

## 神経芽腫におけるAlk遺伝子変異

---

- 新規遺伝子Alk の検討（小川らとの共同研究）
  - SNPs アレイ解析: 188例中、点突然変異(8例)、増幅(4例)
  - 2つの点突然変異(1例)、germline mutation (1例)
  - Gain of function mutation
  - 変異例はリスク分類(網羅的ゲノムパターン)のGGP1a群、GGW4s群で、3、4期の進行例
  - ゲノムリスク分類にAlk遺伝子変異を加えた新しいリスク層別化の可能性
  - Alk阻害剤の臨床応用の可能性
- 

## 小児がんの治療・研究体制の整備

---

- 神経芽腫・小児がん: 希少疾患、高度な治療技術を要する
  - 小児がん医療: 集約・重点化と均てん化に関するアンケート調査とコンセンサス形成
    - 小児がんの治療専門施設・専門医制度
    - 小児がん登録
    - フォローアップ体制
    - グループ研究・臨床試験
  - 臨床試験
    - 希少疾患を対象とするグループ研究と臨床試験の方法論(効率的な試験デザインやデータマネジメント)の検討
    - 小児がんの生存の質(QOL)評価法の開発研究
-

## 研究班構成(2008年度)

---

### 主任研究者

池田 均 獨協医科大学越谷病院小児外科

### 分担研究者

中川原 章	千葉県がんセンター研究所	菊地 陽	埼玉県立小児医療センター血液腫瘍科
金子道夫	筑波大学小児外科	小川 淳	新潟県立がんセンター小児科
麦島秀雄	日本大学小児科	松本公一	名古屋第一赤十字病院血液腫瘍科
正木英一	国立成育医療センター放射線診療部	田尻達郎	九州大学小児外科
藤本純一郎	国立成育医療センター研究所	七野浩之	日本大学板橋病院小児科
原 純一	大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科	家原知子	京都府立医科大学小児科
河野嘉文	鹿児島大学小児発達機能病態学	高橋秀人	筑波大学大学院社会環境医学
菊田 敦	福島県立医科大学小児科	牧本 敦	国立がんセンター中央病院小児科
熊谷昌明	国立成育医療センター血液科	菱木知郎	千葉大学小児外科
		大喜多 肇	国立成育医療センター研究所

---

## 平成21年度がん臨床研究成果発表会

東京国際フォーラム 平成22年2月5日

**研究課題:** 神経芽腫におけるリスク分類にもとづく標準的治療の確立と均てん化および新規診断・治療法の開発研究

**課題番号:** H19-がん臨床-一般-031

研究代表者:  
獨協医科大学越谷病院小児外科  
池田 均

## 班研究の目的

### □ **リスク別標準治療の確立**

- 高リスク群: 新規治療戦略による治療成績の改善
- 低・中間リスク群: 合併症の軽減と縮小治療の開発

### □ **革新的診断・治療の開発研究**

- 新規リスク診断の開発
- トランスレーショナル・リサーチの推進

### □ **小児がんの治療・研究体制の整備**

- 神経芽腫治療の集約・高度専門化・均てん化の検討
- 希少小児がんを対象とした臨床試験の方法論の確立
- 小児がんのQOL評価法の開発

## 日本神経芽腫研究グループ(JNBSG)

---



**JNBSG**  
Japan Neuroblastoma Study Group

全国123施設  
(2009年11月現在)

## 班研究の目的

---

### □ リスク別標準治療の確立

- 高リスク群: 新規治療戦略による治療成績の改善
- 低・中間リスク群: 合併症の軽減と縮小治療の開発

### □ 革新的診断・治療の開発研究

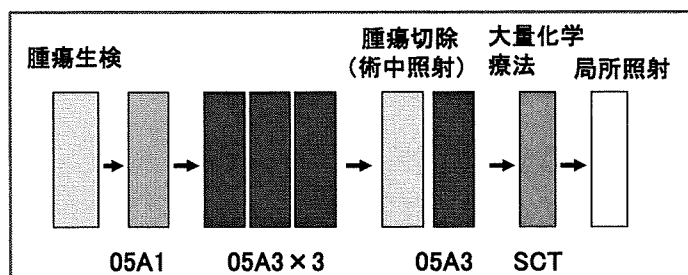
- 新規リスク診断の開発
- トランスレーショナル・リサーチの推進

### □ 小児がんの治療・研究体制の整備

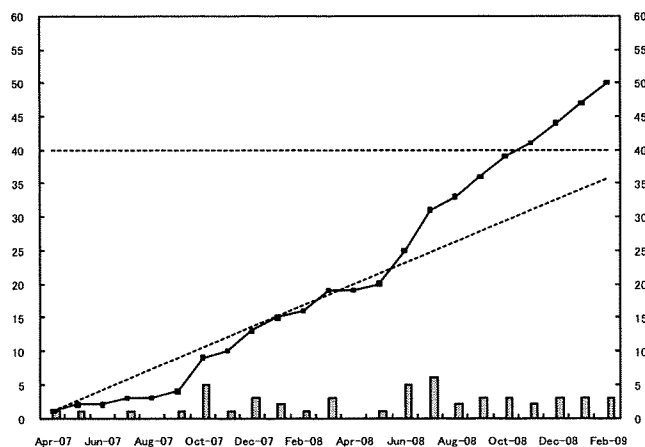
- 神経芽腫治療の集約・高度専門化・均てん化の検討
  - 希少小児がんを対象とした臨床試験の方法論の確立
  - 小児がんのQOL評価法の開発
-

## 「高リスク神経芽腫に対する標準的集学的治療の後期第Ⅱ相臨床試験」

- 目的: 寛解導入化学療法、外科療法、造血幹細胞移植、放射線療法を組み合わせた治療法の有効性と安全性を評価し、高リスクに対する標準治療の確立を図る



登録症例: 50例 (2009.2.28登録終了)



## 登録例(50例)の状況

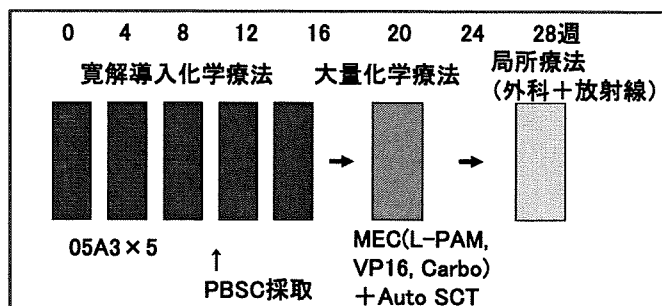
2010年1月現在

■ 追跡期間: 11ヵ月～33ヵ月(中央値、19ヵ月)

■ <u>増悪なし・生存</u>	29例	} <u>生存39例</u>
<u>増悪あり・生存</u>	10例	
<u>増悪あり・死亡</u>	8例	
<u>治療関連死</u> (大量化学療法)	3例	

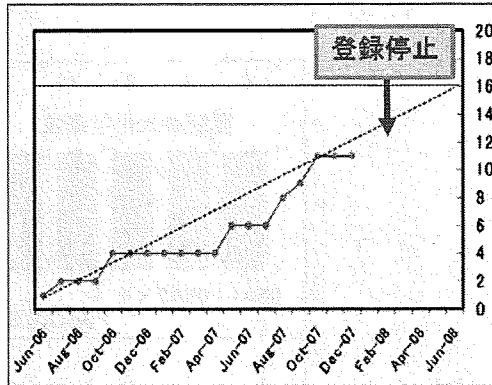
## 「進行神経芽腫に対する遅延局所療法(delayed local treatment)の早期第Ⅱ相臨床試験」

- 目的: 局所療法による化学療法の中絶、遷延を回避するため、外科・放射線療法を超大量化学療法後に遅延させる治療法の実施可能性、有効性、安全性を評価



□ 登録開始後がPDまたは治療死亡例が集積(6例/11例)

→ 登録停止(2008.2)



## 遅延局所療法試験における中止例多発の検討

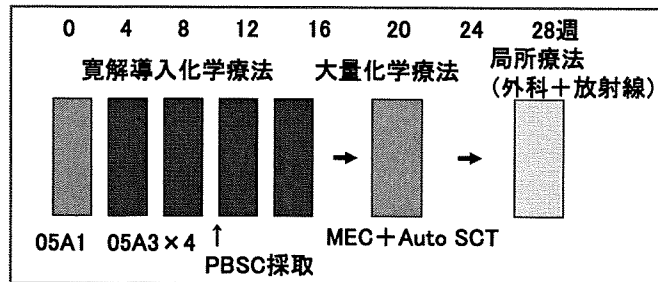
- 治療中死亡2例(寛解導入、HDC中)：効果・安全性評価委員会
- 生物学的特性の解析：複数の予後不良因子

JNBSG-No	6002	6003	6005	7002	7007	7010
中止理由	PD	DOC	PD	DOC	PD	PD
中止時期	4コース後	1コース中	HDC後	HDC中	2コース後	3コース後
生存死亡	死亡	死亡	生存	死亡	生存	生存
月齢(登録時)	32	19	21	22	13	14
病期	4	4	4	4	4	4
原発部位	右副腎	右副腎	後腹膜	後縦隔	左副腎	右副腎
Histology	UF	UF	UF	UF	F	UF
Array CGH genomic group	GGP3e	GGP1a	GGP3e	GGP3e	GGP2e	GG3a or GGP4a
Mini-Chip	0.999	0.027	0.399	0.153	NE	NE
MYCN southern	1	156	0.8	1.1	0.7	15
MYCN FISH	S	A	S	S	S	A
11q-	+	+	+	+	+	+
17q+	+	+	+	+	+	+

- JNBSG：予後不良例の集積が原因、プロトコルの問題(-)  
→ 新たな遅延局所療法の臨床試験を準備

## 高リスク神経芽腫に対する新たな臨床試験

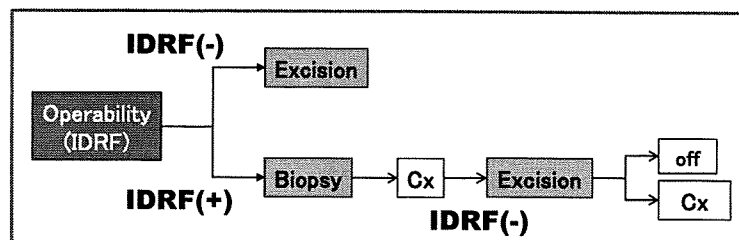
「予後不良神経芽腫に対する化学療法的时间強度を増強し局所療法を遅延させる治療の早期第Ⅱ相臨床試験」



## 「IDRF (image defined risk factors) に基づいた低リスク群に対する標準治療の観察研究」

- IDRFによる手術適応の決定→治療合併症の軽減
- 予定登録数 60例、研究期間 6年間
- 評価: 3年全生存割合、有害事象発生割合

•Stage 1, 2A, 2B, any age  
 •Stage 3, <12mo, MYCN(-)  
 •Stage 4s, MYCN(-), FH, DI>1

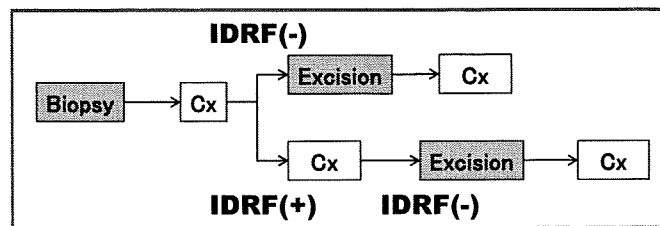




「IDRFに基づく手術適応の時期決定と、段階的に強度を高める化学療法による神経芽腫中間リスク群に対する第Ⅱ相臨床試験」

- 大量化学療法を併用しない標準治療の確立→治療合併症の軽減
- 予定登録数 64例、研究期間 8年間
- 主要評価項目: 3年無イベント生存割合

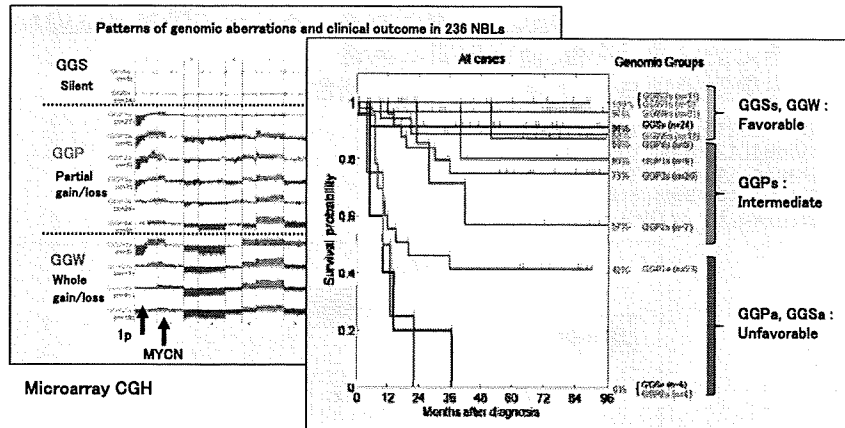
- Stage3,  $\geq 12$ mo, FH, MYCN(-)
- Stage3, 12-18mo, UF, MYCN(-)
- Stage4,  $< 12$ mo, MYCN(-)
- Stage4, 12-18mo, FH, DI  $> 1$ , MYCN(-)
- Stage4S, UF or DI=1



## 班研究の目的

- リスク別標準治療の確立
  - 高リスク群: 新規治療戦略による治療成績の改善
  - 低・中間リスク群: 合併症の軽減と縮小治療の開発
- 革新的診断・治療の開発研究
  - 新規リスク診断の開発
  - トランスレーショナル・リサーチの推進
- 小児がんの治療・研究体制の整備
  - 神経芽腫治療の集約・高度専門化・均てん化の検討
  - 希少小児がんを対象とした臨床試験の方法論の確立
  - 小児がんのQOL評価法の開発

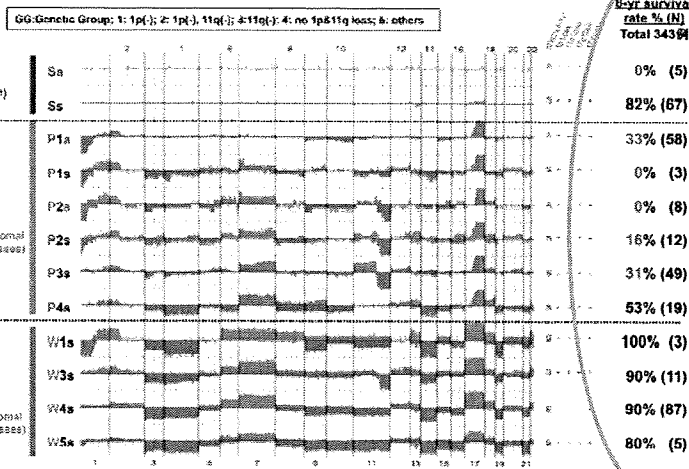
# 新規リスク診断の開発研究： 網羅的ゲノムパターンによるリスク層別化



Tomioka N, Nakagawara A, et al. Oncogene 27:441-449, 2008

## 神経芽腫343例の後方視的解析

神経芽腫のゲノム異常パターン(アレイCGH)と各サブグループの予後  
[2009年9月 千葉県がんセンター研究所 中川原 卓, 大平 美紀 (非公開資料)]

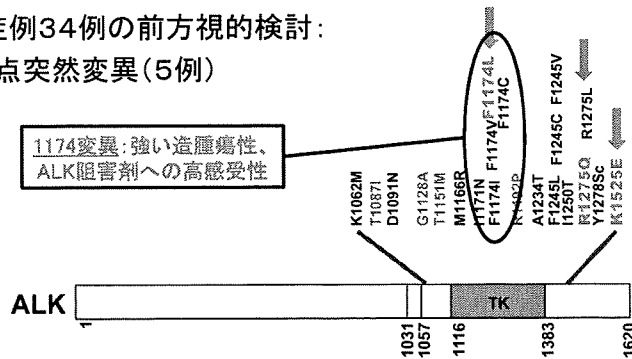


示: 増加の検出  
青: 欠失の検出

(参考文献) Tomioka N et al. Oncogene 27, 441-449, 2008 より、テック追加し、臨床発表343例のGG/Wパターンと5年生存率を示しました。

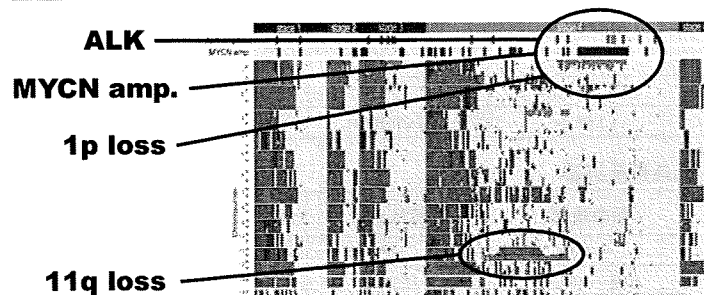
## 神経芽腫におけるALK遺伝子変異

- 343例の後方視的解析:  
6.1%、点突然変異(16例)、増幅(5例)
- 高リスク症例34例の前方視的検討:  
14.7%、点突然変異(5例)



## 神経芽腫におけるALK遺伝子変異

- ALK変異はMYCN増幅、1p欠失と相関、11q欠失と排他的相関  
→新たなリスク層別化の可能性



- 機能獲得性の変異→ALK阻害剤の臨床応用の可能性

## 班研究の目的

### □ リスク別標準治療の確立

- 高リスク群: 新規治療戦略による治療成績の改善
- 低・中間リスク群: 合併症の軽減と縮小治療の開発

### □ 革新的診断・治療の開発研究

- 新規リスク診断の開発
- トランスレーショナル・リサーチの推進

### □ 小児がんの治療・研究体制の整備

- 神経芽腫治療の集約・高度専門化・均てん化の検討
- 希少小児がんを対象とした臨床試験の方法論の確立
- 小児がんのQOL評価法の開発

## 小児がんの医療体制についてのアンケート調査

### □ 回答率58.6%、123施設の解析

#### a) 小児科系施設

新患者数/年	施設数 (%)	合計新患者数/年 (%)	平均施設要件ポイント (点)
～ 5例	60 (60%)	121 (22%)	26
6例～ 10例	27 (27%)	185 (34%)	31
11例～	13 (13%)	223 (43%)	35

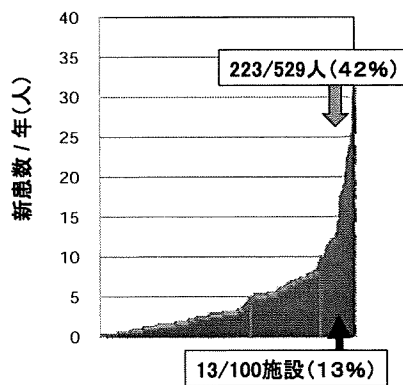
#### b) 小児外科系施設

新患者数/年	施設数 (%)	合計新患者数/年 (%)	平均施設要件ポイント (点)
～ 5例	8 (38%)	15 (10%)	25
6例～ 10例	7 (33%)	42 (28%)	32
11例～	6 (29%)	96 (62%)	34

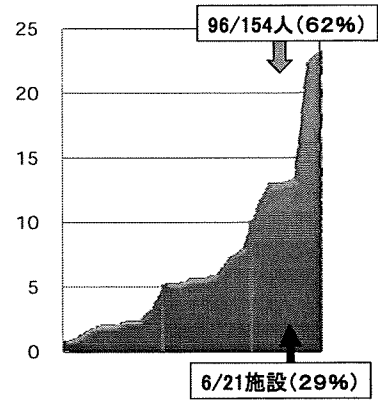
\* 新患者=新規発症患者

## 新患者数10人以上の施設への患者集約

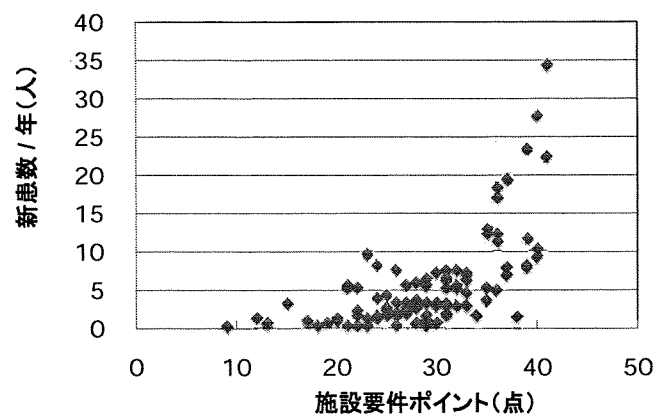
a) 小児科系施設



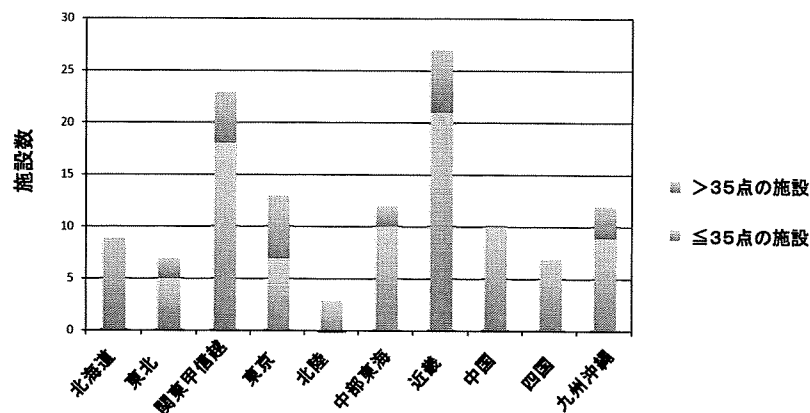
b) 小児外科系施設



## 施設要件ポイントと新患者数(小児科施設)



## 各地域の施設要件ポイントと施設数



## 小児がんの医療体制と提言

- 欧州: 専門施設への患者集約化  
米国: 集約化は不十分だが、学会による詳細な施設基準の提示
- 日本: 専門施設と二次診療圏レベルの中核病院における小児がん診療の混在



提言: 施設要件の設定と、患者の集約により  
全国レベルで小児がん医療の高度専門化

## 研究班構成(2009年度)

---

### 研究代表者

池田 均 獨協医科大学越谷病院小児外科

### 研究分担者

中川原 章	千葉県がんセンター研究所	瀧本哲也	国立成育医療センター研究所
金子道夫	筑波大学小児外科	菊地 陽	東京大学小児医学講座
麦島秀雄	日本大学小児科	小川 淳	新潟県立がんセンター小児科
正木英一	国立成育医療センター放射線診療部	松本公一	名古屋第一赤十字病院血液腫瘍科
林 泰秀	群馬県立小児医療センター	田尻達郎	九州大学小児外科
藤本純一郎	国立成育医療センター研究所	七野浩之	日本大学板橋病院小児科
原 純一	大阪市立総合医療センター 小児血液腫瘍科	家原知子	京都府立医科大学小児科
河野嘉文	鹿児島大学小児発達機能病態学	高橋秀人	筑波大学大学院社会環境医学
菊田 敦	福島県立医科大学小児科	牧本 敦	国立がんセンター中央病院小児科
熊谷昌明	国立成育医療センター血液科	菱木知郎	千葉大学小児外科
		大喜多 肇	国立成育医療センター研究所

---

### 資料3 研究成果発表会（一般向け）

#### プログラム・抄録集

1. 平成19年度研究成果発表会（一般向け）  
付．同発表会チラシ
2. 平成20年度研究成果発表会（一般向け）  
付．同発表会チラシ
3. 平成21年度研究成果発表会（一般向け）  
付．同発表会チラシ



平成19年度 厚生労働科学研究[がん臨床研究事業]

神経芽腫におけるリスク分類にもとづく標準的治療の確立と均てん化

および新規診断・治療法の開発研究

研究成果発表会[一般向け]

# プログラム・抄録集



期 日:平成20年2月23日(土)

会 場:埼玉教育会館(埼玉県さいたま市)



---

## 共催・後援

---

### 共催

---

財団法人 日本対がん協会  
財団法人 がんの子供を守る会

### 後援

---

日本小児科学会  
日本小児がん学会  
日本小児血液学会  
日本小児外科学会  
**NHK**さいたま放送局  
毎日新聞社  
埼玉新聞社  
朝日新聞さいたま総局

---

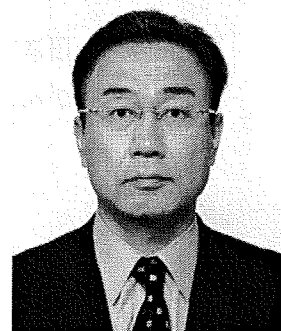
# 研究成果発表会の開催に際して

～変わりつつある小児がんの医療～

---

平成19年度 厚生労働科学研究[がん臨床研究事業]  
神経芽腫におけるリスク分類にもとづく標準的治療の確立と  
均てん化および新規診断・治療法の開発研究 主任研究者

池田 均 (獨協医科大学越谷病院 小児外科)



今や国民の4人に1人ががんで亡くなる時代と言われており、がんの征圧は重要な政策課題としても認識されております。幸い、小児のがんは比較的稀な病気であり、治療法もここ20年ほどの間に大きく進歩し、治療成績は3人に2人が助かるまでに改善しました。しかし、いまだに小児がんの真の原因究明には時間がかかり、その予防策は不明であり、また一部にはなかなか治療成績の改善がみられない病気があるのも事実です。たとえ小児がんから治癒しても、治療による障害(晩期障害)に向きあわなければならないこともあります。

このような決して数多くない病気(稀少疾患)の治療成績を改善するためには、医療者が互いに協力しあってよりよい治療法を見いだす努力をする必要があります。日本では1980年代の中頃から神経芽腫のグループ研究が開始されました。治療する医師が全国的な協力体制を作って優れた治療法を見出そうとする努力です。その後、このような努力は他の小児がんにもひろがり、現在ではグループ研究により実施される臨床研究や臨床試験は新たな治療法の開発のためには欠かせないものとなりました。医師の経験や信念に基づく医療とは異なり、臨床試験では治療法の科学的根拠が示され、また数多い医師が参加しますので治療の質が保証されます。したがって患者さんは、臨床試験に参加することによって最善の治療の機会が得られるといっても決して過言ではありません。

現在、小児がんに関わる医師や学会では、小児がんを闘う子どもたちが一人でも多く病気を克服し健やかに成長できるようにと願い、臨床研究や臨床試験を実施し、また医療体制の整備にも力を注いでおります。本研究成果発表会はその一端を理解していただこうと企画されたものです。多くの皆様のご出席と討議へのご参加を心よりお願い申し上げます。