

薬食審査発0930第1号
平成27年9月30日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
（公 印 省 略）

「小児悪性腫瘍における抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関する
ガイドンス」について

小児悪性腫瘍における抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関する基本的な考え方について、別添のとおりガイドンスを取りまとめましたので、貴管下関係業者に対して周知方お願いします。

なお、本ガイドンスは、現時点における科学的知見に基づく基本的考え方をまとめたものであり、学問上の進歩等を反映した合理的根拠に基づいたものであれば、必ずしもここに示した方法を固守するよう求めるものではないことを申し添えます。



小児悪性腫瘍における抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイダンス

1 緒言

小児悪性腫瘍における薬剤開発は、原則として「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂について（平成17年11月1日付け薬食審査発第1101001号、以下「抗悪ガイドライン」という。）及び「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」（平成12年12月15日付け医薬審第1334号、以下「小児ガイダンス」という。）にしたがい実施されるべきである。本ガイダンスは、抗悪ガイドライン及び小児ガイダンスを補完する位置付けとして、小児悪性腫瘍に対する抗悪性腫瘍薬の臨床開発のための基本的考え方を示したものである。なお、本ガイダンスで述べる「小児悪性腫瘍」には、抗悪性腫瘍薬治療を必要とする組織学的良性腫瘍を含むすべての小児腫瘍を含めることとする。

小児悪性腫瘍には、小児特有の悪性腫瘍、又は、同じ疾患名であっても小児期に好発する、若しくは病態が小児と成人とで異なる悪性腫瘍があり、また、年間発症症例数が数十例以下の疾患も多く認められる。例えば年間の総患者数が50例未満の疾患群においては、片群100例を超える第III相試験の実施には、対象症例の全例が試験に参加すると仮定しても、症例集積だけで4年以上を要する。この状況を解決する方策として、海外との同時開発、国際共同試験での開発が望まれるが、既に海外開発が終了した薬剤等では国内のみでの開発とならざるを得ない。このような背景のもと、国内における小児悪性腫瘍における臨床開発は喫緊の課題である。

2 背景

(1) 小児悪性腫瘍の疫学

2013年に報告された「がんの統計'13」（公益財団法人 がん研究振興財団編）では、日本国内でのがん（悪性腫瘍）の罹患数は2008年で約75万人であった¹。このうち20歳未満の小児におけるがんの罹患数は2615人と報告されている。これはがん全体の0.34%にすぎない。同様に、院内がん登録の全国集計データでも、がん全体に占める20歳未満発症のがんの割合は0.55%、3107人であった²。

小児悪性腫瘍の内訳は約半数を白血病や悪性リンパ腫をはじめとする造血器腫瘍が占めており、日本小児血液学会（現日本小児血液・がん学会）の疾患登録データによると、2008年～2010年の3年間で白血病は2093人（40.2%）、悪性リンパ腫は452人（8.7%）であった³。日本小児がん学会（現日本小児血液・がん学会）の疾患登録データによると、2008年～2010年の3年間で脳・脊髄腫瘍は803人（15.4%）、その他悪性固形腫瘍は1861人（35.7%）であり⁴、1、2、4の資料より計算すると、小児の固形腫瘍と脳腫瘍はすべて合わせても国内に発生するがん全体の0.17～0.3%程度と推計される。しかし、小児固形腫瘍には成人のがんの発生臓器と同様、ほぼ全身の臓器由来の悪性腫瘍が含まれ、胎児性腫瘍や肉腫に大別されるものの、その組織型の種類は多彩である。

個々の疾患の罹患数は、代表的な小児がんで、発生数も最多の固形腫瘍である神経芽腫でも年150例程度、神経芽腫以外の固形腫瘍では全てが年間100例未満であり、多くが年50

例未満である⁴。同様に、脳腫瘍においても多種の組織型が含まれており、個々の組織型で年100例以上の罹患数の組織型はない⁵。

また、小児悪性腫瘍は疾患により小児の中でもその好発年齢が異なる。例えば、急性リンパ性白血病（以下「ALL」という。）は2歳～5歳に発症のピークがあるが、急性骨髄性白血病（以下「AML」という。）は2歳未満に小さな発症ピークがあるものの、その後は年齢とともにゆるやかに増加する。悪性リンパ腫は年齢とともに発症頻度が増加する。神経芽腫、網膜芽腫、腎芽腫、肝芽腫などの胎児性腫瘍は80%以上が4歳以下で発症するのに対し、ユースティング肉腫や骨肉腫の発症ピークは10歳代にある。横紋筋肉腫は全年齢で発症し得るが、5歳以下では多くが胎児型横紋筋肉腫であるのに対し、10歳代では胞巣型横紋筋肉腫が多くを占める。代表的な小児脳腫瘍である髄芽腫の発症ピークは4歳前後であるが、中枢神経胚細胞腫瘍の発症ピークは10歳代前半である。また、両脳腫瘍ともに少数ではあるが、成人年齢においても発症する^{3,4,5,6}。

一般に小児悪性腫瘍の予後は良好とされており、代表的疾患である白血病はALLで75%、AMLでも60%が一度も再発することなく治癒し、代表的固形腫瘍である神経芽腫も1歳未満発症のMYCN遺伝子の増幅のない場合は80%以上、また脳腫瘍においても胚細胞腫瘍の予後は良好であり95%以上が治癒可能である^{7,8,9,10,11}。一方でALLであっても早期再発例の10年生存率は造血幹細胞移植を行っても20%程度であり、1歳6ヵ月以上での発症で、転移を有する進行期神経芽腫の治癒率は40%未満、再発した神経芽腫の2年生存率は10%以下、脳幹部神経膠腫においても2年生存率は10%以下と極めて予後不良であり、新規治療の開発は急務であり、新薬導入への期待も極めて高い^{12,13,14,15}。

(2) 小児悪性腫瘍の病態と小児の特性

小児の悪性腫瘍の病態の一部は成人の悪性腫瘍とは異なることが知られている。成人の悪性固形腫瘍は多くが上皮性の癌であるが、小児の悪性固形腫瘍は薬剤感受性の高い胎児性腫瘍や肉腫が多く、大半は小児特有であるか或いは小児を発症ピークとしている。また同じ組織型が全身の様々な部位に発症するため、小児固形悪性腫瘍の分類は、成人の癌のような原発部位別ではなく、組織形態に基づくべきとされており、国際小児がん分類が用いられる¹⁶。発症時に遠隔転移を認める症例であっても、薬剤投与により、腫瘍の著明な縮小や消失が得られることも多く、治癒や長期生存が見込める症例も少なくない。また、再発例においても、再発後早期には化学療法への感受性は良好であることが多い。さらに、明らかな腫瘍縮小効果が見られない場合でも、増大・進行なく長期に安定した状態が得られ生存する症例が存在することも小児悪性固形腫瘍の特徴の一つであり、複数回再発症例においても有病ながらも長期に安定した状態が観察されることがある¹⁷。

一方、小児の造血器腫瘍のうち、フィラデルフィア染色体陽性ALL、AML、一部の悪性リンパ腫などは一般的に成人と共通の病態を持つ。これらの疾患は成人に発症ピークがあり、基本的には成人と同じ薬剤で治療可能な疾患群である。しかし、若年性骨髄単球性白血病やランゲルハンス細胞組織球症のように小児特有の疾患や、ダウン症等の先天性疾患を背景に発症した白血病や悪性リンパ腫などの場合には、その病態に特有の小児に特化した治療が行

われる。また、通常の白血病や悪性リンパ腫であっても、ALLのように小児と成人とでは細胞遺伝学的背景によるサブタイプが異なり小児に発症ピークのある疾患群が含まれるが、このような場合も小児と成人とで異なる治療が行われる。

脳腫瘍とは中枢神経系に発生する腫瘍の総称であり、組織型は多岐にわたり、成人と小児で原発性脳腫瘍の組織型分布は大きく異なる。固形腫瘍と同様に、髄芽腫をはじめとする胎児性腫瘍や胚細胞腫瘍は小児を発症ピークとする組織型である。

一方、成人を発症ピークとする組織型のうち、小児にも発症し、成人と同じ病態を持つものもあり、例えば成人で最も頻度の高い高悪性度神経膠腫も小児では10%程度認められている。正常の脳組織に接する腫瘍の完全摘出が実質的には不可能であること、中枢神経系が自然に獲得した脳血管関門のため、血管内投与した抗腫瘍薬が中枢神経系に到達しにくいこと、抗腫瘍療法が発達途上の正常脳組織に与える悪影響が甚大であることなどが小児脳腫瘍の治療を困難にしている¹⁸。

薬物療法を行う上で小児の特性として、当該悪性腫瘍以外の合併疾患が少なく、臓器予備能が良好であるため、体表面積や体重換算での投与可能量・MTDは成人とほぼ同等であるものの、造血器腫瘍では、成人と同一疾患に同一治療を行った場合に、小児では予定治療の完遂率や長期の継続投与の忍容性が高いとの報告もある^{19,20}。この小児の特性により各レジメンの反復可能回数が多くなり、治療薬総投与量の相対的増量が可能であり、同一疾患に対する同じ治療が小児においてより有効である場合もあることも報告されている^{19,20}。

(3) 小児悪性腫瘍に関する薬剤の開発

小児悪性腫瘍は言うまでもなく致死的な疾患であり、新しい薬剤による治療の選択肢が増えることの意義は大きい。医学の進歩に伴い、新規の抗悪性腫瘍剤の開発はより活発になっており、成人悪性腫瘍分野での分子標的薬等の導入に伴い、それら新薬の小児悪性腫瘍への応用が望まれている。

小児悪性腫瘍は、小児ガイドランスの2.3.2に該当する重篤な疾患であり、早期の開発が望まれている。例えば、殺細胞性の薬剤のように効果の期待が特定のがん種によらない薬剤や、抗体医薬品のように特定の標的を持つ複数の疾患で効果が期待されるような薬剤では、成人に対する開発の早期段階から小児での検討が行われることが望ましく、また、標的となるタンパクの発現や遺伝子変異が小児悪性腫瘍でも存在することが知られている場合は、当該標的分子の修飾を目的とした薬剤も国内の成人と同時開発、あるいは、海外での小児悪性腫瘍を対象とした開発時に国際共同試験として国内小児も対象とした開発を行うことが望ましい。

また、小児ガイドランスの「2.3.1 小児に多い症状又は小児特有の疾患に対する医薬品」の項には、「成人での試験で有益な情報がほとんど得られないか、成人に対して不適当なリスクを生ずるような医薬品については、初期段階から小児集団でのみ臨床試験がなされるのは適切であろう。」と記載されていることから、当該理由から成人悪性腫瘍で開発が行われていないものの、小児悪性腫瘍に対して有効性が期待できる医薬品に該当する場合には初期段階から小児での開発を検討することが望ましい。

(4) まとめ

上記(1)から(3)の内容を踏まえ、抗悪ガイドラインを補完する位置付けとして、小児悪性腫瘍の特性に配慮した臨床評価方法を定めることにより、適正かつ効率的な抗悪性腫瘍剤の開発と導入につながることを期待される。新規薬剤の開発においては、国内開発終了時に欧米では既に新たな薬剤が標準治療に導入されているというような状態を回避することが必要なのは言うまでもないが、欧米と同時期又は先行して、同じ疾患群に対し、欧米と同等の有効性又はより治癒を期待できる治療が国内で可能となることが望まれる。

3 小児悪性腫瘍における開発戦略

(1) 小児に特有の悪性腫瘍 (A群)

小児期に発症する造血器腫瘍の多くは、ALL、AML、悪性リンパ腫など、成人と同じ疾患名の腫瘍が多い。一方、疾患名が同じであっても、例えば小児のALLでは成人と比較して、高2倍体(1細胞あたりの染色体が50本を超える)や*ETV6-RUNX1*陽性例の割合が多く、*BCR-ABL1*陽性例が少ない、乳児(1歳未満)においては約80%に*MLL*遺伝子再構成を伴うなど、その細胞遺伝学的背景によるサブタイプが大きく異なり、成人とは病態が異なるため小児に特有の開発が必要になることがある²¹。さらに、小児ALLにおいてはアスパラギナーゼ製剤が重要な薬剤であり治療レジメンにおいて多用されることなど、同じ疾患名であっても標準治療が成人と異なることも多く、小児に特化した開発が必要になる^{22,23}。若年性骨髄単球性白血病やランゲルハンス細胞組織球症、ダウン症など先天性疾患に伴う白血病のように、小児に特有の造血器悪性腫瘍に対しては、小児に特化した開発が必要となる^{24,25,26,27}。

小児期に発症する固形腫瘍は、非上皮性腫瘍が大半を占める点が大きな特徴であり、胎児性腫瘍、肉腫に大別され、それぞれ種々の組織型を含む。また、小児期に発症する脳腫瘍の組織型の種類は多いが、神経上皮性腫瘍と胎児性腫瘍で大半を占める。これらの腫瘍の多くは成人での発症は稀であり、希少疾患として小児に特化した国内開発が必要となる。

胎児性腫瘍には神経芽腫、網膜芽腫、腎芽腫、肝芽腫、髄芽腫等が含まれ、各器官形成期の未分化細胞(芽球、前駆細胞)を起源として発症する共通性がある。肉腫は成人にも発症するが、小児期に好発する横紋筋肉腫、ユーイング肉腫とも未分化細胞を起源とすることから胎児性腫瘍の性質をも備えている。

これらの胎児性腫瘍や未分化細胞起源の肉腫(いわゆる小円形細胞腫瘍)においては異なる疾患でも類似の抗腫瘍薬感受性を持つ。具体的にはアルキル化剤、植物性アルカロイド、アントラサイクリン系抗生物質、白金製剤が奏効し各々を組み合わせた類似の治療レジメンが第1選択とされてきた^{28,29,30,31,32}。

小児期に発症する神経上皮性腫瘍の多くは神経膠腫であるが、遺伝分子細胞学的に成人と小児の神経膠腫では性質が大きく異なり、成人神経膠腫で開発された薬剤やレジメンが、小児の神経膠腫で必ずしも有効ではない。小児の神経上皮性腫瘍の治療成績向上のためには小児に特化した治療開発が求められている³³。

成人悪性腫瘍においても抗腫瘍薬に対する感受性における共通性から、開発の早期では複数のがん種を一つの臨床試験に組み入れて用量設定を行い、一定の安全性評価と有効性の探

索が行われているように、A群においても用量設定や安全性評価を成人同様に複数の疾患群にて実施することは可能である。

有効性評価においては、個々のがん種ごとに有効性を評価することが原則ではあるが、先に述べた小児悪性腫瘍の特性から、以下に挙げるような条件をすべて満たす場合には、複数のがん種（以下、「開発対象がん種」）の患者を一つの集団と見做して、当該患者に対する有効性及び安全性を評価することができる。

- ① 開発予定の薬剤を用いた非臨床試験などにおいて、開発予定の複数のがん種に対して有効性が示唆されていること。
- ② 臨床評価にて共通に有効性が示されている薬剤又は治療が複数ある等、原則として開発対象がん種間で治療体系に明らかな差異がなく、開発対象に対し標準的治療が同一であること又は標準的治療がないこと。
- ③ 開発対象がん種間で、予測される予後等の病態に明らかな差異がないこと。

(2) 病態が成人悪性腫瘍と同様の小児悪性腫瘍（B群）

小児悪性腫瘍のうち、成人と同じ疾患名を持ち、病態が成人と類似している悪性腫瘍においては、成人での発症率が高い等の理由により、成人を対象とした臨床試験が先行するケースが多い。B群においては、病態が成人と類似していること等を踏まえ、先行又は同時に実施された成人を対象として開発予定薬剤の有効性及び安全性の検討を目的とした臨床試験成績が利用可能であることを前提として、小児に対する用法・用量並びに忍容性及び安全性の検討を目的とした臨床試験を実施した上で、当該試験成績に基づき小児に対する有効性及び安全性を検討することができる。

なお、小児に対する開発という観点からは、成人での開発を検討する段階で、小児も含めた試験を行うことについて検討することが推奨される。ただし、その場合は、成人と小児をまとめて同一試験内で評価することが可能か否か慎重に検討する必要がある。

(3) 用法用量の設定

上記A群及びB群のいずれにおいても、海外において、開発対象の小児の薬物動態（以下、「PK」）を検討した臨床試験が実施され、当該患者に対する用法・用量の情報が利用可能、かつ、成人において日本人と外国人との間でPKに明確な差異が認められていない場合、日本人小児患者を対象に臨床試験を実施する際には、海外における小児に対する用法・用量を参考に設定することは可能である。

一方で、海外において、開発対象の小児のPK及び用法・用量に関する情報がいずれも得られていない場合、又は、成人においてPKの国内外差等が想定若しくは不明である場合、日本人小児患者を対象に、用法・用量等の探索を目的とした臨床試験を実施する必要がある。

4 臨床試験

小児悪性腫瘍の各疾患は、患者数が極めて限られていることから、早期開発において、複数の小児悪性腫瘍（ただし、疾患による毒性の差異に留意する等して、除外すべき特段の理由

を持つ疾患を除く)を対象に開発を行う等、できる限り多くの情報が得られるように臨床試験を計画することも一案である。抗悪ガイドラインで示されているとおり、臨床的有用性を明確に検証するためには第III相試験の実施が必要であるが、一方、疾患の希少性などの理由から、内部対照をおいた比較試験の実施が困難な場合には、試験の実施可能性を考慮した上で、疾患レジストリ、先行研究等のヒストリカルデータを参考とした第II相試験の実施を検討することは可能である。

ただし、有効性の評価項目と試験デザインは密接に関連していることに留意してデザインを決定すべきである。また、いずれのデザインを用いるにしても、先行試験(例えば、成人における同一治療法の臨床試験、海外における臨床試験など)のデータを最大限活用することや、試験中に蓄積された情報を効果的に用いる適応的デザインを採用することが有益な場合がある。

(1) 対象患者の年齢について

小児患者の開発対象年齢については、発達生物学、発達薬理学等を考慮する必要がある。PKが同一とみなせる年齢区分ごとにPK、安全性及び有効性が検討されることが一般的であるが、PKの評価においては広い年齢層でのデータを収集し、年齢の影響を連続した共変量として解析する方がより適切なこともある(小児ガイダンスの「2.5 小児患者の年齢区分」の項参照)。

以上の状況を踏まえると、原則として、臨床試験の対象となる患者の年齢を幅広く設定して臨床試験を実施することが望ましい。なお、上述の臨床試験の結果、特定の年齢層の小児患者が臨床試験に組み入れられなかったことで、当該患者の有効性等の情報が不足した場合には、必要に応じて、製造販売承認後に実施する製造販売後調査等により、当該情報の収集を行う等の対応が求められる。

(2) 有効性の評価項目について

有効性の評価項目については、抗悪ガイドラインに準拠すること。一般に、小児悪性腫瘍は、その患者数を考慮すると、第II相試験における有効性の評価項目として、臨床的意義の説明が可能となるよう適切な項目を設定し、適切な評価が可能となるような試験計画とすることがより重要となる。なお、有効性の評価項目の検討を行う上での候補として、奏効割合、無増悪生存期間(PFS)、全生存期間(OS)等が挙げられる。

ただし、第II相試験における有効性の評価項目として何れを用いたとしても、ICH-E10ガイドライン「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」において「1.3.5 外部対照(既存対照を含む)」、「1.5 分析感度」等で示された論点を考慮した上で、計画している評価に対して適切な水準の分析感度をもつか否かについて試験開始前に検討する必要がある。

5 PK試験

PK試験の実施については、原則として、小児ガイダンスの「2.4.1 薬物動態」の項の記載を踏まえて計画すること。

6 製造販売後調査及び製造販売後臨床試験

複数のがん種の患者又は広い年齢層の患者を対象に臨床試験を実施した場合であって、特定の患者が臨床試験に組み入れられなかったことで、当該患者の有効性等の情報が不足した場合には、必要に応じて、当該情報の収集を行う目的で調査又は新たな臨床試験を実施すること。当該調査又は臨床試験は、各々製造販売後調査又は製造販売後臨床試験として実施される場合もある。

7 その他

希少疾患である小児悪性腫瘍における抗悪性腫瘍薬の臨床評価において利用できる情報を収集するため、アカデミアを中心として、小児悪性腫瘍の疾患レジストリ構築を検討することが望ましい。

また、医薬品の安全性を確保するためには、開発の段階から製造販売後に至るまで常にリスクを適正に管理する方策を検討することが重要であり、小児悪性腫瘍に対する薬剤の開発においても、医薬品リスク管理計画（RMP: Risk Management Plan）を作成し、製造販売後の安全対策の充実・強化を図る必要がある。

文献

1. 公益財団法人がん研究振興財団. がんの統計' 13.
2. 国立がん研究センターがん対策情報センター. がん診療連携拠点病院院内がん登録 2011 年全国集計報告書. 平成 25 年 7 月.
3. 日本小児血液・がん学会ホームページ. (旧) 日本小児血液学会疾患登録「小児期に発症する血液疾患に関する疫学研究」血液腫瘍集計結果
http://www.jspho.jp/pdf/standing_committee/disease_registry/ketsueki.pdf.
4. 日本小児血液・がん学会ホームページ. (旧) 日本小児がん学会「小児がん全数把握登録事業」固形腫瘍集計結果 http://www.jspho.jp/pdf/standing_committee/disease_registry/kokei.pdf.
5. Report of Brain Tumor Registry of Japan (2001-2014) 13th Edition. *Neurologia medico-chirurgica*. 2014;54(Supplement).
6. Horibe K, Saito AM, Takimoto T, et al. Incidence and survival rates of hematological malignancies in Japanese children and adolescents (2006-2010): based on registry data from the Japanese Society of Pediatric Hematology. *International journal of hematology*. Jul 2013;98(1):74-88.
7. 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*. Feb 2010;24(2):265-284.
8. Tsuchida M, Ohara A, Manabe A, et al. Long-term results of Tokyo Children's Cancer Study Group trials for childhood acute lymphoblastic leukemia, 1984-1999. *Leukemia*. Feb 2010;24(2):383-396.
9. Tsukimoto I, Tawa A, Horibe K, et al. Risk-stratified therapy and the intensive use of cytarabine improves the outcome in childhood acute myeloid leukemia: the AML99 trial from the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Aug 20 2009;27(24):4007-4013.
10. Perez CA, Matthay KK, Atkinson JB, et al. Biologic variables in the outcome of stages I and II neuroblastoma treated with surgery as primary therapy: a children's cancer group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Jan 2000;18(1):18-26.
11. Khatua S, Dhall G, O'Neil S, et al. Treatment of primary CNS germinomatous germ cell tumors with chemotherapy prior to reduced dose whole ventricular and local boost irradiation. *Pediatric blood & cancer*. Jul 15 2010;55(1):42-46.
12. Tallen G, Ratei R, Mann G, et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. May 10 2010;28(14):2339-2347.

13. Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC, et al. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Mar 1 2009;27(7):1007-1013.
14. London WB, Castel V, Monclair T, et al. Clinical and biologic features predictive of survival after relapse of neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group project. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Aug 20 2011;29(24):3286-3292.
15. Cohen KJ, Pollack IF, Zhou T, et al. Temozolomide in the treatment of high-grade gliomas in children: a report from the Children's Oncology Group. *Neuro-oncology*. Mar 2011;13(3):317-323.
16. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer*. Apr 1 2005;103(7):1457-1467.
17. Zapletalova D, Andre N, Deak L, et al. Metronomic chemotherapy with the COMBAT regimen in advanced pediatric malignancies: a multicenter experience. *Oncology*. 2012;82(5):249-260.
18. Crawford J. Childhood brain tumors. *Pediatrics in review / American Academy of Pediatrics*. Feb 2013;34(2):63-78.
19. Pui CH, Pei D, Campana D, et al. Improved prognosis for older adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Feb 1 2011;29(4):386-391.
20. 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 journal*. 2014;4:e252.
21. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *The New England journal of medicine*. Apr 8 2004;350(15):1535-1548.
22. Moricke A, Reiter A, Zimmermann M, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood*. May 1 2008;111(9):4477-4489.
23. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Feb 2000;18(3):547-561.
24. Gadner H, Minkov M, Grois N, et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. Jun 20 2013;121(25):5006-5014.
25. Chan RJ, Cooper T, Kratz CP, Weiss B, Loh ML. Juvenile myelomonocytic leukemia: a report from the 2nd International JMML Symposium. *Leukemia research*. Mar

- 2009;33(3):355-362.
26. Buitenkamp TD, Izraeli S, Zimmermann M, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood*. Jan 2 2014;123(1):70-77.
 27. Kudo K, Kojima S, Tabuchi K, et al. Prospective study of a pirarubicin, intermediate-dose cytarabine, and etoposide regimen in children with Down syndrome and acute myeloid leukemia: the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Dec 1 2007;25(34):5442-5447.
 28. Brian H. Kushner MPL, Mary Ann Bonilla, Karen Lindsley, Nancy Rosenfield, Samuel Yeh,, Janie Eddy WLG, Glenn Heller, and Nai-Kong V. Cheung. Highly Effective Induction Therapy for Stage 4 Neuroblastoma in Children Over 1 Year of Age. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1994;12(12):2607-2613.
 29. Debra L. Friedman BH, Carol L. Shields, Jerry A. Shields, Michael Needle, David Miller,, Greta R. Bunin aATM. Chemoreduction and Local Ophthalmic Therapy for Intraocular Retinoblastoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(1):12-17.
 30. Jorge A. Ortega MDK, Joel E. Haas, Denis R. King, Arthur R. Ablin, John J. Quinn,, James Feusner JRC, David A. Lloyd, Joel Cherlow, and G. Denman Hammond. Effective Treatment of Unresectable or Metastatic Hepatoblastoma With Cisplatin and Continuous Infusion Doxorubicin Chemotherapy: A Report From the Childrens Cancer Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1991;9(12):2167-2176.
 31. J. Russell Geyer RS, Mark Jennings, James M. Boyett, Richard A. Axtell, David Breiger,, Emmett Broxson BD, Jonathan L. Finlay, Joel W. Goldwein, Linda A. Heier,, Dennis Johnson CM, Douglas C. Miller, Roger Packer, Diane Puccetti, Jerilynn Radcliffe,, May Lin Tao aTS-M. Multiagent Chemotherapy and Deferred Radiotherapy in Infants With Malignant Brain Tumors: A Report From the Children's Cancer Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(30):7621-7631.
 32. Oberlin O, Rey A, Lyden E, et al. Prognostic factors in metastatic rhabdomyosarcomas: results of a pooled analysis from United States and European cooperative groups. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. May 10 2008;26(14):2384-2389.
 33. Fangusaro J. Pediatric high grade glioma: a review and update on tumor clinical characteristics and biology. *Frontiers in oncology*. 2012;2:105.