

2007 I-BFM報告 ALL委員会

真部淳、小原明

約330名が出席、しかしClosed

AIEOP/BFM 2000 Conter & Schrappe

Tp 1 Day33とTp 2 1b後 (Week 12) のMRDで層別化

AIEOP: MTX 2g/m², IT 20回

BFM: MTX 5g/m², IT 11-13回

4,826例: 2000-2006, closed, 5-yr-EFS 80.7%

No Ph1, No infant: 4,730例

5-yr-EFS 81.5% 5-yr-OS 90.0%

T-ALL: 13% PPR: 9.6%

No MRD studied: 21.6% (2 primer setsなし)

Induction death: 1.3% Resistant: 0.2%

Second malignancy: 0.6% (28例)

AIEOP/BFM 2000 Conter & Schrappe-2

2 primer setsない例はMRとHRに入った

初期リスク: SR 30%; MR 42%; HR 6%; No MRD 22%

MRDリスク: SR 30%; MR 56%; HR 14%

T-ALLグループの5-yr-EFS

初期リスク: SR 95%; MR 82%; HR 61%

MRDリスク: SR 94%; MR 84%; HR 43%

第1 Randomization (寛解導入):

DEX 10mg/m²×3 wk vs. PSL 60mg/m²×3 wks

TEL/AML1の5年再発率: DEX 3%; PSL 12%

T-ALLの5年EFS: DEX 91%; PSL 79%

ほかのグループでは差はみられず。

合併症は10歳以上の女兒に多かった。

AIEOP/BFM 2000 Conter & Schrappe-3

将来の展望 2007 study

1 primer setも受け入れる。

Day 15 BMのFCMによるMRDを組み込む?

Group 1: TEL/AML1

Group 2: T-ALL

Group 3: 1, 2, 4以外: 最大のグループ

Group 4: Clinical HR

それぞれ別治療アームになるのか?

頭蓋照射は完全に排除できない?

あとはSchrappeの講演に期待しましょう。

IC-BFM 2002, Stary

MRDを用いない治療

3,958例 CR ratio 97.5% 3-yr-EFS 80%

Ph1ALL 98例: EFS 54%

SCT (約半数)の有無は無関係

15%の症例ではGlivecが用いられた

UKALL Vora

Regimen A, B, C

Day33 MRDを用いる

COGIに似る: HDMTXなし、照射なし

まだ結果は得られていない

Interfant, Pieters

WBC > 300KもPPRも意味あった。

HR: MLL陽性、6ヶ月未満、WBC > 300K, PPR

→SCT適応とする

再発の87%は2年以内に起こる (年長児と異なる)

再発は全滅ではない: 20-30%は救い得る

DCOG, Pieters

ALOL-10

AIEOP/BFM 2000に似るがちょっと違う
protocol IVを作った
2004年から216例登録、2010年まで続ける

Australiaとの共同研究：HR症例

DCOG ALL-8に似る
Australia/NZ 2002、380例登録あり
(発表者 Dalla-Pozza)

EORTC, Bertrand

PSL 60mg/m² vs. DEX 6mg/m²

Short L-asp vs. Long L-asp

No pulses vs. with pulse (維持療法) : 終了
SCT受ける症例以外は照射なし

→Triple IT多用、HDMTX、CPAの追加

2008年からFRALLEと共同研究を行なう予定!?

FRALLE, Baruchel

2000-2006

1) SR 704例

L-aspは25%の例しか100%投与できず

Steroid maskingなかったためか?

Day21のGenescan MRD>1%例はDNRを2回加えた

→impactなし

2) High-risk/T-ALL : 別プロトコール

全体で4-yr-EFS 87%!

TEL/AML1 : 97%、15-21歳でも87%

何がよかったかわからない。SCTは数%のみ

おそらくDouble DIだろう (懇親会で)

COG, Hunger

2001年にPOGとCOGがmerge : COGの治療を採用した
最後の比較 : 4-yr-EFS

SR : COG 90% ; POG 86% HR : COG 73% ; POG 65%

現在の研究 : まだ成績はわからず。

MRDflow : Day29BM cut-off 0.1%

BM再発予測可能、CNS再発予測は不可

Day8PBMRD (2006年ASH) <0.01%のEFS 92%!

Day29BMMRD cut-off 0.01%も意味あった

→Day8BM/Day15BMに取って代わる

Imatinib, nelarabine : Chemoと併用OK

Ph1ALL : AALL00031 : imatinib長く使うほど予後良

CR例の95%が365日の時点で再発なし

COG, Hunger-2

2009年研究の計画 : 1,687/yr登録予定

Day29BMMRD cut-offを0.1%から0.01%に下げる

Day8PBMRD : 注day8までにPSL+VCR+L-aspあり

20%-30%の症例が0.01%未満になる

Day29BMでMRD陰性例の中からHR例を抽

(Day8BM/Day15BMは用いない)

4リスク群 : very low, SR, IR, HR

NCI SR 3剤寛解導入 ; HR 4剤寛解導入

Ph1ALL : Dasatinibを用いてSCTなし群を作る

Day15までに診断してdsatinib研究に入れる

ClofarabineをHRに用いる

Infant ALLではFLT3阻害剤を試す。

St. Jude, Pui

MRDは100%の症例で検索可能

day46MRD>1%はSCTを行なったがそれでも治らず

Total XV 5-yr-EFS 85%!

CNS-1はよいが、OSは変わらず。

10歳以上のEFSは悪い

t(1:19)でCNS-2の中から3人がCNS再発

Total XVI : 数ヶ月後に開始予定

pegasparaginase 2,500U vs. 3,500U

Day8PBMRDの採用

あとはCampanaのNK細胞治療 (Dr今井) と

Mesenchymal cellの話 (Dr岩本) の紹介でした。

その他：時間足りず議論少ない

UKALL. Vora

Regimen A, B, C

Day33 MRDを用いる

COGIに似る：HDMTXなし、照射なし

まだ結果は得られていない

NOPHO, Vettenrante

2008研究案：BCP-ALL白血球数10万で切る

このリスク分けはSchrappelには不評

JACLS, Horibe

1997 T-ALLの成績：EFSは良いが肺炎多い

CCLSG, Hori

MRD研究：今のところ予後良好

Dana-Farber, Sallan

Protocol 95-01：Blood 2007;109:896, JCO 2007

5-yr-EFS 約82%、悪くないが91年研究と変わらず

E-coli AspはErwinaseより毒性は多いがEFSは良好

CNS再発も少ない

DOX+/-Dextrazoxane (troponin上昇抑制)

EFSに差はなかった

10-15歳と15-18歳に差はなかった

Day30BMMRD > 0.001%：5-yr-EFS 33% (悪い)

Protocol 00-01：まだ予後はわからず

E. coli Aspを12,000Uで始めてAsn枯渇で調節

Asn標的：0.10-0.14IU/ml→毒性には差はなさそう

Dana-Farber, Sallan-2

Protocol 05-01 n=191 対象：1-50歳

E-coli Asp (25,000U im x 30)

vs. PEG-Asp (2,500U x 15)

Day30MRD陽性どうするか？

BFM 1bまたはBFM HR-3を用いてみたい？

AspのPharmacokinetics、Asn枯渇などを調べる

*PEG：Asnの枯渇は2週間はOK

*E-coliアレルギー例：

→今はErwinase週2回に変更している

成人ALLをどうするか：Round table discussion

20歳以上の合併症は10代と変わらない。

小児はCR後2日で強化へ：成人は1週間

**I-BFM-SG
Biology and Diagnosis (B & D) Committee
報告**

滝 智彦

JPLSG分子・細胞遺伝学的診断委員会
京都府立医科大学分子病態検査医学

堀 寿成 (愛知医科大学)
林 泰秀 (群馬県立小児医療センター)

Biology + Diagnosis Com.
Chairs - G. Cazzaniga (it), G. Cario (de)

Stem Cell Transplantation & Biology + Diagnosis & ELTEC
Chairs - S. Izraeli (il), C. Peters (at)

AML with B&D and New Agents
Chairs: D. Webb (uk) and A. Biondi (it)

ALL & Resist. Disease & Biology + Diagnosis
Chairs - M. Stanulla (de), O. Haas (it)

Biology + Diagnosis Com.
Chairs - G. Cazzaniga (it), G. Cario (de)

14:00: B&D Topics in I-BFM 2007, S. Izraeli

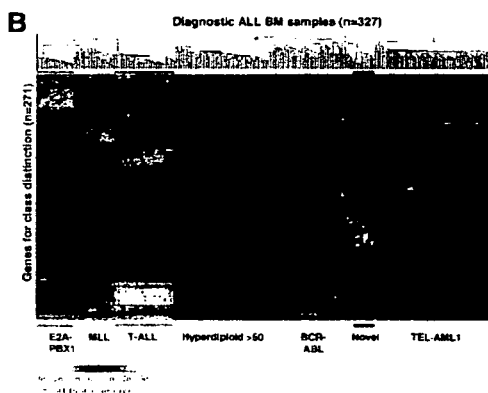
Progress in adaptation of genomic studies of childhood leukemia to the clinical setting

14:05: The MILE study, Truus te Kronnie (it)
14:15: AB-low density arrays for leukemias subgroups' diagnosis, B. Schäfer (ch)
14:25: Gene expression profiling in Very High Risk and CNS ALL, G. Cario (it)
14:35: Metagene Approach, E. de Bont (nl)
Gene expression in specific subgroups:
14:45: Detecting chromosomal aneuploidy by gene expression, S. Izraeli (il)
14:55: t(4;11) ALL, R. Stam (nl), R. Marschalek (de)
15:05: T-ALL, M. Muckenthaler (de)
15:15: Unknown genetic groups - integration of SNP and gene expression., G. Cazzaniga (it)
15:25: Discussion - coordination of genomic studies within the I-BFM-SG, if and how?
16:10 - 16:30: Miscellaneous
Cytogenetics and CGH of DS ALL, H Kempski (uk)
Proposal for a polymorphism study in primary ALL, G. Kovás (hu)

Progress in adaptation of genomic studies of childhood leukemia to the clinical setting

Gene expression in specific subgroups

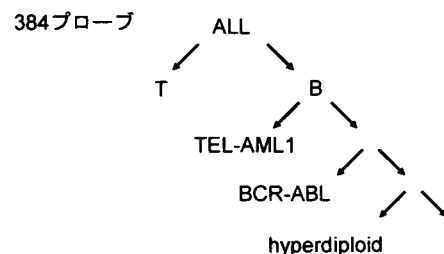
マイクロアレイで得られた結果をどのように臨床に結びつけることができるか



The MILE study

マイクロアレイから得られた遺伝子による分類と "Gold standard" methodとの比較

AB-low density arrays for leukemias subgroups' diagnosis
マイクロアレイから得られた少数の遺伝子による分類の試み



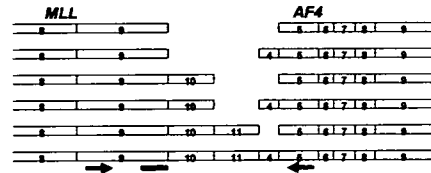
Gene expression profiling in Very High Risk and CNS ALL

IL-15の発現によってCNS leukemiaの予測が可能

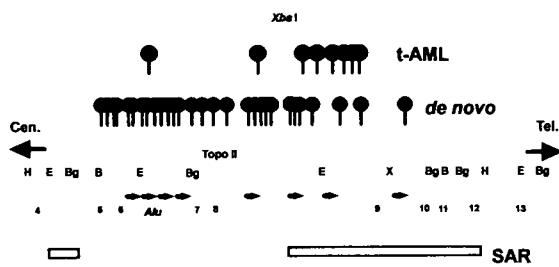
t(4;11) ALL R. Stam (nl), R. Marschalek (de)

Yeoh EJ, et al. Cancer Cell 1: 133-143, 2002の論文で抽出された遺伝子のうち71遺伝子を使ってphenotypeとの関係を解析

MLL-AF4だけ
MLL-AF4とAF4-MLL
Gaussmann A, et al. Oncogene 26:3352-3363, 2007
MLLの切断点がintron 11
MLLのexon 11の有無によってphenotypeが違う



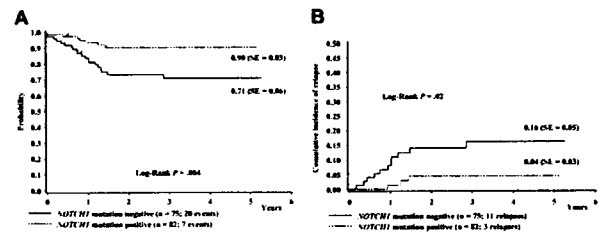
Distribution of the Breakpoints within MLL in De Novo and Therapy-Related Leukemias



T-ALL M. Muckenthaler (de)

NOTCH1変異と治療反応、予後

ALL-BFM2000
T-ALL 157例 NOTCH1遺伝子変異 82例 (52.2%)



Breit et al. Blood 108: 1151-1157, 2006

Unknown genetic groups - integration of SNP and gene expression. G. Cazzaniga (it)
ゲノムアレイ、発現アレイデータによる正常核型ALLの解析

del(9)(p13.3-13.2) PAX5
del(9)(p21.3) CDKN2A(p16/p14)/2B(p15)

St. Judeから
Mullighan et al. Nature. 446: 758-764, 2007

Stem Cell Transplantation & Biology + Diagnosis & ELTEC
Chairs - S. Izraeli (il), C. Peters (at)
Epidemiology and biology of supportive care

General Presentations

- 16:30: Host Genetics and biology of aspergillus infections, T. Lehrmbecher (de)
- 16:45: Toll-like receptor 9 polymorphisms in invasive molds infections in children with hematological malignancies, R. Haupt (it)
- 17:00: Diagnostic Concept for Molecular Detection and Monitoring of Fungal Infections, T. Lion (at)
- 17:15: Quality assessment in pediatric HSCT, S. Matthes (at)
- 17:30: Investigative approaches to severe adverse events - the AIEOP approach, C. Rizzari (it)
- 17:45: Case presentations and General Discussion (45 min):
How can we promote studies within I-BFM to enhance the efficacy of prevention, diagnosis, and treatment of severe infectious complications,
(moderators - R. Haupt and T. Lion)

AML with B&D and New Agents
Chairs: D. Webb (uk) and A. Biondi (it)

Rationale for targeted therapy in AML

- 9:00: Clofarabine - biological rationale, I. Hubeek (nl)
- 9:10: Clofarabine: clinical development, P. Keams (uk)
- 9:30: Flt3 and c-kit inhibitors - biological rationale and subgroup of interest, J. Cloos (nl)
- 9:40: Flt3 and c-kit inhibitors - clinical development, M. Zwaan (nl)
- 9:55: CD33 and Mylotarg®, G. Kaspers (nl)
- 10:00: COG approach of refractory and relapsed AML, J. Perentesis (us)
- 10:20: Phospho-signal profiling by flowcytometry in AML, M. Dworzak (at)

ALL & Resist. Disease & Biology + Diagnosis
Chairs - M. Stanulla (de), O. Haas (it)

- 11:15: Summary of diagnostics "consensus" of genetic subtypes of ALL, S. Izraeli (il)
- Special high risk subgroups
- 11:20: iAMP21 - Clinical and biological update, C. Harrison (uk), A. Vora (uk)
- Discussion - impression/data from other I-BFM protocols
- 11:40: E2A/HLF Biology and clinical significance, H. Brady (uk), N. Goulden (uk)
- 11:55: BCR/ABL
- update on EsPhALL Study, A. Biondi (it)
- Comparison of BCR/ABL and Ig/TCR-based MRD quantification, E. Fronkova
- BCR/ABL A high throughput, sensitive and quantitative assay for the detection of bcr-abl kinase mutations associated with resistance to imatinib, S. Izraeli (it)
- 12:25: Hypodiploid ALL - Hypodiploidy correlation with MRD in I-BFM protocols, B. Stark (il)
- Subgroups in Relapse ALL
- 12:40: Biological and clinical characteristics, prognosis and response to therapy in distinct genetic subgroups in relapsed childhood ALL (ALL-REZ BFM 2002), R. Kirschner-Schwabe (de), C. Eckert (de)

Summary of diagnostics "consensus" of genetic subtypes of ALL, S. Izraeli (il)

Universally required
BCR-ABL, MLL (MLL-AF4)

キメラ遺伝子の検出
RT-PCR or FISH
Karyotype is optional

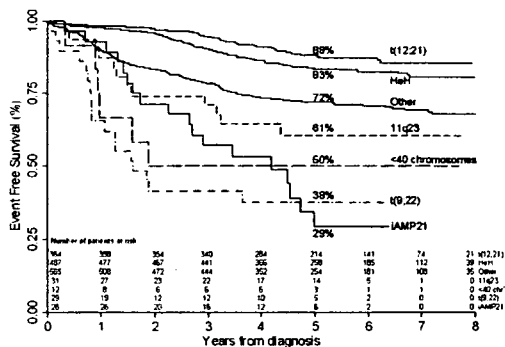
数的異常
Karyotype
FISH
DNA index

Special high risk subgroups
iAMP21 - Clinical and biological update

Intrachromosomal amplification of chromosome 21
Amplification of *AML1 (RUNX1)*
Duplication of chromosome 21, dup(21q)

Leukemia 17: 547-553, 2003
Leukemia 17: 1679-1682, 2003
Leukemia 17: 2249-2250, 2003

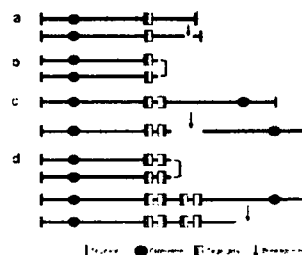
Genes Chromosome Cancer 46: 318-326, 2007
Blood 109: 2327-2330, 2007



Blood 109: 2327-2330, 2007

iAMP21の予想される形成メカニズム

Breakage-Fusion-Bridge cycle



Genes Chromosome Cancer 46: 318-326, 2007

E2A/HLF Biology and clinical significance

LMO2, IL-15, BCL2, MYCN, TGFが標的

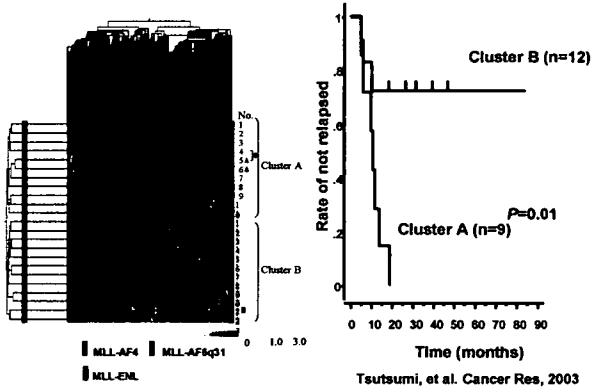
ABT-737 : BCL-2をブロック
E2A-HLFに対して毒性

Proposal

NPM1 on Guthrie card
MLL
t(8;21) subtype KIT, RAS
APL SIRPa

monosomy 7/7q
Hasle et al. Blood 109: 4641-4647, 2007)

MLL再構成陽性乳児ALLのマイクロアレイによる分類と生存曲線



18th Annual Meeting I-BFM-SG
Brugge, Belgium
resistant disease

C.Ogawa

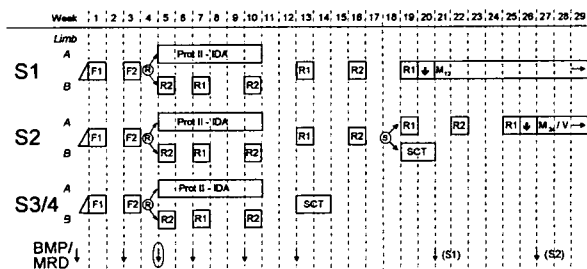
New Risk Group Classification S1 - S4
Since Trial 95/96

Immunophenotype	non - T			(pre-) T		
	Extramed. isolated	BM combined	BM isolated	Extramed. isolated	BM combined	BM isolated
Site						
Timepoint						
Very early	S2	S4	S4	S2	S4	S4
Early	S2	S2	S3	S2	S4	S4
Late	S1	S2	S2	S1	S4	S4

1月にオランダでの会議を行い、S1,2を中心とした議論を行ったため、今回の中心はS3,4群の解析と新規治療

ALL - REZ BFM 2002
Treatment Schedule

BFM

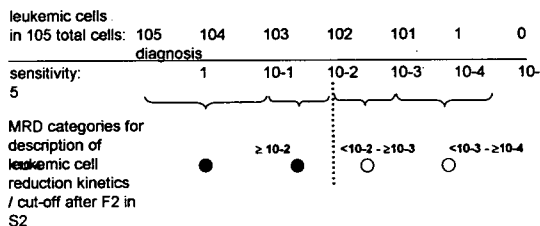


Dr:2D4, 12/24 months maintenance; . randomization; . stratification; V, VP16-reinduction pulses; . local radiotherapy; . BMP-time-point for post-remission stratification in S2; SCT, stem cell transplantation; BMP, bone marrow puncture; MRD, minimal residual disease, chemotherapy courses: F1, F2, R2, R1, Protocol II-IDA.

S3/4のEFSは現状でも30%、移植前のMRDで10⁻⁴で切ると、DFSでは S3: 73%, S4:44%

MRD reduction kinetics during therapy

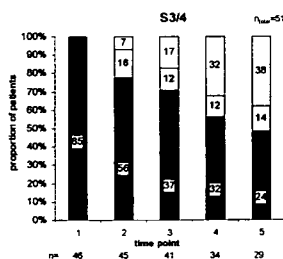
BFM



6th Interim Meeting of the Resistant Disease Committee - Esmelo, 20/21-01-2007, C.Eskert

MRD kinetics - patients with poor prognosis - S3/4

BFM

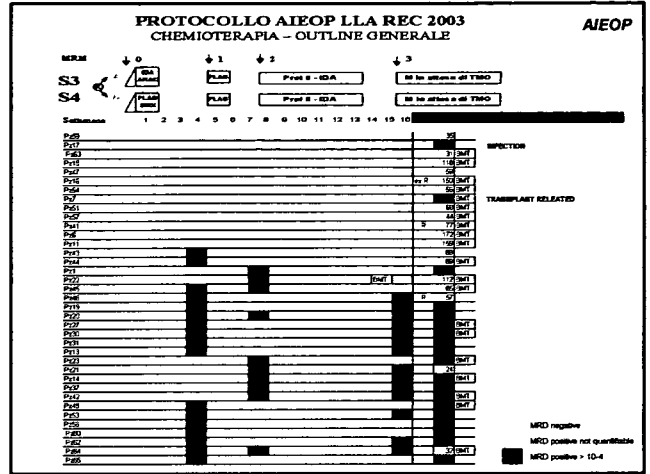
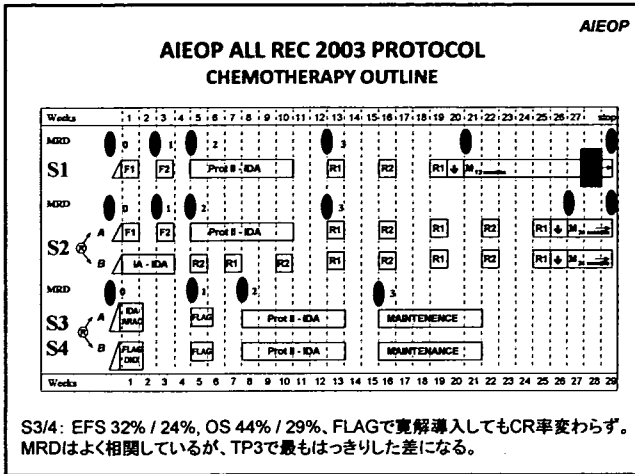


6th Interim Meeting of the Resistant Disease Committee - Esmelo, 20/21-01-2007, C.Eskert

Conclusion

BFM

- 30% NR, 50% high MRD after induction
→ Focus new activities on improvement of induction
- All elements used so far are not sufficiently effective
→ Try new elements
- Patients are rather instable, high ID rate
→ Moderate intensity of induction, stopping rules
- New agents are developed with unknown activity in combination
→ Controlled/randomized inclusion of selected new agents
- High MRD after induction is refractory to current consolidation
→ Add individualized targeted therapy after induction



AIEOP

CONCLUSIONS

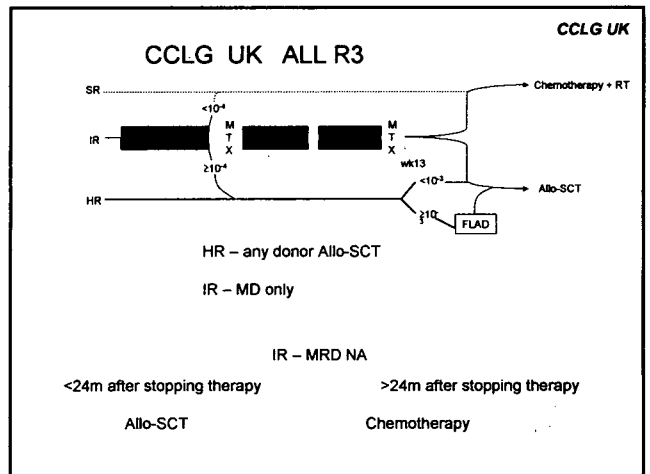
Response to the Induction phase is one of the most important prognostic factor:

Patients who respond early have a good prognosis.

Therapy given in this study after Induction phase seems to be "not effective" for most of the patients with MRD positivity ($>1 \times 10^{-3}$).

These patients might qualify for innovative therapies.

Monitoring MRD during the therapy has a key role also in this class of high-risk patients.



CCLG UK

High Risk	47 (24%)
Intermediate Risk	143 (72%)
Standard Risk	8 (4%)

Chemotherapy n = 55 → alive 51(91%)

SR

IR MRD^{low}, IR >24m after stopping therapy, no MD

Allo-SCT n = 143 → alive 89(62%)

HR

IR MRD^{high}, IR <24m after stopping therapy

CCLG UK

Summary of High Risk

About 25% do not go into remission

Of the remaining, 50% have MRD $\ge 10^{-2}$ at wk5

About 50% do not get to transplant

Of 18 transplanted – 14 are in CR

Wk5 MRD is predictive of Wk13 MRD

Wk13 but not wk5 MRD appears predictive of outcome

All Wk13 MRD high were adverse cytogenetic subtypes

Problem No 1: Small datasets

Possible solutions:

Datasets can be combined if questions are the same

And metaanalyses suggests that data is similarly distributed

REZ BFM 2002 and ALL R3

Same risk definition

MRD stratification

Problem No 2. Randomisation, Small Trials, New Agents

Incorporate phase II into frontline relapse trials

Drugs in ALL need to be tested in combination

Allow randomisation

Skew towards test arm

Allow design to test all classes of different drugs

Use stopping rules for each arm, both for success and failure

Widen CI i.e aim for a 4/5 probability (80%)

CCLG UK

Overall trial design

70% being transplanted

Cytotoxic's early

Small molecules throughout

Antibody towards the end

Strategy for CNS disease

Randomisation where possible

Individualisation where numbers are small
e.g Dasatinib in Ph+ALL or Forodesine in T-ALL

New Agents in Childhood ALL

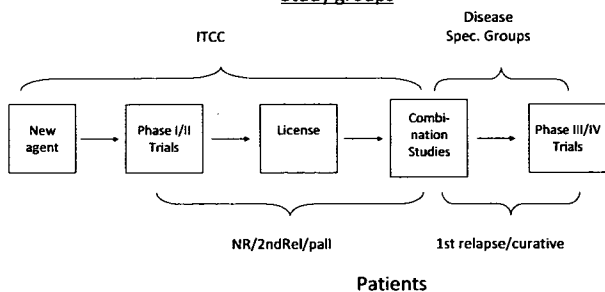
Cytotoxics	MToR inhibitors	Antibodies
Nelarabine Forodesine Gemcitabine Troxacitabine Clofarabine	Sirolimus	CD19 (Doxo) CD22 (Epratuzumab) HLADR
FLT3 inhibitors PKC 412 CEP-701	Proteosome inhibitors Bortezomib	CD20 (Rituximab) CD52 (Alemtuzumab) CD33 (GO)
Kinase inhibitors Dasatinib Sorafenib	Farnesyl transferase inhibitor Tipifarnib	Aplidin

BFM

Resistant Disease Committee

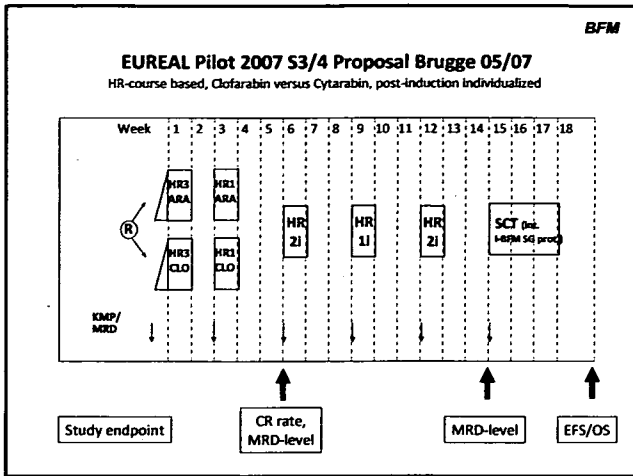
Implementation of new Agents in Patients with Refractory ALL

Study groups



Results of single agent Phase II studies – Childhood ALL

Drug	n	dose / m ²	ORR (%)	DLT	Year
Cytarabine	64	3 gms	16 (25)	CNS	1980
Fludarabine	25	125 mg	3 (12)	CNS	1986
	25	30.5 mg	4 (16)		1990
Troxacitabine	6	40 mg	0	Mucositis	2002
Cladiribine	15	1 mg	0	Haem	2003
Gemcitabine	22	10.8 gms	2 (10%)	Liver	2006
Nelarabine	39	33.5 gms	5 (13%)	CNS	2006
Forodesine (B)	12	400 mg	2 (16%)	Liver	2006-
Forodesine (T)	34	200 mg	7 (21%)	Haem	2006-
Clofarabine	121	260 mg	35 (29%)	Haem	2006-



BFM

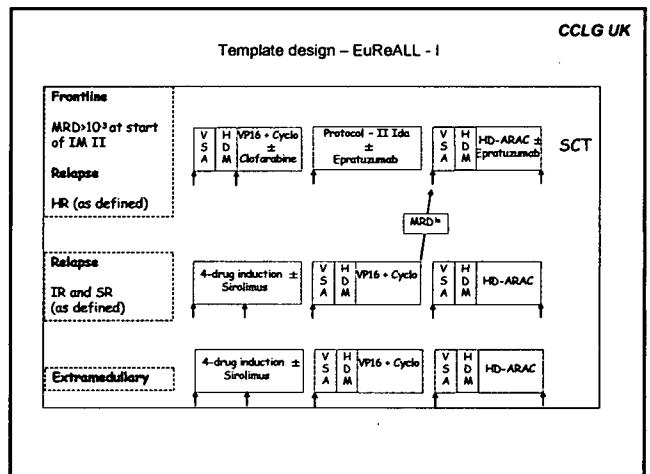
EUREAL HR/S3/4 Proposal Brugge 05/07
Induction HR-course based, Clofarabin versus Cytarabin

	HR3	HR1
DEXA	5 x 20 mg	5 x 20 mg
VCR / VDS	2 x 1.5 mg	2 x 1.5 mg
MTX	-	1 x 5 g
ARA-C	4 x 2 g	2 x 2 g
CLO	5 x 52 mg	5 x 30 mg
VP16	5 x 100 mg	-
CY	-	5 x 200 mg
ASP	2 x 25 KU	2 x 25 KU
TIT	1 x	1 x

BFM

Treatment conceptions for refractory/relapsed ALL
Individualized post-induction therapy

Lineage	Drug	% patients
BCP-ALL		75%
CD20+	Rituximab	13%
CD20-/22+	Epratuzumab	26%
CD20-/22-	?	36%
BCR/ABL+	Imatinib/Dasatinib	1.5%
T-lineage	Nelarabine/Forodesine	25%
CD3+	OKT3	24%



- BFM**
- Statistics**
- Low patient number in each group
 - co-operative approach
 - only one randomisation
 - innovative statistical approach for low patient numbers
 - New treatment elements may not give better results
 - New promising drugs may come up in close future
 - keep trials as short as possible

- CCLG UK**
- Procedure**
- Discuss different proposals
 - Agree on basic points
 - Write a synopsis (writing committee)
 - Involve the pharmaceutical company
 - Aim at a common protocol for all ALL-relapse patients in 2010
 - Pilotize the HR protocol in 2008/9

Non Hodgkin Lymphoma Committee

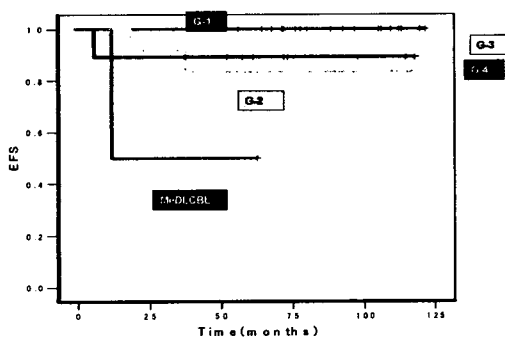
広島赤十字・原爆病院 小児科
藤田 直人

18th Annual Meeting of the
International BFM Study Group
May 5th, 2007 Bruges, Belgium

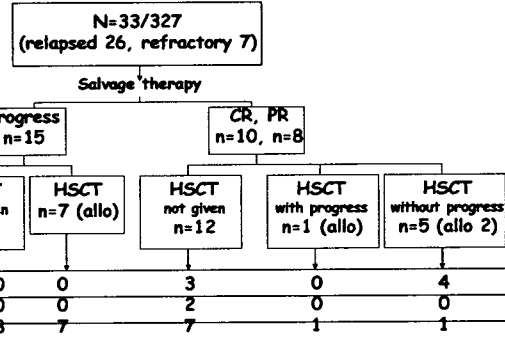
1. Jp 2題
2. Clinical study report
3. Late toxicity
4. MRD

18th Annual Meeting of the
International BFM Study Group
May 5th, 2007 Bruges, Belgium

CCLSG NHL960 non-LB protocol study



18th Annual Meeting of the
International BFM Study Group
May 5th, 2007 Bruges, Belgium



JPLSG relapsed/refractory B-NHL/B-ALL

18th Annual Meeting of the
International BFM Study Group
May 5th, 2007 Bruges, Belgium

Clinical study report

PET/CT 18例 (Hu)
MTX投与時の髄液中methionine (Cz)
Rituximab投与20例 (Ru)
EORTC trial (Be)

Late toxicity

小児NHLにおいて10年のfollow upで軽微なものも含め60%
にtoxicity (Hu)
心筋 24.4%, 肝 24% (HCV 3例, HBV 4例), thyroid 7.4%

18th Annual Meeting of the
International BFM Study Group
May 5th, 2007 Bruges, Belgium

MRD

mature B-ALL 68例の解析 (It)
治療開始後1mのMRD (c-myc) 陽性 38%, 陰性 84% (3y EFS)

CD44を用いた病型診断 (At)
小児NHL 133例の解析でBLではCD44陰性

FACSIによるMRDの検討 (It)
47例のLBL

18th Annual Meeting of the
International BFM Study Group
May 5th, 2007 Bruges, Belgium

I-BFM(ELTEC委員会)報告

長期フォローアップ委員会

石田也寸志

CURE AND CARE AFTER CHILDHOOD CANCER (THE GOALS)

- Is the term “cure” appropriate?
-If yes, when and to what does it apply?
- How to care
- How to communicate
-To “Survivors”
-To the Society
- How and how much research is needed

Long term survivors of childhood cancer: Cure and care The Erice Statement

Riccardo Kasper¹, John J. Spinetta², Irina Barz³, Remo M. D. Barz⁴, John D. Boock⁵,
Julianne Byrne⁶, Gabriele Calzavara⁷, Don Cerroni⁸, Mark Chesser⁹, Cliffo J. D'Angio¹⁰,
Christine Elmer¹¹, Andrea Filippini¹², Paul Gibson¹³, Horvath Lachner¹⁴, Giuseppe Mizzoni¹⁵,
Luca Mazzoni¹⁶, Edina Margverny¹⁷, Jacques Oudet¹⁸, Gregory Ramstein¹⁹,
Maria Grazia Valsecchi²⁰, Arjo J.P. Vermeulen²¹, Anthony Vercel²², Anne Thorndike²³,
Car van den Bos²⁴, Monique Jonkhoff²⁵, the International Berlin-Frankfurt-Münster Study
Group Early and Late Toxicity Educational Committee (I-BFM-ELTEC)

ABSTRACT

The number of subjects that have successfully completed treatment for a cancer diagnosed during childhood and are entering adulthood is increasing over time. Members of the International Berlin-Frankfurt-Münster (I-BFM) Early and Late Toxicity Educational Committee (ELTEC) invited 45 paediatric cancer experts representing oncologists, psychologists, nurses, epidemiologists, parents, and survivors from 13 European countries (with two additional experts from North America) to Erice, Sicily from October 27 to 29, 2008 to discuss the circumstances in which the word ‘cure’ should be used when speaking about children with cancer, and when and why ‘continuing follow-up and care’ may be required. The objective of the gathering was to generate from the personal and professional experience of the participants an overview statement of the group’s philosophy of care and care of survivors of childhood cancer. The ten points reflect what the group considers essential in the survivors’ care and care.

© 2007 Elsevier Ltd. All rights reserved.

European Journal of Cancer (In press)

THE STATEMENT-1

1. Cure refers to cure from the original cancer regardless of any potential for, or presence of disabilities or side effects of treatment.
2. The communication of “cure” should occur in the context of a shared decision taking the individual circumstances into consideration.
3. Survivors and families of the PCU to provide a summary of the characteristics of the disease, of treatments received, and of complications that may have occurred during therapy. The summary must be combined with suggestions on the type and timing of the follow-up evaluations.
4. Every PCU should have a well-structured “follow-up clinic” and a multidisciplinary team. When the survivor enters adulthood, he/she should be referred to an appropriate to an approach health care provider.
5. Evidence-based counselling require the collection of research data on which to base recommendations.

THE STATEMENT-2

6. Efforts should be made to strengthen coping skills of survivors and families in dealing with their current and future concerns.
7. Some survivors are at an increased risk of developing conditions that need medical psychological of social care. The health care system must address all these groups.
8. Parents and advocacy should be included as active members in the multidisciplinary health care team.
9. needs to be made aware of and accept the reality of the cure of childhood cancer. The society should insure that survivors have equal access to education, jobs, insurance.
10. Inequalities of current treatment strategies and cure rates, both within and between nations, remain a challenge for the international community to address.

FUTURE PLANS

- ◆ Translate the Erice document into different European languages.
- ◆ Circulate and distribute it among media, families and health care providers.
- ◆ Obtain an epidemiological definition of cure using from cancer registries.

ONGOING STUDIES

Topics	Status	Study
CNS toxicity	Completed	WHO Grade 3-4 events (Jancovic) Mood and behavior during protocol(Jancovic)
	Ongoing	Retrospective analysis of CNS toxicities in the Italian and German BFM protocols (Moerike, Jancovic)
HCV infection	Completed	Long term clinical course of HCV infection (Fioredda, Moser)
Osteoporosis/ Osteonecrosis	Open to recruitment	Analysis of bone mass in ALL or NHL survivors in CCR>18 years of age. Evaluation of risk factors (Frey)
Booklet for hemato-oncologists	In progress	20 case reports Flow charts for management of complication (eg fever abdominal pain, CVC obstruction) Minimal requirements for follow-up after end of treatment

HCV (FIOREDDA F & MOSER A)

- ◆ 105 cases of HCV infection (mean follow-up 18 years) .
- ◆ 89% of survivors showed a chronic form of hepatitis C with a preference of genotype 1b
- ◆ Overall, 87% of patients had a moderate cytolytic activity.
- ◆ The review of liver biopsies (30% of the cohort) demonstrated an higher prevalence of cases with moderate (stage 0-2) fibrosis.
- ◆ Previous treatment with antimetabolites or alkylating agents doesn't correlate with a more aggressive cytolytic activity.
- ◆ Previous radiotherapy to the abdomen ,treatment with HSCT and younger age at "infection" are associated to an aggressive cytolytic activity.

PROPOSED PROJECTS

Topics	Proposer	Study
Brain abscess during ALL treatment	Lackrer	Review etiology : imaging and follow-up of brain abscess during ALL
TLR 9 and fungal infections	Haupt	To evaluate prevalence of polymorphisms of TLR (2,4,9) in children with fungal infections.
Premature ovarian failure	Persani	To identify seric (FSH, Inhibin B, and mullerian hormone) and genetic markers (CYP 3A, 2B6, 2C19) that may predict POF.
ECCCS (European Conference on Childhood Cancer Survivors)		Create an European network on CCS. Include ELTEC in the steering committee.

IBFM会議報告

Information Management and Methodology Committee (IMMC)

名古屋大学 造血細胞移植情報管理学

吉見礼美

Stopping rules

Safety Monitoring

1) SPRT (sequential probability ratio tests)
Based on the accumulated data

2) Bayesian Methods ベイズ理論
Based on the accumulated data
and the unknown probability of toxic events

q1=alarm toxicity level
q2=reference toxicity level (historical control)

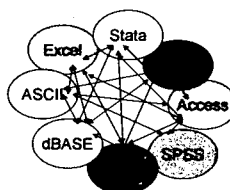
Paula De Lorenzo

Guideline for early stopping

No of toxic events	No of pts SPRT	No of pts Bayesian
3	10-11	11-17
4	12-25	18-24
5	26-39	25-31
6	40-53	32-39
7	54-67	40-47

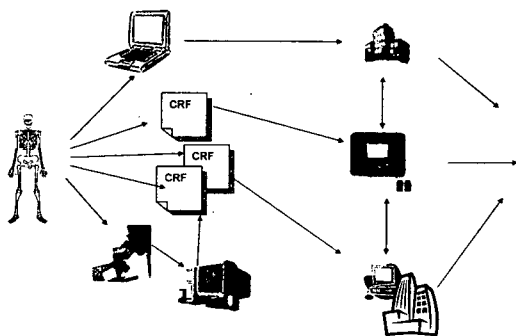
Data exchange

Software to support the data exchange between the Different database



- DataFlux dfPower®
- Stat/Transfer

Data exchange



各臨床試験においてデータ収集のために、あらゆるフォームやフォーマットが用いられる。研究組織や臨床試験によるCRFの違いは混乱や間違いを起し、臨床研究データ収集、解析、報告が非効率的となり、不必要な経費がかかる。

Data exchange

DISC Clinical Data Interchange Standards Consortium

非営利団体で医薬品の開発における臨床試験や非臨床試験のデータおよびメタデータの電子的な取得・交換・申請ならびに保管を支援する世界的な業界標準の開発を行っている。

CDISCは臨床試験データや非臨床試験データの相互交換を含め、包括的な電子的データの受け渡しや保管をサポートするグローバルレベルのプラットフォームに依存しない業界標準の開発に貢献している。

1997年発足、2002年日本CDISCグループ発足。

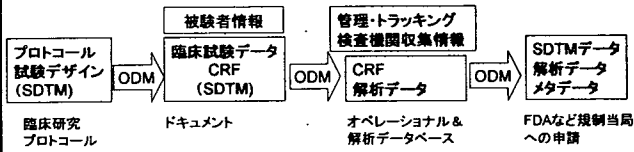
CDISC Leads Harmonization Efforts to Standardize Elements for Data Capture

FDA への申請はすべてCDISCを用いて行われる。



DISC CDISC標準を用いたデータフロー

SDTM: Study Data Tabulation Model
ODM: Operational Data model



CDISC ODMをデータトランスポートの標準として用いることにより、プロトコルに関する情報や収集された被験者データが臨床試験の前過程を一連の流れとして構築することができる。データコンテンツはSDTMを用いて構築されODMを経由してトランスポートされる。

Data Element Search

Search for Data Element: gender

Search Results: Search with results

CDE (common data element)はがん治療研究に必要なCRFを作成するのに必要なデータ要素を検索できる。

Public ID	Version	Long Name	Short Name	Preferred Question Text	Definition	Workflow Status	Released	Created	Created By	Created On	Released On	Released By
62	6.0	Patient Gender Category	PT_GENDER_CAT	Gender	classification of the sex or gender role of the patient.	RELEASED	2008A	20				
201516	2.31	Patient Gender Category	PT_GENDER_CAT	Gender	classification of the sex or gender role of the patient.	RELEASED	62	60				

Selected Data Element

Public ID: 62
Version: 6.0
Long Name: Patient Gender Category
Short Name: PT_GENDER_CAT
Preferred Question Text: Gender
Definition: classification of the sex or gender role of the patient.
Workflow Status: RELEASED

Value Domain Details

Public ID: 201516
Version: 2.31
Long Name: Patient Gender Category
Short Name: PT_GENDER_CAT
Context Name: CTEP
Definition: classification of the sex or gender role of the patient.
Workflow Status: RELEASED
Datatype: CHARACTER
Unit of Measure:

Permissible Values

Value	Value Meaning	Value Meaning Concept Code	Value Meaning Description
FEMALE	Female Gender	046110	An individual who reports belonging to the cultural gender role detection of female.
MALE	Male Gender	046108	An individual who reports belonging to the cultural gender role detection of male.
UNKNOWN	UNKNOWN	017598	Not known, not observed, not recorded, or refused.

第4回 JPLSG 研究会プログラム

日時:平成19年6月16日(土)13:00~17:00

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)

13:00~13:36

一般演題 1. (発表8分、質疑4分)

座長 出口隆生(三重大学医学部小児科)

1. 小児急性リンパ性白血病における免疫遺伝子再構成を標的とした分子生物学 MRD の測定法と予後因子としての臨床的意義

堀 寿成¹、北川好朗¹、横田昇平²、鶴澤正仁¹

¹愛知医科大学医学部小児科、²京都府立医科大学血液内科

2. 4 color flow cytometry 法を用いた小児急性リンパ性白血病における Minimal Residual Disease (MRD) 解析

岩本彰太郎、出口隆生、堀 浩樹、駒田美弘

三重大学小児科学教室

3. 小児 T-ALL と T-NHL における NOTCH1 遺伝子の解析と臨床的意義

朴 明子¹、滝 智彦²、鈴木信寛³、小田 慈³、八木啓子³、小林良二³、原 純一³、堀部敬三³、林 泰秀¹

¹群馬県立小児医療センター血液腫瘍科、²京都府立医科大学分子病態検査医学、

³小児白血病研究会、

13:36~14:35

特別講演

座長 土田昌宏(茨城県立こども病院)

“Improving treatment quality in Childhood ALL: Observations from the ALL-BFM trials”

Dr. Martin Schrappe

Professor, Department of Pediatrics, University Medical Center, Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Germany

(休憩 10分)

14:45~15:09

一般演題 2. (発表8分、質疑4分)

座長 工藤 寿子(筑波大学臨床医学系小児科)

4. 小児 AML 共同治療研究会小児急性骨髄性白血病における *WT1* の高発現は *FLT3* 遺伝子変異と相関する

嶋田 明¹、滝 智彦²、多和昭雄³、花田良二³、堀部敬三³、土田昌宏³、月本一郎³、林 泰秀³

¹群馬県立小児医療センター血液腫瘍科、²京都府立医科大学分子病態検査医学、

³小児 AML 共同治療研究会

5. 小児 AML (normal karyotype)における BAALC の発現量および isoform pattern と予後相関性に関する検討
水嶋康浩¹、足立壮一¹、由井理洋¹、松原 央¹、梅田雄嗣¹、渡邊健一郎¹、中畑龍俊¹、滝 智彦²、
嶋田 明³、林 泰秀³、月本一郎⁴
¹京都大学医学研究科発達小児科学、²京都府立医科大学分子病態検査医学、
³群馬県立小児医療センター血液腫瘍科、⁴東邦大学第一小児科

15:09~15:33

一般演題 3. (発表 8 分、質疑 4 分)

座長 多賀 崇(滋賀医科大学小児科)

6. AML-05付随研究(AML-05-MDF/Reconstitution):AML-05プロトコール治療における骨髄再構築過程の多次元フローサイトメトリーを用いた解析
鶴澤正仁¹、堀 寿成¹、土屋浩司²、宮崎年恭²
¹愛知医大小児科、²日本メディカル総研
7. ダウン症候群に発症した小児骨髄性白血病に関する遺伝子研究
濱 麻人
名古屋大学小児科

15:33~16:09

一般演題 4. (発表 8 分、質疑 4 分)

座長 市川 仁(国立がんセンター研究所腫瘍発現解析プロジェクト)

8. 小児骨髄性疾患におけるMolecular allelo-karyotyping
加藤元博¹、滝田順子¹、陳 玉彦¹、山本 豪²、南谷泰仁²、真田 昌²、滝 智彦³、小川誠司⁴、林 泰秀⁵
¹東京大学医学部小児科、²東京大学部血液内科、³京都府立医科大学分子病態検査医学、
⁴東京大学21世紀COEプログラム、⁵群馬県立小児医療センター
9. マイクロアレイ解析により明らかとなった単球系 AML の発症年齢依存的な遺伝子発現と予後
城 青衣¹、月本一郎²、石井榮一³、林 泰秀⁴、市川 仁¹
¹国立がんセンター研究所腫瘍発現解析プロジェクト、²東邦大学第一小児科、
³愛媛大学医学部小児科、⁴群馬県立小児医療センター
10. Web 上に公開されている癌細胞遺伝子発現データを利用した癌研究
江良択実^{1,2}、西川伸一²
¹熊本大学医学部・血液内科 ²理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター幹細胞研究グループ

16:10~17:00

特別講演

座長 林 泰秀(群馬県立小児医療センター)

「SNP アレイを用いた 小児 ALL の molecular allelokaryotyping」

小川誠司先生

東京大学大学院医学系研究科21世紀 COE プログラム特任准教授

平成 19 年度石井班・中畑班・堀部班三班合同班会議プログラム

(敬称略)

11月3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)

10:00 - 12:00 石井班 班会議

あいさつ 愛媛大学大学院医学系研究科小児医学 石井 榮一

セッション 1 (10:00 - 10:40 発表 8 分, 討論 2 分) 座長 小島 勢二

1. 先天性血小板機能異常症の分子遺伝学的解析
國島 伸治 国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター止血・血栓研究部
2. X連鎖リンパ増殖症候群の分子遺伝学的解析
金兼 弘和 富山大学附属病院小児科
3. 骨髄不全症候群に対する遺伝子変異の検討
谷ヶ崎 博, 高橋 義行, 小島 勢二
名古屋大学大学院医学系研究科小児科学
4. 一過性骨髄増殖症候群の分子遺伝学的解析
伊藤 悦朗 弘前大学医学部小児科

セッション 2 (10:40 - 11:20 発表 8 分, 討論 2 分) 座長 杉田 完爾

5. 血液腫瘍の発症原因としての DNA 障害関連分子の関与に関する研究
高木 正稔 東京医科歯科大学大学院発達病態小児科学
6. 乳児白血病の分子遺伝学的診断とそれに基づく治療法の開発
富澤 大輔 東京医科歯科大学大学院発達病態小児科学
7. miRNA を用いた乳児白血病の病態解析
石井 榮一¹, 貞包 雄次郎²
¹愛媛大学大学院医学系研究科小児医学, ²佐賀大学医学部小児科
8. 小児白血病発症に関わる TEL と TEL-AML1 遺伝子異常
江口 真理子 獨協医科大学内科学

セッション 3 (11:20 - 12:00 発表 8 分, 討論 2 分) 座長 伊藤 悦朗

9. 小児白血病細胞に於ける apoptosis 機構の解明
岩尾 篤 三重大学大学院医学系研究科小児発達医学
10. 小児白血病におけるゲノムアレイを用いた治療標的分子の探索
加藤 元博 東京大学大学院医学系研究科 生殖・発達・加齢医学
11. 小児リンパ腫の分子遺伝学的解析
清河 信敬 国立成育医療センター研究所 発生・分化研究部
12. 17;19 転座型 ALL における転写因子 LM02 の過剰発現と細胞死抑制機能
犬飼 岳史, 廣瀬 衣子, 杉田 完爾
山梨大学大学院小児科

13:00 - 15:30 堀部班 班会議(1)

1. あいさつ

国立病院機構名古屋医療センター 堀部 敬三

基盤整備 13:00 - 14:00

座長 藤本 純一郎

2. データ管理(15分)

国立病院機構名古屋医療センター 瀧本 哲也

3. 免疫診断(15分)

三重大学大学院医学系研究科小児発達医学 駒田 美弘

4. 検体保存と倫理的事項(10分)

東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 土屋 滋

5. 長期フォローアップ体制(10分)

愛媛大学医学部小児科 石田 也寸志

6. 分子診断の標準化とMRD検査システム(10分)

群馬県立小児医療センター 林 泰秀

ALL 臨床試験 14:00 - 15:30

座長 駒田 美弘

7. 乳児ALL臨床試験(15分)

MLL03(5分)

愛媛大学大学院医学系研究科小児医学 石井 榮一

次期研究(10分)

東京大学医学部小児科 康 勝好

8. Ph+ ALL臨床試験(15分)

聖路加国際病院小児科 真部 淳

9. ALL R-06概要(25分)

聖路加国際病院小児科 小川 千登世

10. ALL臨床試験(30分)

中通総合病院小児科 渡辺 新

11月4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)

8:15 - 9:15 JPLSG代議員会

9:30 - 10:00 JPLSG委員会報告

11. HLH委員会(10分)

愛媛大学大学院医学系研究科小児医学 石井 榮一

12. CML委員会(15分) 後方視的研究および多施設共同観察研究 CML-07について

慶應義塾大学医学部小児科 嶋田 博之

10:00 - 12:00 堀部班 班会議(2)

NHL・RIST 臨床試験 10:00 - 11:00

座長 鶴澤 正仁

13. 病理中央診断(10分)

国立成育医療センター研究所 中川 温子,藤本 純一郎

14. リンパ腫臨床試験(35分)

B-NHL03(10分)

愛知医科大学医学部小児科 鶴澤 正仁

B-NHL03 G-CSF(5分)

埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科 菊地 陽

LLB/ALB NHL03(10分)

成田赤十字病院小児血液腫瘍科 角南 勝介

ALCL99/EICNHL(10分)

国立成育医療センター小児腫瘍科 森 鉄也

15. FM-05 臨床試験(10分)

名古屋第一赤十字病院小児血液腫瘍科 加藤 剛二

中畑班合同セッション 11:00 -12:00

16. AML 臨床試験(60分)

国立病院機構名古屋医療センター 堀部 敬三

AML-05(10分)

国立病院機構大阪医療センター小児科 多和 昭雄

AML-P05(15分)

済生会横浜市南部病院小児科 高橋 浩之

AML-D05(35分)

滋賀医科大学小児科 多賀 崇