

Основные вехи в эволюции лечения пациентов с детским раком

М.М. Хадсон¹, М.П. Линк², Дж.В. Симон³¹Детский исследовательский госпиталь Святого Иуды, Мемфис, Теннесси, США;²Школа медицины Стэнфордского Университета, Пало-Альто, Калифорния, США;³Симон Консалтинг, Данвуди, Джорджия, СШАКонтакты: Мелисса Хадсон Melissa.Hudson@stjude.org

Автор перевода: К.И. Кургизов

Milestones in the curability of pediatric cancers

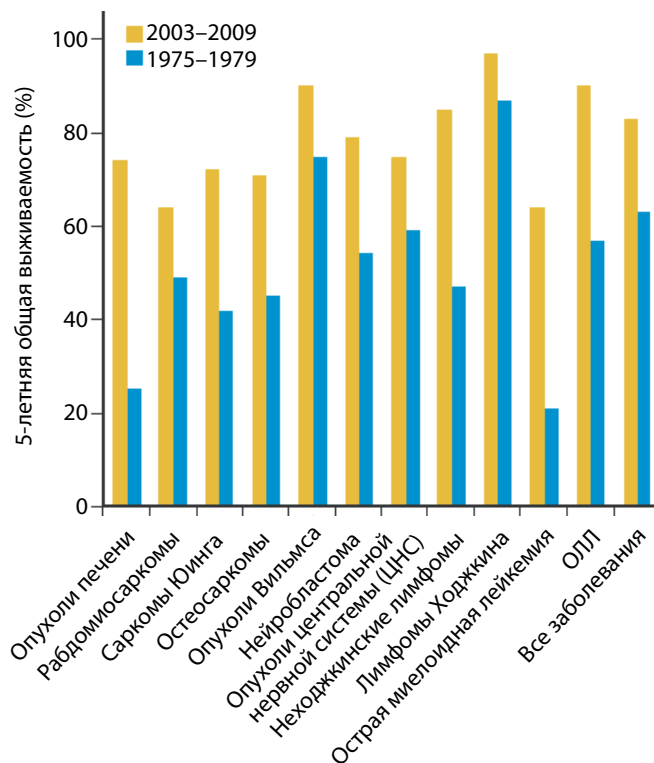
M.M. Hudson¹, M.P. Link², J.V. Simone³¹St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN, USA;²Stanford University School of Medicine, Palo Alto, CA, USA;³Simone Consulting, Dunwoody, GA, USA

Прогресс в изучении и лечении детских онкологических заболеваний, без сомнения, является самым значимым и успешным эпизодом в истории лечения рака за последние 50 лет. В эти годы 5-летняя выживаемость постоянно стабильно улучшалась и сегодня превысила 80 % в развитых странах для всех типов детского рака (рисунок) [1]. В связи с тем, что дети, излечившиеся от рака, перешагивают порог зрелости, клиницисты и ученые концентрируют особое внимание на оптимизации качества последующей жизни пациентов для заболеваний, которые в целом отвечают на цитотоксические агенты и обуславливают повреждение нормальных тканей. В данном обзоре мы коснемся различных детских онкологических заболеваний, однако фокус обзора будет касаться детской лейкемии в связи с тем, что она является наиболее изученной, а ее лечение вбирает многие новые идеи по терапии и последующей реабилитации. Развитие подходов к лечению детской лейкемии имело большое влияние и на терапию онкологических заболеваний во взрослой популяции.

Эволюция лечения

острой лимфобластной лейкемии у детей

В таблице объединены факторы, мотивирующие эволюцию и прогресс в лечении острой лимфобластной лейкемии (ОЛЛ) у детей. До 1950 г. было определено 2 типа лейкемии у детей — ОЛЛ и острая миелоидная лейкемия. Диагноз лейкемии у ребенка в то время был практически фатальным и приводил к смерти в течение 3 мес. Смерти были связаны с геморрагическими осложнениями и тяжелой инфекцией, что бы-



Пятилетняя выживаемость для 2 временных периодов среди пациентов с онкологическими заболеваниями от рождения до 19 лет. Данные представлены для всех заболеваний (Международная классификация детских онкологических заболеваний) и специфических нозологий. Показаны различия в исходах у детей для 2 периодов времени: 1975–1979 гг. и 2003–2009 гг. Данные получены из программы SEER Национального института по изучению рака на основании 9 регистров с периодом наблюдения до 2010 г. [1]

* Оригинальная статья "Milestones in the curability of pediatric cancers" опубликована в журнале *J Clin Oncol* 2014;32(23):2391–7; doi: 10.1200/JCO.2014.55.6571. Все права защищены. © 2013 Американское общество клинической онкологии. Статья печатается с особого разрешения авторов и редакции журнала "The Journal of Clinical Oncology".

Факторы, мотивирующие эволюцию и прогресс в лечении ОЛЛ

Десятилетие	Прогресс в лечении ОЛЛ в данный период	Факторы, способствующие изменению терапии
1960-е	Использование одного агента для химиотерапии (метотрексат, меркаптопурин, винкристин, аспарагиназа, циклофосфамид, даунорубин и цитарабин) Первые попытки организации протоколов полихимиотерапии Стандартизация фаз терапии (индукция ремиссии, консолидация, терапия центральной нервной системы (ЦНС), поддерживающая терапия)	Демонстрация противолейкемического эффекта препаратов, воздействующих на клеточный метаболизм Понимание того, что применение только одного препарата дает временный ответ Эмуляция комбинированной терапии как фактор успеха при резистентных формах туберкулеза и на мышиных моделях Понимание необходимости ЦНС-направленной терапии с использованием краниального и краниоспинального облучения
1970-е	Введение антрациклинов в терапию ОЛЛ высокого риска Демонстрация успешности терапии при использовании интенсификации и отсроченной интенсификации Снижение частоты применения облучения для ЦНС-профилактики	Понимание различий патофизиологии и исходов при ОЛЛ Принятие клинических факторов, которые оказывают влияние на исход лечения (возраст на момент постановки диагноза, исходное число лейкоцитов, ответ на терапию) Идентификация патофизиологических различий форм ОЛЛ, влияющих на исход (иммунофенотип, цитогенетика, хромосомные транслокации, хромосомная пloidия)
1980-е	Интеграция интенсификации с помощью аспарагиназы в протоколы терапии высокого риска ОЛЛ Ограничение использования эпиподофилотоксина при лечении ОЛЛ у детей Ограничение краниального облучения при ЦНС-негативном ОЛЛ	Понимание отсроченной нейрокогнитивной и нейроэндокринной токсичности после краниального облучения Распознавание зависимости между использованием эпиподофилотоксина в лечении ОЛЛ и последующего развития острой миелоидной лейкемии Демонстрация того, что интенсивная (тройная) интратекальная химиотерапия может поддерживать ЦНС-ремиссию без краниального облучения у пациентов стандартной группы риска ОЛЛ
1990-е	Применение иматиниба для лечения ОЛЛ с позитивной филаделфийской хромосомой Внедрение дексаметазона в индукционную терапию Снижение дозы и применения превентивного краниального облучения Понимание роли фармакогеномики пациента в степени токсичности химиотерапии и ответа Внедрение риск-стратифицированных протоколов на основе патофизиологии ОЛЛ	Идентификация новых антилейкемических таргетных препаратов на основе молекулярных и клеточных изменений, способствующих развитию лейкемии (например, BCR-ABL) Выявление связи облучения и развития вторичных опухолей Выявление дозозависимой кардиальной токсичности антрациклинов Выявление дозозависимой гонадной токсичности циклофосфамида Демонстрация преимуществ дексаметазона в сравнении с преднизолоном в профилактике ЦНС-рецидивов
2000-е	Персонализация терапии в зависимости от раннего ответа (минимальная остаточная болезнь) Прекращение использования краниального облучения у большинства детей с ОЛЛ Исследования по нахождению молекулярных «мишеней» для новых препаратов	Демонстрация прогностической важности минимальной остаточной болезни Выявление роли фармакогеномики в ответе на лечение и острой/отсроченной токсичности Идентификация новых подтипов лейкемии на основе отклонений в сигналах от клеток

ло привычно, а трансфузии компонентов крови, как единственный метод терапии, не помогали. Около 80 % этих пациентов, как позже выяснилось, болели ОЛЛ, что подтверждается и сегодняшней статистикой.

С 1950 по 1960 г. произошли драматические изменения в лечении лейкемии. С. Фарбер и его коллеги [2] были первыми, кто стал использовать химиотерапию у детей с лейкемией. Изначально была применена фолиевая кислота в связи с тем, что она достаточно успешно использовалась для лечения злокачественной анемии, а морфологическая картина костного мозга при данном заболевании и ОЛЛ казалась идентичной. Однако фолиевая кислота приводила только к ухудшению статуса заболевания, и С. Фарбер решил применить обратный подход и использовал аминоптерин, аналог метотрексата, который оказывает влияние на обмен

фолатов. Кроме того, в это десятилетие Дж. Хитчингс и Г. Элион, которые впоследствии получили Нобелевскую премию, создали 6-меркаптопурин, который оказывал прямое влияние на метаболизм ДНК [3]. Также был создан кортизон, новый «волшебный» препарат, кроме того, преднизолон показал свою эффективность при многих рефрактерных заболеваниях, в том числе и лейкемии. Все эти агенты применялись в качестве монотерапии с достижением нестойкого ответа, после чего все пациенты умирали.

С 1958 по 1962 г. первые варианты системной комбинированной терапии лейкемии для детей были предложены Е. Фрей и Дж. Фрейрейхом в Национальном институте по изучению рака, Д. Пинкелем и Дж. Холландом в Институте рака Розвелл-Парк, Дж. Бурхеналом в Мемориальном центре по изучению рака Слоун-Кет-

теринг и другими. Данная терапия была основана на 2 обнаруженных наблюдениях: 1) резистентные к одному антибактериальному препарату формы туберкулеза «отвечали» на комбинацию из 2–3 препаратов; 2) многообещающие исследования с применением L1210 у мышей были впервые опробованы на людях [4, 5]. Эти комбинации приводили к ремиссии, которая характеризовалась улучшением статуса пациентов (улучшение самочувствия, рост аппетита) и разрешением признаков костномозговой недостаточности (исчезновение петехий); однако в последующем пациенты все же умирали от повторной «атаки» заболевания.

Виды заболеваний

С 1960 по 1967 г. врачи сформировали диагностические критерии для лейкемии у детей. Они установили длительную продолжительную ремиссию как «золотой стандарт» успешного лечения и определили подтипы заболевания при рутинной микроскопии. В это время существовало несколько камней преткновения для эффективной терапии: большой объем симптомов на момент постановки диагноза, неэффективность локализованной терапии; при этом как само заболевание, так и его лечение оказывали повреждающее действие на костный мозг, что пугало медицинское сообщество. И конечно, врачи игнорировали патогенез заболевания и то, почему определенные препараты были эффективны, а другие — нет.

Однако были и другие страхи. Прежде всего, страх перед химиотерапией — некоторые видные деятели гематологии были яркими противниками применения этой группы препаратов. Многие гематологи больших медицинских центров имели серьезное предубеждение против назначения химиопрепаратов детям (всегда объясняя это «отравлением» пациентов), что означало ложную защиту детей от мнимого будущего страдания. Кроме того, было некоторое недоверие к клиническим исследованиям и протоколам, которые дублировались рядом врачей как медицинские «поваренные книги», в случае если они не хотели рассказывать, как лечатся их пациенты. Большой проблемой также были пессимизм и провинциализм ряда медицинских школ. На Детский исследовательский госпиталь Святого Иуды и другие институты смотрели свысока, так как они не находились в «академическом мейнстриме», где оценкой заслуг служила длительность работы, а не достигнутые успехи.

Несмотря на эти проблемы, потрясающий прогресс был достигнут в 1960–1970-х годах. Винкристин, аспарагиназа, циклофосфамид, даунорубин и цитарабин начали применяться в клиниках в короткий промежуток времени. Была показана важность различных фаз терапии — индукции ремиссии, интенсификации, консолидации, ЦНС-терапии, поддержки и других. Вовлечение ЦНС стало большой проблемой даже в случае

продолженной ремиссии по данным изучения костного мозга. На основе исследований на мышах Д. Пинкель и коллеги объяснили концепцию течения менингеальной лейкемии и важность ЦНС-терапии у детей [6–8]. Было показано, что без применения такой терапии ЦНС-рецидив способствовал развитию костномозгового рецидива у большого числа пациентов.

Объединяя эти наблюдения, ранние исследования госпиталя Святого Иуды способствовали созданию пилотного протокола «Исследование V», который изменил направление лечения лейкемии у детей [6, 9]. Дизайн исследования предполагал использование максимально толерантных доз химиопрепаратов, агрессивную поддерживающую терапию и улучшенную ЦНС-профилактику. Преднизолон и винкристин назначались в качестве индукционной терапии, далее шла интенсивная фаза высокодозного 6-меркаптопурина, метотрексата и циклофосфамида, который давался в течение 7-дневного периода. Краниальное облучение с лимфоцидной дозой 2400 КГр в комбинации с интра-текальным метотрексатом назначалось в течение 2,5 нед. Пациенты получали 6-меркаптопурин 1 раз в день, метотрексат и циклофосфамид 1 раз в неделю, а преднизолон и винкристин дважды в течение 10 дней. Благодаря этому подходу, который аналогичен современному, 31 из 35 пациентов достигли полной ремиссии и получили все фазы терапии. Ни у одного пациента не было зафиксировано рецидива в первые 6 мес, а 50 % больных находятся в длительной ремиссии [10]. Последующие исследования 1970-х годов показали преимущества поздней интенсификации после индукции ремиссии, были достигнуты высокие цифры общей выживаемости — более 70 % [11–14].

Разработка парадигмы риск-стратифицированной терапии

С разработкой эффективного портфолио агентов клинические исследования в течение последних трех десятилетий сфокусировались на стратификации пациентов по группам риска и применении интенсифицированных режимов для определенных групп пациентов в целях снижения связанной с терапией заболеваемости и смертности. Стратегии для категоризации рисков в течение этого времени основывались на возрасте на момент постановки диагноза, инициальном числе лейкоцитов, генетике пула лейкоэмических клеток и инициальном ответе на терапию [15]. Прогресс в понимании патофизиологии ОЛЛ способствовал более обоснованной оценке рисков с использованием иммунофенотипирования, цитогенетики, иммунофенотипического исследования специфических хромосомных транслокаций и ploidy. Результаты лечения ОЛЛ у детей за последние 40 лет доступны благодаря данным исследовательской программы SEER. При анализе данных этой программы с 1975 по 2009 г. были

показаны международные успехи (см. рисунок) в лечении детей с ОЛЛ, а для определенных групп были продемонстрированы очень хорошие результаты [16–18].

В последние годы инициальный ответ на терапию определяется с помощью минимальной остаточной болезни, что дало способ оценки чувствительности к препаратам, так же как и данные о фармакодинамике, фармакогеномике и приверженности терапии; эта технология позволила добиться более точной стратификации на группы риска [15]. Характеризация молекулярных и клеточных изменений стимулирует необходимость и возможность нахождения новых противоопухолевых агентов. Первым подобным шагом явилась идентификация филадельфийской хромосомы при ОЛЛ [19], что привело к успешной таргетной терапии иматинибом, селективным ингибитором тирозинкиназы BCR-ABL1 [20]. Определение генетической экспрессии, анализ мутаций и полногеномный анализ дали возможность для определения новых подтипов лейкемии с различиями в клеточных перестройках, что будет способствовать разработке новых таргетных препаратов для улучшения исходов терапии [21–24].

Поздние эффекты как стимул для эволюции терапии

Обсервационные исследования поздних эффектов терапии в длительном периоде среди пациентов с ОЛЛ были основной движущей силой для модификации подходов к лечению. Изначально проблема отсроченной нейрокогнитивной [25–27] и нейроэндокринной дисфункции [28–33] ассоциировалась с краниальным облучением. Ряд исследовательских групп показали, что интенсификация интратекальной химиотерапии с одним метотрексатом или его комбинацией с гидрокортизоном и цитарабином может сохранять ЦНС-ремиссию и без применения краниального облучения [34–36]. Эти данные, наряду с показанной эффективностью дексаметазона в сравнении с преднизолоном [37] в предотвращении ЦНС-рецидивов, повлияли на то, что в ряде исследований этап краниального облучения был исключен [18]. Возникновение связанных с лечением вторичных опухолей, таких как ЦНС-опухоли после облучения [38–41] и вторичные лейкемии [42–46], также было мощным стимулом для снижения интенсивности ряда режимов химиотерапии.

Понимание специфичного для детей порога антрациклиновой кардиотоксичности [47–51] способствовало эволюции кардиопротективных препаратов и длительному введению антрациклинов в исследованиях в терапии 1-й линии [52–54]. Тогда как исследования у взрослых показали наличие риска кардиотоксичности после применения кумулятивной дозы 550 мг/м² и выше [55], у детей данные осложнения возникали при терапии гораздо меньшими дозами, что вызвало дискуссии относительно того, какая дозировка препарата действительно является безопасной [56–58].

В связи с отсутствием убедительных эхокардиографических данных об эффективности превентивных мер после длительного наблюдения, дозы антрациклинов были снижены в ряде режимов химиотерапии. При этом высокие дозы были зарезервированы для детей и взрослых с плохим ответом на проводимое лечение и с неблагоприятным ответом на инициальную терапию. Соответственно этому, риск-адаптированный подход дозирования циклофосфида был оптимизирован для сохранения ответа на терапию и сохранения фертильности у выживших пациентов, особенно мальчиков, которые более подвержены воздействию алкилирующих агентов в сравнении с девочками [59].

В связи с успехами терапии все больше пациентов подвергаются анализу. Было показано, что у детей, выживших после ОЛЛ и перешедших во взрослую жизнь, имеется широкий спектр побочных эффектов, связанных с лечением, которые могут способствовать ранней смертности и снижению качества жизни [60–65]. Эти наблюдения мотивировали исследователей для более точной характеристики рисков при неудовлетворительных исходах в целях разработки риск-адаптированной терапии (когда это возможно) и своевременной диагностики и предотвращения смертей [66]. Единичные исследования определили факторы, влияющие на риск нейрокогнитивных [67–71], костных [71–83], кардиоваскулярных и метаболических [31, 50, 56, 57, 84–86] и неопластических осложнений [38, 39, 41–43, 45, 46, 87], которые связаны как с индивидуальными особенностями каждого из пациентов, так и с социально-демографическим статусом и анамнезом заболевания. В последние годы наметилась и активно развивается область исследований влияния генетических вариаций не только на ответ на противолейкемическую терапию [88, 89], но и на длительные результаты лечения основного заболевания и токсичность, связанную с лечением [56, 69, 81]. Эти исследования сфокусированы в основном на зависимости нуклеотидных полиморфизмов и восстановления нормальных тканей после цитотоксической терапии. Полученные в исследованиях данные могут обеспечить более точную характеристику рисков, что будет способствовать оптимизации плана терапии и мониторинга токсичности.

Трансляция результатов исследований в практику

Несмотря на ряд исследований, которые показали связь специфической противораковой терапии с неудовлетворительными исходами, все еще отсутствует большое число работ по рискам, преимуществам и возможным проблемам скрининга и поддержания здоровья у пациентов высоких групп риска. Учитывая относительно малое число детей, выживших после терапии рака, различия в доступности программ по оценке поздних эффектов и позднее проявление ряда проблем, а также отсутствие рандомизированных контролируе-

мых исследований у выживших детей без каких-либо нарушений, недооценка ряда факторов, приводящих к поздней летальности и заболеваемости, представляет собой проблему. В настоящее время рядом исследовательских групп разработаны клинические методические указания для ведения детей, взрослых и молодых взрослых, выживших после онкологического заболевания, с отсутствием каких-либо значимых проблем для стандартизации этой разнообразной и растущей популяции. Разработаны рекомендации для «гибридного» подхода к наблюдению, основанные на литературных данных по влиянию терапии на необходимые мероприятия по скринингу на базе опыта экспертов в вопросах поздних осложнений в совокупности со знанием о частоте выявления осложнений в зависимости от интенсивности скрининговых мероприятий [90–91]. Доступные в настоящее время клинические рекомендации могут быть использованы в целях определения приоритетов для выявления группы пациентов, прогноз которых может улучшиться в зависимости от времени инициации скрининга, его частоты и вида [92, 93].

Стандартизация помощи излечившимся также может повысить возможности для определения новых и неизученных эффектов лечения и дать критическую информацию для осуществления мер по улучшению состояния пациентов. Скрининг на изменения сердечной деятельности у хорошо охарактеризованной группы пациентов с ОЛЛ дал сведения о патофизиологии антрациклиновой кардиотоксичности [48–50] и предоставил данные для исследовательских групп по предотвращению и ранней диагностике этих осложнений [53, 54, 94, 95]. Проактивный скрининг нейрокогнитивных функций также является эффективным инструментом в изучении и оценке ЦНС-ориентированной терапии у детей и взрослых [68, 69, 96–98] и способствует разработке мероприятий [99, 100] для оптимизации их образовательных и профессиональных достижений. С ростом числа взрослых, излеченных от ОЛЛ во время их детства, основным вопросом будет понимание того, как противоопухолевая терапия влияет на нормальный ход старения органов и систем, и транслирование этого знания в набор мероприятий для того, чтобы обеспечить нормальное возрастное развитие пациентов.

Проблемы, решение которых необходимо для будущего прогресса

Парадигма лечения, которая способствует длительной безрецидивной выживаемости при ОЛЛ у детей, является стандартом для всех онкологических заболеваний в педиатрии и поддерживается врачами, пациентами и их семьями. Основными факторами в успехе терапии онкологических заболеваний являются междисциплинарный подход и предпочтительное прове-

дение терапии в рамках клинических исследований. Основной принцип этих исследований базируется на интеграции биологических и терапевтических задач, осуществляемых путем сохранения образцов опухолевой ткани. Этот фактор внес существенный вклад во все возрастающее понимание гетерогенности детских опухолей как в целом, так и в рамках отдельных гистологических подтипов и во внедрение риск-стратифицированной терапии при различных гематологических и солидных опухолях у детей [15, 101–104]. Например, протоколы терапии для детей с острой миелоидной лейкемией [104], неходжкинскими лимфомами [105], нефробластомой [106], нейробластомой [101, 102] и рабдомиосаркомой [107, 108] рутинно включают оценку биологических факторов (например, гистология, степень дифференцировки опухоли, ploидность ДНК, хромосомные изменения, статус онкогена *MYCN*). При нейробластоме международное сотрудничество позволило охарактеризовать клинические и биологические прогностические факторы, оцениваемые до начала терапии, которые будут способствовать сравнению результатов будущих риск-адаптированных клинических исследований [102]. Кроме того, клинко-биологические исследования выявили основные сигнальные пути (например, FLT3, тропомиозин-связанная киназа B, фактор роста эндотелия сосудов) [109–111] и поверхностные маркеры (например, анти-GD2) [112] в злокачественных клетках, позволившие разработать таргетную терапию, которая уже используется или находится в фазе клинических исследований.

Готовящиеся биологические исследования ставят своей целью выявление новых терапевтических мишеней с помощью определения молекулярных основ заболевания при постановке диагноза и того, как они могут изменяться при рецидиве. Следуя парадигме об эффективности лечения больных ОЛЛ детей с филаделфийской хромосомой с помощью ингибиторов тирозинкиназ, широкий спектр молекулярных мишеней при онкологических заболеваниях у детей находится сейчас в разработке [113–115]. Эта расцветающая область исследований может быть источником крайне эффективных терапевтических подходов со сниженным для здоровых тканей риском повреждения. Однако организация подобных исследований у детей с онкологическими заболеваниями таит в себе несколько вызовов. Прежде всего, это относительная редкость рака у детей, что выступает лимитирующим фактором для разработки новых агентов в фармацевтической индустрии и Национальном институте рака [116]. Более того, биологическое разнообразие подтипов рака оказывает лимитирующее влияние в отношении набора достаточного числа пациентов для статистической достоверности исследований. Дальнейшее формирование кооперированных групп и международное сотрудничество необходимо при многих заболеваниях с целью

определения эффективности новых агентов и аккумуляции доказательной базы, необходимой для подтверждения эффективности терапии в регулирующих органах. Интеграция таргетных агентов в терапию 1-й линии также требует инновационного клинического подхода для оценки достигнутой безрецидивной выживаемости в сравнении с цитотоксической терапией, что в последующем послужит для снижения побочных эффектов, которые компрометируют качество и продолжительность жизни. Клиницисты также столкнутся с дилеммой о необходимости проверки новых режимов с применением таргетных (возможно, менее токсичных) препаратов, заменяющих классические цитотоксические агенты, включая известные высокоэффективные схемы.

Принятие как должного результатов лечения пациентов в рамках подходов, которые уже стали историей, является вызовом для исследователей в области детского рака для продолжения систематического сбора данных по развитию побочных эффектов терапии среди пациентов, получавших данную терапию и живущих ныне. Следовательно, финансирование клинических исследований должно включать в себя и необходимость оценки поздних эффектов. Изучение характерных генетических предрасположенностей, связанных с повышенной чувствительностью к острым и отсроченным видам токсичности, может быть ключом к раз-

работке безопасной и персонализированной терапии в будущем. В этом контексте исследователи, занимающиеся проблемой ОЛЛ у детей, проделали большую работу и стали пионерами, которые установили взаимосвязь между генетическими вариациями, влияющими на метаболизм противолейкемических препаратов и их распределение, что оказывает влияние на исход терапии, острую токсичность и поздние эффекты [69, 72, 81, 89, 117–119]. Подобные исследования, включающие пациентов с другими онкологическими заболеваниями, определяют иные генетические факторы риска, которые способствуют развитию неблагоприятных осложнений, таких как кардиомиопатия и ожирение [56, 86, 120, 121]. Эти работы будут критичными для определения оптимального терапевтического подхода, который будет способствовать нахождению баланса между хорошей безрецидивной выживаемостью и профилактикой поздних форм токсичности, в том числе и жизнеугрожающей.

Потенциальные конфликты интересов

Авторы не заявляют потенциальные конфликты интересов.

Авторские заслуги

Написание статьи: все авторы.

Финальное подтверждение статьи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ward E, Desantis C, Robbins A, et al: Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin [epub ahead of print on January 31, 2014]
2. Djerassi I, Farber S, Abir E, et al: Continuous infusion of methotrexate in children with acute leukemia. Cancer 20:233–242, 1967
3. Skipper HE, Thomson JR, Elion GB, et al: Observations on the anticancer activity of 6-mercaptopurine. Cancer Res 14:294–298, 1954
4. Goldman ID: A model system for the study of heteroexchange diffusion: Methotrexate-folate interactions in L1210 leukemia and Ehrlich ascites tumor cells. Biochim Biophys Acta 233:624–634, 1971
5. Shackney SE: A computer model for tumor growth and chemotherapy, and its application to L1210 leukemia treated with cytosine arabinoside (NSC-63878). Cancer Chemother Rep 54:399–429, 1970
6. Aur RJ, Simone J, Hustu HO, et al: Central nervous system therapy and combination chemotherapy of childhood lymphocytic leukemia. Blood 37:272–281, 1971
7. Hustu HO, Aur RJ, Verzosa MS, et al: Prevention of central nervous system leukemia by irradiation. Cancer 32:585–597, 1973
8. Simone J, Pinkel D: Rationale and results of combination chemotherapy and central nervous system irradiation in acute lymphocytic leukemia. Bibl Haematol 39:1068–1073, 1973
9. Pinkel D, Simone J, Hustu HO, et al: Nine years' experience with "total therapy" of childhood acute lymphocytic leukemia. Pediatrics 50:246–251, 1972
10. Aur RJ, Simone JV, Hustu HO, et al: A comparative study of central nervous system irradiation and intensive chemotherapy early in remission of childhood acute lymphocytic leukemia. Cancer 29:381–391, 1972
11. Henze G, Langermann HJ, Braßmwig J, et al: The BFM 76/79 acute lymphoblastic leukemia therapy study [in German]. Klin Padiatr 193:145–154, 1981
12. Ritter J, Creutzig U, Reiter A, et al: Childhood leukemia: Cooperative Berlin-Frankfurt-Münster trials in the Federal Republic of Germany. J Cancer Res Clin Oncol 116:100–103, 1990
13. Sallan SE, Hitchcock-Bryan S, Gelber R, et al: Influence of intensive asparaginase in the treatment of childhood non-T-cell acute lymphoblastic leukemia. Cancer Res 43:5601–5607, 1983
14. 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 Children's Cancer Group phase III trial. J Clin Oncol 11:527–537, 1993
15. Pui CH, Mullighan CG, Evans WE, et al: Pediatric acute lymphoblastic leukemia: Where are we going and how do we get there? Blood 120:1165–1174, 2012
16. Moghribi A, Levy DE, Asselin B, et al: Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95–01 for children with acute lymphoblastic leukemia. Blood 109:896–904, 2007
17. 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-BFM 95. Blood 111:4477–4489, 2008
18. Pui CH, Campana D, Pei D, et al: Treating childhood acute

- lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med* 360:2730–2741, 2009
19. Propp S, Lizzi FA: Philadelphia chromosome in acute lymphocytic leukemia. *Blood* 36:353–360, 1970
20. 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* 27:5175–5181, 2009
21. Den Boer 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 Oncol* 10:125–134, 2009
22. Holmfeldt L, Wei L, Diaz-Flores E, et al: The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 45:242–252, 2013
23. Mullighan CG, Su X, Zhang J, et al: Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 360:470–480, 2009
24. Roberts KG, Morin RD, Zhang J, et al: Genetic alterations activating kinase and cytokine receptor signaling in high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell* 22:153–166, 2012
25. 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* 21:1798–1809, 2003
26. Mulhern RK, Fairclough D, Ochs J: A prospective comparison of neuropsychologic performance of children surviving leukemia who received 18-Gy, 24-Gy, or no cranial irradiation. *J Clin Oncol* 9:1348–1356, 1991
27. Ochs J, Mulhern R, Fairclough D, et al: Comparison of neuropsychologic functioning and clinical indicators of neurotoxicity in long-term survivors of childhood leukemia given cranial radiation or parenteral methotrexate: A prospective study. *J Clin Oncol* 9:145–151, 1991
28. Dalton VK, Rue M, Silverman LB, et al: Height and weight in children treated for acute lymphoblastic leukemia: Relationship to CNS treatment. *J Clin Oncol* 21:2953–2960, 2003
29. Didcock E, Davies HA, Didi M, et al: Pubertal growth in young adult survivors of childhood leukemia. *J Clin Oncol* 13:2503–2507, 1995
30. Garney EG, Liu Q, Sklar CA, et al: Longitudinal changes in obesity and body mass index among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 26:4639–4645, 2008
31. Razzouk BI, Rose SR, Hongeng S, et al: Obesity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia and lymphoma. *J Clin Oncol* 25:1183–1189, 2007
32. Schell MJ, Ochs JJ, Schriock EA, et al: A method of predicting adult height and obesity in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 10:128–133, 1992
33. Schriock EA, Schell MJ, Carter M, et al: Abnormal growth patterns and adult short stature in 115 long-term survivors of childhood leukemia. *J Clin Oncol* 9:400–405, 1991
34. Littman P, Coccia P, Bleyer WA, et al: Central nervous system (CNS) prophylaxis in children with low risk acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13:1443–1449, 1987
35. Sullivan MP, Chen T, Dymont PG, et al: Equivalence of intrathecal chemotherapy and radiotherapy as central nervous system prophylaxis in children with acute lymphatic leukemia: A Pediatric Oncology Group study. *Blood* 60:948–958, 1982
36. Tubergen DG, Gilchrist GS, O'Brien RT, et al: Prevention of CNS disease in intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: Comparison of cranial radiation and intrathecal methotrexate and the importance of systemic therapy – A Children's Cancer Group report. *J Clin Oncol* 11:520–526, 1993
37. Jones B, Freeman AI, Shuster JJ, et al: Lower incidence of meningeal leukemia when prednisone is replaced by dexamethasone in the treatment of acute lymphocytic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 19:269–275, 1991
38. Hijiya N, Hudson MM, Lensing S, et al: Cumulative incidence of secondary neoplasms as a first event after childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 297:1207–1215, 2007
39. Neglia JP, Meadows AT, Robison LL, et al: Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 325:1330–1336, 1991
40. Relling MV, Rubnitz JE, Rivera GK, et al: High incidence of secondary brain tumors after radiotherapy and antimetabolites. *Lancet* 354:34–39, 1999
41. Walter AW, Hancock ML, Pui CH, et al: Secondary brain tumors in children treated for acute lymphoblastic leukemia at St Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol* 16:3761–3767, 1998
42. Pui CH, Behm FG, Raimondi SC, et al: Secondary acute myeloid leukemia in children treated for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 321:136–142, 1989
43. Pui CH, Ribeiro RC, Hancock ML, et al: Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 325:1682–1687, 1991
44. Smith MA, Rubinstein L, Anderson JR, et al: Secondary leukemia or myelodysplastic syndrome after treatment with epipodophyllotoxins. *J Clin Oncol* 17:569–577, 1999
45. Winick N, Buchanan GR, Kamen BA: Secondary acute myeloid leukemia in Hispanic children. *J Clin Oncol* 11:1433, 1993
46. Winick NJ, McKenna RW, Shuster JJ, et al: Secondary acute myeloid leukemia in children with acute lymphoblastic leukemia treated with etoposide. *J Clin Oncol* 11:209–217, 1993
47. Krischer JP, Epstein S, Cuthbertson DD, et al: Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: The Pediatric Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 15:1544–1552, 1997
48. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, et al: Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 324:808–815, 1991
49. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, et al: Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med* 332:1738–1743, 1995
50. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, et al: Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 23:2629–2636, 2005
51. Sorensen K, Levitt G, Bull C, et al: Anthracycline dose in childhood acute lymphoblastic leukemia: Issues of early survival versus late cardiotoxicity. *J Clin Oncol* 15:61–68, 1997
52. Barry EV, Vrooman LM, Dahlberg SE, et al: Absence of secondary malignant neoplasms in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia treated with dexrazoxane. *J Clin Oncol* 26:1106–1111, 2008
53. Lipshultz SE, Giantris AL, Lipsitz SR, et al: Doxorubicin administration by continuous infusion is not cardioprotective: The Dana-Farber 91–01 Acute Lymphoblastic Leukemia protocol. *J Clin Oncol* 20:1677–1682, 2002
54. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, et al: The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 351:145–153, 2004
55. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, et al: A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 32:302–314, 1973
56. Blanco JG, Sun CL, Landier W, et al: Anthracycline-related cardiomyopathy after childhood cancer: Role of polymorphisms in carbonyl reductase genes – A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 30:1415–1421, 2012
57. Hudson MM, Rai SN, Nunez C, et al: Noninvasive evaluation of late anthracycline

- cardiac toxicity in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol* 25:3635–3643, 2007
58. van der Pal HJ, van Dalen EC, van Delden E, et al: High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol* 30:1429–1437, 2012
59. Hudson MM: Survivors of childhood cancer: Coming of age. *Hematol Oncol Clin North Am* 22:211–231, v-vi, 2008
60. Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, et al: Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: A summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 27:2328–2338, 2009
61. Christensen MS, Heyman M, Möttönen M, et al: Treatment-related death in childhood acute lymphoblastic leukaemia in the Nordic countries: 1992–2001. *Br J Haematol* 131:50–58, 2005
62. Mertens AC, Liu Q, Neglia JP, et al: Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: The Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 100:1368–1379, 2008
63. Mody R, Li S, Dover DC, et al: Twenty-five – year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood* 111:5515–5523, 2008
64. Pui CH, Cheng C, Leung W, et al: Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 349:640–649, 2003
65. Pui CH, Pei D, Sandlund JT, et al: Risk of adverse events after completion of therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 23:7936–7941, 2005
66. Hudson MM, Mulrooney DA, Bowers DC, et al: High-risk populations identified in Childhood Cancer Survivor Study investigations: Implications for risk-based surveillance. *J Clin Oncol* 27:2405–2414, 2009
67. Armstrong GT, Reddick WE, Petersen RC, et al: Evaluation of memory impairment in aging adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiotherapy. *J Natl Cancer Inst* 105:899–907, 2013
68. Kadan-Lottick NS, Brouwers P, Breiger D, et al: Comparison of neurocognitive functioning in children previously randomly assigned to intrathecal methotrexate compared with triple intrathecal therapy for the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 27:5986–5992, 2009
69. Krull KR, Bhojwani D, Conklin HM, et al: Genetic mediators of neurocognitive outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 31:2182–2188, 2013
70. Krull KR, Zhang N, Santucci A, et al: Long-term decline in intelligence among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiation. *Blood* 122:550–553, 2013
71. Schuitema I, Deprez S, Van Hecke W, et al: Accelerated aging, decreased white matter integrity, and associated neuropsychological dysfunction 25 years after pediatric lymphoid malignancies. *J Clin Oncol* 31:3378–3388, 2013
72. Jones TS, Kaste SC, Liu W, et al: CRHR1 polymorphisms predict bone density in survivors of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 26:3031–3037, 2008
73. Kadan-Lottick NS, Dinu I, Wasilewski-Masker K, et al: Osteonecrosis in adult survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 26:3038–3045, 2008
74. Karimova EJ, Rai SN, Howard SC, et al: Femoral head osteonecrosis in pediatric and young adult patients with leukemia or lymphoma. *J Clin Oncol* 25:1525–1531, 2007
75. Kaste SC, Chesney RW, Hudson MM, et al: Bone mineral status during and after therapy of childhood cancer: An increasing population with multiple risk factors for impaired bone health. *J Bone Miner Res* 14:2010–2014, 1999
76. Kaste SC, Jones-Wallace D, Rose SR, et al: Bone mineral decrements in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: Frequency of occurrence and risk factors for their development. *Leukemia* 15:728–734, 2001
77. Kaste SC, Rai SN, Fleming K, et al: Changes in bone mineral density in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 46:77–87, 2006
78. Mandel K, Atkinson S, Barr RD, et al: Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 22:1215–1221, 2004
79. Mattano LA Jr, Sather HN, Trigg ME, et al: Osteonecrosis as a complication of treating acute lymphoblastic leukemia in children: A report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 18:3262–3272, 2000
80. Niinimäki RA, Harila-Saari AH, Jartti AE, et al: High body mass index increases the risk for osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 25:1498–1504, 2007
81. Relling MV, Yang W, Das S, et al: Pharmacogenetic risk factors for osteonecrosis of the hip among children with leukemia. *J Clin Oncol* 22:3930–3936, 2004
82. Strauss AJ, Su JT, Dalton VM, et al: Bony morbidity in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 19:3066–3072, 2001
83. te Winkel ML, Pieters R, Hop WC, et al: Prospective study on incidence, risk factors, and long-term outcome of osteonecrosis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 29:4143–4150, 2011
84. Oeffinger KC, Adams-Huet B, Victor RG, et al: Insulin resistance and risk factors for cardiovascular disease in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 27:3698–3704, 2009
85. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al: Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 21:1359–1365, 2003
86. Visscher H, Ross CJ, Rassekh SR, et al: Pharmacogenomic prediction of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *J Clin Oncol* 30:1422–1428, 2012
87. Schmiegelow K, Levinsen MF, Attarbaschi A, et al: Second malignant neoplasms after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 31:2469–2476, 2013
88. Evans WE, Crom WR, Abromowitch M, et al: Clinical pharmacodynamics of high-dose methotrexate in acute lymphocytic leukemia: Identification of a relation between concentration and effect. *N Engl J Med* 314:471–477, 1986
89. Evans WE, Relling MV, Rodman JH, et al: Conventional compared with individualized chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 338:499–505, 1998
90. Kremer LC, Mulder RL, Oeffinger KC, et al: A worldwide collaboration to harmonize guidelines for the long-term follow-up of childhood and young adult cancer survivors: A report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Pediatr Blood Cancer* 60:543–549, 2013
91. Landier W, Bhatia S, Eshelman DA, et al: Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: The Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines from the Children's Oncology Group Late Effects Committee and Nursing Discipline. *J Clin Oncol* 22:4979–4990, 2004
92. Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, et al: Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *JAMA* 309:2371–2381, 2013
93. Landier W, Armenian SH, Lee J, et al: Yield of screening for long-term complications using the Children's Oncology Group long-term follow-up guidelines. *J Clin Oncol* 30:4401–4408, 2012
94. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, et al: Long-term enalapril therapy for left ventricular dysfunction in doxorubicin-treated survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 20:4517–4522, 2002
95. Silber JH, Cnaan A, Clark BJ, et al: Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines. *J Clin Oncol* 22:820–828, 2004
96. Jansen NC, Kingma A, Schuitema A, et al: Neuropsychological outcome in chemotherapy-only-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 26:3025–3030, 2008

97. Spiegler BJ, Kennedy K, Maze R, et al: Comparison of long-term neurocognitive outcomes in young children with acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiation or high-dose or very high-dose intravenous methotrexate. *J Clin Oncol* 24:3858–3864, 2006
98. Waber DP, Turek J, Catania L, et al: Neuropsychological outcomes from a randomized trial of triple intrathecal chemotherapy compared with 18 Gy cranial radiation as CNS treatment in acute lymphoblastic leukemia: Findings from Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95–01. *J Clin Oncol* 25:4914–4921, 2007
99. Conklin HM, Reddick WE, Ashford J, et al: Long-term efficacy of methylphenidate in enhancing attention regulation, social skills, and academic abilities of childhood cancer survivors. *J Clin Oncol* 28:4465–4472, 2010
100. Mulhern RK, Khan RB, Kaplan S, et al: Short-term efficacy of methylphenidate: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial among survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 22:4795–4803, 2004
101. Ambros PF, Ambros IM, Brodeur GM, et al: International consensus for neuroblastoma molecular diagnostics: Report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Biology Committee. *Br J Cancer* 100:1471–1482, 2009
102. Cohn SL, Pearson AD, London WB, et al: The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: An INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 27:289–297, 2009
103. Ellison DW, Kocak M, Dalton J, et al: Definition of disease-risk stratification groups in childhood medulloblastoma using combined clinical, pathologic, and molecular variables. *J Clin Oncol* 29:1400–1407, 2011
104. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al: The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: Rationale and important changes. *Blood* 114:937–951, 2009
105. Sandlund JT: Should adolescents with NHL be treated as old children or young adults? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007:297–303, 2007
106. Grundy PE, Breslow NE, Li S, et al: Loss of heterozygosity for chromosomes 1p and 16q is an adverse prognostic factor in favorable-histology Wilms tumor: A report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 23:7312–7321, 2005
107. Breneman JC, Lyden E, Pappo AS, et al: Prognostic factors and clinical outcomes in children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. *J Clin Oncol* 21:78–84, 2003
108. Raney RB, Anderson JR, Barr FG, et al: Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: A selective review of intergroup rhabdomyosarcoma study group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V. *J Pediatr Hematol Oncol* 23:215–220, 2001
109. Brown P, Small D: FLT3 inhibitors: A paradigm for the development of targeted therapeutics for paediatric cancer. *Eur J Cancer* 40:707–721; discussion 722–724, 2004
110. DuBois SG, Marina N, Glade-Bender J: Angiogenesis and vascular targeting in Ewing sarcoma: A review of preclinical and clinical data. *Cancer* 116:749–757, 2010
111. Thiele CJ, Li Z, McKee AE: On Trk – the TrkB signal transduction pathway is an increasingly important target in cancer biology. *Clin Cancer Res* 15:5962–5967, 2009
112. Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, et al: Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med* 363:1324–1334, 2010
113. Bautista F, Paci A, Minard-Colin V, et al: Vemurafenib in pediatric patients with BRAFV600E mutated high-grade gliomas. *Pediatr Blood Cancer* [epub ahead of print on December 3, 2013]
114. Fox E, Widemann BC, Chuk MK, et al: Vandetanib in children and adolescents with multiple endocrine neoplasia type 2B associated medullary thyroid carcinoma. *Clin Cancer Res* 19:4239–4248, 2013
115. Mosse YP, Lim MS, Voss SD, et al: Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: A Children's Oncology Group phase 1 consortium study. *Lancet Oncol* 14:472–480, 2013
116. National Cancer Institute: A snapshot of pediatric cancers. <http://www.cancer.gov/researchandfunding/snapshots/pediatric>
117. French D, Hamilton LH, Mattano LA Jr, et al: A PAI-1 (SERPINE1) polymorphism predicts osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Oncology Group. *Blood* 111:4496–4499, 2008
118. Kawedia JD, Kaste SC, Pei D, et al: Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and pharmacogenetic determinants of osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 117:2340–2347, 2011
119. Relling MV, Yanishevski Y, Nemec J, et al: Etoposide and antimetabolite pharmacology in patients who develop secondary acute myeloid leukemia. *Leukemia* 12:346–352, 1998
120. Ross JA, Oeffinger KC, Davies SM, et al: Genetic variation in the leptin receptor gene and obesity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 22:3558–3562, 2004
121. Wang X, Liu W, Sun CL, et al: Hyaluronan synthase 3 variant and anthracycline-related cardiomyopathy: A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 32:647–653, 2014