

## リスク分類

腎芽腫  
低リスク群

Stage I or II, FH (favorable histology)  
Stage I, FA (focal anaplasia) or  
DA (diffuse anaplasia)

腎芽腫  
中間リスクA群

Stage III, FH  
Stage II, III, FA

腎芽腫  
中間リスクB群

Stage IV, FH

腎芽腫  
高リスク群

Stage IV, FA  
Stage II-IV, DA

## 適格規準

- 18歳未満の腎腫瘍症例で病理診断が腎芽腫。
- 病期I-IVの患者を対象にし、病期Vの患者は両側腎芽腫プロトコールにより治療する。
- 本臨床試験への参加に対して説明を行い、代諾者（保護者）から文書による同意が得られた症例。
- 本腫瘍に対し、化学療法あるいは放射線治療を施行したことのない症例
- 中央病理診断で、腎芽腫以外の腎腫瘍と診断された場合には、事後不適格症例として解析対象としない。本研究のプロトコール治療は中止して適切な治療に切り替え、「小児固形腫瘍観察研究」参加症例として扱う

## 除外基準

- 再発症例
- 活動性の重複癌がある症例（同時性または無病期間が5年以内の異時性重複癌）
- Performance Status (ECOG/Zubrod Score)が4 の症例
- 重篤な臓器障害（血液、肝、腎、心臓障害）がある症例
  - 白血球数 $<2000/\text{mm}^3$
  - 血小板数 $<100,000/\text{mm}^3$
  - 血清ビリルビン値が正常上限の2.5倍を超える
  - 血清ALT (GPT)値が正常上限の2.5倍を超える
  - 血清総胆汁酸値が正常上限の2.5倍を超える
  - 血清クレアチニン値が正常上限の1.5倍を超える
- 治療が必要な心疾患を有する
- その他本試験のプロトコール治療に耐えられないことが予想される疾患を有する場合または主治医が本試験に適当でないと判断した症例
- 精神疾患または精神症状を有し、本試験への参加が困難と判断される症例

遠隔転移を有するfavorable histology  
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

## 主要目的

肺転移のみのfavorable histology(FH)腎芽腫患者(腎芽腫中間リスクB群)に対して、6週間のRegimen DD-4A(アクチノマイシンD、ビンクリスチン、ドキソルビシン)により肺転移巣が消失した患者には全肺照射を省略しDD-4Aを継続、消失しない患者には全肺照射を実施しDD-4Aにシクロホスファミドとエトポシドを追加した治療(Regimen M)を行い、その有効性と安全性を試験する。

## 副次的目的

- 肺転移を有するFH腎芽腫患者の肺転移巣について中央画像評価による初期化学療法6週での反応性を検討する。
- 肺転移以外の遠隔転移を有するFH腎芽腫患者に対しては、DD-4Aにシクロホスファミドとエトポシドを追加した治療(Regimen M)の有効性を検討する。
- 治療にともなう有害事象の発生頻度およびその転帰を把握する。
- 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。

## エンドポイント

### 主要評価項目

1. 肺転移のみのFH腎芽腫患者に対して、6週間のDD-4Aにより肺転移巣が消失した場合、全肺照射を省略し、DD-4Aをさらに19週間施行した4年無イベント生存率EFS
2. 肺転移のみのFH腎芽腫患者に対して、6週間のDD-4Aにより肺転移が消失しない場合、DD-4Aにシクロホスファミドとエトポシドを追加し(Regimen M)、全肺照射を実施した4年EFS

### 副次評価項目

1. 全生存率、再発率、治療完遂率
2. 中央画像評価による肺転移を有するFH腎芽腫患者の6週間の初期化学療法DD-4Aによる肺転移巣の消失率
3. 肺転移以外の遠隔転移を有するFH腎芽腫患者に対しては、DD-4Aにシクロホスファミドとエトポシドを追加したRegimen Mを施行した4年EFS
4. 有害事象(腎機能、肺機能、心機能、二次がん)の発生頻度と転帰
5. 腎芽腫患者から腫瘍検体を採取し、WT1およびWTX遺伝子変異、RASSF1Aメチル化異常、1pおよび16qのLOHのそれぞれの異常頻度
6. 中央病理診断医による腫瘍の病理診断

## 背景と根拠

- 肺転移を有する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。
- SIOP-9では、59例のStage IV腎芽腫患者のうち、6週間のビンクリスチン、アクチノマイシンD、ドキソルビシンからなる術前化学療法後に、化学療法のみで肺転移が消失した34例と手術によって肺転移が消失した6例では、全肺照射を施行せず、5年RFSは67.5%、OSは87.5%であった。術前化学療法で肺転移が消失しなかった19例のうち、10例が再発し、うち9例が anaplastic histology であった。

- NWTS-5におけるStage IV、FH腎芽腫患者の5年EFSは74.6%であり、ほとんどが肺転移例で、化学療法DD-4Aと全肺照射を受けていた。一方、NWTS-4,5でCTのみで肺転移を指摘されたStage III腎芽腫患者は、DD-4Aのみで治療され、5年EFSは81%であった。COG (AREN0533)では、肺転移のみのFH腎芽腫患者に対し、DD-4Aにより6週までに肺転移が消失した場合には全肺照射を省略し、消失しない場合にはシクロホスファミドとエトポシドを追加、全肺照射を行い、4年のEFSは78%であった。
- そこでJWiTS-3では、肺転移のみのFH腎芽腫患者に対して、6週間のDD-4Aにより肺転移巣が消失した場合には全肺照射を省略し、消失しない場合にはDD-4Aにシクロホスファミドとエトポシドを追加し、全肺照射を行う治療の有効性と安全性を試験する。

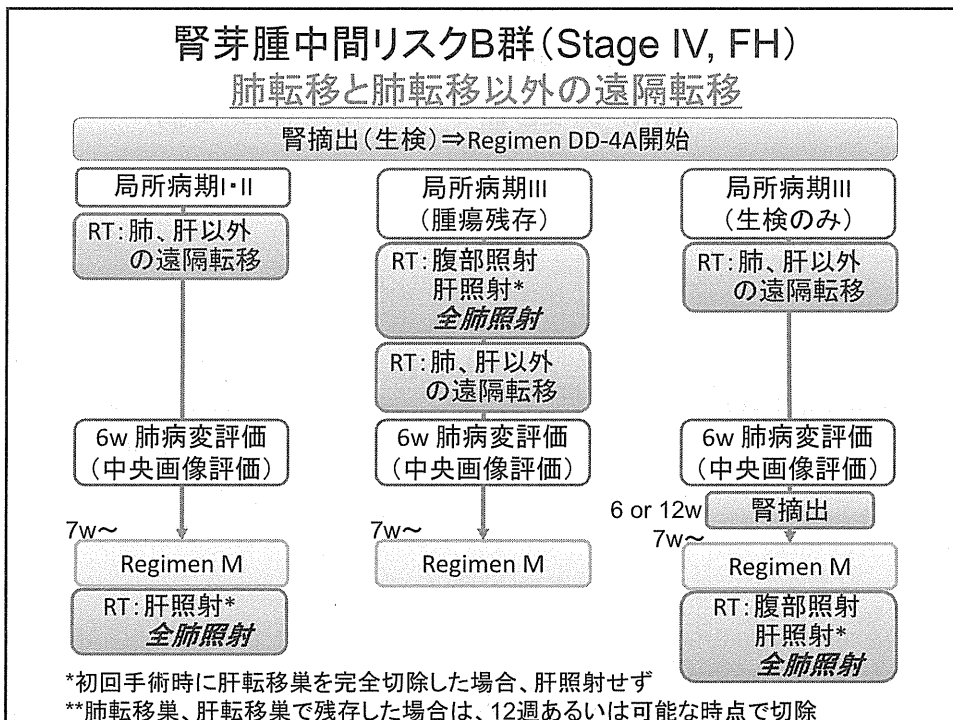
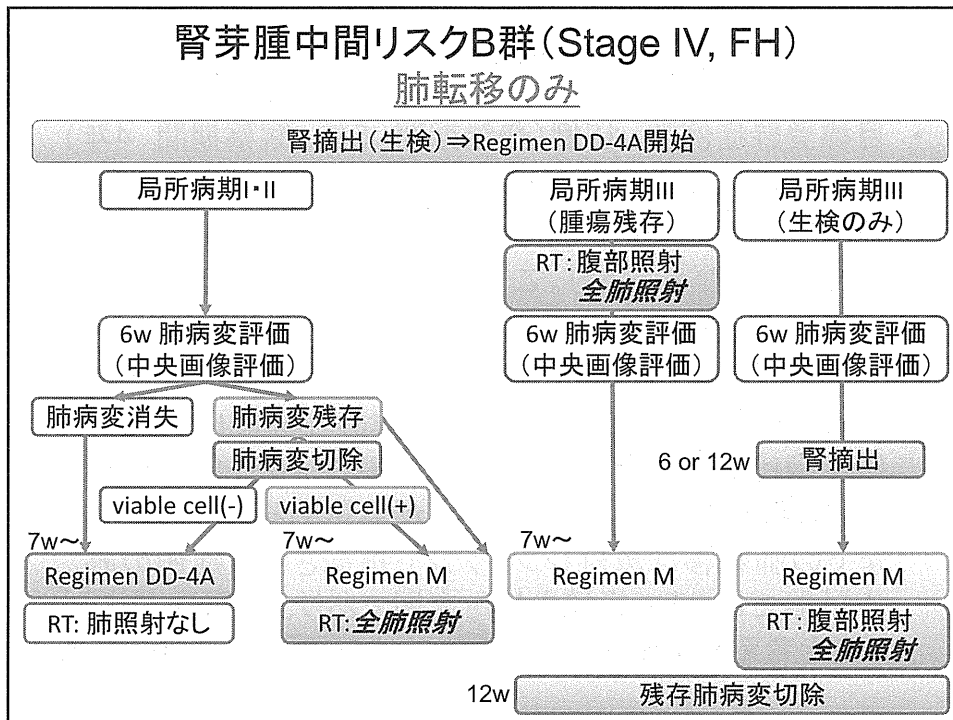
## 目標登録症例数の設定根拠・見込み

- 目標登録症例数 15例(登録期間 5年、観察期間 4年)
- この集団の4年無増悪生存確率が80%のとき、15例で期待される90%信頼区間の片側長さは0.19となる(二項分布を用いた信頼区間)。これより、期待される信頼区間の下限は61%となる。この値は目標値である80%に比べて劣っていないことを示すのに妥当であると考えられる。
- JWITSにおいて1996年から2012年の16年間にStage IV腎芽腫は49例中少なくとも47例がFHである。Stage IV、FH腎芽腫が年3例、5年で15例が見込める。さらに、これまでの肺転移は単純レントゲンで指摘された症例のみ、本試験ではCTで指摘された症例であり、症例数が増加すると考えられる。以上より5年で15例の登録が見込める。

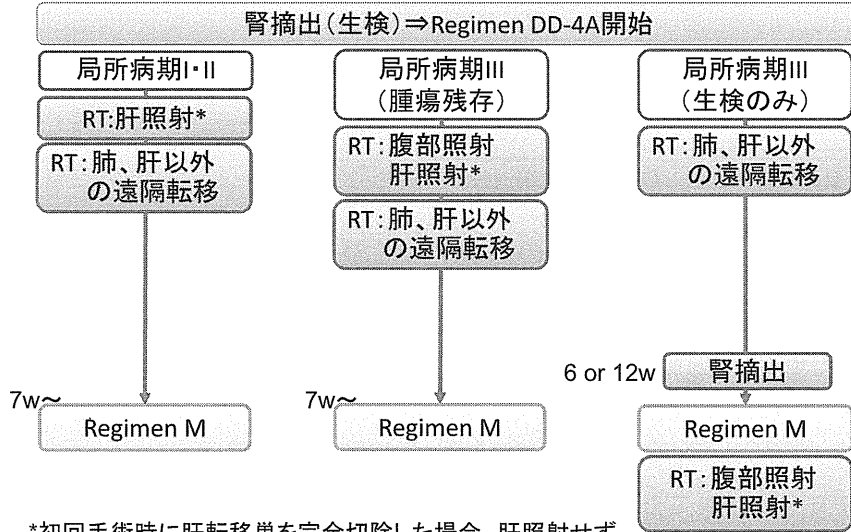
## 試験デザイン

	病期・病理診断	治療(原則腎摘)
腎芽腫 低リスク群	Stage I or II, FH Stage I, FA or DA	Regimen EE-4A RT: なし
腎芽腫 中間リスクA群	Stage III, FH Stage II, III, FA	Regimen DD-4A RT: 腹部(局所病期III)
腎芽腫 中間リスクB群	Stage IV, FH	Regimen DD-4A (6w) ⇒肺転移 中央画像評価 Regimen DD-4A or Regimen M RT:腹部(局所病期III)、 全肺(-)or(+)、転移巣*(+)
腎芽腫 高リスク群	Stage IV, FA Stage II-IV, DA	Regimen I RT: 腹部(局所病期III) 全肺(+)、転移巣(+)

FH: favorable histology  
FA: faocal anaplasia DA: diffuse anaplasia

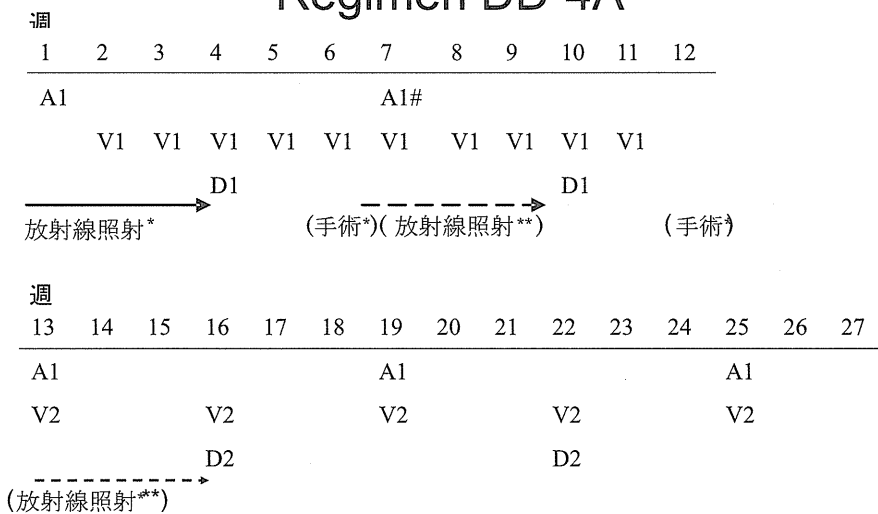


## 腎芽腫中間リスクB群 (Stage IV, FH) 肺転移がなく肺転移以外の遠隔転移のみ



\*初回手術時に肝転移巣を完全切除した場合、肝照射せず  
\*\*肺転移巣、肝転移巣で残存した場合は、12週あるいは可能な時点で切除

## Regimen DD-4A



(手術\*) : 初回手術生検例は6週あるいは12週で二期手術  
(放射線照射)

A1: アクチノマイシン    D1, D2: ドキソルピシン    V1, V2: ビンクリスチン



## Regimen M

週	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12									
	DD-4A							V1	V1		V1	V1									
							C1			C1											
							E1			E1											
	放射線治療*						(手術*)放射線治療**														
週	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33
	V2			V2					評	V2					V2			V2		評	
	A1			A1						A1					A1			A1			
	D1			D1					価	D1					D1			D1		価	
	(手術**)放射線治療***						C1						C1								
							E1						E1								

(手術\*)：初回手術生検例は6週あるいは12週で二期手術  
(放射線照射)

V1, V2: ビンクリスチン    C1: シクロホスファミド    E1: エトポシド  
A1: アクチノマイシン    D1: ドキソルビシン

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favorable histology以外の腎芽腫患者へのリスク別治療法の有効性の評価

## 主要目的

遠隔転移のない腎芽腫患者と遠隔転移を有する favorable histology 以外の腎芽腫患者に対する JWITS-2 と同じリスク別治療のわが国における有効性を評価する。

## 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。
- 治療にともなう有害事象の発生頻度およびその転帰を把握する。

## エンドポイント

### 主要評価項目

- リスク別治療による4年無イベント生存率EFS

### 副次評価項目

1. 腎芽腫患者から腫瘍検体を採取し、*WT1*および*WTX*遺伝子変異、*RASSF1A*メチル化異常、1pおよび16qのLOHのそれぞれの異常頻度
2. 中央病理診断医による腫瘍の病理診断
3. 全生存率、再発率、治療完遂率
4. 有害事象(腎機能、肺機能、心機能、二次がん)の発生頻度と転帰

### 副次評価項目

1. 腎芽腫患者から腫瘍検体を採取し、*WT1*および*WTX*遺伝子変異、*RASSF1A*メチル化異常、1pおよび16qのLOHのそれぞれの異常頻度
2. 中央病理診断医による腫瘍の病理診断
3. 全生存率、再発率、治療完遂率
4. 有害事象(腎機能、肺機能、心機能、二次がん)の発生頻度と転帰

## 目標登録症例数の設定根拠・見込み

目標登録症例数 100例(登録期間5年 観察期間4年)  
 先行研究のデータにおいて、RASSF1Aメチル化を0.07と0.62で区切り3群の評価を行った。各群の4年EFSを求めると、それぞれ90.8%, 78.0%, 65.6%であった。ここで、各群の頻度はそれぞれ31.4%, 50.3%, 18.3%であった。3群のEFS比較をLog-rank検定で行ったときの検出力をシミュレーションで求めると、下記表のとおりとなった。100例で検出力70%が確保できており、現実的に登録が可能な症例数である程度の統計的な評価は可能であると考えられた。

症例数	有意水準	
	両側5%	両側10%
100	0.592	0.710
110	0.623	0.730
120	0.664	0.779
130	0.708	0.797
140	0.738	0.832
150	0.771	0.853
160	0.801	0.871

## 試験デザイン

	病期・病理診断	治療(原則腎摘)
腎芽腫 低リスク群	Stage I or II, FH Stage I, FA or DA	Regimen EE-4A RT: なし
腎芽腫 中間リスクA群	Stage III, FH Stage II, III, FA	Regimen DD-4A RT: 腹部(局所病期III)
腎芽腫 中間リスクB群	Stage IV, FH	Regimen DD-4A (6w) ⇒肺転移 中央画像評価 Regimen DD-4A or Regimen M RT: 腹部(局所病期III)、 全肺(-) or (+)、転移巣*(+)
腎芽腫 高リスク群	Stage IV, FA Stage II-IV, DA	Regimen I RT: 腹部(局所病期III) 全肺(+), 転移巣(+)

FH: favorable histology  
 FA: faocal anaplasia DA: diffuse anaplasia

## Regimen EE-4A

週	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A1				A1			A1			A1		
		V1	V1	V1	V1	V1	V1	V1	V1	V1	V1	V1

週	13	14	15	16	17	18	19
A1				A1			A1
V2			V2	V2		V2	V2

A1: アクチノマイシン      V1, V2: ビンクリスチン

## Regimen DD-4A

週	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A1							A1#					
		V1	V1	V1	V1	V1	V1	V1	V1	V1	V1	V1
	→ D1 放射線照射*			-----→ D1 (手術*)(放射線照射**)				→ D1 (手術*)				

週	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
A1							A1						A1		
V2				V2			V2			V2			V2		
	-----→ D2 (放射線照射**)										→ D2				

(手術\*): 初回手術生検例は6週あるいは12週で二期手術  
(放射線照射)

A1: アクチノマイシン    D1, D2: ドキソルビシン    V1, V2: ビンクリスチン

## Regimen I

週

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	V1	V1		V1	V1	V1	V1	V1		V1	V1
D1						D1					
			C1			C2			C1		
			E1						E1		
			→								
			放射線照射*								(手術*)

週

13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
V2	V2					V2						V2		
D1						D1						D1		
C2			C1			C2			C1			C2		
			E1						E1					
			→											
			(放射線照射**)											

(手術\*) : 初回手術生検例は6週あるいは12週で二期手術

(放射線照射\*) : 二期手術後腹部照射

C1, C2: シクロホスファミド	D1: ドキソルビシン
E1: エトポシド	V1, V2: ビンクリスチン

## JWiTS-3 放射線療法の概要

JCCG\_JWiTS 委員会 JWITS-3 WG 野崎美和子

### 放射線治療の適応

病期	組織型	放射線治療の適応
I・II	FH/UFH	放射線治療なし
III	FH/UFH	腹部照射を行う。
IV	FH	局所病期Ⅲに腹部照射を行う。 化学療法6週後に肺転移残存があれば全肺照射を行う。 肝転移が初回完全切除できなければ肝照射を行う。 肺・肝転移以外の転移巣に対しては局所照射を行う。
	UFH	局所病期Ⅲに腹部照射を行う。 肺転移があれば全肺照射を行う。 肝転移があれば肝照射を行う。 肺・肝転移以外の転移巣に対しては局所照射を行う。

## 放射線治療のタイミング

- ① 局所病期Ⅲの腹部照射
  - ・ 初回手術時の肉眼的腫瘍残存では術後化学療法導入と同時に開始する。
  - ・ 初回生検のみの症例では二期手術後の化学療法再開と同時に開始する。
- ② 全肺照射
  - ・ 腹部照射①が必要とされる場合は同時に行う。
- ③ 肝照射
  - ・ 原発巣に対する腹部照射①が必要とされる場合は同時に行う。
- ④ 肺・肝以外の遠隔転移への照射
  - ・ 初回化学療法の開始と同時に局所照射を行う。

## 局所病期Ⅲの臨床所見による 照射体積と照射線量

治療部位	臨床所見と照射線量	
側腹部照射	局所病期Ⅲ	10.8Gy (1.8Gy × 6fr) 残存腫瘍がある 場合ブースト照射 10.8Gyする。
全腹部照射 (WAI)	局所病期Ⅲのうち以下のいずれ かの場合 a) 細胞診陽性腹水 b) 術前腫瘍破裂(後腹膜を含む) c) 広範な術中腫瘍細胞散布 d) 腹膜播種	10.5Gy (1.5Gy × 7fr) 残存腫瘍がある 場合ブースト照射 10.8Gyする。



## 遠隔転移への照射体積と照射線量（肺）

治療部位	臨床所見と照射線量
全肺照射	<p>肺転移 favorable histology症例 1) 局所病期 I, II i) 6週間の化学療法後の効果判定で肺残存病変がある時、すべての肺残存病変が切除困難である場合、切除できても病理組織学的に腫瘍残存がある場合には、第7週から全肺照射を行う。 ii) 肺転移と同時に肺転移以外の遠隔転移を有する患者に対しては、6週間後の化学療法後に、肺残存病変の有無にかかわらず、第7週から全肺照射を行う。</p> <p>2) 局所病期 III 術後化学療法の導入と同時に腹部照射とともに全肺照射を行う。</p> <p>Diffuse、focal anaplasia患者 術後化学療法の導入と同時に全肺照射を行う。</p>
	<p>10.5Gy (1.5Gy × 7fr) : &lt;12ヶ月</p> <p>12Gy (1.5Gy × 8fr) : ≥12ヶ月</p>

## 遠隔転移への照射線量と照射体積 （脳・肝・骨・リンパ節）

治療部位	臨床所見と照射線量
全脳照射	<p>脳転移 21.6Gy (1.8Gy × 12fr) 残存腫瘍がある場合 ブースト照射10.8Gyする。</p>
肝照射	<p>限局性肝転移 19.8Gy (1.8Gy × 11fr) 残存腫瘍がある場合 ブースト照射5.4-10.8Gy する。</p> <p>び慢性肝転移(全肝照射) 14.4Gy(1.8Gy × 8fr) 残存腫瘍がある場合 ブースト照射5.4-10.8Gy する。</p>
骨照射	<p>骨転移 25.2Gy (1.8Gy × 14fr)</p>
リンパ節照射	<p>非切除リンパ節転移 19.8Gy (1.8Gy × 11fr)</p>

## 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)

1) 初診時肺転移のあるfavorable H. 腎芽腫の治療

2) わが国の遠隔転移のない腎芽腫患者(腎芽腫低リスク群、中間リスクA群)と遠隔転移を有するfavorable histology以外の腎芽腫患者(腎芽腫高リスク群)へのリスク別治療法の有効性の評価

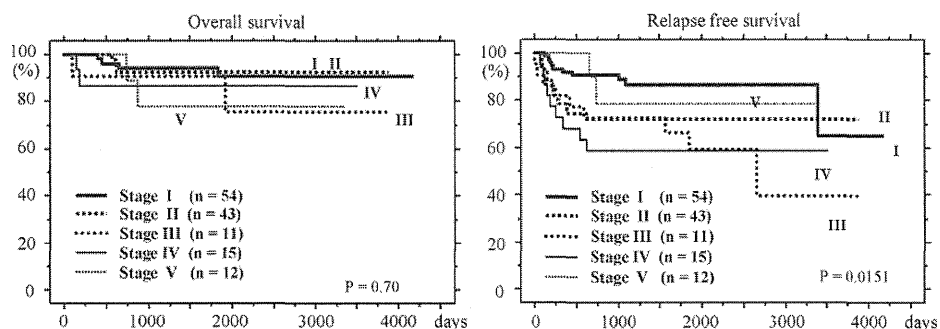
1) + 2) 分子遺伝学的予後因子の検討

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)

## Wilms腫瘍治療の現状

全5年生存率は約90%に向上しているが、再発例、unfavorable histology, 両側性腫瘍、初診時遠隔転移例の無再発生存率は70%である。また全治療例の70%に何等かの晩期障害が発生しており、QOLの向上のために、さらなる治療法の改善が必要である。

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 (11):923-9.



Comparisons of RFS for NWTS-3 children with FH, as originally randomly assigned. Green DM. JCO 2004

Table 2. Comparisons of RFS for NWTS-3 Children With FH, As Originally Randomly Assigned

Histology*	Stage*	Regimen*	No. of Patients Assessed†	Patients With Disease Relapse‡						Relapse-Free Patients§			
				No. Observed	No. Expected§	P	RR	95% CI	8 Years		16 Years		
									No. of Patients	95% CI	No. of Patients	95% CI	
FH	I	L	271	32	25.8	.08	0.61	0.35 to 1.07	89.4	85.0 to 92.5	88.9	84.5 to 92.2	
		EE	258	19	25.2				93.0	89.1 to 95.5	92.5	88.6 to 95.2	
FH	II	K	59	7	6.6	.83	0.89	0.30 to 2.64	91.4	80.6 to 96.3	89.6	78.2 to 95.2	
		DD	57	6	6.4				89.3	77.8 to 95.1	89.3	77.8 to 95.1	
FH	II	K2	60	3	5.9	.10	2.88	0.78 to 10.60	94.8	84.3 to 98.3	94.8	84.8 to 98.3	
		DD2	63	9	6.1				87.1	75.9 to 93.3	85.1	73.3 to 92.0	
FH	III	K1	65	17	13.8	.24	0.64	0.31 to 1.34	73.0	60.2 to 82.3	73.0	60.2 to 82.3	
		DD1	64	12	15.2				80.4	68.7 to 88.6	80.4	68.7 to 88.6	
FH	III	K2	70	17	13.1	.12	0.52	0.22 to 1.20	77.1	65.4 to 85.3	75.4	63.4 to 83.9	
		DD2	61	8	11.9				86.7	75.1 to 93.1	86.7	75.1 to 93.1	
Stage III (stratified)¶		Non-DOX	135	34	26.9	.05	0.68	0.34 to 1.02	75.2	66.9 to 81.6	74.2	65.8 to 80.9	
		DOX	125	20	27.1				83.7	75.9 to 89.2	83.7	75.9 to 89.2	
Stage III (stratified)**		10 Gy RT	131	25	28.3	.36	1.28	0.75 to 2.19	81.6	73.8 to 87.2	80.6	72.6 to 86.4	
		20 Gy RT	129	29	25.7				76.9	68.5 to 83.4	76.9	68.5 to 83.4	
Overall difference (stratified)††		Non-DOX	254	44	39.4	.30	0.80	0.51 to 1.24	83.5	78.3 to 87.6	82.6	77.3 to 86.8	
		DOX	245	35	39.6				85.9	80.8 to 89.7	85.4	80.2 to 89.3	
FH	IV	DD-RT	68	17	15.7	.65	0.85	0.43 to 1.71	76.5	64.5 to 84.9	76.5	64.5 to 84.9	
		J	70	15	16.3				81.4	70.1 to 88.8	77.6	65.4 to 85.9	

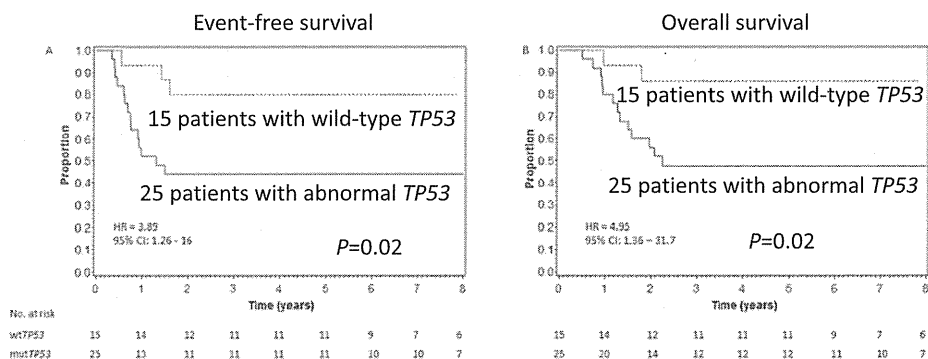
Favorable histology 腫瘍患者の10-25%は再発する。再発後、強化化学療法で救命できる患者は50%である。→ 初回治療前に再発高リスク群を予測することが重要。

Diffuse anaplasia: Unfavorable histology

Dome et al. NWTS-5. JCO 2006  
Anaplastic histology 218/2596 (10.8%)  
4-yr EFS: I 69.5%; II 82.6%; III 64.7%; IV 33.3%

Oue et al. JWITS-1. Pediatr Sur Int 2009  
Anaplastic histology 6/172 (3.5%)  
All alive 2-8 years

Maschietto M, et al. TP53 mutational status is a potential marker for risk stratification in Wilms tumour with diffuse anaplasia. PLoS One. 2014



TP53異常をもつdiffuse anaplasia腫瘍患者の生存率はTP53正常diffuse anaplasia腫瘍患者より不良である

Grundy P et al. Loss of Heterozygosity for Chromosomes 1p and 16q Is an Adverse Prognostic Factor in Favorable-Histology Wilms Tumor: A Report From the National Wilms Tumor Study Group. JCO 23:7312, 2005

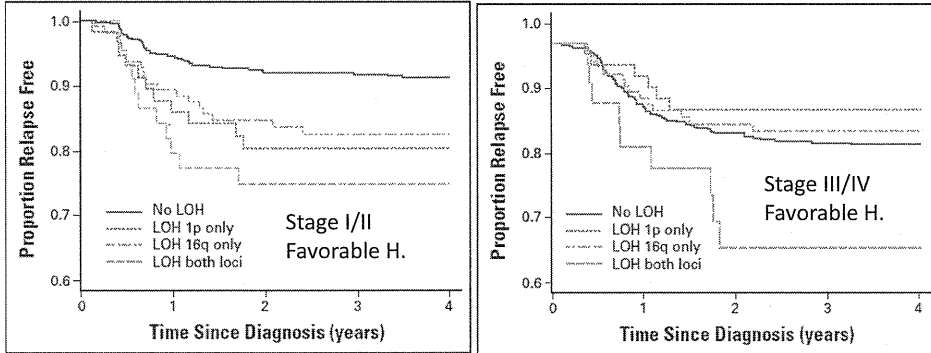
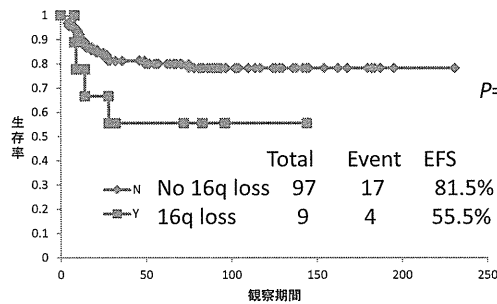


Table 5. RFS and OS by Joint LOH at Chromosomes 1p and 16q for Clinical Stage I/II Favorable-Histology Wilms Tumor Patients

LOH Status	No. of Patients	No. of Relapses	RFS				Overall Survival				
			4-Year RFS (%)	RR*	95% CI	P	No. of Deaths	4-Year OS (%)	RR*	95% CI	P
Neither	750	60	91.2	—	—	—	14	98.4	—	—	—
1p only	60	11	80.4	2.19	1.15 to 4.17	.02	4	91.2	4.03	1.20 to 12.43	.02
16q only	114	19	82.5	1.91	1.14 to 3.21	.01	3	98.1	1.40	0.40 to 4.95	.60
Both	46	11	74.9	2.88	1.51 to 5.49	.001	4	90.5	4.25	1.37 to 13.19	.01

Stage I/II Favorable H with LOH 1p plus 16q: higher risk regimen (EE-4A→DD4A)  
 Stage III/IV Favorable H with LOH 1p plus 16q: higher risk regimens

Event-free survival is shown stratified by 16q loss.



JWITSのデータ  
 16q lossは再発因子  
 1p loss, 1p loss+16q lossで  
 分類しても有意差なし

Overall survival is shown stratified by 16q loss.

