

5. I-BFM-SG 報告(20)

滋賀医科大学小児科 多賀 崇
東京医科歯科大学大学院発達病態小児科学 富澤大輔

(休憩 15分)

16:45~17:35

座長 藤本純一郎(国立成育医療センター研究所)

3. データセンター報告、オンライン登録について(20)

国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター 瀧本哲也

4. 末梢血保存と生殖系列遺伝子研究について(15)

東北大学大学院小児病態学 土屋 滋

5. 免疫診断の標準化について(15)

三重大学大学院小児発達医学 駒田美弘

17:35~18:25

座長 土屋 滋(東北大学大学院小児病態学)

6. 再発 ALL 治療研究(10)

滋賀県立小児保健医療センター小児科 鬼頭敏幸

7. I-BFM-SG 報告 resistant disease committee(10)

滋賀県立小児保健医療センター小児科 鬼頭敏幸

8. I-BFM-SG 報告(ELTEC)(10)

愛媛大学医学部小児科 石田也寸志

9. I-BFM-SG 報告 SCT committee(10)

弘前大学医学部小児科 高橋良博

10. FM-05 臨床試験について(10)

名古屋第一赤十字病院小児血液腫瘍科 加藤剛二

18:30~20:00 (CLOSED) FM-05 臨床試験説明会

場所: 国立病院機構名古屋医療センター講堂(外来管理棟5階)

6月17日(土) 場所:国立病院機構名古屋医療センター附属名古屋看護助産学校合同講義室(5階)

(敬称略)

9:30~10:20

座長 渡辺 新(中通総合病院小児科)

11. 乳児 ALL 治療研究(30)

1. MLL03 研究の進捗状況(10)

佐賀大学医学部小児科 石井榮一

2. MLL03 治療による死亡症例の検討(10)

近畿大学医学部小児科 坂田尚巳

3. INTERFANT, COG研究の動向(10)

東京大学医学部小児科 康 勝好

東京医科歯科大学大学院発達病態小児科学 富澤大輔

12. Ph-ALL 治療研究(ESPHALL を含む) (20)

聖路加国際病院小児科 真部 淳

10:20~11:10

座長 駒田美弘(三重大学大学院小児発達医学)

13. ALL 共同治療研究 (20)

中通総合病院小児科 渡辺 新

14. I-BFM-SG 報告 ALL committee (30)

聖路加国際病院小児科 真部 淳

東京大学医学部小児科 康 勝好

(休憩 15分)

11:25~12:00

座長 真部 淳(聖路加国際病院小児科)

15. 分子診断の標準化および I-BFM-SG 報告(B&D) (20)

群馬県立小児医療センター 林 泰秀

16. MRD 検査システムおよび I-BFM-SG 報告(MRD)(15)

京都府立医科大学第三内科 横田昇平

12:00~13:00 (昼食)

13:00~17:00 第3回 JPLSG 研究会

※別紙プログラム参照

6月18日(日) 場所:国立病院機構名古屋医療センター附属名古屋看護助産学校合同講義室(5階)
(敬称略)

8:30~9:30

座長 鶴澤正仁(愛知医科大学医学部小児科)

17. リンパ腫委員会報告

1. 臨床試験進捗状況(20)

愛知医科大学医学部小児科 鶴澤正仁
成田赤十字病院小児血液腫瘍科 角南勝介
埼玉県立小児医療センター血液腫瘍科 菊地 陽

2. ALCL99中間解析報告(20)

国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター 堀部敬三

3. EICNHL・国際シンポジウム報告(10)

慶應義塾大学小児科 森 鉄也

4. ホジキンリンパ腫治療研究(10)

国立成育医療センター血液科 熊谷昌明

5. 再発NHL治療研究(10)

慶應義塾大学小児科 森 鉄也

9:30~10:20

座長 森 鉄也(慶應義塾大学小児科)

18. 病理検討

1. 病理中央診断総括報告(15)

国立成育医療センター研究所 藤本純一郎

2. B-LBLの病理学的特徴(15)

国立成育医療センター研究所 藤本純一郎

3. 成熟Bリンパ腫鑑別におけるcMYC-FISHの有用性(20)

国立成育医療センター臨床検査部 中川温子

(休憩 15分)

10:35~11:20

座長 鶴澤正仁(愛知医科大学医学部小児科)

19. 症例報告(B-NHL)

病理呈示担当

国立成育医療センター臨床検査部 中川温子

1. 初回化学療法中に大量消化管出血を来した腸間膜原発B細胞型非ホジキンリンパ腫の1例
菊地 陽, 青木由貴, 望月慎史, 大嶋宏一, 藤村純也, 花田良二
埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科

2. 大量MTX療法の副作用により治療中断を余儀なくされたB-NHLの一例
宇佐美郁哉, 木下大介, 原田明佳, 神田健志, 春田恒和
神戸市立中央市民病院小児科

3. 治療抵抗性の腹部バーキットリンパ腫の1例
高地貴行, 岩渕晴子, 今井千速
新潟大学医学部小児科

11:20～11:50

20. 症例報告 (LBL)

座長 角南勝介(成田赤十字病院小児科)

病理呈示担当

国立成育医療センター臨床検査部 中川温子

4. 大腿部皮下原発リンパ芽球性リンパ腫の一例 —診断と寛解について—

宮地 充, 森本 哲, 杉本 徹

京都府立医科大学小児科

5. リンパ芽球型リンパ腫の PCR 法による骨髄浸潤判定の試み

北川好朗, 堀壽成, 鶴澤正仁

愛知医科大学医学部小児科

11:50～12:00 事務連絡、閉会

日本として(JPLSG)I-BFM-SGに正式参加

International BFM Study Group(I-BFM-SG)規約

The objectives of the I-BFM-SG

1. To foster the information exchange among the participating groups, including preliminary results, to promote research projects in childhood leukemias and related disorders, including non-Hodgkin's lymphomas.
2. To activate cooperative projects for biological research.
3. To study rare problems.
4. To promote prospective randomized clinical trials, using consensus approaches and allowing the participation of other groups.

Member of the I-BFM-SG

- 1987 BFM- G (Germany) ←BFM family (1987)
- 1987 BFM- A (Austria)
- 1987 BFM-CH (Switzerland)
- 1987 AIEOP (Italy)
- 1987 EORTC-CLCG (Belgium, France and Portugal)
- 1987 DCOG (The Netherlands) ←I-BFM-SG (1993)
- 1997 Hungarian Pediatric Oncology Group
- 1998 GATLA (Argentinien)
- 1998 CLWP (Czech Republic)
- 1998 PINDA (Chile)
- 1999 Hong Kong
- 2003 Croatia
- 2003 INS (Israel)
- 2003 PPLLSG (Poland)
- 2003 UKCLWP (U.K.)
- New JPLSG(Japan)
- New NOPHO(Denmark, Sweden, Finland, Norway, Iceland)

Membership of the I-BFM-SG

- Membership is open to all Cooperative Groups who share the objectives and accept the rules of the I-BFM-SG, and are willing to join I-BFM-SG cooperative research projects.
- Membership does not require the use of BFM backbone protocols.
- However, membership requires active contribution to the I-BFM-SG. This can be through either participation in clinical protocols or studies on the biology of disease.
- All Group members of the I-BFM-SG have to present at each Plenary Meeting a summary of their experience and activity.

I-BFM-SG Chairman, Executive Board, Co-Chairperson and Secretarial Office

1. The Executive Board is constituted by the Chairpersons or appointed representatives of the participating national study Groups.
2. Executive Board has to elect its Chairperson for a three years term with the possibility of a second term.
3. The Co-Chairperson will be the Chairperson or the appointed representative of the national Group hosting the next Annual Meeting and will thus be appointed for one year.
4. The Chairperson will provide the financial support for the administrative office.
5. The Chairperson will nominate his or her scientific Secretary. The scientific Secretary is not a member of the Executive Board but may participate.

I-BFM-SG Committees

Committee members are member group representatives who have participated in at least three committee sessions.

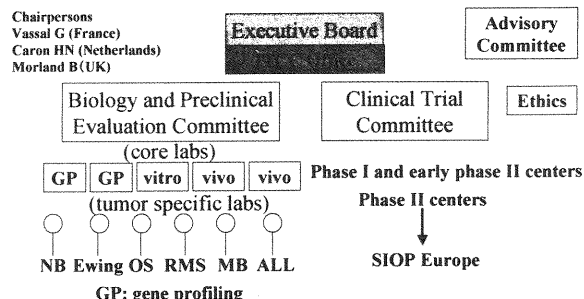
Active committees(今回の担当)

- Biology and Diagnosis Committee (B&D) 林、横田
- Information Management and Methodology Committee (IMMC)
- ALL Strategy Committee (ASC) 真部、康、堀部
- Resistant Disease Committee (RDC) 鬼頭
- Acute Myeloid Leukemia Committee (AML)多賀、富澤
- Non-Hodgkin Lymphoma Committee (NHL)森
- Early and Late-Effects and Education Committee (ELTEC)石田
- Stem Cell Transplantation Committee (SCT) 高橋

Working Groups

- AML-Relapse Group
- INTERFANT
- New Agents

**ITCC(Innovative Therapies for Childhood Cancer)
Structure of ITCC European Consortium**

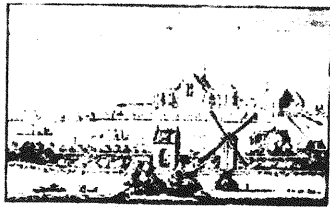


17th Annual Meeting of the International BFM Study Group
28 April-30 April 2006

NH Hotel Leeuwenhorst, Noordwijkerhout, The Netherlands

AML Committee

担当: 滋賀医大小児科
多賀 崇

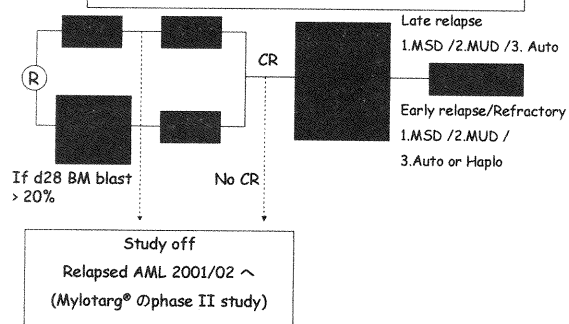


International BFM Study Group AML Committee

- Updated results from study Relapsed AML 2001/01
- Future Relapsed AML study
- Intergroup Pediatric APL study
- Myeloid Leukemia of Down syndrome
- MRD in AML
- Proposals for future collaborative preclinical studies and general discussion

Relapsed AML 2001/01

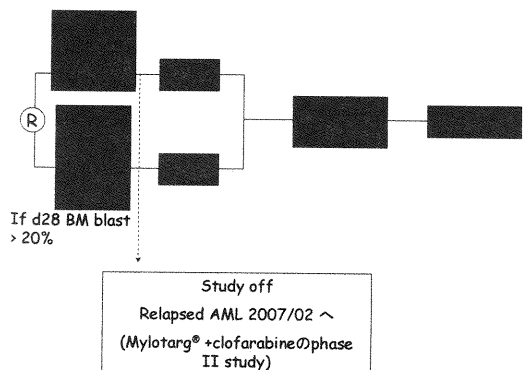
BFM, MRC, DCOG, EORTC, St. Judeなど13グループが参加



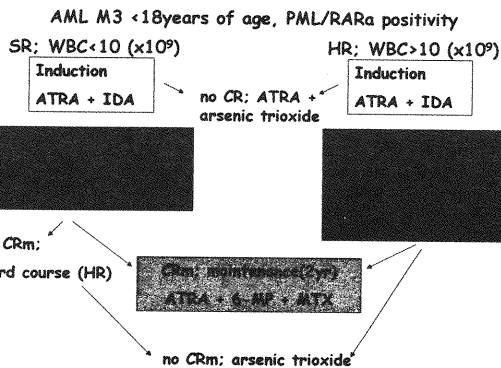
Relapsed and Refractory AML 2001/01(Kaspers GJL) Phase III study

- Primary refractory, First relapse, 特別な治療をしていない2nd relapse以降
- 2001.7-2005.11.1(中間解析)
- 415 cases → eligible 310 cases → 239 randomised
- Toxicityは liposomal daunorubicinあるなしでかわりなし
- OSは全体で33%(観察1.6年)、1年半あたりからプラトー
- Early relapseよりlate relapseの方がOSよい
- Day 28のBlast が20%以上と以下で予後に有意差
- early relapseでもinitial responseよければまだよい。
- t(8;21), inv(16)はよい。

Relapsed AML 2007/01



ICC APL Study 01



Down Syndrome Myeloid Leukemia 2006 (D Reinhardt)

2006.6.1 Open予定

参加グループ: AML-BFM-SG, NOPHO, DCOG, MRC, SFCE

Primary Objectives:

1. To provide standardized treatment guidelines for all children with DS and ML, based on best available treatment
2. To achieve an overall survival of 85% for children with DS ML

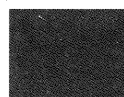
Secondary Objectives:

1. To document toxicity in the different treatment phases
2. To identify prognostic factors concerning the risk of relapse, toxicity and outcome internet network
3. To establish an international network for sequential trials with modified treatment for children with DS ML

Age: 6M-4 Y(GATA1 mutationあれば4歳以上でもいれる?)

Down Syndrome ML 2006

Induction



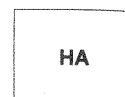
Ara-C 100mg/sqm	1,2
Ara-C 100mg/sqm/12h	3-8
Idarubicin 8mg/sqm	3,5,7
VP-16 150mg/sqm	6,7,8
IT-Ara-C	1

Consolidation



Ara-C 500mg/sqm	1-4
Idarubicin 5mg/sqm	3,5
IT-Ara-C	1

Intensification



HDara-C 1g/sqm/q12h	1-3
HDara-C 3g/sqm/q12h	1-3
IT-Ara-C	1

※体重12kg以下の場合は体重換算

WT1を利用したMRD monitoring

Inclusion criteria;

- 0.5 - 4y
- > 4y with GATA-1 mutation

MRD in childhood AML

BFM (D Reinhardt)/FCMでの検討

単独での有用性はないがExtended AML BFM riskを含めると有用

J Harbott / Fusion geneでの検討

AML/ETO RT-PCRで治療終了まで陰性にならない

完全に消えた患者からも再発

全体の20%しか使えない。

移植前後の評価には使えるかも?

N. Goulden/まとめ

Future perspectives for MRD monitoring in AML is unclear

90年代はALLもそうだった

Hetelona集団な→APLのようにサブグループで証明していくのがよいのでは?

Proposals for future collaborative preclinical studies

- monosomy 7 project (Coordinator; H. Hasle); 終了。
現在論文準備中。

- 11q23 project (Coordinator; M v/d Heuvel-Eibrink);
2006年3/22より開始。

- t(8;21) project (Coordinator; B Gibson/GJL Kaspers);
準備中、近々開始予定。

11q23 project - Aim of the study -

The aim of this study is to perform a *retrospective study* with the following questions:

To identify differences in *clinical characteristics and outcome* between subgroups characterized by *different 11q23-translocation partners*. This aims at confirming the prognostic impact of t(9;11), as already reported by several groups, but will also allow us to study the prognostic significance of several other MLL-rearranged subgroups that so far have not been reported.

To identify prognostic factors, both in the entire group of MLL-rearranged AML, as well as *within* the respective MLL-subgroups, focusing on clinical characteristics such as *age, WBC, CNS-involvement and FAB-type*.

Inclusion criteria

Study groups of which outcome data are available (December 2005 edition of Leukemia as a guideline). Each group has to provide at least 30 patients with 11q23 rearranged AML need to be included. The participating study groups declare to refrain from publishing their own data for this study before the intergroup analysis has been completed and published unless data has been finalized for publication.

11q23 rearranged AML, as detected by either cytogenetics, FISH, Southern Blot or PCR.

Patients without a known translocation partner, but with molecular proof of an MLL-rearrangement will also be included, as they can be included in some of the analyses

Age below 15 years at the time of diagnosis

Diagnosis between January 1, 1993 and January 1, 2005

Exclusion criteria

Congenital bone marrow failure syndrome (e.g. Fanconi anemia, Kostmann syndrome and Shwachman syndrome).

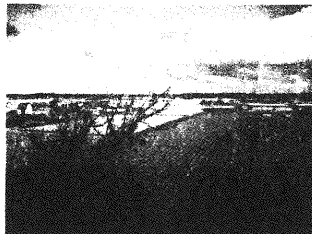
Acquired bone marrow failure preceding the AML diagnosis (e.g. Aplastic anemia).
Previous chemo- or radiotherapy for malignant disease.

Known MDS pre-phase with BM blasts < 20% for more than 3 months.

平成18年度堀部班班会議
17th annual meeting of the
International BFM Study Group

- AML committee報告 -

東京医科歯科大学 小児科
富澤 大輔



I-BFM AML committeeのプロジェクト

- ✓ 再発/難治性AMLを対象とした前方視的臨床試験
 - Relapsed AML2001/01
 - Relapsed AML2001/02
 - 次期研究も計画中 Relapsed AML2007/01とRelapsed AML2007/02
- ✓ APLを対象とした前方視的臨床試験; 準備中、2006年開始予定。
- ✓ Down-AMLを対象とした前方視的臨床試験; 準備中、2006年開始予定。
- ✓ 過去の臨床試験に参加した患者を対象とした、後方視的共同研究
 - monosomy 7 project (Coordinator: H. Hasle)
 - 11q23 project (Coordinator: M v/d Heuvel-Eibrink)
 - t(8;21) project (Coordinator: B Gibson/GJL Kaspers)
- ✓ 新薬の研究

NEW DRUGS

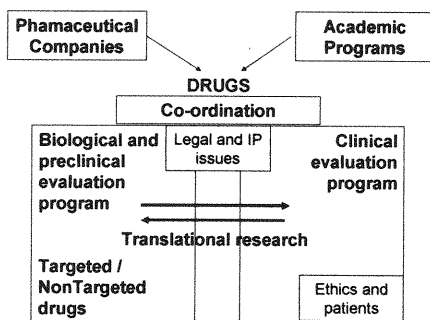
- New Agents委員会 (CM Zwaan), ITCC (*Innovative Therapies in Childhood Cancer* - P. Kearns)との共同プロジェクト
- On going phase I/II studies
 - Gemtuzumab ozogamicin (再発/難治性AML) phase II
 - Dasatinib (imatinib抵抗性CML, Ph+ALL or AML) phase I/II
 - Aplidine phase I
- Future plan
 - bortezomib
 - CPEC
 - mTOR inhibitor
 - anti CD33 immunotoxin
 - Clofarabine / Gemtuzumab ozogamicin

ITCC

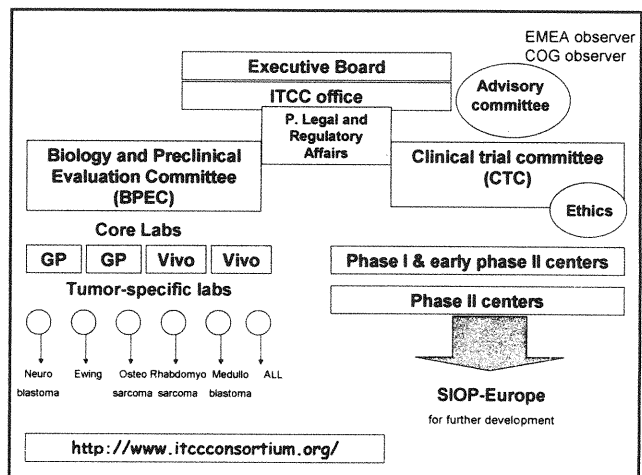
(Innovative Therapies for Childhood Cancer)

- 小児がん: まれだが、主要な小児の死因
- 様々な有望な新薬が開発されつつある一方で、小児での使用のチャンスが限られている
- ヨーロッパにおける法整備の進行

- 小児がんに適する薬剤の選択、順位付け
 - Biology and Preclinical Evaluation Programme
- 臨床試験の推進と支援
 - Clinical and Translational Programme
- 情報提供と倫理的側面の整備
 - International Confederation of Childhood Cancer Parent Organisations (ICCCPO) とのパートナーシップ



目標は2008年までに・・・
 ・年間200-300人をphase I/II試験にエントリー
 ・年間3-5種類の新薬のphase I/II試験を行う



REPORT

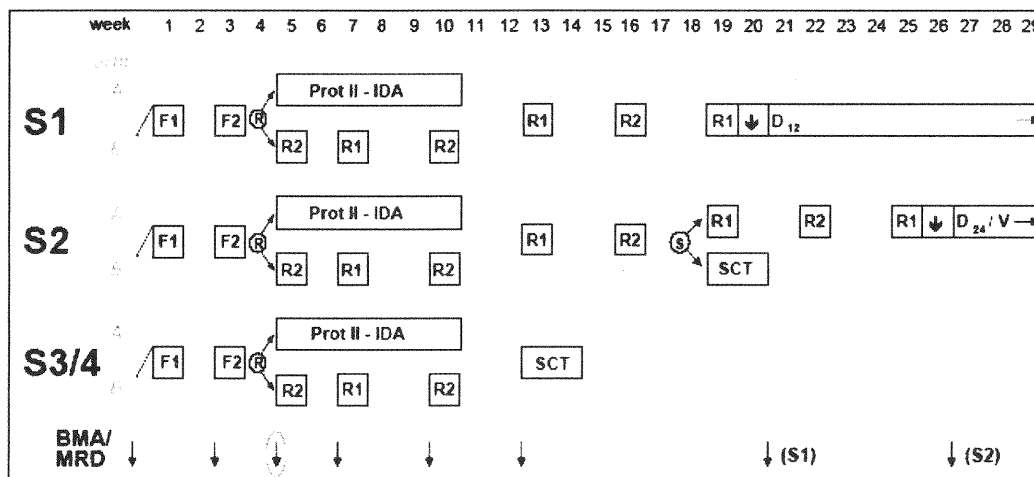
(Registry for European Pediatric Oncology Refractory Therapy)

- 通常のphase I/II試験の対象とならず、未承認薬などを施設単位で“compassionate use”が行われた患者のデータベース
- 再発を繰り返す、または難治性の小児がん（まず“白血病”）の患者が対象

Resistant Disease Sessions

Resistant Disease Committee Chair: A. Stackelberg

Treatment Plan ALL - REZ BFM 2002



D12/D24, 12/24 months continuation therapy; R, Randomization; S, Stratification; V, VP16-reinduction pulse; ↓, local radiation therapy; ⊕, time point of bone marrow aspirate for stratification of post-remission therapy in S2; SCT, stem cell transplantation; BMA, bone marrow aspirate; MRD, minimal residual disease; F1, F2, R2, R1, Protokoll II-IDA: blocks of chemotherapy.

16:00-16:10: Interim meeting in Morawa, January 2006 (A Stackelberg)

Czech experience with the ALL-REZ BFM 2002 protocol. A total of 35 patients have been enrolled since 7/2002. The interim actual EFS-rate is 66%. MRD is used as parameter for allocation to SCT in S2 patients. 14 patients have been transplanted from allogeneic donors. Furthermore, she reported the Czech data on MRD prior to SCT. From 28 evaluable patients, those with no MRD-detection prior to SCT have a significantly superior EFS compared to those with a detectable MRD. She discussed strategies to reduce MRD prior to SCT and to intensify antileukaemic activity post-SCT in MRD+ patients.

16:10-16:20: **ALL-REZ BFM 2002 (G Henze) Date of evaluation 31.01.2006** Patients entered: n=373 excluded: n=118, Patient eligible: n=255 total No. Of Events: n=105 A-Prot.II Ida: n=63 B-R blocks: n=59 No. Of Pts. 255 Median F/U: 8.8 month

Survival Sur: %(\pm SE) at 24 months: 67%(\pm 0.03) **Event Free Survival** %(\pm SE) at 24 months: 53%(\pm 0.04)

16:20-16:30: R3 UK (V Saha)

V. Saha gave an update on the **R3 protocol** run in the UK. Until now 148 patients are recruited, 78% are intermediate risk patients (S2), currently at a short follow up the EFS rate is 72%. He

discussed toxic problems, namely fungal and severe bacterial infections. IR patients with a good response on MRD level seem to have favorable survival rates comparable with SR patients. Those with high MRD levels can safely be transplanted with acceptable results.

16:30-16:40: COPRALL (P Rohrlich)

COPRALL 97 (France/Belgium/Portugal) including 369 patients with an EFS rate of 40%. Since 12/2004 the group follows a design based on the ALL-REZ BFM 2002 schema (**w/o randomization PEG-asp 2500U/m2**). This approach is continued for S1/2 patients, whereas S3/4 patients are treated according to the **VANDA(VP16,PEG-asp,Mit,Dex,araC)** protocol and may be eligible for phase II strategies. Furthermore, he proposed a common widow study with **CAMPATH** for high risk patients to investigate its potential to reduce tumor load, followed by an intensive consolidation regimen such as VANDA, and allogeneic SCT. 59 allogeneic SCT and total SCT 183

17:10-17:30: **AIEOP ALL RELAPSE 2003 Protocol** based on the ALL-REZ BFM 2002 schema MRD in S1-2 patients treated with the AIEOP ALL RELAPSE 2003 Protocol (R Chiesa)

the investigation of the significance of MRD in isolated extramedullary disease

S1-2 patients 107 eligible/112 S1 18, Testis 14/18 ; S2 89; t(12;21) 86/107(80 %)

Iso 24/86(28%) 59% of S2 ;BM rel SCT 60/107 S1 ; 6/107 S2 ; 54/107

EFS isoTestis 96% isoCNS 46% p=0.04

MRD in BM of S1S2 patients is adverse prognostic factor for treatment failure.

17:30-17:40: **MRD in S3-4 patients treated with the AIEOP ALL RELAPSE 2003 Protocol** (M Paganin)

S3S4 33 S3 16; S4 17 MRD>10⁻⁴ before SCT adverse effect on CCR

MRD in Isolated EM relapse $\geq 10^{-4}$ <10⁻⁴

16:55-17:10: **Down and ALL-relapse** (A Stackelberg)

no difference in EFS, OS or CCR compared to non-Down syndrome ALL

9:40-9:55: **MRD prior to allogeneic SCT after ALL-REZ BFM chemotherapy** (A Stackelberg)

SCT	n=	MSD	MUD	MMD	
1 st relapse	91	34	40	17	
2 nd relapse	19	4	8	7	
		MRD<10 ⁻⁴		MRD $\geq 10^{-4}$	
SCT on 1 st relapse	91		50	41	
Relapsed	33		10	23	p=0.02
TR death	16		11	5	
CCR	47				

SCT & ELTEC & Resist. Disease Chair: Ch. Peters, A. Stackelberg, R. Haupt

9:00-9:15: Antibodies to reduce pretransplant leukaemia (W Holter)

9:15-9:25: Rituximab to treat ALL (A Stackelberg)

9:25-9:40: Strategies for overcoming high level MRD pre BMT (N Goulden)

9:40-9:55: MRD prior to allogeneic SCT after ALL-REZ BFM chemotherapy (A Stackelberg)

9:55-10:10: Campath in allogeneic HSCT (J Cornish)

TEL-AML1(+)ALL is specifically sensitive to antiCD59 Ab.

Flu+Campath-1H for TEL-AML1(+)ALL Campath-1H 2, 6, 20mg/Kg dose finding test

10:10-10:20: 1-hour infusion of ATG (P Sedlacek)

10:20-10:35: Methodological issues on the analysis of SAE's (R Haupt)

10:35-10:45: Discussion

ALL & Resist. Disease & B+D & IMMC Chair: M. Schrappe, A. Stackelberg

11:15-12:15: MRD to identify HR/resistant ALL (10' each)

#. REZ-BFM と MRD (C Eckert)

再発 ALL の治療における MRD の意義は？

BM 再発含む S2 の SCT 適応：F1/F2 後の MRD $\geq 10^{-3}$ の群

S3/S4：？。SCT 前の強化に使う？

S1/S2 の isolated Ex relapse：再発時の BM の MRD $\geq 10^{-4}$ 群は予後不良？

Auto or allo SCT？

S2 の MRD good responder は、TP 毎にだんだん MRD(・)になっていくが、

MRD poor responder は、なかなか(・)にならない。

S2 の中で、F1/F2 後の MRD $\geq 10^{-3}$ の群は事前には同定できない。

やはり MRD が必要。

F2 後の MRD と SCT 前の MRD は相関する。

S2 :	F2 後 MRD	
	$\geq 10^{-2}$	$< 10^{-2}$
SCT 前 MRD $\geq 10^{-4}$	5	3
< 10^{-4}	2	12
S3/4 :	F2 後 MRD	
	$\geq 10^{-2}$	$< 10^{-2}$
SCT 前 MRD $\geq 10^{-4}$	17	1
< 10^{-4}	6	7
S2/3/4 :	F2 後 MRD	
	$\geq 10^{-2}$	$< 10^{-2}$
SCT 前 MRD $\geq 10^{-4}$	22	4
< 10^{-4}	8	19

Resistant Disease & New Agents

Chair: A. Stackelberg, Ch.M. Zwaan

14:00-14:05: ITCC (P Kearns)

14:05-14:25: Open trials

clofarabine (P Kearns) 日本で治験開始?

FDA approved drug for relapsed childhood ALL

52mg/m² for 5 consequent days

ITCC from Dec 2003, 42 patients M:F 24:15 after BMT 14

Febrile 65%, hypotension, Cardiac Failure

dasatinib (ChM Zwaan)

BMS 70mg 100mg BID overcoming imatinib resistance

Pleural effusion, treatable with volume

First relapsed Ph⁺-ALL after primary imatinib

14:25-15:25: Trial proposals

- Campath (P Rohrlich)
- bortezomib (GJL Kaspers)

forodesine (S Jeha)

- cf Nelarabine 現在日本において治験中

- relapsed, refractory T-ALL, T-NHL に対して有効率 30%

oral DeoxyGuanosine precursor T-ALL specific, B-ALL?

preserve Neutrophils and platelets

5 days on 2 days off, fear to regression

CPEC (A Verschuur)

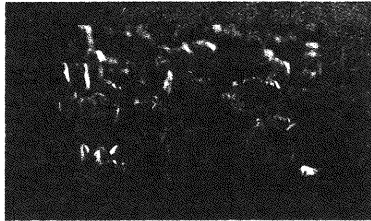
Cyclopentenyl-cytosine inhibitor of CTP synthetase

- mTOR inhibitor (P Kearns)
- Depocyte Compassionate Use Database (P Kearns)

15:25-15:35: Drug in development: anti-CD19 and anti-CD33 (GH Fey)

15:35-15:45: Discussion

I-BFM年次総会参加



Active Committees of I-BFM

- **Biology and Diagnosis Committee (B&D)**
- **Information Management and Methodology Committee (IMMC)**
- **ALL Strategy Committee (ACS)**
- **Resistant Disease Committee (RDC)**
- **Acute Myeloid Leukemia Committee (AML)**
- **Non-Hodgkin Lymphoma Committee (NHL)**
- **Early and Late-Effects and Education Committee (ELTEC)**
- **Stem Cell Transplantation Committee (SCT)**

Chairperson of the Committee

Chairperson	Committee	Confirmed (term)	Country
Conter, V.	ALL	2005 (1. term)	Italy
Kaspers, G.	AML	2005 (3. term, incomplete term)	Netherlands
Izraeli, S.	Biology & Diagnosis	2005 (1. term)	Israel
Peters, Ch.	Bone Marrow Transplantation	2005 (3. term)	Austria
Haupt, R.	Early and Late Toxicity-Education	2005 (1. term)	Italy
Zimmermann, M.	Information Management and Methodology	2005 (2. term)	Germany
Rosolen, A.	Non-Hodgkin Lymphoma	2005 (3. term)	Italy
Stackelberg, A.	Resistant Disease	2003 (1. term)	Germany

CNS Major Toxicities

(Dr. Jankovic)

一過性の脳虚血性病変（白質）—WHOのgrade III～IVのAIEOPの症例を解析
MTXに関係したものがほとんどであった。

頻度は1% (30症例/3000例)

MTX投与後1日から3週間の間に発症しており、薬剤量には関係しない

髄液中のHomocystein ↑, HVA ↓, 5-HIAA ↓, Beopletin ↑ が関与?

CT/MRI: 白質の低吸収域 (CT)、白質の高信号域 (MRI-Flare)

原則として多発性、対称的、両側性のことが多い

脳波: 片側性の徐波化、または両側性徐波化

予後: 27例/30例は中央値3週間で臨床的にも画像的にも完全に回復

3症例は1年後に後遺症を残した(歩行障害、リハビリ必要、下肢麻痺)

対応: MTXの投与を延期または中断 (1から1.5ヶ月間)

臨床症状と画像所見の正常化を待って、やや量を減らして再開
中枢神経予防療法を決して中止してはいけない (例外はLate Phase)

その他

3. Booklet for hemato-oncologists (Dr. Haupt)

教育的な手帳サイズの冊子を配布、pdfでも入手可能

20臨床症例の提示→選択問題と解答

第3版で9つのフローチャートを追加した

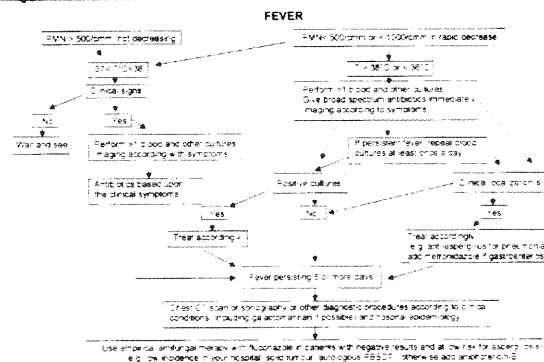
7. Workshop on "Cure and Care after Childhood cancer" (Dr. Haupt)

2006年の10月26日～29日 (実際の会議は27/28日)

イタリアのシチリー島でクローズドで開催

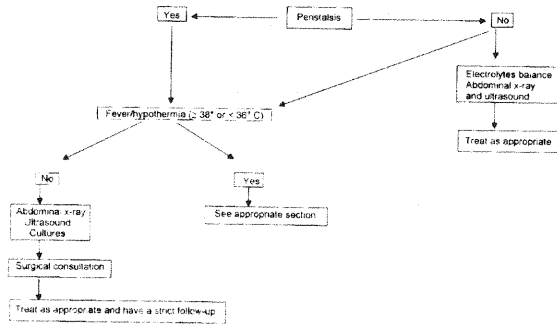
- ①疫学者、②心理学者、③専門看護師、④小児がん経験者、
- ⑤その親、⑥I-BFM幹部、⑦アメリカの専門家、各5人ずつ
- ⑧ELTECメンバー (臨床医)

教育用フローチャート-1



教育用フローチャート-2

ABDOMINAL PAIN



ALL-BFM2000 F-Uプロトコール

検査項目	検査時期	検査項目	検査時期	検査項目	検査時期	検査項目	検査時期	検査項目	検査時期	検査項目	検査時期	検査項目	検査時期
1期	1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	1.5	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	2.5	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	3	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	3.5	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	4	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	4.5	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	5	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	5.5	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	6	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	6.5	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
2期	7	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	7.5	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	8	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3期	9	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	9.5	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	10	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
4期	11	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	11.5	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	12	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
5期	13	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	13.5	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
6期	14	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
7期	15	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
8期	16	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
9期	17	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
10期	18	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
11期	19	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
12期	20	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

9. I-BFM-SG報告 SCT committee

弘前大学小児科 高橋 良博
平成18年度 第1回 癌部班会議 (2006.6.16)

I-BFM-SG SCT committee

Chair: Christina Peters

Ongoing trials

- Reduced intensity conditioning for pts at very high risk for toxicity
- Treatment of TTP
- ALL SCT-BFM 2003**

ALL SCT-BFM 2003

allogeneic HSCT for children with ALL [CR1, CR2 and > CR2]

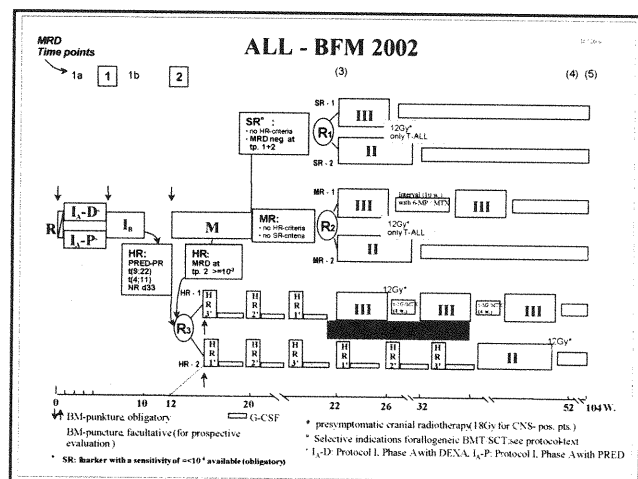
- German/ Austrian/ Swiss BFM study group
- The pilot phase started in October 2003

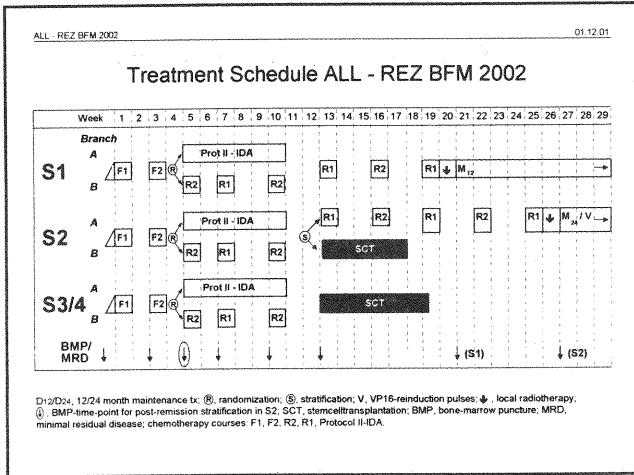
Aims

- to improve results from alternative donors
 - high resolution HLA-class I and II-typing
 - homogenous donor selection
 - conditioning regimen
 - T-cell depletion if indicated
- MSD relapse incidence ↓ short GVHD-prophylaxis
- MFD/MUD CSA, ATG and MTX
- reduction of toxicity and infections
 - homogenous supportive care
 - careful monitoring of viral and fungal infections
- MRD, kinetics of chimerism prospective evaluation

Primary objectives

- Evaluation whether allogeneic SCT from a matched donor is equivalent to allogeneic SCT from matched sibling donors.
- Evaluation of the adequate realisation of the protocol elements. The homogenous treatment recommendations according to the different donor types should facilitate the comparison with patients who receive chemotherapy.
- Prospective comparison between patients who receive HSCT from matched sibling donors and patients with HSCT from an alternative donor (HLA-matched unrelated or HLA-mismatched unrelated or family donor).
- Evaluation of the incidence of acute and chronic GVHD, and analysis of possible GVL effect and its impact on EFS.





Donor selection

HLA identity donor/recipient	sibling donor	family donor	unrelated donor
10/10	MSD	MFD	MUD
9/10	IMMFD		IMMUD
< 9/10	MMFD		MMUD

MSD : matched sibling donor

MD : matched (≥9/10AG) family/unrelated donor

MMD : mismatched (<9/10) family/unrelated donor

Donor selection: Priority

1. HLA-Typing
MSD > 10/10MD > 9/10MD > MMD
C- or class II mismatch > B-mismatch > A-mismatch
2. CMV status
3. Sex
4. Age
younger donor > older donor
5. Source
MSD/MD BM > PBSC
MMD PBSC, CD34⁺selected

Indication for CR1

<p>Very high risk: PPR & t (9;22) NR day 33 MRD day 77: ≥ 10²</p> <p>High risk: PGR & t (9;22) PPR & T-ALL* pro-B-ALL M3 day 15 WBC ≥ 100.000/μl t(4;11) MRD day 77: ≥ 10³</p> <p>Hopefully benefit: PGR & t (4;11)</p>	<p>MSD MD MMD</p>
---	--

* Only if MRD pos!

Indications for CR2, > CR2

<p>Very high risk: <i>all T-phenotypes</i> <i>non T:</i> very early } BM or early } combined (> CR 2)</p> <p>High risk: <i>non T:</i> early combined } MRD n.r. late BM } MRD ≥ 10³ late combined }</p> <p>„Standard risk“: <i>non T:</i> late BM } late combined } MRD < 10³</p>	<p>MSD MD MMD</p>
---	--

Conditioning regimen

> 24 mts
 MSD: TBI(12Gy)+VP, CSA ~day60
 MD: TBI(12Gy)+VP,+ATG(Fresenius), CSA+sMTX, CSA~d100
 MMD: TBI(12Gy)+VP+Fludara, +ATG(Fresenius), CD34⁺selection

< 24 mts
 MSD: BUS iv+VP+CY, CSA ~day60
 MD: BUS iv+VP,+ATG(Fresenius), CSA+sMTX, CSA~d100
 MMD: BUS iv+Fludara, +ATG(Fresenius), CD34⁺selection

t (4;11)
 MSD: BUS iv+CY+L-PAM, CSA ~day60
 MD: BUS iv+CY+L-PAM,+ATG(Fresenius),CSA+sMTX,CSA~d100

From „ALL SCT-BFM 2003“

to

„ALL SCT BFM international“

allogeneic HSCT for children with ALL

[CR1, CR2 and > CR2]

Primary objectives

- Evaluation whether allogeneic SCT from a matched donor is equivalent to allogeneic SCT from matched sibling donors.

Why ALL SCT international

- Share knowledge
- Increase patient numbers
- Increase statistical power
- Get better answers
- Get better results
- Next steps:
 - Define
 - Performing/participating centres
 - Registering/cooperating centres
 - Work on treatment for „very very high risk patients“

ALL SCT BFM International: preliminary member status

• Performing members:

**Austria
Chile
Czech Republik
Denmark
Germany
Israel
Poland
Slovakia
Switzerland**

• Reporting members:

**Australia
Belarus
Belgium
Greece
Italy
Netherlands
Russia
Spain
Sweden
United Kingdom**

I-BFM 2006
B&Dのセッションから

真部淳

Panzer-Grumayer (Vienna)

TEL/AML1
Clonal evolution 32%
Relapse-specific Ig/TCR再構成
→診断時には100分の1しか存在せず
Genomic breakpoint cloneは残る
Ig/TCR再構成cloneは化学療法で消える

TEL/AML1→Ig→TCR→TEL del
というモデルあり (Greaves 2002)

Kirschmer-Schwabe (Berlin)

BM relapse
ALL-REZ BFM 02登録例 02-03
112例
Gene expression調べている

Hunger (COG)

Carrolのデータ
DiagnosisとRelapseの比較
120遺伝子
Early relapseとLate relapseで遺伝子がdifferential
に発現しているものあり。

Early: antiapoptotic遺伝子
Late: 何だかよくわからず

Den Boer (Rotterdam)

Steroid sensitivityに関する遺伝子
Glycolysis関連遺伝子が関与

OPAL-1 (2004ASH)

再現されず

Gene expressionで予後を予測?

Protocol dependent

Pt composition (TEL/AML1では
OPAL1高い、とか)

Bias included samples (WBC多いとか)

Muckenthaler (Heidelberg)

miRNA

25%の遺伝子はmiRNAにコントロールさ
れている

Microarrayが可能になった=miChip

(Locked Nucleic acid法、LNA法)

今ところ150のmiRNAの準備が整った

17th I-BFM meeting報告 INTERFANT99

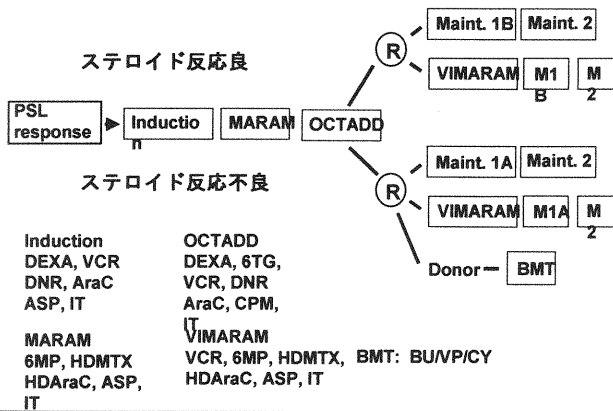
東大小児科 康勝好

2006.6.17 堀部班班会議

INTERFANT99

R.Pieters

INTERFANT99 のアウトライン



INTERFANT99

- 症例数：オリジナル参加グループ 392例、途中参加グループ90例の計482例。
 - 患者背景：性差なし。
 - CD10+は、全体の26%
 - MLL statusがわかっているのは全体の82.1%で、そのうち、MLL+が79.3%、MLL-が20.7%
 - RCT成功率：74%(191例)のみ。途中で中止。
 - Induction rate：93.9%、induction deathが3.8%、noCRが2.3%
 - CR後、34.4%が再発。再発163例中、122例がBM
 - 全体の成績は、4y-EFS 47%、4y-OS 55%
- オリジナル参加グループと途中参加グループに分けてみると、
オリジナル：4y-EFS 48%、4y-OS 56.9%
途中参加：4y-EFS 44.7%、4y-OS 50.2%

INTERFANT99

- リスク別では、SR：60%、HR：30%
- RCT arm：XとYで差はなかった。
- Age：9-12moはEFS 65%、3mo未満はEFS 30%
- WBC：30万以上の群はEFS 20%ちょっと
- 11q23 (MLL)：+群40%、-群75%、unknown群60%
- MLL+群の中で、t(4:11)それ以外の成績に差はなかった。
- 多変量解析で有意だったのは、PSL反応性、Age、CD10、11q23
- 全体の成績の評価としては、EFSはDFCIの54%に次ぐ成績であり、BFMの43%とほぼ同じ。ただし過去の研究の中では最大の母集団による研究であり、その中では最も成績が良かった。
- 結論：
 1. PPRの成績は少し向上した。
 2. VIMARAMのbenefitはなかった。
 3. MLL+、age<6mo、WBC 30万以上が、予後不良因子

INTERFANT99

Interfant 06の方向性

- 3群に層別化する。

症例割合	Interfant99でのEFS	
LR：MLL(-)	20%	74%
MR：LR/HR以外	62%	45%
HR：MLL+かつ Age < 6moまたは WBC > 30万	18%	18%
- 具体的な治療armは、

LR：IA - IB - MARAM - OCTAD - maintenance

MR：IAの後でRCT
IB - MARAM - OCTAD - maintenance

vs

ACE - MAE - MARAM - OCTAD - maintenance
(ACE/MAEはAML-orientedのregimen)

HR：MSDがいたらSCT。いなかったら、MRと同じRCT