

(休憩 10 分)

8. 臍帯血移植後のヒトヘルペスウイルス 6 型 (HHV6) 脳炎の小児例  
岩手医科大学小児科  
松下翔子 中野 智 鳥谷由貴子 中辻幸恵 遠藤幹也 千田勝一
9. 非血縁骨髄移植後に激症型 CMV 腸炎を合併したファンconi貧血の 1 例  
1 東海大学 小児科  
2 同 細胞移植再生医療科  
清水崇史<sup>1</sup>、小池隆志<sup>1</sup>、高倉広充<sup>1</sup>、森本 克<sup>1</sup>、矢部普正<sup>2</sup>、  
矢部みはる<sup>2</sup>、加藤俊一<sup>2</sup>
10. ハプロ骨髄移植後の侵襲性アルペルギルス感染症と慢性 GvHD 治療に難渋している再生不良性貧血の思春期女性例  
埼玉医科大学国際医療センター  
1 包括的がんセンター小児腫瘍科、2 包括的がんセンター皮膚腫瘍科、  
3 感染症・感染制御科  
渡辺温子<sup>1</sup>、中山博文<sup>1</sup>、正田絵里子<sup>1</sup>、須山孝雪<sup>2</sup>、光武 耕太郎<sup>3</sup>、  
田中竜平<sup>1</sup>
11. RIC による非血縁者間骨髄移植を行った先天性角化異常症の臨床経過  
東京医科歯科大学発生発達病態学  
大川哲平、満生紀子、遠藤明史、小野敏明、磯田健志、富澤大輔、  
高木正稔、梶原道子、長澤正之、森尾友宏、水谷修紀

11:25~12:10 教育講演

座長: 菊地 陽

「同種造血細胞移植後早期合併症の病理」

名古屋第一赤十字病院病理部

伊藤雅文

## 平成 22 年度第 2 回 JPLSG 総会・合同班会議プログラム

厚生労働省がん研究開発費「小児白血病の原因究明に向けた基盤的研究」

主任研究者 水谷修紀

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

「ダウン症候群で見られる一過性骨髄異常増殖症の重症度分類のための診断基準と治療指針の作成に関する研究」 研究代表者 林 泰秀

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」 研究代表者 堀部敬三

11 月 12 日(金)

場所: 国立病院機構名古屋医療センター講堂(外来棟 5 階)

### 水谷班 班会議

11:00-11:05 班長挨拶 東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野 水谷修紀

11:05-12:05 座長: 石井榮一(愛媛大学大学院医学系研究科)  
(発表25分、討論5分)

#### 1. 乳児 MLL 再構成陽性 ALL の階層性の解析

青木由貴<sup>1,2)</sup>、石川文彦<sup>2)</sup>、水谷修紀<sup>1)</sup>

1) 理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター ヒト疾患モデル研究ユニット

2) 東京医科歯科大学大学院・医歯学総合研究科 発生発達病態学分野

#### 2. ヒト白血病化 NOG マウスを用いた白血病中枢神経浸潤の解析

加藤 格、中畑龍俊

京都大学 iPS 細胞研究所

### 昼食(12:05-13:00)

13:00-14:00 座長: 小池健一(信州大学大学院医学系研究科)  
(発表25分、討論5分)

#### 3. 小児 AML の多様性の生物学的背景に関する解析

市川 仁

国立がん研究センター研究所 腫瘍ゲノム解析・情報研究部

#### 4. 網羅的ゲノム解析の結果に基づく T-ALL の遺伝子解析と予後因子について

朴明子<sup>1)</sup>、清河信敬<sup>2)</sup>、小田慈<sup>3)</sup>、小川誠司<sup>4)</sup>、林泰秀<sup>1)</sup>

1) 群馬県立小児医療センター

2) 独立行政法人 国立成育医療研究センター 研究所 小児血液・腫瘍研究部

3) 岡山大大学院保健学研究科

4) 東京大学 がんゲノミクスプロジェクト

14:00-15:15

座長:小島勢二(名古屋大学大学院医学系研究科)

(発表20分、討論5分)

5.先天奇形症候群における血液腫瘍の発生頻度とそのメカニズムについて

青木洋子

東北大学大学院・医学系研究科・遺伝病学分野

6.『RAS 関連自己免疫性リンパ球増殖症候群様疾患』(RAS associated ALPS like disease (RALD) の提唱

高木正稔、水谷修紀

東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野

7.非ウイルス遺伝子導入トランスポゾン法を用いた再発・難治性急性リンパ性白血病に対する遺伝子改変 T 細胞療法

中沢洋三、小池健一

信州大学小児医学講座

15:15-16:05

座長:小田慈(岡山大学大学院保健学研究科)

(発表20分、討論5分)

8.小児急性巨核芽球性白血病(AMKL)の遺伝子異常:ダウン症(DS)-AMKL と non-DS-AMKL の比較

濱 麻人<sup>1)</sup> 村松秀城<sup>1)</sup> 坂口大俊<sup>1)</sup> 土居崎小夜子<sup>1)</sup> 嶋田 明<sup>1)</sup>

高橋義行<sup>1)</sup> 小島勢二<sup>1)</sup> 牧島秀樹<sup>2)</sup>、杉本有香<sup>2)</sup>、Jaroslaw P. Maciejewski<sup>2)</sup>

1)名古屋大学大学院医学系研究科小児科学

2)クリーブランドクリニック血液腫瘍研究科

9.癌関連遺伝子の新しいタイプの異常転写産物の同定とその意義

滝 智彦<sup>1)</sup>、名越久朗<sup>1)2)</sup>、谷脇雅史<sup>2)</sup>

京都府立医科大学 1)分子診断・治療医学、2)血液・腫瘍内科学

休憩(16:05-16:15)

16:15-17:30 林班 班会議(1)

16:15-16:20 班長あいさつ

群馬県立小児医療センター 林泰秀

16:20-16:55

座長:伊藤悦朗(弘前大学小児科)

1. 少量シタラピン療法による早期介入は白血球高値 TAM の予後を改善させる—小児血液学会

MDS 委員会による TAM153 例の全国アンケート調査結果— 名古屋大学小児科 村松秀城

(発表8分、討論2分:計10分)

2. Down 症の TAM, AMKL でみられた血清サイトカイン異常

名古屋大学小児科 嶋田明

群馬県立小児医療センター 林泰秀

(発表8分、討論2分:計10分)

3. ヒト化マウスを用いた TAM の病態解析

京都大学小児科 渡邊健一郎

(発表13分、討論3分:計16分)

16:55-17:30

4. TAM にみられた GATA1 の内部欠損変異

座長: 滝智彦(京都府立医科大学大学院)

弘前大学小児科 伊藤悦朗  
(発表20分、討論5分: 計25分)

5. 21trisomy に関連した造血器異常の分子基盤

埼玉小児医療センター血液腫瘍科 加藤元博  
東京大学 Cancer Board 真田昌、小川誠司  
群馬県立小児医療センター 林泰秀  
(発表8分、討論2分: 計10分)

### 17:30-18:15 堀部班 班会議(1)

班長あいさつ

名古屋医療センター 堀部敬三

「臨床試験における統計の役割」

座長: 齋藤明子(名古屋医療センター臨床研究センター)

1. 臨床試験に必要な統計の知識

京都大学医学部附属病院探索医療センター検証部 田中司朗

2. 中間解析・最終解析: 統計学と臨床家の協調を目指して

京都大学医学部附属病院探索医療センター検証部 吉村健一

### 19:00-21:00 JPLSG 治療研究委員会

長期フォローアップ委員会(公開)

名古屋医療センター講堂(外来棟 5階)

1. 事務連絡(石田)-5分
2. ガイドラインハーモナイゼーション会議の報告(石田)-15分
3. I-BFM の ELTEC 委員会報告(山口)-20分
4. 教育ワーキンググループ報告・協議(山口)-10分
5. Williamsburg シンポジウム報告(前田美穂)-25分
6. SIOP における Late effect 関連演題の紹介(石田)-25分
7. 今後の委員会活動方向について(各 WG からの報告・希望など)-20分

リンパ腫委員会(公開)

名古屋医療センター第1会議室(外来棟 5階)

- 1) Inter-BNHL, ALCL2010/2011 への対応について(森)
- 2) WG 報告
  - 2-1. ホジキンリンパ腫(古賀)
  - 2-2. 稀な NHL(小林、田中)
  - 2-3. 画像診断(稲田)
  - 2-4. LPD(上山)
  - 2-5. 思春期・若年成人リンパ腫(藤田)
- 3) その他の連絡事項

SCT 委員会(公開)

名古屋医療センター第5会議室(サービス棟・中病棟 4階)

1. 小児造血細胞移植臨床試験プロトコルマニュアル(案)
2. リコモジュリン臨床研究
3. その他

AML 委員会(closed)

名古屋医療センター第4会議室(サービス棟・中病棟 4階)

HLH 委員会(closed)

名古屋医療センター特別会議室(外来棟 5階)

LCH 委員会(closed)

名古屋医療センター特別会議室(外来棟 5階)

11月13日(土)

場所:国立病院機構名古屋医療センター講堂(外来棟5階)

**8:30 - 10:15 林班(2)・堀部班 班会議(2)**

8:30-9:15

3. データセンター(5分)

4. 観察研究 TAM-10 について(30分)

5. CML(10分)

座長:菊地陽(帝京大学医学部)

名古屋医療センター臨床研究センター 齋藤明子

帝京大学医学部 菊地陽

名古屋大学小児科 村松秀城

OSCRデータセンター 西岡絵美子

慶應義塾大学小児科 嶋田博之

9:15-9:35

6. JMML-10 プレキックオフ(20分)

座長:真部淳(聖路加国際病院)

兵庫医科大学小児科 大塚欣敏

京都大学小児科 渡邊健一郎

OSCR データセンター 岡部有貴子

9:35-10:15

7. AML(30分)

1)AML-05(5分)

2)AML-P05(5分)

3)AML-D05(5分)

4)今後のAML研究について(再発AML研究含む)(15分) 京都大学人間健康科学科 足立壮一

8. SCT 委員会報告(10分)

座長:多和昭雄(大阪医療センター)

大阪医療センター小児科 多和昭雄

済生会横浜市南部病院小児科 高橋浩之

滋賀医科大学小児科 多賀崇

東海大学医学部再生医療科学 矢部普正

**休憩(10:15-10:30)**

**10:30-12:10 堀部班 班会議(3)**

10:30-11:00

9. HLH(10分)

10. LCH:LSG-10 プレキックオフ(15分)

座長:石井榮一(愛媛大学)

愛媛大学小児科 石井榮一

自治医科大学小児科 森本 哲

11:00-12:10

11.リンパ腫(病理を含む)(60分)

1) JPLSG BNHL03 モニタリング情報(5分)

2) JPLSG BNHL03GCSF モニタリング情報

3) 低リスク、中間リスク群 BNHL に対する次期臨床試験の方向性(あわせて10-15分)

4) JPLSG LLB03/ALB03 モニタリング情報

5) 進病期 LBL に対する次期臨床試験(仮・JPLSG-NHL-ALB11)の概要(あわせて20分)

6) 治療抵抗/再発 LBL に対する臨床試験(仮・JPLSG-NHL-RLBL11)の概要(10分)

7) ホジキンリンパ腫に対する臨床試験準備の進捗状況(5-10分)

8) 進行期 BNHL、ALCL に対する国際共同臨床試験の準備状況(5分)

座長:森 鉄也(国立成育医療研究センター)

愛知医科大学小児科 鶴澤正仁

帝京大学医学部 菊地 陽

帝京大学医学部 菊地 陽

成田赤十字病院小児血液腫瘍科 角南勝介

成田赤十字病院小児血液腫瘍科 角南勝介

成田赤十字病院小児血液腫瘍科 角南勝介

山形大学小児科 三井哲夫

九州大学小児科 古賀友紀

国立成育医療研究センター血液腫瘍科 森鉄也

昼食(12:10-13:00)

13:00-15:00 堀部班 班会議(4)

13:00-14:00

12.PCR-based MRD(10分)

13. FCM-based MRD(10分)

14.JPLSG/JALSG 共同研究 ALL-T10(30分)

15.ALL-BCP10(10分)

座長:鶴澤正仁(愛知医科大学)

愛知医科大学小児科 鶴澤正仁

愛知医科大学小児科 堀 壽成

三重大学小児科 出口隆生

中通総合病院小児科 渡辺 新

OSCR データセンター 永井かおり

埼玉県立小児医療センター血液腫瘍科 康 勝好

14:00-15:00

16.乳児 ALL:MLL-10 キックオフ(30分)

17.再発 ALL(15分)

1)R08 進捗状況報告

2)IntReALL2010 他について

3)FLEND 進捗状況

18.Ph+ ALL(10分)

座長:康 勝好(埼玉県立小児医療センター)

東京医科歯科大学小児科 富澤大輔

OSCR データセンター 永井かおり

聖路加国際病院小児科 小川千登世

聖路加国際病院小児科 小川千登世

三重大学小児科 熊本忠史

関西医科大学附属枚方病院小児科 河崎裕英

11月14日(日)

場所:国立病院機構名古屋医療センター講堂(外来棟5階)

8:00-9:00 JPLSG代議員会(NPO-JPLSG総会)

9:00-10:30 JPLSG 総会(1)

19.JPLSG 疫学研究(15分)

20.分子診断委員会(5分)

21.余剰検体の保存と分譲(20分)

22.生殖細胞系列の検体保存(10分)

23 監査委員会(10分)

24.プロトコルマニュアル(15分)

25.長期フォローアップ(15分)

座長:鶴澤正仁(愛知医科大学)

愛知医科大学小児科 鶴澤正仁

京都府立医科大学分子診断・治療医学 滝 智彦

国立成育医療研究センター臨床研究センター 藤本純一郎

東邦大学医療センター大森病院 小原明

愛知医科大学小児科 鶴澤正仁

岡山大学大学院保健学研究科 小田 慈

愛媛大学小児科 石井榮一

聖路加国際病院小児科 石田也寸志

休憩(10:30-10:45)

10:45-12:00 JPLSG 総会(2)

座長:足立壮一(京都大学)

26. I-BFM-SG 報告(60分)

1)全体のスケジュールとexecutive board meeting(5分)

2)ALL(10分)

3)再発ALL(10分)

4)AML(10分)

5)CML(5分)

6)ELTEC(5分)

7)SCT(mesenchymal stem cell含む)(5分)

8)Biology and Diagnosis(10分)

27. Ponte di Legno Group 報告(15分)

京都大学人間健康科学科 足立壮一

京都大学iPS細胞研究所 大嶋宏一

東京大学医科学研究所 望月慎史

東京医科歯科大学小児科 富澤大輔

慶應義塾大学小児科 嶋田博之

大阪市立大学医学研究科 山口悦子

国立がん研究センター研究所 嶋晴子

名古屋大学小児科 嶋田明

名古屋医療センター臨床研究センター 堀部敬三

埼玉県立小児医療センター血液腫瘍科 康勝好

## I-BFM報告

|                  |              |
|------------------|--------------|
| 足立壮一 (AML, SCT)  | 嶋田博之 (CML)   |
| 石田也寸志 (長期FU)     | 多賀崇 (AML)    |
| 大嶋宏一 (ALL)       | 滝智彦 (診断WG)   |
| 小川千登世 (再発ALL)    | 富澤大輔 (AML)   |
| 木下明俊 (AML)       | 望月慎史 (再発ALL) |
| 熊田忠史 (再発ALL)     | 山口悦子 (長期FU)  |
| 康勝好 (ALL, 乳児ALL) | 山中純子 (再発ALL) |
| 嶋晴子 (SCT)        | 渡辺新 (ALL)    |
| 嶋田明 (AML) (B&D)  | (計 17名)      |

## Program at a glance

Closed Meetings : Friday 9:15 - Saturday 12:30

### Saturday, October 2, 2010

| Opening of the 21st Annual I-BFM-SG Meeting (Plenary Hall B2) |   |              |                 |         |
|---|---|--------------|-----------------|---------|
|   | Plenary Hall B2   | Room A1      | Room A2         | Room A3 |
| 14:00 - 16:30   | ALL   | ResDis + B&D | SCT + AML + CML | ECT     |
| 17:00 - 18:30   | ALL   | SCT          | AML             | ResDis  |
| 18:45 - 19:15   | Prof. Inel Deisen "The Ancient Sites in the Antalya region" (Plenary Hall B2) |              |                 |         |
| 20:00   | Barbecue and Folk Dance Performance   |              |                 |         |

### Sunday, October 3, 2010

|               | Plenary Hall B1          | Room A1 | Room A2   | Room A5 | Room A10 |
|---------------|--------------------------|---------|-----------|---------|----------|
| 09:30 - 10:30 | ALL + ResDis + SCT       | B&D     | AML       | CML     | NHL      |
| 11:00 - 13:00 | ALL + ResDis + ECT       |         | AML + B&D | ELTEC   | NHL      |
| 14:30 - 17:30 | B&D + AML + ALL + ResDis |         |           | ELTEC   | IMM      |
| 18:00 - 20:00 | Closed Meetings          |         |           |         |          |

### Monday, October 4, 2010

|               |   |
|---------------|---|
| 08:30 - 10:00 | Plenary session I (Plenary Hall B2):<br>European Networks to promote clinical research in Childhood cancer and leukemia |
| 10:30 - 12:30 | Plenary session II (Plenary Hall B2): Reports of Committee Meetings   |
| 12:30         | Closure of the 21st I-BFM-SG Annual Meeting (Plenary Hall B2)   |
| 13:30 - 17:30 | Cultural Tour: Aspindos and Perge   |

参加人数: 320人  
15 closed meeting, 20 sessions

HP: [www.bfm-international.org](http://www.bfm-international.org)

## I-BFM Meeting 2010, Closed Meetings

### Friday, October 1, 2010

|               |  |                    |
|---------------|--|--------------------|
| 19:30 - 21:00 |  | Exec Board Meeting |
|---------------|--|--------------------|

### Saturday, October 2, 2010

|               |                      |                   |                            |                                |  |                     |
|---------------|----------------------|-------------------|----------------------------|--------------------------------|--|---------------------|
| 8:30 - 10:30  |                      | ISPaALL TSC Board | ISPaALL 2010 v. Stadelberg | ALL-SCT TSC Paris              |  | AML Roundtable      |
| 11:00 - 12:30 | ALL-IC 2009 Campbell | AML Reinhardt     | ISPaALL 2010 v. Stadelberg | Menachem Strussel Cells, Beder |  | ECT committee Keras |
| 12:30 - 14:30 | Lunch                |                   |                            |                                |  | ISPaALL Sub         |

### Sunday, October 3, 2010

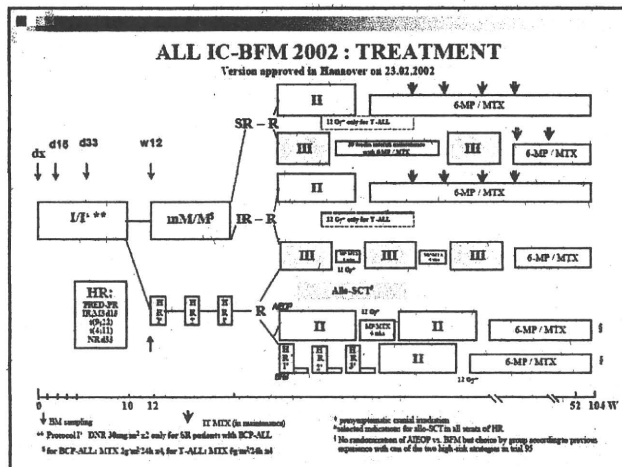
|               |                      |  |                          |              |               |  |
|---------------|----------------------|--|--------------------------|--------------|---------------|--|
| 13:00 - 14:30 | Lunch                |  |                          |              |               | 13:15 Exec Board and Committee Meeting |
| 14:30 - 20:00 | ALL-IC 2009 Campbell |  | 17:00 FLOW meeting Dwork | TSC Banville | AML Reinhardt | COO-ISPaALL Board                      |







# ALL IC-BFM 2009



## 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)  
 IR 75% (N=2315, events=424)  
 HR 56% (N=721, events=270)

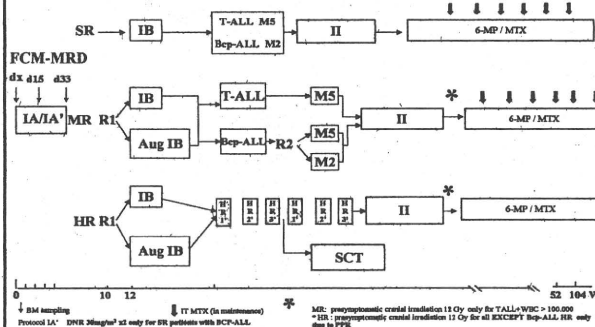
MRD-SR 93%  
 MRD-IR 79%  
 MRD-HR 46%

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

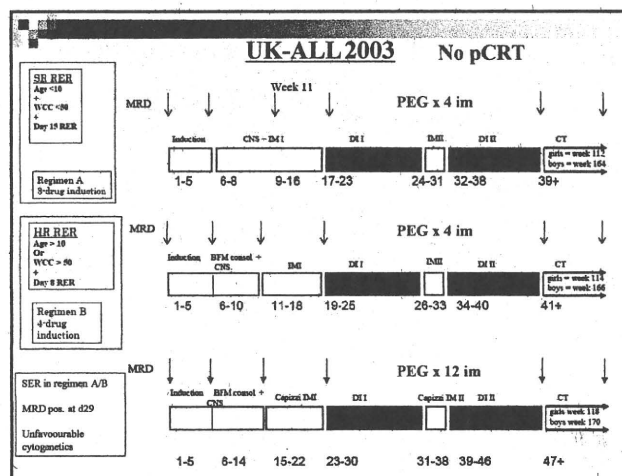
|           |               |     |
|-----------|---------------|-----|
| day15 FCM | < 0.1%        | 95% |
|           | 0.1% ≤, < 10% | 78% |
|           | ≥ 10%         | 55% |

### ALL IC-BFM 2009 : TREATMENT

Version approved after Glasgow on October 2008



# UK-ALL 2003



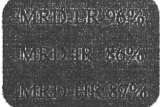
### UK-ALL 2003

4y-EFS=88% (SE 0.01) N=2800 (1-25 years)

LR 96%, IR 87%, HR 81%

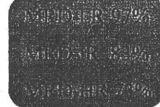
#### NCI-SR 4y-EFS=90%

RER 92%, SER 70%



#### NCI-HR 4y-EFS=84%

RER 72%, SER 86%



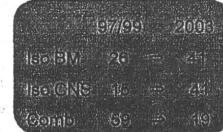
|         | 4y-EFS (%) | 4y-OS (%) |
|---------|------------|-----------|
| BCP-ALL | 88.3       | 92.6      |
| T-ALL   | 84.0       | 87.5      |

Down-ALL 5y-EFS=63%

### UK-ALL 2003

#### Problems:

- AVN associated with age  $\geq 10$  yrs: ~ 10%
- PEG hypersensitivity 1.5% (regimen C=6%)
- CNS relapses (isolated or combined: 50% of relapses).



New Study ALL 2010: aimed to reduce these problems

### BFM-TR ALL 2000

### BFM-TR ALL 2000

#### Backbone of the therapy

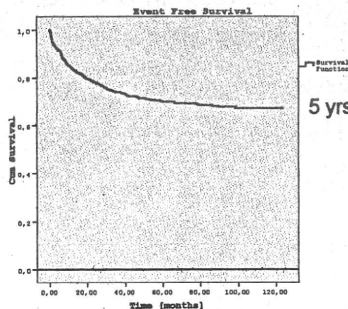
##### Modified BFM95

- except for 1) Non-T-ALL, MTX 1g/m<sup>2</sup> (36hr)
- 2) MRG and HRG, 1200cGy CRT

#### Characteristics of the patients

|                                |                |
|--------------------------------|----------------|
| Age median                     | 5 yrs          |
| range                          | 0,1 – 18,0 yrs |
| M/F                            | 1,3            |
| T-cell immunophenotype         | 19,6%          |
| t(9;22)                        | 5,0%           |
| PPR on day 8                   | 14,8%          |
| M3 Marrow on Day 15            | 10,2%          |
| No CR on day 33 (range 0%-36%) | 5,2%           |

### Event free survival at 5 years



5 yrs pEFS = 0.70, SE = 0.01

SR = 0.81

MR = 0.73

SR = 0.48

\* 治療施設ごとの年間治療患者数により、治療成績が10%以上差がある。

### JPLSG

- Stratification based on NCI criteria, Prednisone Response, day15 BM and MRD
- BFM derived therapeutic strategy
- Randomized studies on VCR/DXM pulses in SR patients
- Use of nelarabine in T-ALL patients

# Treatment of Childhood relapsed ALL in Europe and IntReALL 2010

Arend von Stackelberg, Vaskar Seha, Günter Henze



CHARITÉ - Berlin Pediatric Oncology/Hematology

# iBFM2010報告

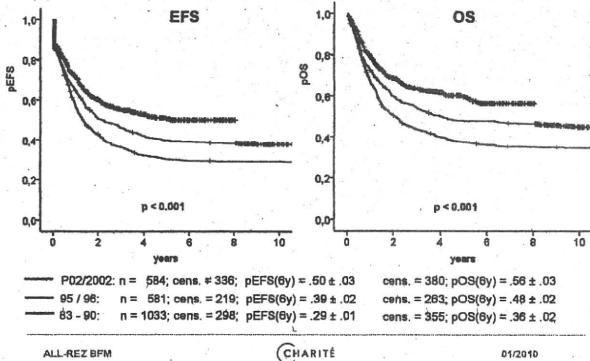
Resistant Disease Committee

再発ALL委員会

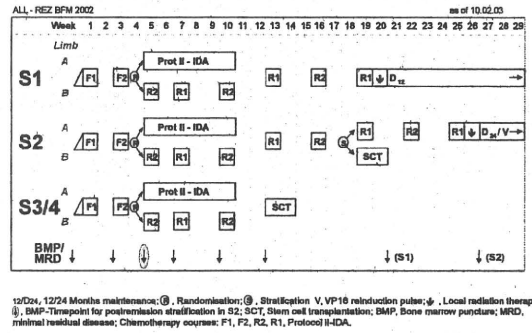
東京大学医学研究所 幹細胞プロセッシング分野

望月 慎史

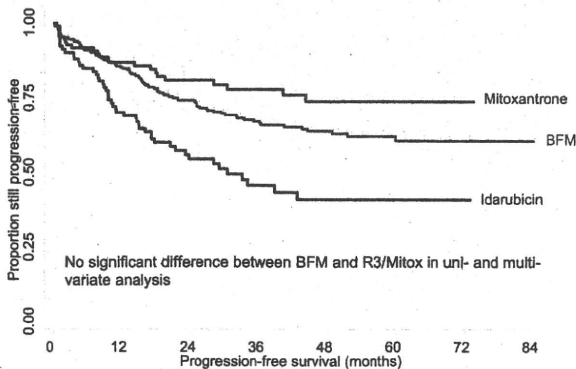
## Protocol ALL-REZ BFM Pilot 02/2002 vs 95/96 and 83-90



## Treatment Overview ALL - REZ BFM 2002

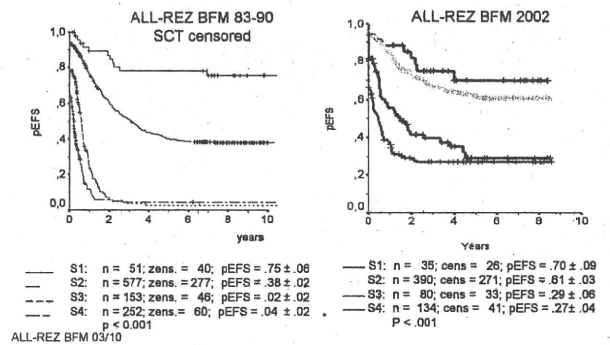


## PFS for SR+ IR – BFM and ALLR3 comparison



## IntReALL 2010

### EFS of childhood relapsed ALL ALL-REZ BFM 83-90 (SCT censored) versus 2002



IntReALL 2010, HR, Induction Arm Dex, Clo/Cyc/Eto and Dex/Vcr

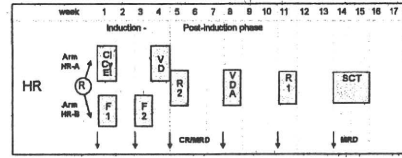
| Agent            | Dosage                | Application | Week 1        | Week 2        | Week 3        | Week 4        | Individual Dose |
|------------------|-----------------------|-------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-----------------|
| Dexamethasone    | 10 mg/m <sup>2</sup>  | PO          | 1-4           |               |               | 5-8           | mg DEX          |
| Clotrimazole     | 40 mg/m <sup>2</sup>  | IV 2 h      | 1-4           |               |               |               | mg CLO          |
| Cyclophosphamide | 400 mg/m <sup>2</sup> | IV 1 h      | 1-4           |               |               |               | mg CP           |
| Etoposide        | 150 mg/m <sup>2</sup> | IV 2 h      | 1-4           |               |               |               | mg VP-16        |
| Vincristine      | 1.5 mg/m <sup>2</sup> | IV          |               |               |               | 5             | mg VCR          |
| Methotrexate     | Age dep.              | IT          |               |               |               | 5             | mg MTX          |
| Cytarabine       | Age dep.              | IT          |               |               |               | 5             | mg ARA-C        |
| Prednisolone     | Age dep.              | IT          |               |               |               | 5             | mg PRED         |
|                  | Day                   |             | 1 2 3 4 5 6 7 | 1 2 3 4 5 6 7 | 1 2 3 4 5 6 7 | 1 2 3 4 5 6 7 |                 |

\* Age dependent dosage; patients with CNS disease receive another TTT on day 6 of week 1.

Hijiya et al. ASH 208, leukemia 2009

IntReALL 2010

HR Strategy



- Improvement of CR rates
- Exclusion of NR → Phase II trials
- Reduction of MRD with intensive consolidation
- SCT of all patients, any donortype

ALL-REZ BFM 03/10

Locatelli/AIEOP Phase II Clo/Cyc/Eto Overall Clinical Outcome

|                                |          |
|--------------------------------|----------|
| CR                             | 13 (52%) |
| CRp                            | 1 (4%)   |
| PR                             | 2 (8%)   |
| Resistant / Refractory Disease | 9 (36%)  |

7 of the 13 patients who achieved CR subsequently received allogeneic HSCT.

Locatelli et al, Br J Haematol 2009

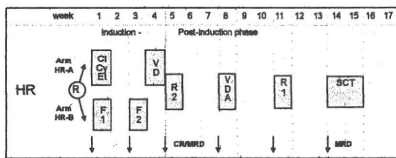
Locatelli/AIEOP Phase II Clo/Cyc/Eto Patient characteristics

|  |                   |
|--|-------------------|
| Number of patients                     | 25 (100%)         |
| Gender: M / F                          | 18/ 7 (72% / 28%) |
| Median age at diagnosis (years, range) | 8.0 (1 – 15)      |
| Diagnosis:                             |                   |
| CD10+ ALL                              | 11 (44%)          |
| CD10- BCP ALL                          | 6 (24%)           |
| T-ALL                                  | 8 (32%)           |
| Median age at treatment (years, range) | 12.5 (4 – 21)     |
| Disease status at treatment:           |                   |
| 2 <sup>nd</sup> relapse                | 6 (24%)           |
| 3 <sup>rd</sup> relapse                | 2 (8%)            |
| refractory disease                     | 17 (68%)          |
| Previous allogeneic HSCT               | 7 (28%)           |

Locatelli et al, Br J Haematol 2009

IntReALL 2010

HR Strategy



- Improvement of CR rates
- Exclusion of NR → Phase II trials
- Reduction of MRD with intensive consolidation
- SCT of all patients, any donortype

IntReALL 2010, HR, Consolidation I, VANDA

| Agent         | Dosage                 | Application | Week 5        | Week 6        | Week 7        | Individual Dose |
|---------------|------------------------|-------------|---------------|---------------|---------------|-----------------|
| Dexamethasone | 20 mg/m <sup>2</sup>   | PO          | 5-7           |               |               | mg DEXA         |
| Cytarabine    | 2 x 2 g/m <sup>2</sup> | IV 3 h      | 5-7           |               |               | mg ARA-C        |
| Mitomycin     | 8 mg/m <sup>2</sup>    | IV 1 h      | 5             |               |               | mg MITOX        |
| Etoposide     | 150 mg/m <sup>2</sup>  | IV 1 h      | 5             |               |               | mg VP-16        |
| PEG-Asp.      | 1000 U/m <sup>2</sup>  | IV 6 h      | 5             |               |               | U PEG-A         |
| Methotrexate  | Age dep.               | IT          | 5             |               |               | mg MTX          |
| Cytarabine    | Age dep.               | IT          | 5             |               |               | mg ARA-C        |
| Prednisolone  | Age dep.               | IT          | 5             |               |               | mg PRED         |
|               | Day                    |             | 1 2 3 4 5 6 7 | 1 2 3 4 5 6 7 | 1 2 3 4 5 6 7 |                 |

\* In case of allergic reaction change to alternative agent: PEG- or Envide-aspirin

\*\* Age dependent dosages

IntReALL 2010, Version 15/01/2010

ALL-REZ BFM 03/10

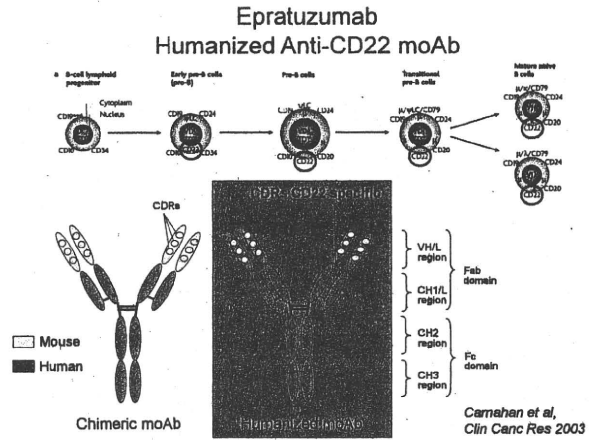
IntReALL 2010

### Epratuzumab Function

- No direct apoptosis
- No complement dependent cytotoxicity (CDC)
- Moderate antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC)
- Biologic activity through B-cell receptor modulation
- Rapid internalization after Ag/Ab ligation

ALL-REZ BFM 03/10

Camahan et al, Mol Immunol, 2007



IntReALL 2010

### Epratuzumab

#### Pediatric phase I single agent window

- 1st relapse of ALL
- No substantial response
- Toxicity infusion related \*1-2

#### Pediatric phase II combination study

- 1st relapse of ALL
- Combination with standard relapse induction
- 12 patients, 9 CR2, 7 MRD negative
- Toxicity mild infusion related symptoms < \*1-2
- Ongoing extended phase II study with biweekly application

ALL-REZ BFM 03/10

Raetz et al, J Clin Oncol 2008

IntReALL 2010

### Epratuzumab

#### Clinical Efficacy

- Efficacy in rheumatologic indications
- Relapsed/Refractory diff. large B-cell lymphoma: 15-20% responses
- Relapsed/Refractory indolent NHL: 25% responses

#### Established Dose

- 360 mg/m<sup>2</sup>/week (no MTD reached at 1000 mg/m<sup>2</sup>)
- Serum half-life 7-26 days

#### Toxicity

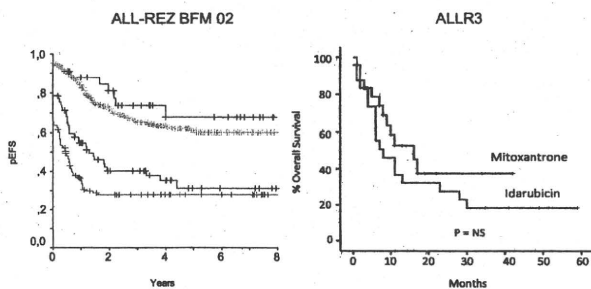
- Mild infusion related symptoms <= \*2

ALL-REZ BFM 03/10

Dorner et al, Arthritis Res Ther 2006; Leonard et al, Clin Cancer Res 2004 and J Clin Oncol 2003

IntReALL 2010

### HR Results of ALL-REZ BFM 2002 and ALLR3



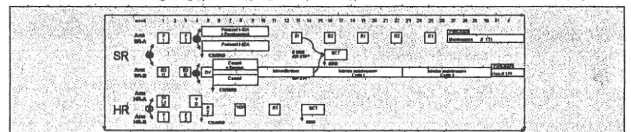
ALL-REZ BFM 03/10

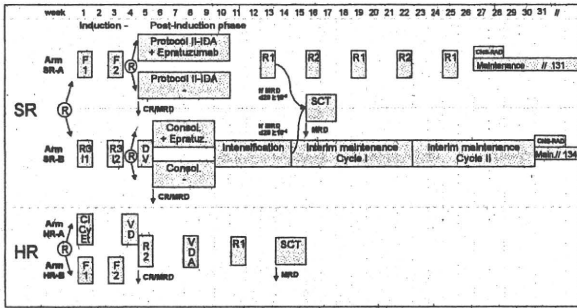
IntReALL 2010

### Randomisations, Endpoints and Numbers

| RG          | Arm           | Endpoint      | N   | Recruitment |
|-------------|---------------|---------------|-----|-------------|
| ALL-REZ BFM | ALL-REZ BFM   | pEFS 85%      | 252 | 3 - 4 years |
|             | ALLR3         | pEFS > 75%    | 252 |             |
| HR          | - Epratuzumab | pDFS 75%      | 238 | 3 - 4 years |
|             | + Epratuzumab | pDFS > 84%    | 238 |             |
| HR          | F1/F2         | CR rate 65%   | 60  | 3 years     |
|             | Clo/Cyc/Eto   | CR rate > 80% | 94  | 2 years     |

\* Phase II Simon Intermix 2 stage design, power 80%, p 0.1, all other power 80%, p 0.05





Arrow down (↓), bone marrow puncture with CRMRD assessment; Cl, Clotriazole; CNS-RAD, irradiation of the central nervous system; F indicated; Cy, cyclophosphamide; Ep, Epirubicin; Et, etoposide; HR, High risk group; MRD, minimal residual disease; MTX, methotrexate; PII-IDA, ALL-REZ BFM consolidation course; R, radiotherapy; R1/2, ALL-REZ BFM consolidation courses; R3 1/2, UK-R3 induction courses; SCT, stem-cell transplantation; SR, standard risk group; VDA, COPRALL chemotherapy course VANDA; VD, vincristine/dexamethasone.

Differences ALL-REZ BFM 02 and ALLR3

| Parameter           | ALL-REZ BFM 02      | ALLR3                |
|---------------------|---------------------|----------------------|
| Induction           | MTX / ARA-C         | Mitoxantrone         |
| MRD cut-off for SCT | 10 <sup>-3</sup>    | 10 <sup>-4</sup>     |
| Consolidation       | PII-IDA / R-courses | Continuous treatment |
| Cranial irradiation | CNS + BM disease    | Only CNS disease     |
| Maintenance         | Conventional        | Intens./CNS directed |

ALL-REZ BFM 03/10

Expected Patient Numbers/year by Participating Countries

| Country                  | Frontline protocols             | Confirmed  | SR*        | HR*        | Total     | HR randomization |
|--------------------------|---------------------------------|------------|------------|------------|-----------|------------------|
| Australia                | Mostly ALL-BFM or COG frontlin  | yes        | 13         | 1          | 20        | yes              |
| Austria                  | ALL-AIEOP/BFM                   | yes        | 4          | 2          | 6         | yes              |
| Belgium                  | ALL-EORTC                       | yes        | 3          | 2          | 5         | yes              |
| Czechia                  | ALL-AIEOP/BFM                   | yes        | 5          | 3          | 8         | yes              |
| Denmark                  | NOPHO ALL 2000 / 2008           | yes        | 3          | 2          | 5         | yes              |
| Finland                  | NOPHO ALL 2000 / 2008           | yes        | 3          | 2          | 5         | yes              |
| France                   | FRALLE/EORTC                    | yes        | 23         | 14         | 37        | yes              |
| Germany                  | ALL-BFM 42, CoALL 18, NHC-BFM 2 | yes        | 36         | 24         | 60        | yes              |
| Ireland                  | UK ALL2003                      | yes        | 2          | 1          | 3         | no               |
| Israel                   | ALL-AIEOP/BFM                   | yes        | 4          | 2          | 6         | yes              |
| Italy                    | ALL-AIEOP/BFM                   | yes        | 25         | 15         | 40        | yes              |
| Japan                    |                                 | yes        | 50         | 30         | 80        | no               |
| Netherlands              | DCLSG frontline protocols       | yes        | 9          | 6          | 15        | yes              |
| Norway                   | NOPHO ALL 2000 / 2008           | yes        | 5          | 2          | 7         | yes              |
| Poland                   | ALLIC I-BFM protocol            | yes        | 14         | 6          | 20        | yes              |
| Portugal                 |                                 | yes        | 3          | 2          | 5         | yes              |
| Sweden                   | NOPHO ALL 2000 / 2008           | yes        | 6          | 4          | 10        | yes              |
| Switzerland              |                                 | yes        | 4          | 2          | 6         | no               |
| United Kingdom           | UK ALL2003 28, ALL97/99 2       | yes        | 20         | 11         | 31        | no               |
| <b>Total confirmed</b>   |                                 | <b>230</b> | <b>137</b> | <b>287</b> | <b>48</b> |                  |
| <b>Total unconfirmed</b> |                                 | <b>0</b>   | <b>0</b>   | <b>0</b>   | <b>45</b> |                  |
| <b>Total rejected</b>    |                                 |            |            |            | <b>44</b> |                  |
| <b>Total possible</b>    |                                 | <b>230</b> | <b>137</b> | <b>367</b> |           |                  |

ALL-REZ BFM 10/10

Participation at IntReALL 2010 of I-BFM-SG Members

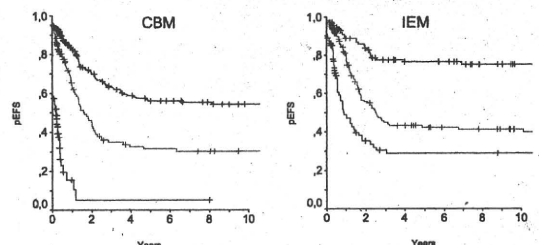
- AIEOP (Italy)
- BFM-A (Austria)
- BFM-CH (Switzerland)
- BFM-G (Germany)
- CLWP (Czech Republic)
- Croatia
- DCOG (The Netherlands)
- EORTC-CLCG (Belgium, France and Portugal)
- FRALLE (France)
- GATLA (Argentina)
- Hong Kong
- Hungarian Pediatric Oncology Group (HPOG)
- INS (Israel)
- JPLSG (Japan) ?
- NOPHO (Denmark, Finland, Iceland, Norway, Sweden)
- BFM-G (Germany)
- PINDA (Chile)
- PPLLSG (Poland)
- Serbia and Montenegro
- Slovakia
- Slovenia
- Turkey
- UKCLWP (U.K.)
- GPLLU (Ukraine)
- Uruguay
- + Australia

Definition of Strategy Groups SR and HR  
In colour: Definition S1-4

| Immuno-phenotype | B-cell precursor    |                      |                      | (pre) T             |                      |                      |
|------------------|---------------------|----------------------|----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|
|                  | Extra-med. Isolated | Bone marrow combined | Bone marrow isolated | Extra-med. Isolated | Bone marrow combined | Bone marrow isolated |
| Very early       | HR/S2               | HR/S4                | HR/S4                | HR/S2               | HR/S4                | HR/S4                |
| Early            | SR/S2               | SR/S2                | HR/S3                | SR/S2               | HR/S4                | HR/S4                |
| Late             | SR/S1               | SR/S2                | SR/S2                | SR/S2               | HR/S4                | HR/S4                |

ALL-REZ BFM 03/10

EFS of CBM and IEM relapse of ALL  
ALL-REZ BFM 83-2002 by time-point of relapse. SCT censored

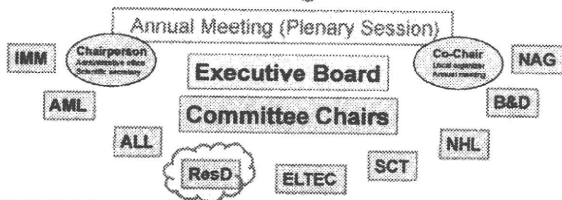


Time-point of relapse  
 — late: n = 225; cens = 144; pEFS = .55 ± .04  
 — early: n = 155; cens = 77; pEFS = .30 ± .05  
 — very early: n = 94; cens = 30; pEFS = .05 ± .05  
 P < .001

n = 113; cens = 88; pEFS = .75 ± .04  
 n = 160; cens = 88; pEFS = .42 ± .04  
 n = 100; cens = 45; pEFS = .29 ± .06  
 P < .001

ALL-REZ BFM 03/10

# I-BFM-SG Organization

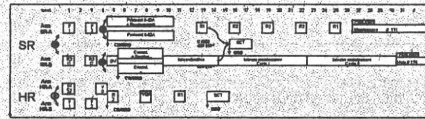


IntReALL 2010

## Randomisations, Endpoints and Numbers

| RG          | Arm           | Endpoint      | N   | Recruitment |
|-------------|---------------|---------------|-----|-------------|
| ALL         | ALL-REZ BFM   | pEFS 85%      | 252 | 3 - 4 years |
|             | ALLR3         | pEFS > 75%    | 252 |             |
| EPR         | - Epratuzumab | pDFS 75%      | 238 | 3 - 4 years |
|             | + Epratuzumab | pDFS > 84%    | 238 |             |
| F1/F2       | F1/F2         | CR rate 85%   | 60  | 3 years     |
| Clo/Cyc/Eto | Clo/Cyc/Eto   | CR rate > 80% | 94  | 2 years     |

\* Phase II Simon minimax 2 stage design, power 80%, p 0.1, all other power 80%, p 0.05







### I-BFM AML committee projects

Chair: Dirk Reinhardt (BFM-G)

1. "Data only" retrospective projects
2. Clinical therapeutic studies
3. MRD in AML
4. Molecular characterization of AML and new targets
5. New organization & structure

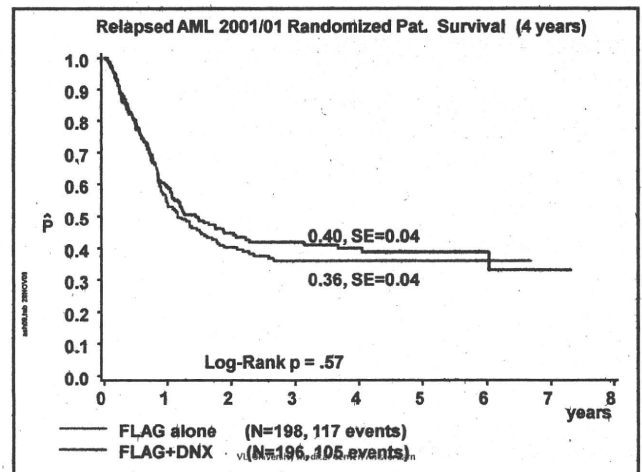
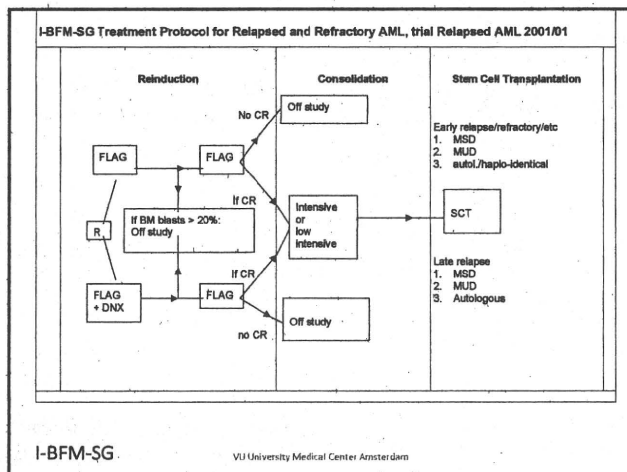
### AML: 後方視的研究プロジェクト

- monosomy 7/7q- study → Hasle et al., Blood 2007
- MLL gene rearrangements → Balgobind et al., Blood 2009
- MLL additional aberrations → Coenen et al., ASH2010
- ML-DS → currently collecting data
- t(8;21) → currently collecting data
- t(8;16) → currently collecting data
- AML M7 → new proposal
- t(6;9) → new proposal

### I-BFM AML committee projects

Chair: Dirk Reinhardt (BFM-G)

1. "Data only" retrospective projects
2. Clinical therapeutic studies
3. MRD in AML
4. Molecular characterization of AML and new targets
5. New organization & structure



## Early treatment response

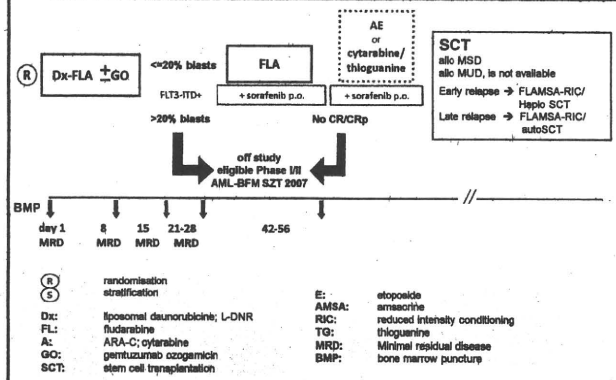
|                       | FLAG | FLAG + DNX | p-value |
|-----------------------|------|------------|---------|
| BM day 28 >20% blasts | 31%  | 19%        | 0.014   |
| CR rate               | 60%  | 68%        | 0.047   |

Note: treatment in the 2nd course not always was FLAG

I-BFM-SG



## Relapsed AML 2010/01 I-BFM-SG



Courtesy of D. Reinhardt

## Int. Relapsed AML 2010 DNX-FLA-GO

### Reinduction

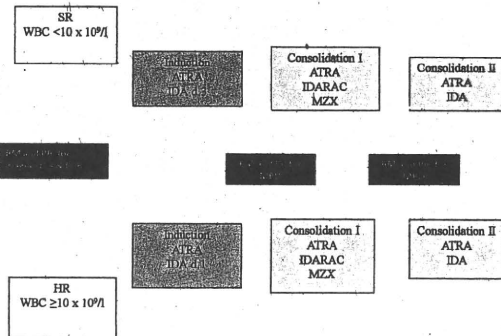
L-DNR 60 mg/m<sup>2</sup>/d day 1,3,5  
120min infusion  
Fludarabine 30 mg/m<sup>2</sup>/d day 1 to 5  
30min infusion  
Cytarabine 2000 mg/m<sup>2</sup> day 1 to 5  
3h infusion

Gemtuzumab Ozogamicin 4.5mg/m<sup>2</sup> day 5  
2h infusion  
Cytarabine/Pred/Mtx Lth. day 1

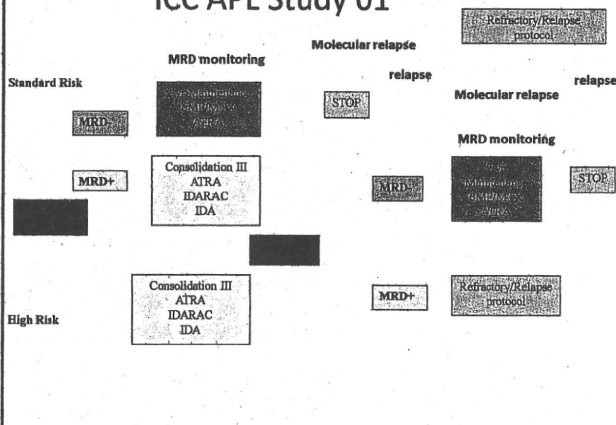
|            | <1 year | 1-2 years | 2-5 years | ≥ 5 years |
|------------|---------|-----------|-----------|-----------|
| Cytarabine | 18 mg   | 20 mg     | 28 mg     | 30 mg     |
| Mtx        | 6 mg    | 8 mg      | 10 mg     | 12 mg     |
| Pred       | 4 mg    | 8 mg      | 8 mg      | 10 mg     |

In case of a body weight <12 kg, calculate dose according to weight as follows: [weight (kg) : dose (per m<sup>2</sup>)] : 20.

## ICC APL Study 01



## ICC APL Study 01



## Clofarabine, cytarabine and liposomal daunorubicin for relapsed/refractory AML

I-BFM SG & Clinical Trials Group of ITCC (Innovative Therapies in Childhood Cancer)

- PIs: M. Zwaan, D. Reinhardt
- Co-investigators: Y. Bertrand, M. Dworzak, C. Rizzari, J. Stary

- 3x3 design
- 4 dose-levels is max 24 patients
- At Recommended Phase II Dose expansion with additional patients until 10 at that dose level → max 28 pts.

| Level | Clofarabine              | Cytarabine              | Liposomal daunorubicin      |
|-------|--------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| -1    | 15 mg/m <sup>2</sup> x5d | 2 gr/m <sup>2</sup> x5d | 40 mg/m <sup>2</sup> x1,3,5 |
| 1     | 20 mg/m <sup>2</sup> x5d | 2 gr/m <sup>2</sup> x5d | 40 mg/m <sup>2</sup> x1,3,5 |
| 2     | 30 mg/m <sup>2</sup> x5d | 2 gr/m <sup>2</sup> x5d | 40 mg/m <sup>2</sup> x1,3,5 |
| 3     | 30 mg/m <sup>2</sup> x5d | 2 gr/m <sup>2</sup> x5d | 60 mg/m <sup>2</sup> x1,3,5 |
| 4     | 40 mg/m <sup>2</sup> x5d | 2 gr/m <sup>2</sup> x5d | 60 mg/m <sup>2</sup> x1,3,5 |

## I-BFM AML committee projects

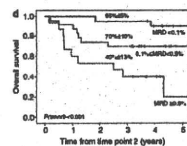
Chair: Dirk Reinhardt (BFM-G)

1. "Data only" retrospective projects
2. Clinical therapeutic studies
3. MRD in AML
4. Molecular characterization of AML and new targets
5. New organization & structure

## MRD in childhood AML

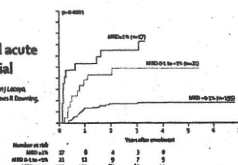
Clinical significance of flowcytometric minimal residual disease detection in pediatric acute myeloid leukemia patients treated according to the DCOG ANL97/MRC AML12 protocol

VH van der Velden<sup>1</sup>, A van der Sluis-Collings<sup>2</sup>, BES Cifone<sup>3</sup>, JC de Maessene<sup>4</sup>, PC Hoogerwerf<sup>5</sup>, WCI Hop<sup>6</sup>, K Willems<sup>7</sup>, MB Buitinga<sup>8</sup>, GJ Schuurhuis<sup>9</sup>, SAN de Graaf<sup>10</sup>, ER van Wiering<sup>11</sup> and JM van Dongen<sup>12</sup>



Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia: results of the AML02 multicentre trial

Wittke S, Döhner H, Zimmermann G, Gahr S, et al. *Blood* 2009; 113: 1000-1008



## Integrated approach to MRD in childhood AML

1. Immunophenotyping (8-Color-Flow-Cytometry)
2. qPCR Fusion genes (AML1-ETO, CBF-MYH11, MLL)
3. Type I/II Mutations (FLT3-ITD/TKD; NPM1; CEBPα; ras, c-kit, WT1)
4. qPCR WT-1-expression
5. Gene expression CCL23, GAGED2, MSLN, SPAG6, ST18, WT1, PRAME

| Modul              | Methode       | Material | responsible |
|--------------------|---------------|----------|-------------|
| Coordination       |               |          |             |
| Immunophenotyping  | Flowcytometry | cells    |             |
| Geneexpression     | qPCR          | RNA      |             |
| 7-Gene-tet         |               |          |             |
| WT1                |               |          |             |
| Fusion genes       | qPCR          | RNA/DNA  |             |
| Type I/II Mutation | qPCR          | DNA      |             |
| Clinical data      |               |          |             |

## I-BFM AML committee projects

Chair: Dirk Reinhardt (BFM-G)

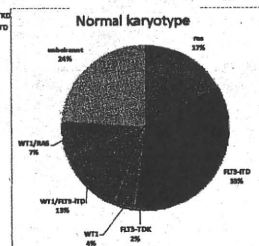
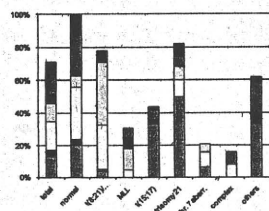
1. "Data only" retrospective projects
2. Clinical therapeutic studies
3. MRD in AML
4. Molecular characterization of AML and new targets
5. New organization & structure

## Molecular characterisation of acute myeloid leukemia in children and adults - similarities and differences -

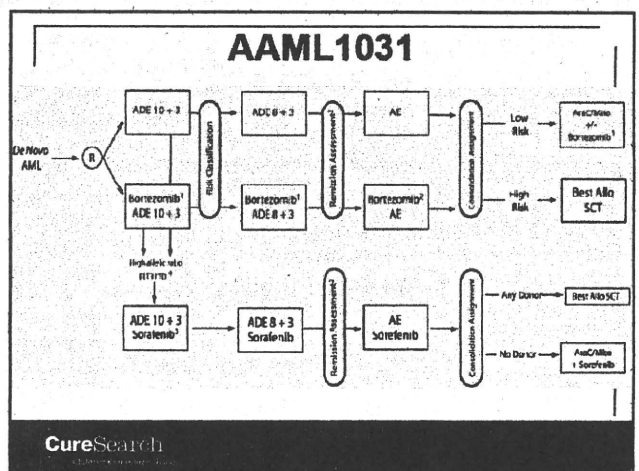
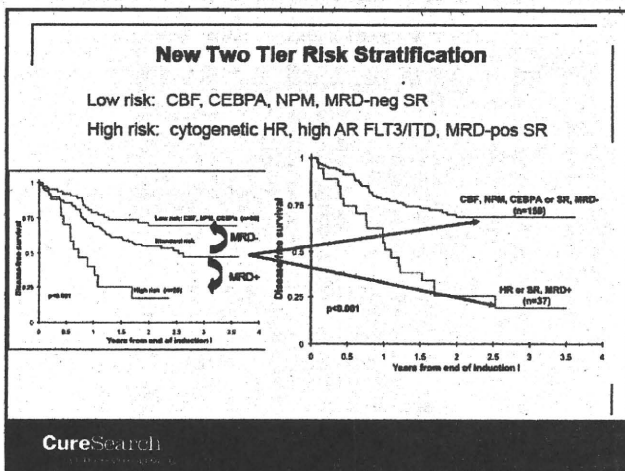
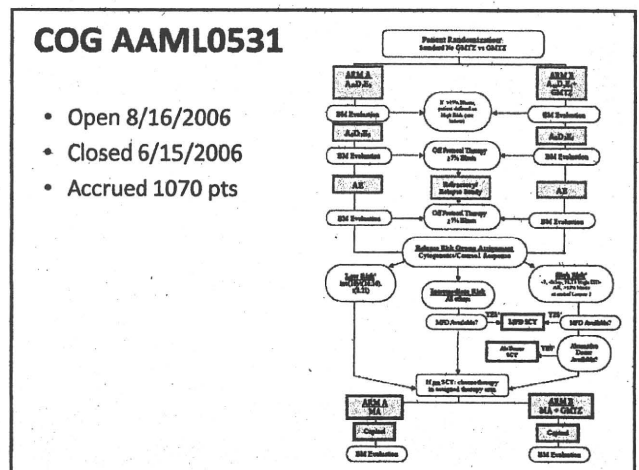
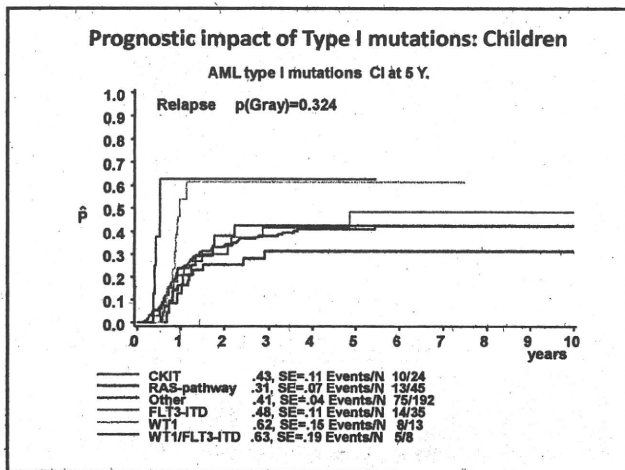
- Identification of
  - new mutations:
 

|             |         |
|-------------|---------|
| FLT3-ITD/TD | NPM1    |
| WT1         | c-kit   |
| CEBPα       | ras     |
| PTPN11      | MLL-PTD |
| IDH1/2      | TET2    |
| GATA1s      |         |
  - New prognostic factors:
    - gene expression (BAALC, WT1, CXCR4 ...)
    - polymorphism (WT1, IDH1)
    - treatment response / MRD
- New targets / individualized therapy
- Children ↔ Adults
  - similarities / differences

## Frequencies and distribution of the WT1, NPM1, CEBPA, ckit, PTPN11, FLT3, and NRAS mutations Children



Collaborative Project Int. AML Study group  
 B Goemans et al. *Leukemia* 2005 / *Blood* 2006  
 Corbado-Collado et al. *Blood* 2006  
 Thiede et al. *Blood* 2007  
 Hollink et al. *Leukemia* 2009 / *Blood* 2009 / *JCO* 2010  
 Balgobind et al. *Blood* 2007 / 2010  
 Bachas et al. *Blood* 2010  
 Cloos et al. 2008  
 Zwaan et al. *Blood* 2003  
 Merschbich et al. *Blood* 2007  
 Hollink, Balgobind, Thiede, Damm, Reinhardt: unpublished data



### Candidates for Relapsed AML

| Agent         | Target      | Status           |
|---------------|-------------|------------------|
| AC220         | FLT3<br>KIT | TAQI Study       |
| Plerixafor    | CXCR4       | POETIC Study     |
| Decitabine    | Methylation | Open             |
| INCB018424    | JAK 1/2     | ADVL1011         |
| Obatoclax     | BCL-2       | ADVL0816         |
| ABT-737 (263) | BH3 mimetic | ADVL1012         |
| MLN8237       | Aurora A    | Under evaluation |

- ### I-BFM AML committee projects
- Chair: Dirk Reinhardt (BFM-G)
1. "Data only" retrospective projects
  2. Clinical therapeutic studies
  3. MRD in AML
  4. Molecular characterization of AML and new targets
  5. New organization & structure