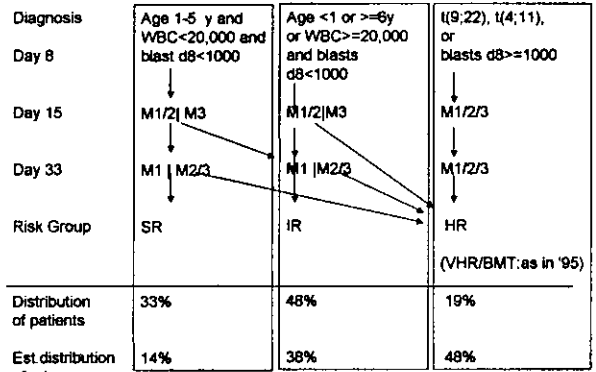


AIEOP-LLA2000/ALL-BFM2000 MRD Study

	AIEOP	BFM	SUM
Eligible Patients	705	1079	1774
Death before MRD	15	9	24
No CR Material	15	16	31
No MRD Marker	14	40	54
No Sensitivity	9	32	41
Not stratified	166	106	272
MRD Stratified	485	867	1352
	69%	81%	76%

ALL non-MRD t-BFM-SG Study 2000 Risk Classification



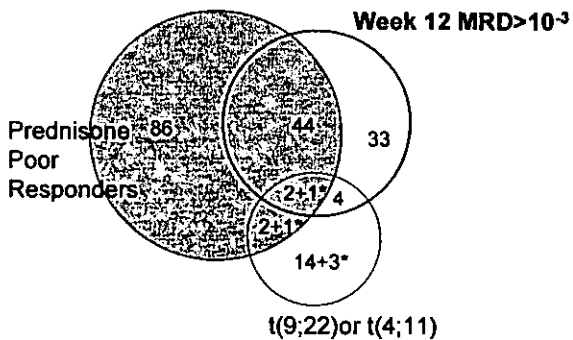
Stratified With MRD

	Original Risk	SR	MR	HR	Stratified	
MRD Risk	SR	236	296	22	532/554	39%
	MR	212	381	85	593/678	44%
	HR	14	41	85	285/120	17%
	Total	462	718	172	1352	
		34%	53%	13%		*227

AIEOP-LLA2000/ALL-BFM2000 High Risk/2003.8

	AIEOP	BFM	Sum	Total
High Risk	124	161	285	1774
Resistant	14	27	41	
t(9;22)	13	16	29	
t(4;11)	9	5	14	
PPR	62	83	145	
MRD tp2	26	29	55	MRD+100
Not Known	0	1	1	

AIEOP-LLA2000/ALL-BFM2000 Overlap in High Risk



MRD follow up in High Risk Group of AIEOP LLA2000/ALL BFM 2000 ASH 2002

	Day 15	Day 33	Day 33	1HR Block	2HR Block	3HR Block	4HR Block	5HR Block	6HR Block	7HR Block	Maintenance Therapy
No.1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
No.2	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
No.3	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
No.4	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
No.5	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
No.6	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
No.7	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
No.8	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
No.9	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
No.10	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
No.11	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
No.12	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
No.13	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
No.14	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
No.15	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
No.16	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
No.17	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	

Legend: ● > 10⁻³, ○ No material, ■ SCT, ○ MRD negative

厚生労働科学研究費補助金

(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)

「小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究」班

平成 15 年度 第 1 回班会議

国際 BFM 会議報告:再発 ALL に関する国際 BFM の取り組み

TCCSG (東邦大)小原 明

G. Henze 博士を議長に 3 日間にわたり再発 ALL について主に次の 3 点が議論された。1.欧州小児再発白血病会議(EURAL)が 2003 年 1 月に開催され以下の事が話し合われたのと報告があった。(1)再発症例のリスク分類(S1-4)の合意 (2)High Risk CNS 再発の定義と meta-analysis を目指した共通 data-base 構築の合意 (3)各国の再発治療の現況 2.欧州各国の再発 ALL の治療成績の発表 3.再発 ALL に対する移植治療(殊に自家骨髄移植)。

再発症例のリスク分類は再発時期により very early(治療開始後 18 ヶ月以内)、early(18 ヶ月から治療終了 6 ヶ月まで)、late(治療終了 6 ヶ月以降)の 3 群に分け、これを元に再発部位(骨髄・髄外単独・骨髄髄外同時)によってリスク S1-S4 の 4 段階に分類する方法が、共通の分類方法として各国の治療成績の発表にも用いられていた。

再発 ALL に対する治療成績は ALL-REZ BFM96 が報告されリスク群(S1-S4)毎に EFS は 83, 47, 21, 17%(全体 40%)と報告され、この 96 研究では S2 群の化学療法と造血細胞移植で治療成績に差を認めなかった(ただし HLA 一致家族ドナーでは良好な成績)。これを受け、2002 年から ALL-REZ pilot 2002 が行われ、中間報告がされた後、本年 6 月から本試験に入ることが発表された。この新研究では MRD を用いた治療層別化が行われる。

このほか欧州の再発治療成績はイタリア(AIEOP)、オランダ(DCLSG)、北欧(NOPHO)、英国(MRC/UKALL)、フランス(COPRALL)からそれぞれ発表があった。

厚生労働科学研究費補助金
「小児造血腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究」 平成15年度 第1回委員会

国際BFM会議報告：再発ALLに関する国際BFMの取り組み

TCCSG (東京大) 小原 明

G. Henze博士を議長に3日間にわたり再発ALLについて主に次の3点が議論された。1. 欧州小児再発白血病登録(BEAM)が2003年1月に開催され以下の事が話し合われたのと報告があった。(1)再発症例のリスク分類(S1-4)の合意 (2)High Risk CNS再発の定義とmeta-analysisを目標とした共通data-base構築の合意 (3)各国の再発治療の現状 2. 欧州各国の再発ALLの治療成績の発表 3. 再発ALLに対する移植治療(特に自家骨髄移植)。

再発症例のリスク分類は再発時期によりvery early (治療開始後18か月以内)、early(18か月から治療終了6か月まで)、late(治療終了6か月以降)の3群に分け、これを元に再発部位(骨髄・髄外浸染・骨髄腔外同時)によってリスクS1-S4の4段階に分類する方法が、共通の分類方法として各国の治療成績の発表にも用いられていた。

再発ALLに対する治療成績は ALL-REZ BFM96が報告されリスク群(S1-S4)毎にEFSは83, 47, 21, 17% (全体40%)と報告され、この96研究ではS2群の化学療法と造血細胞移植で治療成績に差を認めなかった(ただしHLA一致家系ドナーでは良好な成績)。これを受け、2002年からALL-REZ pilot 2002が行われ、中間報告がされた後、本年6月から本試験に入ることが発表された。この新研究ではMRDを用いた治療別化が行われる。

このほか欧州の再発治療成績はイタリア(AIEOP)、オランダ(DQLSG)、北米(OOPFD)、英国(MRC/UKALL)、フランス(COPRAL)からそれぞれ発表があった。

14th I-BFM-SG Meeting 2003
Resistant disease

Committee Chair: G. Henze, A. Stackelberg, C. Peters

Summary

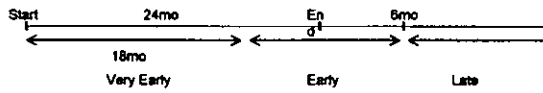
1. 3rd EUREAL meeting (Jan 2003, Strasbourg)
2. BFM ALL REZ96, 2002 pilot
3. DCOG(20-25y), NOPHO(170/35-40/y), AIEOP(350/80/y), UK
4. High Risk isolated CNS relapse
5. TEL/AML1 late relapse (poor responding clone)
6. AutoBM/CR2/ExMed, Late relapse
7. MRD stratification/MatchFD/2CR/S2/BFM
8. MRD stratification/AlloBMT/2CR/UK
9. MRD stratification/isoExMed
10. SCT?, curative, palliative, supportive Rx?/CR3

2003/05/11 TCCSG
2003/06/21 Horibe

14th I-BFM-SG Meeting 2003
Resistant disease

Definition of Risk group S1-S4

Location	nonT ALL			T ALL		
	CNS	BMcomb	BM	CNS	BMcomb	BM
	Testis			Testis		
Very Early	S2	S4	S4	S2	S4	S4
Early	S2	S2	S3	S2	S4	S4
Late	S1	S2	S2	S1	S4	S4



2003/05/11 TCCSG
2003/06/21 Horibe

14th I-BFM-SG Meeting 2003
Resistant disease

ALL-REZ BFM 96

Risk group: S1-S4
Time: very E 21%, E 29%, Late 50%
IBM 62%, BMc21%, ER17%
Ph16%, TEL/AML1 19%, MLL 3%

Risk G	S1	S2	S3	S4	total
Total	29	348	69	107	553
Death	-	6	3	12	21 4%
no2CR	-	8	10	38	54 10%
CR2			336	59	57 478
TRD		1	15	14	5 35
Relapse	4	115	24	33	176
2CCR	24	203	13	19	259
EFS%	83	47	21	17	40 OS 25%

2003/05/11 TCCSG
2003/06/21 Horibe

14th I-BFM-SG Meeting 2003
Resistant disease

ALL-REZ BFM 96

Risk G	S1	S2	S3	S4	total	2CCR	TRD
SCT		1	64	43	33	141	234
MFD	1	28	11	10	44	36	4
MUD		32	24	20	32	32	22
Auto		1	1	2	4		

S3S4
SCT(total) EFS 36±0.8%
Chemo EFS 0%

S2 Chemo vs SCT

SCT; median 140days after 1stR
EFS; Chemo 44%
SCT 66% plateau p=0.28
MFD 93%
MUD 42% p<.001

MRD stratification

2003/05/11 TCCSG
2003/06/21 Horibe

14th I-BFM-SG Meeting 2003
Resistant disease

EURAL meeting (Jan 2003, Strasbourg)

Treatment of ALL-relapse and isolated CNS-relapse

1. EURAL common data-base on CNS relapse to perform a retrospective meta-analysis
2. Common protocol on treatment of patients with high-risk CNS relapse
Ommaya-reservoir
F1 / F2 induction(BFM)
R2-R1-R2 consolidation(BFM)
Stem cell harvest: 3g CPM
Conditioning: TBI+VP16, BU+VP16+CY(-c8), CNS boost 6Gy,
10W, CNS directed maintenance: VCR, DEX, Tit

2003/05/11 TCCSG
2003/06/21 Horibe

14th I-BFM-SG Meeting 2003
Resistant disease

ALL-REZ BFM 98

Isolated CNS relapse			
nonT	n=112	EFS	48%
T	n=21		29%
boy	n=52		64%
girl	n=81		30%
Age<6	n=79		54%
>6	n=54		23% p=.003

ALL-REZ BFM 2002

F1-F2-R2-R1-R2-R1-Cy(harvest autoBM)-R2-Conditioning-AutoBMT-Reintens
Ommayer Reservoir tripleIT

2003/05/11 TCCSG
2003/06/21 Horbe

14th I-BFM-SG Meeting 2003
Resistant disease

ALL-REZ BFM 2002

1. F1 + F2 induction / within 3 weeks
DEX+VCR+HD-MTX +PEG-ASP+IT / 8days
DEX+VCR+HD-AraC+PEG-ASP+IT / 6days
2. R1/2 vs II-IDA
3. Risk S2 Chemo vs SCT // MRD stratification
4. Asp ; E.coli
5. 6MP and weekly oral MTX
6. High Risk CNS relapse; High dose chemo and radiotherapy and auto SCT
7. Uniform SCT protocol (prot ALL SZT BFM 2003)
8. SCT for S3 and S4
9. MFD and MUD in S2 / MRD

Pilotn=81(vE 21, E 24, L36) (BM 51, comb19, CNS11)

early results

induction death 1, No2CR 6(7%), 2ndCR 74(91%)
TRD 4, Relapse 4, 2ndCCR 66(82%)

2003/05/11 TCCSG
2003/06/21 Horbe

14th I-BFM-SG Meeting 2003
Resistant disease

ALL-REZ BFM 2002 pilot

MRD / S2 ALL relapse

N=84

MRD at point 3 10^{-3} n=50 EFS 75% OS 95%

> 10^{-3} n=34 EFS 44% OS 49% SCT censored

S2 subgroup ABC

	isoBM	nonT	comBM
Blast	A	A	A
<1 PB	A	A	A
1-10K	B	A	A
>10K	C	A	A
Ph1	C		

MRD	total	S2A	S2B	S2C
10^{-4}	9	2	6	1
-4...-3	5	1	4	-
-3...-2	7	2	4	1
>-2	10	4	5	1

2003/05/11 TCCSG
2003/06/21 Horbe

14th I-BFM-SG Meeting 2003
Resistant disease

AIEOP ALL REC 03

- S1 MRD10^{-3} BFM II-IDA, no SCT
- S2 rand. BFM II-IDA vs I-IDA,
MFD(+); MFD-BMT
<48mo and MFD(-); MUD
MRD(+)(atPoint3 and MFD(-)MUD(-); FLAG/DNX and Haplo
- S3, 4 rand. IDA/AraC vs FLAG/DNX
- isoCNS MFD(+): BMT
MFD(-): autoBMT? Chemo Radiotherapy?

2003/05/11 TCCSG
2003/06/21 Horbe

14th I-BFM-SG Meeting
(May 2-4, 2003, Paris)

Session: INTERFANT99

INTERFANT99 の結果

解析症例: 217 例(うち 47 例が other group の症例)

	SR	HR
Female	81	50
Male	94	50

11q23 異常: 82.3%

ライダマイズ(MARAM) 前の再発

	SR	HR
症例数	174	83
導入死	3	4
治療抵抗	1	3
再発	9	10
CR 中の死亡	7	2
CCR	154 (88.5%)	64 (77.1%)

ライダマイズ

	SR	HR
症例数	142	83 (BMT 27 を除く)
ランダムマイズなし (24% はランダムマイズされていない)	34	9
→ Clinical decision, patient's refusal, et al		
ランダムマイズあり (76%)	109	26

BMT

HR 23 例に実施 (HLA 一致同胞)

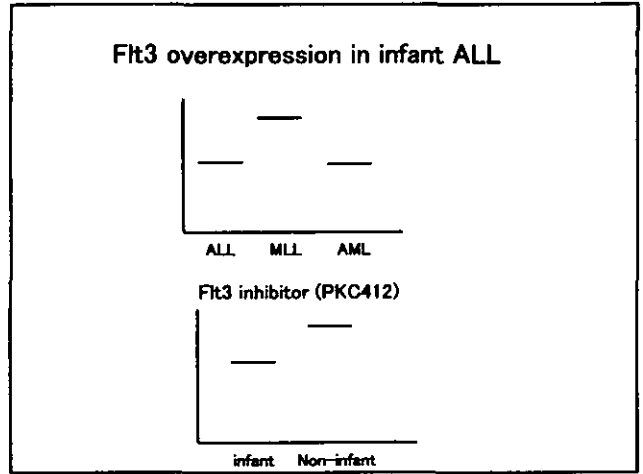
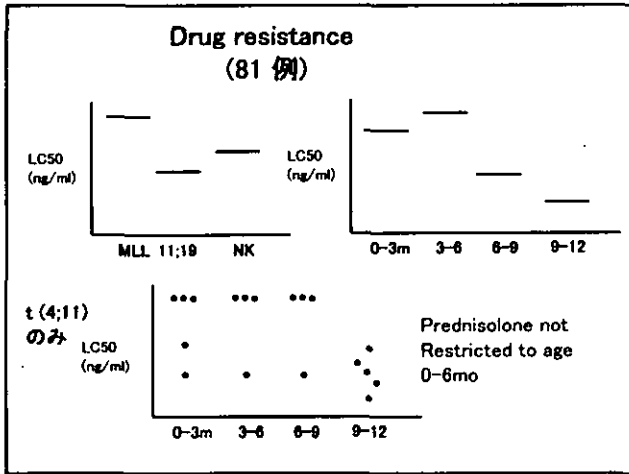
SCT は HR 全てに適応あり?

t(4;11) は SCT with Bu/VP/CY だが、将来的には Bu/CY/PAM を考慮。

再発例は TBI 使用する。

ライダマイズ(MARAM) 後の転帰

	SR	HR
症例数	108	26
再発	18	13
2y EFS	59.7%	34% (BMT センサーでも 50.8%)
予後因子	年齢、WBC 数 11q23, CD10 steroid response (PGR 60%, PPR 34%)	



MRD study for infant ALL

1. Ig/TCR, MLL の RO-PCR を行う
2. 対象: 91 例 (MLL+ 54, del 2, MLL- 19, ND 16)
3. TCR: 40%
IgH: 82%
D_H-J_H: 56% (小児より多い)
4. IgH → MLL+, MLL- で差はなし
D_H-J_H → MLL+ に多い
Igκ, Igλ → 少ない

Induction intensification and allogeneic bone marrow transplantation in infant ALL: A COG Pilot Study

Induction: Weeks 1-3
Re-Induction: Weeks 8-10

Day1	8	15
VCR DNR DNR	VCR	VCR
CTX CTX CTX CTX ASP	ASP	ASP ASP ASP ASP ASP
TTT PRED	TTT	TTT
GCSF		

VCR: 0.05 mg/kg GCSF: 5 µg/kg
DNR: 2-3 mg/kg TTT: MTX 7.5 mg, HC 7.5mg, AraC 15mg
CTX: 250 mg/m²
ASP: 6000 U/m²
PRED: 40 mg/m²

Induction intensification: Weeks 4-6

Week4	5	6
HD MTX LCV TTT	HD MTX LCV TTT	CTX CTX CTX CTX CTX CTX VP VP VP VP VP VP
GCSF		

HD MTX: 4 g/m², 24h
VP16: 100 mg/m²
CTX: 300 mg/m²
GCSF: 5 µg/kg

Consolidation: Weeks 11-15

Week11	12	13	15
HD MTX LCV TTT	HD MTX LCV TTT	CTX CTX CTX CTX CTX VP VP VP VP VP	
GCSF			HDAC HDAC ASP HDAC HDAC

HD MTX: 4 g/m², 24h
VP16: 100 mg/m²
CTX: 300 mg/m²
HDAC: 3 g/m²
ASP: 6000 U/m²
GCSF: 5 µg/kg

平成15年度第1回研究会

14th I-BFM-SG Meeting
(May 2-4, 2003, Paris)

Session: Biology & Diagnosis

プログラム

TF2: Diagnostic issues
Identification of MLL fusion genes
Lineage shift in acute leukemia
TF3: Drug resistance/apoptosis
Apoptotic defects found in pediatric ALL
Identification of genes associated with cellular drug Resistance in specific subgroups of leukemias; use of microarrays.
TF5: Genetic variation
Contribution of genetic aberrations (polymorphisms and/or Mutations) in cellular response and clinical side-effects to Drugs in pediatric leukemia.
TF6: Pathogenesis
Epidemiology of ALL in Nordic countries
Primitive CD34+CD19- progenitor/stem cells in MLL/AF4
And BCR/ABL pos childhood ALL

Etiology/Pathogenesis of TEL/AML leukemias.
Identification of new genetic determinants in oncogenesis
And clinical outcome in pediatric leukemia
TF8: Treatment response monitoring
MRD by flow cytometry: A prospective AIEOP-BFM study
MRD project in ALL-IC BFM 2002
The "MiniMini Project"
Surface antigen modulation during steroid prephase:
Implication for MRD detection by flow

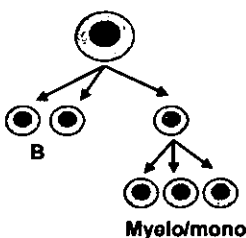
Receptor tyrosine kinases and other treatment targets
VEGFR inhibitors in AML
FLT3 and c-kit as treatment targets
RNA interface as novel treatment modality
Down syndrome AML and GATA1 mutations
Development of a RQ-PCR method for the evaluation
of clonal evolution of FLT3/ITD in AML

TF2: Diagnostic issues
Identification of MLL fusion genes
Lineage shift in acute leukemia

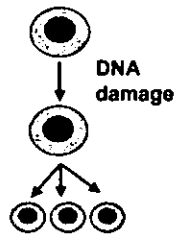
1. FISH-based screening assay
MLL : >40 の転座相手遺伝子
TEL : >19 の転座相手遺伝子、のため FISH が有用
ALL-FISH interface screening
少量のサンプルで可能
全ての患者で可能
国際共同研究が可能
2. Genomic PCR for MLL
Inverse PCR to identify the potential partner gene
3. Conversion of leukemic lineage from Dx to relapse
733 → 181 relapse → 13 が lineage switch
Median 3y (1.2 - 8y), 9/10 → different karyotype,
8/13 → MLL+, 12/13 → died with progression
lineage switch 0.4%, Median 10m (rare case が induction 中)

考えられる lineage switch の機序

1. Selection process

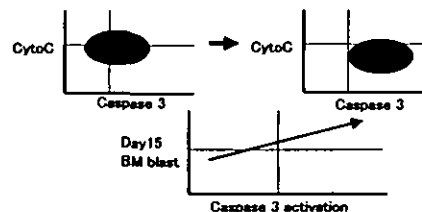


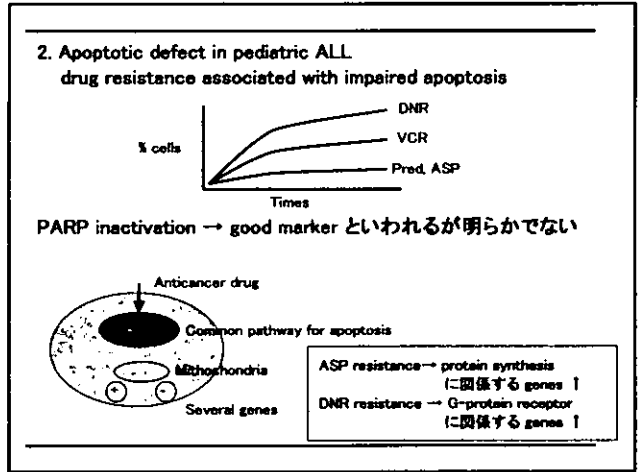
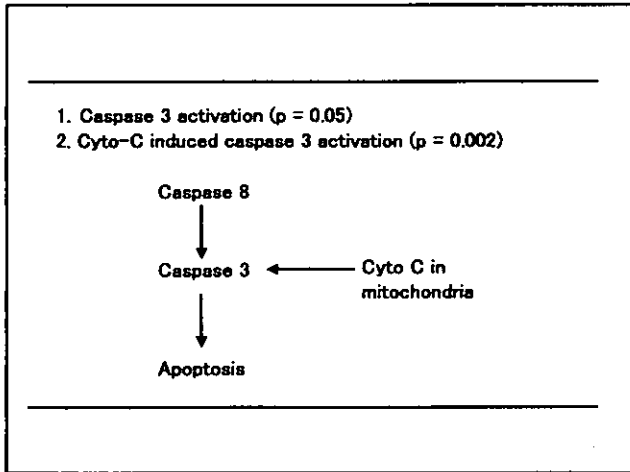
2. Reprogramming



TF3: Drug resistance/apoptosis
Apoptotic defects found in pediatric ALL
Identification of genes associated with cellular drug resistance in specific subgroups of leukemias

1. Apoptosis (activation of apoptotic pathway by anticancer Tx)
CD98 ↑ → CR
Bcl2 ↑ → no CR
Caspase 2/3 → no CR, but no correlation
Induction Tx (により) caspase activation in mitochondria





TF5: Genetic variation
 Contribution of genetic aberrations (polymorphisms and/or Mutations) in cellular response and clinical side-effects to Drugs in pediatric leukemia.

小児 ALL 特有の hereditary polymorphism の発見

1. Cellular response (pred receptor gene, ATM, cyto P450)
2. Side effects
3. Genetic alterations

1. Steroid receptor: codon363 の polymorphism
2. Side effects: steroid receptor gene, vit D receptor gene, collagen 1 gene, estrogen receptor gene, cyto P450 family

治療にて bone mineral density が減少し体重が増加するのは、vit D receptor gene が関係?
 collagen 1 の polymorphism は T-ALL で知られている。

TF6: Pathogenesis
 Epidemiology of ALL in Nordic countries
 Primitive CD34+CD19- progenitor/stem cells in MLL/AF4 and BCR/ABL pos childhood ALL

1. Epidemiology of ALL
 UK, Czech → ALL ↑ している
 NOPHO データ: ALL +0.2%/year,
 preB ALL +0.3%/year,
 infant -1.2%/year

t(12;21) → 1% が胎生期に陽性(通常の10倍)
 9000 例の smear mRNA を用いて解析予定

2. Primitive CD34+CD19- progenitor/stem cells in MLL/AF4 and BCR/ABL pos childhood ALL
 t(12;21) ALL → 7% (1-12%) in CD34+CD19- cells
 t(9;22) ALL → 46% (15-85%)
 t(4;11) ALL → 71%
 myeloid colony を見ると t(9;22), t(4;11) は陽性
 ↓
 より immature stage から起こっている
3. Etiology/pathogenesis of TEL/AML leukemias
 23% : only t(12;21), 35% : TEL del

TF8: Treatment response monitoring
 MRD by flow cytometry: A prospective AIEOP-BFM study
 MRD project in ALL-IC BFM 2002

Flow cytometry (BFM 1995): HR group では DFS に関係
 4-color : PB でも行いやすい

		PCR				
		(-)	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻²	
FCM	(-)	39	1	2	0	42
	10 ⁻⁴	2	2	4	1	9
	10 ⁻³	0	1	4	1	6
	10 ⁻²	0	0	2	16	18

MRD を治療早期に PB を用いて行う

Receptor tyrosine kinases and other treatment targets
1. VEGFR inhibitors in AML

診断時の骨髄: VEGFR ↑、寛解すると↓。治療抵抗例では変化なし
VEGFR は leukemic growth ↑
VEGFR 投与により leukemia ↑
VEGFR は予後因子か?: 年齢と相関、M4/M5 で ↑、HR で ↑

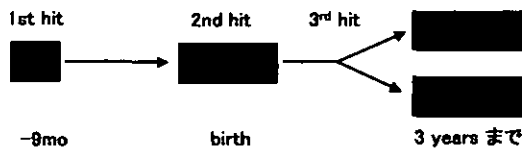
Inhibitors (PTK787/ZK222584)
VEGFR tyr kinase を抑制する。35 例に 500mg X 2 経口投与したが悪化した例が多かった (ASH, 2002)
cell line では抑制した。量を増やせば抑制する。
AraC or MIT との併用で抑制
化学療法との併用で再発 AML に使用予定

Receptor tyrosine kinases and other treatment targets
2. Flt3 and c-kit as treatment targets

Type I, II mutations in AML
Type I: Flt3, c-kit, VEGFR, RAS
Type II: t (8;21), inv (16), t (15;17)

1. Flt3
11.5% に陽性。Infant は陰性。正常核型に多い。M1/M2 に多い。予後不良。
2. c-kit
11.6% に陽性。Exon 8 (codon419): 4.1%, exon 17 (point mutation): 7.5%。M2/M4eo に多い。Flt3 との重複はない。予後に差はないが exon 17 は悪い。

Receptor tyrosine kinases and other treatment targets
3. Down syndrome AML and GATA1 mutations



GATA1 mutation
activation domain に集中。
2nd hit の可能性大: TMD の全てに見られる
Gurthrie spot 解析?
なぜ胎生期?: fetal liver hematopoiesis で
chromosome 21 gene expression が起こる

AML Committee
(International Pediatric AML Study Group)

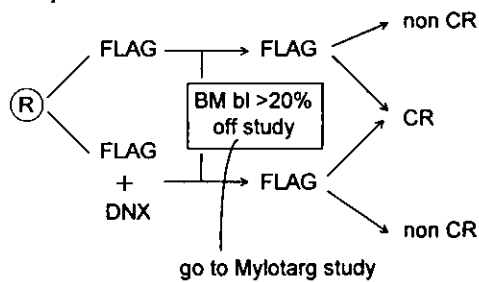
Chairman : G. J. L. Kaspers
(Netherlands)

14th Annual Meeting of the I-BFM-SG
May 2-4, 2003
Paris

Relapse AML 2001/01 (2001.11~)

Registration	BFM-G	33
	BFM-A	8
	Czech	6
	DCLSG	10
	EORTC	10
	Others	
Relapse < 1yr from Dx		52
≥ 1yr from Dx		54
Randomize	no	17
	yes	89
Total		106

Relapsed AML 2001/01



Relapse AML 2001/02 (Mylotarg study)

Single agent phase II study

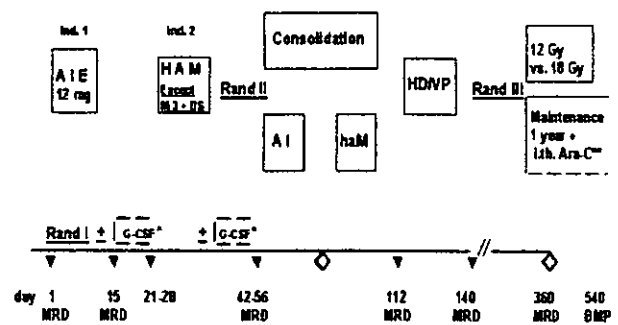
Two doses of single agent Mylotarg
at 7.5 mg/m²/dose,
with a 2-weeks interval.

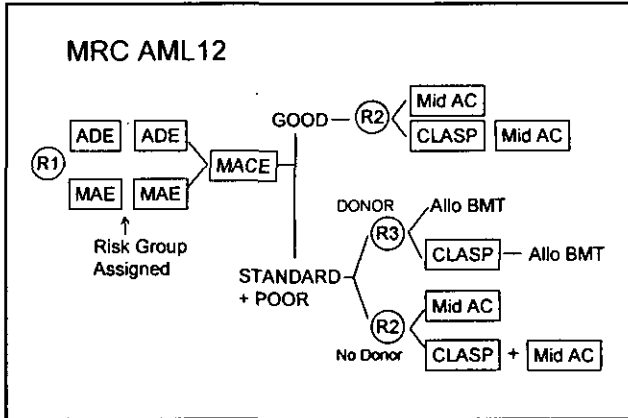
Mylotarg: Getuzumab ozogamicin
(a humanized anti-CD33 antibody linked to calicheamicin)

- 15pts - 8/15 <5% blasts with 5 CRp and 3 stable
- 6/8 responding pts received SCT
- toxicity 1 grade 3 hypotension
- 1 drug - related VOD

(Zwaan et al. Blood 2003 May 15;101: 3868)

Study AML-BFM 98





MRC AML12

Overall survival 67%
DFS 61%

<Conclusion>
1. ADE vs MAE no difference
2. no benefit of CLASP

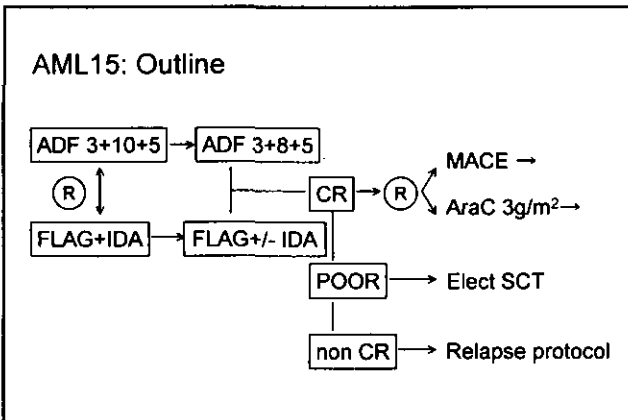
- ### AML 15: Questions
1. FLAG-IDA vs ADE
 2. MACE vs HD-AraC as consolidation
 3. 4vs 5 consolidation of total therapy
 4. Allograft for poor risk patient
 5. ADL and ADF
 6. Mylotarg study

Risk Group

GOOD (20%) t(8;21)
t(15;17)
inv(16)

SR (70%) $\leq 15\%$ blasts BM after course 1

POOR (10%) -5, -7, del(5q),
 $\geq 15\%$ blasts BM

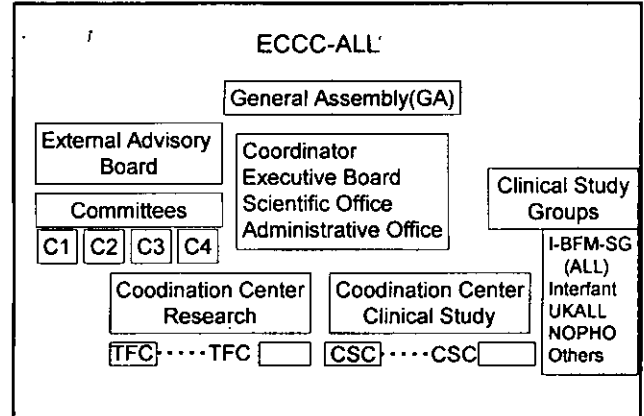


**European Consortium of Cure of Childhood ALL
(ECCC-ALL)**

EU's Sixth Framework Programme
Financial: several million EURO per year

Joint Research Activities
Integrating Activities

Disseminating Activities
Training-Mobility, Spread Of Excellence Activities



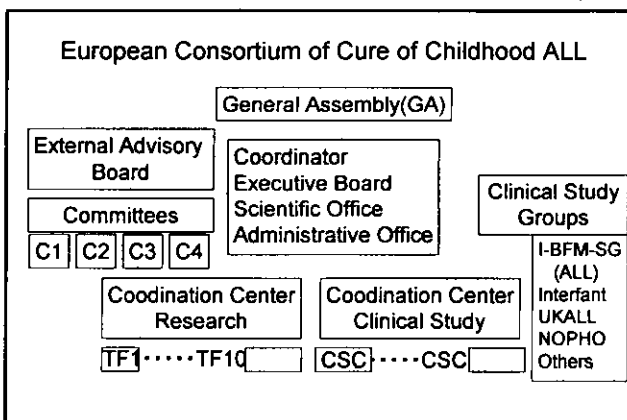
List of Task Forces

- TF1. Biostatics for Information and managements
- TF2. Diagnostic Issues
- TF3. Cellular Drug Resistance and Apoptosis
- TF4. Experimental Therapeutics
- TF5. Genetic Variations
- TF6. Pathogenesis
- TF7. Relapse ALL
- TF8. Treatment Response-Monitoring
- TF9. Treatment Response-Pathophysiology
- TF10. Stem Cell Transplantation

List of Committees

- C1. Committee for Early Clinical Trials
- C2. Committee for Ethics/Public health/... Issues
- C3. Committee for ... Education
- C4. Committee for IT/Infrastructure

European Consortium of Cure of Childhood ALL



Diagnosis and Treatment of Non-Hodgkin's Lymphoma

Alfred Reiter

Dept. of Paediatric Haematology and Oncology, Children's University Hospital Giessen, Germany

Diagnosis and Classification

Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) are classified according to the cell lineage and the differentiation stage of the malignant cells (1). Lymphoblastic lymphomas (LBL) arising from precursor-B and -T-cells of the foreign antigen independent differentiation compartment are distinguished from peripheral (mature) B- and T-cell NHL mirroring cells of the foreign antigen dependent differentiation compartment (WHO). Some subtypes carry non-random chromosomal translocations either resulting in a new fusion gene or in the juxtaposition of a proto-oncogene to immunoglobulin genes or T-cell receptor genes. Minimal requirements for diagnosis are cytomorphology and/or histomorphology and immunophenotype. Investigations of cytogenetics and gene expression profile are an obligation in the future.

Staging

The St. Jude staging system is most frequently applied (2). Basic staging procedures are physical examination, peripheral blood, bone marrow and cerebrospinal fluid examination, chest x-ray, abdominal ultrasound or magnetic resonance imaging (MRI) and cranial MRI. Skeletal scintigraphy may be restricted to patients with bone pain. LDH is a suitable parameter of the tumour mass.

Treatment

Current treatment programs provide children suffering from NHL a chance to survive of more than 85 %. Currently, childhood NHL are subdivided for treatment strategy into at least 3 subgroups: LBL, peripheral (mature) B-cell NHL including Burkett's lymphoma/leukaemia (BL), and anaplastic large cell lymphoma (ALCL). For the small group of patients with non-anaplastic peripheral T-cell lymphomas an optimal treatment is not established yet. Patients with LBL are efficaciously treated with an ALL-type strategy consisting of induction consolidation, re-intensification and maintenance treatment. The drugs used are steroids, Vincristine, L-Asparaginase, Anthracyclines, Cytarabine, purine-analogues, Cyclophosphamide and high-dose Methotrexate. Treatment of B-NHL is based upon the same drugs, except purine-analogues. However, in the B-NHL strategy the drugs are delivered in short courses with high dose intensity. All treatment is completed in 1 to 6 months, stratified for stage and tumour mass. The currently most effective treatment strategy for ALCL follows the same principles. Although local manifestations are the most frequent site of treatment failure the role of local therapy in the treatment of childhood NHL is poorly investigated. In patients without overt CNS-disease relapses in the CNS can effectively be prevented by combined intrathecal and systemic chemotherapy in B-NHL and ALCL. Whether prophylactic cranial irradiation can also be omitted in advanced stage LBL-patients is currently under investigation. In LBL-patients with overt CNS disease cranial irradiation is standard and efficacious treatment. In contrast, for CNS-positive B-NHL patients and ALCL patients, the optimal treatment is not established yet.

Perspectives

Growing knowledge of the genetic events involved in the pathogenesis and drug resistance of NHL may provide targets for a more specific therapeutic intervention. Childhood NHL display a phenotype of more differentiated lymphocytes. Thus, antibodies directed against surface molecules of lymphocytes beyond the lymphoid progenitor cell may become a promising option for future NHL-therapy.

厚生労働省がん研究助成金

「小児の難治性白血病、二次性白血病の治療法に関する研究」(水谷班)

厚生労働科学研究費補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)

「小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究」(堀部班)

平成15年度

厚生労働省 水谷班, 堀部班 合同班会議プログラム

日時 : 平成15年11月2日(日)

8:50 ~ 16:30

場所 : 東京医科歯科大学 5号館 4階 大講堂

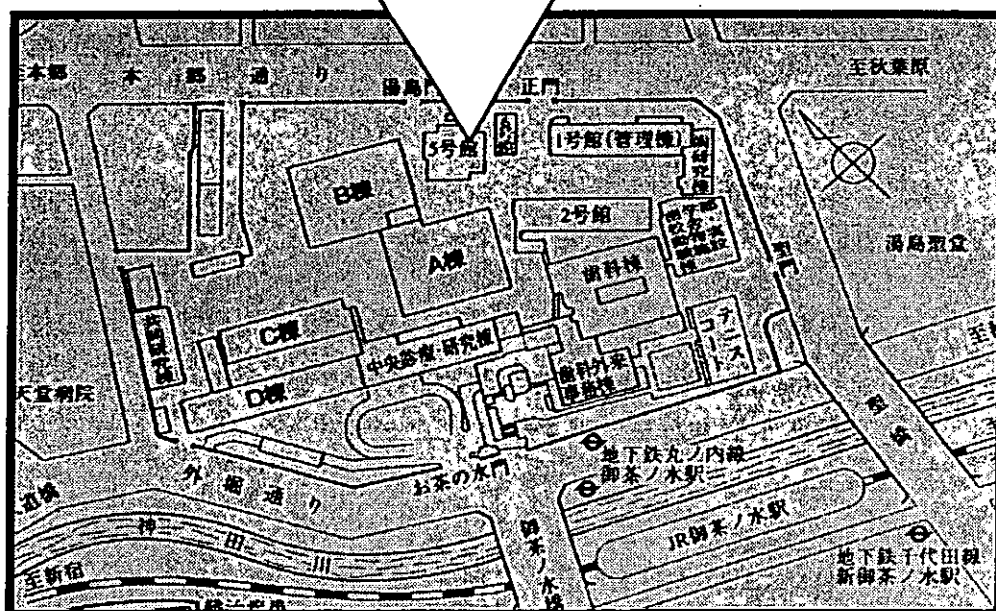
5号館 4F 大講堂 (本会議)

3F 第1ゼミナール室 (乳児委員会)

2F 第2ゼミナール室 (AML委員会)

2F 第3ゼミナール室 (Ph1-ALL)

2F 第4ゼミナール室 (リンパ腫)



<午前の部>

8:50 開会挨拶

9:00 座長 真部 淳

乳児白血病治療研究の現況 (20分)

Real-timePCR法を用いたWT1遺伝子およびキメラmRNA定量による、MLL陽性乳児ALLのMRD解析

康 勝好、石井 栄一、乳児白血病共同研究会

乳幼児の移植におけるブスルファン投与量と試験投与

佐藤 武幸 (千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部)

中村 裕義 (千葉大学医学部附属病院薬剤部)

9:20

AML99治療研究の現況 (30分)

AML99中間解析

月本 一郎、多和 昭雄、田淵 健

AML99-M3の中間解析

今泉 益栄、土屋 滋

AML99-Downの中間解析

小島 勢二、工藤 寿子

再発例の検討

中山 秀樹、矢部 普正

9:50 座長 多和 昭雄

JALCS ALL-97治療研究の成果と問題点 (20分)

堀部 敬三 (国立名古屋病院)

10:10

TCCSG L99-15プロトコールにおけるTCR、JH遺伝子再構成をターゲットとしたMRD半定量検出の後方視的中间評価 (20分)

高橋 浩之、生田 孝一郎、小原 明、真部 淳、林 泰秀、土田 昌宏 (TCCSG)

10:30

二次性白血病登録—今年度までの集計から— (20分)

恒松 由記子 (国立成育医療センター)

10:50 座長 石井 栄一

乳児および小児白血病における遺伝的背景について (20分)

清水 喜美子 (国立がんセンター)

11:10

MLL rearrangement発生モデルの検討 (20分)

中田 慎一郎、長澤 正之、水谷 修紀 (東京医科歯科大学)

11:30 座長 清水 喜美子

小児白血病、MDSにおけるNUP98、HOX、AML1、MLL、FLT3 遺伝子の異常と臨床像 (20分)

竹谷 健、滝 智彦 (東京大学)、林 泰秀 (群馬県立小児医療センター)

11:50

バーキットリンパ腫と未分化大細胞型リンパ腫の染色体異常と臨床像 (20分)

金子 安比古、渡辺 直樹 (埼玉がんセンター)

12:10 昼食

<午後の部>

13:00~13:30 座長 月本 一郎

JPLSG AML 委員会報告 (5分)

AML04 protocol の基本戦略 (10分)

AML04 protocol の基本戦略 (5分)

AML04 protocol の基本戦略 (5分)

討論 (5分)

多和 昭雄 (国立病院大阪医療センター)

富澤 大輔 (埼玉県立小児医療センター)

飯塚 進 (国立札幌病院)

高橋 浩之 (横浜市立大学)

13:30~14:10 座長 土田 昌宏

乳児 ALL 治療研究の進捗状況 (10分)

Ph1ALL 臨床試験計画の進捗状況 (10分)

B-NHL 治療研究の進捗状況 (10分)

LBL 治療研究の進捗状況 (10分)

石井 榮一 (佐賀大学医学部)

真部 淳 (東京大学医科学研究所)

鶴澤 正仁 (愛知医科大学)

豊田 恭徳 (神奈川こども医療センター)

14:10~15:00 座長 鶴澤 正仁

ALCL99 治療研究の進捗状況 (5分)

JPLSG プロトコルの登録について (15分)

プロトコル審査のあり方 (20分)

討論 (10分)

瀧本 哲也 (国立名古屋病院)

瀧本 哲也 (国立名古屋病院)

駒田 美弘 (三重大学)

休憩 (10分)

15:10~16:00 座長 土屋 滋

がんの子どもたちへのインフォームドコンセント (20分) 藤井 裕治 (浜松医科大学)

倫理問題ワーキンググループ報告 (20分)

土屋 滋 (東北大学)

討論 (10分)

16:00~16:30

JPLSG について (20分)

堀部 敬三 (国立名古屋病院)

事務連絡 (5分)

第6回堀部班拡大コアメンバー会議議事録

日時:平成15年4月19日(土) 10:00~13:30

場所:(株)キリンビール名古屋支店会議室

出席者(敬称略):石井榮一、岡村 純、小田 慈、河野嘉文、駒田美弘、小泉晶一、小島勢二、月本一郎、
土田昌宏、土屋 滋、片野直之(鶴澤正仁代理)、中畑龍俊、花田良二、林 泰秀、原 純一、
藤本純一郎、堀部敬三、牧本 敦、水谷修紀、森本 哲、渡邊 新

堀部班事務局:瀧本哲也

欠席者(敬称略):小林良二、豊田恭徳

堀部Dr:上田一博先生のご退官に伴い、平成15年度より新しく中四国代表として小田 慈先生にコアメンバーに加わっていただくことになった。

異論はなく、了承された。

堀部Dr:今回はJPLSG規約案についてご討論頂きたいので、広く意見を求めるために拡大コアメンバー会議として、河野先生、小島先生、牧本先生、森本先生、渡邊先生にもアドバイザーとしてご参加いただいた。本日の議論の結果を各グループに持ち帰って検討していただくよう希望したい。

【議題1:JPLSGと日本小児血液学会との関係について】

堀部 Dr:JPLSGと小児血液学会との関係については、カナダのNCICとカナダ癌学会との関係のようなものをイメージしていたので、資料として持参した。規約案の検討に入る前に、この問題について考えたい。

まず、日本小児血液学会の動向を小島先生からご説明していただく。

小島 Dr:現今のJPLSG設立への流れについて先日JACLS 東海地区の会合で説明があった際にも、小児血液学会との関係についての意見が出された。現在小児血液学会の将来計画委員会に関係している立場から、意見を述べたい。

小児血液学会の将来計画委員会は、これまでの学会のあり方を社会に対する役割、使命という観点から考え直し、改革する目的で設立された。主な問題は、組織として小児血液学会をどうしていくかということである。将来像には未定の点も多いが、主な改革の方向性として、日本血液学会・臨床血液学会に対して小児血液学会としての独自性を打ち出すことと、多施設の連携システムを整備することがあげられている。とりあえずの短期目標として、①組織改革、②教育・人材リクルート、③財務、④国際化(特にアジアとの)、⑤広報・社会貢献、⑥学術集会・学会誌の改革、⑦研究推進、⑧女性医師、⑨会員コミュニケーション(主にホームページ)の各領域について、担当の先生方にお願ひし、現在の問題点を洗い出して変えるべきは変えていきたいと考えている。

また、日本血液学会と臨床血液学会が合同で学会を行うにあたって、演題の査読グループが設けられ、演題が評価されるシステムが整備された。これまで小児科領域から出された演題は少なく、MDSや再生不良性貧血など一部の疾患を除いて、臨床データが発表されたことは皆無に近い。このままでは、小児科領域の演題の採用はますます少なくなることが危惧される。したがって、今後は小児血液学会の組織のひとつとして、多施設共同研究を行う方向にもっていききたい。このような点からJPLSGと学会との関係を考えていくべきである。

さらに、学会として小児の血液疾患単位の委員会を整備していく必要があるが、現在、主たる対象疾患である白血病や悪性リンパ腫の委員会が存在していないことは大問題で、国際学会におけるジョイントセッションの支障になっていると考える。今後学会の委員会活動にこれらの疾患を含めていかなければならない。JPLSGで疫学調査についても議論されているようであるが、疫学調査だけにとらわれることなくこのような学会の委員会活動に積極的に関与してほしいと考えている。

堀部 Dr:JPLSGを設立する、という方向性についてのお考えは?

小島 Dr:このような活動自体は歓迎すべきであり、学会が上か下か、という問題ではないと考えている。現時点では学会の他の委員会もここまで行っていない。JPLSGは臨床研究を行っていくにあたって、ワーキンググループとして、白血病以外の他の委員会の手本となっていただきたい。こういう視点から小児血液学会との関係をどうするかを議論してもらえれば、と思う。また、仮に学会で委員会を組織したとして

も、実際のメンバーは多く重複すると思われるので効率の面でも良いし、学会と関係しているものでなければ一般の施設から見てもわかり難いのではないかと。

堀部 Dr: 堀部班はとりあえずこれまでの研究グループをインターグループとしてまとめていこうとするものである。小児血液学会との関係については、後々の議論でもよいのではないかと。

河野 Dr: 参加施設からみても、学会と連携しているという方が理解が得やすい。また、堀部班で行っていきけるのも現在のところ資金があるからであり、学会と連動することによって将来の資金面での不安もなくなる。さらに疫学的なデータは JPLSG よりも学会で集め、それを各委員会が利用するという形の方が良いと思う。それにこれまでの議論を振り返ると、堀部班の受け皿が JPLSG である、との印象が強い。むしろ小児血液学会を資金も受けられるような組織に改革して、それを各委員会に配分するという形の方が活動しやすいし、効率的である。堀部班は、堀部先生の個人的なイメージが強すぎるし、資金も出し難く、学会の委員会と重なることになれば無駄も多い。疫学調査についても学会として行う方が多く集められるのではないかと。現在の各研究グループが今すぐ一緒にするというのも難しいと思われるので、学会のもとで協調する方が良いと思う。プロトコールに参加しない施設からの登録を得るためにも、「学会」の方が有利である。

堀部 Dr: 堀部班をそのまま JPLSG にするのではない。早い時期に JPLSG を堀部班とは別の、民主的で透明性の高い全国組織として立ち上げたいと考えている。将来、固形腫瘍も対象にした研究活動を行っていくためには、たとえば小児がん学会との関係も考えていかなければならないことを考慮すれば、小児血液学会の中で組織するのではない方が良いと思う。今は堀部班主導で行っていく方が早くて現実的なので、そうなっているだけである。

河野 Dr: そういうことであれば、堀部先生が誰かに全て丸投げしてやってもらい、堀部班の資金だけを提供すれば良い。その方がやりやすいのではないかと。

堀部 Dr: そうは言っても、音頭とりは必要である。正式の運営委員会を早く立ち上げて、そちらに移管したいと考えている。そのためにも早く規約を作らなければならない。

河野 Dr: 今、堀部先生が音頭をとっている限り、一本化しないのではないかと。

原 Dr: 一本化しないのは目標が違うからであって、「学会」であるから一本化できるとは思えない。JPLSG とはあくまで組織をひとつにすることであり、行う内容をひとつにしようというのではない。

これまで学会はプロトコールにはタッチしない、というスタンスであった。学会はオーソライズしたり、資金集めをすることについては有利かも知れないが、JPLSG を学会内のひとつの委員会とするには「白血病」は大きすぎる。JPLSG と学会の委員会とは、あくまで相補的であるべきと思う。堀部班と JPLSG の関係については、確かにまだすっきりしてはいないが、今後 JPLSG ができていく中で、例えば学会が資金集めの面でサポートするというのなら、それはそれでも良いが、現時点でそれは不可能であろう。将来、それが可能となった時点で議論すればよいことである。

中畑 Dr: 学会主導で医師主導型臨床試験をしようとするのは確かに増えている。つまり学会も単なる学術集会ではなく、臨床的エビデンスを作っていく方向に進んでおり、これは時代の趨勢である。JPLSG はこれまでのところインターグループという流れで来ているのだから、将来学会の委員会活動改革が進んだ時点で、ドッキングするかどうか議論すればよい。

河野 Dr: とはいえ、共通のメンバーは結局小児血液学会なのだから・・・。

牧本 Dr: 学会の役割はスタディグループと異なり、公共の福祉に資するものでなければならないのではないかと。したがって、治験を請け負う場合も、あくまでそのような観点からである。学問的に、あるいは実験的なことを行うのは、むしろスタディグループの役割ではないかと思う。今後学会の役割を整理していくとすれば、構成する人が重複するからまとめていくという方向もあるが、むしろ役割が重ならないように別にしていく、その役割の定義づけをきっちり行っていくことが必要なのではないかと。

小島 Dr: むしろ EBMT のイメージで学会を捉えていきたい。小児血液学会の役割を日本血液学会や臨床血液学会のそれとは異なるのものにする、ワーキングをする集団にして新しいエビデンス作りにも貢献するものにしたいと考えている。MDS や再生不良性貧血などのように組織を整備すれば、この方向でいけるのではないかと。白血病はやはり例数の多い疾患であるから、これが学会に欠けるのは良くない。委員会を構成するメンバーが同じなのなら、委員会だけでなく、JPLSG が学会のワーキンググループとして機能してくれば良いと考えている。今後 JPLSG のような組織がいくつもできるよりは、学会のワーキングをする会としてもらえれば、時間的にも経済的にも良いのではないかとと思う。

原 Dr: 学会の中で、というのは良いとしても、現時点で急にというのは無理ではないかと。膨大な資金が必要なことから、これを全て学会からというのはすぐには不可能である。JPLSG はあくまで臨床試験を行う事

が主任務である。今は、学会内の整備がもっと進んでからドッキングする、という方向性を確認しておけば良いのではないか。

中畑 Dr: 私も同意見である。学会の改革が進んでからドッキングすれば良い。今は学会との関係も念頭に置きつつ JPLSG を作っていく、ということによいと思う。

月本 Dr: 私も基本的に同じ意見である。学会は委員会活動を通じて JPLSG をサポートするということが今は良いと思う。

藤本 Dr: この会議はそもそも JPLSG を作るための準備委員会であると認識している。堀部班の班会議は別にあるのだから、イコール堀部班というのも違うと思う。もしかするとこれまで各地域で構築されてきた研究グループが共同していく、という歴史的瞬間に立ち会っているのかもしれない。学会は小児血液学会に限らず、この動きをサポートしていくべきものと思う。問題は、どうサポートするかということである。例えば学会には小児がんの専門医を育ててほしいし、また堀部班終了後もインターグループでスタディが継続できるようにプレッシャーをかけられる立場でもある。資金面も含めて、どのような形で支援していくかを考えていってほしいと思う。

小島 Dr: JPLSG をしっかりと作ってほしいと言う思いは同じだが、現実にはそこまでついていけない人も多い。学会は、その橋渡しができるのではないか。事実上メンバーが重なることになると思われるので、学会内に白血病の委員会を作ることには同意いただけたものと理解したいがどうか。

堀部 Dr: 学会に委員会を作ってサポートしていただくことには、みなさん異論はないのではないか。

土田 Dr: 具体的には、登録の問題がある。JPLSG で全症例の 70~80% はカバーされると思う。がんの子供を守る会のデータと合わせればさらに良いものになるであろう。JPLSG の集めたデータを小児血液学会に渡して、学会が疫学研究をすればよいのではないか。最終的に JPLSG と学会がドッキングできるかどうかについては、膨大な資金および事務量を考えると疑問を持っているが、少なくとも将来学会の体制が整うまでは、学会の委員会として疫学調査をしていけばよい。

堀部 Dr: 疫学調査というよりも、今後スタディを行うためにプロスペクティブに登録していくことであり、少し異なると思っている。しかし、そのデータを学会に利用してもらって疫学にも生きるというのであれば、それはそれで良いと思う。学会から疫学登録を委託される形でもよい。

小島 Dr: 再性不良性貧血では、研究会のデータと委員会のデータの一致率は 30~40% くらいで、両方を合わせる必要があった。白血病についても、当初は両方でやってみる価値はあるかもしれない。

林 Dr: アメリカでは、研究グループは ASH とは別になっている。日本でもグループスタディが全国的になってきたのは時の流れであり、学会の方が JPLSG の方に近づいている、というふうと思う。

土田 Dr: 学会は、EBMT のようなワーキングパーティに変わっていくべきと考えるのか？

牧本 Dr: 臨床研究で全例を対象にするのは無理である。一部の症例が研究に参加し、残りはガイドライン治療をすべきものだ。今はこれができていないので、こういう方向にもっていくのも学会の役目であると思う。学会はまた、発表の場でもある。学会そのものが「研究」していくのはおかしい。研究を第三者的に評価していくべきものではないか。学会は公共の福祉に資する事業を行うことを基幹とすべきであり、もし「統一スタディ」を学会が行えば、全体の流れを統括してしまうことになり、望ましくないと思う。役割分担をはっきりさせるためにも、JPLSG と学会は分けるべきである。

小島 Dr: それは学会に対するイメージが違う。日本血液学会・臨床血液学会でできている「評価」は、小児血液学会ではできていない。これを改善していく必要があると考えている。学会が「提示」したからといって、皆がのらなければならないのではない。学会は情報交換の場であればよいと思う。

原 Dr: 学会の委員会は、全国を対象としたレトロスペクティブなスタディをすればよい。もちろん、ある特定の分野に限って一部の施設でプロスペクティブに行くことはあってもよい。リーダーシップが必要なことは確かなので、まず組織をしっかりと作ってほしい。今後どうなるかは、それが進む過程で自然に固まってくるのではないか。

河野 Dr: 倫理委員会は小児血液学会のものに委託してはいけないのか。

堀部 Dr: それは内部にあるべき、という議論であった。臨床研究の審査に関しては、学会にお願いすることになっているが。

石井 Dr: 我々は良い臨床研究をするのに何が必要か、ということから議論してここまで来た。今、それは学会の仕事ではないか、という話が出てきたのだと思う。これまで学会は、そういう形ではなかったのだから、JPLSG ができてきたのであり、それは自然の流れである。学会には、これをどうサポートするのかを考えてほしい。

小島 Dr: そうは言っても、委員会に選挙で選ばれてくるメンバーは事実上この会議のメンバーと共通になるので