

平成 22 年 3 月 22 日 (月)	13:00~16:00	第 42 回 JPLSG 再発 ALL 委員会	東京国際フォーラム G503 会議室	東京
平成 22 年 3 月 27 日 (月)	19:30~21:00	第 8 回 JPLSG LCH 委員会	東京国際フォーラム G508 会議室	東京

厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)  
「小児がんに対する標準治療・診断確立のための研究」(堀部班)  
「小児がん治療患者の長期フォローアップとその体制整備に関する研究」(藤本班)  
厚生労働省がん研究助成金  
「小児がん克服者の QOL と予後の把握およびその追跡システムの確立に関する研究」(石田班)

## 平成 21 年度第1回堀部班・藤本班・石田班合同班会議プログラム

### JPLSG 総会・研究会プログラム

日時:平成 21 年6月19日～21 日

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)  
附属名古屋看護助産学校合同講義室(5階)

6 月 19 日(金)

(敬称略)

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)

#### 13:00～15:10 堀部班班会議 1

- |                         |                                     |
|-------------------------|-------------------------------------|
| 1. あいさつ(10)             | 堀部敬三 (名古屋医療センター)<br><u>座長:森 鉄也</u>  |
| 2. リンパ腫(40)             | 森 鉄也 (国立成育医療センター)                   |
| 1. ALCL99報告(5)          | 堀部敬三 (名古屋医療センター)                    |
| 2. B-NHL03報告(5)         | 鶴澤正仁 (愛知医科大学)                       |
| 3. B-NHL03-GCSF報告(5)    | 菊地 陽 (東京大学)                         |
| 4. LLB/ALB-03報告(5)      | 角南勝介 (成田赤十字病院)                      |
| 5. 病理診断報告(5)            | 森 鉄也 (国立成育医療センター)                   |
| 6. その他の研究, 国際共同研究報告(15) | 森 鉄也 (国立成育医療センター)<br><u>座長:石井榮一</u> |
| 3. ALL(40)              | 渡辺 新 (中通総合病院)                       |
| 4. Ph1 ALL(20)          | 河崎裕英 (関西医科大学)                       |
| 5. 乳児 ALL(20)           | 康 勝好 (埼玉県立小児医療センター)                 |
| I-BFM-SG報告(5)           | 富澤大輔(東京医科歯科大学)                      |
| (休憩20分)                 |                                     |

#### 15:30～18:00 堀部班班会議 2

座長:小川千登世

- |                                |                               |
|--------------------------------|-------------------------------|
| 6. 再発 ALL (35) R08 キックオフミーティング |                               |
| 1. ALL-R08 臨床試験概要              | 小川千登世 (聖路加国際病院)               |
| 2. ALL-R08 臨床試験手順              | 永井かおり (データセンター、NPO-OSCR)      |
| 3. 再発 T-ALL 臨床試験、ほか            | 小川千登世 (聖路加国際病院)               |
| 7. PCR-based MRD 研究 (10)       | 堀 壽成 (愛知医科大学)                 |
| 8. FCM-based MRD 研究 (10)       | 出口隆生 (三重大学)<br><u>座長:多和昭雄</u> |
| 9. CML (15)                    | 嶋田博之 (慶應義塾大学)                 |
| 10. JMML (10)                  | 真部 淳 (聖路加国際病院)                |
| 11. SCT (10)                   | 矢部普正 (東海大学)                   |
| 12. FM-05(10)                  | 加藤剛二(名古屋第一赤十字病院)              |
| 13. AML (40)                   | 多和昭雄 (大阪医療センター)               |

18:30～21:00 JPLSG 治療研究委員会、ほか

(open) Ph1ALL委員会、再発ALL委員会、JMML委員会、長期フォローアップ委員会

(closed) ALL 委員会、リンパ腫委員会、AML 委員会、CML 委員会、LCH 委員会、  
TAM 委員会、SCT 委員会、監査委員会

6月20日(土)

(敬称略)

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(5階)合同講義室

8:00~9:00 JPLSG代議員会(会員傍聴可)

9:00~10:05 JPLSG総会 1

座長:鶴澤正仁

- |                      |                      |
|----------------------|----------------------|
| 14. データセンター報告(5)     | 齋藤明子(名古屋医療センター)      |
| 15. 倫理委員会(5)         | 土屋 滋(東北大学)           |
| 16. 分子診断(5)          | 林 泰秀(群馬県立小児医療センター)   |
| 17. 検体保存と利用のあり方(10)  | 藤本純一郎(国立成育医療センター研究所) |
| 18. HLH 委員会(10)      | 石井榮一(愛媛大学)           |
| 19. 安友班紹介(10)        | 安友康二(徳島大学)           |
| 20. LCH 委員会(10)      | 森本 哲(自治医科大学)         |
| 21. TAM 委員会:林班紹介(10) | 林 泰秀(群馬県立小児医療センター)   |

(休憩15分)

10:20~12:10 JPLSG総会 2

座長:小原 明

- |   |                         |
|---|-------------------------|
| 22. 監査(40)                                    |                         |
| 1. 20年度施設監査報告と21年度監査に向けて一実地監査における問題点の改善など(20) | 小田 慈(岡山大学)              |
| 2. 各施設のIRBの検討(10)                             | 掛江直子(国立成育医療センター研究所)     |
| 3. データセンターの立場から(5)                            | 岡部有貴子(データセンター、NPO-OSCR) |
| 4. 監査を受けた立場から(5)                              | 永利義久(九州がんセンター)          |
| 23. I-BFM-SG, PdL 報告(70)                      |                         |
| 1. E/B, PdL(10)                               | 堀部敬三(名古屋医療センター)         |
| 2. B/D(10)                                    | 滝 智彦(京都府立医科大学)          |
| 3. ALL(15)                                    | 大嶋宏一(理化学研究所)            |
| 4. AML(10)                                    | 富澤大輔(東京医科歯科大学)          |
| 5. 再発 ALL(10)                                 | 山中純子(国立国際医療センター)        |
| 6. CML(5)                                     | 遠野千佳子(青森労災病院)           |
| 7. ELTEC(5)                                   | 山口悦子(大阪市立大学)            |
| 8. SCT(5)                                     | 矢部普正(東海大学)              |
| 9. NHL(資料配布)                                  |                         |

12:10~13:00 昼食

13:00~13:40 堀部班班会議 3

座長:藤本純一郎

- |                             |                      |
|-----------------------------|----------------------|
| 24. 小児がん臨床研究の質の向上に関する研究(10) | 原 純一(大阪市立総合医療センター)   |
| 25. 固形腫瘍の病理中央診断システム(10)     | 堀江 弘(千葉県こども病院病理科)    |
| 26. 固形腫瘍の分子中央診断システム(10)     | 大喜多 肇(国立成育医療センター研究所) |
| 27. 固形腫瘍の分子中央診断システム(10)     | 中川原 章(千葉県がんセンター研究所)  |

13:40~13:50 真部班活動紹介

13:50～15:20 藤本班・石田班・堀部班合同班会議

テーマ「長期フォローアップ今後の課題」

座長:石田也寸志

(各 15-20 分発表、5 分質疑応答)

1. 長期フォローアップ手帳の提案－現在までの進行状況について(JPLSG)有瀧健太郎(箕面市立病院)
2. Delphi 法による長期フォローアップに関する課題の抽出(藤本班)  
坂本なほ子(国立成育医療センター研究所)
3. 小児がん経験者における HCV 感染の実態調査(石田班)  
前田美穂(日本医科大学)

各班の今年度の活動計画 (各 5 分発表)

- |                       |                      |
|-----------------------|----------------------|
| 1. JPLSG 長期フォローアップ委員会 | 石田也寸志 (聖路加国際病院)      |
| 2. 藤本班                | 藤本純一郎(国立成育医療センター研究所) |
| 3. 石田班                | 石田也寸志 (聖路加国際病院)      |

(休憩10分)

15:30～18:00 第6回JPLSG研究会(研究発表)

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

15:30～16:15 一般演題1 発表10分, 討論5分

座長 森本 哲

1. 「若年性骨髄単球性白血病(JMML)のゲノム解析」  
東京大学小児科 加藤元博  
東京大学 Cancer Board 小川誠司  
群馬県立小児医療センター 林 泰秀
2. 「T 細胞性腫瘍における ROS 生成酵素 Nox5 の発現と機能解析」  
信州大学小児医学 重村倫成、塩原正明、小池健一
3. 「T 細胞型急性リンパ性白血病における PTEN と PI3K-AKT 経路の遺伝子解析」  
群馬県立小児医療センター血液腫瘍科 朴 明子、林 泰秀

16:15～17:00 一般演題2 発表10分, 討論5分

座長 足立壮一

4. 「LCH 骨病変・再発症例に対する Bisphosphonate・COX II inhibitor 併用療法  
-JPLSG・LCH 委員会全国アンケート」  
自治医科大学 森本 哲
5. 「小児急性骨髄性白血病(t(8;21))における AML1-ETO9a と予後との相関性の検討」  
京都大学大学院医学研究科発達小児科学講座 徳舛麻友
6. 「ALCL における血液・骨髄中の NPM-ALK 解析」  
名古屋医療センター臨床研究センター 山下友加、堀部敬三

17:00～18:00 特別講演

座長 林 泰秀

「白血病発症の分子経路:マウスモデルが教えてくれる こと」

中村卓郎 先生

財団法人癌研究会・癌研究所・発がん研究部部长

15:30～18:00 平成21年度第1回厚生労働省がん研究助成金石田班班会議

場所:名古屋医療センター外来管理棟 第一会議室

議 題:これまでの研究報告と今後の研究計画

15時30分～

1. 事務連絡(10分)

15時40分～

座長:岩井艶子

2. PedsQL Brain Tumor Module 日本語版開発報告(30分)

東京大学大学院家族看護学 佐藤伊織、上別府圭子

3. 小児がん経験者の晩期合併症とQOLの実態に関する横断研究(Web調査による一般集団との比較について)(20分)

聖路加国際病院小児科 石田也寸志

東京大学大学院家族看護学 上別府圭子

(質疑応答・ディスカッション 10分)

16時40分～

座長:浅見恵子

4. PedsQL Cancer Module 日本語版開発のための調査研究(40分)

国立成育医療センター研究所 掛江直子、辻尚子

5. フォローアップロスの原因調査に関する研究の提案(10分)

九州がんセンター臨床研究部 岡村純

6. 小児の2次がん研究の提案(10分)

聖路加国際病院小児科 石田也寸志

(質疑応答・ディスカッション 15分)

7. 今年度の研究計画まとめ(5分)

聖路加国際病院小児科 石田也寸志

18:30～20:30 厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業藤本班班会議

場所:名古屋医療センター外来管理棟 第一会議室

研究代表者 藤本 純一郎

1. 小児骨腫瘍に対する治療の現状:国立がんセンター整形外科・川井 章(30分)

2. 二次がん調査研究計画の提案:聖路加国際病院小児科・石田也寸志(15分)

3. 小児がん患者のリスク分類と応用の提案:日本医大小児科・前田美穂(15分)

4. 長期フォローアップ拠点モデル病院からの発表:札幌北楡病院・小林良二(15分)

5. 長期フォローアップ拠点モデル病院からの発表:神奈川県立こども医療センター・田淵 健、気賀沢寿人(15分)

6. 地域がん登録における小児がん登録の推進の試み:国立成育医療センター研究所・坂本なほ子(15分)

7. 今年度の計画および到達目標:国立成育医療センター研究所・藤本純一郎(15分)

8. 総合討論

18:30～ JPLSG乳児白血病委員会(closed)

6月21日(日)

(敬称略)

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(5階)合同講義室

8:30~12:00 第6回 JPLSG 研究会(症例検討)

8:30~10:15 AML委員会

症例報告1 発表7分, 討論5分

座長 多賀 崇

1. AML-D05 高リスク群プロトコールにて治療を行い、良好な経過を得ている17歳

発症 AML(M2)の1例

佐賀大学 西 眞範

2. APL に対する ATO の使用経験

島根大学 金井理恵

3. 発症時より RSV 感染をみとめ致死的経過をたどった乳児 AML の1例

岡山大学 宮村能子

4. 寛解導入療法後に Inflammatory Pseudotumor を合併した AML の1例

神戸大学 早川晶

症例報告2

座長 木下明俊

5. RAS を合併した APL の1例

大阪大学 吉田寿雄

6. 強化療法3終了後に急性呼吸不全で死亡した10ヵ月時発症のAMLの1例

東京大学 井田孔明

教育講演 30分

座長 木下明俊

中央形態診断 一病型診断における細胞形態観察の重要性ー

東海大学 松下弘道

(休憩15分)

10:30~12:00 リンパ腫委員会

症例・病理報告 発表7分・病理5分・討論5分

座長 角南勝介

1. 「寛解導入療法中に重症VODを発症し死亡した中枢神経原発B-LBLの一例」

昭和大学藤が丘病院小児科 山本将平

2. 「強化療法後に血球貪食・黄疸を伴い急速な経過で死亡したextranodal NK/T-cell

lymphoma, nasal typeの1例」

帝京大学ちば総合医療センター小児科 太田節雄

3. 「治療抵抗性diffuse large B cell lymphoma (DLBCL)」の一例

広島大学病院小児科 世羅康彦

4. 「化学療法中に ESBL 産生大腸菌による敗血症を来した Burkitt リンパ腫の1例」

京都大学 小児科 藤野寿典

5. 「当科でB-NHL03プロトコールに基づき治療した成熟B細胞性腫瘍8例のまとめ」

三重大学医学部附属病院小児科 岩本彰太郎

病理解説

国立成育医療センター 中川温子



森 鉄也 (JPLSGリンパ腫委員会)

### PROPOSAL FOR A PHASE III STUDY

for st III with LDH > Nx2 (or 500), stage IV and ALL treated according to the LMB or BFM schemes randomized to receive or not rituximab

Primary objective: does the addition of rituximab increase the EFS?

eicnhl C Patte, EICNHL meeting, Budapest, 22-23 Jan 2009.

### SUMMARY on rituximab in adults

- In DLBCL:
  - 3 randomised studies: 2 in elderly
    - 1 in "young" good pc (MinT)
  - addition of ritux to CHOP (like) improves outcome
  - Effect of rituximab mostly in bcl-2 + and bcl-6 neg pts
- In adult Burkitt:
  - Small historical studies
  - No randomised study except the study going on in France (LMB +/- Ritux)

eicnhl C Patte, EICNHL meeting, Budapest, 22-23 Jan 2009.

### STUDIES ON RITUXIMAB IN CHILDREN

Phase II studies:

- Plan of an European study of rituximab as upfront phase II in relapse. Opened only in France and had to close because of insufficient accrual.
- COG tolerance study of the association COPADM + Rituximab (group B), Lugano, SIOP, ASH
- BFM "upfront" pilot study
- R-ICE in relapse (COG study), Lugano, published this month in PBO

eicnhl C Patte, EICNHL meeting, Budapest, 22-23 Jan 2009.

### BRAINSTORMING in PARIS, Dec 2008

- Results of the COG ph II of association of ritux/LMB in group B: 48 pts
- Ritux D-2, D0 of COPADM 1&2, D0 CYM 1&2 → total: 6
- Interesting results: DFS = 91%
- No increase of toxicity
- PK comparable to adults
- in group C: accrual to be finished soon
- Rituximab can be added safely to LMB scheme

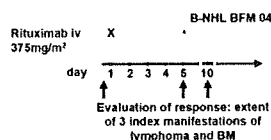
eicnhl C Patte, EICNHL meeting, Budapest, 22-23 Jan 2009.

### BRAINSTORMING in PARIS, Dec 2008

- Update of the BFM 2004 study on rituximab upfront window 85 evaluable pts (134 pts)

C Patte, EICNHL meeting, Budapest, 22-23 Jan 2009.

#### B-NHL BFM Rituximab study design



Enrolled Pts	57/228
Stop of rituximab treatment due to toxicity	4
SAE	6
Gr III/IV toxicity	27
Cell lysis syndrome	7
Evaluable Pts	33
Responder	18

eicnhl EICNHL meeting in Frankfurt, 02/2007 Rituximab (Alfred Reiter) 配布資料より転記



## BRAINSTORMING in PARIS, Dec 2008

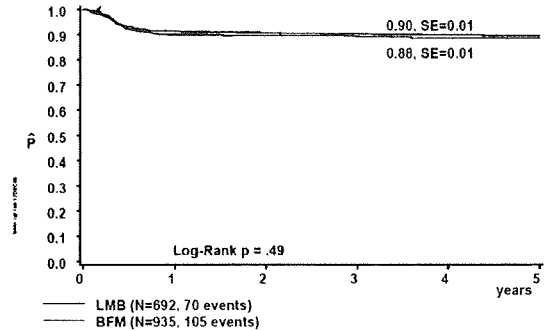
- Evolution of the LMB studies
- Results of the AIEOP LNH 97 and MRD
- Results of the UK registry
- Review of the BFM data
- Results of the pooled data of BFM and LMB (A. Auperin and M. Zimmermann: common database)
  - SFCE LMB96 + 2001/03
  - BFM 95 + BFM 04 until Dec 06

And introduction of the results of FAB/LMB96 in US and UK to see which is the baseline EFS for a phase III

eicnhl

C Patte, EICNHL meeting, Budapest, 22-23 Jan 2009.

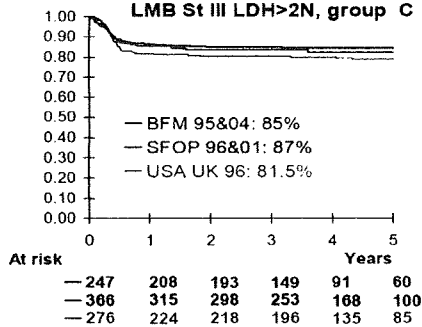
NHL-BFM 95 + B04 / LMB96 + LMB2001 EFS (4 years)



eicnhl

C Patte, EICNHL meeting, Budapest, 22-23 Jan 2009.

BFM R3, R4, trt std, LMB St III LDH>2N, group C



eicnhl

C Patte, EICNHL meeting, Budapest, 22-23 Jan 2009.

## B-NHLに対するinternational ph-III studyの提案

- LMB96を治療骨格
- LMB96リスク分類にLDHを追加
- 5(～6)のリスクグループに分類
- 高リスク群に対しrituximabの有無によるRCT
- 低リスク群に対しDOXの減量(省略)によるRCT
- 病理診断, biology研究の標準化

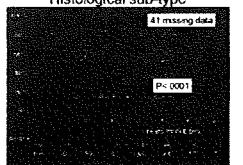
SFOP, BFM, COG, UKCCSG, AIEOPなど参加予定  
2010年に試験開始予定

eicnhl

## その他の話題

ALCL99における予後因子 >> 診断時の骨髄微小病変, 病理組織型  
ALCLに対する新規臨床研究 >> COGとの連携?, 抗CD30抗体?  
再発・治療抵抗例 >> JPLSGによる報告が引用  
診断時の骨髄微小病変 >> BL, LBLにおいても予後に関連  
Biology Research  
病期分類の見直し  
PET scan >> 小児NHLにおいて前方視的情報は存在しない

ALCL99 – Prognostic factors analysis  
Histological sub-type



ALCL99 – Prognostic factors analysis  
Country / group



## 小児リンパ腫臨床研究の今後の方向性

- 頻度の高い病型
    - リスク因子の検出
    - 低リスク群 >> 治療軽減など
    - 高リスク群 >> 新規治療導入など
  - 稀な病型
    - 病態の理解, 至適治療の整備
  - 難治疾患
    - 新規治療開発
- International Studyによる
- 合同解析
  - Ph-III試験
  - 疾患登録
  - 病理診断レビュー
  - Biology Research
- Research Hospitalにおける
- 早期治療開発
- JPLSGリンパ腫委員会  
達成すべき課題
- 登録の推進
  - Ph-III試験への対応
  - preliminary studyが可能な体制の整備
  - Biology Research推進のための検体蓄積
  - international fieldへの積極的な情報発信

**10<sup>th</sup> International Meeting  
on Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia**

AIEOP	6	EORTC	2
BFM-G	5	FRALLE	1
BFM-A	3	JPLSG	2
COALL	2	NOPHO	1
COG	8	St Jude	4
CPH	2	UKALL	4
DCOG	1	Taiwan	1
DFCI	2	Total	44

Pontedilegno - May 5-7, 2009

For this meeting dedicated to improving the cure rate and quality of life for children with leukemia, we would like to share with you this exhibition referring to the history and culture of our mountains, celebrating the triumph of LIFE over death.

**10<sup>th</sup> Anniversary  
The Childhood ALL "Ponte di Legno Group"  
Meeting in Ponte di Legno  
Hotel Mirella, 5-7 May 2009**

6<sup>th</sup> May 2009

1<sup>st</sup> Session: ALL Induction Failure  
LTFU papers

2<sup>nd</sup> Session: Update Ph+ ALL  
Vaccination for varicella in ALL patients

3<sup>rd</sup> Session: Rare cytogenetic subgroups  
t(1;19), t(17;19), dic(9;20)

4<sup>th</sup> Session: Results of ALL Treatment- new endpoints needed?  
How to translate pharmacogenetics data into systematic clinical studies?

7<sup>th</sup> May 2009

5<sup>th</sup> Session: Down Syndrome  
International iAML21 study -update  
CD10-neg, MLL neg/pos, age>1y  
Secondary malignancies

6<sup>th</sup> Session: Clinical trials of biologically targeted agents in ALL:  
From BCR to JAK and beyond  
General discussions

**1<sup>st</sup> Session: ALL Induction Failure  
LTFU papers**

- ALL Induction Failure  
44554例中1041例  
染色体とマーカーのデータが揃った551例について解析:  
HH(N=53)は10年生存が70%  
予後不良なBCR-ABLとMLL, T-ALLを除くと  
6歳未満(N=82)の10年生存は57%  
→論文投稿へ
- LTFU papers  
Leukemia Jan 2010に特集号で掲載予定  
Deadline: June 1, 2009 to reviewers  
August 1, 2009 to Leukemia Office

**2<sup>nd</sup> Session: Update Ph+ ALL  
Vaccination for varicella in ALL patients**

- Update Ph+ ALL  
Ph+ ALL N=647 (1995-2005), N=478 eligible for analysis  
(N=326 previous report)  
Imatinib in 53 cases,  
CCR: 39% (31% in previous report)  
Clinical outcome has improved over the last 20 years.  
HSCT yielded a better DFS, but not survival.  
Serve as baseline data to evaluate the impact of TK inhibitors  
→論文投稿へ
- Vaccination for varicella in ALL patients  
fatal VZV=21 out of 26192,  
6 fatal infections occur >1y from diagnosis.  
(694 pts developed varicella)  
USA では、維持療法中のワクチン接種が推奨されているが、多くのグループはワクチン推奨せず。

**3<sup>rd</sup> Session: Rare cytogenetic subgroups  
t(1;19), t(17;19), dic(9;20)**

- t(1;19), t(17;19)の後方視的調査研究(1995-2005)を計画  
今年6月末に調査票配布して12月末までに提出
- dic(9;20) 現在までに文献で71例を確認、予後不良?  
2010年9月までに調査

**4<sup>th</sup> Session: Results of ALL Treatment- new  
endpoints needed?  
How to translate pharmacogenetics  
data into systematic clinical studies?**

**5<sup>th</sup> Session: Down Syndrome  
International iAML21 study -update  
CD10-neg, MLL neg/pos, age>1y  
Secondary malignancies**

7. Down-ALL JAK2変異(文献検索で47/242=19%)が話題。  
2009年9月までにデータ提出。
8. iAMP21 登録数: 272例
9. CD10- & >1y ALLの後方視的調査研究(1995-2005)  
MLL+/-, Age, WBCで層別して解析する。
10. SMN調査研究 未確定

**6<sup>th</sup> Session: Clinical trials of biologically targeted agents  
in ALL: From BCR to JAK and beyond  
General discussions**

11. COGからESPHALLに対してPh+ALL研究の共同研究の提案:  
「国際共同研究を成立させるには、科学的な問題よりも心理的な  
問題の解決が先決だ。まずは自分たちのプロトコールを捨てる  
覚悟が必要である。」(R Pieters)
12. Poor outcome ALLに対するTargeted Therapyの可能性:  
JAK inhibitors, etc.  
JAK mutations (JAK1 n=3, JAK2 n=16, JAK3 n=1) in 20  
of 187 BCR-ABL1-negative high-risk pediatric ALL  
(CG Mullighan, et al. PNAS 2009)

次回PdL meeting: 2010年10月SIOPの前(Boston近郊)

**JPLSGからの参加者: 14名**

大嶋宏一(ALL)、河崎裕英(ALL)、富澤大輔(AML)、工藤寿子(AML)、  
小川千登世(R/D)、山中純子(R/D)、望月慎史(R/D)、遠野千佳子(CML)、  
矢部善正(SCT)、近藤健介(NHL)、滝智彦(B/D)、石田也寸志(ELTEC)、  
山口悦子(ELTEC)、堀部敬三(ALL, E/B)、IMMC



**List of I-BFM-SG National Study Group**

AIEOP	Czech Ped.Hematology (CPH)
BFM-A	Hongkong
BFM-G	Uruguay
CLCG-EORTC	Slovakia
DCOG	Serbia
UKCLWP	Slovenia
Croatia	JPLSG
PPLLSG	NOPHO
Hungary	Turkey
GATLA, Argentina	FRALLE
PINDA, Chile	Ukraine
INS-Israel	

1. Welcome and introduction
2. Minutes of the 19th Annual Meeting in Glasgow
3. Organization of the 20th Annual Meeting (Biondi; Masera)
4. Applications for membership:
  - a. Greece (Dr. Kosmidis)
  - b. Spain - SHOP (Dr. Badell, Dr. Rives)
5. Future organization of I-BFM-SG
  - a. Organizational rules
  - b. Interaction with SIOP (IBFM Symposium 2008 and 2009)
  - c. Application for a new committee: CML (by Dr. Millot)
  - d. Proposal to form a Committee for Early Clinical Trials (ECT)  
(by Dr. Zwaan, Dr. Kearns)
  - e. Future format of Annual Meetings  
Scientific program:
    - Closed sessions
    - Committee sessions
    - Round Table(s)
    - Oxford Debate
    - Educational lectures
  - f. Office

6. Position of I-BFM-SG in the context of EU activities
  - a. Interaction of I-BFM and the Clinical trials group of SIOP-E
  - b. EMEA (C. Peters)
7. Chairpersons to be nominated (for 2010)
 

a. Chair of I-BFM	M Schrappe
b. Chair, AML committee	D Reinhardt
8. Chairpersons to be announced for new term (in 2009)
  - a. B&D
  - b. ResDis

	V Saha
--	--------
9. 21st Annual Meeting, Turkey (Y. Soycan)  
April 23-25, 2010 21th I-BFM-SG meeting at  
Maritim Pine Beach Resort, Antalya/ Turkey  
April 25-27, 2010 7th Bi-annual I-BFM Leukemia Symposium
10. Future Meetings
 

	2011	Poland
	2012	Chile

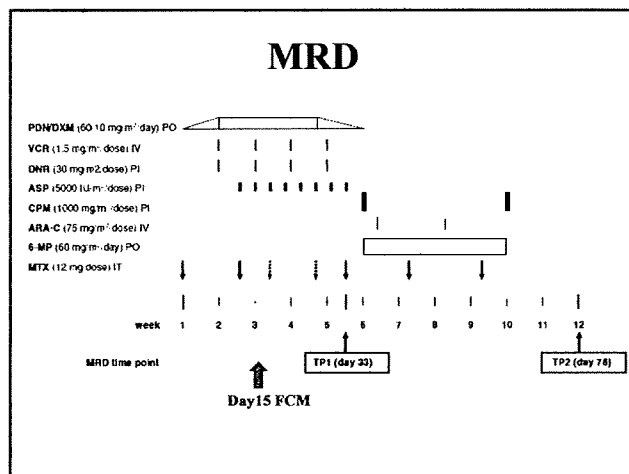
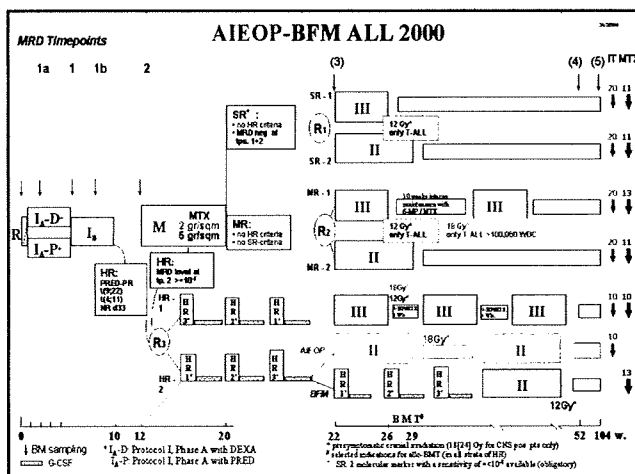
# 20th Annual Meeting of the International BFM Study Group

8-10 May 2009 - Bergamo, Italy

Koichi Oshima

JPLSG総会 — 20 JUNE 2009

## AIEOP-BFM 2000



### リスク別の生存率 (Sy-EFS)

リスク	生存率 (SE)	症例数 (N)	イベント数 (events)	症例割合 (%)
MRD-SR	93% (SE=0.01)	1449	64	38%
MRD-MR	79% (SE=0.01)	1972	262	40%
MRD-HR	46% (SE=0.04)	286	?	6%

\*not classifiedは12%

### Clinical HRを除いた群のday15 FCM結果別の生存率 (Sy-EFS)

< 0.1% ⇒ SR = 93.1% (SE=2.1)	High risk criteria:
< 10% ⇒ MR = 79.1% (SE=3.2)	• MRD > 10 <sup>-3</sup> at TP2, or
≥ 10% ⇒ HR = 45% (SE=10.1)	• Prednisone Poor-Response, or
	• Non-Remission on Day 33, or
	• BCR/ABL-positive
	• MLL/AF4-positive

## first randomization

~ DEX vs PSL at induction treatment ~

DEX対PSL; 全体の成績

	5y-EFS (%)	5y-commulative incidence(%)	5y-OS(%)
DEX 10mg/m2	84.5	10.5	91.1
PSL 60 mg/m2	80.3	16.4	91.1

DEX対PSL; 再発部位 (数字は症例数)

	S1/S2	S3/S4
DEX 10mg/m2	84(death,18)	81(51)
PSL 60 mg/m2	154(31)	103(67)

DEX対PSL; BCP-ALLの結果

	5y-EFS (%)	5y-OS(%)
DEX 10mg/m2	85.3	92.5
PSL 60 mg/m2	81	93

DEX対PSL; TEL/AML1の結果

	5y-EFS (%)	5y-commulative incidence(%)	5y-OS(%)
DEX 10mg/m2	92.1	4	96.1
PSL 60 mg/m2	87.6	12.1	98.9

DEX対PSL; T-ALL全体の結果

	5y-EFS (%)	5y-commulative incidence(%)
DEX 10mg/m2	78.8	12.8
PSL 60 mg/m2	73.2	21.6

DEX対PSL; T-ALL, PGRの結果

	5y-EFS (%)	5y-commulative incidence(%)	5y-OS(%)
DEX 10mg/m2	90.3	6	92.5
PSL 60 mg/m2	78.9	17.5	82.1

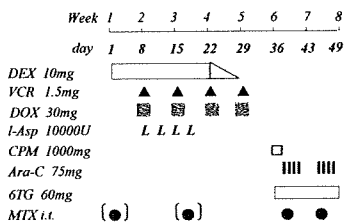
P=0.02

DEX対PSL; T-ALL, PPRの結果

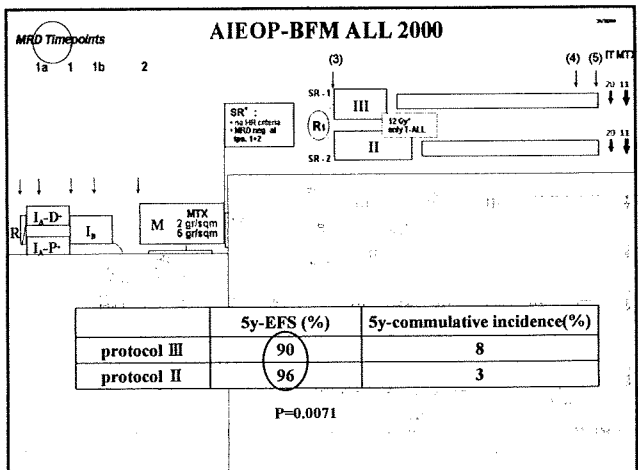
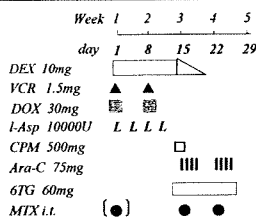
	5y-EFS (%)	5y-OS(%)
DEX 10mg/m2	58.5	64
PSL 60 mg/m2	63	66

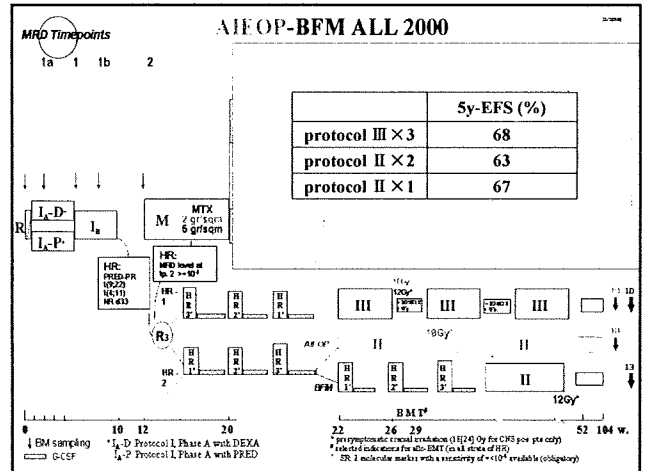
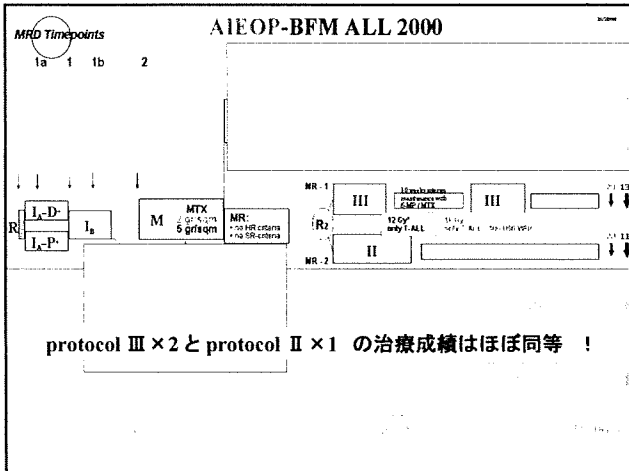
second randomization

protocol II



protocol III





## AIEOP-BFM 2008

**Induction treatmentのステロイドについて**

AIEOP-BFM ALL 2000のfirst randomizationの結果を踏まえて、以下のように層別化治療する

- T-ALL, no HR criteria ⇒ DEX
- BCP-ALL, TEL/AML1 positive, no HR criteria ⇒ PSL
- BCP-ALL, TEL/AML1 negative, no HR criteria ⇒ PSL
- HR ⇒ PSL

**Post inductionの治療骨格について**

AIEOP-BFM ALL 2000の結果を踏まえて、以下のようにしている

- SR ⇒ protocol II (×1)
- MR ⇒ protocol II (×1)
- HR ⇒ 3 blocks + protocol III × 3

**AIEOP-BFM 2008 High Risk Group**

AIEOP-BFM ALL 2000 High Risk Group

**High risk criteria:**

- MRD ≥ 10<sup>-3</sup> at TP2, or
- Prednisone Poor-Response, or
- Non-Remission on Day 33, or
- BCR/ABL-positive \* Only if not treated in EsPhALL
- MLL/AF4-positive

+

- Hypodiploidy (<45 chromosomes)
- PCR-MRD risk group classification not feasible and FCM-MRD in BM on day 15 > 10%

### 予防的頭蓋照射について

- T-ALLでnon-HR;
  - WBC<10万では照射なし(維持でit MTXを6回追加)
  - WBC≥10万(2歳以上)では12Gy
- High Risk group;
  - PPRのみでは照射なし(維持でit MTXを6回追加)
  - その他は、12Gy(詳細不明)

### Induction treatmentでのDNRのRCT

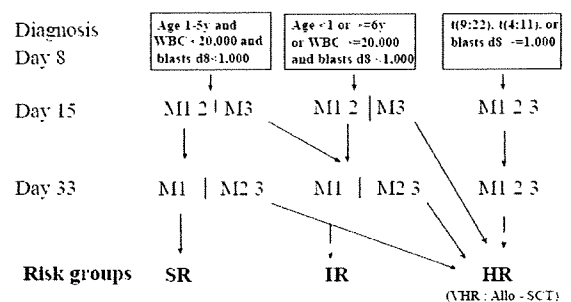
急性および晩期合併症を評価するのを主目的として、TEL+を中心とした Low riskを対象にDNR 2本×4本のRCT

### L-asparaginaseのRCT

- 全例にPEG 2500U/m2を使用
- 全例; I aでは2本
- SR;計3本
- BPC-ALLのMR;『II aの1本』対『II a、II bの4本+維持の6本』のRCT
- HR; AIEOP-BFM ALL 2000のHRでL-asplによるアレルギー反応が68%
  - ⇒ 『I aでの2本』対『I a、I bで投与数増加』のRCT

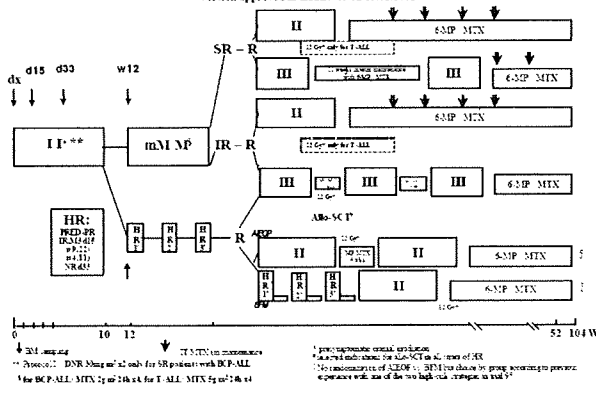
## ALL-IC 2002

### ALL IC-BFM 2002 : CLASSIFICATION



### ALL IC-BFM 2002 : TREATMENT

Version approved in Hannover on 23.02.2002



### AIEOP-BFM2000の結果 (5y-EFS)

#### 全体の成績

5y-EFS=74% (SE 0.01) N=5051, events=1000

DEX 84%  
PSL 80%

#### リスク別の成績 (5y-EFS)

SR 83% (N=1344, events=155)

MRD-SR 93%

IR 75% (N=2315, events=424)

MRD-IR 79%

HR 56% (N=721, events=270)

MRD-HR 46%

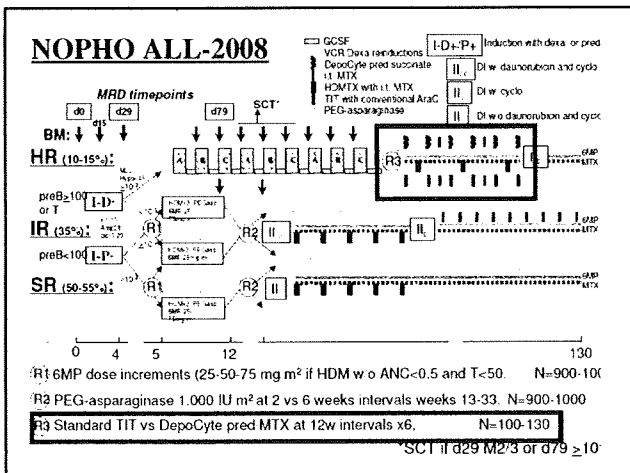
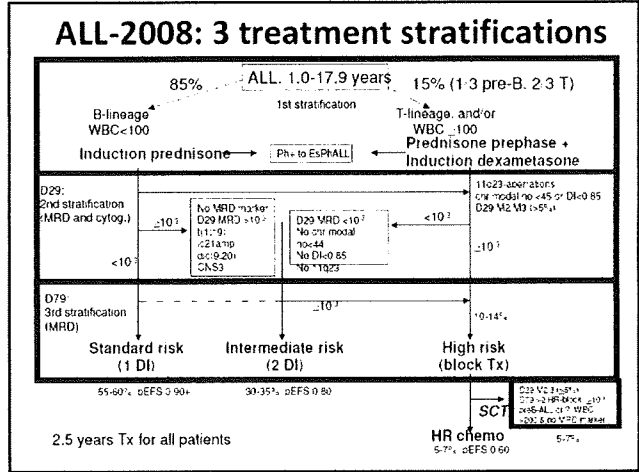
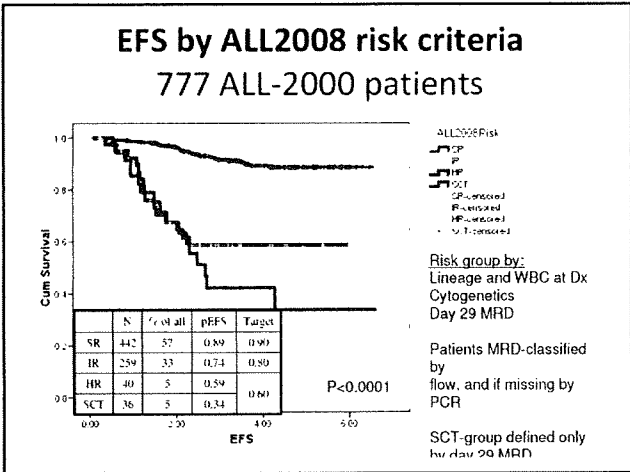
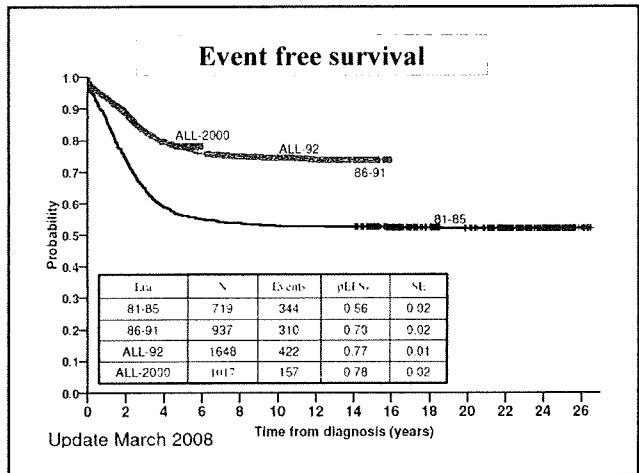
ALL-IC 2002の症例をday15 FCMで層別化すると5y-EFSは、

day15 FCM < 0.1%	95%
0.1% ≤ < 10%	78%
≥ 10%	55%





# NOPHO ALL-2008



## 20<sup>th</sup> I-BFM-SG meeting in Bergamo AML committee報告

2009年6月19日 堀部班班會議

東京医科歯科大学大学院発生病態学分野  
富澤 大輔

## AML committee - International BFM Study Group - (International Pediatric AML Group)

- Chairman: David Webb (2007 - 2010)
- New chairman: Dirk Reinhardt (2010 -)
- Committee members:  
U. Creutzig, G. Fleischhack, D. Reinhardt, M. Zimmerman, S. de Graaf, E. de Bont, M. v/d Heuvel-Eibrink, Ch. M. Zwaan, B. Gibson, D. Grimwade, A. Will, O. Smith, H. Gadner, M. Fink, M. Dworzak, C. Rizzari, A.M. Testi, F. Locatelli, A. Biondi, A. Pession, J. Stary, P. Smisek, E. Magyarosi, C-K. Li, S.H. Ha, B. Stark, H. Armedariz, J. Quintana, A. Verdeguer, A. Maschan, O. Aleinikova, G. Leverger, N. Phillippe, Y. Bertrand, H. Hasle, L. Hovi, N. Clausen, J. Feusner, J. Gregory, J. Perrethesis, A. Gams, B. Razzouk, R.C. Ribeiro, F. Smith, G.J.L. Kaspers, P.M. Kearns, T. Taga, D. Tomizawa
- 年2回のmeeting (I-BFM & ASH)

## AML committee - clinical therapeutic studies -

- 再発AML
  - Relapsed AML 2001/01, closed in April 1<sup>st</sup>/2009
  - Relapsed AML 2009/01 (nearly finalised)
- Down syndrome ML 2006 (open in Germany, submitted to IRB's in other countries)
- ICC APL 01 (close to be open in Italy, submitted to IRB's in other countries)
- New agents
  - Dasatinib study (on going)
  - PKC412 (close to be open)
  - clofarabine combination (DNX-CLARA, close to be open)
  - under discussion: Bortezomib, CXCR4 antibody

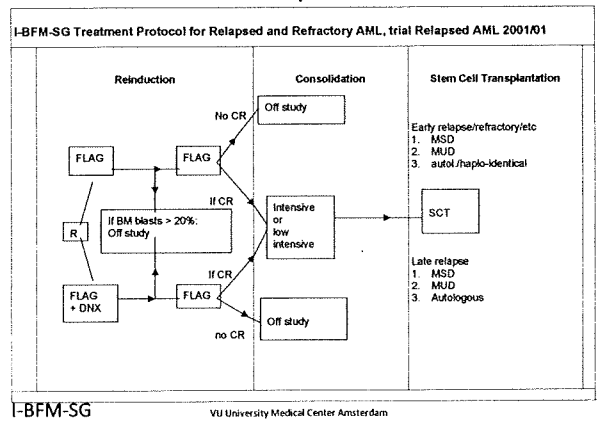
## AML committee - clinical "data only" projects -

- monosomy 7/7q- study (Hasle et al., Blood 2007)
- MLL gene rearrangements (Balgobind et al., Blood in press)
- t(8;21) subgroups (currently collecting data)
- DS-ML (currently collecting data)
- t(8;16) subgroups (recent proposal)

## AML committee - other projects & discussions -

- Myeloid disorders in DS
  - GATA1 diagnostics in newborns & infants
  - TMD prevention
  - TGFbeta in liver & marrow fibrosis
- SCT in poorly responding AML
- Biological studies
  - Instability of mutations between initial & relapse samples of childhood AML
  - CEBPA mutations and methylation
  - Copy number variations
  - G-CSF isoforms IV & clinical source of pediatric AML
  - micro RNA

## International relapsed AML studies



International Pediatric AML Group  
- Relapsed AML 2001/01 -

- As of 1 April 2009:
  - 625 patients registered, 495 eligible and evaluable
  - 334 randomised patients now have data on BM day 28
- Co-P.I.: Ursula Creutzig
- Martin Zimmermann

I-BFM-SG

VU University Medical Center Amsterdam

International Pediatric AML Group  
- Relapsed AML 2001/01 -

- Analysis on 495 eligible and evaluable patients:

BFM-G	168	CPH	17
EORTC	91	NOPHO	15
Moscow-Minsk	59	Israel	10
DCOG	55	St. Jude	7
AIEOP	23	GATLA	4
BFM-A	22	Hong Kong	4
MRC	20		

13 groups, more than 20 countries, more than 200 centers!

Clinical and cellbiological features as expected; 56% early relapses

I-BFM-SG

VU University Medical Center Amsterdam

Relapsed AML 2001/01

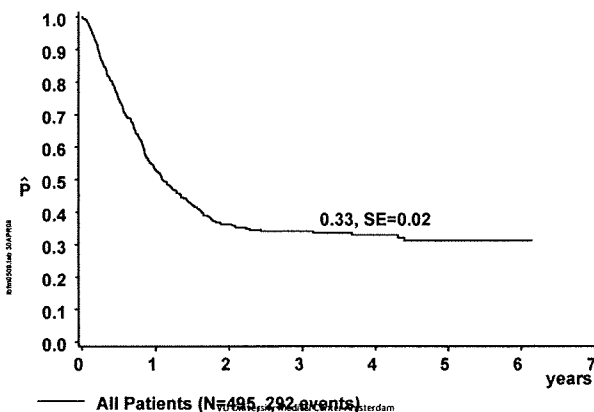
495 eligible and evaluable patients: treatment response

>20% BM blasts d. "28" (if known)	overall	24%
Death <day "28"		1.3%
Early death overall		6%
Non-response		32%
CR rate		62%
Death in CR		7%

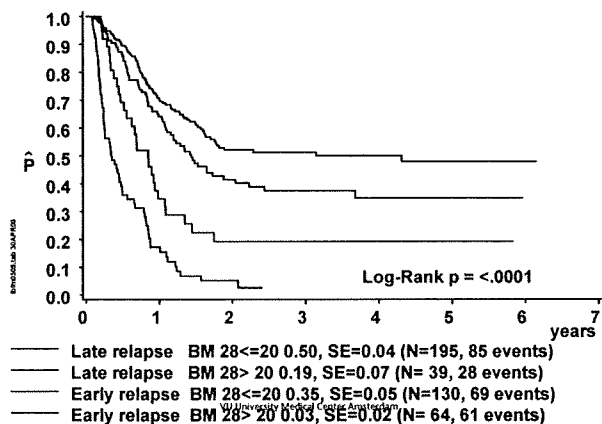
I-BFM-SG

VU University Medical Center Amsterdam

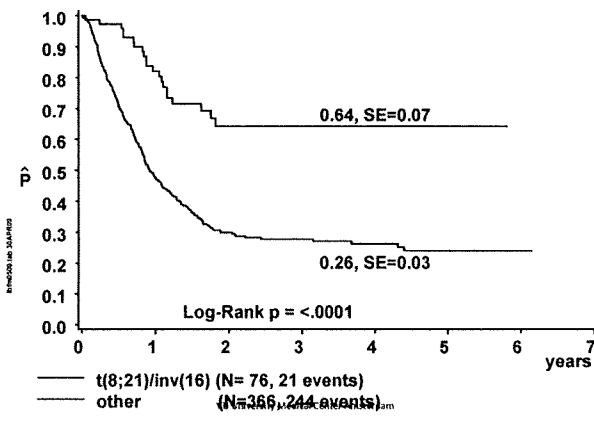
Relapsed AML 2001/01 -10/2008 Survival (4 years)

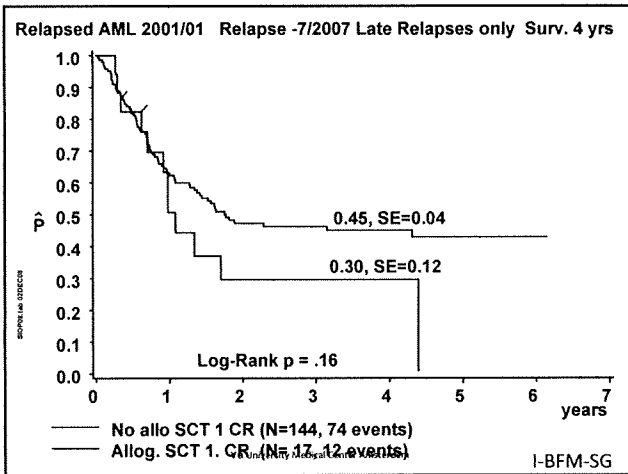


Relapsed AML 2001/01 -10/2008 Survival (4 years)



Relapsed AML 2001/01 -10/2008 Survival (4 years)





Relapsed AML 2001  
All randomized patients with data on BM day 28  
Main study endpoint!

	All	BM day 28 >20%			
		no		yes	
		N	%	N	%
All	334	249	75	85	25
Treatment assigned					
FLAG alone	171	118	69	53	31
FLAG+DNX	163	131	80	32	20

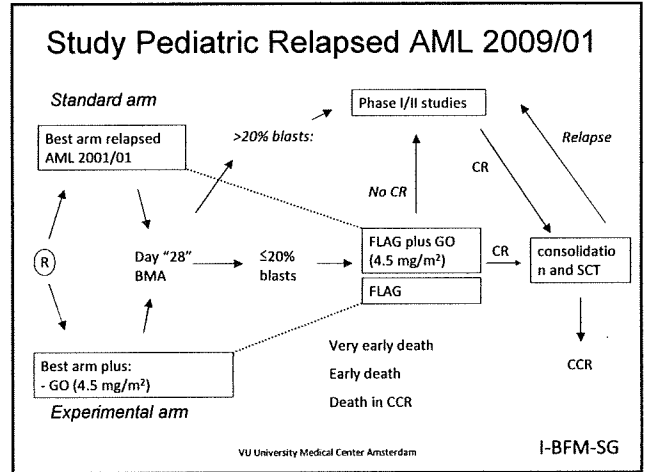
+11%

CR rate 8% higher with FLAG + DNX

P=0.017

VU University Medical Center Amsterdam

- Relapsed AML 2001/01
- Grade III/IV toxicity first course, with vs w/o DNX
    - general condition: 31 vs 30%
    - hematological: 87-97 vs 88-98%
    - infection: 39 vs 34%
    - fever: 20 vs 15%
    - nausea: 21 vs 22%
    - vomiting: 6 vs 8%
    - stomatitis: 9 vs 9%
    - Diarrea: 5 vs 5%
    - Elevated ALT/AST: 7 vs 6%
    - Bilirubin: 3 vs 5%
    - all other, including cardiotoxicity: less than 5%
- None of the differences is statistically (or clinically) significant
- I-BFM-SG
- VU University Medical Center Amsterdam



Novel prognostic subgroups in childhood 11q23/MLL-rearranged acute myeloid leukemia: results of an international retrospective study

Brian Balgobind, MD  
Erasmus MC- Sophia Children's Hospital  
Rotterdam - The Netherlands

