

필라델피아 염색체-유사 급성 림프모구백혈병의 치료 전략

충남대학교병원 혈액종양내과

고정숙 · 송익찬

Treatment Approaches for Philadelphia Chromosome-Like Acute Lymphoblastic Leukemia

Jeong Suk Koh and Ik-Chan Song

Division of Hemato-oncology, Department of Internal Medicine, Chungnam National University Hospital, Daejeon, Korea

Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a group of diseases that possess similar gene expression patterns to those of Philadelphia chromosome-positive ALL, but lack the *BCR-ABL1* gene rearrangement and exhibit diverse genetic characteristics. These cases are associated with a poorer prognosis than that of other B-cell ALL cases and require novel therapeutic approaches. Philadelphia chromosome-like ALL can be categorized into ABL-activated, Janus kinase-signal transducer and activator of transcription (JAK-STAT) pathway-altered, and other subtypes based on genetic alterations. For the ABL-activated subtype, treatment with ABL-directed tyrosine kinase inhibitors may improve outcomes, whereas JAK-directed tyrosine kinase inhibitors have been proposed as a combination therapy for patients with JAK-STAT pathway mutations. In this review, we discuss treatment approaches for each subtype of Philadelphia chromosome-like ALL. (**Korean J Med 2025;100:75-80**)

Key Words: Philadelphia chromosome-like; Precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma; Tyrosine kinase inhibitors

서론

필라델피아 염색체-유사(Philadelphia chromosome-like) 급성 림프모구백혈병, 다른 표현으로는 *BCR-ABL1*-유사 급성 림프모구백혈병은 필라델피아 염색체-양성 급성 림프모구백혈병과 유사한 유전자 발현 패턴을 보이지만 *BCR-ABL1* 유전자 재배열이 없는 질환군을 일컫는다[1]. 이것은 2009년에 처음으로 소개되었으며 독일과 네덜란드의 급성 림프모구백혈병 소아 환자 297명을 대상으로 110개의 유전자의 발현을 분석한 연구 결과에서 *BCR-ABL1* 유전자 재배열이 있는 환자

유사한 유전자 발현 패턴을 가지고 있는 환자군이 관찰되어 이를 필라델피아 염색체-유사 또는 *BCR-ABL1*-유사 급성 림프모구백혈병이라 명명하였다[2]. 같은 해 미국의 Children's Oncology Group (COG)에서 221명의 소아 급성 림프모구백혈병 환자 코호트를 대상으로 시행한 연구에서는 이카로스 계열 아연 손가락 단백질 1 (Ikars family zinc finger protein 1, *IKZF1*) 유전자의 결손 혹은 돌연변이가 있는 급성 림프모구백혈병 환자의 예후가 매우 불량함을 보고하였고 *IKZF1* 유전자의 변형이 필라델피아 염색체-유사 급성 림프모구백혈병 환자에서 빈번히 나타남을 확인하였다[2,3].

Received: 2025. 1. 20 **Revised:** 2025. 2. 12 **Accepted:** 2025. 2. 28

Correspondence to:

Ik-Chan Song, M.D.

Division of Hemato-oncology, Department of Internal Medicine, Chungnam National University Hospital, 282 Munhwa-ro, Jung-gu, Daejeon 35015, Korea
Tel: +82-42-280-8381, Fax: +82-42-257-5753, E-mail: petrosong@cnu.ac.kr

Copyright©2025 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

필라델피아 염색체-유사 급성 림프모구백혈병은 다른 B-세포 급성 림프모구백혈병에 비하여 예후가 불량하며 소아를 대상으로 한 연구에서 다른 B-세포 급성 림프모구백혈병의 5년 무병 생존율(disease-free survival)이 84%였던 반면 필라델피아 염색체-유사 급성 림프모구백혈병 환자에서는 59%에 불과하였으며 이는 필라델피아 염색체-양성 급성 림프모구백혈병과 유사한 결과였다[2]. 성인 환자를 대상으로 한 연구에서도 필라델피아 염색체-유사 급성 림프모구백혈병 환자의 5년 무사건 생존율(event-free survival)은 22.5%로 다른 B-세포 급성 림프모구백혈병의 49.3%에 비하여 통계적으로 의미 있게 낮았다[4]. 필라델피아 염색체-유사 급성 림프모구백혈병 환자가 불량한 예후를 가지는 이유로는 필라델피아 염색체-유사 급성 림프모구백혈병 세포가 세포독성 항암제, 특히 L-아스파라기나제(L-asparaginase)와 다우노루비신(daunorubicin)에 내성을 가지는 *in vitro* 실험 결과가 제시된다[2].

필라델피아 염색체-유사 급성 림프모구백혈병의 발병 기전은 여전히 연구 중이긴 하나 Janus kinase-signal transducer and activator of transcription (JAK-STAT) 경로를 경유하는 사이토카인 수용체 신호(cytokine receptor signaling)의 상승으로 인하여 세포의 증식이 촉진되지만 B-세포 분화에 작용하는 전사인자(transcriptional factor)인 *IKZF1*, *BTG1*, *EBF1*, *PAX5*와 같은 유전자의 돌연변이로 인해 B-세포가 성숙하지 못하여 암세포로 변화되는 것으로 설명된다[5,6]. 필라델피아 염색체-유사 급성 림프모구백혈병은 유전자 발현 패턴에 따라 다시 5가지로 구분할 수 있으며 1) *ABL1* 활성화 부류(class), 2) JAK-STAT 경로 변이, 3) 사이토카인수용체 유사 인자 2 (cytokine receptor like factor 2 [*CRLF2*]) 유전자 과발현, 4) RAS 경로 변이, 5) 기타(other) 변이가 그것이다[7]. 필라델피아 염색체-유사 급성 림프모구백혈병은 2016년의 제4판 국제보건기구(World Health Organization, WHO) 분류에서는 임시적인 질환 단위로 구분하였지만 2022년 제5판 WHO 분류에서는 하나의 확정적인 질환 단위로 규정하고 있다[8,9]. 또한 2022년의 국제합의분류(International Consensus Classification, ICC)에서도 *BCR-ABL1*-유사 급성 림프모구백혈병을 3가지의 질환, 즉 *ABL1* 부류 재배열, JAK-STAT 활성화 그리고 기타로 구분하여 제시하고 있어 이 질환군의 임상적

중요성이 높아지고 있다[10].

최근에는 필라델피아 염색체-유사 급성 림프모구백혈병의 발병 기전이 밝혀지면서 특정 유전자 돌연변이를 표적으로 하는 치료제에 대한 연구 결과가 보고되고 있다. 본고에서는 최근 문헌을 검토하여 이에 대해 설명하고자 한다.

본 론

필라델피아 염색체-유사 급성 림프모구백혈병의 진단

필라델피아 염색체-유사 급성 림프모구백혈병은 소아 급성 림프모구백혈병의 약 10-20%를 차지하고 20대에서 40대 사이의 성인에서는 발생률이 20-30% 정도로 증가한다[2,3]. 필라델피아 염색체-양성 급성 림프모구백혈병은 연령이 증가함에 따라 발생률이 지속적으로 증가하지만 필라델피아 염색체-유사 급성 림프모구백혈병은 20-40대에서 발생률이 정점을 이루고 이후 점차 감소하는 것으로 알려져 있다[11].

필라델피아 염색체-유사 급성 림프모구백혈병의 진단을 위해서는 먼저 *BCR-ABL1*, *KMT2A*-, *ETV-RUNX1*, *TCF3-PBX1* 재배열 변이가 있는지 확인하여야 한다[12]. 이러한 유전자 재배열이 없을 때 필라델피아 염색체-유사 급성 림프모구백혈병을 진단하기 위한 절차가 시작된다. 하지만 필라델피아 염색체-유사 급성 림프모구백혈병의 진단을 최적화하기 위한 노력은 여전히 진행 중이다. 초창기에는 257개의 유전자 세트를 이용하여 필라델피아 염색체-유사 급성 림프모구백혈병의 특징적인 유전자 발현 패턴을 분석하였지만 비용 효과성을 고려하여 최근에는 15개의 유전자를 선별하여 검사하는 저밀도 마이크로어레이(low density microarray)를 먼저 추천한다[12,13]. 저밀도 마이크로어레이는 257개의 유전자 세트 검사와 비교하였을 때 약 87%에서 일치하는 결과가 나온다[13]. 저밀도 마이크로어레이를 통해 *CRLF2* 유전자가 과발현되어 있으면 *CRLF2*에 대한 형광제자리부합법(fluorescence *in situ* hybridization, FISH) 검사를 시행하고 *JAK2* 유전자 돌연변이를 검사한다[1,12,14]. 그리고 저밀도 마이크로어레이 검사에서 *CRLF2* 과발현이 없을 경우 *ABL1*, *CSF1R*, *PDGFRA*, *PDGFRB*, *CRLF2*, *JAK2*, *EPOR* 등의 유전자에 대한 재배열 여부를 FISH로 확인한 후 재배열이 관찰되면 필라델피아 염색

체-유사 급성 림프모구백혈병으로 진단할 수 있고 그렇지 않으면 리보핵산(ribonucleic acid, RNA) 염기서열 분석을 이용하여 다른 유전자의 재배열을 확인한다. 국내에서는 필라델피아 염색체-유사 급성 림프모구백혈병의 진단을 위한 검사가 각 기관에 따라 상이하여 향후 이를 표준화하기 위한 노력이 필요한 상태이다.

ABL 활성화 부류(class)

ABL 활성화 부류는 ABL 유전자 재배열과 유사한 유전자 발현 패턴을 가지는 그룹이며 *ABL1*, *ABL2*, *CSF1R*, *PDGFRA*, *PDGFRB*, *LYN* 유전자 결합(fusion)이 여기에 속한다[7]. ABL 활성화 부류는 전체 B-세포 급성 림프모구백혈병의 약 2-3%를 차지하며 필라델피아 염색체-유사 급성 림프모구백혈병 환자에서는 약 10-15%를 차지하는 것으로 알려져 있다[11]. 현재 약 30여 개의 결합 파트너(fusion partner) 유전자가 확인된 상태이며 이 중 *PDGFRB* 유전자 결합이 ABL 활성화 부류의 약 50%에 해당한다[15,16]. 비교적 빈번히 관찰되는 유전자 변이로는 5번 염색체 장완에 존재하는 *EBF1* 유전자와 *PDGFRB* 유전자가 결합되는 것이 있으며 이러한 유전자의 재배열로 인하여 세포 내 신호전달 체계 중 세포의 증식과 관련된 Stat5, Akt, Erk1/2 등이 활성화된다[15,17]. ABL 활성화 부류는 예후가 매우 불량한 것으로 알려져 있으며 특히 *EBF1-PDGFRB* 유전자 재배열이 있을 경우에는 관해 유도 항암 화학 치료의 실패율이 높고 완전 관해에 도달하더라도 미세 잔존 질환이 남아 있는 경우가 많은 것으로 보고되고 있다[18-20]. 이러한 ABL 활성화 부류의 치료에 이마티닙(imatinib) 혹은 다사티닙(dasatinib)과 같은 ABL 단백질을 표적으로 하는 타이로신кина제억제제(tyrosine kinase inhibitor)가 도입되어 치료 성적이 향상되고 있다[20-22]. 유럽에서 다기관으로 후향적 분석을 시행한 연구에 의하면 ABL 부류의 재배열이 있는 24명의 환자를 대상으로 이마티닙 혹은 다사티닙을 투여하였을 때 기존 항암 치료에 불응 상태였던 7명 중 6명에서 완전 관해가 획득되었고 미세 잔존 질환이 있던 18명 중에서는 14명(78%)에서 미세 잔존 질환이 없어지는 것이 관찰되었다[23]. 그리고 3년 무사건 생존율(event-free survival)과 전체 생존율(overall survival)이 각각 55%와 77%로 기존에 알려진 생존율에 비하

여 우월한 결과가 관찰되었다[23]. 그리하여 현재 미국의 COG에서는 다사티닙과 블리나투모맙(blinatumomab)을 병행하여 투여하는 임상 시험이 ABL 부류 재배열을 가진 필라델피아 염색체-유사 급성 림프모구백혈병 환자를 대상으로 진행 중이다(NCT06124157). 한편 최근 포나티닙(ponatinib)에 대한 후향적 연구가 이탈리아 연구자들에 의하여 발표되었다. ABL 활성화 부류뿐만 아니라 *CRLF2* 재배열이 있는 환자들도 포함되었다는 것이 이 연구의 단점이지만 여기서도 약 56%의 환자들이 포나티닙 단독 혹은 병합 요법으로 부분 반응 이상을 보였다[24]. 따라서 향후 ABL 활성화 부류 환자들만을 대상으로 한 포나티닙의 임상시험이 필요할 것으로 생각된다.

JAK-STAT 경로 변이

JAK-STAT 신호전달 경로는 세포 내 단백질 사이의 일련의 상호작용으로 세포의 분열과 증식 혹은 면역작용 등에 관여한다[25]. 필라델피아 염색체-유사 급성 림프모구백혈병에서 JAK-STAT 경로의 변이는 크게 *CRLF2* 유전자가 과발현되는(overexpressed) 집단과 그렇지 않은 집단으로 나눌 수 있다[26]. *CRLF2* 과발현은 필라델피아 염색체-유사 급성 림프모구백혈병 환자의 약 50% 정도에서 발견되며 *CRLF2* 과발현되어 있지 않은 JAK-STAT 경로 변이 환자는 필라델피아 염색체-유사 급성 림프모구백혈병 환자의 약 20-30% 정도를 차지한다[1,27]. *CRLF2* 과발현은 다온증후군과 연관된 급성 림프모구백혈병에서 빈번히 발견되며 *JAK1* 또는 *JAK2* 유전자의 돌연변이가 동반되는 경우 또한 빈번한 것으로 알려져 있다[26,28]. 그리고 B세포의 분화와 관련된 유전자인 *IKZF1*, *CDKN2A/B* 그리고 *PAX5*의 결손도 흔히 관찰된다[26]. *CRLF2* 유전자가 과발현되는 되는 기전으로는 X 또는 Y 염색체에 존재하는 *CRLF2* 유전자가 염색체의 중간 결손(interstitial deletion)에 의하여 같은 염색체 안에 있는 다른 유전자, 예를 들어 *P2RY8*, *CSF2RA* 등과 재배열됨으로써 발생하는 것이 있다. 또한 매우 드물게는 *CRLF2* 유전자의 점돌연변이(point mutation)에 의해서도 *CRLF2* 과발현이 발생하는 것으로 알려져 있다[26]. *CRLF2* 과발현은 그렇지 않은 집단에 비하여 예후가 매우 불량한 것으로 알려져 있다. MD 앤더슨 암 센터

(MD Anderson Cancer Center)에서 148명의 성인 급성 림프모구백혈병 환자를 대상으로 시행한 연구 결과를 보면 필라델피아 염색체-유사 급성 림프모구백혈병 환자의 5년 생존율은 23%였고 *CRLF2* 과발현이 있는 집단의 5년 생존율은 20%에 미치지 못할 정도로 예후가 매우 불량하였다[29].

JAK-STAT 변이가 있는 필라델피아 염색체-유사 급성 림프모구백혈병에서는 JAK 단백질을 표적으로 하는 타이로신키나아제억제제가 치료제로 효과가 있음이 제시되고 있다[30,31]. 한 증례 보고에 의하면 *JAK2-GOLGA5* 재배열이 있는 필라델피아 염색체-유사 급성 림프모구백혈병 환자에게 JAK 억제제인 룩솔리티닙(ruxolitinib)을 투여하였을 때 미세 잔존 질환이 음성으로 전환되는 효과가 있었다[32]. 이와 같이 JAK-STAT 변이가 있는 경우에는 룩솔리티닙을 추가하는 것이 일부 효과가 있을 수 있지만 MD 앤더슨 암 센터에서 수행한 임상시험(NCT02420717)에서는 필라델피아 염색체-유사 급성 림프모구백혈병에서 룩솔리티닙을 추가하는 것의 효과를 입증하는 데 실패하여 조기 종료되기도 하였다. 그래서 JAK-STAT 변이가 있을 때 룩솔리티닙을 추가하는 것은 향후 추가적인 연구를 통해 검증이 필요한 상태이다.

JAK-STAT 변이가 있는 필라델피아 염색체-유사 급성 림프모구백혈병 환자에서 룩솔리티닙의 효과가 낮음을 설명하기 위하여 수행한 전임상연구에서는 JAK-STAT 변이에 *JAK* 유전자의 돌연변이가 동반되었을 때에는 JAK-STAT 경로를 우회하는 CRKL 경로가 활성화되어 JAK 억제제의 효과를 떨어뜨린다고 제시하였다[33]. 이 연구들은 이렇게 우회하는 경로가 활성화되었을 때에는 CRKL 경로를 억제할 수 있는 약제인 길테리티닙(gilteritinib)을 추가하였을 때 효과적으로 암세포의 사멸을 유도할 수 있다고 보고하였다[33]. 그리하여 향후 *JAK* 유전자 돌연변이를 동반한 JAK-STAT 변이가 있는 필라델피아 염색체-유사 급성 림프모구백혈병 환자의 치료를 위하여 룩솔리티닙과 다른 신호전달 경로를 억제할 수 있는 약제(길테리티닙 등)를 병용 투여하는 것에 대한 임상 연구가 필요할 것이다.

한편 최근에는 JAK-STAT 변이가 있는 필라델피아 염색체-유사 급성 림프모구백혈병 환자의 치료에 BCR2 억제제인 베네토클락스(venetoclax)를 추가하는 것에 대한 연구가 보고되고 있다. 베네토클락스는 항-사멸(anti-apoptotic) 단백질인

BCR2에 부착하여 그 작용을 차단함으로써 암세포의 사멸을 유발하는 약제로 현재 급성 골수백혈병과 만성 림프구백혈병에서 널리 사용되고 있는 약제이다. 한 증례 보고에서는 JAK-STAT 변이가 있는 재발된 필라델피아 염색체-유사 급성 림프모구백혈병 환자에게 베네토클락스를 투여하여 장기간 반응이 유지됨을 보고하였다[34]. 또한 필라델피아 염색체-유사 급성 림프모구백혈병을 포함한 성인 환자 14명을 대상으로 한 1상 임상시험에서는 기존 항암 화학 요법에 베네토클락스를 추가하였을 때 11명(79%)에서 관해 유도 요법 후 미세 잔존 질환이 관찰되지 않았고 관해 유도 요법 및 공고 요법 도중에 사망한 환자가 없어서 독성도 증가하지 않음을 보고하였다[35]. 그리하여 향후 JAK-STAT 변이가 있는 필라델피아 염색체-유사 급성 림프모구백혈병 환자의 치료에 베네토클락스를 병합하는 것의 임상시험 결과가 기대된다.

기타(others)

ABL 활성화 부류 혹은 JAK-STAT 경로 변이에 속하지 않는 필라델피아 염색체-유사 급성 림프모구백혈병 환자 약 10%는 기타 집단으로 분류된다. 여기에는 *RAS* 경로 변이, 예를 들어 *FLT3*, *NRAS*, *KRAS*, *BRAF*, *PTPN11*, *NF1* 유전자 변이 등이 속한다[1]. *RAS* 경로를 억제할 수 있는 약제로는 *FLT3* 억제제나 *MEK* 억제제가 제시되고 있으며 아직 임상에서 적용된 적은 없기 때문에 향후 임상시험이 필요한 상태이다. 한 전임상 연구에 의하면 *RAS* 돌연변이가 있는 필라델피아 염색체-유사 급성 림프모구백혈병 환자의 암세포에 *MEK* 억제제인 트라메티닙(trametinib)을 투여하였을 때 암세포가 효과적으로 사멸하는 것이 관찰되었다. 따라서 향후 이러한 약제를 이용한 임상시험이 필요할 것이다[33].

기존의 항암 화학 요법과 조혈모세포 이식

필라델피아 염색체-유사 급성 림프모구백혈병 환자에게 적합한 기존의 항암 화학 요법은 아직 정립되지 않았다. 다만 항암 화학 요법을 선택할 때 환자의 연령을 고려하는 것이 필요하다[36]. 필라델피아 염색체-유사 급성 림프모구백혈병은 소아와 젊은 성인에서 호발하는데 이러한 연령의 환자에게는 소아 환자의 항암 화학 요법(pediatric inspired regimen)으로

치료를 하는 것이 추천된다[37,38]. 그리고 노인이거나 기저 질환이 있는 환자에게는 저강도의 항암 화학 요법을 시행하는 것이 좋겠다[39]. 또한 필라델피아 염색체-유사 급성 림프모구 백혈병은 재발의 위험성이 높고 예후가 불량하므로 완전 관해에 도달한 환자의 경우에는 동종 조혈모세포 이식을 시행하는 것이 권장된다[40].

결론

필라델피아 염색체-유사 급성 림프모구백혈병은 성인 급성 림프모구백혈병의 약 20-30%를 차지하며 예후가 매우 불량한 아류형(subtype)이다. ABL을 표적으로 하는 약제와 JAK-STAT 경로를 표적으로 하는 약제들이 현재 다양한 증례 보고에서 효과를 나타내고 있으며 임상시험이 진행 중이다. 우리나라에서도 이러한 필라델피아 염색체-유사 급성 림프모구백혈병 환자에게 표적 치료제를 추가하여 사용하는 항암 요법의 도입이 필요한 상태이며 향후 급성 림프모구백혈병 연구를 통해서 활발한 임상 연구가 진행되어야 하겠다.

중심 단어: 필라델피아 염색체-유사; 급성 림프모구백혈병; 타이로신кина제억제제

CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

FUNDING

This work was supported by the research fund of Chungnam National University (2024) and the grants from the Korean Society of Hematology Research Fund (ICKSH-2023-04).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

JS Koh: Conceptualization, methodology, funding,

formal analysis, investigation, data curation, writing - original draft preparation.

IC Song: Conceptualization, supervision, methodology, funding, formal analysis, validation, data curation, writing - review & editing.

ACKNOWLEDGEMENTS

None.

REFERENCES

1. Tran TH, Tasian SK. How I treat Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia in children, adolescents, and young adults. *Blood* 2025;145:20-34.
2. 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* 2009;10:125-134.
3. 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.
4. 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.
5. Marke R, van Leeuwen FN, Scheijen B. The many faces of IKZF1 in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2018;103:565-574.
6. Roberts KG, Morin RD, Zhang J, et al. Genetic alterations activating kinase and cytokine receptor signaling in high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell* 2012;22:153-166.
7. 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.
8. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375-2390.
9. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1720-1748.
10. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The international consensus classification of mature lymphoid neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood* 2022;140:1229-1253.
11. Herold T, Baldus CD, Gökbuget N. Ph-like acute lymphoblastic leukemia in older adults. *N Engl J Med* 2014;371:2235.
12. Frisch A, Ofra Y. How I diagnose and manage Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2019;104:2135-2143.
13. Harvey RC, Tasian SK. Clinical diagnostics and treatment strategies for Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv* 2020;4:218-228.
14. Alghandour R, Sakr DH, Shaaban Y. Philadelphia-like acute lymphoblastic leukemia: the journey from molecular background to the role of bone marrow transplant-review article. *Ann Hematol* 2023;102:1287-1300.

15. 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.
16. Zhang Y, Gao Y, Zhang H, et al. PDGFRB mutation and tyrosine kinase inhibitor resistance in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2018;131:2256-2261.
17. Yadav V, Ganesan P, Veeramani R, Kumar VD. Philadelphia-like acute lymphoblastic leukemia: a systematic review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021;21:e57-e65.
18. Sakurai Y, Sarashina T, Toriumi N, et al. B-cell precursor-acute lymphoblastic leukemia with EBF1-PDGFRB fusion treated with hematopoietic stem cell transplantation and imatinib: a case report and literature review. *J Pediatr Hematol Oncol* 2021;43:e105-e108.
19. Zhang X, Wang Y, Tian X, et al. Delineation of features, responses, outcomes, and prognostic factors in pediatric PDGFRB-positive acute lymphoblastic leukemia patients: a retrospective multicenter study. *Cancer* 2024;130:3902-3912.
20. Lengline E, Beldjord K, Dombret H, Soulier J, Boissel N, Clappier E. Successful tyrosine kinase inhibitor therapy in a refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with EBF1-PDGFRB fusion. *Haematologica* 2013;98:e146-e148.
21. Tan KW, Zhu YY, Qiu QC, et al. Rapid molecular response to dasatinib in Ph-like acute lymphoblastic leukemia patients with ABL1 rearrangements: case series and literature review. *Ann Hematol* 2023;102:2397-2402.
22. 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.
23. 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.
24. Kaiser F, Lunghi M, Cardinali D, et al. Ponatinib alone or with chemo-immunotherapy in heavily pre treated Philadelphia-like acute lymphoblastic leukemia: a CAMPUS ALL real-life study. *Haematologica* 2024;109:4095-4099.
25. Aaronson DS, Horvath CM. A road map for those who don't know JAK-STAT. *Science* 2002;296:1653-1655.
26. Tasian SK, Loh ML, Hunger SP. Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2017;130:2064-2072.
27. Herold T, Schneider S, Metzeler KH, et al. Adults with Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia frequently have IGH-CRLF2 and JAK2 mutations, persistence of minimal residual disease and poor prognosis. *Haematologica* 2017;102:130-138.
28. Harvey RC, Mullighan CG, Chen IM, 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.
29. Jain N, Roberts KG, Jabbour E, et al. Ph-like acute lymphoblastic leukemia: a high-risk subtype in adults. *Blood* 2017;129:572-581.
30. Kołodrubiec J, Kozłowska M, Irga-Jaworska N, et al. Efficacy of ruxolitinib in acute lymphoblastic leukemia: a systematic review. *Leuk Res* 2022;121:106925.
31. Niswander LM, Loftus JP, Lainey É, et al. Therapeutic potential of ruxolitinib and ponatinib in patients with EPOR-rearranged Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2021;106:2763-2767.
32. Ding YY, Stern JW, Jubelirer TF, et al. Clinical efficacy of ruxolitinib and chemotherapy in a child with Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia with GOLGA5-JAK2 fusion and induction failure. *Haematologica* 2018;103:e427-e431.
33. Sasaki K, Yamauchi T, Semba Y, et al. Genome-wide CRISPR-Cas9 screen identifies rationally designed combination therapies for CRLF2-rearranged Ph-like ALL. *Blood* 2022;139:748-760.
34. Ferrari A, Cangini D, di Rorà AGL, et al. Venetoclax durable response in adult relapsed/refractory Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia with JAK/STAT pathway alterations. *Front Cell Dev Biol* 2023;11:1165308.
35. Aldoss I, Zhang J, Shimamoto K, et al. Venetoclax in combination with a pediatric-inspired regimen for the treatment of newly diagnosed adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2024 Nov 7 [Epub]. <https://doi.org/10.3324/haematol.2024.286427>.
36. Siegel SE, Stock W, Johnson RH, et al. Pediatric-inspired treatment regimens for adolescents and young adults With Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: a review. *JAMA Oncol* 2018;4:725-734.
37. Lee JW. Optimal therapy for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia-current perspectives. *Blood Res* 2020;55:S27-S31.
38. Zeckanovic A, Fuchs P, Heesen P, Bodmer N, Otth M, Scheinemann K. Pediatric-Inspired regimens in the treatment of acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults: a systematic review. *Curr Oncol* 2023;30:8612-8632.
39. Rivano M, Mengato D, Chiumente M, Messori A. Low-intensity and chemo-free treatments in Ph+ ALL: progression-free survival based on indirect comparisons. *Hematol Rep* 2023;15:670-683.
40. Saadeh SS, Litzow MR. Hematopoietic stem cell transplant in adults with acute lymphoblastic leukemia: the present state. *Expert Rev Hematol* 2018;11:195-207.