

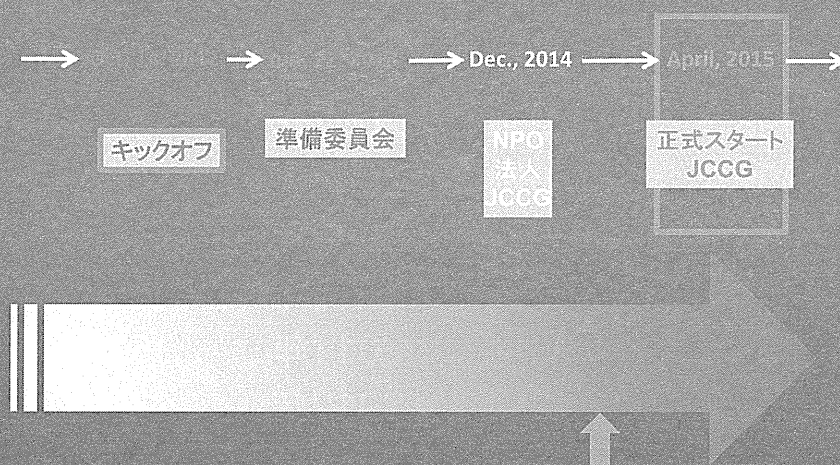
現在登録症例募集中

本邦における両側性腎芽腫に対する統一プロトコールによる腎温存の評価(RTBL14)

「両側性腎芽腫の遺伝子診断応用のための
プロスペクティブ遺伝子分析研究(RTBL14GP)」

研究参加登録には
あらかじめ
各施設倫理委員会(臨床研究審査委員会)の承認が必要です。

JCCG 設立までの経過



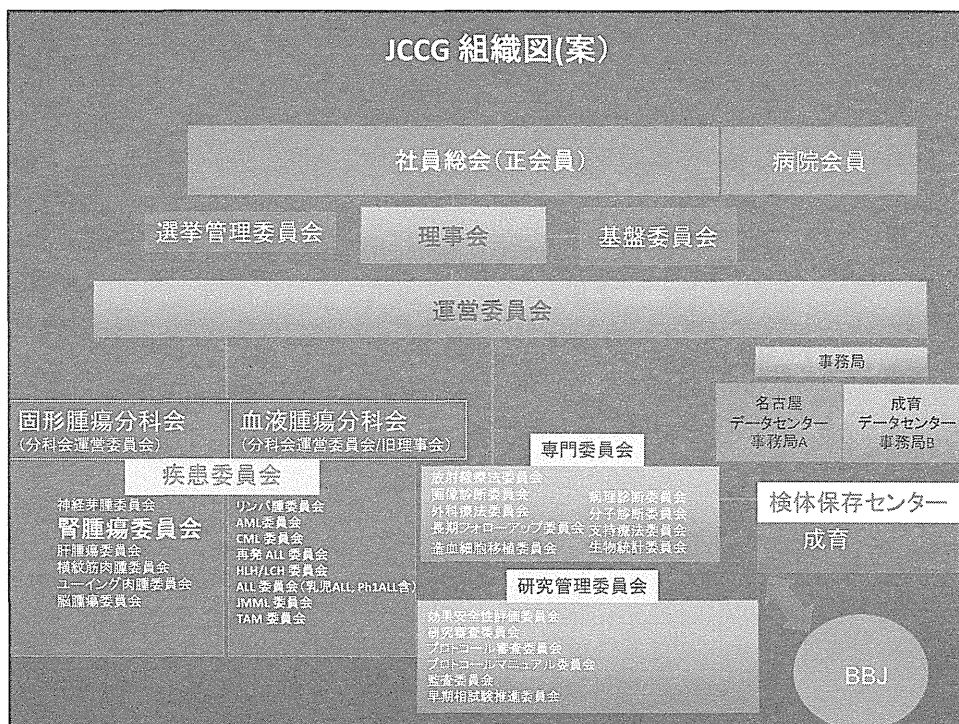
We are now here!

JCCGのURLは下記の通り

URL: <http://jccg.jp>

ID: guest

PW: jccg1234



平成27年4月から
JCCG腎腫瘍委員会となります。

今後とも
ご協力なにとぞよろしくお願
い申し上げます。

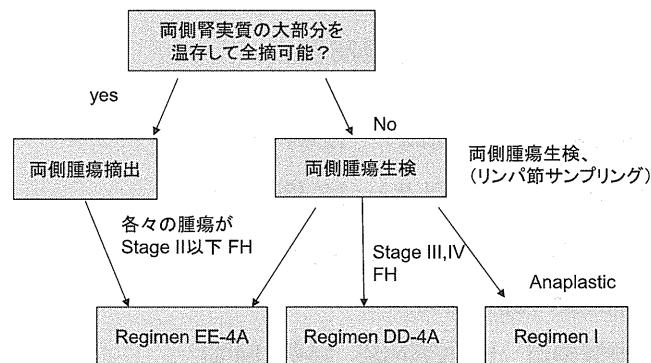
JWiTS委員会報告 両側性Wilms腫瘍

本邦における両側性腎芽腫に対する統一プロトコール
による腎温存の評価(RTBL14)

両側性腎芽腫の遺伝子分析と遺伝相談への応用
(RTBL14GR2)

JCCG_JWiTS 委員会
両側性腎芽腫WG 大植孝治
2015.1.24

以前のプロトコール(JWiTS1-2)



- 腫瘍生検または摘出(可能な場合)
- 病期診断、病理診断に基づき化学療法施行 5 週間
- 腎機能の温存に留意して、摘出術施行

両側性腎芽腫2次調査 1996 - 2011. 31例

JWiTS-1の解析: *Pediatr Surg Int* (2009) 25:923-929

両側性腎芽腫(Stage 5)の5年生存率は87%と比較的良好

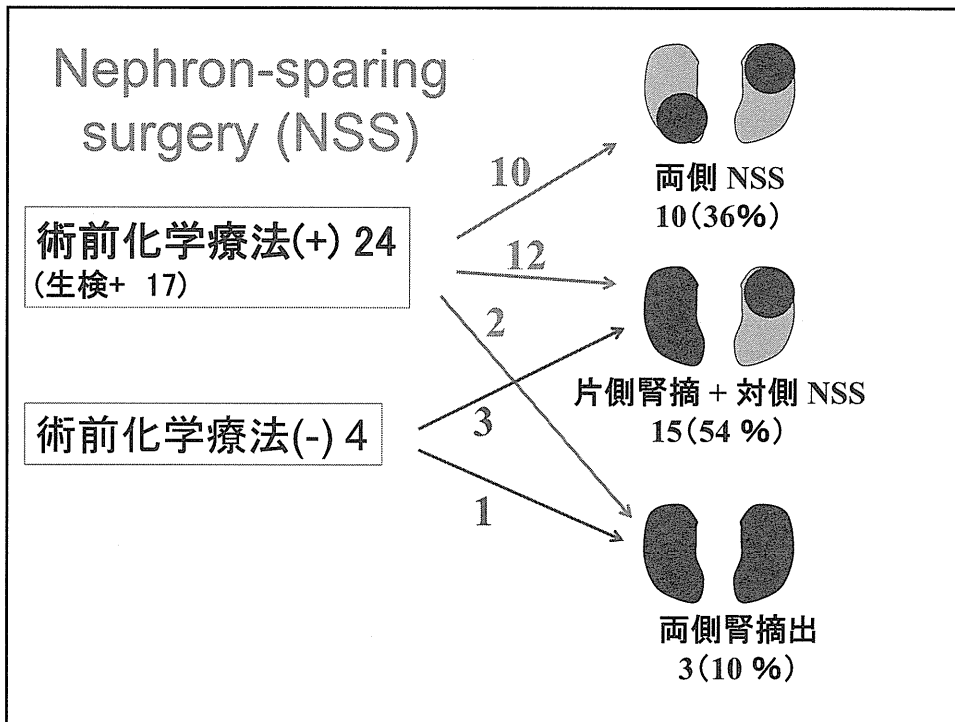
両側腎が温存可能であった例は約30%→腎機能温存の観点からの見直し必要

- ・ JWITS1-2に登録された腎腫瘍355例のデータベースから同時性両側性腎芽腫31例(8.7%)を抽出
- ・ 2次調査票を登録施設に送付→ 28例(90%)で回収
 - 平均年齢: 15.5 m (7 m - 5 y):片側例より優位に低年齢
 - 初診時遠隔転移例 1例(肺)
 - 泌尿器系奇形合併例: 6例(19%)

外科治療

手術の詳細が判明した症例28例

- 一期的摘出(左右同時) 12例(43%)
二期的摘出(左右別々) 16例(57%)
- 腎温存手術(nephron-sparing surgery NSS)
 - 両側NSS 10例(36%).
 - 一側腎摘出 + 対側NSS 15例(54%)
 - 両側腎摘出 3例(10%)
- 最終的に、NSSが施行できたのは56腎中 35腎(56%)

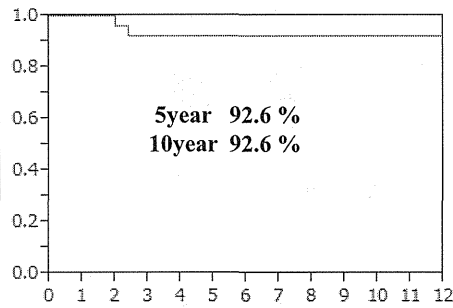


病理組織所見/ 遺伝子検索

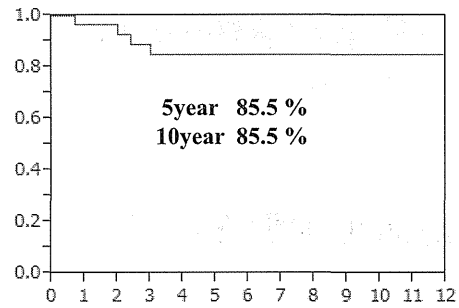
- 中央病理診断施行例: 30例
- 全例 favorable nephroblastoma,
 - anaplasia (—)
- fetal rhabdomyomatous nephroblastoma (FRN)が 11 例 (37%).
- *WT1* 遺伝子変異 27例で検索
 - mutation 検出 21 例(78%).
 - 泌尿器系合併書を有する6例は全例 *WT1* mutation (+)

予後

Overall survival

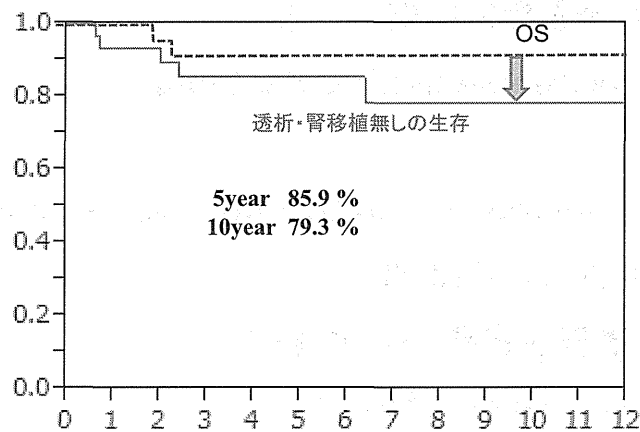


Event free survival



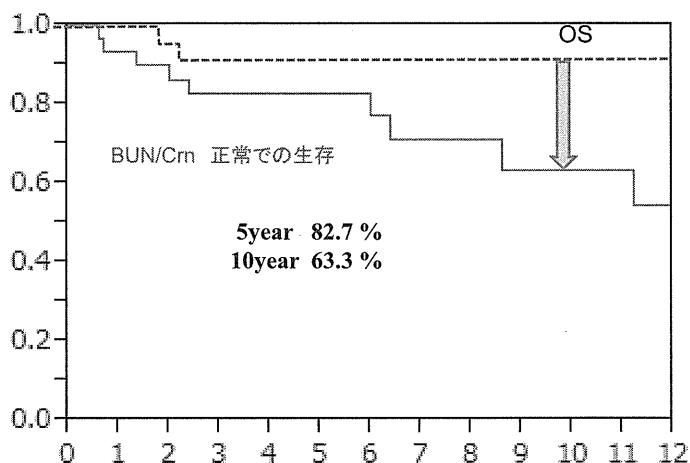
- 追跡可能例30例中28例が生存
- 3例に再発を認め、うち1例が死亡

自己腎での生存率 JWiTS 1996-2011



- 腎機能のフォローアップデータ 25例で解析
- 4例が腎不全に陥り人工透析が必要となった

腎機能正常での生存率 JWiTS 1996-2011



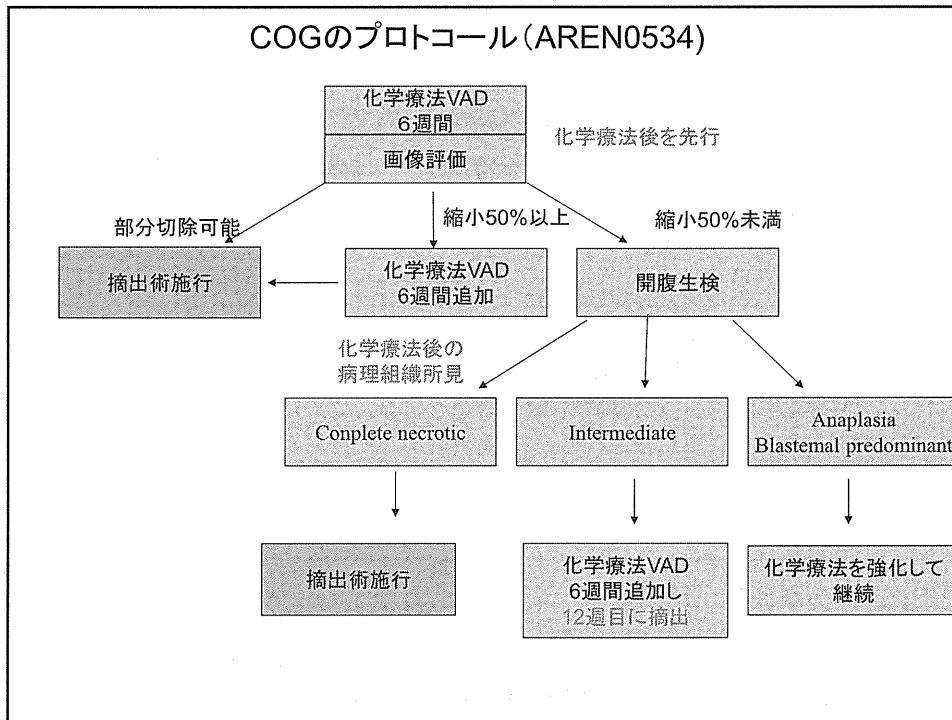
- 腎機能のフォローアップデータ 25例で解析
- 10例(40%)が腎機能異常を認めた。

両側性腎芽腫 2次調査のまとめ

- 生命予後は良好
 - 腎機能温存の観点からは満足のゆく結果が得られていない。
 - 病理診断はすべてFavorableであった。
 - 長期生存例で遠隔期に腎機能の低下
 - WT1遺伝子異常が高頻度に検出
- 新しいプロトコールでは生検せずに化学療法を開始し、腫瘍の縮小を図った後、腎温存手術

Que T, Koshinaga T, Fukuzawa M., et al: Bilateral Wilms tumors treated according to the Japan Wilms Tumor Study Group protocol. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 61(7):1184-9.

COGのプロトコル (AREN0534)



化学療法後のWilms腫瘍組織分類

Completely necrotic tumors (10%)

- 肉眼的、顕微鏡的に生存腫瘍組織が1%未満

Intermediate tumors (70%)

- 腫瘍が、上皮、間質、腎芽細胞など種々の組織成分を含む
- 壊死や退行性の変化は含んでも良いが、完全壊死には陥っていないこと
- 腫瘍の3分の1以上が肉眼的に生存している場合、腎芽細胞の比率は生存腫瘍の66%未満であること。

Blastemal predominant tumors (10%)

- 腫瘍の体積の3分の1以上が生存している
- 生存している腫瘍のうち少なくとも3分の2以上が腎芽細胞で構成される

Anaplastic tumors (10%)

- 腫瘍がfocal or diffuse anaplasiaの診断基準を満たす

両側性WTの治療の新治療方針 腎機能温存を主眼

1. すべての症例で化学療法優先し、腫瘍の縮小を図る
2. UHIはほとんど無いので、生検せずに化学療法を開始
3. 6週目に画像評価(中央画像評価システム)
4. 手術(両側の腎機能温存を目指す)ー外科手術ガイドラインを作成
 - ー まず小さいほうの腫瘍を手術
 - ー 機能する腎臓を確保した後、腫瘍進展の著しいほうを手術
5. 付随研究として、両側性腎芽腫の遺伝子分析と遺伝相談への応用を同時に行う

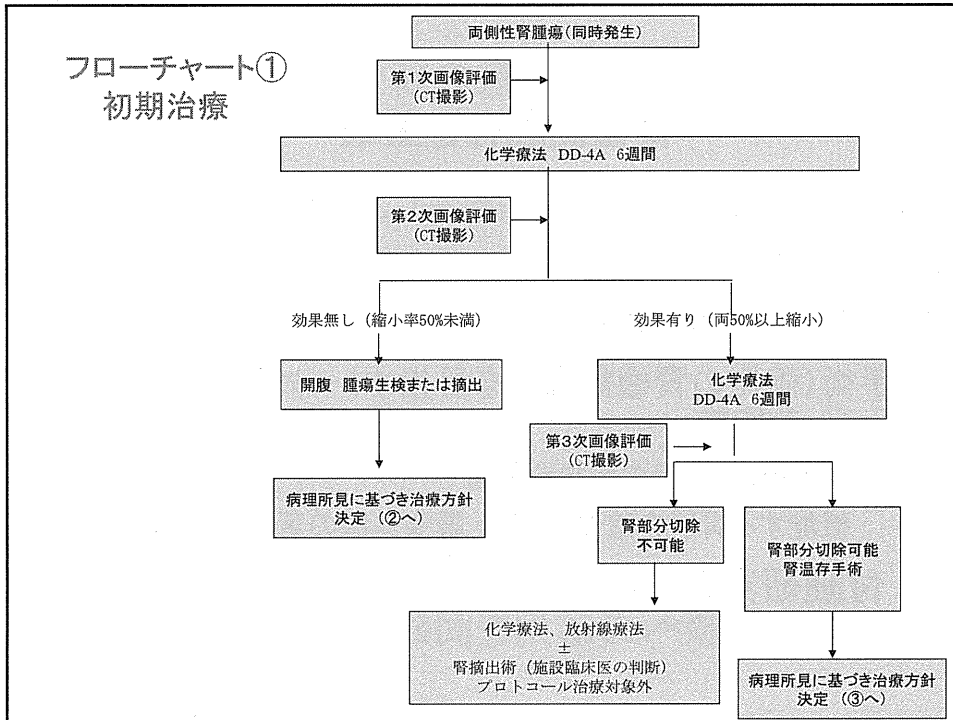
主要目的

- ・ 小児両側腎芽腫に対し化学療法を先行させた統一プロトコール治療を行い、両側ともに腎全摘出を回避できた症例の比率(両側腎温存率)を評価して、JWITS-1、2の結果と比較検討する。

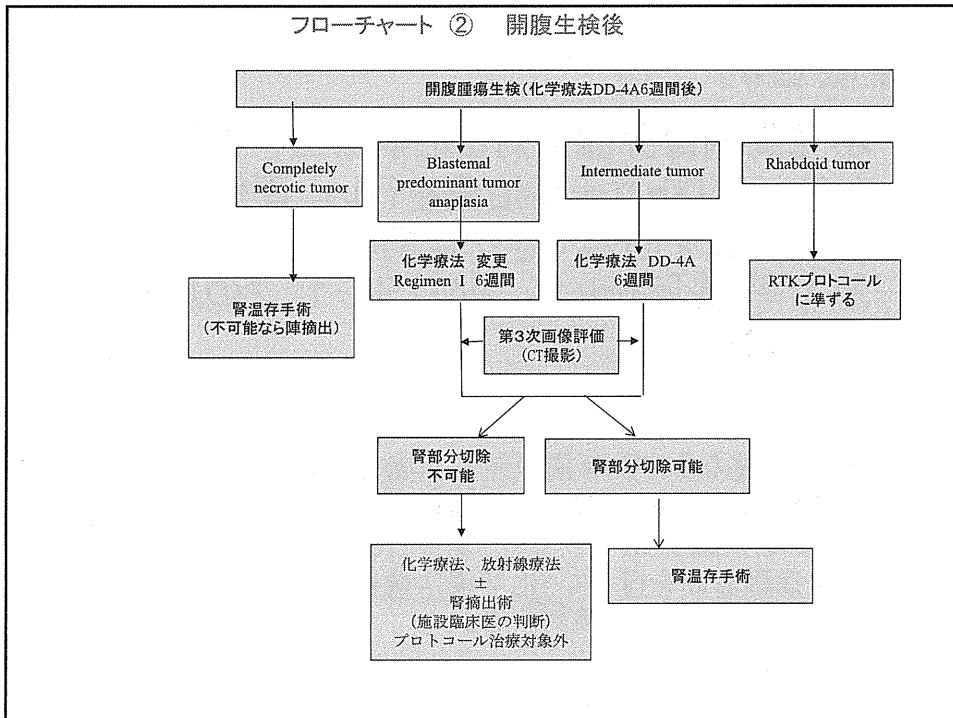
副次的目的

- ・ 治療にともなう有害事象の発生頻度を把握する。
- ・ 化学療法の効果を中央にて評価する中央画像評価システムを構築する。
- ・ 中央病理診断を行って、化学療法後の病理学的分類と、臨床データと関連を検討する。

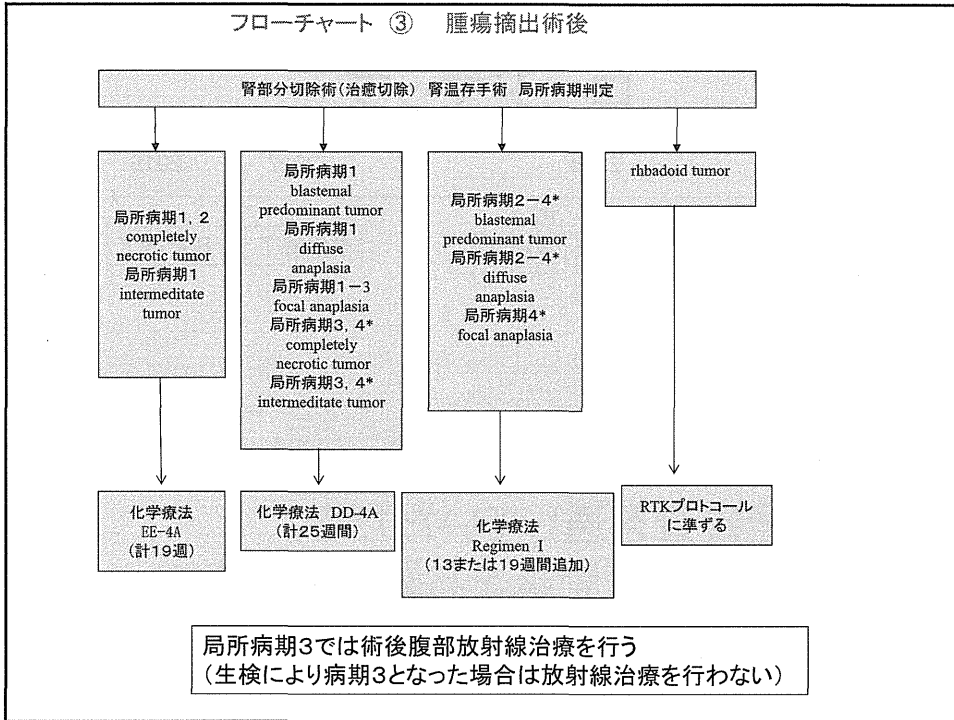
フローチャート①
初期治療



フローチャート ② 開腹生検後



フローチャート ③ 腫瘍摘出術後



JWiTS
小児腎腫瘍の治療

小児腎腫瘍の診断、中央病理診断、などの活動を行っています。

JWiTS TOP
委員長挨拶
参加施設一覧
JWiTS委員会構成
設立目的
研究デザイン
小児腎腫瘍とは？

JWiTS
参加施設専用ページ
MENU

プロトコール(PDF)
音程用紙(PDF)

研究会のお知らせ
研究会報告
JWiTSの組織
・学会報告
・論文発表

最終更新日:
02/02/2009 11:00:50

RTKプロトコール (PDFファイル)

作成中

前向き腎芽腫用新プロトコール

前向き腎芽腫用新プロトコール(治験)に関するIRB14の要約計画書と各種書類を取りました。これに関するご意見などがございましたら、JWiTS事務局までお寄せください。

- プロトコール本体 (IRB14)
- スリーシート
- 説明書と同意書(案)
- CRFの概要と提出書類
- 症例登録書
- 治療開始時報告書
- 治療経過報告書
- 治療終了報告書
- 生体検体書
- 検査請求報告書
- 日本小児血液・がん学会倫理審査報告書
- 日本大学医学部倫理審査報告書
- 倫理審査委員会承認後の緊要申請
- 腎温存手術、生検ガイドライン
- 付随研究、G00因子解析研究IRB14(GSP)研究計画書
- 付随研究、説明書と同意書(案)
- 付随研究、倫理審査結果通知書

エクナーム製法の付随研究プロトコール (PDFファイル)

- 研究計画書
- 説明書

PDFファイルをご覧になるために

ロードマップ



現在、登録例1例
→倫理審査を通していただき、
症例があれば登録をお願い致します

本邦における両側性腎芽腫に対する統一プロトコール
による腎温存の評価(RTBL14)

付随研究

「両側性腎芽腫の遺伝子診断応用のための
プロスペクティブ遺伝子分析研究(RTBL14GP)」

日本ウィルムス腫瘍スタディ(JWiTS)グループ委員会

埼玉県立がんセンター 臨床腫瘍研究所
春田雅之

目的

両側性・家族性腎芽腫の遺伝子異常を分析し、
患者・家族に結果を伝える。

データを集積し、遺伝相談に役立てる。

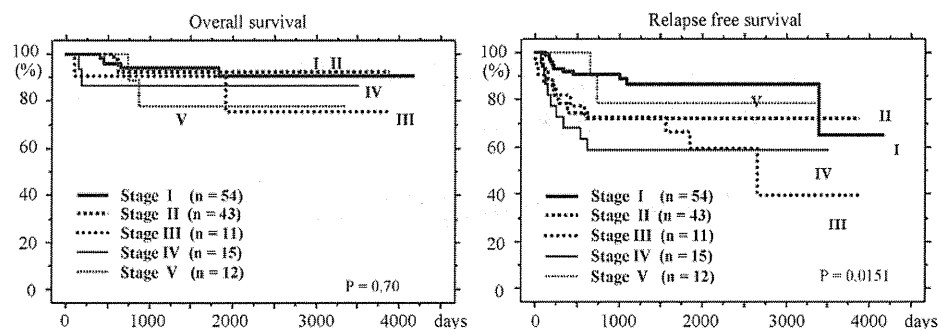
背景1

散発性腎芽腫に発見される遺伝子 (*WT1*, *CTNNB1* や *WTX*) 異常のほとんどは体細胞遺伝子変異であり、子孫に遺伝子異常は伝わらない。

両側性腎芽腫や泌尿生殖器異常を合併する腎芽腫の大多数に *WT1* 胚細胞遺伝子変異が認められる。*WT1* 胚細胞変異は親が保因者である場合と、親の胚細胞(精子や卵子)に新生突然変異が生じる場合の二通りが考えられる。どちらなのかを明らかにできれば、次子をもうける場合、変異保因者になるのか、変異非保因者になるのか概ね予想がつく。

腎芽腫の治療成績の向上に伴い、胚細胞遺伝子変異を保持する腫瘍治癒後の患者(保因者)は増加している。*WT1* 変異保因者である腎芽腫患者の子供に、腎芽腫がどのような頻度で発生するのか(浸透度)を推定することが、臨床的に重要になっている。

Oue et al. Outcome of pediatric renal tumor treated using the Japan Wilms Tumor Study-1 (JWiTS-1) protocol: a report from the JWiTS group. *Pediatr Surg Int.* 2009 25:923-9.



背景2

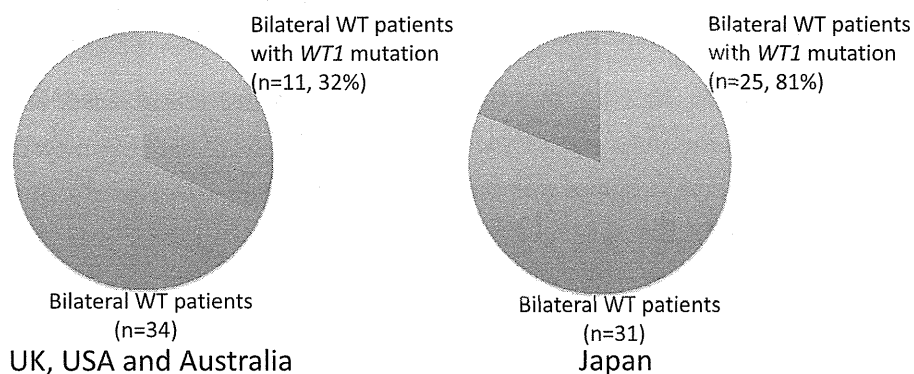
日本人の両側性腎芽腫の約80%に*WT1*異常がある。残りの20%は、どのような遺伝子が原因となり発生しているのか不明である。(Br J Cancer. in press)

最近、*CTR9*遺伝子変異が家族性腎芽腫の原因のひとつであると報告された。(Nat Commun. 2014 5:4398.)

*WT1*と*CTR9*遺伝子の両方に異常の発見されない両側性腎芽腫においては、他の遺伝子に胚細胞遺伝子異常があると予想される。その遺伝子異常を特定することは、遺伝相談上、重要である。

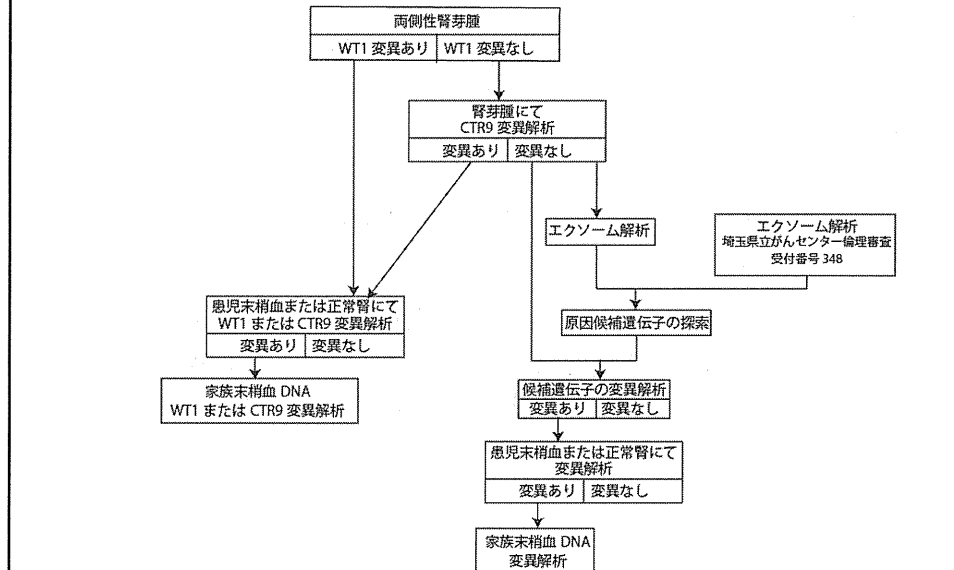
背景3

人種により腎芽腫原因遺伝子異常の頻度が異なる。欧米の研究とは別にして、日本人両側性腎芽腫患者を対象にした*WT1*, *CTR9*および腎芽腫関連遺伝子分析と未知遺伝子を特定する研究を実施する必要がある。



対象とシエーマ

対象:「本邦における両側性腎腫瘍に対する統一プロトコールによる腎温存の評価」
(RTBL14)に基づき治療を受けた、または受ける予定の患者とその家族



流れ図 Prospective 研究

研究計画書: 遺伝子解析施設の倫理審査委員会の承認
(一次計画書承認済、一部改訂部分を迅速審査中)



研究計画書: 研究参加施設の倫理審査委員会の承認



患者家族から研究同意を得る。施設の臨床遺伝専門医の協力を得る
担当医: 検体(腫瘍と正常腎、または末梢血)を成育医療研究センターに送る



遺伝子解析施設(埼玉県立がんセンター臨床腫瘍研究所または成育医療研究センター研究所)で遺伝子解析を実施する



遺伝子解析結果を担当医に伝える。
施設の臨床遺伝専門医の協力を得て、検査結果を伝える



研究結果を論文にまとめる

「両側性腎芽腫の遺伝子分析と遺伝相談への応用(RTBL14GR)」

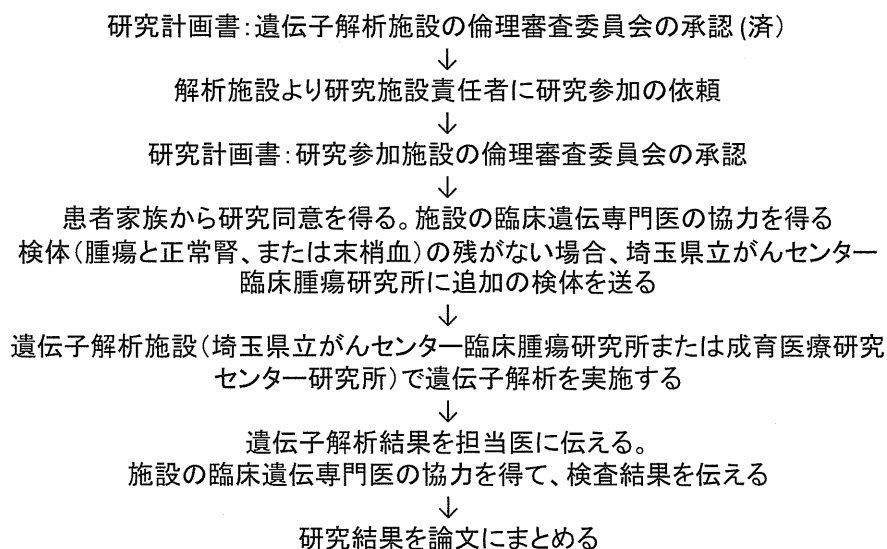
日本ウィルムス腫瘍スタディグループ(JWiTS)で1996年から2011年に収集した両側性腎芽腫患者31例の腫瘍のWT1遺伝子を分析し、25例にWT1異常を検出した。

WT1遺伝子異常のある25例中3例については、WT1胚細胞変異分析を終了しているが、残り22例のWT1胚細胞変異を分析する。

WT1遺伝子異常のなかった6例について、WT1遺伝子以外の遺伝子に胚細胞遺伝子異常があると予想し、原因遺伝子を同定するための研究を実施する。

腫瘍にWT1遺伝子異常のある22例と、WT1遺伝子異常のなかった6例の施設代表者に研究協力のお手紙、電話などをしますので、よろしく、お願いします。

流れ図 Retrospective 研究



JWiTS-3 プロトコール
わが国の腎芽腫患者への有効性と安
全性を検討する多施設共同臨床試験
実施計画書(草案)

日本ウィルムス腫瘍スタディ(JWiTS)グループ
日本小児がん治療研究グループ(JCCG)

目 的

主要目的

わが国の腎芽腫患者へのリスク別治療の有効性の評価

副次的目的

腫瘍の分子マーカー(WT1およびWTX遺伝子変異、
RASSF1Aメチル化異常、1pおよび16qのLOH)を分析する。
それぞれの分子マーカーと予後および治療効果との関係
を解析し、予後予測バイオマーカーとなるかを検討する。

背景

- 腎芽腫の治療成績は改善したが、晩期障害、二次がんなどが問題となっており、予後良好な群に対しては、治療の軽減が重要な課題である。
- 肺転移を有するfavorable histology (FH) 腎芽腫患者のうち、初期化学療法により肺転移巣が消失した患者には全肺照射を省略できる可能性が報告された。
- 生物学的予後因子として1pおよび16qのLOHを同時に示す患者の予後は不良であったとNWTSは報告した。また、RASSF1Aメチル化、WTX変異が予後に関わる可能性が示された。
- わが国におけるJWITSの分子マーカーの研究には、治療が均一でない症例の検体が含まれており、分子マーカーが予後因子になると証明するには、統一プロトコール治療を受ける患者からプロスペクティブに検体を収集し、予後データを解析する必要がある。

臨床試験

- 遠隔転移を有するfavorable histology (FH) 腎芽腫患者に対する新規治療法の有効性と安全性の評価
- わが国の遠隔転移のない腎芽腫患者と遠隔転移を有するFH以外の腎芽腫患者へのリスク別治療法の有効性の評価