

200400472A

厚生労働科学研究費補助金

(がん臨床研究事業)

難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 大野 竜三

平成17年3月

目 次

難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究班 構成員1

平成 16 年度総括研究報告5

大野 竜三

資料 1 Combination of intensive chemotherapy and imatinib can rapidly induce high-quality complete remission for a majority of patients with newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia.11

資料 2 平成 16 年度第 1 回合同班会議プログラム 17

資料 3 平成 16 年度第 2 回合同班会議プログラム 19

資料 4 第 8 回 JALSG 研修会プログラム及びスライド資料 21

資料 5 第 9 回 JALSG 研修会プログラム及びスライド資料 26

分担研究報告

1. データマネージメントと病型の中央診断 33

朝長万左男、本田純久

2. 登録プログラムの作成と急性骨髄性白血病の標準的治療法の確立に関する研究 37

大竹茂樹

3. 難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究 42

大西一功

4. 難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究 46

直江知樹

5. 良質の臨床研究の遂行と参加各施設の監査 52

小林幸夫

6. 進行性骨髄異形成症候群の標準的治療の確立に関する研究	56
金丸昭久	
7. 高齢者白血病の標準的治療法の確立に関する研究	59
脇田充史	
8. 急性前骨髄球性白血病の標準的治療の確立に関する研究	62
・ 品川克至	
研究成果の刊行に関する一覧表	71

難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究班 構成員 平成 16 年度

主任研究者	大野 竜 三	愛知県がんセンター 総長
分担研究者	朝長万左男	長崎大学医学部原研内科 教授
	大竹 茂 樹	金沢大学医学部保健学科 教授
	大西 一 功	浜松医科大学第三内科 助教授
	本田 純 久	長崎大学医学部原研疫学 助手
	直江 知 樹	名古屋大学大学院・病態内科学 教授
	小林 幸 夫	国立がんセンター 医長
	金丸 昭 久	近畿大学医学部血液・腎臓・膠原病内科 教授
	脇田 充 史	名古屋市立東市民病院第二内科 部長
	品川 克 至	岡山大学医学部血液・腫瘍・呼吸器内科 助手
研究協力者	竹内 仁	日本大学医学部第一内科
	秋山 秀 樹	東京都立駒込病院内科・血液内科
	恵美 宣 彦	名古屋大学医学部血液内科
	小椋美知則	愛知県がんセンター血液化学療法部
	宮村 耕 一	名古屋第一赤十字病院内科
	都築 基 弘	藤田保健衛生大学医学部血液内科
	小林 透	三重大学医学部血液内科
	松田 光 弘	近畿大学医学部血液・腎臓・膠原病内科
	三井 秀 紀	大阪府立成人病センター血液内科
	許 泰 一	広島赤十字原爆病院内科
	宮崎 泰 司	長崎大学医学部原研内科
	麻生 範 雄	熊本大学医学部第二内科
	小松 則 夫	自治医科大学血液学
	松島 孝 文	群馬大学医学部第三内科
	河合 泰 一	福井大学医学部第一内科
	矢ヶ崎史治	埼玉医科大学第一内科
	岡田 昌 也	兵庫医科大学血液・腫瘍科

和田秀穂	川崎医科大学血液内科
滝本秀隆	高知県立中央病院内科
西村美樹	千葉大学医学部第二内科
森井武志	奈良県立医科大学呼吸器・感染症・血液内科
薄井紀子	東京慈恵会医科大学血液・腫瘍内科
三谷絹子	獨協医科大学血液内科
浜口元洋	国立名古屋病院血液内科
松田 信	太田西ノ内病院血液疾患センター
田口博國	高知大学医学部血液・呼吸器内科
木藤克之	滋賀医科大学第二内科
伊藤国明	国立がんセンター東病院化学療法科
澤 正史	安城更生病院血液内科
高橋正知	聖マリアンナ医科大学血液・腫瘍内科
島崎千尋	京都府立医科大学第二内科
石田文宏	信州大学医学部第二内科
泉二登志子	東京女子医科大学血液内科
竹下明裕	浜松医科大学第三内科
有馬直道	鹿児島大学医学部血液膠原病内科
和泉 透	栃木県立がんセンター
木村之彦	東京医科大学第一内科
高山信之	杏林大学医学部第二内科
田中淳司	北海道大学医学部血液内科
岸本裕司	関西医科大学第一内科
宮脇修一	済生会前橋病院血液内科
小川吉明	東海大学医学部血液リウマチ内科
佐藤 穰	山口大学医学部第三内科
東條有伸	東京大学医科学研究所内科
山根孝久	大阪市立大学医学部血液内科
小川啓恭	大阪大学医学部第三内科
神田善伸	東京大学医学部附属病院無菌治療部
鳥羽 健	新潟大学医学部第一内科
緒方正男	大分大学医学部第二内科

鵜池直邦	国立病院九州がんセンター造血器科
白藤尚毅	帝京大学医学部内科
今井陽俊	札幌北榆病院内科
三輪啓志	愛知医科大学第二内科
秋葉次郎	山形大学医学部第三内科
岡本真一郎	慶應義塾大学病院血液内科
久保恒明	青森県立中央病院リウマチ・血液内科
村山徹	兵庫県立成人病センター血液内科
谷脇雅史	京都府立医科大学血液内科
手島博文	大阪市立総合医療センター血液内科
木村文彦	防衛医科大学校第三内科
三浦偉久男	秋田大学医学部第三内科
白杵憲祐	NTT 東日本関東病院血液内科
藤澤信	横浜市立大学医学部第一内科
亀岡淳一	東北大学医学部血液・免疫科
兵藤英出夫	広島大学原爆放射能医学研究所血液内科
永井雅巳	香川大学医学部第一内科
杉本耕一	順天堂大学医学部血液内科
福島俊洋	金沢医科大学血液免疫内科
松井利充	神戸大学医学部附属病院血液内科
武元良整	慈愛会今村病院分院血液内科
成見弘	愛媛大学医学部第一内科
秋山暢	東京都立墨東病院血液内科
大野辰治	大津赤十字病院血液免疫内科
大居慎治	松江赤十字病院内科
三木徹	東京医科歯科大学医学部血液内科
西田淳二	自治医科大学附属大宮医療センター血液科
川上公宏	県立静岡がんセンター血液・幹細胞移植科
原雅道	愛媛県立中央病院血液内科
山形昇	国立国際医療センター血液内科

平成 16 年度総括研究報告

主任研究者 大野 竜三

愛知県がんセンター

難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究
総括研究報告書

主任研究者 大野 竜三 (愛知県がんセンター)

研究要旨

成人難治性白血病に対する標準的治療法の確立を目指し、初年度に整備したデータ・マネージメント・センターとインターネットを介する症例登録センターを活用しつつ、Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) との共同研究で、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、高齢者急性骨髄性白血病、進行期骨髄異形成症候群に対する5治療プロトコルの症例登録を継続した。また、成人の急性前骨髄球性白血病と再発急性慢性骨髄性白血病の新治療プロトコールと作成し、症例登録を開始した。JALSGの症例集積能力を活用することにより順調に登録が行われている。さらに、臨床研究の質的向上を目指し、2回の班会議に加え2回の教育研修会を開催し、研究者相互間の施設監査を5施設で実施した。

A. 研究目的

白血病は薬物療法の進歩によりその一部に治癒が得られるようになったものの、これまでの強力療法には限界が見られており、新しいパラダイムに向けての臨床研究が求められている。白血病に対する現存の最強治療法は造血幹細胞移植であるが、成人では移植関連死を避けることができず、その治療成績も限界にきている。人口10万人当たりの年間発症件数が4~5人という白血病の場合は、質の高い臨床研究を行うには全国的な多施設共同研究が不可欠であり、これなしにはレベルの高いエビデンスを作ることはできない。1987年に設立された成人白血病の多施設共同治療研究グループ Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) は、全国83の大学病院・専門病院とその関連病院も含めて197病院よりなる我が国唯一の成人白血病の治療研究グループであり、その症例集積能力は国際的にみても非常に高く、我が国の成人白血病に対する標準的治療法の確立に貢献してきた。

しかし、参加施設の年会費を中心に運営されているJALSGはスタッフを雇い入れる資金的能力がなく、活動のほとんどを参加医師のボランティア活動に依存していた。そのため十分なデータ・マネージメントが行われていなかったのが実情で

あり、国際レベルの質の高い臨床研究を遂行するためには、データ・マネージメントが必須となった。

本研究では、JALSGの症例集積能力を活用しつつ、平成14年度に整備した登録センターとデータマネージメントセンターによる質管理により、信頼できるエビデンスを持つ難治性白血病に対する標準的治療法を確立すること、特に分子標的薬イマチニブやレチノイン酸を中心に、新しいパラダイムを視野に入れた標準的治療法を確立することを目的とした。

現在まで、未治療の急性骨髄性白血病を対象としたAML201、未治療の25歳以上の急性リンパ性白血病(ALL)を対象としたALL202、15~24歳の若年者ALLを対象とし小児白血病グループ(JACLS)との共通プロトコールであるALL202-U、ならびにPhiladelphia (Ph) 染色体陽性ALLを対象としたPh+ALL202、慢性骨髄性白血病を対象としたCML202、65歳以上の高齢者を対象としたGML200、進行性骨髄異形成症候群を対象としたMDS200の症例登録を継続中してきた。本年度はさらに急性前骨髄球性白血病(APL)と再発急性骨髄性白血病を対象とした新治療プロトコールを完成し、施設倫理委員会の承認を得て登録を開始した。JALSGのこれまでの実績より予定症例は確実に登録さ

れると予測できるので、高位レベルのエビデンスをもつ成果が得られることが期待される。

B. 研究方法

1. 平成 14 年度に長崎大学医学部疫学及び生物統計学講座内に整備したデータセンターで、データ・マネジメントをしっかりと行うと共に、病型中央診断を行い質の高い臨床研究を実施する。
2. 平成 14 年度に金沢大学医学部保健学科生体情報学講座内に整備したインターネット症例登録センターにおいて、症例登録を継続する。
3. 未治療の成人急性骨髄性白血病(AML)治療プロトコールAML201 studyの症例登録を継続する。欧米での無作為比較研究で優れているとされているイダルビシン(IDR)が本当にダウノルビシン(DNR)より優れているかを JALSG の過去最良のダウノルビシン使用プロトコールとの間で比較する。さらに、これも欧米において地固め療法期に優れているとされるシタラビン(Ara-C)大量療法と JALSG の標準的地固め療法と比較する。
4. 未治療の成人急性リンパ性白血病(ALL)治療プロトコールALL202 studyの症例登録を継続する。初診時に白血病細胞の迅速キメラ遺伝子スクリーニングを施行し、Philadelphia(Ph)染色体陰性の 25 歳以上の ALL を対象とした ALL202 study、15~24 歳の若年者 ALL を対象とし小児白血病グループ(JACLS)との共通プロトコールである ALL202-U study、ならびに、成人 ALL の約 30% を占め、従来の治療法では極めて難治性の Ph 染色体陽性 ALL に対してチロシン・キナーゼ阻害薬イマチニブを寛解導入期と地固め療法期に使用する Ph+ALL202 study により、完全寛解率ならびに長期予後成績の向上を図る。
5. 未治療の成人慢性骨髄性白血病(CML)治療プロトコールCML202 studyの症例登録を継続する。慢性期 CML に対し、チロシン・キナーゼ阻害薬イマチニブの単独療法を施行し、単なる

血液学的効果ではなく、Ph 染色体の消失・減少効果による細胞遺伝学的効果で評価すると共に、イマチニブ無効例においてはインターフェロン α と cytarabine ocfosphate とのランダム化比較研究を行う。

6. 高齢者白血病プロトコールGML200 studyの症例登録を継続する。参加施設で発生した満 65 歳以上のすべての急性骨髄性白血病症例を全例登録することにより研究の質の向上を目指している。治療研究は set 療法と individualized 療法に割り付けられ、完全寛解に到達した場合には ubenimex の投与有無を再度割り付ける。同時に、大脳高次機能とともに Quality of Life の評価も行う。
7. 進行性骨髄異形成症候群の治療プロトコール MDS200 study の症例登録を継続する。ハイリスク MDS および MDS から移行した AML (MDS-AML)の標準的治療法の確立を目指し、パイロット・スタディで良好な成績を得た risk-adapted 療法である IDR+Ara-C 併用と CA (Ara-C+アクリルビシン)療法による寛解導入療法の無作為割付方式による比較検討を実施している。将来、intensive か mild な治療法のどちらかを選択するかを、どのような基準をもとに判別できるか、判別するにはどのような具体的なパラメーターが重要かを明らかにするための手がかりを得る。
8. 急性前骨髄球性白血病(APL)の新プロトコール APL204 を作成した。本 study は欧米での標準的な維持療法である ATRA 療法と、わが国で開発された新レチノイド Am80 の前方向的無作為比較第Ⅲ相試験を実施する。Am80 は ATRA に比べ非常に強力な分化誘導能を持ち ATRA を上回る治療効果が期待され、維持療法以後の再発率低下による治癒率の改善が期待される。また、維持療法を 2 年間施行し、その後 2 年間の観察期間をおき、この間 6 ヶ月毎の骨髄検査を実施し、real time PCR 法を用いた PML/RAR α 融合遺伝子による minimal residual disease (MRD)の測定を行

い、前方向的に分子生物学的再発と血液学的再発の関連を検討する。

9. 再発難反応性急性骨髄性白血病治療プロトコールの作成のためのパイロット・スタディを難治性白血病小委員会の所属施設において実施し、安全性が確かめられたので、FLAG-M study として承認し症例登録を開始する。フルダラビン+Ara-C +G-CSF+ミトザントロン併用による寛解導入療法である。
10. BCR-ABL 陽性の慢性骨髄性白血病リンパ芽球性急性転化症例を対象としたイマチニブ併用化学療法(イマチニブ-Hyper-CVAD)の Phase I / II study を開始する。CML 急性転化には標準的化学療法はなく、その予後も極めて不良である。イマチニブによる CML 急性期症例に対する成績は単剤での報告はあるが、化学療法との併用成績はほとんどない。そこで本 study ではイマチニブを併用しない VP 療法を先行し、イマチニブ-Hyper-CVAD の血液毒性の軽減及びイマチニブ感受性の回復を試みる。primary endpoint は安全性とし、secondary endpoint は 8 コースを終了した時点での血液学的効果と細胞遺伝学的効果ならびに 1 年生存率とした。同時に急性転化時の耐性化機序の検討も行なう。
11. 研究者相互間の施設監査を実施して、臨床研究の質的向上を図る。

(倫理面への配慮)

各治療プロトコールの作成に当たっては約10名よりなる小委員会を結成し、倫理面も考慮したプロトコール作りを行う。さらに、統計の専門家を分担研究者に加えると共に、分担研究者の一人をすべてのプロトコールの倫理審査委員に任命し、国立がんセンターを始めとする各施設倫理委員会の審査に適う質の高いプロトコールを作るよう心掛ける。さらに、各治療プロトコールは各施設の倫理委員会で審査を受け承認された後に、全ての患者さんの書面による同意を得てから登録を開始する。また、症例登録に当たっては、患者の個人情報保護に配慮した。

C. 研究結果

1. 班会議および研修会

分担研究者ならびに研究協力者が出席した全体の班会議を名古屋で 2 回開催した(出席者 160 名と 159 名)。さらに、データ・マネジメントや施設審査の必要性など質の高い臨床研究を目指す研修会を、別の研究会に出席した機会を利用して東京で 2 回(出席者 90 名と 114 名)開催した(資料 1, 2, 3, 4)。

2. インターネットによる症例登録の実施

平成 14 年度に金沢大学医学部保健学科生体情報学講座内に設置・整備した症例登録センターにおいて、臨床試験の品質管理、安全性の確保と試験データの速やかな収集を目的として、インターネットを利用した症例登録を継続した。症例登録に当たっては、患者の個人情報保護に配慮し、各施設の ID 番号、年齢、性別以外は判別できないようにした。

3. データ・マネジメントの実施

平成 14 年度に度長崎大学医学部疫学及び生物統計学講座内に設立・整備したデータセンターにおいて、これまでに JALSG に登録された白血病症例の中央診断(6 プロトコール)と 4 プロトコール(AML97, APL97, ALL97)のデータマネジメントならびに追跡調査を実施した。AML97 study では、登録された 809 例を対象としてデータマネジメント後に固定されたデータに対し追跡調査を実施した。エンドポイント解析に必要なデータセットが作成され、統計解析をおこなった。APL97 study (304 例)では打ち出しフォームを回収し、セントラルモニタリング後にデータ固定を行い、さらに追跡調査を行った。追跡調査票の回収率は 100%で、エンドポイント解析のためのデータセット作成が終了した。今後これを用いて統計解析を行う。ALL97 study (433 例)では、打ち出しフォームの回収と同時にセントラルモニタリングを実施している。AML97 study(登録期間 1997 年~2001 年)は 809 例が登録され、中央診断の確定と回収データを固定した。Japan Adult

Leukemia Study Group (JALSG)登録症例について病型の中央診断とデータマネージメントを実施した。病型中央診断は急性骨髄性白血病及び高危険度骨髄異形成症候群について行い、データマネージメントはすでに登録が終了しているAML97, APL97, ALL97プロトコル症例を対象として実施し、終了予定のMDS200プロトコルについては今後のデータマネージメント方針を検討した。

4. 急性骨髄性白血病(AML)治療プロトコル
AML201 studyの進行状況

AML 201 studyには3年間で867例が登録され、計画通りに層別化因子に基づいて適正に無作為に割り付けが行われた。中間解析の結果では、IDRとDNRを比較する寛解導入療法では、完全寛解率が82%対80%で有意差を認めていない。寛解後療法では、3年無再発生存率が36%対42%で有意差を認めていない。2005年秋で予定症例登録数に達すると予想されるので、2年間の追跡調査を経て結論を出す予定である。

5. 急性リンパ性白血病(ALL)の治療プロトコル
ALL202 study, ALL202-U study, Ph+ALL202 studyの進行状況

ALL202 study、ALL202-U studyならびにPh+ALL202 studyに、各々113症例、54症例、89症例、合計256例が登録され、順調に登録が行われている。Ph染色体陽性ALLに対する化学療法とイマチニブの併用療法Ph+ALL202 studyでは、予想以上の成績が得られたので、24例での中間解析結果を国際誌BLOODに報告した。その後2005年2月末に解析可能であった50例を対象として化学療法のみALL93試験と比較解析を行った。症例の年齢中央値は45才、観察期間の中央値は8.1ヶ月であった。寛解率は94%で、ALL93試験における51%を大きく上回った($p < 0.0001$)。重篤な副作用は、ALL93試験と変わりなかった。77%において、観察期間中にBCR-ABLが検出されない分子学的寛解が得られた。Ph+ALL202 studyとALL93 studyでの1年生存率は78% vs 57% ($p = 0.0056$)、無イベント生存率(EFS)は60% vs 18% ($p < 0.0001$)

といずれもPh+ALL202 studyの優位性が示された。

6. 慢性骨髄性白血病(CML)治療プロトコル
CML202 studyの進行状況

2002年4月登録開始以来2005年3月時点で372例が登録され、1例が比較研究に登録された。2004年6月に行われた271例での中間解析では、9ヶ月時点のmajor細胞遺伝子学的効果は92%に及んだ。イマチニブは慢性期CMLに対し欧米の成績とほぼ同等に著効を呈しており安全性について現時点では問題ない事が確認された。

7. 高齢者急性骨髄性白血病プロトコル GML200 studyの進行状況

2000年4月から登録を開始しており、現在全例で286例が、治療研究群には194例が登録され、平成17年の7月頃には目標症例数に達する予定である。全体の完全寛解率は50%である。

8. 進行性骨髄異形成症候群(MDS)治療プロトコル
MDS200 studyの進行状況

平成17年1月現在、登録症例数は149例で、男性107例、女性42例、年齢中央値62歳である。内訳は、RAEBが22例、RAEB-tが57例、MDS/AMLが66例である。近々登録を終了し、治療成績の解析に入る予定である。

9. 急性前骨髄球性白血病(APL)の新プロトコル
APL204 studyの作成と症例登録の開始

昨年度作成したAPLの新プロトコルAPL204 studyを各施設のIRB審査での承認を得たところより症例登録を開始した。現在、30例の登録がある。

10. 再発難反応性急性骨髄性白血病治療プロトコルの作成と症例登録の開始

難治性白血病小委員会の所属施設において実施したFLAG-M studyを(フルダラビン+Ara-C+G-CSF+ミトザントロン)を、施設IRB審査での承認を得たところより症例登録を開始した。現在、4例の登録がある。

11. BCR-ABL陽性の慢性骨髄性白血病(CML)リンパ芽球性急性転化症例を対象としたイマチニブ併用化学療法のPhase I / II study

2004年7月に開始され、施設IRB審査での承認を得たところより症例登録を開始した。現在1例の登録がある。本研究においてはBCR-ABLチロシンキナーゼ部位の変異解析も同時に行なっている。

12. 質の高い臨床研究の実施を目指しての研究者間の相互施設監査の実施

昨年度の5施設に引き続き、本年度も5施設に対して研究者相互の施設監査を行った。すべての監査対象施設では適格性が守られており、患者の同意が確認された。治療量、間隔はプロトコールが遵守されており、また、各症例のCRFへの記載項目および数字は、ほぼ一致しており、完全には一致しなかったものは施設での誤記というよりは、プロトコールおよび、CRF作成不備によるものと考えられた。

D. 考察

JALSGは国内における唯一の成人白血病の多施設共同研究グループである。年間発症件数が少ない白血病において質の高い臨床研究を行うには全国的な多施設共同研究が不可欠であり、これまでも、我が国においては、唯一JALSGのみが成人白血病治療のエビデンスを提供してきた。欧米においては、JALSGのごとき組織は一般的に存在しており、多施設共同研究の形において、標準的治療作りがされている。ただし、JALSGの症例集積能力は、これら欧米の多施設共同研究グループに勝るとも劣らない。アジア地域では、JALSGが成人白血病における唯一の多施設共同研究グループであるため、本研究の成果は体型の似通ったアジア人に対する標準的治療法としても国際貢献ができるものと期待される。しかし、JALSGはスタッフを雇い入れる資金的能力がなく、参加医師のボランティア活動に依存していた。そのため十分なデータ・マネージメントが行われていないのが実情であった。

本研究では、まず初年度は配分予算の大部分を使用して、データ・マネージメント・センターと症例のインターネット登録センターを整備した。データマネージメントをしっかりと行うことによ

り質の高い臨床研究を施行して、信頼できるエビデンスを持つ難治性白血病に対する標準的治療法を確立することを目指した。

本年度は、昨年度に引き続き、成人AML、ALL、CML、高齢者AMLならびに進行性骨髄異形成症候群に対する合計5つの治療プロトコールの症例登録を継続した。JALSGとの共同研究であることより、症例集積力は高く、ともに予定症例数登録が予定期間内に達成できるものと思われる。したがって、高位レベルのエビデンスをもつ成果が得られるものと期待され、日本での成人白血病に対しエビデンスに基づく医療に活用できると思われる。

さらに、急性前骨髄球性白血病に対する新治療プロトコールを完成し、パイロット・スタディを終了した再発急性骨髄性白血病に対する新治療プロトコールと共に、施設倫理委員会の承認が得られた施設より順次登録を開始した。

施設監査は臨床研究の質の向上のために重要である。多忙な研究者がこれを行うのは容易ではないものの、絶対必要なことでもある。そこで、本研究では分担研究者の一人を施設監査を中心とする臨床研究の質向上の役割を分担させている。今後出来るだけ多くの参加施設を対象にして、施設監査を行う予定である。

E. 結論

1. 平成14年度に設置・整備した長崎大学のデータ・マネージメント・センター、金沢大学のインターネットを介する症例登録センターを中心に、質の高い臨床研究を目指した。さらに、2回の班会議以外にも教育研修会を2回開催し、質の高い臨床研究の遂行を目指した。
2. 成人の急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、高齢者急性骨髄性白血病、進行性骨髄異形成症候群を対象とした治療プロトコールの症例登録を継続した。ほぼ予定通りに順調な症例登録が行われている。
3. 急性前骨髄球性白血病の新治療プロトコールを完成し、症例登録を開始した。
4. 再発急性骨髄性白血病のパイロット・スタディを終了し、ほぼ安全に遂行できることを確認し

たので、全体での症例登録を開始した。

5. BCR-ABL 陽性の慢性骨髄性白血病のリンパ芽球性急性転化症例を対象としたイマチニブ併用化学療法 Phase I / II 試験のプロトコールを完成し、症例登録を開始した。
6. 昨年度に引き続き、研究者相互間の施設監査を実施した。本年度は5施設の監査を行った。

Combination of intensive chemotherapy and imatinib can rapidly induce high-quality complete remission for a majority of patients with newly diagnosed *BCR-ABL*-positive acute lymphoblastic leukemia

Masayuki Towatari, Masamitsu Yanada, Noriko Usui, Jin Takeuchi, Isamu Sugiura, Makoto Takeuchi, Fumiharu Yagasaki, Yasukazu Kawai, Shuichi Miyawaki, Shigeki Ohtake, Itsuro Jinnai, Keitaro Matsuo, Tomoki Naoe, and Ryozo Ohno for the Japan Adult Leukemia Study Group

The outcome for adult patients with *BCR-ABL*-positive acute lymphoblastic leukemia (ALL) remains dismal and long-term survival can hardly be achieved except by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). The Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) has recently started a phase 2 trial with intensive chemotherapy and imatinib for newly diagnosed *BCR-ABL*-positive ALL patients, and we present here the interim results for the first 24 patients. All patients except one

case of early death (96%) attained complete remission (CR) after a single course of remission induction therapy. Polymerase chain reaction (PCR) negativity was achieved in 28% of the patients on day 28, in 50% on day 63, and in up to 78% during the follow-up period. The toxicity profile was almost similar to that with chemotherapy alone. As a result, 15 patients (63%) could receive an allogeneic HSC transplant during their first CR. Although the number of patients is small and the

observation period is too short, the combination therapy is very promising and produces high-quality CR for most newly diagnosed patients with *BCR-ABL*-positive ALL. This is especially useful because it provides the patients with a better chance to receive an allogeneic HSC transplant. (Blood. 2004;104:3507-3512)

© 2004 by The American Society of Hematology

Introduction

The Philadelphia (Ph) chromosome is the most frequent cytogenetic abnormality, occurring in 20% to 30% of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL).¹⁻⁹ The Ph chromosome is the result of a t(9;22)(q34;q11) reciprocal translocation that forms a *BCR-ABL* fusion gene.¹⁰⁻¹⁴ Two kinds of fusion transcripts, major and minor *BCR-ABL*, can be distinguished according to the breakpoint of the *BCR*-region. These transcripts, respectively, encode the p210 and p190 oncoprotein, both of which enhance tyrosine kinase activity and play a critical role in leukemic transformation.

The presence of *BCR-ABL* rearrangement has been recognized as the most adverse prognostic factor for ALL.^{1-9,15} Although complete remission (CR) is achieved in 50% to 80% of patients after intensive chemotherapy, which is slightly inferior to those without this anomaly, long-term outcome is dismal with overall survival (OS) of approximately 10%. The most common cause of treatment failure is relapse, and most patients suffer a relapse within the first year after achieving CR. Currently, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is thought to be the only curative therapy for the disease in adults.¹⁶⁻²² It is extremely important that the transplant can be delivered during the first CR (CR1) because it has been suggested that disease status at the time of transplantation is a strong indicator for long-term survival.^{20,22} For this reason, achieving a high-quality

CR is preferable for maintaining the remission status until the transplantation is actually performed.

Imatinib is a potent inhibitor of the *BCR-ABL* protein tyrosine kinase and has been demonstrated to possess substantial activity in chronic myeloid leukemia (CML).²³⁻²⁷ Moreover, its tolerable toxicity and antileukemic activity for patients with Ph chromosome-positive ALL (Ph⁺ ALL) were confirmed in the phase 1 and phase 2 studies.^{28,29} Although single-agent imatinib was well tolerated and 60% of the patients with relapsed and refractory Ph⁺ ALL obtained a hematologic response, the median time to progression was quite short (only 2.2 months).²⁹ In the meantime, Thomas et al³⁰ reported more recent encouraging results for the MD Anderson Cancer Center experience, which used concurrent hyper-CVAD (cyclophosphamide, vincristine, adriamycin, and dexamethasone) and imatinib for patients with Ph⁺ ALL.

Previously, the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) conducted 4 trials for adult ALL designated ALL87, ALL90, ALL93, and ALL97.^{4,8,31} The ALL93 study, published most recently, suggested that an increase in the dose intensity of anthracycline did not improve the outcome of Ph⁺ ALL with a CR rate of 51%, a 6-year disease-free survival (DFS) of 9.8%, and a 6-year OS of 4.8%, unless patients received an HSC transplant.⁸ In the current ALL202 study, screening for *BCR-ABL* is therefore

From the Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan; Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan; Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan; Toyohashi Municipal Hospital, Toyohashi, Japan; Minami-Okayama Medical Center, Okayama, Japan; Saitama Medical School, Saitama, Japan; Faculty of Medical Sciences, University of Fukui, Fukui, Japan; Saiseikai Maebashi Hospital, Maebashi, Japan; Kanazawa University School of Health Sciences, Kanazawa, Japan; and Aichi Cancer Center, Nagoya, Japan.

Submitted April 12, 2004; accepted July 9, 2004. Prepublished online as *Blood* First Edition Paper, August 17, 2004; DOI 10.1182/blood-2004-04-1389.

A complete list of the members of the Japan Adult Leukemia Study Group

appears in the "Appendix."

Supported in part by a Grant-in-Aid from the Ministry of Health, Labour, and Welfare, Clinical Research for Evidenced Medicine (H15-002).

Reprints: Masamitsu Yanada, Department of Hematology, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya, Aichi 466-8550, Japan; e-mail: myanada@med.nagoya-u.ac.jp.

The publication costs of this article were defrayed in part by page charge payment. Therefore, and solely to indicate this fact, this article is hereby marked "advertisement" in accordance with 18 U.S.C. section 1734.

© 2004 by The American Society of Hematology

performed at presentation for all patients, and those that were *BCR-ABL* positive are treated with a combination of intensive chemotherapy and imatinib. This article presents the interim results for 24 newly diagnosed *BCR-ABL*-positive ALL patients enrolled in the JALSG ALL202 study.

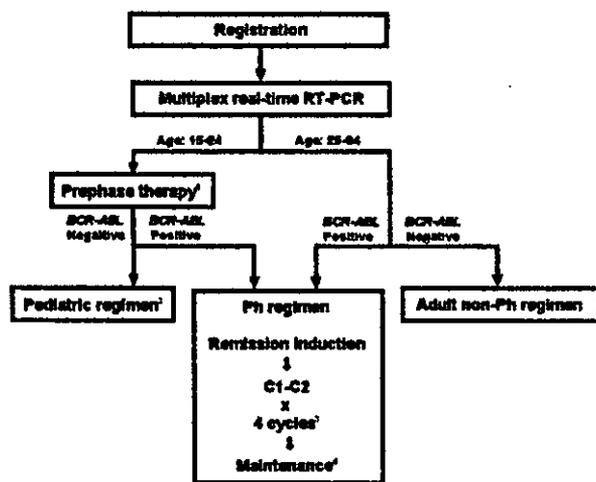
Patients, materials, and methods

Patients

Patients aged 15 to 64 years with newly diagnosed ALL were eligible for the JALSG ALL202 study if they showed adequate functioning of the liver (serum bilirubin level $< 34.2 \mu\text{M}$ [2.0 mg/dL]), kidneys (serum creatinine level $< 152.50 \mu\text{M}$ [2.0 mg/dL]), and heart (no severe abnormalities detected in electrocardiogram and echocardiography) and an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status between 0 and 3. Patients with other serious underlying medical problems were excluded as were those diagnosed as mature B-lineage ALL (B-ALL). Written informed consent was obtained from every participant before enrollment.

Study design

This is a prospective nonrandomized phase 2 trial conducted by the JALSG. The protocol was reviewed and approved by the institutional review board of each of the participating centers and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The ALL202 protocol consisted of 3 different regimens, that is, the Ph, the pediatric, and the adult non-Ph regimens (Figure 1). Patients were treated differently according to age and the presence or absence of *BCR-ABL* fusion transcripts. After registration, pretreatment bone marrow (BM) samples were subjected to a multiplex real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RQ-PCR) assay, and the results were obtained within one week. All patients younger than 25 years underwent a 7-day prephase therapy of prednisolone (PSL) and a single intrathecal injection of methotrexate (MTX). Those who were *BCR-ABL* positive were treated with the Ph regimen and those who were *BCR-ABL* negative with the pediatric regimen, which was used for the high-risk childhood ALL in the current trial of the Japan Association of Childhood



¹ Seven days of PSL and a single IT
² Joint study with JACLS (Japan Association of Childhood Leukemia Study)
³ ASlogenic HSCT recommended if a suitable donor is available
⁴ Repeated monthly until the date of 2 years after achievement of CR

Figure 1. Treatment strategies of the JALSG ALL202 study. Patients were treated differently according to age and the presence or absence of *BCR-ABL* fusion transcripts. Pretreatment bone marrow samples were analyzed in a multiplex real-time RT-PCR assay, and the results were obtained within one week. Patients younger than 25 years underwent a 7-day prephase therapy. For patients aged 25 years or older, the first 7 days of treatment were identical for the Ph and the adult non-Ph regimen, but patients were treated differently from day 8 on the basis of the *BCR-ABL* result. IT indicates intrathecal injection.

Table 1. Treatment schedule for *BCR-ABL*-positive ALL in the JALSG ALL202 study

Drug	Dose	Route	Days
Remission induction			
CPM	1200 mg/m ² *	3 h IV	1
DNR	60 mg/m ² †	1 h IV	1-3
VCR	1.3 mg/m ² ‡	IV	1, 8, 15, 22
PSL	60 mg/m ²	PO	1-21§
Imatinib	600 mg/d	PO	8-63
MTX, AraC, Dex	15, 40, 4 mg/d	IT	29
Consolidation 1 (C1)			
MTX	1 g/m ²	24 h IV	1
AraC	2 g/m ² ¶	3 h IV	2, 3 (12 hourly)
MTX, AraC, Dex	15, 40, 4 mg/d	IT	1
Consolidation 2 (C2)			
Imatinib	600 mg/d	PO	1-28
MTX, AraC, Dex	15, 40, 4 mg/d	IT	1
Maintenance			
VCR	1.3 mg/m ² ‡	IV	1
PSL	60 mg/m ²	PO	1-5
Imatinib	600 mg/d	PO	1-28

C1 and C2 are alternatively repeated for 4 cycles. Maintenance is given every 4 weeks for 2 years from the date of CR.

CPM indicates cyclophosphamide; IV, intravenously; DNR, daunorubicin; VCR, vincristine; PSL, prednisolone; PO, per os; MTX, methotrexate; AraC, cytarabine; Dex, dexamethasone; and IT, intrathecaly.

*CPM 800 mg/m² in case of patients aged 60 years or older.

†DNR 30 mg/m² in case of patients aged 60 years or older.

‡Max 2.0 mg in case of patients aged 60 years or older.

§PSL for days 1 to 7 in case of patients aged 60 years or older.

¶AraC 1 g/m² in case of patients aged 60 years or older.

Leukemia Study (JACLS). Patients aged 25 years or older received remission induction therapy immediately after their BM samples for the multiplex RQ-PCR test had been collected. The first 7-day treatment was identical for the Ph and the adult non-Ph regimens, but the patients were treated differently from day 8 on the basis of the *BCR-ABL* result. The treatment schedule for the Ph regimen is shown in Table 1. Imatinib was administered, in combination with other drugs, at a dose of 600 mg/d from day 8 to day 63. Consolidation therapy consisted of a course with high-dose MTX and high-dose cytarabine (AraC) (C1) and one with 600 mg/d of imatinib alone for 28 days (C2). C1 and C2 were alternatively repeated for 4 cycles. For those patients who did not attain CR with a single course of remission induction therapy, C1 was applied as the second course. If this also failed, the patients were regarded as failure cases. For the initiation of each consolidation course, recovery of peripheral blood (PB) values to neutrophil counts of at least $1 \times 10^9/\text{L}$ (1000/ μL), white blood cell (WBC) counts of at least 3000/ μL , and platelet counts of at least 80 000/ μL were required. After the completion of consolidation therapy, patients received maintenance therapy consisting of vincristine (VCR), PSL, and imatinib until 2 years from the date they had attained CR. Central nervous system (CNS) prophylaxis was performed by intrathecal injection of MTX, AraC, and dexamethasone during the remission induction course and each consolidation course (9 times in total). Patients with cytologic evidence of CNS leukemia received intrathecal injection once a week until the findings disappeared for 2 successive cerebrospinal fluid (CSF) examinations. Whole cranial irradiation was added at a dose of 20 Gy in total after completion of all consolidation courses for those patients having cytologic evidence, with CSF cell counts of 5/ μL or more at presentation, which was in accordance with the previous JALSG trials.^{4,8,31} Symptomatic CNS leukemia was treated by cranial irradiation during induction course if possible. Allogeneic HSCT was recommended if an HLA-identical sibling donor was available. An HSC transplant from an alternative donor was used at the discretion of the institution.

Dose modification of imatinib

Dose modification of imatinib was generally based on the following conditions. During remission induction courses, dose reduction or interruption of imatinib for hematologic toxicity was not essentially

considered, and for grade 3 or 4 nonhematologic toxicity, administration was interrupted until recovery to grade 1 or better and then resumed at 600 mg/d. If grade 3 or 4 toxicity recurred after resuming, dose reduction was implemented. During consolidation or maintenance courses for grade 3 or 4 neutropenia and thrombocytopenia, administration was interrupted until recovery to grade 2 or better and then resumed at 600 mg/d, and for nonhematologic toxicity, the procedure similar to that for remission induction courses was used.

Multiplex real-time RT-PCR

Total RNA was extracted from mononuclear cells in BM and transcribed to cDNA according to the manufacturer's instructions. Multiplex RQ-PCR assay was performed with TaqMan technology as described previously.³² Twelve sets of primers were used for detecting *WT1*, *MDR1*, and 9 distinct fusion gene transcripts, namely, major and minor *BCR-ABL*, *TEL-AML1*, *E2A-PBX1*, *MLL-AF4*, *MLL-AF6*, *MLL-AF9*, *MLL-ENL*, *SIL-TALI*, and *GAPDH* as an internal control. The number of transcript copies was normalized by means of *GAPDH* and converted into molecules per microgram of RNA. The detection threshold was 50 copies/ μ g RNA, which responded to a sensitivity of 10^{-5} . The levels under the threshold were distinguished between "not detected" and "slightly detected" and PCR negativity was defined as the former. The negative results were not confirmed by nested PCR. The primers and the detection probe were as follows: Mj-F13 (GATGCTGACCAACTCGTGTGTG), ABL-R21 (TGGC-CACAAAATCATACTAGTGC), and major-P (CCTTCAGCGGCCAGTAG-CATCTGACTTT) for major *BCR-ABL*; and minor-F1 (ATCGTGGGCGTC-CGCAAGAC), ABL-R22 (GCTCAAAGTCAGATGCTACTG), and minor-P1 (CGCCCTCGTCATCGTTGGGCCAGATCT) for minor *BCR-ABL*. During the follow-up period, only the fusion transcripts detected at diagnosis were evaluated by RQ-PCR.

Evaluation of patients

The primary objective of this study was to assess the CR rate, and the secondary aims were to assess toxicity, response duration, and survival. CR was defined as all of the following: less than 5% of blasts in BM, no leukemic blasts in PB, recovery of PB values to neutrophil counts of at least $1.5 \times 10^9/L$ ($1500/\mu L$) and platelet counts of at least $100\,000/\mu L$, and no evidence of extramedullary leukemia. Relapse was defined as the presence of at least one of the following: recurrence of more than 10% leukemic cells in BM, or any leukemic cells in PB or extramedullary sites. BM samples for the RQ-PCR test were to be obtained at diagnosis, on days 28 and 63 of the remission induction course, after the first and third cycles of C1 and C2, after 1 year of treatment, and at the end of the entire therapy course. Toxicity was evaluated on the basis of the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version 2.0.

Statistical analysis

Kaplan-Meier survival analysis was performed to estimate event-free survival (EFS) and OS. EFS was defined as the time from the first day of therapy to induction failure, relapse, death, or last visit and OS as the time from the first day of therapy to death or last visit. Patients undergoing HSCT were not censored at the time of transplantation and were evaluated with the inclusion of a posttransplantation period. Stat View 5.0 (SAS Institute, Cary, NC) was used for all statistical analyses.

Results

Patients

A total of 24 patients with newly diagnosed *BCR-ABL*-positive ALL were enrolled between September 2002 and August 2003. Patient characteristics are listed in Table 2. Only one patient (UPN 3) had CNS leukemia at diagnosis. Major *BCR-ABL* was present in 9 (39%) of 23 patients and minor *BCR-ABL* in 14 (61%) of 23 patients. The PCR test could not be performed for one patient (unique patient number [UPN]

Table 2. Patient characteristics

Age, y	
Median	41.5
Range	15-59
Sex, male/female	11/13
ECOG performance status, 0-1/2-3	2/22
WBC count, μL	
Median	19 385
Range	1700-351 000
PB blast %	
Median	53
Range	0-95
BM blast %	
Median	89.2
Range	58.4-98.0
<i>BCR-ABL</i> transcripts*, major/minor	6/14

WBC indicates white blood cell; PB, peripheral blood; and BM, bone marrow.

*One patient was excluded because RT-PCR screening at presentation was substituted by the result of FISH test.

23), and the diagnosis of *BCR-ABL* positivity was based on fluorescent in-situ hybridization (FISH) analysis. This patient was excluded from the subsequent monitoring of minimal residual disease (MRD). Except for this case, MRD was to be evaluated for each patient at the 7 distinct time points. Data at 13 points in total were missing because samples were not subjected to RQ-PCR assay; however, bone marrow examinations were performed during each point, and no evidence of disease recurrence was observed.

Treatment efficacy

Twenty-three (96%) of the 24 patients achieved CR after a single course of remission induction therapy. The remaining one patient (UPN 9) died of pulmonary bleeding on day 10 (ie, on day 3 of imatinib administration). The median time to CR was 28 days (range, 19 to 62 days). The results of RQ-PCR are shown in Table 3. Negative results, although not confirmed by nested PCR, were demonstrated in 5 (28%) of 18 samples on day 28 and in 10 (50%) of 20 samples on day 63. During the treatment course, 18 patients (78%) achieved PCR negativity. Allogeneic HSCT was performed for 15 patients (6 from a sibling donor, 7 from an unrelated donor, and 2 from unrelated cord blood) during their first CR. Relapse occurred in 4 patients during consolidation therapy after 4.0, 4.5, 4.9, and 10.3 months of CR. One patient had a relapse after chemotherapy course (C1) and 3 after imatinib course (C2). The site of relapse was limited to BM for all of the patients including the patient (UPN 3) with CNS leukemia at presentation. Among these patients, interruption of imatinib was implemented in only one patient (UPN 17) for 14 days due to liver dysfunction, and no unexpected treatment delay was observed. After dropping out of the protocol, the 4 relapsed patients received chemotherapy without imatinib and proceeded to allogeneic HSCT in non-CR status. Only one of them maintained DFS for 7 months after transplantation. The median follow-up period of the whole patients was 12 months. The 1-year EFS and OS rates were estimated at 68% and 89%, respectively (Figure 2).

Toxicity of remission induction course combining dose-intensive chemotherapy with imatinib

Toxicity of the remission induction therapy was almost similar to that observed for remission induction chemotherapy without imatinib. The median time of WBC count recovery to at least $1000/\mu L$ was 19 days (range, 14 to 29 days), and the median time of platelet recovery to at least $100\,000/\mu L$ was 22 days (range, 14 to 30 days). The profile and incidence of grades 2 to 4 nonhematologic toxicity are listed in Table 4. Death occurred in one patient (UPN 9), a

Table 3. Kinetics of the number of the BCR-ABL transcripts copies for each patient

Patient	At diagnosis	On d 28	On d 63	After C1-1	After C2-1	After C1-3	After C2-3	At 1 y
UPN 1	84 000	N	N	< 50	SIB-HSCT	—	—	—
UPN 2	2 800 000	540	260	N	N	N	N	—
UPN 3	110 000	—	< 50	N	240 000	Relapse	—	—
UPN 4	440 000	< 50	N	N	N	N	—	N
UPN 5	93 000	N	N	N	N	N	N	N
UPN 6	140 000	99	N	N	52 000	Relapse	—	—
UPN 7	320 000	< 50	SIB-HSCT	—	—	—	—	—
UPN 8	58 000	1 000	62	N	< 50	< 50	1300	UD-HSCT
UPN 9	110 000	ED	—	—	—	—	—	—
UPN 10	3 500 000	73	< 50	110	230	UD-HSCT	—	—
UPN 11	150 000	—	—	< 50	< 50	N	SIB-HSCT	—
UPN 12	510 000	440	8600	75	CB-HSCT	—	—	—
UPN 13	1 200 000	270	190	N	N	N	N	UD-HSCT
UPN 14	340 000	110	N	—	N	—	3400	Relapse
UPN 15	7 200 000	—	< 50	< 50	< 50	N	UD-HSCT	—
UPN 16	290 000	N	N	N	—	N	290	CB-HSCT
UPN 17	1 500 000	260	< 50	< 50	1 100	Relapse	—	—
UPN 18	1 100 000	—	N	< 50	N	N	—	N
UPN 19	420 000	38 000	< 50	N	SIB-HSCT	—	—	—
UPN 20	4 600 000	< 50	< 50	N	N	UD-HSCT	—	—
UPN 21	45 000	< 50	N	N	—	SIB-HSCT	—	—
UPN 22	1 800 000	N	N	N	SIB-HSCT	—	—	—
UPN 23	—*	—	—	—	—	UD-HSCT	—	—
UPN 24	2 400 000	N	N	N	N	N	UD-HSCT	—

The detection threshold was 50 copies/ μ g RNA, and the levels under the threshold were distinguished between "not detected (N)" and "slightly detected (< 50).

N indicates negative for BCR-ABL transcript; SIB, sibling donor; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; —, RQ-PCR test not performed; UD, unrelated donor; ED, early death; and CB, cord blood.

*The PCR test could not be performed and the diagnosis of BCR-ABL positivity was based on FISH analysis.

32-year-old man. He complained of sudden chest pain with dyspnea on day 9, and the chest X-ray findings showed infiltration in the S4 section of the left lung. Platelet counts were 54 000/ μ L when examined just after the symptom appeared. Despite intensive supportive therapy including emergency care and extra platelet transfusion, he died on day 10. Autopsy confirmed the cause of death as pulmonary bleeding. Two patients developed nonneutropenic fever after attaining CR with the presentation of positive cytomegalovirus (CMV) antigenemia test, although no evidence of CMV disease was found. Including the fatal case, interruption of imatinib was required for 7 patients and dose reduction for one patient during the remission induction course because of the following reasons: pulmonary bleeding in one patient, glutamic-pyruvic transaminase (GPT) elevation in 2 patients, and nausea in 4 patients. During consolidation and maintenance courses, interrup-

tion of imatinib for its toxicity was implemented for 3 patients, including 2 patients requiring dose reduction. None of the patients dropped out of the protocol due to intolerance of treatment.

Discussion

The outcome of Ph⁺ ALL patients treated with conventional chemotherapy remains extremely poor and the probabilities of DFS and OS are around 10%.^{1-9,15} Intensification of chemotherapy has

Table 4. Incidence of grades 2 to 4 nonhematologic toxicities during remission induction therapy with intensive chemotherapy and imatinib

Adverse event	Grade 2, no. (%)	Grade 3, no. (%)	Grade 4, no. (%)
Sepsis	0	3 (13)	0
Other febrile neutropenia	1 (4)	6 (26)	0
Symptomatic CMV infection	0	2 (8)	0
Lung hemorrhage	1 (4)	0	1 (4)
Diarrhea	1 (4)	1 (4)	0
Ikus	1 (4)	2 (8)	0
Nausea	1 (4)	4 (17)	0
GPT	4 (17)	3 (13)	0
Jaundice	1 (4)	0	0
Pancreatitis	0	1 (4)	0
Hypoglycemia	2 (8)	1 (4)	0
Hypophosphatemia	1 (4)	0	0
Hypokalemia	0	1 (4)	0
Fluid retention	1 (4)	0	0
Depression	3 (13)	0	0
Muscle weakness	0	1 (4)	0

CMV indicates cytomegalovirus.

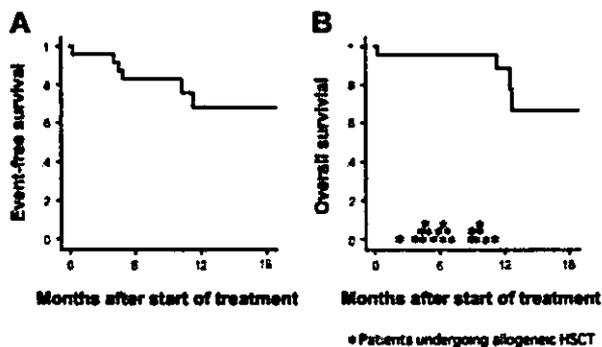


Figure 2. Kaplan-Meier curves of event-free survival and overall survival. The probabilities of event-free survival and overall survival for the 24 patients treated with the combination therapy. Allogeneic HSCT was performed for 19 patients (*), with 15 of them undergoing transplantation during CR1.

had no substantial impact on the unfavorable course. In our previous JALSG ALL93 study, increasing the total dose of doxorubicin up to 180 mg/m² for the remission induction course did not change the poor outcome for Ph⁺ ALL, with a CR rate of 51%, a 6-year DFS of 9.8%, and a 6-year OS of 4.8%.⁸ It has been shown that allogeneic HSCT, if performed during CR1, is associated with a higher DFS of 35% to 65%.¹⁶⁻²² However, results become worse for patients undergoing allogeneic HSCT during the second or subsequent CR and dismal for patients with relapsed or refractory disease.^{20,22} Thus, maintaining CR status until the transplantation is critical. To provide a better chance of a cure, both CR rate and quality of CR status are important. In this study, the quality of CR was assessed by means of serial quantification of *BCR-ABL* transcripts.

Of the 24 patients treated in this study, all patients, except for one case of early death, attained CR after a single course of remission induction therapy. The CR rate reached 96% and was significantly higher than the 51% in our previous JALSG ALL93 study.⁸ Among patients whose sample could be used for MRD analysis, PCR negativity had been achieved in 28% on day 28 and in 50% on day 63. In total, 78% of the patients achieved negative results in the course. As a result of the high-CR rate and long-lasting CR, 15 patients (63%) could be treated with allogeneic HSCT during CR1. EFS and OS appeared superior to those of JALSG ALL93 study, although the follow-up period was too short to reach any definite conclusions.

The toxicity profile was almost similar to that observed with chemotherapy alone. Administration of imatinib had to be interrupted in 7 patients but did not have to be discontinued during a remission induction course for any patient. Addition of imatinib to intensive chemotherapy did not increase toxicity, and this finding is in accordance with the recent publication from the MD Anderson Cancer Center.³⁰ They treated Ph⁺ ALL patients with concurrent hyper-CVAD regimen and imatinib, and all of the 15 patients with active disease (11 untreated and 4 with primary failure) attained CR. Thus, combination of intensive chemotherapy and imatinib should be considered promising for the treatment of newly diagnosed Ph and/or *BCR-ABL*-positive ALL. Both the MD Anderson study and our study indicate that the combination therapy is very helpful for providing support for allogeneic HSCT. On the other hand, some differences exist between their regimen and ours. They administer imatinib concurrently with chemotherapy, whereas we alternate the imatinib courses and the chemo-

therapy courses for consolidation therapy. The dose of imatinib is 400 mg/d in their regimen and 600 mg/d in ours. It should be noted that early relapse was not observed among patients reported in their study. Longer follow-up is needed, however, to draw any conclusion with respect to appropriate dose of imatinib and treatment schedule as well as whether the combination therapy can actually change the prognosis of the disease, which is important, especially for patients not eligible for the transplantation.

In conclusion, our study demonstrated that the combination of intensive chemotherapy and imatinib can produce high-quality CR for a majority of patients with newly diagnosed *BCR-ABL*-positive ALL without an increase in toxicity. Combination therapy is especially useful in terms of providing patients with a better chance to receive an allogeneic HSC transplant. Long-term efficacy of this combination therapy will be addressed in the final analysis of this study.

Acknowledgments

Imatinib used in this study was kindly provided by Novartis Pharmaceuticals (Basel, Switzerland). We would like to thank Yukie Konishi (Nagoya University Graduate School of Medicine), and Yuko Makino (JALSG) for their secretarial assistance. In addition to the authors, the investigators listed in Appendix are acknowledged for contributing to this trial.

Appendix

The following investigators participated in this study: N. Emi (Nagoya University Graduate School of Medicine), Y. Kobayashi (National Cancer Center Hospital), Y. Miyazaki (Nagasaki University School of Medicine), N. Uike (National Kyusyu Cancer Center), M. Tanimoto (Okayama University School of Medicine), M. Takahashi (St Marianna University School of Medicine), N. Kubota (Tokai University School of Medicine), K. Takeshita (Hamamatsu University School of Medicine), T. Ino (Fujita Health University), Y. Kishimoto (Kansai Medical University), K. Shinagawa (Okayama University School of Medicine), T. Kyo (Hiroshima Red Cross Hospital), Y. Sato (Yamaguchi University School of Medicine), K. Miyamura (Tohoku University School of Medicine), M. Matsuda (Kinki University School of Medicine), A. Miyata (Chugoku Central Hospital), Y. Ueda (Kurashiki Central Hospital), T. Matsushima (Gunma University School of Medicine), K. Fujikawa (Saiseikai Narashino Hospital), F. Sano (Yokohama City Seibu Hospital), R. Sakai (Fujisawa Municipal Hospital), Y. Takemoto (Imamura Bun-in Hospital), S. Fujisawa (Yokohama City University School of Medicine), and T. Murayama (Hyogo Medical Center for Adults).

References

- Larson RA, Dodge RK, Burns CP, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811. *Blood*. 1995;85:2025-2037.
- The Group Français de Cytogénétique Hematologique. Cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia: correlations with hematologic findings outcome: a Collaborative Study of the Group Français de Cytogénétique Hematologique. *Blood*. 1996;87:3135-3142.
- Secker-Walker LM, Prentice HG, Durrant J, et al. Cytogenetics adds independent prognostic information in adults with acute lymphoblastic leukaemia on MRC trial UKALL XA: MRC Adult Leukaemia Working Party. *Br J Haematol*. 1997;98:601-610.
- Ueda T, Miyawaki S, Asou N, et al. Response-oriented individualized induction therapy with six drugs followed by four courses of intensive consolidation, 1 year maintenance and intensification therapy: the ALL90 study of the Japan Adult Leukemia Study Group. *Int J Hematol*. 1998;68:279-289.
- Wetzel M, Dodge RK, Mrozek K, et al. Prospective karyotype analysis in adult acute lymphoblastic leukemia: the cancer and leukemia Group B experience. *Blood*. 1999;93:3983-3993.
- Thomas X, Danaïa C, Le QH, et al. Long-term follow-up of patients with newly diagnosed adult acute lymphoblastic leukemia: a single institution experience of 378 consecutive patients over a 21-year period. *Leukemia*. 2001;15:1811-1822.
- Gleissner B, Gokbuget N, Bartram CR, et al. Leading prognostic relevance of the *BCR-ABL* translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: a prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. *Blood*. 2002;99:1536-1543.
- Takeuchi J, Kyo T, Naito K, et al. Induction therapy by frequent administration of doxorubicin with four other drugs, followed by intensive consolidation and maintenance therapy for adult acute lymphoblastic leukemia: the JALSG-ALL93 study. *Leukemia*. 2002;16:1259-1266.
- Annino L, Vegna ML, Camera A, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0268 randomized study. *Blood*. 2002;99:863-871.
- Hemans A, Heisterkamp N, von Lindern M, et al. Unique fusion of *bcr* and *c-abl* genes in Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Cell*. 1987;51:33-40.
- Chan LC, Karhi KK, Rayter SI, et al. A novel *abl* protein expressed in Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia. *Nature*. 1987;325:635-637.
- Clark SS, McLaughlin J, Timmons M, et al. Expression of a distinctive *BCR-ABL* oncogene in Ph1-positive acute lymphocytic leukemia (ALL). *Science*. 1988;239:775-777.
- Lugo TG, Pendergast AM, Muller AJ, Witte ON. Tyrosine kinase activity and transformation potency of *bcr-abl* oncogene products. *Science*. 1990;247:1079-1082.

14. Faderl S, Kantarjian HM, Talpaz M, Estrov Z. Clinical significance of cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1998;91:3995-4019.
15. Faderl S, Kantarjian HM, Thomas DA, et al. Outcome of Philadelphia chromosome-positive adult acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2000;36:263-273.
16. Barrett AJ, Horowitz MM, Ash RC, et al. Bone marrow transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1992;79:3067-3070.
17. Stockschiader M, Hegewisch-Becker S, Kruger W, et al. Bone marrow transplantation for Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 1995;16:663-667.
18. Sierra J, Radich J, Hansen JA, et al. Marrow transplants from unrelated donors for treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1997;90:1410-1414.
19. Snyder DS, Nademanee AP, O'Donnell MR, et al. Long-term follow-up of 23 patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with allogeneic bone marrow transplant in first complete remission. *Leukemia*. 1999;13:2053-2058.
20. Cornelissen JJ, Carston M, Kolman C, et al. Unrelated marrow transplantation for adult patients with poor-risk acute lymphoblastic leukemia: strong graft-versus-leukemia effect and risk factors determining outcome. *Blood*. 2001;97:1572-1577.
21. Dombret H, Gabert J, Boiron JM, et al. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the prospective multicenter LALA-94 trial. *Blood*. 2002;100:2357-2366.
22. Esperou H, Boiron JM, Cayuela JM, et al. A potential graft-versus-leukemia effect after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results from the French Bone Marrow Transplantation Society. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31:909-918.
23. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2001;344:1031-1037.
24. Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood*. 2002;99:3530-3539.
25. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med*. 2002;346:845-852.
26. Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood*. 2002;99:1928-1937.
27. O'Brien SG, Guihot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003;348:994-1004.
28. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med*. 2001;344:1038-1042.
29. Ottmann OG, Druker BJ, Sawyers CL, et al. A phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukemias. *Blood*. 2002;100:1965-1971.
30. Thomas DA, Faderl S, Cortes J, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood*. 2004;103:4396-4407.
31. Tanimoto M, Miyawaki S, Ino T, et al. Response-oriented individualized induction therapy followed by intensive consolidation and maintenance for adult patients with acute lymphoblastic leukemia: the ALL-87 study of the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG). *Int J Hematol*. 1998;68:421-429.
32. Osumi K, Fukui T, Kiyoi H, et al. Rapid screening of leukemia fusion transcripts in acute leukemia by real-time PCR. *Leuk Lymphoma*. 2002;43:2291-2299.

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
『難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究』班（大野班）
厚生労働省がん研究助成金『成人難治性白血病の分子生物学的特徴に基づく治療法に関する研究』班（直江班）

平成16年度第1回合同班会議プログラム

日時：平成16年6月12日（土）10：00-15：30

場所：名古屋大学医学部

午前部 10：00-11：50

- I. 10：00-10：05 班長あいさつ 大野 竜三先生
直江 知樹先生
※ 発表時間は（発表+質疑応答）
- II. 10：05-11：45 座長 直江 知樹先生
1. 造血器腫瘍特異的腫瘍抑制遺伝子SHIPの発現制御（10分+5分）
吉田 均（国立がんセンター研究所・分子腫瘍学部）
 2. 高密度・高精度BACアレイCGHによるAML(M2)ゲノム構造の解析（10分+5分）
細田文恵（国立がんセンター研究所・ゲノム構造解析プロジェクト）
 3. 白血病に対するWTI免疫療法（10分+5分）
杉山治夫（大阪大学大学院医学系研究科）
 4. 急性白血病に見られたt(6;12)(q21;p13)における新規融合遺伝子ETV6/FRKの同定と機能解析（10分+5分）
細谷紀子、黒川峰夫、小川誠司（東京大学医学部附属病院血液・腫瘍内科）
 5. G-quadruplex相互作用テロメラーゼ阻害剤による急性白血病のアポトーシス誘導の分子機構（10分+5分）
田内哲三、大屋敷一馬（東京医科大学 第一内科）
 6. 骨髄異形成症候群（MDS）におけるAML1遺伝子変異（10分+5分）
木村昭郎（広島大学医科学研究所 血液内科）
 7. 急性骨髄性白血病におけるVLA-4発現の予後因子としての有用性の検討（5分+5分）
松永卓也（札幌医科大学 内科学第4講座）

昼食休憩 11：45-12：45（60分）

午後部 12：45-13：55

- III. 12：45-13：55 座長 朝長 万左男先生
8. 2004ASCO年次総会発表報告（JALSGPh+ALL protocolの治療成績—preliminary data）（10分+5分）
薄井紀子（東京慈恵会医科大学 血液・腫瘍内科）
 9. ALL202の進捗状況と中間解析（10分+5分）
柳田正光（名古屋大学医学部 血液内科）
 10. CML202の進行状況（10分+5分）
大西一功（浜松医科大学 第三内科）
 11. AML201の進捗状況と中間解析（10分+5分）
大竹茂樹（金沢大学血液内科（保健学科））
 12. データマネジメント小委員会報告（5分+5分）
宮崎泰司（長崎大学原研内科）