

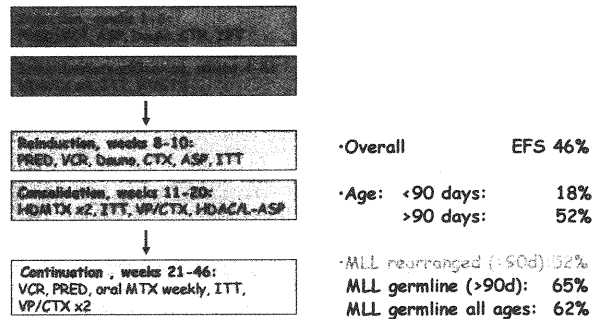
平成18年度堀部班班会議  
次期治療研究におけるCOGとの  
collaboration

- 乳児ALL委員会報告 -

東京医科歯科大学 小児科  
富澤 大輔



Schematic outline of the POG 9407



これまでの経緯

2005.5 ASCO, 2005.10 日本, 2005.12 ASHで協議

MLL-rearranged;

→ POG9407

+ CEP701 (Lestaurtinib - FLT3 inhibitor)

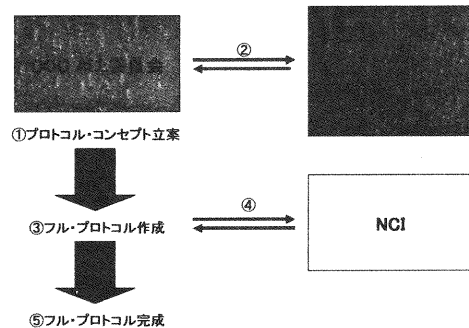
【問題点】

- ・ CEP701について(FDA未承認)
- ・ 同種移植の取り扱いについて

MLL-germline;

→ MLL96/98 based chemotherapy  
(Miyazawa et al. Blood 2004)

図1. COGのプロトコル作成の流れ



COG - Scientific councilの決定

- ・ MLL rearrangedに対するCEP701を導入した試験(案)について承認。ただし、未承認新薬を使用した臨床試験であるため、薬事関係法制の異なる外国との完全なる共同研究は困難であり、COG単独での研究とすること。
- ・ MLL germlineについてはMLL96/98 based治療ではなく、COG-P9407に維持療法を加えた形にすること。

今後の方向性

- ・ 次期試験は日米それぞれ単独で計画する。
- ・ 情報交換は継続して行う。  
(OrlandoでのASH meetingでも会合を持つ)
- ・ Biology研究など可能な範囲での共同研究の可能性を探る。
- ・ 日本でCOG P-9407 basedの治療を次期研究で取り入れる場合、米側としても情報提供など全面的な協力をしていく。

17th I-BFM meeting報告ALL  
committee  
(2006/4/28-4/30)

東大小児科 康勝好

2006.6.17. 堀部班班会議

AIEOP-BFM2000 (V, Conter, M. Schrappe)

- MRDを層別化に用いた初めてのProspective study  
: 年齢、WBCに関わらず、治療反応性を重視。
- SR: PGRかつ、TP1(5w)/TP2(12w)のMRD(-)
- MR: SR, HR以外
- HR: PPR  
day43 NoCR  
Ph1 or t(4;11)  
TP2 MRD  $\geq 10^{-3}$

⇒ 『MRDを用いた層別化が全体の治療成績の向上につながるか?』  
が最大のStudy Question

AIEOP-BFM2000  
Randomized Question

- 全体: Induction(Protocol IA)におけるPSL vs Dexa
- SR: Re-inductionにおけるProtocol II vs III
- MR: Protocol II vs III x 2
- HR: Protocol II x 2 vs III x 3(AIEOP)  
Protocol II vs III x 3(BFM)

Protocol III	Protocol II
Dexa: 2w+1w taper	3w+1w taper
VCR: 2本	4本
DXR: 2本	4本
L-asparaginase: 4本	4本
CPM: 500mg/m <sup>2</sup>	1000mg/m <sup>2</sup>
6TG/Ara-C/it: 同じ	

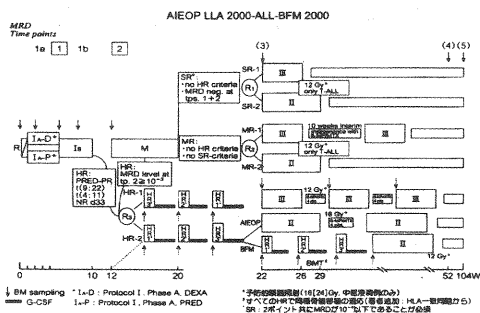


図 8 ALL-BFM 2000 プロトコルのアクトライン図  
現在進行中のプロトコルで、きわめて複雑なデザインが採用されている。ドイツ、イタリア連合同時開始で  
多施設併行試験される。MRD ポイント 1, 2 の結果でリスクが決定される。

AIEOP-BFM2000: 層別化の結果1

- 現在までのentryは4239例 (BFM 2473, AIEOP 1766)
- まずMRDでの層別化については、

	AIEOP	BFM
SR	26%	33%
MR	41%	40%
HR	7%	6%
Unknown	26%	21%
- MRDで層別化できた症例のリスク分布は、  
SR 40%, MR 51%, HR 8%です。
- MRDで層別化できなかったunknownの23%は、治療軽減を目指すSRには  
行かず、従来のcriteriaでMRまたはHRに行きます。
- その結果、全体の症例分布は、  
SR 29%, MR 55%, HR 16% (BFM95では、35/53.6/11.5)

AIEOP-BFM2000: PSL vs Dexa

- InductionのPSL vs DexaのRCTですが、昨年報告したように10才以上の群ではDexa群で有意に重症感染症が多かったため、10才以上では2004/09にRCTは中止され、PSL群のみとなっています。(PSL 1710例 vs Dexa 1688例)
- RCTのcomplianceですが、Dexa群では精神症状などの副作用がやはり多いようで、PSL armでDexaに行ったのはわずか1例であったのに対し、Dexa armでPSLに行ったのは82例でした。

## AIEOP-BFM2000:層別化の結果2

MRD層別化とclassicalな層別化 (BFM95) の比較

(MRDを使って層別化できた症例のみ) :

Classical SR : 1100例、MRD層別化では48%がMRへshift up  
Classical MR : 1750例、MRD層別化で40%はSRへshift down  
Classical HR : 400例

このうちTEL-AML1の症例のみに注目すると、

Classical SR : 310例、MRD層別化では38%がMRへshift up  
Classical MR : 380例、MRD層別化で59%はSRへshift down  
Classical HR : 10%

## AIEOP-BFM2000:全体の成績

	全体	SR	MR	HR
5y-EFS (BFM95)	79.4%	91.4%	78.8%	59.5%
5y-OS	80%	90%	80%	51%

⇒ 全体の治療成績は向上していない!

- Eventのあった524例の内訳
- Induction中の死亡 1.3%
- Induction failure 0.2%
- 再発 8.2%
- second malignancy 0.6%
- CR中の死亡: chemo群 1.2%、BMT群 0.8%

## AIEOP-BFM2000:HRの成績1

- HRの症例割合 :

	AIEOP	BFM
• Ph1	10.9%	10.9%
• t(4;11)	5.0%	2.5%
• PPR	43.0%	41.1%
• Tp2MRD(+)	30.1%	28.2%

## AIEOP-BFM2000:HRの成績2

	SCT	chemo
AIEOP	73例、DFS 64%	229例、DFS 70%
BFM	151例、DFS 72%	207例、DFS 73%

- 治療開始時からのEFSでみると、  
AIEOP 56.9% (SCTをcensorにすると61.6%)  
BFM 61.5% (SCTをcensorにすると64.5%)
- ⇒ CR1のSCTを積極的行なったBFMは成功?

## AIEOP-BFM2000:PPR

PPRのみHR群の95と2000のEFSの比較 :

	AIEOP	BFM
95	66.1%(148例)	65%
2000	70.4%(154例)	73%

PPRとMRDの関係 :

MRDリスク	再発率	4y-EFS (DFS?)
SR	0%	97.2%
MR	7.2%	84.8
HR	33.8%	46.2%
Not done	12.3%	? (メモできず)

## AIEOP-BFM2000:day33 NoCR

day33 NRとTP2のMRD

day33 NRとTP2 MRD $\geq$ 10-3は、強い相関があるが、TP2 < 10-3なら、EFS 47%と良好  
TP2 < 10-3群は、その後のHR block 1,2,3でだんだん(-)になっていくが、  
TP2 MRD $\geq$ 10-3群はあまり消えてこない。

Day33 NRは、CR1でSCTをやれば、5y-EFS 45%。

Chemoのみでいけるのは、TP2 MRD < 10-4群のみで、半分くらいいいけそう。  
それ以外のchemo群は全滅!

TP2 MRDとSCT成績は、強く相関する。

TP2 MRD < 10-4 : EFS 73%  
= 10-3 : 56%

> 10-3 : 18% CR1で移植してもダメ!

そこで、今後考えられる治療方針としては、TP2 MRD $\geq$ 10-3群については、  
HR-3 blockの前で、もう一度MRDを評価して、

MRD < 10-3なら、そのままHR-3の後でSCT

> 10-3なら、SCT前にexperimental Txを入れる。

= 10-3なら、HR blockを1-2クール追加し、

< 10-3になったら、SCTへ。  $\geq$ 10-3なら、experimental Txを入れる。

## AIEOP-BFM2000:PCR-MRD/LR

MRD-SRは、MRD解析可能症例の40%。MRD解析不能症例があるので、最終的な症例割合は29%で、EFSは91%。MRD-SRは、BFM-95 criteriaのすべてのriskに分布している。TEL-AML1でもMRDで予後は分かれる。

MRD-SR (患者の68%) : EFS 93.5%, MR : 67.5%, HR : 58.5%

- (1) MRDマーカーは1つでもよいか？  
SRはよさそう。マーカーは1つのみだが、TP1、TP2ともMRD(+)のEFSは96.3%。1つのマーカーでもよいとすると、MRDで層別化できるPtの割合は、76.9%から90%にできる。
- (2) TP1は1つでよいか？  
TP1のみでよいとすると、MRDで層別化できるPtの割合は、76.6%から89%にできる。SRはできそう。
- (3) day15 BMでもよいか？  
Day15 BMのMRD low riskを  $< 5 \times 10^{-4}$  で定義すると、ほとんど再発はなく、EFS 96%。

以上から結論として、low riskの同定という観点では、マーカーは1つでもよいかもしれない、TPも1つでもよいかもしれない。TP1はもっと早くして、day15 BM PCRでもよいかもしれない。

## AIEOP2000:FCM-MRD

AIEOP2000の1466例中、561例で解析した。

解析症例と非解析症例のcharacterには差はなかった。  
Day15のBMで評価したFCMのMRDの結果は下記の通り。

	患者割合	再発率
<10-4	20.5%	2.8%
$\geq 10^{-4}$ かつ<10-3	16.7%	5.3%
$\geq 10^{-3}$ かつ<10-2	26.4%	49.4%
$\geq 10^{-2}$ かつ<10-1	21.2%	16%
$\geq 10^{-1}$	9.2%	39.3%

B-precursor 510例はきれいに分かれる。MRD<10-4なら、EFS 96%。

T 48例も<10-4なら、EFS 100%

結論 1. 大部分のPt (>98%) でfeasibleであった。fast, cheap.

2. strong prognostic value.

## AIEOP-BFM2006のPlan

- あまり詳しいことは言及されませんでした。
- MRD basedの層別化は続ける。MRDは初期相のみでなく、もつと後のpointもとって、MRD陽性群には治療強化する方向にする。
- 層別化にはgenetic subgroupも考慮する。  
Group1 : TEL-AML1、SRへ。症例割合24%  
Group2 : T、うちSRは1.7%、non SR (MRDのこと?) 5.8%、残りはHR  
Group3 : その他、SRは19.7%、non SRは36.6%  
Group4 : classical HR、症例割合13%
- 治療アームについては、過去の (BFM2000の?) RCTからbest armを使う。

**17<sup>th</sup> Annual Meeting of the  
International BFM Study Group  
April 28<sup>th</sup> – April 30<sup>th</sup>, 2006**

**Hotel Leeuwenhorst,  
Noordwijkerhout,  
The Netherlands**

**I-BFM COMMITTEE:  
Biology and Diagnosis  
CHAIR MANN: Oskar A. Haas (Austria)  
S Izraeli (Israel)**

- **Biology & Diagnosis Com.**
- **ALL & B & D**
- **ALL & Resist. Disease & B+D & IMMC**
- **AML & B+D**
- **Resistant Disease & B+D**

**Friday, April 28<sup>th</sup>, 2006**

Time	Rotonde	Boston 11	Boston 13	Boston 15	Boston 17
13:45 – 14:00 Rest - Cafe	Welcome to the 17 <sup>th</sup> I-BFM-SG meeting Getjan Kaspers, on behalf of the local organizing committee				
14:00 – 15:30	ALL	SCT & Res (Haase)	AML	NHL	Biology + Diagnosis
15:30 – 16:00	Coffee - tea				
16:00 – 17:30 (18:00)	ALL	Resistant disease	NHL & B+D	DMC	ELTEC
18:00 – 19:00 Rotonde	Official Opening by Maarten Egeler and Martin Schrappe Invited Lecture: Anjo Veerman (Amsterdam, NL)				

**Biology and Diagnosis Com.**

Chair: M. Stanulla, O. Haas

14:00-14:10: B&D issues in IBFM-SG 2006 (S Izraeli)

**Genomic Approaches**

14:10-14:20: Report on European guidelines for gene expression profiling (G Cario)

14:20-14:30: The EuroSNP project (A Hall)

14:30-14:40: Integrated Genomics approach to study ALL (G Cazzaniga)

14:40-14:50: Discussion – Incorporating genomics into diagnostics of childhood leukemia

14:50-15:10: MLL leukemias

MLL leukemias genomics and targets. Reports on collaborative studies and translation into new studies (R Marschalek, R Stam)

15:10-15:30: Proposed studies (7' each)

- Web page for DS leukemias (E Forestier)

- **21q amplification in ALL** (C Harrison)

- Hypodiploidy in ALL (B Stark)

**ALL & B+D**

Chair: S. Izraeli, A. Biondi

9:00-9:15: FCM for MRD: The AIEOP ALL 2000 study (G Basso)

9:15-10:15: MRD to identify low risk ALL in front-line protocols (10' each)

- Advantages and disadvantages of PCR and FCM techniques (JJM van Dongen)

- AIEOP-BFM ALL 2000 study: PCR data (G Cazzaniga, A Schrauder)

- A-BFM ALL 2000 studies: FCM data (M Dworzak)

- COG studies using FCM (M Borowitz)

- **ALL IC-BFM 2002 study** (E Fronkova, E Mejstrikova)

- Comparison of two FCM MRD methodologies in INS study (D Luria)

10:15-10:35: Discussion

10:35-10:45: A novel splicing variant of E2A-PBX1 found in children with

t(1;19)(q23;p13.3) ALL in Beijing

(Li Zhi-gang, Zhang Rui, Zhao Wei, Wu Min-yuan, Hu Ya-mei)

**AML & B+D**

Chair: U. Creutzig, J. Trka

**Diagnostics in AML**

14:00-14:15: Clinical parameters (e.g., liver size, skin involvement, WBC) (B Gibson, B Razzouk)

14:15-14:30: Morphology (D Webb, E van Wering)

14:30-14:45: Flowcytometry (G Basso, D Reinhardt)

14:45-15:00: Genetics (J Harbott, A Biondi)

15:00-15:15: Molecular markers for MRD (J Trka, L Lo Nigro)

15:15-15:45: General Discussion

### Resistant Disease & B+D

Chair: R. Kirschner-Schwabe, G. Cazzaniga

#### Genomic studies in resistant ALL

16:15-16:30: Gene expression signature predictor of relapse in BFM trials (G Cario)

16:30-16:45: Overexpression of AEP and resistance to chemotherapy in childhood ALL (V Saha)

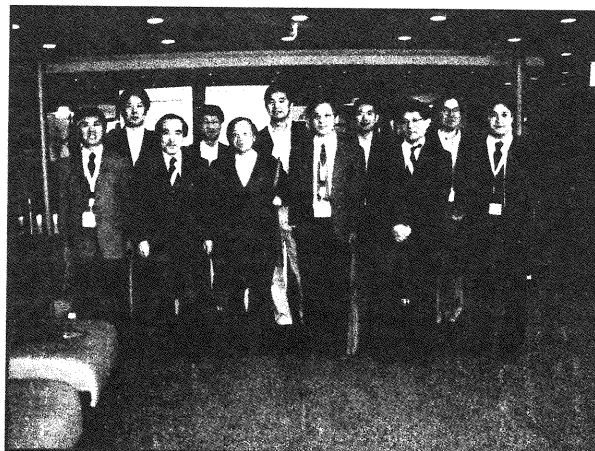
16:45-17:00: Clonal evolution between diagnosis and relapse – what is known and what can be done? (R Panzer)

17:00-17:15: Gene expression and CGH studies in relapsed ALL (R Kirschner-Schwabe)

17:15-17:30: Gene expression studies at diagnosis and relapse COG experience (S Hunger)

17:30-17:45: Gene expression signature associated with resistant disease and relapse (M den Boer)

17:45-18:00: MicroRNA profiling (M Muckenthaler)



### General symposium Monday May 1st, 2006

#### A. Leukemia in Down syndrome (chairs Zwaan and Reinhardt)

- D. Reinhardt Myeloid leukemia of Down syndrome: the European experience leading to and a new protocol
- A. Gams Myeloid leukemia of Down syndrome: the COG experience
- S. Orkin Insights into childhood leukemias from modeling somatic mutations in the mouse.
- P. Vyas The GATA-1 story: finished or not?
- J.D. Crispino Role of chromosome 21 in megakaryocytic disorders

### NOTCH1 in T-ALL

S. BREIT et al (Germany)

#### • BFM2000 STUDY

- 157 例中82例 (52.25%)に変異
- HD domain 55例 (67.1%)
- PEST domain 13例 (15.9%)
- 両方 13例 (17%)
  - 1) Cortical T
  - 2) Good responder
  - 3) Favorable MRD

多変量解析 p=0.041

### Relevance of new genetic abnormalities in T-ALL Cools J (Belgium)

- 関連する転写因子: TLX1, TLX3, HOXA, MLL, TAL1, LYL1
- NOTCH1
- RAS, FLT3の変異, LCK高発現
- NUP-214-ABL1融合遺伝子: CDKN2A, TLX1, NOTCH1

### Identifying new genetic abnormalities in childhood leukemia by array-CGH Meijerinks (Netherlands)

- TCRの転座相手遺伝子: MYCC, TAL1, TAL2, LYL1, TLX1, TLX3, HOXA,
- HOX11L2異常: (25%) 予後不良 p=0.01  
CALM-AF10 キメラ: p=0.005 予後不良
- TAL1 予後良好
- del(11)(p12p13): 4% by FISH  
CGH法にて RAG2-, TRAF6-LMO2 LMO2の異常は9%にみられる: subgroupを形成する

**Expression of chromosome 21 encoded miRNA in Down syndrome and AML**  
Klusmann JK (German)

- 21番上の4つのmicro RNA: miR-99a, miR-125b, miR-155, let-7c
- DS-AMKL(n=4), AMKL(n=4), TMD(n=4)
- miR-125bはDS-AMKLで10倍、TMDで5.6倍、AMKLで3.2倍の発現
- miR-155はDS-AMKLでAMKLより1.5倍
- PU.1, FLI1, LIF, MYCC, IL13, IL6

**Analyzing the MLL recombinome in acute leukemia patients: novel insight into t(4;11) leukemia**

Meyer C, et al. (Germany)

- 512検体(小児322、成人179)
- 89種類のMLL再構成, 55の相手遺伝子
- 70例のt(4;11)中80%が均衡型転座
- 10例の異常なt(4;11)中10例で新しい融合遺伝子が見つかった。
- たくさんの新しいMLLの相手遺伝子が同定された。

**GENE EXPRESSION PROFILING in ALL**

Monique L. den Boer et al (Netherland)

- BCRABL-like patients
- 130例中18例(14%)に共通の発現パターン
- 年齢、白血球数はSR
- Dic(9;20)(p11;q11)など
- BCR-ABLと同様の発現で予後不良

**Amplification of RUNX1 in Childhood ALL: A Diagnostic Dilemma**

Harrison CJ, et al (UK)

- FISHで21番染色体長腕上に並んだシグナル
- Intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21)
- 25 patients (1.5%), Common or pre-B,
- 白血球数は少ない (median 4000/l)
- 年長児に多い (median 8歳)
- 4年EFS 50%, 再発まで1.7年: high riskに
- Array CGH: AML1

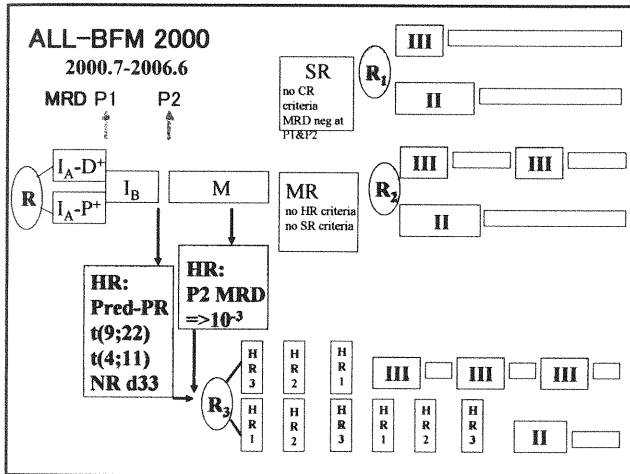


# MRD検査システムおよび I-BFM-SG報告(MRD)

京都府立医科大学 血液・腫瘍内科  
横田 昇平

## AIEOP-BFM 2000

- 登録期間 2000.7/9~2005.10
- 対象 1~18歳のprec-B ALL、T-ALL
- 中間成績 (2006.3.26現在)
  - 有効症例 4239例
  - SR 1241 (29.3%)
  - MR 2338 (55.2%)
  - HR 660 (15.6%)
  - EFS (24mo) 90.0%
  - EFS (48mo) 81.9%

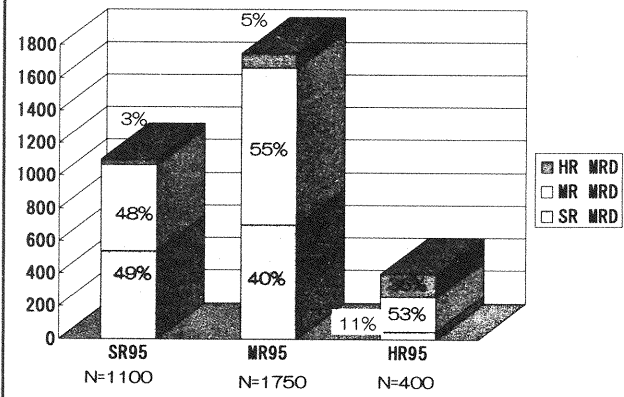


## MRDによる層別化 (AIEOP-BFM 2000)

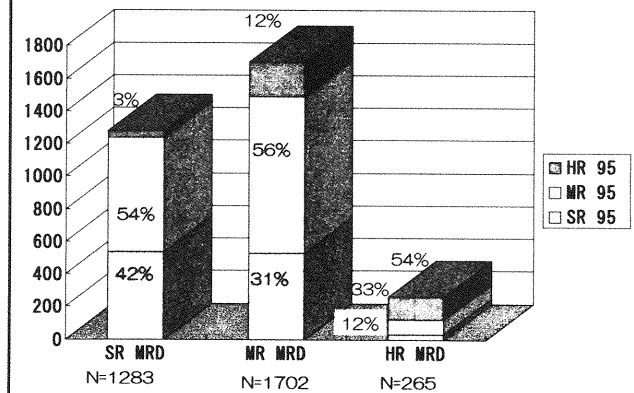
	AIEOP	BFM
SR	26 %	33 %
MR	41 %	40 %
HR	7 %	6 %
unclassified*	26 %	21 %

\* MRD不能例、Age、WBC数、PSL反応性、cytogeneticsに基づきMR、HRに層別化

## 旧分類と新分類の相関 MRD層別可能例



## 旧分類と新分類の相関 MRD層別可能例のみ





	MRDによる 層別化	最終的な層別化
SR	40 %	29 %
MR	51 %	55 %
HR	8 %	16 %

### 5y-EVENT FREE SURVIVAL

	total	SR	MR	HR
AIEOP/B FM2000	79.4 %	91.4 %	78.8 %	59.5 %
AIEOP ALL95	75.9 %	85.0 %	79.1 %	53.5 %

### phenotype/MRD別にみた予後

	SR	MR	HR
B-prec- ALL	91.2%	73.7%	39.2%
T-ALL	96.5%	84.7%	40.2%
total	91.5 %	75.8%	36.8 %

### P2のMRD量と再発率

MRD at P2	再発率
$\leq 10^{-4}$	10.5%
$10^{-3}$	33.8%
$10^{-2}$	48.1%
$10^{-1}$	61.4%
Not done	13.3%

### MRD層別化のeligibilityや判定法を変える ことでとりよい予後のSRを抽出可能？

	測定ポイント	MRD定量可 能患者割合	5y-EFS
2	P1&P2	77%	91%
2	P1 only*	77%	93%
1	P1&P2	87%	96%

### PCR-MRDに関する検討

- MRDマーカーを一つでよいとすると、登録患者の90%を層別化できる。
- Day15のBMで、 $5 \times 10^{-4}$ をcut offとすると、EFSは96%

↓

- PCRで、1マーカー、Day15のBMで層別化が可能？

G Cazzaniga AIEOP-BFM2000

## FCMによるMRD解析

AIEOP2000 561/1466例でDay15のBMを  
FCM MRD解析

	患者比率	再発率
$< 10^{-4}$	25.5%	2.8%
$10^{-4} \leq & < 10^{-3}$	16.7%	5.3%
$10^{-3} \leq & < 10^{-2}$	26.4%	9.4%
$10^{-2} \leq & < 10^{-1}$	21.2%	16%
$10^{-1} \leq$	9.9%	39.3%

G.Basso

## AIEOP/BFM 2006

## MRD-driven treatment

- utilizes MRD not to only identify slow responder but to save a large subset of patients(30-40%) from extra treatment
- utilizes MRD to intensify the most effective treatment phases
- takes genetic subgroups into account
- uses best arms from the past protocols

## new stratification

Group	character	details	incidence
1	TEL/AML1		24%
2	T-ALL		SR 1.7% nonSR 5.8%
3	others	non T, nonTEL/AML1	SR 19.7% nonSR 36.6%
4	Clinically HR	PPR, nonCR d33,MLL/AF4	12.3%

## MRD to identify HR/resistant ALL

- ・ HR in AIEOP-BFM2000  
MRD, PPR, t(9;22), t(4;11), NR d33
- ・ day33NRとP2MRD  $\geq 10^{-3}$ は強い相関
- ・ MRD(+)でもTP2  $< 10^{-3}$ ならMRD漸減し、EFS47%まで期待できる
- ・ MRD(+)でTP2  $\geq 10^{-3}$ ならMRD持続陽性
- ・ D33 NRはCR1でSCTすることでEFS45%
- ・ TP2のMRDとSCT成績はよく相関

### TP2MRD量とSCT成績

P 2 MRD	5 y - EFS
$< 10^{-4}$	73%
$10^{-4} \leq & < 10^{-3}$	56%
$10^{-3} \leq$	18%

### MRD TP2 $\geq 10^{-3}$ 症例への対応

MRD before H3-block	treatment
$< 10^{-4}$	SCT
$10^{-4} \leq & < 10^{-3}$	Add H block once or twice and quantify MRD. If MRD is $10^{-3} \leq$ Experimental therapy $< 10^{-4}$ SCT
$10^{-3} \leq$	Experimental therapy

### COG/MRD study by FCM

POG9900 seires protocol  
4color FCM MRD on P1 day29 P2 wk25 - 32

protocol	risk		EFS of P1MRD (-)
9904	good	NCI-SR and TEL/AML1 or trisomy 4,10	96 %
9905	average		91 %
9906	poor	Age, Sex, CNS3, MLL, testis	79 %

### 各グループにおけるMRD HRの同定と対応

protocol	MRD	cut-off	EFS	MRD HRへの対応
DFCI 9501	PCR d30	$10^{-3}$	89%vs 33%	DFCI 0501(2005~) d30MRD $\geq 10^{-3}$ で治療強化
COG 9906	FCM d29	$10^{-3}$	79%vs 58%	
EORTC 58881	PCR d35	$10^{-2}$	70%vs 0%	EORTC58951 d35MRD $\geq 10^{-2}$ で治療強化

### SCT前後のMRDと予後


- SCT前のMRDが多ければ予後不良
- 再発治療開始早期とSCT前のMRDは相関
- SCT後のMRD陽性は再発の前兆

### 再発ALLとMRD REZ-BFM

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

## まとめ

- 多くのALL治療研究において、MRDの定量がなされており、プロトコルの評価に必須の事項となっている。
- I-BFM ALLでは、TCR/Ig遺伝子を用いたPCR法で多くのエビデンスが蓄積されたが、費用と労力の問題から、プロトコルへの



平成18年度第1回堀部班会議・リンパ腫委員会報告  
EICNHL・国際シンポジウム報告

森 鉄也  
慶應義塾大学小児科

2006年6月18日 名古屋

2006年上半年期の小児NHL関連国際会議

*EICNHL meeting* (closed)  
Jan 19-21, 2006, in Paris  
Apr 28-30, 2006, in Noordwijkerhout (informal meeting)  
May 20, 2006, in New York

*I-BFM SG meeting*  
Apr 28-30, 2006, in Noordwijkerhout

*2nd International Symposium on Childhood NHL\**  
May 18-20, 2006, in New York


\* Second International Symposium on Childhood, Adolescent and Young Adult Non-Hodgkin's Lymphoma

Agenda for EICNHL meeting  
Jan 19-21, in Paris

Jan 19 **ALCL Clinical Studies**  
- ALCL 99 (MC Le Deley, L Brugieres)  
- ALCL Relapse (A Reiter)  
NHL in infant (G Mann)  
**ALCL Biological Studies**

Jan 20 **NHL Biological Studies**  
**LBL Clinical Studies**  
- EURO 02 (A Reiter)  
**Organisational aspect**

Jan 21 **B-NHL (C Patte)**  
- PMLBL  
- rituximab



Informal meeting: April 30, in Noordwijkerhout  
Meeting for ALCL99: May 20, in New York

Program of the I-BFM-SG NHL-subcommittee  
Apr 28, in Noordwijkerhout

A Reiter	BFM	Updated results and conclusions from the three consecutive multicenter trials NHL-BFM 86, 90, and 95.
N Myakova	Russia	Pediatric NHL in Russian Federation: results of treatment according to BFM protocols.
A Rosolen	Italy	Preliminary comparative analysis of two consecutive AIEOP protocols for the treatment of lymphoblastic lymphoma of childhood: AIEOP LNH 92 and LNH 97.
A Reiter	BFM	Ongoing clinical studies on NHL in the BFM group.
T Mori	Japan	Therapy and results of relapsed ALCL in Japan.
B Burkhardt	BFM	Impact of age and gender for treatment outcome of NHL-patients with BFM therapy.
GT Kovacs	Hungary	Late toxicity of pediatric NHL therapy.

Coordinator: Angelo Rosolen (Italy)

小児NHLに対する代表的臨床研究

今日ではinternational studyが主流

	病型	登録数	DFS	OS	reference
BFM95	B-NHL	505	89±1%	-	Blood.2005
LMB 89	B-NHL	561	92.5%	91%	Blood.2001
BFM90	B-NHL	105	90%	-	Blood.2000
BFM90	LBL	105	?	?	?
BFM90	ALCL	89	76±5%	-	Blood.2001
HM89,91	ALCL	82	66%	83%	Blood.1996
ALCL 99	ALCL	?	?	?	?

( )は期待症例数

小児NHL国際共同臨床試験

ALCL 99 *EICNHL+JPLSG*  
- BFM90を骨格に2つの割付試験  
- R1: MTX 3g/m<sup>2</sup>/3h without IT vs MTX 1g/m<sup>2</sup>/24h with IT  
- R2: "to test the impact of adding Vinblastine"

EURO 02 *EICNHL*  
- BFM95を骨格に2つの割付試験  
- R1: PSL vs DEX during induction treatment  
- R2: maintenance therapy of 24 months vs 18 months

ALCL-Relapse *EICNHL (BFM, Poland, ?)*  
- Riskによりallo-SCT, auto-SCT, VBL長期投与など

FAB LMB 96 *COG+SFOP+UKCCSG*

Second International Symposium on Childhood, Adolescent and Young Adult Non-Hodgkin's Lymphoma  
Marathon New York Hotel and Towers. Co-organized by the Pediatric Cancer Research Foundation

## FAB LMB 96

### Aims

International study: SFOP (France)  
 UKCCSG (Great Britain)  
 CCG (USA)

Aims: based on the results of LMB89

- In group A: to confirm results of LMB89 on more pts
- In group B and C: can treatment be reduced without jeopardizing EFS ? (randomized trial)
- Prognostic factors ? especially in group B

*Therapeutic Strategies and Outcome in B-NHL  
 Catherine Patte, Institut Gustave Roussy, France*

Second International Symposium on Childhood, Adolescent and Young Adult Non-Hodgkin's Lymphoma  
Marathon New York Hotel and Towers. Co-organized by the Pediatric Cancer Research Foundation

## FAB LMB 96

### Results

- Group A: confirmation of results of LMB 4yr EFS 98%
- Group B: equivalence of the 4 arms for pts who responded at D7 and achieved CR after 3rd course
- Importance of early dose intensity  
 EFS 93.8% vs 84.5%  
 if COPAM 2 started ≤ or > 21 days after COPAM 1
- Group C: randomization stopped stopped because EFS 10% inferior in the reduced arm

*Therapeutic Strategies and Outcome in B-NHL  
 Catherine Patte, Institut Gustave Roussy, France*

Second International Symposium on Childhood, Adolescent and Young Adult Non-Hodgkin's Lymphoma  
Marathon New York Hotel and Towers. Co-organized by the Pediatric Cancer Research Foundation

## Who are the remaining poor risk patients?

- CNS positive patients
- PMLBL: different biology and poorer outcome
- Initial poor responders
- Relapses

*Therapeutic Strategies and Outcome in B-NHL  
 Catherine Patte, Institut Gustave Roussy, France*

Second International Symposium on Childhood, Adolescent and Young Adult Non-Hodgkin's Lymphoma  
Marathon New York Hotel and Towers. Co-organized by the Pediatric Cancer Research Foundation

## Questions, Further directions

- Age
- Need for biological studies
- Poor risk patients
- Value of the PET scan

*Therapeutic Strategies and Outcome in B-NHL  
 Catherine Patte, Institut Gustave Roussy, France*

Second International Symposium on Childhood, Adolescent and Young Adult Non-Hodgkin's Lymphoma  
Marathon New York Hotel and Towers. Co-organized by the Pediatric Cancer Research Foundation

## Main Question

Targeted therapy "RITUXIMAB"

Which place in childhood DLBCL?  
 in Burkitt lymphoma?

In France, for the adult Burkitt lymphoma:  
 Randomized trial: LMB schema +/- rituximab

*Therapeutic Strategies and Outcome in B-NHL  
 Catherine Patte, Institut Gustave Roussy, France*

## International Studies for Childhood NHL

The diagram illustrates international studies for Childhood NHL. It features a central grid of flags representing various countries. To the left are boxes for 'BFM', 'EICNHL', and 'FAB/LMB'. To the right is a box for 'JPLSG' with a globe icon. A question mark is placed between the central grid and the JPLSG box.

# 第3回 JPLSG 研究会プログラム

日時:平成18年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

(敬称略)

13:00~14:30

座長 石井榮一(佐賀大学医学部小児科)

## 1. HLH 委員会報告(15)

佐賀大学医学部小児科 石井榮一

## 2. 一般演題 (発表 8 分、質疑 4 分)

EB ウイルス関連血球貪食症候群における重症度分類の作成および分子生物学的モニタリングに関する研究

中沢洋三

信州大学小児医学講座

## 特別講演

座長 石井榮一(佐賀大学医学部小児科)

“Pathogenesis and treatment of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis”

Dr. Jan-Inge Henter

Child Cancer Research Unit, Department of Pediatrics, Karolinska Hospital,  
Sweden

(休憩 10分)

14:40~15:16 一般演題 1. (発表 8 分、質疑 4 分)

座長 清河信敬(国立成育医療センター研究所)

### 1. 再発ALLにおける in vitro 薬剤耐性

岡田周一<sup>1</sup>, 坂口公祥<sup>1</sup>, 本郷輝明<sup>2</sup>

浜松医科大学小児科<sup>1</sup>

磐田市立総合病院<sup>2</sup>

### 2. 再発ALLおよびT-ALLにおけるフローサイトメリーを用いたMRD検討の有用性に関する研究

出口隆生

三重大学大学院医学研究科 病態解明医学講座 小児発達医学

### 3. 小児白血病患者 (再発ALL症例を含む) におけるL-アスパラギナーゼ投与決定の検討

—L-Asparaginase 感受性白血病細胞群の検索と抗アスパラギナーゼ抗体価測定 の併用について—

鬼頭敏幸<sup>1</sup>, 八田小百合<sup>2</sup>, 向井晃一<sup>3</sup>, 入野 保<sup>4</sup>, 逢坂光彦<sup>4</sup>

滋賀県立小児保健医療センター 小児科<sup>1</sup>, 検査科<sup>2</sup>

滋賀県立成人病センター 病理部<sup>3</sup>

滋賀県立成人病センター研究所 がん研究部門<sup>4</sup>

15:20~16:10 一般演題 2. (発表8分、質疑4分)

座長 滝 智彦(京都府立医科大学分子病態検査医学)

4. TYMS 遺伝子多型と小児リンパ系腫瘍に対する維持療法スケジュールとの関連  
島崎紀子, 鳥居千春, 小崎健次郎, 森鉄也  
慶應義塾大学小児科
5. 小児 AML(normal karyotype)における新規予後因子の同定  
水嶋康浩<sup>1</sup>, 足立壮一<sup>1</sup>, 中畑龍俊<sup>1</sup>, 滝 智彦<sup>2</sup>, 嶋田 明<sup>3</sup>, 林 泰秀<sup>3</sup>, 月本一郎<sup>4</sup>  
小児 AML 共同治療研究会  
京都大学医学研究科発達小児科学<sup>1</sup>  
京都府立医科大学分子病態検査医学<sup>2</sup>  
群馬県立小児医療センター血液腫瘍科<sup>3</sup>  
東邦大学第一小児科<sup>4</sup>
6. 小児 T-ALL における *NOTCH1* 遺伝子の解析  
朴明子<sup>1</sup>, 嶋田明<sup>1</sup>, 滝智彦<sup>2</sup>, 林泰秀<sup>1</sup>  
群馬県立小児医療センター血液腫瘍科<sup>1</sup>  
京都府立医科大学大学院医学研究科分子病態検査医学<sup>2</sup>
7. 超高密度オリゴヌクレオチドアレイを用いた MLL 再構成陽性乳児白血病の解析  
加藤元博<sup>1)</sup>, 滝田順子<sup>1)3)</sup>, 真田昌<sup>2)</sup>, 山本豪<sup>2)</sup>, 南谷泰仁<sup>2)</sup>, 陳玉彦<sup>1)</sup>, 細谷紀子<sup>2)</sup>, 滝智彦<sup>5)</sup>,  
半下石明<sup>2)</sup>, 小川誠司<sup>2)4)</sup>, 林泰秀<sup>6)</sup>  
東京大学医学部附属病院小児科<sup>1)</sup>, 血液腫瘍内科<sup>2)</sup>, 無菌治療部<sup>3)</sup>, 造血再生医療寄付講座<sup>4)</sup>,  
京都府立医科大学<sup>5)</sup>, 群馬県立小児医療センター<sup>6)</sup>

16:10~17:10

特別講演

座長 林 泰秀(群馬県立小児医療センター)

「Ph+白血病に対する分子標的治療」

講師: 木村晋也先生

京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部講師



平成 18 年度厚生労働省がん研究助成金

「小児の難治性白血病、骨髄異形性症候群のゲノム異常の解析と治療法に関する研究」(中畑班)

平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)

「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 18 年度 中畑班・堀部班合同班会議プログラム

日時：平成 18 年 10 月 22 日(日) 8:30~16:30

場所：名古屋医療センター附属名古屋看護助産学校 5 階合同講義室

8:30~8:40

1. あいさつ(10)

堀部敬三

8:40~9:25

座長：駒田美弘

2. 乳児 ALL(10)

佐賀大学医学部小児科

石井榮一

3. Ph+ ALL 非寛解症例に対する治療法の計画(15)

聖路加国際病院小児科

真部 淳

4. T 細胞性 ALL に対する JPLSG プロトコール作成(10)

中通総合病院小児科

渡辺 新

5. 免疫診断の精度管理(10)

三重大学医学部小児科

駒田美弘

9:25~10:20

座長：藤本純一郎

6. リンパ腫治療研究(15)

愛知医科大学小児科

鶴澤正仁

7. 病理中央診断の進捗状況(10)

国立成育医療センター 中川温子、藤本純一郎

8. EICNHL 会議報告(10)

国立成育医療センター小児腫瘍科

森 鉄也

9. Ponte di Legno Group 会議報告(10)

茨城県立こども病院

土田昌宏

10. t(4;11) in ALL patients older than 1 year (Dr. J. Nachman の講演より)(10)

名古屋医療センター臨床研究センター

堀部敬三

10:20~10:40

(休憩)

10:40~11:40

座長：鶴澤正仁

11. 再発 ALL 治療研究進捗状況の報告(15)

滋賀県立小児保健医療センター小児科

鬼頭敏幸

12. FM-05 臨床試験(5)

名古屋第一赤十字病院小児血液腫瘍科

加藤剛二

13. 長期フォローアップ体制の確立(20)

愛媛大学医学部小児科

石田也寸志

14. 検体保存における倫理的配慮とその手順(20)

東北大学大学院医学系研究科小児病態学

土屋 滋

11:40~12:40 堀部班・中畑班合同セッション (1)

座長：堀部敬三

15. 全国共同研究による小児急性骨髄性白血病(AML)の治療法の確立 (5)

名古屋医療センター臨床研究センター

堀部敬三

16. AML05 治療研究 (35)

16-1. AML-05 研究の概略

大阪医療センター小児科

多和昭雄

16-2. AML-P05 研究の進捗状況

済生会横浜市南部病院小児科

高橋浩之

16-3. AML-D05 研究のプロトコールコンセプト

滋賀医科大学小児科

多賀 崇

17. AML05 の登録・データ管理 (20)

名古屋医療センター臨床研究センター

瀧本哲也

12:40~13:30

(昼食)

13:30~13:40

18. あいさつ (10)

中畑龍俊

13:40~14:30 堀部班・中畑班合同セッション (2)

座長：林 泰秀 (発表 15 分、討論 5 分)

19. 小児 AML 各 subtype における遺伝子異常の意義—AML99 解析からわかったこと—

嶋田 明<sup>1</sup>、滝 智彦<sup>2</sup>、月本一郎<sup>3</sup>、林 泰秀<sup>1</sup>

<sup>1</sup>群馬県立小児医療センター血液腫瘍科、<sup>2</sup>京都府立医科大学分子病態検査医学、

<sup>3</sup>東邦大学第一小児科、小児 AML 共同治療研究会

20. 小児 AML (normal karyotype) における新規予後因子の探索

水嶋康浩<sup>1</sup>、足立壮一<sup>1</sup>、滝智彦<sup>2</sup>、嶋田 明<sup>4</sup>、月本一郎<sup>5</sup>、林 泰秀<sup>4</sup>、中畑龍俊<sup>1</sup>

<sup>1</sup>京都大学大学院医学研究科発生発達学、<sup>2</sup>京都府立医科大学分子病態検査医学、

<sup>4</sup>群馬県立小児医療センター血液腫瘍科、<sup>5</sup>東邦大学第一小児科、

小児 AML 共同治療研究会

21. AML05 の付随研究 (発表・討論 10 分)

群馬県立小児医療センター 林 泰秀

14:30~15:30

座長：水谷修紀 (発表 15 分、討論 5 分)

22. AML1 の新たな機能に関する研究

国立がんセンター研究所 清水喜美子

23. 骨髄異形成症候群 (MDS) の白血病への進展過程における DNA 損傷チェックポイントの役割の解析

高木正稔、水谷修紀

東京医科歯科大学大学院 発達病態小児科学

24. Ras 遺伝子変異を示した若年性骨髄単球性白血病 (JMML) 例の臨床像

小池健一<sup>1</sup>、松田和之<sup>1</sup>、嶋田 明<sup>2</sup>、吉田奈央<sup>3</sup>、小島勢二<sup>3</sup>

<sup>1</sup>信州大学小児科、<sup>2</sup>群馬県立小児医療センター、<sup>3</sup>名古屋大学小児科

15 : 30 ~ 16 : 22

座長：小池健一（発表 10 分、討論 3 分）

25. 若年性骨髄単球性白血病(JMML)に対する造血幹細胞移植成績の後方視的検討  
九州がんセンター小児科 永山淳
26. NK 細胞の alloreactivity を用いた *MLL* 再構成陽性 ALL の治療：基礎的検討  
杉田完爾、本名浩子、合井久美子、中澤眞平  
山梨大学医学部小児科
27. Midkine は Common ALL に高発現する  
高橋義行、日高啓量、谷ヶ崎博、小島勢二  
名古屋大学大学院医学系研究科小児科学
28. 小児ALLの微小残存病変定量における遺伝子再構成検出法の改良  
堀 寿成<sup>1</sup>、北川好郎<sup>1</sup>、山路和孝<sup>1</sup>、鶴澤正仁<sup>1</sup>、横田昇平<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>愛知医科大学小児科、<sup>2</sup>京都府立医科大学消化器・血液内科

16 : 22 ~ 16 : 30 （事務連絡・閉会）

## 第 15 回 JPLSG 運営委員会議事録

日時:2006 年 4 月 9 日(日)10:00~15:00

場所:協和発酵工業株式会社本社 5 階第一会議室

出席者(敬称略・順不同):浅見恵子、石井榮一、石田也寸志、岡村純(岡本康裕代理出席)、沖本由理、小田慈、小原明、鬼頭敏幸、熊谷昌明、小阪嘉之、小島勢二、小林良二、瀧本哲也、土田昌宏、土屋滋、鶴澤正仁、中畑龍俊、花田良二、林泰秀、藤本純一郎、堀部敬三、本郷輝明、真部淳、水谷修紀、渡辺新、中島晶子(事務局)

欠席(敬称略・順不同):駒田美弘、多和昭雄、原純一

### 【はじめに】

3 月の役員改選により新しく代表に選出された中畑龍俊新代表より挨拶があった。

「月本一郎先生の後任として非常に光栄に思う。JPLSG もせっかくここまで立ち上がってきたので、これをより充実させて、日本からいろいろなことを世界に発信できるような会の活動になってくれば良いと思う。この 3 月まで小児科学会の理事をやっていたが、この国いろいろな政策の上小児科に追風が吹いているので、もっと大型の研究費をこれから取り、永続的にこの活動がサポートできるように、微力を尽くしたいと思う。」

### 【議題 1. 前回議事録の確認】

前回の議事録の内容について最終確認をし、異議なく承認された。

### 【議題 2. 事務局報告】

堀部 Dr より 2 月から 3 月にかけて実施した役員改選の報告が以下の通り行われた。また副運営委員長については、この場で指名、承認された。

新規運営委員長:堀部敬三

副運営委員長:土田昌宏、鶴澤正仁

監事:小島勢二、沖本由理

運営委員:今回から運営委員のメンバーはグループ選出の運営委員のみで、委員会委員長はオブザーバー参加となった。

3 月 31 日をもって施設基準に満たなかった施設や新規施設、代議員交代の報告があった。(下記参照)

- ◆ JPLSG の参加施設は 189 施設、個人会員 11 名(3/31 時点)
- ◆ 退会の通知予定施設:福山医療センター(理由:会費 3 年間未納、督促後の手続きがなかったため)
- ◆ 新規施設:JACLS で札幌北楡病院、CCLSG から沖縄県立南部医療センターこども医療センター
- ◆ 新規個人会員の手続き中:岡敏明先生(徳州会札幌病院)、栗山貴久子先生(愛知県立心身障害コロニー中央病院)(2 名とも長期フォローアップ委員会)
- ◆ その他参加施設に関する変更は資料 2 の通り。
- ◆ この場で報告された移動については;CCLSG から大阪医科大学の久野先生が異動、(後日 CCLSG より連絡予定)、TCCSG 国立成育医療センターの施設研究責任者は熊谷昌明先生へ変更。JACLS の天理よろづ相談所病院の施設研究責任者が変更予定(後日報告)
- ◆ 代議員について上條岳彦(TCCSG)から塩原正明(TCCSG)に変更。

### 【議題 3. 委員会委員の改選について】

3 月に実施された治療研究委員会の改選について以下の通り改選結果の報告があり承認された。改選方法については様々な問題点が出され、次回の改選に向けての検討課題とすることになった。

公募の方法について

- ◆ 施設研究責任者宛に発送したものの、実際に応募希望の医師に届かなかったケースが見受けられた