

The 44th Congress of the International Society of Paediatric Oncology, London, UK, October 5-8, 2012

A retrospective analysis of prognostic factors for survival in patients with high-risk neuroblastoma after 1st recurrence: a report from the Japan Neuroblastoma Study Group.

Hara J, Takimoto T, Shichino H, Matsumoto K, Kuroda T, Hishiki T, Soejima T, Hashii Y, Mori T, Ikeda H, Japan Neuroblastoma Study Group (JNBSG).

Purpose: We aimed to identify prognostic factors predicting long-term survival in patients with high-risk neuroblastoma after 1st recurrence.

Methods: A retrospective study was performed in patients classified to COG high-risk category with 1st recurrent neuroblastoma. Analysis was performed on clinical characteristics at initial diagnosis and recurrence and treatment. Patients were diagnosed during from 2002 to 2008 and treated in institutes participating in Japan Neuroblastoma Study Group.

Results: Fifty-five patients were reported from 32 institutes. Mean age at initial presentation was 42 months (SD: 18 months) and median duration from the onset to 1st recurrence was 19 months (7 to 65 months). The 4-year overall survival (OS) from the time of 1st recurrence was 12.1% +/- 6.3%. The OS for patients without bone recurrence was significantly higher than those with it; the 4-year OS was 28.9% +/- 13.4% versus 0%, respectively (P= .035). Bone marrow recurrence, the duration of 1st CR, NMYC status or the site of metastasis at presentation was not related to the time of survival after 1st recurrence. Allogeneic stem cell transplantation (SCT) was performed in 22 patients after 1st recurrence. A marginal benefit of SCT was observed; 4-year OS was 28.7% +/- 12.9% and 0% for patients who underwent SCT and did not, respectively (P= .060). Recurrence sites in all four patients in continuous 2nd CR longer than 12 months (18, 23, 64 and 69 months) were local tumor sites, lymph nodes or brain. Multivariate Cox regression analysis identified the bone recurrence as a significant prognostic factor for shorter survival after the 1st recurrence.

Conclusion: Relatively longer survival after the 1st recurrence may be anticipated in high-risk patients with recurrences at sites other than bone.

第 54 回日本小児血液・がん学会、2012. 11. 30-12. 2、横浜

JNBSG による高リスク神経芽腫に対する標準的治療検証試験

A late phase II study of multidisciplinary approach to establish standard treatment for advanced neuroblastoma by Japan Neuroblastoma Study Group (JNBSG)

松本公一、熊谷昌明、七野浩之、黒田達夫、菱木知郎、副島俊典、杉田憲一、金子 隆、大平美紀、上條岳彦、中澤温子、瀧本哲也、高橋秀人¹⁾、福島 敬、原純一、田尻達郎、金子道夫、池田 均、中川原 章、日本神経芽腫研究グループ

【目的】 JNBSG による初の全国プロトコールである高リスク神経芽腫に対する標準的治療検証試験の成績を報告する。1 歳以上の COG 分類高リスク患者を対象に、寛解導入療法として 05A1、05A3 療法を 5 コース行い、3 コース後に手術療法、5 コース後に MEC 療法による自家末梢血幹細胞移植を施行し、最後に局所放射線療法を行うプロトコールである。

【方法】 2007 年 3 月から 2009 年 2 月までに、全国 32 施設から 50 例の症例登録があった。初発時年齢は中央値 36 ヶ月 (13-174 ヶ月; 1 歳 6 ヶ月未満は 3 例)、INSS stage4 は 43 例、stage3 は 6 例、45 例が中央診断により、Neuroblastoma (n=40)、Ganglioneuroblastoma, nodular type (n=4) と診断され、*MYCN* 増幅を 20 例に認めた。観察期間中央値は 43 ヶ月 (36-55 ヶ月)。

【結果】 プロトコール治療完了は 39 例で、11 例が治療中止となった。中止理由 (複数回答) は 6 例が効果不十分、6 例が患者家族の希望、3 例が PBSC 採取困難、2 例が合併症のため遂行困難であった。MEC 大量療法前に増悪しプロトコール中止した症例は 4 例、大量療法は 33 例で施行された。3 年全生存率 (OS) は $69.5\% \pm 6.6\%$ 、3 年無増悪生存率 (PFS) は $30.5\% \pm 7.9\%$ であった。3 例が大量療法の合併症死亡。*MYCN* 増幅例の 3 年 PFS は $50.5\% \pm 11.8\%$ であるのに対して、*MYCN* 非増幅例は $31.1\% \pm 9.0\%$ であった。ArrayCGH の解析では、1p-Loss, 17q-Gain, *MYCN* 非増幅群 (n=4) の 3 年 PFS は $25.0\% \pm 21.7\%$ と最も悪く、頻度の高い 1p-Loss, 17q-Gain, *MYCN* 増幅群 (n=11), 11q-Loss, 17q-Gain, *MYCN* 非増幅群 (n=11) の 3 年 PFS はそれぞれ $54.5\% \pm 15.0\%$ 、 $40.9\% \pm 15.6\%$ であった。腫瘍残存あるいは悪化のため治療を完遂できなかった 13 例のうち 6 例は後者のグループに属していた。

【結論】 今回の標準的治療検証試験では、海外の成績とほぼ同等の成績が得られ、今後の JNBSG 臨床試験の対象群となる。*MYCN* の増幅の有無のみでは、治療成績に差のないことから、arrayCGH などを用いた更なるリスクファクターの検討により、high-risk 群を層別化し、新たな治療戦略を模索する必要がある。

第 54 回日本小児血液・がん学会、2012. 11. 30-12. 2、横浜

初発時高リスク神経芽腫再発例での予後因子の解析： JNBSG 後方視的調査研究

原 純一、瀧本哲也、七野浩之、松本公一、黒田達夫、菱木知郎、副島俊典、橋井佳子、森 鉄也、池田 均、中川原 章

【目的】第 1 再発後の初発時 COG 分類高リスク神経芽腫の長期生存に寄与する因子を探索する。

【方法】2002-2008 年に発症しその後再発し、JNBSG 参加施設で治療された COG 分類高リスク神経芽腫について後方視的に調査した。調査内容は、初発時および再発時の臨床的特徴、それぞれにおける治療内容である。

【結果】55 例が 32 施設より報告された。初発時年齢は 42 ヶ月 (SD: 18 ヶ月) で初回診断から再発までの期間中央値は 19 ヶ月 (7-65 ヶ月) であった。再発からの生存期間中央値は 14 ヶ月、4 年全生存率は 12.1% (SE: 6.3%) であった。再発時に骨再発を認めなかった例では、28.9% (SE: 13.4%) と骨再発があった例が 0%であったのに対し、有意に良好であった ($P=0.035$)。骨髄再発の有無、初回寛解期間、初発時の MYCN 増幅と転移部位は、再発後の生存期間に影響を与えなかった。再発後に同種造血幹細胞移植を受けた例 ($n=23$) の 4 年全生存率は 28.7% (SE: 12.9%) であり、受けなかった例 ($n=32$) の 0%と比べ、良好な傾向が認められた ($P=0.06$)。再発後 1 年以上無再発生存している例は 4 例あり (18、23、64、69 か月)、これらの例の再発部位は腫瘍局所、リンパ節、脳であった。脳での再発は 7 例 (12.7%) でみられ、うち単独再発であった 4 例中 3 例は生存中 (13、18、18 ヶ月) であった。

【結論】骨以外の再発であれば、初回再発後の予後は比較的よい。特に、再発部位が腫瘍局所やリンパ節、脳など、限局している例では、長期生存が得られる可能性がある。

【考案】これまでの欧米からの報告と類似した成績である。骨以外の限局した再発の場合、全身治療に加えて十分な局所治療を行うことで長期生存が期待できる。症例の偏りもあり同種移植の有効性は明らかではなかった。

第 54 回日本小児血液・がん学会、2012. 11. 30-12. 2、横浜

JNBSG 高リスク群神経芽腫標準的集学的治療臨床試験における外科療法解析

菱木智郎、黒田達夫、田尻達郎、米田光宏、常盤和明、連 利博、杉藤公信、副島俊典、瀧本哲也、松本公一、原 純一、池田 均、中川原 章

【はじめに】 JNBSG の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相臨床試験では、外科療法を導入化学療法 3 ないし 4 コース後におこなうことが規定された。今回、同試験に登録された高リスク神経芽腫の外科療法のレビューをおこなった。

【対象】 登録症例 50 例の CRF を元に解析をおこなった。病期の内訳は INSS stage2B:1 例、stage3: 6 例、stage 4: 43 例、原発部位は副腎 31 例、後腹膜 5 例、縦隔 3 例であった。

【結果】 最終的に原発巣切除が施行されたのは 47 例、切除不能例が 2 例、原発巣不明が 1 例であった(切除率 94%)。規定通り 3-4 コースの術前化学療法後に手術を施行されたものが 29 例、生検時全摘症例が 7 例、術前化学療法 2 コース後に切除されたものが 1 例あった。何らかの理由により原発巣切除が延期され、後に手術を施行された症例が 10 例(大量化学療法後 7 例、時期不明 3 例)あった。以降、外科療法 CRF が回収された 39 例について検討をおこなった。腫瘍全摘 27 例(69.2%)、亜全摘は 12 例(30.7%)であった。出血量は 10~3885g とばらつきがあった。14 例(35.9%)で他臓器合併切除が施行された(腎摘 8 例、腎部分切除 2 例、肝部分切除 4 例、ほか 2 例;重複あり)。手術関連死はなかった。3-4 コース後に手術を施行された症例では、直前コースから手術までの期間が平均 36.0 日(23~49 日)と全例規定日数内であった。手術から次の化学療法開始までは平均 12.9 日(6~28 日)で、規定の 14 日を超えた症例が 5 例あった(15、16、17、21、28 日)。

【考察】 規定通り 3-4 コースの術前化学療法後に手術を施行された症例は 58%にとどまり、原発巣切除を遅延させた例が少なくなかった。今後遅延局所療法との比較により至適手術時期の検討をおこなう必要がある。

資料9：JNBSG開催会議

運営委員会・総会・研究会

(幹事会、ワーキンググループ等の小会議は省く)

JNBSG 運営委員会議案（プログラム案）

【日 時】2010年5月8日（土）13:00-15:00

【場 所】駿河台日本大学病院

<http://www.med.nihon-u.ac.jp/hospital/surugadai/>

〒101-8309 東京都千代田区神田駿河台 1-8-13

電話番号：03-3293-1711（アクセスについては最終ページ参照）

- ① 開会の辞他（池田先生、30分、質疑応答を含む）
 - 幹事会報告
 - 規約修正
 - 会員・運営委員等の異動
- ② 前回議事録承認等（原先生、5分、質疑応答を含む）
 - 平成21年度決算報告と承認、平成22年度予算案の提示と承認
- ③ 第2検体センター・データセンターの改組について
(大喜多先生、10分、質疑応答を含む)
- ④ 新規臨床研究の提案・余剰検体の利用申請と審査手順について（15分、質疑応答を含む j）
(瀧本先生、池田先生)
- ⑤ 臨床試験進捗報告（モニタリングレポート等）
 - (1) 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（熊谷先生、5分）
 - (2) 進行神経芽腫に対し原発巣切除術を含む局所療法を大量化学療法に遅延させて行う治療計画の早期第Ⅱ相臨床試験（麦島先生、七野先生、5分）
 - (3) 臨床試験不参加の神経芽腫患者の中央診断および臨床情報集積と腫瘍検体保存に関する研究（瀧本先生、5分）
- ⑥ 開始間際の臨床研究
 - (1) 低リスク、中間リスク群神経芽腫に対する臨床研究・臨床試験（10分）
(家原先生、田尻先生)
 - (2) 予後不良神経芽腫に対する化学療法の時間強度を上げ局所療法を遅延させる治療の早期第Ⅱ相臨床試験（10分）
(麦島先生、七野先生)
- ⑦ 研究審査中の附随研究
 - (1) 神経芽腫患者の治療前血液を用いた、より非侵襲的な生物学的予後因子解析
(細井先生、家原先生) 5分
 - (2) 神経芽腫の分子生物学的データベースの構築とリスク分類への応用
(上條先生、中川原先生) 5分
 - (3) 再発神経芽腫の予後に関する臨床的要因を検討する後方視的調査研究
(原先生) 5分
- ⑧ 計画中の臨床試験
高リスク神経芽腫を対象としたパイロット試験（松本先生） 5分
- ⑨ その他

(以上)

JNBSG 運営委員会議題

【日 時】2010年9月11日(土) 15:00-17:00

【場 所】キャンパスイノベーションセンター(東京)

所在地: 〒105-0023 東京都港区芝浦3-3-6

電話番号(受付): 03-5440-9020

司会 原純一運営委員長

1. 前回議事録承認
2. 幹事会報告(池田均会長)

3. 臨床研究進捗報告
 - ① 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
 - ② 進行神経芽腫に対し原発巣切除術を含む局所療法を大量化学療法後に遅延させて行う治療計画の早期第II相臨床試験
 - ③ 臨床試験不参加の神経芽腫患者の中央診断によるリスク判定および臨床情報集と腫瘍検体保存に関する研究実施計画書
 - ④ 再発神経芽腫の予後に関する臨床的要因を検討する後方視的調査研究
4. 臨床研究審査の進捗報告
 - ① IDRFに基づき手術時期の決定を行う神経芽腫低リスク群の観察研究
 - ② IDRFに基づく手術適応時期の決定と、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
 - ③ 原発巣切除術を含む局所治療を化学療法中から終了後に遅延させることで治療強度を高める高リスク神経芽腫に対する第II相臨床試験
5. パイロット臨床試験の準備状況
高リスク神経芽腫に対するICE療法組込み寛解導入療法、Bu+MELによるSCT前処置の臨床試験

6. 附随研究の準備および実施進捗報告
 - ① 神経芽腫患者の治療前血液を用いた、より非侵襲的な生物学的予後因子解析
(京都府立医科大学)
 - ② NB-XXXにおけるフローサイトメトリーを用いた骨髄微小残存病変の臨床的意義に関する研究
(大阪大学)
 - ③ 神経芽腫の分子生物学的データベースの構築とリスク分類への応用
(千葉県がんセンター)

7. 新規JNBSG研究の申請および審査の手順

8. 自主研究についての情報提供とJNBSG研究への発展支援について

(以上)

2011年1月30日（日）9:00-10:50

キャンパスイノベーションセンター東京 2階会議室

議 案

1. 幹事会報告、その他

2. 症例登録中の臨床研究

臨床試験不参加の神経芽腫患者の中央診断および臨床情報集積と腫瘍検体保存に関する研究（5分）

瀧本哲也

再発神経芽腫の予後に関する臨床的要因を検討する後方視的調査研究（5分）

原 純一

低リスク群神経芽腫に対する観察研究（5分）

田尻達郎

中間リスク群神経芽腫に対する臨床試験（5分）

家原知子

3. 症例登録を終了した臨床研究

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（5分）

熊谷昌明、原 純一

進行神経芽腫に対し原発巣切除術を含む局所療法を大量化学療法に遅延させて行う治療計画の早期第Ⅱ相臨床試験（5分）

麦島秀雄, 七野浩之

4. 準備中の臨床試験

予後不良神経芽腫に対する化学療法の時間強度を上げ局所療法を遅延させる治療の早期第Ⅱ相臨床試験（5分）

麦島秀雄、七野浩之

高リスク神経芽腫を対象としたパイロット試験（5分）

松本公一

5. 附随研究（10分）

神経芽腫の分子生物学的データベースの構築とリスク分類への応用

中川原 章

6. 平成23年度（2011年度）のスケジュール、その他

以上

第6回 総会・研究会 プログラム

2011年（平成23年）1月30日（日）

11:00—16:30

キャンパス イノベーションセンター 東京

総会 午前の部

11:00

1. 会長報告

池田均会長

委員会の改組等（倫理審査委員会、研究支援委員会）
研究計画作成支援と審査に関する規約
余剰腫瘍検体保存と分譲に関する規約
研究成果の発表・公開に関する規定
その他

2. 運営委員会報告

原純一運営委員長

来年度（平成23年度）の予定
その他

3. 臨床研究進捗報告 その1

3 - 1. 臨床試験不参加の神経芽腫患者の中央診断および臨床情報集積と腫瘍検体保存に関する研究（10）

瀧本哲也

3 - 1. 再発神経芽腫の予後に関する臨床的要因を検討する後方視的調査研究（5）

原 純一

休憩（昼食）

12:00—13:00

13:00

総会 午後の部

特別講演

澤田 淳 先生（京都府立医科大学名誉教授）

座長 池田均（獨協医科大学越谷病院）

13:50

4. 臨床研究進捗報告 その2

4-1. 低リスク群神経芽腫に対する観察研究 (10)

田尻達郎

4-2. 中間リスク群神経芽腫に対する臨床試験 (5)

家原知子

4-3. 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 (5)

熊谷昌明、原純一

4-4. 進行神経芽腫に対し原発巣切除術を含む局所療法を大量化学療法に遅延させて行う治療計画の早期第Ⅱ相臨床試験 (5)

麦島秀雄、七野浩之

4-5. 予後不良神経芽腫に対する化学療法の時間強度を上げ局所療法を遅延させる治療の早期第Ⅱ相臨床試験 (5)

麦島秀雄、七野浩之

4-6. 高リスク神経芽腫を対象としたパイロット試験 (5)

松本公一

5. 附随研究

神経芽腫の分子生物学的データベースの構築とリスク分類への応用 (10)

中川原章

6. その他

14:40

休 憩

14:40 - 14:50

JNBSG 研究会

会場には WINDOWS VISTA を 1 台用意します。

(各演題 7 分+討論 3 分)

セッション1 先天性、乳児神経芽腫

座長 家原 知子(京都府立医科大学小児科)

1. 佐野 秀樹(福島県立医科大学小児科)他
マススクリーニング休止後に経験した Heterogeneity を有すると考えられた神経芽腫
2. 宗崎 良太(九州大学小児外科)他
一卵性双生児に同時発生した神経芽腫(遺伝子解析と文献的考察)
3. 星野 論子(筑波大学小児外科)他
出生後、充実性成分が増大した嚢胞性神経芽腫の一例

セッション2 神経芽腫の基礎研究

座長 上條 岳彦(千葉県がんセンター研究局)

4. 秋吉 健介(大分大学 小児科)他
神経芽腫における Wnt シグナル経路の関与
5. 滝田 順子(東京大学医学部 無菌治療部、同小児科)他
次世代シーケンサーによる神経芽腫におけるエクソーム解析

セッション3 リスク分類

座長 中澤 温子(国立成育医療センター病理診断部)

6. 大平 美紀(千葉県がんセンター研究所)他
神経芽腫の腫瘍リスク分類構築—遺伝子発現ミニチップの clinical validation—
7. 細井 創(京都府立医科大学大学院医学研究科小児発達医学)他
神経芽腫患者の予後判定における血清中 MYCN 遺伝子定量法の有用性

セッション4 難治・高リスク神経芽腫の治療

菊田 敦(福島県立医科大学小児科)

8. 大熊 啓嗣(日本大学医学部附属板橋病院小児科)他
難治性神経芽腫に対する長期間化学療法の試み
9. 田中 千賀(大阪市立総合医療センター 小児医療センター 血液腫瘍科)他
高リスク stage4 神経芽腫に対し臍帯血移植を行った 4 例

第6回 JNBSG研究会

抄録集

平成23年（2011年）1月30日（日）

於 キャンパスイノベーション東京

セッション1 先天性、乳児神経芽腫

座長 家原 知子（京都府立医科大学小児科）

1. 佐野秀樹、小林正悟、赤井畑美津子、菊田敦（福島県立医科大学小児科）

マススクリーニング休止後に経験した Heterogeneity を有すると考えられた神経芽腫

抄録

マススクリーニング(MS)休止後に3例の Heterogeneity を有すると考えられる神経芽腫群腫瘍(NBTs)を経験した。いずれも、原発巣は国際病理分類(INPC)にて favorable histology であったが、多発性骨転移を有していた。檜山らは、2008年に本邦のMSについて、後方視的に再評価し、年長児の stage4 の患者数が有意に低下したと報告した。これは、良性の経過を示す腫瘍の中に悪性化するものがあり、それがMSにより早期に刈り取られていたと解釈できる。MSの休止により我々が経験したような Heterogeneity を有する高リスク神経芽腫が増加する可能性が示唆され、これらを見逃さず、正確に評価し治療することが臨床的に重要であると考えられたため報告する。

2. 宗崎良太、田尻達郎、代居良太、木下義晶、田口智章（九州大学小児外科）

古賀友紀、住江愛子、原寿郎（同小児科）、

若橋賢一、小田義直（同形態機病理）増本幸二（福岡大学小児外科）、

大平美紀、中川原 章（千葉県がんセンター）

一卵性双生児に同時発生した神経芽腫（遺伝子解析と文献的考察）

抄録

（はじめに）一卵性双生児に同時発生した神経芽腫に対して、CGH array を用いた遺伝子解析を行い、経胎盤的双胎間転移が強く示唆されたので報告する。

（症例）生後4か月の一卵性双生児。第II子に肝腫大を認め、CTで多発肝腫瘍と右副腎腫瘍を認め、stage4Sと診断。第I子は無症状であったが、超音波検査にて多発肝腫瘍を認め、原発巣を認めなかった。第II子に開腹右副腎腫瘍摘出術・肝腫瘍生検、第I子に腹腔鏡下肝腫瘍生検施行。いずれの標本も MYCN 非増幅、diploidy、gain&loss の違いは1つの染色体のみであった。

（まとめ）現在まで、一卵性双生児の経胎盤転移の疑われる症例報告は4組のみで、本症例は、経胎盤的双胎間転移をきたしたと考えられる非常にまれな症例であった。

3. 星野論子、小室広昭、瓜田泰久、藤代 準、新開統子、小野健太郎（筑波大学小児外科）、福島紘子 鈴木涼子 福島 敬（同小児科）、里見介史、坂田晃子、坂下慎悟（同病理部）、増本智彦（同放射線診断・IVR）

出生後、充実性成分が増大した嚢胞性神経芽腫の一例

今回我々は、出生前診断で卵巣嚢腫と診断されたが、その後のフォロー充実性成分が増大し、嚢胞性神経芽腫と診断された一例を経験したのでこれを報告する。患児は、在胎 39 週の妊婦検診にて腹腔内嚢胞を指摘され、卵巣嚢腫の診断にて前医にてフォローをされていた。出生時のエコーでは、脾臓と左腎上極との間に 4cm 大の嚢胞を認めた。以後近医外来で経過観察をされていたが、徐々に充実成分が目立ってきたことから後腹膜腫瘍を疑われ、生後 6 ヶ月で精査加療目的に当院紹介となった。腫瘍マーカーは NSE 76ng/ml, VMA 98.4mg/g Cre, HVA 117.5mg/g Cre と上昇していた。以上より、左副腎原発の神経芽腫と診断。IDRF 陽性であり、生検を施行した。生検後、4 か月経過しているが、腫瘍マーカーは減少傾向であり、慎重に経過観察を行っている。嚢胞性神経芽腫の自然経過は余り知られておらず、文献的考察を加えこれを報告する。

セッション 2 神経芽腫の基礎研究

座長 上條 岳彦（千葉県がんセンター研究局）

4. 秋吉健介、木田迪子、末延聡一、泉 達郎（大分大学 小児科）

神経芽腫における Wnt シグナル経路の関与

抄録

Wnt 経路が神経芽腫の発生にどのような役目を果たしているのかを明らかにするために、神経芽腫 15 例（神経芽腫 12 例、神経節芽腫 3 例）において、腫瘍組織から抽出した cDNA を用い、リアルタイム PCR 法にて経路構成因子の遺伝子発現量を相対定量し、臨床特性との関連性、遺伝子間の相関度について検定した。*MYCN* 非増幅神経芽腫では *APC* が高発現し、さらに *MYCN* コピー数と *APC*、*GSK3β* が負の相関を示した。また *CTNWB1* と *APC*、*GSK3β* の発現量には正の相関が認められた。副腎に比し原始的な組織である交感神経節の原発例では *GSK3β* が高発現していた。神経芽腫内では Wnt シグナル伝達を抑制し、分化成熟させようとする機構が働いていることが示唆された。（267 字）

5. 滝田順子（東京大学医学部 無菌治療部、同小児科）、安達正時、西村力（同小児科）、吉田健一、小川誠司（同 がんゲノミクス）、林泰秀（群馬小児医療センター）

次世代シーケンサーによる神経芽腫におけるエクソーム解析

抄録

神経芽腫の新たな標的分子を同定する目的で神経芽腫 stage4 の 2 例(case1:4 歳女児、*MYCN* 増幅あり、*ALK* 変異陰性、case2:4 歳男児、*MYCN* 増幅あり、*ALK* 変異陽性)を対象に次世代シーケンサーによるエクソーム解析を行った。腫瘍組織と正常組織より DNA を抽出し、SureSelect system により全ゲノムのエクソン領域を選択的に増幅した。腫瘍特有の遺伝子変異がこれまでに計 10 個確認されたが、これらの中には細胞増殖に関与する転写因子やユビキチン関連遺伝子が含まれており、現在多数の症例での解析を進めている。

セッション3 リスク分類

座長 中澤 温子 (国立成育医療センター病理診断部)

6. 大平美紀 (千葉県がんセンター研究所)、
大羽成征、石井信 (京都大学大学院・情報学研究科・論理生命)、
中村洋子、中川原章 (がん先進治療開発研究室)、上條岳彦 (がん制御研究部)、
澁岡美佐 (株) (エスアールエル 遺伝子・染色体解析センター)、
好田忠行 (久光製薬 (株))

神経芽腫の腫瘍リスク分類構築—遺伝子発現ミニチップの clinical validation—

抄録

多様な臨床経過を示す神経芽腫患者の治療戦略決定において、診断時の腫瘍リスク分類は非常に重要である。当研究所では既知予後因子の分子生物学的検査と平行して、ゲノム及び遺伝子発現に基づくリスク予測のシステム構築を行ってきた。遺伝子発現マーカーに関しては、これまでに200個の予後関連遺伝子を搭載したミニチップの作製と予後 (診断後5年時) を約90%の効率で予測するアルゴリズムの実用化を行った。本研究会では2005年より進めている遺伝子発現ミニチップのprospective解析の現状と、予後予測におけるゲノムマーカーとの関連性についてご報告する。

7. 細井 創、柳生 茂希、家原 知子、後藤 高弘、降旗 あき子、杉本 徹 (京都府立医科大学大学院医学研究科小児発達医学)、田中 司朗、手良向 聡 (京都大学医学部付属病院探索医療センター検証部) Wendy B. London、John M. Maris (Division of Hematology/Oncology, Children's Hospital Boston/Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, MA, USA)、Michael D. Hogarty (Division of Oncology and Center for Childhood Cancer Research Children's Hospital of Philadelphia and University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA)、中川原 章 (千葉県がんセンター研究局)、檜山 英三 (広島大学 小児外科)

神経芽腫患者の予後判定における血清中 MYCN 遺伝子定量法の有用性

抄録

血清中 MYCN 遺伝子定量が神経芽腫の予後因子となるかにつき検討を行った。神経芽腫患者の初診時血清 151 検体を用いて real-time PCR 法で MYCN 遺伝子と NAGK 遺伝子の定量を行い、そのコピー数の比 (MYCN/NAGK ratio : M/N ratio) と、病期、予後との相関を検討した。MYCN増幅群 (MNA 群) は非 MNA 群と比較して有意に血清中 M/N ratio は高値であった。ROC 曲線より血清中 M/N ratio のカットオフ値を 5 に設定したところ、感度は 86%、特異度は 95%であった。病期による感度、特異度の差異は見られなかった。18 か月未満発症の神経芽腫患者では、血清中 M/N ratio が 5 以上の患者は有意に予後不良であった。以上より、血清中 MYCN 遺伝子定量法は低侵襲な予後規定因子となり、特に 18 か月未満の症例で治療の軽減を図る症例に対し、治療方針決定の上で重要なマーカーになると考えられた。

セッション4 難治・高リスク神経芽腫の治療

菊田 敦 (福島県立医科大学小児科)

8. 大熊啓嗣、七野浩之、西川英里、平井麻衣子、加藤麻衣子、谷ヶ崎博、陳基明、麦島秀雄 (日本大学医学部附属板橋病院小児科)、杉藤公信、古屋武史、大橋研介、井上幹也、池田太郎、越永従道 (同小児外科)、齋藤勉 (同放射線科)

難治性神経芽腫に対する長期間化学療法を試み

抄録

昨年の第5回 JNBSG 研究会で私たちは、「A3/ICE/CPT-11/IREC/TI 療法および局所放射線療法に反応しない難治性神経芽腫4期の一女兒例」を報告した。患児はその後1年間 topotecan を主薬剤とした化学療法を継続しているが、SD を維持し PS は 0 である。今回は、前回報告後の患児の経過を報告するとともに、併せて当院の大量化学療法施行不能難治例で長期間化学療法を継続した4例について後方視的に検討した結果を報告する。

9. 田中 千賀、山崎 夏維、岡田 恵子、藤崎 弘之、大杉 夕子、原 純一 (大阪市立総合医療センター 小児医療センター 血液腫瘍科)、朴永東 (大阪赤十字病院小児科)

高リスク stage4 神経芽腫に対し臍帯血移植を行った4例

抄録

症例は stage4 神経芽腫 4 例。骨髄転移 4 例、骨転移 2 例、*N-Myc* 増幅 3 例、Unfavorable 4 例、hyper diploidy 3 例、diploidy 1 例。全例 NewA1 レジメンを 4-5 コース、HDC、原発巣全摘出術を施行後、臍帯血移植を行った。2 例で生着し、臍帯血移植 8 ヶ月、2 年 4 ヶ月後現在再発なし。1 例は臍帯血移植 5 ヶ月後に拒絶され、母より再移植施行し、臍帯血移植 9 ヶ月後現在再発なし。1 例は拒絶後自己造血が回復したが、臍帯血移植後 2 ヶ月で再発。本症例では 2 例で拒絶されており、少量 TBI 追加等の前処置強化が必要と考えられた。同種移植に優位性があると言うためには、50%以上の無再発生存率を得ることが必要であるが、それを達成できそうであれば臨床試験にて確認する必要があると思われる。

以上

2011年5月28日（土）13:00-16:00

キャンパスイノベーションセンター東京 2階会議室

議 案

1. 幹事会報告
2. 事務局報告
 - 前回議事録承認作業
 - 平成22年度会計報告および監査報告
 - JNBSG施設の会費納入状況
 - JNBSG事務局事務補佐員の執務室移動の件（筑波大学CREILセンター）
 - その他
3. 臨床研究進捗状況
 - ① 臨床試験不参加の神経芽腫患者の中央診断および臨床情報集積と腫瘍検体保存に関する研究
 - 進捗報告＋小児固形腫瘍観察研究（共同機構）との役割分担について
 - ②再発神経芽腫の予後に関する臨床的要因を検討する後方視的調査研究
 - アンケート回収状況
 - ③IDRFに基づき手術 時期の決定を行う神経芽腫低リスク群の観察研究
 - ④IDRFに基づく手術適応時期の決定と、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
 - ⑤高リスク神経芽腫に対する遅延局所療法第Ⅱ相臨床試験
4. 症例登録を終了した臨床研究
 - ①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
 - ②進行神経芽腫に対し原発巣切除術を含む局所療法を大量化学療法に遅延させて行う治療計画の早期第Ⅱ相臨床試験
5. 計画中の臨床試験
 - 高リスク神経芽腫を対象としたパイロット試験
6. 附随研究
 - 骨髄MRD研究他
7. その他
 - 小児がん長期ケア事業（経済産業省医療情報促進課）について

以上

2011年10月1日（土）13:00-16:00

キャンパスイノベーションセンター東京 2階会議室

議 案

1. 幹事会（10月1日午前中開催）報告
 2. 前回議事録承認作業
 3. 参加施設の異動について
 4. JNBSG事務局事務補佐員の執務室移動の件（筑波大学CREILセンター内へ）
 5. 選挙規定改訂（選挙時期再検討、郵送投票への修正）
 6. 臨床研究進捗状況
 - ① 臨床試験不参加の神経芽腫患者の中央診断および臨床情報集積と腫瘍検体保存に関する研究（データセンター長、大喜多先生）
 - ・進捗報告
 - ・小児固形腫瘍観察研究（共同機構）との役割分担について
小児血液・がん学会シンポジウムにおける情報提供について
 - ② 再発神経芽腫の予後に関する臨床的要因を検討する後方視的調査研究（原先生、データセンター長）
 - ③ IDRFに基づき手術時期の決定を行う神経芽腫低リスク群の観察研究（田尻先生）
 - ④ IDRFに基づく手術適応時期の決定と、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（家原先生）
 - ⑤ 高リスク神経芽腫に対する遅延局所療法第Ⅱ相臨床試験（七野先生）
 7. 症例登録を終了した臨床研究
 - ・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（原先生）
 8. 計画中の臨床試験
 - ・高リスク神経芽腫を対象としたパイロット試験（松本先生）
 9. 附随研究
 10. その他、今後の予定等
 - ・各研究グループ・小児固形腫瘍共同機構の研究会・総会同時開催について
- 以上

運営委員会(議案)

2012年1月27日(金) 16:00~19:00

慶應義塾大学信濃町キャンパス

第一会議室(北里記念医学図書館2階、添付マップ 24)

司会 原 純一 運営委員長

1. 施設・会員異動等

前回議事録承認作業(資料 p. 1)

施設・会員の登録状況(総会資料 p. 6)、会費納入状況(資料 p. 5) 他

選挙に関する規定の改定と次期地区代表運営委員選挙について(資料 p. 8)

その他

2. 臨床研究進捗報告

・データセンター報告(総会資料 p. 10)

瀧本 哲也データセンター長

・再発神経芽腫の予後に関する臨床的要因を検討する後方視的調査研究(資料 p. 11)

原 純一

・IDRFに基づき手術時期の決定を行う神経芽腫低リスク群の観察研究

(資料 p. 13) 田尻 達郎

・IDRFに基づく手術適応時期の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

(資料 p. 22) 家原 知子

・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(資料 p. 31)

熊谷 昌明、原 純一

・高リスク神経芽腫に対する遅延局所療法 第Ⅱ相臨床試験(資料 p. 32)

麦島 秀雄、七野 浩之

・高リスク神経芽腫を対象としたパイロット試験(準備中)

松本 公一

3. 附随研究進捗報告

・高リスク神経芽腫患者における血液中・骨髄中・自己末梢血幹細胞採取液中の微小残存病変の経時的評価(予後因子検討委員会) 家原 知子

以下2件は、JNBSG研究会において報告予定

・神経芽腫の分子生物学的データベースの構築とリスク分類への応用

・神経芽腫における ALK 経路の解析および新規分子診断への応用

4. 倫理審査委員会報告

小川 敦 委員長

5. その他

1月27日(金)

第一会議室(北里記念医学図書館2階)

11:00~13:00 JNBSG 幹事会 (closed)

16:00~19:00 JNBSG 運営委員会 (closed)

会議室8(総合医科学研究棟8階)

19:00~21:00 JPBTC プロトコール検討委員会 (closed)

会議室9(総合医科学研究棟9階)

13:00~16:00 JRSG 幹事会 (closed)

19:00~21:00 JESS 運営委員会 (closed)

1月28日(土)

東校舎講堂(東校舎2階)

9:00~12:00 JNBSG 総会・研究会

13:00~16:00 小児固形がん臨床試験共同機構総会

16:00~19:00 JRSG 研究会

会議室4(総合医科学研究棟4階)

17:00~19:00 JWITS 委員会 (closed)

19:00~21:00 共同機構運営委員会 (closed)

第二会議室(臨床研究棟2階)

12:00~13:00 JNBSG プロトコール検討委員会 (closed)

1月29日(日)

講堂2(新教育研究棟3階)

9:00~12:00 JESS 総会

13:00~16:00 JPBTC 総会・研究会

講堂3(新教育研究棟4階)

9:00~12:00 JPLT 総会・研究会

13:00~16:00 JWITS 研究会

第7回 総会・研究会 プログラム

2012年（平成24年）1月28日（土）

9:00-12:00

慶應義塾大学信濃町キャンパス

東校舎2階 東校舎講堂（添付キャンパスマップ 17）会場1（総会・研究会）

所在地：東京都新宿区信濃町35

総会（9:00開始）

1. 会長報告 池田 均 会長

2. 運営委員会報告 原 純一 運営委員長

3. 臨床研究進捗報告
 - 3 - 1. データセンター報告 瀧本 哲也データセンター長
 - 3 - 2. 再発神経芽腫の予後に関する臨床的要因を検討する後方視的調査研究
原 純一
 - 3 - 3. IDRFに基づき手術 時期の決定を行う神経芽腫低リスク群の観察研究
田尻 達郎
 - 3 - 4. IDRFに基づく手術適応時期の決定と、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
家原 知子
 - 3 - 5. 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
熊谷 昌明、原 純一
 - 3 - 6. 高リスク神経芽腫に対する遅延局所療法 第Ⅱ相臨床試験
麦島 秀雄、七野 浩之
 - 3 - 7. 高リスク神経芽腫を対象としたパイロット試験（準備中） 松本 公一

5. 附随研究

6. その他、
以後 JNBSG 研究会