

บทความพิเศษ

Pharmacogenomics of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia

สามารถ ภคขมา

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

วัตถุประสงค์

1. เข้าใจหลักการของการศึกษาด้าน pharmacogenomics
2. อธิบายประโยชน์ของการศึกษา pharmacogenomics โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟบลาสต์ในผู้ป่วยเด็กได้
3. นำไปประยุกต์ใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟ บลาสต์

ผลการรักษาผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ (acute lymphoblastic leukemia, ALL) ได้ผลดีขึ้นมากในปัจจุบัน โดยมีอัตราการรอดชีวิตระยะยาวประมาณร้อยละ 80 จากรายงานในต่างประเทศ¹ เป็นผลจากหลายปัจจัย ได้แก่ การศึกษาวิจัยและปรับปรุงแผนการรักษามาตั้งแต่อดีต การแบ่งผู้ป่วยตามความเสี่ยงของการเกิดโรคกลับ (risk classification) เพื่อให้ผู้ป่วยแต่ละกลุ่มได้รับการรักษาที่เหมาะสม การปรับยาเคมีบำบัดโดยใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน และใช้ยาที่มีขนาดสูงขึ้น โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง (high risk) รวมทั้งมีการปรับปรุงการให้การรักษาระดับประคองจากผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัด

โดยทั่วไปยาเคมีบำบัดเป็นยาที่มี therapeutic range

แคบ มีผลข้างเคียงค่อนข้างมาก ซึ่งบางครั้งอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตจากการรักษาได้ ผลข้างเคียงนี้อาจเป็นปัจจัยให้มีการปรับลดขนาดยาในผู้ป่วยบางราย ทำให้ได้รับยานานน้อยกว่าที่ควรจะเป็น ส่งผลให้ผลการรักษาไม่ดี เป็นที่ทราบกันว่าผู้ป่วยแต่ละคนจะมีการตอบสนองต่อยาชนิดเดียวกันไม่เหมือนกันทั้งในด้านผลการรักษาและผลข้างเคียง จึงเป็นเหตุผลให้มีการศึกษาด้าน pharmacogenetics หรือ pharmacogenomics ซึ่งเป็นการศึกษาถึงความแตกต่างของพันธุกรรมในแต่ละคนที่มีผลทำให้การตอบสนองต่อยาแตกต่างกันไป ทั้งด้านผลการข้างเคียงและผลการรักษา

Genetic polymorphism

DNA polymorphism คือ ความแปรผันของ nucleotide ในสาย DNA และความแปรผันแบบนั้นพบได้มากกว่าร้อยละ 1 ในประชากร² ความแปรผันที่พบได้บ่อยได้แก่ single nucleotide polymorphisms (SNPs) คือการที่มีเบสเพียงเบสเดียวแตกต่างไปจากประชากรส่วนใหญ่ (wide type) จากการศึกษา ge-

ได้รับต้นฉบับ 22 ตุลาคม 2548 ให้ลงตีพิมพ์ 30 ตุลาคม 2548
ต้องการสำเนาต้นฉบับกรุณาติดต่อ ผศ.นพ.สามารถ ภคขมา ภาควิชา
กุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ถนน
พระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

nome ของมนุษย์ พบว่ามี SNPs บนสาย nucleotide เกิดขึ้นเกือบทุกๆ 1 กิโลเบส² ความแปรผันของ nucleotide อีกแบบที่พบได้ คือ variable number of tandem repeat (VNTR) ของเบสต่างๆ บนสาย nucleotide ซึ่งแต่ละคนอาจจะมีจำนวนเบสที่ซ้ำกันมากน้อยแตกต่างกัน (รูปที่ 1)

เมื่อ nucleotide เกิดการเปลี่ยนแปลงไปเป็นแบบอื่น อาจทำให้มีถ่ายทอดเป็นกรดอะมิโนที่ไม่เหมือนเดิม ส่งผลให้โครงสร้างและการทำงานของเอนไซม์หรือโปรตีนนั้นเปลี่ยนแปลงไป ถ้าผู้ป่วยมีเอนไซม์ที่ใช้ในการเมตาบอลิซึมของยามีประสิทธิภาพในการทำงานเปลี่ยนแปลงไป อาจส่งผลให้ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือเกิดผลข้างเคียงจากยามากกว่าคนอื่น

การรักษาโรค ALL ในเด็กประกอบด้วยการใช้ยาเคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกัน การที่ผู้ป่วยจะได้ ผลการรักษาที่ดี จึงไม่ได้ขึ้นกับยาคิดชนิดใดชนิดหนึ่ง และผู้ป่วยมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงต่างๆ กันขึ้นกับชนิดของยาเคมีบำบัดที่ได้รับ แต่ในปัจจุบันการศึกษาด้าน pharmacogenomics ในผู้ป่วยโรคนี้ส่วนใหญ่ยังศึกษาเพียงแต่ของยาเคมีบำบัด และ polymorphisms ของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องครึ่งละชนิด บทความนี้จะจึงทบทวนความรู้ในด้านนี้โดยใช้ชนิดของยาเคมีบำบัดเป็นหลัก

6-Mercaptopurine

การศึกษา pharmacogenomics ของยา 6-mercaptopurine (6MP) เป็นการศึกษาแรกๆ ที่แสดงถึงความสำคัญของ genetic polymorphism ที่มีความสำคัญในการรักษามะเร็งในเด็ก ยา 6MP เป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษาโรค ALL ในเด็กทั่วโลก เมื่อยานี้ถูกนำเข้าสู่เซลล์จะถูกเอนไซม์ hypoxanthine phosphoribosyl transferase เปลี่ยน 6MP ไปเป็น thioguanine nucleotides (TGNs) ซึ่งเป็นสารที่ออกฤทธิ์ในการทำลายเซลล์มะเร็งและเซลล์ปกติด้วย ในขณะที่เอนไซม์ thiopurine S-methyltransferase (TPMT) จะเปลี่ยน 6MP เป็น methylmercaptopurine ซึ่งเป็นสารที่ไม่มีฤทธิ์^{3,4} (รูปที่ 2) ถ้าเอนไซม์ TPMT มีความสามารถในการทำงานลดลง 6MP จะถูกเปลี่ยนไปเป็น TGNs มากขึ้น ผู้ป่วยจะเกิดผลข้างเคียงรุนแรงมากกว่าปกติ

มีการค้นพบ polymorphisms ของ TPMT หลายแบบ แต่ที่พบส่วนใหญ่ได้แก่ TPMT*2, TPMT*3A และ TPMT*3C โดยในชนผิวขาวจะพบ TPMT*3A มากที่สุด⁵ ส่วนการศึกษาในคนไทยพบแต่ TPMT*3C⁵ ผู้ป่วยที่เป็น homozygous variant พบได้ประมาณ 1:300 และผู้ป่วยที่เป็น heterozygous variant พบได้ประมาณร้อยละ 10 ผู้ป่วยที่มี homozygous TPMT

รูปที่ 1 ตัวอย่าง single nucleotide polymorphism (A) และ variable number of tandem repeat (B)

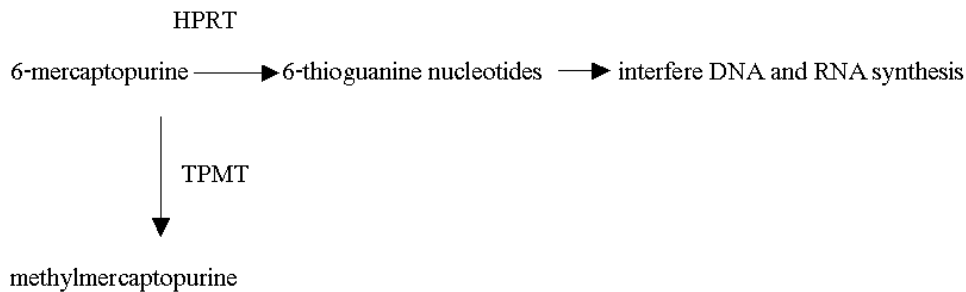
A) Single nucleotide polymorphism

C A T T A G C A C T T (wide type)
C A T T A A C A C T G (variant)

B) Variable number of tandem repeat

A T G T C A C A C A C A T C A G (wide type)
A T C A C A C A C A C A C A C A A G (variant)

รูปที่ 2 เมตาบอลิซึมของยา 6- mercaptopurine



HPRT = hypoxanthine phosphoribosyl transferase; TPMT = thiopurine methyltransferase

variant จะเกิดการกดไขกระดูกรุนแรง และเสียชีวิตได้สูง เมื่อได้รับยาในขนาดมาตรฐาน ผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องได้รับการลดขนาดยา 6MP ลงเหลือร้อยละ 10-15 ของขนาดยาปกติ⁶ ส่วนผู้ป่วยที่มี heterozygous variant ก็มีแนวโน้มที่จะได้รับยาในขนาดต่ำลง และเลื่อนเวลาการได้รับยาเคมีบำบัดเมื่อเปรียบเทียบกับ wide type⁷ เมื่อศึกษาผลการรักษาโดยการวัด minimal residual disease (MRD) ในผู้ป่วย ALL พบว่าผู้ป่วยที่มี heterozygous TPMT variant มีโอกาสตรวจพบ MRD ได้น้อยกว่าผู้ป่วย wide type⁸ จากการศึกษาของ Relling MV และคณะพบว่าผลการรักษาโรค ALL ขึ้นกับขนาดของยา 6MP ที่ผู้ป่วยได้รับ ผู้ป่วยที่ได้ยา 6MP ในขนาดปกติจะมีอัตราการรักษาหายดีกว่าผู้ที่ได้รับการลดขนาดยา และผู้ป่วยที่มี TPMT variant ไม่ได้มีอัตราการรักษาหายแตกต่างจากผู้ป่วยที่มี wide type อาจเนื่องจากระดับ TGNs ในกลุ่มผู้ป่วยที่มี variant genotype มีระดับสูงกว่า ในผู้ป่วย wide type⁹

เมื่อติดตามผู้ป่วยที่มี TPMT polymorphisms หลังได้รับการรักษาโรค ALL และได้รับการฉายรังสีรักษาที่ศีรษะพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งสมองสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีโบลาสต์ทุติยภูมิ (secondary acute myeloblastic leukemia) สูงขึ้นด้วย⁴

Methotrexate

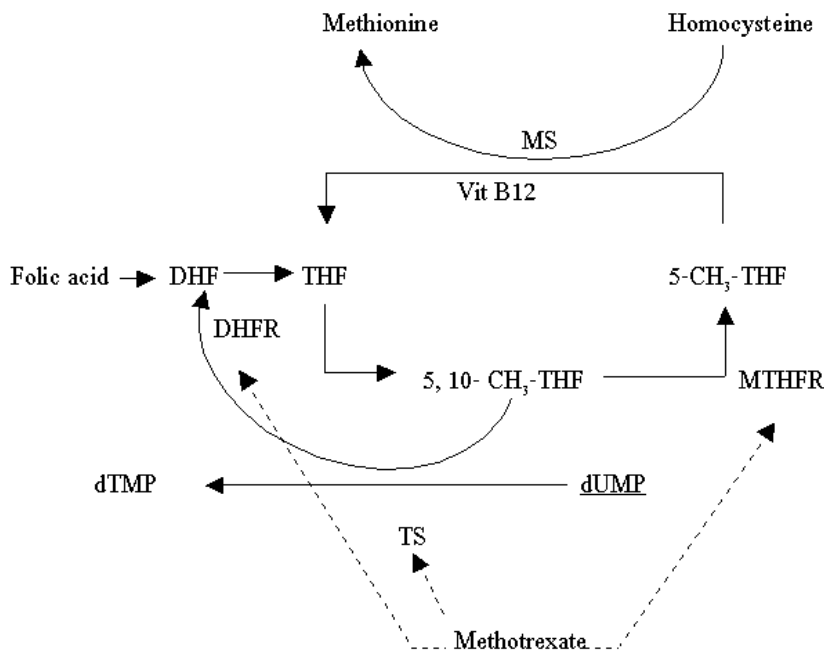
Methotrexate (MTX) ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ dihydrofolate reductase ซึ่งเกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึมของโฟเลตเป็นหลัก นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) และ thymidylate synthase (TS) ด้วย (รูปที่ 3)

Methylenetetrahydrofolate reductase

เอนไซม์ MTHFR เปลี่ยน 5, 10-methylenetetrahydrofolate ไปเป็น 5-methyltetrahydrofolate โดยขบวนการ reduction ในเมตาบอลิซึมของโฟเลต polymorphisms ของ MTHFR ที่มีการศึกษากันมาก มี 2 ตำแหน่งคือ MTHFR 677C>T และ 1298 A>C ซึ่งส่งผลให้ประสิทธิภาพการทำงานของเอนไซม์ MTHFR ลดลงต่ำกว่าปกติ (wide type)¹⁰

Krajinovic M และคณะ¹¹ ได้ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง polymorphism ของ MTHFR และ methylenetetrahydrofolate dehydrogenase (MTHFD1 1958G>A) และผลการรักษาผู้ป่วยเด็ก ALL จำนวน 201 คน พบว่าผู้ป่วยที่มี MTHFR haplotype แบบ 677T 1298A หรือมี MTHFD1 A allele มีอัตราการเกิดโรคกลับ หรือเสียชีวิตสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีสองปัจจัยนี้ ซึ่งข้อมูลดังกล่าวก็ได้รับการศึกษายืนยันในผู้ป่วยเด็ก ALL ที่เข้ารับการรักษาโดย Children Cancer Group (CCG) จำนวน 520 คน การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่มี

รูปที่ 3 เมตาบอลิซึมของโฟเลต และการออกฤทธิ์ของยา methotrexate



DHF = dihydrofolic acid;

THF = tetrahydrofolic acid;

DHFR = dihydrofolate reductase;

MS = methionine synthase;

MTHFR = methylenetetrahydrofolate reductase;

TS = thymidylate synthase

MTHFR 677 T allele มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกลับสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดผลข้างเคียงจากยา MTX¹²

การศึกษาด้านผลข้างเคียงของยา MTX และ polymorphisms ของ MTHFR ในผู้ป่วยเด็ก ALL ยังมีค่อนข้างน้อย และจำนวนผู้ป่วยไม่มากนัก Ulrich CM และคณะ¹³ พบว่าผู้ป่วย chronic myelogenous leukemia ที่ได้รับการเปลี่ยนถ่ายไขกระดูกและมี MTHFR 677 T allele มีการเกิดแผลในปาก (mucositis) มากกว่าผู้ที่ไม่ใช่ allele นี้

Thymidylate synthase

เอนไซม์ TS เป็นเอนไซม์สำคัญในเซลล์ที่กำลังแบ่งตัว มีหน้าที่เปลี่ยน dUMP ไปเป็น dTMP ยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์นี้มี polymorphism บริเวณ promoter เป็น 28 base pair tandem repeat โดยที่ wide type

allele จะมี 2 repeats (2R) ในขณะที่ variant allele จะเป็น 3 repeats (3R) และมีการแสดงออกของยีนมากกว่า 2R allele¹⁴

Krajnovic M และคณะได้ศึกษา polymorphism ของยีน TS ในผู้ป่วยเด็ก ALL และพบว่าผู้ป่วยที่มี homozygous 3R จะมีผลการรักษาที่ดีกว่าผู้ที่มี genotype อื่น (2R/2R และ 2R/3R) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁵

Reduced folate carrier

MTX ถูกนำเข้าสู่เซลล์โดยอาศัย reduced folate carrier (RFC) และขบวนการ passive diffusion เซลล์มะเร็ง ALL blasts ชนิด hyperdiploid B-lineage ที่มีการแสดงออกของยีน RFC สูง จะมีการสะสมของยา MTX มากด้วย¹⁶ polymorphism ที่พบว่ามีความสำคัญ of ยีนนี้คือ RFC1 80G>A ซึ่งมีรายงานเกี่ยวข้องกับ

ผลการรักษาผู้ป่วยเด็กโรค ALL ผู้ป่วยที่มี A variant allele มีการพยากรณ์โรคที่ด้อยกว่าผู้ป่วยที่มี GG genotype และผู้ป่วยที่มี AA genotype มีระดับยา MTX ในพลาสมาสูงกว่า genotype อื่นๆ อาจจะเป็นไปได้ว่า RFC แบบที่มี A allele มีความสามารถในการจับ MTX เข้าสู่เซลล์ได้น้อยกว่าแบบที่มี G allele¹⁸

Vincristine

เอนไซม์ cytochrome P450 เป็นเอนไซม์ใน phase I ที่เกี่ยวกับการเมตาบอลิซึมของยาชนิดต่างๆ รวมทั้งยาเคมีบำบัด cytochrome P450 แบ่งออกเป็นชนิดย่อยๆ อีกหลายชนิดตามลักษณะโครงสร้างทางโมเลกุล cytochrome P450 3A (CYP3A) เป็นกลุ่มเอนไซม์ที่ใช้ในการเมตาบอลิซึมของยาจำนวนมากที่สุดที่มีการใช้ในปัจจุบัน เอนไซม์ในกลุ่มนี้ได้แก่ CYP3A4, CYP3A5, CYP3A43 และ CYP3A7

จากการศึกษาผู้ป่วยเด็กโรค ALL ที่ได้รับการรักษาด้วยแบบแผนการรักษาของ Children Oncology Group จำนวน 1,204 คน โดยการตรวจดูว่า SNPs ของ CYP3A4 และ CYP3A5 ได้แก่ CYP3A4*1B, CYP3A5*3 และ CYP3A5*6 มีผลต่อการเกิดโรคกลับหรือไม่ ผลการศึกษาพบว่า CYP3A variants เหล่านี้ไม่มีผลต่อการเกิดโรคกลับแต่อย่างใด แต่กลับพบว่าผู้ที่มี CYP3A4*1B และ CYP3A5*3 alleles มีความเสี่ยงต่อการเกิด peripheral neuropathy จากยา vincristine ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁸

Alkylating agents

Glutathione S-transferase (GST) เป็นเอนไซม์ในเมตาบอลิซึม phase II ที่ออกฤทธิ์กำจัด (detoxification) ผลผลิตจากเมตาบอลิซึม phase I เอนไซม์ GST มีหน้าที่สำคัญในขบวนการเมตาบอลิซึมของ alkylating agents และ epoxides เอนไซม์ GST ที่มีการศึกษากันมากคือ GSTM1 และ GSTT1 polymorphisms ของยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ทั้งสองชนิดเป็นแบบการ

ขาดหายไปของทั้งยีน (deletion) ผู้ที่ไม่มียีน GSTM1 หรือ GSTT1 เรียกว่า null genotype

Rocha JC และคณะ¹⁹ ได้ศึกษา polymorphisms ของยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึมของยาเคมีบำบัดในเด็ก ALL ที่ได้รับการรักษาที่ St Jude Children's Research Hospital พบว่าผู้ที่มี GSTM1 null genotype มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกลับน้อยกว่าผู้ที่มียีน GSTM1 ปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งเป็นไปได้ว่าผู้ป่วยที่มียีน GSTM1 1 ที่ปกติมีการกำจัดยาเคมีบำบัดได้ดีกว่าผู้ที่มี GSTM1 null genotype อย่างไรก็ดีตามผลการศึกษานี้ขัดแย้งกับผลการศึกษาดูแลในเด็กโรค ALL ที่ได้รับการรักษาโดย CCG ที่พบว่า GSTM1 และ GSTT1 genotype ไม่มีผลต่อผลการรักษาโรคนี้²⁰ อาจเป็นไปได้ว่าแบบแผนการรักษาของทั้งสองสถาบันใช้ยาเคมีบำบัดที่แตกต่างกันทำให้ความสำคัญของเอนไซม์ที่ใช้ในการเมตาบอลิซึมยาเคมีบำบัดแตกต่างกัน

การประยุกต์ทางคลินิก

ถึงแม้ว่าปัจจุบันการศึกษาผลของ SNPs ของยีนต่างๆ ที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ในกระบวนการเมตาบอลิซึมยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษาโรค ALL ยังเป็นงานวิจัยที่มีข้อมูลที่ขัดแย้งกันบ้าง ยกเว้น SNPs ของเอนไซม์ TPMT ที่มีข้อมูลที่แน่ชัดว่ามีผลต่อผลข้างเคียงจากยา 6MP อย่างแท้จริง และมีผลทางคลินิกในการตัดสินใจปรับเปลี่ยนขนาดยา ดังนั้นในประเทศสหรัฐอเมริกาจึงมีการผลักดันให้การตรวจ TPMT polymorphisms เป็นมาตรฐานการรักษาก่อนที่ผู้ป่วยทุกคนจะได้รับยา 6MP ในอนาคตจึงเป็นไปได้ว่าผู้ป่วยทุกคนจะได้รับการตรวจ genotypes ของยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ต่างๆ ก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับการรักษา เพื่อที่จะสามารถปรับเปลี่ยนแบบแผนการรักษาให้เหมาะกับผู้ป่วยแต่ละคน เพื่อให้เกิดผลข้างเคียงที่น้อยที่สุด และมีโอกาสได้ผลการรักษาที่ดีที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004;350:1535-48.
2. Dancsi R, De Braud F, Fogli S, Di Paolo A, Del Tacca M. Pharmacogenetic determinants of anti-cancer drug activity and toxicity. *Trends Pharmacol Sci* 2001;22:420-6.
3. Aplenc R and Lange B. Pharmacogenetic determinants of outcome in acute lymphoblastic leukemia. *Br J Hematol* 2004;125:421-34.
4. McLeod HL, Krynetski EY, Relling MV, Evans WE. Genetic polymorphism of thiopurine methyltransferase and its clinical relevance for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2000;14:567-72.
5. Hongeng S, Sasanakul W, Chuansumrit A, Pakakasama S, Chattananon A, Hathirat P. Frequency of thiopurine S-methyltransferase genetic variation in Thai children with acute leukemia. *Med Pediatr Oncol* 2000;35:410-4.
6. Evans WE, Hon YY, Bomgaars L, et al. Preponderance of thiopurine S-methyltransferase deficiency and heterozygosity among patients intolerant to mercaptopurine or azathioprine. *J Clin Oncol* 2001;19:2293-310.
7. Relling MV, Hancock ML, Rivera GK, et al. Mercaptopurine therapy intolerance and heterozygosity at the thiopurine S-methyltransferase gene locus. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:2001-8.
8. Stanulla M, Schaeffeler E, Flohr T, et al. Thiopurine methyltransferase (TPMT) genotype and early treatment response to mercaptopurine in childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 2005;293:1485-89.
9. Relling MV, Hancock ML, Boyett JM, Pui CH, Evans WE. Prognostic importance of 6-mercaptopurine dose intensity in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1999;93:2817-23.
10. Ulrich CM, Robien K, Sparks R. Pharmacogenetics and folate metabolism - a promising direction. *Pharmacogenomics* 2002;3:299-313.
11. Krajinovic M, Lemieux-Blanchard E, Chiasson S, Primeau M, Costea I, Moghrabi A. Role of polymorphisms in MTHFR and MTHFD1 genes in the outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J* 2004;4:66-72.
12. Aplenc R, Thompson J, Han P, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and therapy response in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res* 2005;65:2482-7.
13. Ulrich CM, Yasui Y, Storb R, et al. Pharmacogenetics of methotrexate: toxicity among marrow transplantation patients varies with the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. *Blood* 2001;98:231-4.
14. Horie N, Aiba H, Oguro K, Hojo H, Takeishi K. Functional analysis and DNA polymorphism of the tandemly repeated sequences in the 5' terminal regulatory region of the human gene for thymidylate synthase. *Cell Struct Funct* 1995;20:191-7.
15. Krajinovic M, Costea I, Chiasson S. Polymorphism of the thymidylate synthase gene and outcome of acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 2002;359:1033-4.
16. Belkov VM, Krynetski EY, Schuetz JD, et al. Reduced folate carrier expression in acute lymphoblastic leukemia : A mechanism for ploidy but not lineage differences in methotrexate accumulation. *Blood* 1999;93:1643-50.
17. Laverdiere C, Chiasson S, Costea I, Moghrabi A, Krajinovic M. Polymorphism G80A in the reduced folate carrier gene and its relationship to methotrexate plasma levels and outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002;100:3832-4.
18. Aplenc R, Glatfelter W, Han P, et al. CYP3A genotypes and treatment response in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Br J Hematol* 2003;122:240-4.
19. Rocha JCC, Cheng C, Liu W, et al. Pharmacogenetics of outcome in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2005;105:4782-8.
20. Davies SM, Bhatia S, Ross JA, et al. Glutathione S-transferase genotypes, genetic susceptibility, and outcome of therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002;100:97-71.