

# 1 章

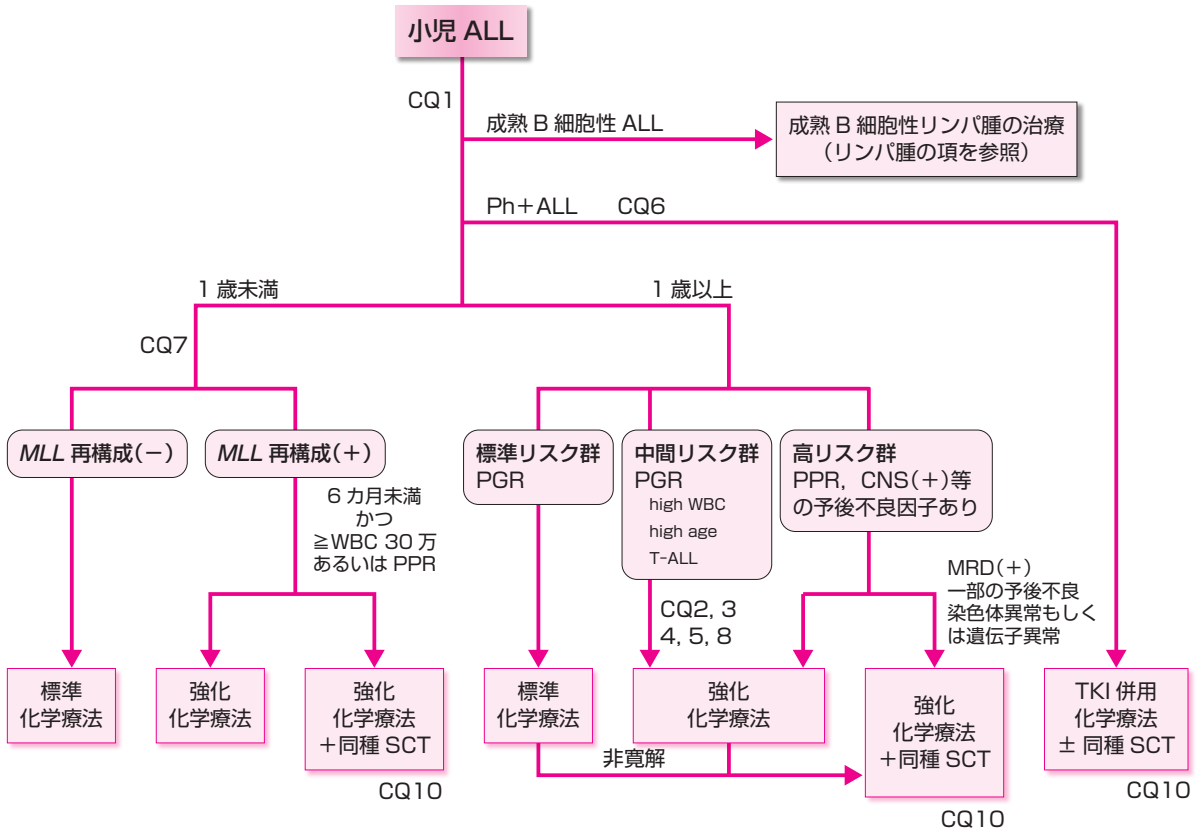
## 急性リンパ性白血病 ALL

### クリニカルクエスチョン一覧

- ▶ CQ 1 小児 ALL の治療方針の決定に必要な分類と検査は何か
- ▶ CQ 2 小児 ALL の標準的寛解導入療法は何か
- ▶ CQ 3 小児 ALL の寛解後の標準的治療は何か
- ▶ CQ 4 小児 ALL の標準的維持療法は何か
- ▶ CQ 5 小児 ALL の標準的 CNS 白血病の予防および治療は何か
- ▶ CQ 6 小児 Ph 染色体陽性 ALL の標準的治療は何か
- ▶ CQ 7 乳児 ALL の標準的治療は何か
- ▶ CQ 8 思春期・若年成人 ALL の標準的治療は何か
- ▶ CQ 9 再発小児 ALL の標準的治療は何か
- ▶ CQ 10 小児 ALL 治療における造血細胞移植の役割は何か
- ▶ CQ 11 小児 ALL 治療における MRD 測定の影響は何か

# I アルゴリズム

## 急性リンパ性白血病 (ALL)



CQ は対応するクリニカルクエスションの番号を示す。

## II はじめに

急性リンパ性白血病（acute lymphoblastic leukemia：ALL）は小児期に発生する造血器悪性疾患の中で、もっとも高頻度にみられる疾患である。2～5歳に発症することが多く、小児人口10万人あたり年間3～4人の発症が見込まれる。日本では年間約500人の新規診断患者が発生する。

近年、小児ALLに対する治療成績は向上し、長期生存率は80%を超えるようになった。小児ALLに対する治療成績の向上には、病態理解の進歩とそれに基づく治療法の開発、予後因子に基づく治療層別化、および支持療法の進歩によるところが大きい。小児ALLにおける予後の改善に伴い、より再発リスクの低い患者に対しては、治療による晩期障害をいかに軽減するかが近年の重要な課題のひとつとなっている。

小児ALLに対する標準的治療は初期治療（寛解導入療法）、再寛解導入療法を含む強化療法および維持療法により構成される。寛解導入療法により、患者の体内に存在する白血病細胞は約1/100以下に減少すると考えられ、引き続いて行われる強化療法、維持療法によって白血病細胞の根絶を目指す。ALLでは髄液（cerebrospinal fluid：CSF）中に白血病細胞を認めることが多く、中枢神経系（central nervous system：CNS）再発予防が治療戦略の重要な構成要素である。

本項では、小児ALLの治療層別化に必要な検査と、標準的な治療法について述べるとともに、特殊な病型としてフィラデルフィア（Ph）染色体陽性ALL、乳児ALL、思春期・若年成人（adolescent and young adult：AYA）世代ALL、再発ALLに対する治療法について述べる。さらに小児ALLに対する造血細胞移植（stem cell transplantation：SCT）の役割と、治療反応性を評価するための、微小残存病変（minimal residual disease：MRD）に関する解説を行う。

### Ⅲ クリニカルクエスチョン

#### CQ1

## 小児 ALL の治療方針の決定に必要な分類と検査は何か

### 背景

小児 ALL の治療成績は飛躍的に向上し、80～90% の患者で治癒が得られるようになった。全体の成績を向上させつつ、短期・長期の合併症を軽減するためには、予後因子に基づく層別化治療が重要である。層別化に必要な分類と検査について述べる。

### 推奨

治療開始前には年齢、白血球数、中枢神経系（central nervous system : CNS）および精巢浸潤の有無を把握し、免疫学的分類、染色体・遺伝子異常などの検査を行うことを強く推奨する。治療開始後の検査としては、初期治療反応性と寛解の有無を評価することを強く推奨する。初期治療反応性は、治療開始後 8 日目の末梢血芽球数や 15 日目の骨髄芽球割合等で判定する。寛解後はフローサイトメトリー（flow cytometry : FCM）や PCR（polymerase chain reaction）を用いた微小残存病変（minimal residual disease : MRD）検査を行うことを推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

### 解説

小児 ALL の治療はリスクに応じた層別化治療が行われる。層別化のために必要な検査として、治療開始前に確認しておくべきものと開始後に確認すべき検査がある<sup>1)</sup>。

表面抗原による免疫学的分類で成熟 B 細胞性の形質を有した ALL は、成熟 B 細胞性リンパ腫の治療を行う（リンパ腫の項参照）。T 細胞性 ALL は、B 前駆細胞性と同一のプロトコールで治療する場合と別個のプロトコールで治療する場合とがある。いずれの場合も B 前駆細胞性 ALL の標準リスクよりも強化された治療を行う<sup>1)</sup>。

染色体・遺伝子検査で Ph 染色体、または *BCR-ABL* 融合遺伝子を有する Ph 染色体陽性 ALL は、チロシンキナーゼ阻害薬（tyrosine kinase inhibitor : TKI）が有効であり、その他の ALL とは別個のプロトコールで TKI 併用化学療法を行う<sup>2)</sup>（CQ6 参照）。

1 歳未満の乳児 ALL は、*MLL* 遺伝子の再構成を高率に伴うなど生物学的に特徴的な集団であること、薬剤投与量の設定や合併症対策に特別な配慮が必要であることから、世界的にも 1 歳以上とは別のプロトコールで治療されることが一般的である<sup>3) 4)</sup>。*MLL* 遺伝子の再構成が陰性の場合には標準的な化学療法、陽性の場合には強化された化学療法を行う。*MLL* 遺伝子の再構成陽性例に対する同種造血細胞移植（stem cell transplantation : SCT）適応についてはコンセンサスがなないが、低月齢（6 カ月未満）での発症例

で初期反応性不良群，MRD 陽性群などでは SCT が考慮される（CQ7 参照）。

1 歳以上では，年齢，白血球数によって初期の層別化が行われ，その後，免疫学的分類，染色体・遺伝子異常の種類や初期治療反応性，MRD 等を組み合わせて，標準リスク，中間リスク，高リスクなどの 3~4 群に層別化して治療を行う。年齢，白血球数ともいくつかの基準が存在するが，10 歳未満かつ白血球数 50,000/ $\mu$ L 未満を標準リスク群とする，いわゆる NCI/Rome criteria を採用することが多い<sup>5)</sup>。CNS 浸潤陽性の場合は，CNS 再発のリスクが高いため髄注の強化や頭蓋照射（cranial irradiation：CI）などの CNS 治療を強化する<sup>6)</sup>（CQ5 参照）。高リスク群として全身治療の強化を行う場合もある。精巣浸潤陽性例を治療強化の対象とするかどうかはプロトコルにより異なるが，少なくとも寛解導入療法終了後に浸潤が残存する場合は，精巣照射等の局所治療が必要である。染色体・遺伝子異常では，染色体本数 44 本以下の hypodiploid（低 2 倍体）<sup>7)</sup>，(4;11) 転座または *MLL-AF4* 融合遺伝子陽性例<sup>8)</sup>，(17;19) 転座または *E2A-HLF* 転座陽性例<sup>9)</sup> は高リスク群に分類され，同種 SCT が考慮される。

初期治療反応性として，1 週間のプレドニゾン（PSL）全身投与および 1 回のメトトレキサート（MTX）髄注後の PSL 反応性が重要であり，治療開始 8 日目の末梢血芽球数 1,000/ $\mu$ L 以上の場合には PSL poor responder（PPR）として，高リスク群に層別化される<sup>10)</sup>。治療開始後 15 日目の骨髓芽球割合が 25% 以上の場合もリスクを 1 段階上げるなど，治療強化されることが多い<sup>11)</sup>。寛解導入療法後の骨髓芽球割合が 5% 以上の場合には非寛解と判断され，同種 SCT の適応となる<sup>12)</sup>。

寛解導入療法後，鏡検では 1% 以下の芽球割合の検出は困難であるが，FCM や PCR を用いて MRD レベルを評価することができる。MRD を定量的に測定することで治療に対する反応性を評価し，反応性不良群に対する治療強化を行うことが推奨される<sup>13, 14)</sup>（CQ11 参照）。ただし，現時点では本邦において MRD 検査の保険適用はなく，MRD は臨床試験への参加もしくは先進医療の枠組みでなければ評価できない。

## 検索式

本 CQ は関連キーワードが多岐に及び，システマティックな文献検索方法は適用できないため，これ以外の方法で検索した文献，米国国立がん研究所（NCI）の PDQ<sup>®</sup>，小児がんの世界的な教科書として PDQ<sup>®</sup>にも引用されている Pizzo の教科書「Principles and Practice of Pediatric Oncology 第 6 版」等を参考にした結果，最終的に 14 件を採用した。なお，2011 年版で引用された 11 件の文献のうち 5 件を引用した。

## 文献

- 1) Margolin J, Rabin K, Steuber CP, et al. Acute lymphoblastic leukemia. Principles and Practice of Pediatric Oncology, 6th ed, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, pp 518-65, 2011.
- 2) 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 2012 ; 13 : 936-45.
- 3) 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 2007 ; 370 : 240-50.
- 4) Koh K, Tomizawa D, Moriya Saito A, et al. Early use of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for infants with MLL gene-rearrangement-positive acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 2015 ; 29 : 290-6.

- 5) Smith M, Arthur D, Camitta B, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 18-24.
- 6) Pui CH, Howard SC. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. *Lancet Oncol* 2008 ; 9 : 257-68.
- 7) Nachman JB, Heerema NA, Sather H, et al. Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007 ; 110 : 1112-5.
- 8) Pui CH, Gaynon PS, Boyett JM, et al. Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangement of the 11q23 chromosomal region. *Lancet* 2002 ; 359 : 1909-15.
- 9) 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* 2007 ; 21 : 288-96.
- 10) Möricke A, Reiter A, Zimmermann M, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival : treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM95. *Blood* 2008 ; 111 : 4477-89.
- 11) Seibel NL, Steinherz PG, Sather HN, et al. Early postinduction intensification therapy improves survival for children and adolescents with high-risk acute lymphoblastic leukemia : a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2008 ; 111 : 2548-55.
- 12) Schrappe M, Hunger SP, Pui CH, et al. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 1371-81.
- 13) van Dongen JJ, Seriu T, Panzer-Grumayer ER, et al. Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Lancet* 1998 ; 352 : 1731-8.
- 14) Coustan-Smith E, Behm FG, Sanchez J, et al. Immunological detection of minimal residual disease in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1998 ; 351 : 550-4.

## 小児 ALL の標準的寛解導入療法は何か

### 背景

小児 ALL の寛解導入療法は 1970 年代に確立した。プレドニゾロンまたはデキサメタゾン、ビンクリスチン、L-アスパラギナーゼの 3 剤を用いることで高い寛解導入率が得られる<sup>1,2)</sup>。さらに、中枢神経系 (central nervous system : CNS) 白血病の予防治療 (以下、CNS 予防治療) としてメトトレキサートの髄腔内投与 (髄注) が必須である<sup>3)</sup>。

### 推奨

小児 ALL の寛解導入療法には、プレドニゾロンまたはデキサメタゾン、ビンクリスチン、L-アスパラギナーゼの 3 剤またはアントラサイクリンを加えた 4 剤を用い、寛解導入療法とメトトレキサートの髄腔内投与 (髄注) を行うことを強く推奨する。

■推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1A

### 解説

寛解導入療法は 4~5 週間かけて行う。ランダム化比較試験では示されていないが、高リスク群ではアントラサイクリンを追加した 4 剤の寛解導入療法により治療成績が向上しており、追加することを積極的に推奨する<sup>4-6)</sup>。さまざまな種類のアントラサイクリンが使用されており、その種類や投与方法による心筋障害の情報は限られている。今後は、アントラサイクリンの心筋障害を予防する薬剤が開発される見込みである<sup>7)</sup>。

### 検索式

2011 年版で引用された文献のうち 6 件を引用した。これに加えて、PubMed で 2014 年 3 月 31 日までの文献に関して以下のとおり検索を行い、重要と思われる文献を 1 件引用し、7 件を参考文献とした。

1. acute lymphoblastic leukemia 6,600 件
2. 1. × children 3,095 件
3. 2. × anthracycline 125 件

### 文献

- 1) Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 605-15.
- 2) Ortega JA, Nesbit ME Jr, Donaldson MH, et al. L-Asparaginase, vincristine, and prednisone for induction of first remission in acute lymphocytic leukemia. *Cancer Res* 1977 ; 37 : 535-40.
- 3) Clarke M, Gaynon P, Hann I, et al. CNS-directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia : Childhood ALL Collaborative Group overview of 43 randomized trials. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 1798-809.
- 4) Tubergen DG, Gilchrist GS, O'Brien RT, et al. Improved outcome with delayed intensification for children with acute lymphoblastic leukemia and intermediate presenting features : a Childrens Cancer Group phase III trial. *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 527-37.
- 5) van der Does-van den Berg A, van Wering ER, Suciu S, et al. Effectiveness of rubidomycin in induction therapy with vincristine, prednisone, and L-asparaginase for standard risk childhood

- acute lymphocytic leukemia : results of a Dutch phase III study (ALL V). A report on behalf of the Dutch Childhood Leukemia Study Group (DCLSG). *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1989 ; 11 : 125-33.
- 6) Harms DO, Janka-Schaub GE. Co-operative study group for childhood acute lymphoblastic leukemia (COALL) : long-term follow-up of trials 82, 85, 89 and 92. *Leukemia* 2000 ; 14 : 2234-9.
  - 7) Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR, et al. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia : long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 950-61.



## CQ3

## 小児 ALL の寛解後の標準的治療は何か

## 背景

小児 ALL は、寛解導入療法により寛解を獲得した後にそのまま治療を終了した場合、高率で骨髄や中枢神経系（central nervous system：CNS）に再発する。寛解を維持し、ひいては長期寛解ないしは治癒を得るためには、CNS 白血病の予防治療（以下、CNS 予防治療）および再寛解導入療法を含む寛解後強化療法を行うことがきわめて重要である。

## 推奨

小児 ALL の寛解後には、CNS 予防治療および再寛解導入療法を含む寛解後強化療法を行うことを強く推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

## 解説

寛解導入療法の終了直後から、寛解後強化療法が開始される。まず最初に行われる早期強化療法と呼称される治療では、寛解導入療法に使用していない（交叉耐性の可能性が少ない）薬剤が選択されることが多く、一例として、ドイツを中心とした BFM 型治療の Protocol Ib ではシクロホスファミド、シタラビン、メルカプトプリンの組み合わせが用いられている<sup>1)</sup>。その他には、高用量 L-アスパラギナーゼの連続投与（20～30 週間）や VD パルス療法（ビンクリスチン+デキサメタゾン）の繰り返しが行われることがある<sup>2,3)</sup>。

CNS 予防治療として歴史的には頭蓋照射（cranial irradiation：CI）と髄注が行われてきた。しかし、頭蓋照射の晩期合併症を考慮して、近年では予防照射の対象は可能な限り狭められている<sup>4)</sup>（CQ5 参照）。CNS 予防治療の一手段として導入された大量メトトレキサート療法は、最近ではむしろ CNS 以外の再発予防にも有効であることが認められており<sup>4)</sup>、高リスク群において有意な無イベント生存率（event free survival：EFS）の向上が示されている<sup>5)</sup>。

再寛解導入療法は 1980 年代以降、小児 ALL の治療成績を向上させた最も大きな要因の一つである。BFM グループの報告によると、標準リスク群で再寛解導入療法を受けなかった 110 例の EFS が 58%であったのに対して、受けた 175 例の EFS は 87%であった<sup>6)</sup>。この結果から、再寛解導入療法は標準リスク群においても必要であることが示された。再寛解導入療法のさらなる強化（使用薬剤の追加、もしくは回数の増加）の有益性については各国の様々なプロトコールでランダム化比較試験が実施されているが<sup>1,7,8,9)</sup>、それまでに行われる治療の強度や患者のリスク群が異なるため、結果の解釈

には注意が必要である。

## 検索式

2011年版で引用された2件の文献を再検討し、重要と思われる1件を引用した。これに加えて、PubMedで2014年3月31日までの文献に関して以下のとおり検索を行い、重要と思われる6件、およびそれ以外の方法で得られた2件を追加し、最終的に9件を参考文献とした。

1. acute lymphoblastic leukemia 6,600件
2. 1. × children 3,095件
3. 2. × [Filters "Clinical Trial" ] 382件
4. 2. × [Filters "meta-analysis" ] 48件
5. 2. × [Filters "systematic review" ] 96件

## 文献

- 1) Stary J, Zimmermann M, Campbell M, et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia : results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002. J Clin Oncol 2014 ; 32 : 174-84.
- 2) Vrooman LM, Stevenson KE, Supko JG, et al. Postinduction dexamethasone and individualized dosing of Escherichia Coli L-asparaginase each improve outcome of children and adolescents with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia : results from a randomized study--Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 00-01. J Clin Oncol 2013 ; 31 : 1202-10.
- 3) Pui CH, Campana D, Pei D, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. N Engl J Med 2009 ; 360 : 2730-41.
- 4) Richards S, Pui CH, Gayon P ; Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Collaborative Group (CALLCG). Systematic review and meta-analysis of randomized trials of central nervous system directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer 2013 ; 60 : 185-95.
- 5) Asselin BL, Devidas M, Wang C, et al. Effectiveness of high-dose methotrexate in T-cell lymphoblastic leukemia and advanced-stage lymphoblastic lymphoma : a randomized study by the Children's Oncology Group (POG 9404) . Blood 2011 ; 118 : 874-83.
- 6) Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. Blood 1994 ; 84 : 3122-33.
- 7) Seibel NL, Steinherz PG, Sather HN, et al. Early postinduction intensification therapy improves survival for children and adolescents with high-risk acute lymphoblastic leukemia : a report from the Children's Oncology Group. Blood 2008 ; 111 : 548-55.
- 8) Vora A, Goulden N, Wade R, et al. Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003) : a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2013 ; 14 : 199-209.
- 9) Vora A, Goulden N, Mitchell C, et al. Augmented post-remission therapy for a minimal residual disease-defined high-risk subgroup of children and young people with clinical standard-risk and intermediate-risk acute lymphoblastic leukaemia (UKALL 2003) : a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2014 ; 15 : 809-18.

## CQ4

## 小児 ALL の標準的維持療法は何か

## 背景

維持療法は主に強化療法や再寛解導入療法に引き続き行われ、小児 ALL 治療の重要な骨格を担っている。その目的は、白血病細胞の残存を原因とする再発を防ぐことであり、骨髄抑制の比較的弱い治療が長期間行われる。

## 推奨

連日のメルカプトプリン内服と週 1 回のメトトレキサート (MTX) 投与の併用療法は、維持療法の骨格として近年日本および欧米の多くの多施設共同研究で用いられていることから、小児 ALL における標準的維持療法と考えられる。この維持療法を含め、全治療期間は最低 2 年間行うことを強く推奨する。

■推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1A

## 解説

維持療法におけるステロイドとビンクリスチンによるパルス療法については、メタアナリシスの結果から初期治療の治療強度が低い場合は有用であるが強い場合の有用性は明らかではなく、全体として生存率の向上に寄与しないとの結果が得られている<sup>1)</sup>。また BFM 骨格治療の中間リスク群での有用性についても、ランダム化比較試験の結果に一定の見解が得られていない<sup>2,3)</sup>。したがってパルス療法の有用性はいまだ明確ではない。

維持療法の期間については、ランダム化比較試験の結果、ALL-BFM 81 と 83 試験にて治療期間 2 年より 18 カ月で成績が劣ることが示され<sup>4)</sup>、英国 MRC (Medical Research Council) の研究では男児において 3 年間の維持療法を受けた群は 18 カ月の群に比べ有意に予後が良好であった<sup>5)</sup>。また東京小児がん研究グループ L92-13 研究では全治療期間を 1 年としたところ、5.5 年の無イベント生存率が全体で 59.5% と、全治療期間 2 年であった L89-12 研究より低下した<sup>6)</sup>。これらの結果を踏まえると、治療期間は 18 カ月以下では不十分で 2 年以上が必要と判断される。維持療法期間に関するメタアナリシスの結果では、全治療期間 3 年と比較して 5 年では生存率の向上が明らかではなく、また維持療法期間が長くなった場合 3 年目の骨髄再発、精巣再発が減少するが、第一寛解期での死亡と相殺されて生存率の向上には寄与しないと報告されている<sup>7)</sup>。

## 検索式

2011 年版で引用された 6 件の文献を再検討し、特に重要な 4 件を引用した。これに加えて、PubMed

で2014年3月31日までの文献に関して以下のとおり検索を行い、重要と思われる2件、およびそれ以外の方法で得られた1件を追加し、最終的に7件を参考文献とした。

1. acute lymphoblastic leukemia 6,600件
2. 1. × children 3,095件
3. 2. × “maintenance OR continuation” 198件

## 文献

- 1) Eden TO, Pieters R, Richards S ; Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Collaborative Group (CALLCG). Systematic review of the addition of vincristine plus steroid pulses in maintenance treatment for childhood acute lymphoblastic leukaemia –an individual patient data meta-analysis involving 5659 children. *Br J Haematol* 2010 ; 149 : 722-33.
- 2) Conter V, Valsecchi MG, Silvestri D, et al. Pulses of vincristine and dexamethasone in addition to intensive chemotherapy for children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukaemia : a multicentre randomised trial. *Lancet* 2007 ; 369 : 123-31.
- 3) De Moerloose B, Suci S, Bertrand Y, et al. Improved outcome with pulses of vincristine and corticosteroids in continuation therapy of children with average risk acute lymphoblastic leukemia (ALL) and lymphoblastic non-Hodgkin lymphoma (NHL) : report of the EORTC randomized phase 3 trial 58951. *Blood* 2010 ; 116 : 36-44.
- 4) M?ricke 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* 2010 ; 24 : 265-84.
- 5) The Medical Research Council's Working Party on Leukaemia in Childhood : Duration of chemotherapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Med Pediatr Oncol* 1982 ; 10 : 511-20.
- 6) Toyoda Y, Manabe A, Tsuchida M, et al. Six months of maintenance chemotherapy after intensified treatment for acute lymphoblastic leukemia of childhood. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 1508-16.
- 7) Childhood ALL Collaborative Group. Duration and intensity of maintenance chemotherapy in acute lymphoblastic leukaemia : overview of 42 trials involving 12 000 randomised children. *Lancet* 1996 ; 347 : 1783-8.

## CQ5

## 小児 ALL の標準的 CNS 白血病の予防および治療は何か

## 背景

ALL に対する頭蓋照射 (cranial irradiation : CI) は中枢神経系 (central nervous system : CNS) 白血病の予防および治療に貢献してきたが、近年、小児、特に乳幼児に対する CI は、二次がん発症、認知機能障害の問題や成長発達における合併症の問題より<sup>1, 2)</sup>、世界的にも軽減・撤廃される方向である。そのため、代替療法が検討されてきている。

## 推奨 1

通常リスク群の小児 ALL における標準的 CNS 予防治療は、メトトレキサート (MTX) を含む髄注療法と MTX 静注療法との併用である。

■推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1A

## 解説

小児 ALL における CNS 予防治療のシステマティックレビュー<sup>3)</sup> やメタアナライシス<sup>4)</sup> で、MTX を含む長期予防髄注投与が CI に替わり得ることが示された。また、ドイツを中心とした BFM グループにおいて MTX 大量静注療法 (high dose MTX : HD-MTX, 論文では  $5 \text{ g/m}^2$ ) を取り入れた ALL-BFM86 研究以降、CNS 再発の有意な減少を認めていること<sup>5)</sup> などからも CNS 再発予防に有用であることが示され、多くの治療研究で両者 (MTX 髄注と HD-MTX) が実施されている<sup>1)</sup>。髄注に使用する薬剤に関しては、MTX 単独で実施する方法と、MTX にシタラピンとヒドロコルチゾンとを加える三者髄注 (triple intrathecal therapy : TIT) の方法があるが、後者は静注 MTX と併用することで、前者と同等の治療成績が得られるという報告がある<sup>3)</sup>。また、歴史的に大量以外の MTX 静注療法 (Capizzi 療法) を実施しているグループもあり<sup>6)</sup>、米國小児がんグループ (Children's Oncology Group : COG) では HD-MTX と Capizzi 療法との比較を含む臨床試験、AALL0232 スタディを実施した。AALL0232 スタディにおける B 前駆 ALL の治療成績は<sup>7)</sup>、寛解導入療法後の MRD  $\geq 0.01\%$  の群において 5 年無再発生存率に有意差があった (Capizzi 療法  $58 \pm 4\%$  vs HD-MTX  $68 \pm 4\%$ ,  $p = 0.008$ )。

全身投与される副腎皮質ステロイド薬も、CNS 予防の観点で重要である。デキサメタゾンプレドニゾロンに替えて全身投与することで CNS 予防効果が向上したとの報告がされており<sup>8)</sup>、今後、標準治療となり得るのか、年齢や病期に応じた晩期合併症等を検討し、適切に評価する必要がある。

以上より、通常リスク群 ALL に対しては、MTX を含む長期予防髄注と静注 MTX との併用が現時点での標準的 CNS 予防治療と考えることは妥当である。しかし、BFM2000 治療研究においては 2 歳以上の通常リスク群に対する予防的 CI (12 Gy) を実施して CNS 治療を担保しており<sup>9)</sup>、全身治療の内容に応じて治療プロトコールを考慮することが求められる<sup>10, 11)</sup>。

## 推奨 2

高リスク群、特に初診時 CNS 浸潤が認められた小児 ALL における標準的治療法は、髄注、MTX 静注に加えて、CI を考慮する。

■推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 2B

## 解説

高リスク群 ALL、特に CNS 浸潤を有すると判定された ALL に対しては、標準治療として CI を実施<sup>1, 9)</sup>、照射線量としては 18 Gy が一般的である。一方で、高リスク群に対しても CI を撤廃する試みも始まっており<sup>10, 11)</sup>、照射量の減量、または CI 撤廃が可能か、評価していく必要がある。

## 検索式

2011 年版で引用された 7 件の文献のうち 4 件を引用した。これに加えて、PubMed で 2014 年 3 月 31 日までの文献に関して以下のとおり検索を行い、105 件の文献のうち重要と思われる 2 件と、それ以前の文献で重要な 3 件、さらに米国国立がん研究所 (NCI) の 2014 年 12 月改訂版 PDQ<sup>®</sup> を引用し、10 件を参考文献とした。

1. acute lymphoblastic leukemia 6,600 件
2. 1. × “children OR child OR pediatrics) 3,547 件
3. 2. × “MTX OR CNS prophylaxis” 105 件

## 文献

- 1) Late effects of treatment for Childhood Cancer (PDQ<sup>®</sup>), and Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ<sup>®</sup>). National Cancer Institute, Health Professional Version, Updated : December 22, 2014
- 2) Pui CH, Howard SC. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. *Lancet Oncol* 2008 ; 9 : 257-68.
- 3) Richards S, Pui CH, Gayon P ; Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Collaborative Group (CALLCG). Systematic review and meta-analysis of randomized trials of central nervous system directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2013 ; 60 : 185-95.
- 4) Clarke M, Gaynon P, Hann I, et al ; Childhood ALL Collaborative Group. CNS-directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia : Childhood ALL Collaborative Group overview of 43 randomized trials. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 1798-809.
- 5) Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Favorable outcome of B-cell acute lymphoblastic leukemia in childhood : a report of three consecutive studies of the BFM group. *Blood* 1992 ; 80 : 2471-8.
- 6) Nachman JB, Sather HN, Sensel MG, et al. Augmented post-induction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 1663-71.
- 7) Borowitz MJ, Wood BL, Devidas M, et al. Prognostic significance of minimal residual disease in high risk B-ALL : a report from Children's Oncology Group study AALL0232. *Blood*. 2015 ; 126 :

964-71.

- 8) Mitchell CD, Richards SM, Kinsey SE, et al ; Medical Research Council Childhood Leukaemia Working Party. Benefit of dexamethasone compared with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukaemia : results of the UK Medical Research Council ALL97 randomized trial. *Br J Haematol* 2005 ; 129 : 734-45.
- 9) Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia : results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood* 2010 ; 115 : 3206-14.
- 10) Pui CH, Campana D, Pei D, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 2730-41.
- 11) Veerman AJ, Kamps WA, van den Berg H, et al ; Dutch Childhood Oncology Group. Dexamethasone-based therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia : results of the prospective Dutch Childhood Oncology Group (DCOG) protocol ALL-9 (1997-2004) . *Lancet Oncol* 2009 ; 10 : 957-66.



## CQ6

## 小児 Ph 染色体陽性 ALL の標準的治療は何か

## 背景

Ph 染色体陽性 ALL は、t (9;22) (q34;q11) 転座を有する ALL であり、小児 ALL 全体の 3~5% を占める。転座により 22 番染色体上の *BCR* 遺伝子と 9 番染色体上の *ABL* 遺伝子の融合が起こった結果、強いチロシンキナーゼ活性を持つ *BCR-ABL* 融合蛋白が生じる。チロシンキナーゼ阻害薬 (tyrosine kinase inhibitor : TKI) であるイマチニブが導入される前の臨床試験では、造血細胞移植 (stem cell transplantation : SCT) は化学療法単独より有意に良好な成績であり、第一寛解期での SCT が Ph 染色体陽性 ALL の標準治療と考えられていた<sup>1)</sup>。2001 年にイマチニブが慢性骨髄性白血病 (chronic myelogenous leukemia : CML) の治療薬として承認され、その後 Ph 染色体陽性 ALL に対しても化学療法との併用での有効性が示されたため、2007 年に Ph 染色体陽性 ALL に保険適応が拡大された。

## 推奨

イマチニブ併用の化学療法を行うことを強く推奨する。

■ 推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1A

## 解説

イマチニブ導入後の小児 Ph 染色体陽性 ALL に対する臨床試験では、米国小児がんグループ (Children's Oncology Group : COG) の AALL0031 研究において、小児 ALL の従来の高リスクプロトコールに併用したイマチニブの安全性が示され、有効性について下記の結果が明らかにされた<sup>2)</sup>。イマチニブ併用化学療法によって、過去の臨床試験と比較して有意に良好な無病生存率 (disease free survival : DFS) が得られた。同じ化学療法の骨格において、イマチニブの投与期間が長いほど良好な DFS が得られた。イマチニブを長期持続投与した SCT なし群の 5 年 DFS (71%) は SCT あり群と有意差がなく、小児 Ph 染色体陽性 ALL に対する第一寛解期での SCT の優位性はなくなった。EsPhALL 研究では<sup>3)</sup>、初期治療反応性により Good Risk 群と Poor Risk 群に層別化され、Good Risk 群においてイマチニブ投与のランダム化比較試験が行われた。Poor Risk 群には全例にイマチニブが投与された。Good risk 群ではイマチニブ投与群の DFS は非投与群より良好な傾向がみられた。有意差はなかったが、イマチニブの投与期間が短かったこと、イマチニブ非投与群の 27% が違反してイマチニブを投与されたことが原因と考えられた。全体の 4 年 DFS (62%) は過去の臨床試験と比較して有意に良好な成績であった。以上の知見は、イマチニブが小児 Ph 染色体陽性 ALL の鍵となる薬剤であり、維持療法終了まで可能な限り中断なく投与することが治療成績の向



上につながることを示す。一方、SCTの適応、第二世代TKIであるダサチニブの使用法、骨格となる化学療法の適切な強度、中枢神経再発予防のための頭蓋照射（cranial irradiation：CI）の必要性、微小残存病変（minimal residual disease：MRD）測定の役割、SCT後のTKI投与の必要性、については明確なエビデンスがないため、小児Ph染色体陽性ALLに対する治療は臨床試験に参加して実施することが望ましい。

## 検索式

PubMedで2014年3月31日までの文献に関して以下のとおり検索を行った。そのうち、重要と思われる文献を採用した。

1. philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia 300件
2. 1. × treatment 259件
3. 2. × “child OR childhood OR pediatric” 66件

## 文献

- 1) Aricò M, Schrappe M, Hunger SP, et al. Clinical outcome of children with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated between 1995 and 2005. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 4755-61.  
<http://jco.ascopubs.org/content/28/31/4755.long>
- 2) 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* 2014 ; 28 : 1467-71.  
<http://www.nature.com/leu/journal/v28/n7/full/leu201430a.html>
- 3) 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* 2012 ; 13 : 936-45.

## CQ7

## 乳児 ALL の標準的治療は何か

## 背景

乳児 ALL では約 80% で染色体 11q23 領域の転座に伴う MLL 遺伝子再構成を認め、その多くが CD10 陰性の Pro-B ALL である<sup>1)</sup>。小児 ALL における最も予後不良な病型の一つであり、寛解導入療法後早期（4～5 カ月）の再発が多く、本邦では強力な多剤併用化学療法後の第一寛解期に同種造血細胞移植（stem cell transplantation：SCT）が行われてきた<sup>2)</sup>。しかし、欧米を中心に乳児 ALL に対する同種 SCT の役割については否定的な報告が相次いでおり、晩期合併症のリスクも相まって、同種 SCT の適応は限定される方向にある<sup>3)</sup>。

一方、MLL 遺伝子再構成陰性群は乳児 ALL の約 20% を占め、ほとんどが CD10 陽性の B-precursor ALL である。小児 ALL に準じた多剤併用化学療法により、長期無イベント生存率（event free survival：EFS）74%～95% の治療成績が得られている<sup>1,4)</sup>。

## 推奨 1

MLL 遺伝子再構成陽性群では、強力な多剤併用化学療法を行い、高リスク群では第一寛解期における同種 SCT の併用を推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

## 解説

MLL 遺伝子再構成陽性群の乳児 ALL に対して、本邦の MLL96/98 研究では第一寛解期で同種 SCT を実施する戦略を検証したが、SCT に至る前に再発する例が多く、5 年 EFS 38% の治療成績であった<sup>2)</sup>。移植前の早期再発を防ぐ目的で、JPLSG MLL03 試験では寛解導入療法後早期に同種 SCT を実施する戦略について検証したが、4 年 EFS は 43% にとどまった<sup>5)</sup>。日本造血細胞移植学会の TRUMP データベースを利用した解析では、前処置における全身放射線照射（total body irradiation：TBI）の有無やドナーソースによる治療成績の差は認めていない<sup>6)</sup>。一方で、MLL 96/98 研究の移植後生存例において成長障害を半数以上に認めるなど、晩期合併症の問題が明らかになりつつある<sup>2)</sup>。欧州を中心とした Interfant-99 研究では、ALL 型化学療法にシタラビンを中心とした AML 型化学療法を組み合わせた治療を行い、MLL 遺伝子再構成陽性群の 4 年 EFS は 36% であった<sup>1)</sup>。しかし、同種 SCT の有用性が示されたのは診断時 6 カ月未満の患者のうちプレドニゾン（PSL）反応性不良または診断時白血球数が 30 万/ $\mu$ L 以上の場合のみで、逆にこれらの予後不良因子を有しない場合には同種 SCT の有用性は示されなかった<sup>3)</sup>。

**推奨 2**

MLL 遺伝子再構成陰性群では，小児 ALL に準じた多剤併用化学療法（寛解導入療法，強化療法，再寛解導入療法，維持療法）を行うことを強く推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

**解説**

MLL 遺伝子再構成陰性群の乳児 ALL に対しては，本邦の MLL96/98 研究では，寛解導入療法（PSL とデキサメタゾン，ビンクリスチン，シクロホスファミド，ドキソルビシン，L-アスパラギナーゼ，シタラビン，エトポシド），強化療法（大量メトトレキサート療法，PSL，シクロホスファミド，L-アスパラギナーゼ，ビンクリスチン，ダウノルビシン，シタラビン，メルカプトプリン），再寛解導入療法（寛解導入療法と同じ），維持療法（メルカプトプリン，メトトレキサート，エトポシド，シタラビン，PSL，ビンクリスチン），および 21 回の髄注からなり，5 年 EFS が 95% であった<sup>4)</sup>。

**検索式**

2011 年版で引用された文献のうち 4 件を引用した。これに加えて PubMed で 2014 年 3 月 31 日までの文献に関して以下のとおり検索を行い，58 件の文献のうち重要と思われる 2 件を引用した。

1. acute lymphoblastic leukemia OR acute lymphoid leukemia 7,092 件
2. 1. × “infant OR infants” 1,225 件
3. 2. × MLL 156 件
4. 2. × “chemotherapy OR hematopoietic stem cell transplantation” 51 件

**文献**

- 1) 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* 2007 ; 370 : 240-50.
- 2) Tomizawa D, Koh K, Sato T, 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 : 2258-63.
- 3) 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* 2010 ; 116 : 2644-50.
- 4) Nagayama J, Tomizawa D, Koh K, et al. Infants with acute lymphoblastic leukemia and a germline MLL gene are highly curable with use of chemotherapy alone : results from the Japan Infant Leukemia Study Group. *Blood* 2006 ; 107 : 4663-5.
- 5) Koh K, Tomizawa D, Saito AM, et al. Early use of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for infants with MLL gene-rearrangement-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2015 ; 29 : 290-6.
- 6) Kato M, Hasegawa D, Koh K, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for infant acute lymphoblastic leukaemia with KMT2A (MLL) rearrangements : a retrospective study from the paediatric acute lymphoblastic leukaemia working group of the Japan Society for Haematopoietic Cell Transplantation. *Br J Haematol* 2015 ; 168 : 564-70.

## CQ8

## 思春期・若年成人 ALL の標準的治療は何か

## 背景

これまで思春期・若年成人 ALL (adolescents and young adults with ALL : AYA 世代 ALL) の治療成績は、一般的に小児より劣ることが知られているが、その原因は、小児期に比べて予後良好因子である hyperdiploid (高二倍体) や TEL-AML1 陽性が少なく、予後不良であった T-ALL や Ph 染色体陽性の割合が増加することなど多数の要因が挙げられてきた<sup>1,2)</sup>。

## 推奨

思春期・若年成人 ALL は、小児型プロトコールが強く推奨される。

■推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1A

## 解説

近年、多くの後方視的研究で治療方法の選択が重要な予後因子となることが指摘され<sup>3)</sup>、Ph 染色体陰性の AYA 世代 ALL は、小児 ALL の高リスク群の治療戦略に準じて治療することが推奨されてきた。Stock らは 16~20 歳の未治療 ALL 患者での小児レジメン (Children's Cancer Group : CCG) の成績と成人レジメン (Cancer and Leukemia Group B : CALGB) の成績を後方視的に比較し、7年無イベント生存率 (event free survival : EFS) はそれぞれ 63%、34%と小児レジメンの治療成績が有意に良好であると報告した<sup>4)</sup>。

日本成人白血病治療共同研究グループ (Japan Adult Leukemia Study Group : JALSG) ALL202-U 研究では、15~24 歳までの Ph 染色体陰性 ALL を対象に小児白血病研究会 (Japan Association of Childhood Leukemia Study Group : JACLS) と同じ治療を行い<sup>5)</sup>、小児レジメンの安全性が AYA 世代においても許容されるものであり、治療成績の改善につながることを報告した。

さらに新しい動きとして、小児 ALL 治療プロトコールで一貫して取り入れられてきた、微小残存病変 (minimal residual disease : MRD) を指標とした治療反応性に基づく層別化の重要性が指摘されてきた<sup>6)</sup>。Vora らは 16~24 歳の AYA 世代 ALL 含む中間危険群に対し、MRD による層別化に基づく治療強化の有用性と安全性の検討を、小児型の強力な治療プロトコール (UKALL 2003) におけるランダム化比較試験として行い、治療強化の有用性を報告した<sup>7)</sup>。

本邦では 4 つの小児 ALL 治療研究グループすべてが合同する形で日本小児白血病リンパ腫研究グループ (Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group : JPLSG) が結成され、JALSG との共同研究として 0~24 歳の T-ALL を対象とした

ALL-T11 研究が 2011 年 12 月より開始された。この ALL-T11 研究ではすべての登録例で MRD による層別化が行われている。

## 検索式

2011 年版で引用された 6 件の文献のうち 4 件を引用した。これに加えて、PubMed で 2014 年 3 月 31 日までの文献に関して以下のとおり検索を行い、重要と思われる 3 件を引用し、7 件を参考文献とした。

1. acute lymphoblastic leukemia 6,600 件
2. 1. × “adolescents and young adults OR teenagers and young adults” 42 件

## 文献

- 1) Horibe K, Tsukamoto I, Ohno R. Clinicopathologic characteristics of leukemia in Japanese children and young adults. *Leukemia* 2001 ; 15 : 1256-61.
- 2) Nachman J. Clinical characteristics, biologic fetures and outcome for young adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol* 2005 ; 130 : 166-73.
- 3) Boissel N, Auclere MF, Lhéritier V, et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 774-80.
- 4) Stock W, La M, Sanford B, et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B Studies. *Blood* 2008 ; 112 : 1646-54.
- 5) Hayakawa F, Sakura T, Yujiri T, et al. Markedly improved outcomes and acceptable toxicity in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia following treatment with a pediatric protocol : a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *Blood Cancer J* 2014 ; 4 : e252.
- 6) Vora A, Goulden N, Wade R, et al. Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003) : a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013 ; 14 : 199-209.
- 7) Vora A, Goulden N, Michell C, et al. Augmented post-remission therapy for a minimal residual disease-defined high-risk subgroup of children and young people with clinical standard-risk and intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia (UKALL 2003) : a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : 809-18.

## CQ9

## 再発小児 ALL の標準的治療は何か

## 背景

小児 ALL において第一再発後の予後は、再発時期（初発時の診断もしくは治療終了から再発までの期間）、部位（骨髄単独、髄外単独、もしくは骨髄髄外複合）、および免疫学的分類（T-ALL もしくは B-precursor ALL）によって異なるため、これらの因子を組み合わせて予後を予測し、治療の層別化を行う<sup>1,2)</sup>。

## 推奨 1

小児の第一再発 ALL では、再発時期、再発部位、および白血病細胞の免疫学的分類に基づいて層別化した治療を行うことを強く推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

## 解説

部位では骨髄単独再発がもっとも予後不良であり、髄外単独再発がもっとも予後良好である。免疫学的分類では再発 T-ALL が予後不良である<sup>2,3)</sup>。再発時期は短いほど予後不良であり、各国の臨床研究グループが再発時期に関する独自の分類を用いている。ドイツを中心とした BFM グループでは、極早期（初発時診断から 18 カ月未満、かつ治療終了から 6 カ月未満）、早期（初発時診断から 18 カ月以上、かつ治療終了から 6 カ月未満）、後期（初発時治療終了から 6 カ月以上）に分類しており<sup>4)</sup>、日本ではこの BFM グループの分類を採用し、表 1 に示すように第一再発 ALL のリスク分類を行うことが多い。

表 1 第一再発 ALL のリスク分類

再発時期	免疫表現型：non-T			免疫表現型：T		
	髄外 単独再発	骨髄髄外 複合再発	骨髄 単独再発	髄外 単独再発	骨髄髄外 複合再発	骨髄 単独再発
極早期 初発時治療開始後 < 18 カ月かつ 初発時治療終了後 < 6 カ月	IR	HR	HR	IR	HR	HR
早期 初発時治療開始後 ≥ 18 カ月かつ 初発時治療終了後 < 6 カ月	IR	IR	HR	IR	HR	HR
後期 初発時治療終了後 ≥ 6 カ月	SR	IR	IR	SR	HR	HR

SR：標準リスク，IR：中間リスク，HR：高リスク

**推奨 2**

B-precursor ALL の後期骨髄単独再発，早期および後期骨髄外複合再発では，プレドニゾンもしくはデキサメタゾン，ビンクリスチン，L-アスパラギナーゼの3剤にアントラサイクリンや大量メトトレキサート（MTX）で強化した寛解導入療法を行う。第二寛解到達後は，多剤による強化地固め療法，中枢神経系（central nervous system：CNS）白血病の予防治療（以下，CNS 予防治療），維持療法を行う。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

**解説**

第一再発 ALL 中間リスク群（表 1 の IR 群）ではデキサメタゾンもしくはプレドニゾンと，ビンクリスチン，L-アスパラギナーゼの3剤に，アントラサイクリンや MTX などを加えた，初発 ALL 治療に対する寛解導入療法に準じた治療を行い，90%以上の第二寛解到達率が期待される<sup>5-7)</sup>。ドイツを中心とした BFM グループは MTX とシタラビンの全身投与および髄注を加えた短期間のブロック型治療による寛解導入療法を採用している<sup>1, 5, 6)</sup>。イギリスを中心としたグループは寛解導入療法に加えるアントラサイクリンについて，イダルビシンとミトキサントロンの比較によるランダム化比較試験を行い，ミトキサントロンを用いた群が，無病生存率（disease free survival：DFS）が高かったと報告している<sup>8)</sup>。

寛解導入療法後の微小残存病変（minimal residual disease：MRD）レベルは予後に相関し，BFM グループは IR 群において，寛解導入療法後の MRD を指標に造血細胞移植（stem cell transplantation：SCT）の適応を決定し，MRD が十分に低下した群では SCT を行わず，化学療法の継続により 70%の DFS が得られたと報告している<sup>9)</sup>（MRD 測定は現時点で保険適用がない。結果の解釈等については CQ11 参照）。寛解導入療法への反応が良好であり化学療法を継続する場合は，初発 ALL と同様に多剤を用いた強化療法を行い，髄注や放射線照射を含めた CNS 予防治療，さらに維持療法を行う。

**推奨 3**

治療反応不良群では同種 SCT を考慮する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

第一再発 ALL の高リスク群では寛解到達後は同種 SCT を考慮する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

**解説**

IR 群における寛解導入療法後の MRD 陽性群，もしくは第一再発 ALL 高リスク群



(表 1 の HR 群) では第二寛解到達後の同種 SCT により予後が改善される可能性がある<sup>9, 10)</sup>。

#### 推奨 4

CNS 単独再発では全身化学療法と髄注により治療を行い、十分な全身治療後に頭蓋もしくは頭蓋脊髄放射線照射を行うことを強く推奨する。

■ 推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1A

#### 解説

髄外単独再発例においても、MRD レベルでは高率に ALL 細胞が骨髄中に検出され、骨髄再発例と同様に十分な全身化学療法を行うことが必要である<sup>11)</sup>。CNS 単独再発では全身化学療法に加え、髄注による CNS 治療を行い、通常は維持療法の開始前に CNS 放射線照射を行う。頭蓋単独照射と頭蓋脊髄照射の優劣を比較した試験は存在しないが、米国 POG (Pediatric Oncology Group) では第一寛解期間が 18 カ月以上の CNS 単独再発例に対し、全身化学療法、髄注と 18 Gy の頭蓋単独照射を行い、70% 以上の DFS が得られたと報告している<sup>12)</sup>。

CNS など髄外単独再発では早期再発例も含め、同種 SCT の有用性は示されていない<sup>13)</sup>。

#### 推奨 5

精巣単独再発では局所治療に加え、全身化学療法を行うことを提案する。

■ 推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1B

#### 解説

精巣単独再発は後期再発が比較的多い。ドイツを中心とした BFM グループは、後期の精巣単独再発例では局所治療と十分な全身治療を行うことで 90% 以上の DFS が得られたと報告している<sup>1)</sup>。同報告では早期再発例の DFS は約 30% であった。局所治療については除睾術と放射線照射の優劣はわかっていない。放射線照射を行う際は、腫大した精巣に対しては 24 Gy の照射を行い、腫大していない対側の精巣に対しては 18 Gy (生検を行い、白血病細胞の浸潤を認めなかった場合は 15 Gy) の照射を行う。

晩期精巣単独再発に対し、放射線照射を行わずに治療をする試みも行われているが、少数例の文献報告のみで<sup>14)</sup>、その有用性は確立していない。

#### 検索式

2011 年版で引用された 15 件の文献のうち 7 件を引用した。これに加えて PubMed にて 2014 年 3 月 31 日までの文献に関して以下のとおり検索を行い、重要と思われる 6 件を引用した。それ以外で 1 件を加え、14 件を参考文献とした。

1. acute lymphoblastic leukemia 6,600 件



2. 1. × children 3,095 件
3. 2. × “relapse OR relapsed” 663 件

## 文献

- 1) Tallen G, Ratei R, Mann G, et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multi-drug chemotherapy : results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 2339-47.
- 2) Gaynon PS, Qu RP, Chappell RJ, et al. Survival after relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia : impact of site and time to first relapse--the Children's Cancer Group Experience. *Cancer* 1998 ; 82 : 1387-95.
- 3) Raetz EA, Borowitz MJ, Devidas M, et al. Reinduction platform for children with first marrow relapse of acute lymphoblastic Leukemia : A Children's Oncology Group Study [corrected] . *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 3971-8.
- 4) 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* 2013 ; 49 : 1346-55.
- 5) Henze G, Fengler R, Hartmann R, et al. Six-year experience with a comprehensive approach to the treatment of recurrent childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL-REZ BFM 85) . A relapse study of the BFM group. *Blood* 1991 ; 78 : 1166-72.
- 6) Einsiedel HG, von Stackelberg A, Hartmann R, et al. Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy : results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Münster Group 87. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 7942-50.
- 7) Sadowitz PD, Smith SD, Shuster J, et al. Treatment of late bone marrow relapse in children with acute lymphoblastic leukemia : a Pediatric Oncology Group study. *Blood* 1993 ; 81 : 602-9.
- 8) Parker C, Waters R, Leighton C, et al. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3) : an open-label randomised trial. *Lancet* 2010 ; 376 : 2009-17.
- 9) 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* 2013 ; 31 : 2736-42.
- 10) Boulad F, Steinherz P, Reyes B, et al. Allogeneic bone marrow transplantation versus chemotherapy for the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission : a single-institution study. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 197-207.
- 11) Hagedorn N, Acquaviva C, Fronkova E, et al. Submicroscopic bone marrow involvement in isolated extramedullary relapses in childhood acute lymphoblastic leukemia : a more precise definition of “isolated” and its possible clinical implications, a collaborative study of the Resistant Disease Committee of the International BFM study group. *Blood* 2007 ; 110 : 4022-9.
- 12) 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* 2006 ; 24 : 3142-9.
- 13) 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* 2008 ; 22 : 281-6.
- 14) van den Berg H, Langeveld NE, Veenhof CH, et al. Treatment of isolated testicular recurrence of acute lymphoblastic leukemia without radiotherapy. Report from the Dutch Late Effects Study Group. *Cancer* 1997 ; 79 : 2257-62.

## CQ10

## 小児 ALL 治療における造血細胞移植の役割は何か

## 背景

小児 ALL 治療における同種造血細胞移植 (stem cell transplantation : SCT) の適応は、ALL そのものの生物学的な特徴、治療に対する反応性、化学療法単独での治療成績に依存している。近年の化学療法の進歩から、第一寛解期における SCT の役割は変化してきており、また SCT による晩期合併症を考慮し、晩期合併症を減らす努力も必要である。

## 推奨 1

hypodiploid (低二倍体)、寛解導入療法後も高い微小残存病変 (minimal residual disease : MRD) レベルが持続する ALL の場合、第一寛解期での同種 SCT を考慮する。

■推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 2C

## 解説

初診時白血病細胞の染色体分析における hypodiploid (低二倍体)、とりわけ染色体数が 43 本以下の場合には 8 年無イベント生存率 (event free survival : EFS) が 30% であり、第一寛解期の同種 SCT の適応となる<sup>1,2)</sup>。寛解導入療法後も高い MRD が持続する ALL に関しては、米国骨髄移植学会議 (American Society for Blood and Marrow Transplantation : ASBMT) から移植適応が推奨されているが、今後の臨床試験で明らかになると考えられる<sup>3)</sup>。

Ph 染色体陽性 ALL に対する SCT に関しては CQ6 を、また、MLL 陽性乳児白血病に対する SCT に関しては、CQ7 を参照のこと。第二寛解期での SCT については CQ9 を参照していただきたい。

## 推奨 2

初期治療で非寛解の ALL に対しては、寛解到達後に同種 SCT を行うことを考慮する。

■推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 2C

## 解説

初回化学療法開始後 1 カ月を経ても寛解に至らない症例は、化学療法の成績が良くないため、第一寛解期での同種 SCT の適応になる。Balduzzi らは、寛解導入不能症例において血縁者間同種 SCT を行った症例では 5 年 EFS が 56% と、化学療法のみ症例の 27% と比較して有意に高いとしている<sup>4)</sup>。また、Satwani らは、寛解導入不能症例に

に対する第一寛解期での移植成績としては5年EFSが71%であったとしている<sup>5)</sup>。

Schrapppeらは、寛解導入不能1,041例(対象症例44,017例の2.4%)を解析した<sup>6)</sup>。移植の有無で10年生存率(10年EFS)に有意差はなかった。T細胞性ALL241例では、化学療法群の10年EFSは $26 \pm 4\%$ であるのに対し、HLA一致同胞からの移植群は $40 \pm 9\%$ 、その他の移植群は $45 \pm 8\%$ と、有意差はなかった( $p=0.06$ )ものの、SCT群の生存率が良好な傾向にあった。しかし、後方視的解析ではあるが、6歳未満のMLL陰性B前駆細胞型ALLでは、化学療法がHLA一致血縁者間SCTを含むSCTの成績を上回ると報告されている。

## 検索式

PubMedで2014年3月31日までの文献に関して以下のとおり検索を行い、関連する6件を引用した。

1. acute lymphoblastic leukemia 16,831件
2. 1. × children 8,611件
3. 2. × allogeneic transplantation 547件

## 文献

- 1) Nachman JB, Heerema NA, Sather H, et al. Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007 ; 110 : 1112-5.
- 2) Mehta PA, Davies SM. Allogeneic transplantation for childhood ALL. *Bone Marrow Transplant* 2008 ; 41 : 133-9.
- 3) Oliansky DM, Camitta B, Gaynon P, et al. Role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia : update of the 2005 evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012 ; 18 : 505-22.
- 4) 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* 2005 ; 366 : 635-42.
- 5) Satwani P, Sather H, Ozkaynak F, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in first remission for children with ultra-high-risk features of acute lymphoblastic leukemia : A Children's Oncology Group study report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007 ; 13 : 218-27.
- 6) Schrappe M, Hunger SP, Pui CH, et al. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 1371-81.

## CQ11

## 小児 ALL 治療における MRD 測定の役割は何か

## 背景

小児 ALL における微小残存病変（minimal residual disease：MRD）レベルは治療反応性の指標として、従来の形態的な白血病細胞の評価に替わる予後因子である。その測定には、BCR-ABL を代表とするキメラ遺伝子あるいは Ig/TCR 遺伝子再構成を標的とした PCR（polymerase chain reaction）と、細胞表面マーカーの異常な発現を検出するフローサイトメトリー（flow cytometry：FCM）が用いられ、それぞれ感度・利便性・経済性等の側面で長所・短所を有するが、汎用性の面から Ig/TCR 遺伝子再構成を用いた PCR-MRD と、FCM-MRD が広く利用されている<sup>1-13)</sup>。

## 推奨

小児 ALL の MRD レベルは再発との関連がきわめて高い予後因子であり、治療層別化に有用な検査である。ただし、MRD レベルを治療方針の決定に使用する場合は、対象とする病型、治療プロトコル、測定方法、測定ポイントおよびカットオフレベルを十分に考慮する必要がある。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1A

## 解説

小児 ALL における MRD の強力な予後予測における特性は、初発例<sup>2,3)</sup>、再発例<sup>4,5)</sup>、造血細胞移植症例<sup>6,7)</sup>の各分野で示されているが、その測定ポイントとカットオフレベルは一定ではなく、PCR-MRD においては主に初発例の day 33 と day 78 における  $10^{-3}$  レベルが<sup>8,9)</sup>、再発例では再寛解導入療法後の  $10^{-4}$  レベルが治療強化のための層別化に利用されている<sup>4)</sup>。さらに、より治療を強化する目的として day 29 における  $10^{-4}$  レベルで層別化を行った治療研究の報告もみられ<sup>10)</sup>、治療プロトコルによってもそのカットオフレベルは異なる。一方、FCM-MRD では day 15<sup>11)</sup> や day 8（末梢血）<sup>12)</sup> といった、より早期の測定ポイントでの測定の有用性が報告され、その他にも T-ALL<sup>9)</sup>、乳児白血病<sup>13)</sup>、Ph 染色体陽性 ALL<sup>8)</sup> といった、様々な ALL のサブタイプにおいても、MRD の予後因子としての重要性が明らかにされている。いずれの手法も、未だ研究室レベルで行われる方法であり、熟練した技術と標準化された測定・評価方法が必要となるため、臨床研究においては中央検査として扱われるべきである。また PCR-MRD は保険適用はないが先進医療として認可されており、中央診断施設との契約に基づいて施行されるが、10～20%の割合で有効なプライマー設計ができず測定不能となる症例が存在することには注意が必要である。

## 検索式

2011年版で引用された文献のうち3件を引用した。これに加えてPubMedにて2014年3月31日までの文献に関して以下のとおり検索を行い、重要と思われる6件を引用した。さらに文献3), 5), 6), 13)は特に重要と思われたため引用した。

1. acute lymphoblastic leukemia 6,600件
2. 1. × children 3,055件
3. 2. × MRD 133件

## 文献

- 1) Brüggemann M, Schrauder A, Raff T, et al. Standardized MRD quantification in European ALL trials : proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18-20 September 2008. *Leukemia* 2010 ; 24 : 521-35.
- 2) van Dongen JJ, Seriu T, Panzer-Grümayer ER, et al. Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Lancet* 1998 ; 352 : 1731-8.
- 3) Coustan-Smith E, Behm FG, Sanchez J, et al. Immunological detection of minimal residual disease in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1998 ; 351 : 550-4.
- 4) 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* 2013 ; 31 : 2736-42.
- 5) Coustan-Smith E, Gajjar A, Hijiya N, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia after first relapse. *Leukemia* 2004 ; 18 : 499-504.
- 6) Bader P, Kreyenberg H, Henze GH, et al ; ALL-REZ BFM Study Group. Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia : The ALL-REZ BFM Study Group. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 377-84.
- 7) Leung W, Pui CH, Coustan-Smith E, et al. Detectable minimal residual disease before hematopoietic cell transplantation is prognostic but dose not preclude cure for children with very-high-risk leukemia. *Blood* 2012 ; 120 : 468-72.
- 8) Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia : Results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood* 2010 ; 115 : 3206-14.
- 9) 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-BFMALL 2000 study. *Blood* 2011 ; 118 : 2077-84.
- 10) Vora A, Goulden N, Mitchell C, et al. Augmented post-remission therapy for a minimal residual disease-defined high-risk subgroup of children and young people with clinical standard-risk and intermediate-risk acute lymphoblastic leukaemia (UKALL 2003) : a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : 809-18.
- 11) Basso G, Veltroni M, Valsecchi MG, et al. Risk of relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia is predicted by flow cytometric measurement of residual disease on day 15 bone marrow. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 5168-74.
- 12) Bowman WP, Larsen EL, Devidas M, et al. Augmented therapy improves outcome for pediatric high risk acute lymphocytic leukemia : Results of Children's Oncology Group trial P9906. *Pediatr Blood Cancer* 2011 ; 57 : 569-77.
- 13) Van der Velden VH, Corral L, Valsecchi MG, et al ; Interfant-99 Study Group. Prognostic significance of minimal residual disease in infants with acute lymphoblastic leukemia treated within the Interfant-99 protocol. *Leukemia* 2009 ; 23 : 1073-9.