Ph-like ALL の分子病態, 診断, 治療の展望

佐々木謙介¹, 前田高宏²

¹九州大学大学院医学研究院病態修復内科学

²九州大学大学院医学研究院プレシジョン医療学

Philadelphia chromosome-like (*BCR-ABL1*-like) acute lymphoblastic leukemia (Ph-like ALL) は, Ph 染色体が陰性に関わらず, Ph 陽性 ALL に遺伝子発現パターンの類似した非常に予後不良な B 細胞性 ALL (B-ALL) の新たなサブタイプである。Ph-like ALL では, キナーゼやサイトカインレセプターシグナルの活性化に関連した遺伝子異常を認め, その活性化するシグナル経路によって 1) JAK/STAT 関連, 2) ABL 関連, 3) その他に分類される。活性化したシグナルをターゲットとした JAK 阻害薬や tyrosine kinase inhibitor (TKI) などの分子標的薬の効果が期待されており, JAK/STAT 関連の遺伝子異常に対しては Ruxolitinib, ABL 関連には Dasatinib を使用した臨床試験がアメリカではすでに行われている。しかしながら, Ph-like ALL の診断方法や治療法は未だ確立されておらず, Ph-like ALL の予後改善は今後の課題である。(日本造血細胞移植学会誌 10(2): 81-86, 2021.)

緒言

Ph-like (*BCR-ABL1*-like とよばれる) ALL は, Ph 染色体が陰性に関わらず, 遺伝子発現解析における階層型クラスタリングで Ph 陽性 ALL と同じクラスターに分類されるなど, Ph 陽性 ALL 様の遺伝子発現パターンを示す B-ALL の総称である。*IKZF1* (IKAROS family zinc finger 1) をはじめとした B 細胞分化に関わる転写因子に高率に遺伝子異常を認める点など, Ph 陽性 ALL に類似した特徴を認める非常に予後不良な B-ALL のサブタイプとして, 2009 年にオランダの Dutch Childhood Oncology Group (DCOG) とアメリカの St. Jude Children Research Hospital (SJCRH)/Children's Oncology Group (COG) よりほぼ同時期に報告された^{1,2}。その後 2016 年の WHO 分類に B-ALL の provisional entity として追加された³。Ph-like ALL は B-ALL の 10-30% 程度に存在すると報告されており⁴⁻¹², B-ALL 全体の中で最も頻度の高いサブタイプである。また, Ph-like ALL には Ph 陽性 ALL と同様にキナーゼやサイトカインレセプターシグナルの恒常的な活性化に関連した遺伝子異常が認められ, それらをターゲットとした分子標的薬の効果が期待されており注目されている^{4,13,14}。

分子病態的特徴

当初, Ph-like ALL は遺伝子発現パターンにより定義されたが^{1,2}, その後の次世代シーケンサー (next generation sequence, NGS) を用いた網羅的遺伝子異常解析により背景に認められる遺伝子異常は 70 種類以上が報告されており, 非常にヘテロな集団であることが明らかとなった^{4,7,9,15,16}。それらの遺伝子異常は, キナーゼやサイトカインレセプターシグナルの活性化に関連した遺伝子異常であり, 下流の JAK/STAT シグナル, PI3K/AKT/mTOR シグナルや RAS シグナルを活性化することが知られている^{4,13,14,17} (**Figure 1**)。様々な種類のキナーゼやサイトカインレセプター関連遺伝子の異常が報告されているが, そのほとんどが遺伝子再構成 (rearrangement)/融合遺伝子形成 (fusion) であり, キナーゼドメインを含んだ 3' 側とパートナー遺伝子の 5' 側が融合遺伝子を形成することでシグナルの恒常的活性化を引き起こす^{18,19}。パートナー遺伝子や切断点はそれぞれの遺伝子に対して複数報告されており, 検出の難しさにつながっている。

また, これらの遺伝子異常は活性化するシグナルにより 1) JAK/STAT 関連, 2) ABL 関連, 3) その他に分類される¹⁹。小児から成人までの 2,506 症例の Ph-like ALL にお

Submitted November 16, 2020; Accepted December 12, 2020; Published online, April 15, 2021. (Handling Editor: Junya Kanda, Graduate school of Medicine, Kyoto University)

Key words: Acute lymphoblastic leukemia, Ph-like ALL, *BCR-ABL1*-like ALL, JAK, ABL

Correspondence: Takahiro Maeda, Division of Precision Medicine, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka, 812-8582, Japan. E-mail: maeda.takahiro.294@m.kyushu-u.ac.jp
dx.doi.org/10.7889/hct-20-025 © The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.

Figure 1. Ph-like ALLにおける遺伝子異常とシグナル活性化. Ph-like ALLの遺伝子異常は活性化するシグナル伝達経路によってほとんどの場合JAK/STAT関連かABL関連に分類される。頻度の高いものとしてJAK/STAT関連ではCRLF2再構成, EPOR再構成, JAK2 fusion, ABL関連ではABL1, ABL2, PDGFRB, CSF1Rのfusionが報告されており, それぞれJAK阻害薬, TKIの効果が期待されている。

る遺伝子異常解析の結果, 約80%がJAK/STAT関連, 約20%がABL関連, その他は少数とそのほとんどがJAK/STAT関連の遺伝子異常であった¹⁶。

1) JAK/STAT関連 Ph-like ALL

JAK/STAT関連の遺伝子異常としては, CRLF2 (Cytokine receptor-like factor 2), JAK2, EPOR (erythropoietin receptor), IL7R (interleukin 7 receptor), SH2B3 (SH2B adaptor protein 3), JAK1, JAK3 などがあり, これらの異常が恒常的なJAK/STATシグナルの活性化を引き起こす。中でもCRLF2の異常はPh-like ALLの約半数に認められ, 最も頻度の多い遺伝子異常である^{4,7,9,10}。CRLF2はIL7Rと重合することで, TSLPR (thymic stromal lymphopoietin receptor)を形成し, TSLP (thymic stromal lymphopoietin)をリガンドとしてJAK/STATシグナルを活性化し, T細胞やB細胞のリンパ球分化に関わっていることが知られている^{20,21}。Ph-like ALLにおいては, CRLF2はIgH (immunoglobulin heavy chain)やP2RY8 (purinergic receptor P2Y)と再構成を起こすことで, その細胞表面での発現が亢進し, 白血化に寄与する^{13,22,23}。また, CRLF2の再構成にはJAK1, JAK2, IL7RなどのJAK関連やKRAS, NRASなどのRAS関連の遺伝子変異が付随し, CRLF2再構成症例の約半数にJAK2変異を認める^{4,7,9,10,13,24}。Ph-like ALLにおいて見られるJAK2変異は, 骨髄増殖性疾患で見られるV617Fと異なり²⁵, R683Gが最も高頻度に認められる変異である。その他頻度の高いものとしてJAK2のfusion, EPORのIgHとの遺伝子再構成, IL7Rのinsertion/deletion (indel)などが報告されている^{4,7,9,10}。

2) ABL関連 Ph-like ALL

ABL1のようなチロシンキナーゼ関連遺伝子の異常がABL関連に分類され, ABL1, ABL2, CSF1R (colony stimulating factor 1 receptor), PDGFRA (platelet derived growth factor receptor alpha), PDGFRB (platelet derived growth factor receptor beta)などが含まれる。これらの遺伝子異常のほとんどは融合遺伝子形成であり, キナーゼドメインを有する3'側とパートナー遺伝子の5'側で融合遺伝子を形成する^{4,7,9,10,16,18}。

3) その他

上記2種類のPh-like ALLとは異なり, 頻度は少ないものの, KRAS, NRAS, PTPN11 (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 11)などのRASシグナル関連の変異やBLNK (B cell linker), DGKH (diacylglycerol kinase eta), FGFR1 (fibroblast growth factor receptor 1), FLT3 (fms related receptor tyrosine kinase 3), IL2RB (interleukin 2 receptor beta), LYN, NTRK3 (neurotrophic receptor tyrosine kinase 3), PTK2B (protein tyrosine kinase 2 beta), TYK2 (tyrosine kinase 2)などのキナーゼ関連の遺伝子異常が報告されている^{4,7,9,10}。

臨床的特徴

Ph-like ALLは, B-ALLの10-30%程度に存在すると報告されており, B-ALLの中で最も頻度の高いサブタイプである⁴⁻¹²。報告により頻度に差が認められるが, これらはPh-likeの定義の方法が報告によって異なることや年齢, 人種による差と考えられている¹⁹。年代別の頻度を見ると, 小児世代では10-15%程度, AYA世代では25-30%程度, 成人では10-20%程度と報告されており, 年齢と共に頻度の増加するPh陽性ALLと異なり, AYA世代にピークがある^{26,27}。全ての世代において, Ph-like ALLは非常に予後不良であり, その他Ph陰性B-ALL症例と比較して, 初発時白血球数高値, 寛解導入療法後の微小残存病変 (minimal/measurable residual disease, MRD)の陽性率の上昇, 再発率の上昇, 全生存率の低下に関連すると言われている^{1,2,4,7,9,10,28}。Jainらは, 成人のPh-like ALL56例とその他Ph陰性B-ALL53例を比較し, 5年全生存率では, それぞれ23%と59%, 寛解導入後のMRD陽性率は70%と13%と, Ph-like ALLの治療抵抗性を報告した¹⁰。一方, SJCRHからの報告では, MRDによるリスク層別化治療を行われた小児コホートではPh-like ALLとその他Ph陰性B-ALLの予後に差を認めなかったとされており, MRDによるリスク層別化治療によって同種移植を行うことでPh-like ALLの予後が改善する可能性が示唆された⁵。

Table1. Ph-like ALL に対するキナーゼ阻害薬を用いた臨床試験

Ph-like ALL subtype	薬剤	対象病期	年齢 (歳)	Clinical trial
JAK/STAT シグナル関連	Ruxolitinib	Newly diagnosed	1-21	NCT02723994
		Newly diagnosed	1-18	NCT03117751
		Newly diagnosed	18-39	NCT03571321
		Relapsed/Refractory	≥10	NCT02420717
ABL 関連	Dasatinib	Newly diagnosed	1-30	NCT02883049
		Newly diagnosed	1-18	NCT03117751
		Newly diagnosed	1-21	NCT03020030
		Relapsed/Refractory	≥10	NCT02420717

診断方法

Ph-like ALL は上記のように Ph 陽性 ALL に遺伝子発現パターンの類似した B-ALL とされ、元々は遺伝子発現パターンにより定義された¹⁻³。また、Ph-like ALL にはキナーゼシグナルを恒常的に活性化するような遺伝異常が認められ、治療ターゲットとして期待されている。そのため、正確な Ph-like ALL の診断には遺伝子発現および遺伝子異常の両方を評価する必要があると考えられる。しかしながら、Ph-like ALL の診断には確立された方法はなく、様々な試みがなされている。

a. 遺伝子発現解析による Ph-like ALL の診断

Dutch Childhood Oncology Group はマイクロアレイでの網羅的遺伝子発現解析において 110 個の遺伝子プローブを用いた階層型クラスタリングによって Ph-like ALL を定義した²。また、SJC/RH/COG はマイクロアレイや RNA シークエンスによる遺伝子発現解析を行い^{4,12}, prediction analysis of microarrays (PAM)²⁹という解析手法を用いて Ph-like ALL を定義している。しかしながら、これらのマイクロアレイや RNA シークエンスによる分類方法は後ろ向きの分類であり、また、コストや時間がかかるといった問題があるため、臨床診断には適していない。一方 COG は、low density array (LDA) を用いた quantitative real time-polymerase chain reaction (Q-RT-PCR) による遺伝子発現定量で、8 もしくは 15 遺伝子 (*IGJ*, *SPATS2L*, *MUC4*, *CRLF2*, *CA6*, *NRXN3*, *BMPRI1B*, *GPR110*, *CHN2*, *SEMA6A*, *PON2*, *SLC2A5*, *S100Z*, *TP53INP1*, *IFITM1*) の発現レベルをスコア化し Ph-like ALL を分類する手法を開発し、臨床におけるリアルタイムの診断を行っている^{9,30}。イタリアの Chiaretti らのグループも Q-RT-PCR を用いて 10 遺伝子 (*SOCS2*, *IFITM1*, *CD99*, *TP53INP1*, *IFITM2*, *IGJ*, *NUDT4*, *ADGRE5*, *SEMA6A*, *CRLF2*) の発現レベルをスコア化し、Ph-like ALL を分類する手法を報告している³¹。

b. 遺伝子異常解析による Ph-like ALL の診断

Ph-like ALL に認められる遺伝子異常は非常に種類が多く、全てを検出するためには、NGS を用いた DNA シークエンスや RNA シークエンスによる網羅的遺伝子異常解析が必要である。しかしながら、遺伝子発現解析と同様にコストや時間がかかることが問題となる。そのため、頻度の高い遺伝子再構成 (rearrangement)/融合遺伝子形成 (fusion) にターゲットを絞って FISH や RT-PCR による検出が行われている^{9,32}。なお、Ph-like ALL の約半数に認められる *CRLF2* 再構成は上記のように細胞表面における *CRLF2* タンパクの発現上昇を認めるため、フローサイトメトリーにより簡便に検出することが可能である^{33,34}。

Ph-like ALL に対する治療戦略

Ph-like ALL は、Ph 陽性 ALL に対して TKI がその予後を改善したのと同様に³⁵⁻³⁹, 遺伝子異常によって活性化するシグナルをターゲットとした分子標的薬が有効である可能性が期待されている (Figure 1)。JAK/STAT 関連の遺伝子異常には JAK 阻害薬、ABL 関連の遺伝子異常には TKI の効果が多くの前臨床研究で報告されており^{4,13,14,40}, 現在アメリカではそれぞれ Ruxolitinib, Dasatinib 併用の臨床試験が複数行われている (Table 1)。特に、ABL 関連に分類される Ph-like ALL に対する TKI の効果は複数の症例報告がされており、その効果が期待されている⁴¹⁻⁴⁵。例えば、Tasasi らは、初発 19 例、再発 5 例の ABL 関連の fusion を有する Ph-like ALL に対して TKI を使用し、初発時から TKI を使用した症例の 78% が MRD 陰性化を達成したことを報告した⁴⁶。一方で、JAK/STAT シグナル関連の Ph-like ALL に対する Ruxolitinib の臨床における効果は未だ十分な報告がされておらず、今後の報告が期待される。その他 *NTRK3* fusion に対する NTRK 阻害薬や *FLT3* 異常に対する FLT3 阻害薬の効果なども期待されている¹⁹。

終わりに

Ph-like ALL は Ph 陽性 ALL に類似した遺伝子発現パターンによって定義され、種々のキナーゼやサイトカインシグナル活性化に関連した遺伝子異常を有する B-ALL の新たなサブタイプである。臨床的には非常に予後不良であることが知られ、B-ALL において最も頻度の高いサブタイプであることから、その予後改善は重要な課題である。Ph-like ALL は遺伝子異常の種類により 1) JAK/STAT 関連、2) ABL 関連、3) その他に分類され、Ph 陽性 ALL のように遺伝子異常を標的とした JAK 阻害薬や TKI などの分子標的薬の効果が期待されており、実際 ABL 関連の遺伝子異常を有する Ph-like ALL に対する TKI の有効性が報告されている。しかしながら、その診断方法や治療法は一般化されたものではなく、適切な治療を適切なタイミングで行えるよう、迅速で正確な診断方法および新規治療戦略の開発が望まれる。

著者役割

論文本文作成：KS, TM

利益相反の開示

本論文発表内容に関連して特に申告なし。

文献

- Mullighan CG, Su X, Zhang J, et al. Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2009; **360**: 470–480.
- Boer Den ML, van Slegtenhorst M, De Menezes RX, et al. A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study. *Lancet Oncology*. 2009; **10**: 125–134.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; **127**: 2391–2405.
- Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2014; **371**: 1005–1015.
- Roberts KG, Pei D, Campana D, et al. Outcomes of children with BCR-ABL1-like acute lymphoblastic leukemia treated with risk-directed therapy based on the levels of minimal residual disease. *J Clin Oncol*. 2014; **32**: 3012–3020.
- Boer JM, Koenders JE, van der Holt B, et al. Expression profiling of adult acute lymphoblastic leukemia identifies a BCR-ABL1-like subgroup characterized by high non-response and relapse rates. *Haematologica*. 2015; **100**: e261–e264.
- Roberts KG, Gu Z, Payne-Turner D, et al. High Frequency and Poor Outcome of Philadelphia Chromosome-Like Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *J Clin Oncol*. 2017; **35**: 394–401.
- Herold T, Schneider S, Metzeler KH, et al. Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia in adults have frequent IGH-CRLF2 and JAK2 mutations, persistence of minimal residual disease and poor prognosis. *Haematologica*. 2017; **102**: 130–138.
- Reshmi SC, Harvey RC, Roberts KG, et al. Targetable kinase gene fusions in high-risk B-ALL: a study from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2017; **129**: 3352–3361.
- Jain N, Roberts KG, Jabbour E, et al. Ph-like acute lymphoblastic leukemia: a high-risk subtype in adults. *Blood*. 2017; **129**: 572–581.
- Tasian SK, Hurtz C, Wertheim GB, et al. High incidence of Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia in older adults with B-ALL. *Leukemia*. 2017; **31**: 981–984.
- Gu Z, Churchman ML, Roberts KG, et al. PAX5-driven subtypes of B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 2019; **51**: 296–307.
- Mullighan CG, Collins-Underwood JR, Phillips LAA, et al. Rearrangement of CRLF2 in B-progenitor- and Down syndrome-associated acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 2009; **41**: 1243–1246.
- Roberts KG, Yang Y-L, Payne-Turner D, et al. Oncogenic role and therapeutic targeting of ABL-class and JAK-STAT activating kinase alterations in Ph-like ALL. *Blood Adv*. 2017; **1**: 1657–1671.
- Imamura T, Kiyokawa N, Kato M, et al. Characterization of pediatric Philadelphia-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with kinase fusions in Japan. *Blood Cancer J*. 2016; **6**: e419.
- Harvey RC, Tasian SK. Clinical diagnostics and treatment strategies for Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv*. 2020; **4**: 218–228.
- Tasian SK, Teachey DT, Li Y, et al. Potent efficacy of combined PI3K/mTOR and JAK or ABL inhibition in murine xenograft models of Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2017; **129**: 177–187.
- Tasian SK, Loh ML, Hunger SP. Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2017; **130**: 2064–2072.
- Roberts KG. Why and how to treat Ph-like ALL? *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2018; **31**: 351–356.
- Ziegler SF, Liu Y-J. Thymic stromal lymphopoietin in normal and pathogenic T cell development and function. *Nat Immunol*. 2006; **7**: 709–714.
- Scheeren FA, van Lent AU, Nagasawa M, et al. Thymic stromal lymphopoietin induces early human B-cell proliferation and differentiation. *Eur J Immunol*. 2010; **40**: 955–965.
- Yoda A, Yoda Y, Chiaretti S, et al. Functional screening identifies CRLF2 in precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; **107**: 252–257.
- van Bodegom D, Zhong J, Kopp N, et al. Differences in signaling through the B-cell leukemia oncoprotein CRLF2 in

- response to TSLP and through mutant JAK2. *Blood*. 2012; **120**: 2853–2863.
24. Russell LJ, Capasso M, Vater I, et al. Deregulated expression of cytokine receptor gene, CRLF2, is involved in lymphoid transformation in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2009; **114**: 2688–2698.
25. Viny AD, Levine RL. Genetics of myeloproliferative neoplasms. *Cancer J*. 2014; **20**: 61–65.
26. Herold T, Baldus CD, Gökbuget N. Ph-like Acute Lymphoblastic Leukemia in Older Adults. *N Engl J Med*. 2014; **371**: 2235.
27. Iacobucci I, Mullighan CG. Genetic Basis of Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2017; **35**: 975–983.
28. Roberts KG, Reshmi SC, Harvey RC, et al. Genomic and outcome analyses of Ph-like ALL in NCI standard-risk patients: a report from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2018; **132**: 815–824.
29. Tibshirani R, Hastie T, Narasimhan B, Chu G. Diagnosis of multiple cancer types by shrunken centroids of gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; **99**: 6567–6572.
30. Harvey RC, Kang H, Roberts KG, et al. Development and validation of a highly sensitive and specific gene expression classifier to prospectively screen and identify B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients with a Philadelphia chromosome-like ("Ph-like" or "BCR-ABL1-like") signature for therapeutic targeting and clinical intervention. *Blood*. [abstract] 2013; **122**: 826.
31. Chiaretti S, Messina M, Grammatico S, et al. Rapid identification of BCR/ABL1-like acute lymphoblastic leukaemia patients using a predictive statistical model based on quantitative real time-polymerase chain reaction: clinical, prognostic and therapeutic implications. *Br J Haematol*. 2018; **181**: 642–652.
32. Jain N, Jabbour EJ, McKay PZ, et al. Ruxolitinib or dasatinib in combination with chemotherapy for patients with relapsed/refractory Philadelphia (Ph)-like acute lymphoblastic leukemia: a phase I - II trial. [abstract] *Blood*. 2017; **130**: 1322.
33. Harvey RC, Mullighan CG, Chen I-M, et al. Rearrangement of CRLF2 is associated with mutation of JAK kinases, alteration of IKZF1, Hispanic/Latino ethnicity, and a poor outcome in pediatric B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010; **115**: 5312–5321.
34. Tasian SK, Doral MY, Borowitz MJ, et al. Aberrant STAT5 and PI3K/mTOR pathway signaling occurs in human CRLF2-rearranged B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2012; **120**: 833–842.
35. Schultz KR, Bowman WP, Aledo 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*. 2009; **27**: 5175–5181.
36. Foà R, Vitale A, Vignetti M, et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2011; **118**: 6521–6528.
37. 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**: 936–945.
38. Fielding AK, Rowe JM, Buck G, et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2014; **123**: 843–850.
39. Slayton WB, Schultz KR, Kairalla JA, et al. Dasatinib Plus Intensive Chemotherapy in Children, Adolescents, and Young Adults With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of Children's Oncology Group Trial AALL0622. *J Clin Oncol*. 2018; **36**: 2306–2314.
40. Maude SL, Tasian SK, Vincent T, et al. Targeting JAK1/2 and mTOR in murine xenograft models of Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2012; **120**: 3510–3518.
41. Lengline E, Beldjord K, Dombret H, et al. Successful tyrosine kinase inhibitor therapy in a refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with EBF1-PDGFRB fusion. *Haematologica*. 2013; **98**: e146–e148.
42. Weston BW, Hayden MA, Roberts KG, et al. Tyrosine kinase inhibitor therapy induces remission in a patient with refractory EBF1-PDGFRB-positive acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2013; **31**: e413–e416.
43. Kobayashi K, Miyagawa N, Mitsui K, et al. TKI dasatinib monotherapy for a patient with Ph-like ALL bearing ATF7IP/PDGFRB translocation. *Pediatr Blood Cancer*. 2015; **62**: 1058–1060.
44. Schwab C, Ryan SL, Chilton L, et al. EBF1-PDGFRB fusion in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL): genetic profile and clinical implications. *Blood*. 2016; **127**: 2214–2218.
45. Oya S, Morishige S, Ozawa H, et al. Beneficial tyrosine kinase inhibitor therapy in a patient with relapsed BCR-ABL1-like acute lymphoblastic leukemia with CCDC88C-PDGFRB fusion. *Int J Hematol*. 2020.
46. Tanasi I, Ba I, Sirvent N, et al. Efficacy of tyrosine kinase inhibitors in Ph-like acute lymphoblastic leukemia harboring ABL-class rearrangements. *Blood*. 2019; **134**: 1351–1355.

Future prospects in the diagnosis and treatment of Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia

Kensuke Sasaki¹, Takahiro Maeda²

¹Department of Medicine and Biosystemic Science, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences

²Division of Precision Medicine, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences

Abstract

Philadelphia chromosome-like (also known as *BCR-ABL1*-like) acute lymphoblastic leukemia (Ph-like ALL) is a new high-risk subtype of B-cell ALL (B-ALL) that exhibits a mRNA expression profile similar to that of Ph positive ALL. Ph-like ALL patients harbor a variety of gene alterations that activate kinase and cytokine receptor signaling pathways. Ph-like ALL are subcategorized into the following three groups based on gene alterations: 1) JAK/STAT type; 2) ABL-class type and 3) others. Preclinical studies and case reports in human show efficacy of kinase inhibitors targeting activated signaling pathways, such as JAK inhibitor and tyrosine kinase inhibitor. Several clinical trials to assess the efficacy of Ruxolitinib and Dasatinib are in progress for JAK/STAT- and ABL-class- type Ph-like ALL patients, respectively; however, their diagnostic methods and therapeutic strategies are not fully generalized. Development of new diagnostic and therapeutic strategies are in need to improve their clinical outcomes. (Journal of Hematopoietic Cell Transplantation 10 (2): 81–86, 2021.)