 : 656-665, 1998.
- 33) Harker-Murray PD, Thomas AJ, Wagner JE, et al : Allogeneic hematopoietic cell transplantation in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia isolated to the central nervous system. Biol Blood Marrow Transplant 14 : 685-692, 2008
- 34) Eapen M, Zhang MJ, Devidas M, et al : Outcomes after HLA-matched sibling transplantation or chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission after an isolated central nervous system relapse : a collaborative study of the Children's Oncology Group and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Leukemia 22 : 281-286, 2008.
- 35) Barredo JC, Devidas M, Lauer SJ, et al : Isolated CNS Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Intensive Systemic Chemotherapy and Delayed CNS Radiation : A Pediatric Oncology Group Study. J Clin Oncol 24 : 3142-3149, 2006.
- 36) Borgmann A, Baumgarten E, Schmid H, et al : Allogeneic bone marrow transplantation for a subset of children with acute lymphoblastic leukemia in third remission : a conceivable alternative ? Bone Marrow Transplant 20 : 939-944, 1997.
- 37) Chessells JM, Veys P, Kempinski H, et al : Long-term follow-up of relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol 123 : 396-405, 2003.
- 38) 岡本康博, 加藤剛二, 加藤元博ほか : 小児急性リンパ性白血病の非寛解期の像稀有細胞移植術の成績と予後因子の検討. 第34回日本造血細胞移植学会抄録 249P, 2012.
- 39) Borgmann A, Schmid H, Hartmann R, et al : Autologous bone-marrow transplants compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukaemia in a second remission : a matched-pair analysis. The Berlin-Frankfurt-Münster Study Group. Lancet 346 : 873-876, 1995.
- 40) Bailey LC, Lange BJ, Rheingold SR, et al : Bone-marrow relapse in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. Lancet Oncol 9 : 873-883, 2008.
- 41) Ribera JM, Ortega JJ, Oriol A, et al : Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic, or autologous stem-cell transplantation as postremission treatment for children with very high risk acute lymphoblastic leukemia : PETHEMA ALL-93 Trial. J Clin Oncol 25 : 16-24, 2007.
- 42) Zhang H, Chen J, Que W, et al : Allogeneic peripheral blood stem cell and bone marrow transplantation for hematologic malignancies : meta-analysis of randomized controlled trials. Leuk Res 36 : 431-437, 2012.
- 43) Eapen M, Horowitz MM, Klein JP, et al : Higher mortality after allogeneic peripheral-blood transplantation compared with bone marrow in children and adolescents : the Histocompatibility and Alternate Stem Cell Source Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. J Clin Oncol 22 : 4872-4880, 2004.
- 44) Shinzato A, Tabuchi K, Atsuta Y, et al : PBSCT is associated with poorer survival and increased chronic GvHD than BMT in Japanese paediatric patients with acute leukaemia and an HLA-matched sibling donor. Pediatr Blood Cancer 60 : 1513-1519, 2013.
- 45) Anasetti C, Amos D, Beatty PG, et al : Effect of HLA compatibility on engraftment of marrow transplants in patients with leukemia or lymphoma. N Engl J Med 320 : 197-204, 1989.
- 46) Szydlo R, Goldman JM, Klein JP, et al : Results of allogeneic bone marrow transplants for leukemia using donors other than HLA-identical siblings. J Clin Oncol 15 : 1767-1777, 1997.

- 47) Kanda J, Saji H, Fukuda T, et al : Related transplantation with HLA-1 Ag mismatch in the GVH direction and HLA-8/8 allele-matched unrelated transplantation : a nationwide retrospective study. *Blood* 119 : 2409-2416, 2012.
- 48) Saarinen-Pihkala UM, Gustafsson G, Ringdén O, et al : No disadvantage in outcome of using matched unrelated donors as compared with matched sibling donors for bone marrow transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia in second remission. *J Clin Oncol* 19 : 3406-3414, 2001.
- 49) Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, et al : Comparable long-term survival after unrelated and HLA- matched sibling donor hematopoietic stem cell transplantations for acute leukemia in children younger than 18 months. *J Clin Oncol* 24 : 145-151, 2006
- 50) Kennedy-Nasser AA, Bollard CM, Myers GD, et al: Comparable outcome of alternative donor and matched sibling donor hematopoietic stem cell transplant for children with acute lymphoblastic leukemia in first or second remission using alemtuzumab in a myeloablative conditioning regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 14 : 1245-1252, 2008.
- 51) Muñoz A, Diaz-Heredia C, Diaz MA, et al : Allogeneic hemopoietic stem cell transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia in second complete remission-similar outcomes after matched related and unrelated donor transplant:a study of the Spanish Working Party for Blood and Marrow Transplantation in Children (Getmon). *Pediatr Hematol Oncol* 25 : 245-259, 2008.
- 52) Rocha V, Cornish J, Sievers EL, et al: Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia. *Blood* 97 : 2962-2971, 2001
- 53) Hwang WY, Samuel M, Tan D, et al : A meta-analysis of unrelated donor umbilical cord blood transplantation versus unrelated donor bone marrow transplantation in adult and pediatric patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 13 : 444-453, 2007.
- 54) Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, et al: Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia : a comparison study. *Lancet* 369 : 1947-1954, 2007.
- 55) Klingebiel T, Cornish J, Labopin M, et al: Results and factors influencing outcome after fully haplo-identical hematopoietic stem cell transplantation in children with very high-risk acute lymphoblastic leukemia: impact of center size: an analysis on behalf of the Acute Leukemia and Pediatric Disease Working Parties of the European Blood and Marrow Transplant group. *Blood* 115 : 3437-3446, 2010.
- 56) 菊田 敦: T細胞非除去HLA半合致移植の開発と難治性小児白血病に対する臨床導入. *日本小児血液・がん学会雑誌* 49 : 423-428, 2012.
- 57) Hough R, Labopin M, Michel G, et al : Outcomes of fully haplo-identical haematopoietic stem cell transplantation compared to unrelated cord blood transplantation in children with acute lymphoblastic leukaemia. A retrospective analysis on behalf of Eurocord, PDWP and ALWP of EBMT. *Bone Marrow Transplant* 39 (S1) : S3, 2007.
- 58) Dai QY, Souillet G, Bertrand Y, et al: Antileukemic and long-term effects of two regimens with or without TBI in allogeneic bone marrow transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 34 : 667-673, 2004.
- 59) Davies SM, Ramsay NK, Klein JP, et al : Comparison of preparative regimens in transplants for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 18 : 340-347, 2000.
- 60) Bunin N, Aplenc R, Kamani N, et al : Randomized trial of busulfan vs total body irradiation containing conditioning regimens for children with acute lymphoblastic leukemia : a Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium study. *Bone Marrow Transplant* 32 : 543-548, 2003.
- 61) Bredeson C, LeRademacher J, Kato K, et al : Prospective cohort study comparing intravenous