

3グループ (JWiTS, COG, UK) の分析した1p-, 16q-, 1p- plus 16q-の頻度

	COG n=970	JWiTS n=131	UKW1-3 n=426
Neither	750 (77.3%)	107 (81.7%)	309 (72.5%)
1p only	60 (6.2%)	12 (9.2%)	44 (10.3%)
16q only	114 (11.8%)	8 (6.1%)	62 (14.6%) (HR=2.69)
Both	46 (4.7%) (RR=2.88)	4 (3.1%)	11 (2.6%)

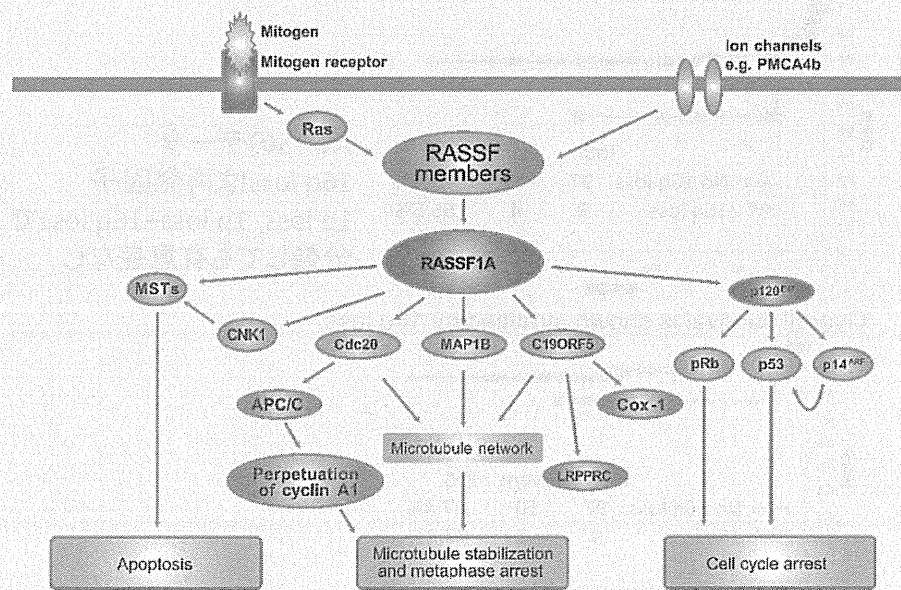
P=0.071
P=0.117

P=0.005

JWiTS, 1p- plus 16q- 4例の予後
 NED 72m, 144m; R→NED 119m; R→DOD 110m

新しい治療研究では、付随研究として、分子遺伝学的
 バイオマーカーの検討を全登録例に行う予定です。

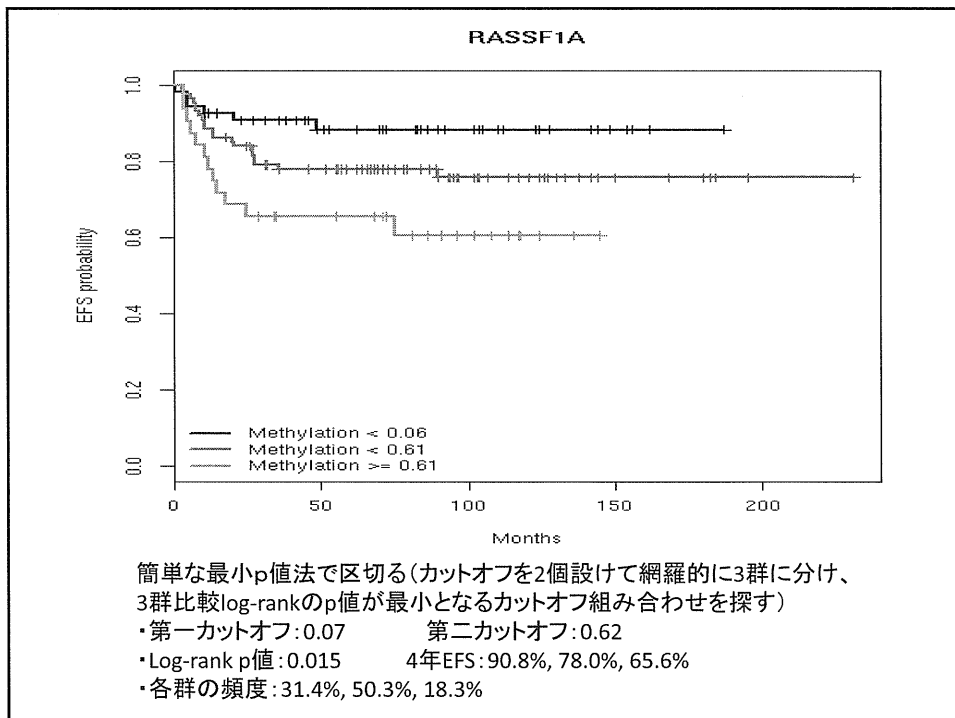
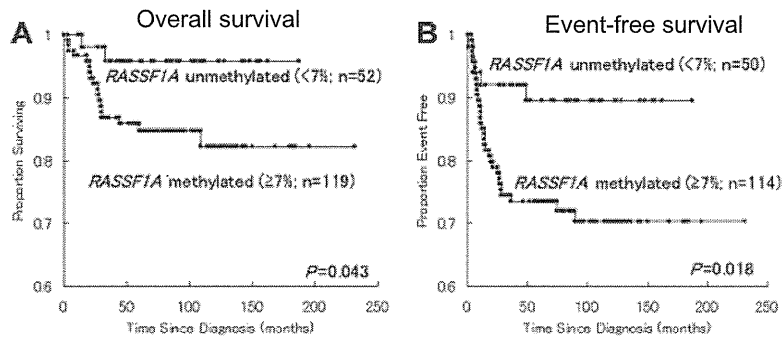
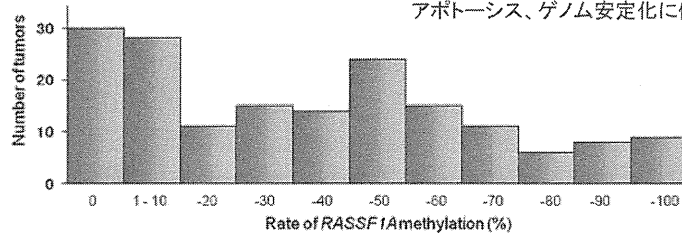
RASSF members pathways and interactions. RASSF proteins can regulate the microtubule network, cell cycle progression, or apoptosis by recruiting common and unique effectors.



Agathangelou et al Figure 4:

Ohshima et al. Methylation of the *RASSF1A* promoter is predictive of poor outcome among patients with Wilms tumor. PBC 59:499, 2012

*RASSF1A*は癌抑制遺伝子で、細胞周期停止、アポトーシス、ゲノム安定化に働く。



目標登録症例数の設定根拠・見込み(1)

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。

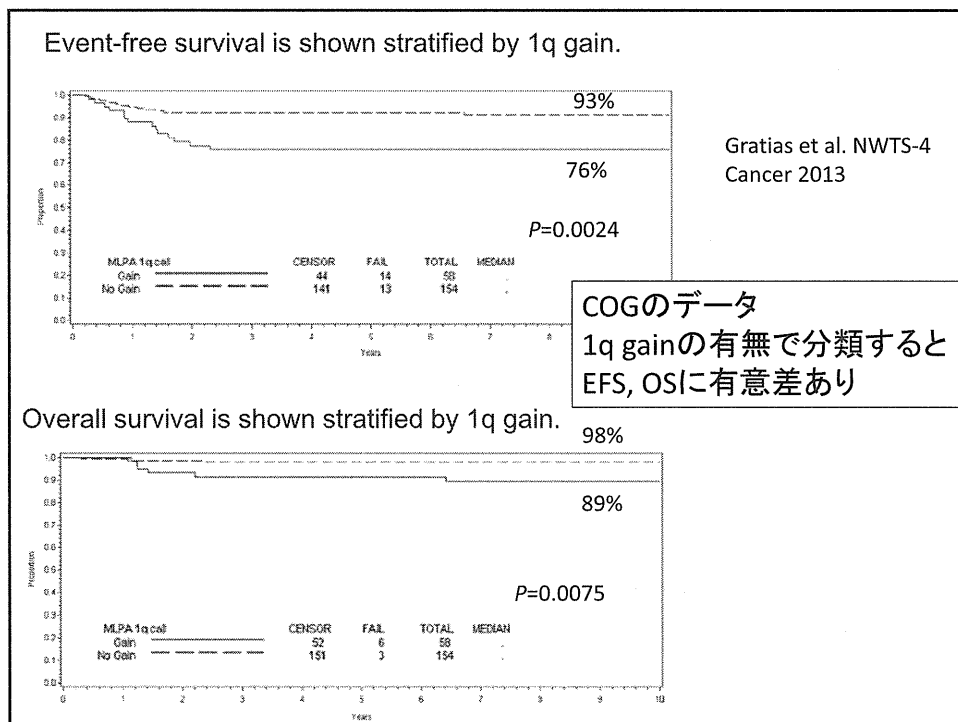
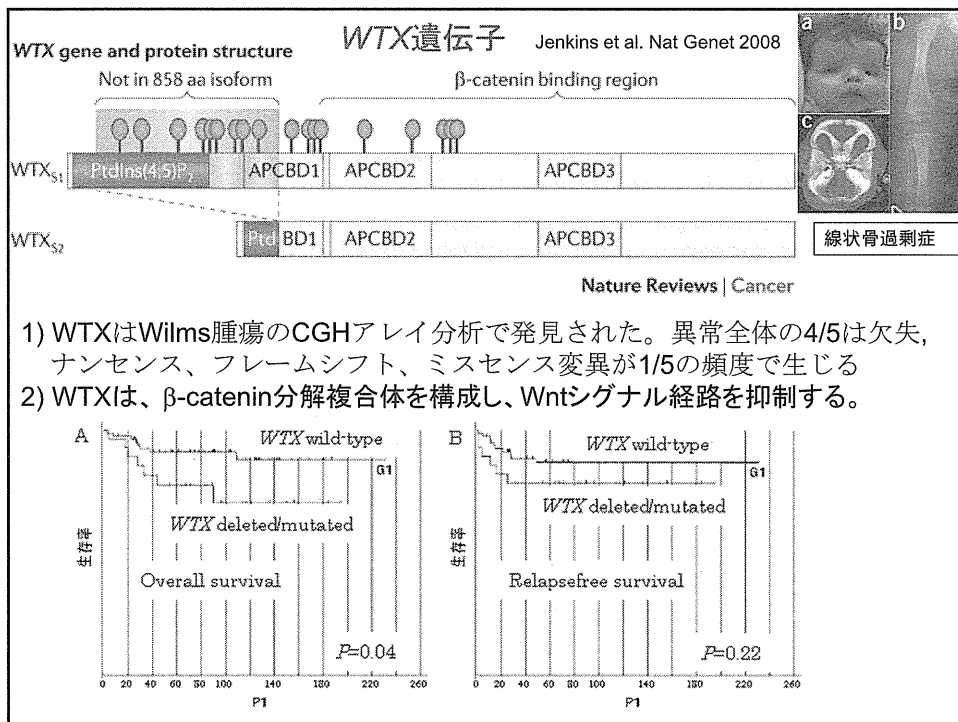
症例数	有意水準	
	両側5%	両側10%
100	0.592	0.710
110	0.623	0.730
120	0.664	0.779
130	0.708	0.797
140	0.738	0.832
150	0.771	0.853
160	0.801	0.871

Clinical and genetic characteristics in 15 patients who died of WT

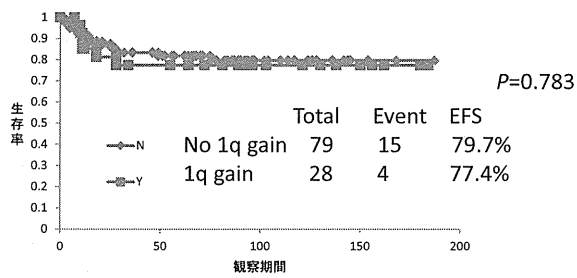
Case	Age, sex	Stage	Pathology	Relapse	Survival period (month)	Genetic abnormality
1	13y1m, F	IV	Favorable	+	28	WTX, 1p LOH
2	2y8m, M	III	Favorable	+	44	WTX, IGF2 UPD
3	15y2m, M	II	Favorable	+	23	IGF2 LOI
4	6y9m, F	IV	Favorable	-	4	WTX, TP53, IGF2 LOI
5	2y5m, M	III	Favorable	+	30	WT1, CTNNB1
6	0y3m, F	I	Favorable	+	33	WTX
7	2y1m, F	IV	Focal anaplasia	?	20	WTX
8	3y8m, F	II	Focal anaplasia	?	18	WTX, 16q LOH
9	1y7m, M	V	Favorable	+	28	WT1, CTNNB1, IGF2 UPD
10	4y7m, M	IV	-	?	4	WTX, TP53
11	1y4m, F	I	-	+	27	WTX
12	2y0m, M	I	Favorable	+	60	WTX
13	0y6m, F	I	Favorable	+	14	
14	6y4m, F	I	Favorable	+	110	WTX
15	1y9m, M	IV	Favorable	+	30	

F female, M male, UPD uniparental disomy, LOI loss of imprinting, LOH loss of heterozygosity

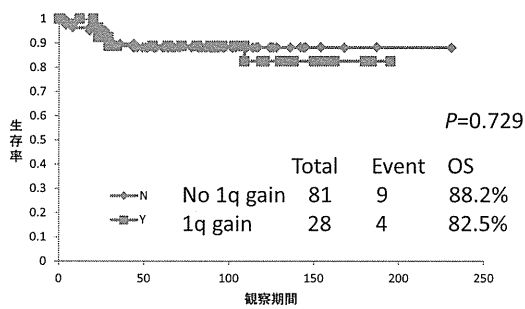
WTX abnormality 10/15 (66.6%)



Event-free survival is shown stratified by 1q gain.



Overall survival is shown stratified by 1q gain.



JWiTSのデータ
1q gainの有無で分類しても
EFS, OSに有意差なし

COGとJWiTSで解析した,1q gainの有無とEvent-free survivalとOverall survival

	COG n=212	EFS	OS	JWiTS n=106	EFS	OS
1q gain	58 (27.4%)	76%	89%	27 (28) 25.5%	77.4%	82.5%
No 1q gain	154 (72.6%)	93%	98%	79 (81) 74.5%	79.7%	88.2%
P-value		0.0024	0.0075		0.729	0.783

両研究で1q gainの頻度は同等。
1q gainの有無で、COGではEFS, OSに有意差あり、JWiTSでは有意差なし

まとめと研究計画

- 1) 再発予知や、予後良好群を予知するバイオマーカーの研究は、治療成績の改善や晩期障害の少ない治療法の開発のために重要である。
- 2) COGは1p loss + 16q lossが予後不良因子であると決め、陽性例は治療強度の高いregimenを使用し、治療成績の改善を目的とする研究を進めている。また、1q gainが予後不良因子であるとする研究がCOG, UKなどから報告されている。
- 3) JWITSおよびUKの報告では、16q loss単独が、予後不良因子であるとの結果を得た。1p loss, 16q loss, (1q gain)が予後因子であるかどうかをprospective studyで検証する。
- 4) JWITSの先行研究でがん抑制遺伝子*RASSF1A*メチル化が腎芽腫の予後不良因子であることを証明した。Prospective studyで予後因子であることを確立したい。
- 5) *WTX1*はがん抑制遺伝子で、その異常はWntシグナル伝達系を活性化する。先行研究で予後因子である可能性が示唆されたので、prospective studyにより検証する。
- 6) 上記の研究により新しい予後因子を確立し、次期プロトコール研究の層別化に用い治療成績の改善と、QOLの高い治療法を開発する。

平成26年度厚生労働科学研究委託費・革新的がん医療実用化研究事業

「難治性小児悪性固形腫瘍における
診断バイオマーカーの同定と新規治療法の開発に関する研究」班

悪性ラブドイド腫瘍(RTK)に対する 新規治療法による臨床試験

日本ウイルムス腫瘍研究グループ
日本大学医学部 小児科 陳 基明

平成27年1月24日 慶應義塾大学

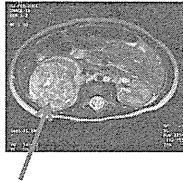
平成26年度第2回檜山班 班会議

背 景

- Rhabdoid tumor of the kidney (RTK)は、1978年にNWTSGの病理学者からWilms腫瘍とは、異なった腫瘍であることが報告された。
- RTKは、乳幼児早期に発症するまれな致死的な腫瘍であり、5歳以上には希である。
- 腫瘍細胞の起源は、不明である。
- 1998年に RTK に*hSNF5/IN11* 遺伝子の欠失、変異がみられることが明らかとなった。
- RTK は、全生存率が20-25%程度の最も予後不良な固形腫瘍の一つとして考えられている。

JWiTS

臨床所見



- 発熱、血尿、腹部腫瘍を主訴にして乳幼児に発症し、病期が進行していることが多い。
- 転移部位は、多発性で、肺、肝臓、中枢神経に多い。
- RTK patients (10-15%) は、中枢神経に進展して、atypical teratoid-rhabdoid tumors (aT-RT)と呼ばれる。
- RTK と中枢神経のaT-RT of CNS は、遺伝子学的に*hSNF5/INI1* 遺伝子の欠失を認める。
- 満足すべき治療法は、未だ報告されていない。

JWiTS

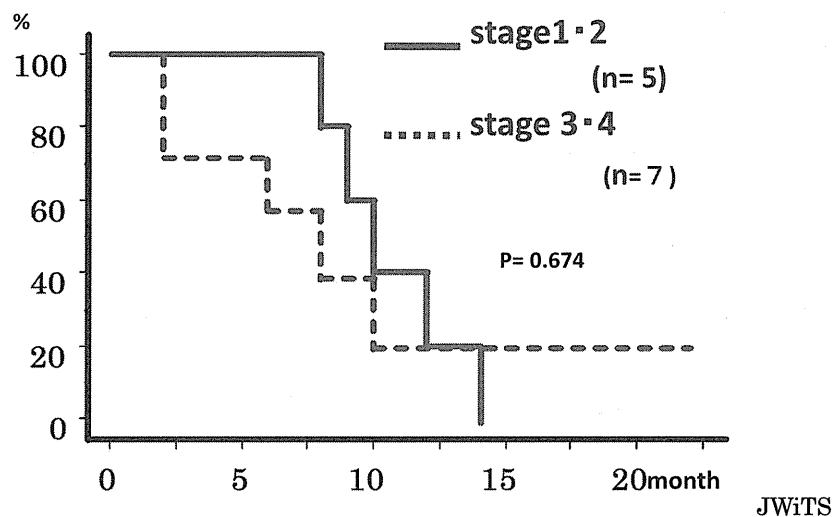
JWiTS - 1 in RTK Study (1997—2005)

No of Patients

	stage 1	stage2	stage 3	stage4	Total
Sex					
Male	3	1	2	4	10
Female	2	3	2	3	10
Age					
< 12 mo	3	1	1	4	9
12 - 24 mo	1	2	2	2	7
> 24 mo	1	1	1	1	4

JWiTS

病期別による全生存率 (JWiTS -1)



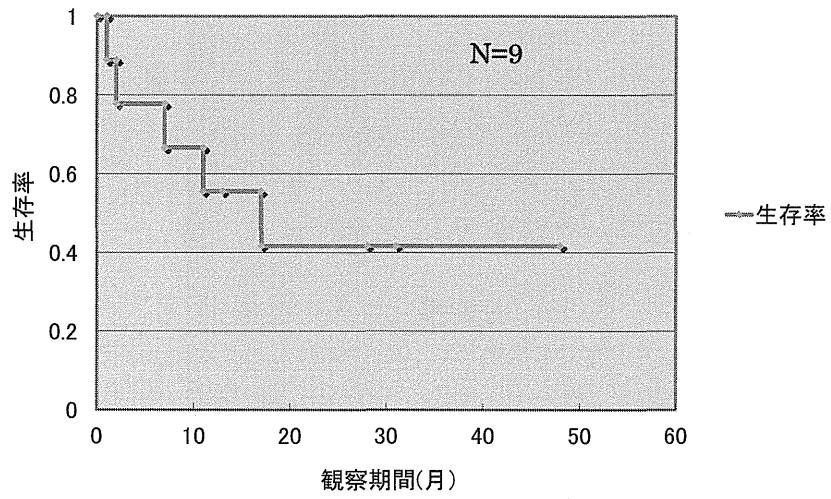
JWiTS - 2 in RTK Study (2006—2009)

No of Patients

	stage 1	stage 2	stage 3	stage 4	stage 5	Total
Sex						
Male	1	0	1	1	0	3
Female	1	1	1	2	1	6
Age						
< 12 mo	1	1	0	2	1	5
12 - 24 mo	0	0	2	0	0	2
> 24 mo	1	0	0	1	0	2

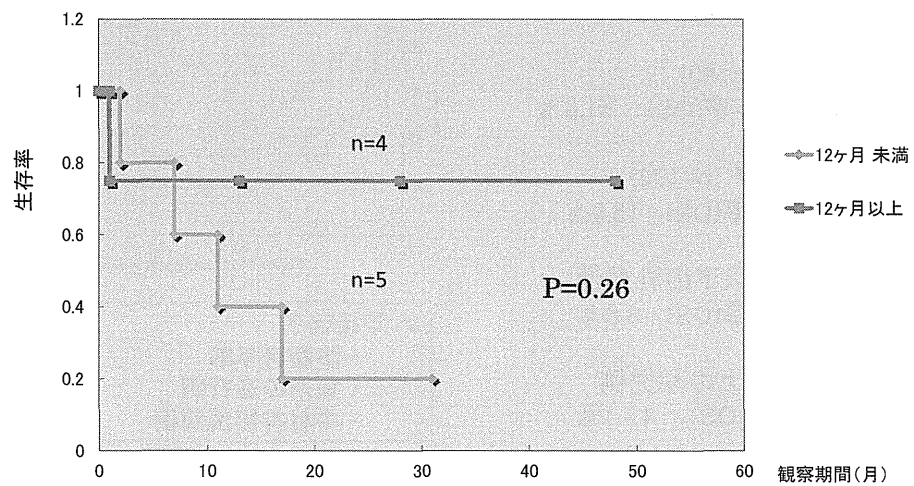
JWiTS

全生存率 (JWiTS-2)



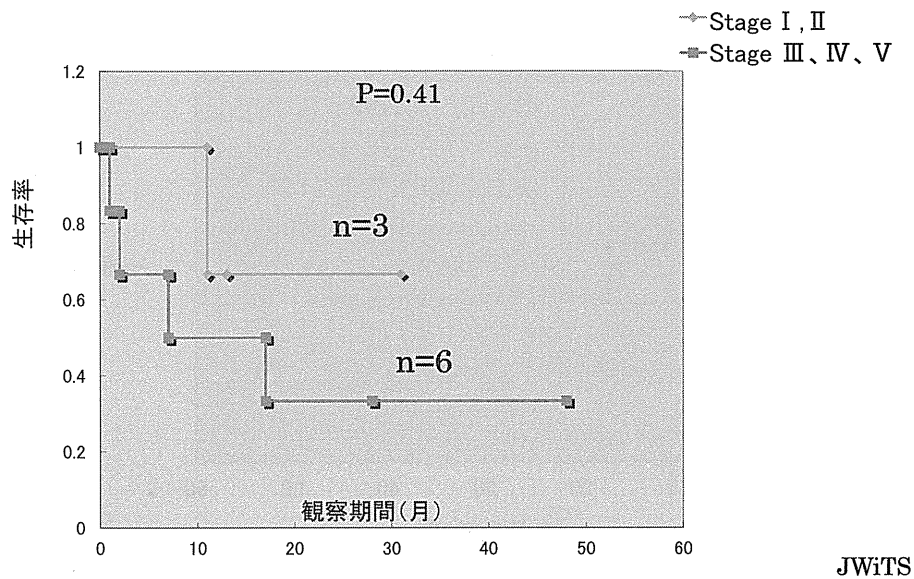
JWiTS

年齢別 全生存率 (JWiTS-2)



JWiTS

病期別 全生存率 (JWiTS-2)

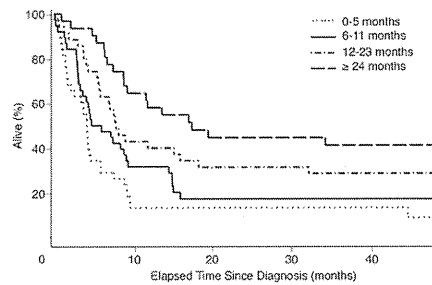


NWTSにおける治療成績

Tomlinson GE, et al.2005,23:7641-7645, JCO

33年間におけるNWTS1,2,3,4,5におけるRTKと診断された患児は142例であった。

- 病期 I / II (n=40)
4年全生存率(OS) : 41.8 %
- 病期 III / IV / V (n=102)
4年全生存率(OS) : 15.9 %
- 診断時6ヶ月以下の乳児例
4年全生存率(OS) : 8.8 %
- 診断時2歳以上の幼児例
全生存率(OS) : 41.1%
- 1人を除き中枢神経浸潤例は全例死亡



✓ 予後因子

- 診断時年齢
- 病期の進行例
- 中枢神経浸潤例

JWiTS

JWiTS - 1 における 化学療法レジメン

Regimen RTK

Week 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24

P		P						P				P						P				P	
E1		E1						E1				E1						E1				E1	
						C2								C2									C2

P=Carboplatin 16.7mg/kg/day X2day
 E1=Etoposide 3.3mg/kg/day X3day
 C2=Cyclophosphamide 14.7mg/kg/day X5day

Drug for chemotherapy

- PE1: Carboplatin + Etoposide
- C2 : Cyclophosphamide

JWiTS

First Line of Chemotherapy of JWiTS -1

- JWiTS / RTK regimen n = 5

└─> Second line therapy

└─> ICE , DD-4A regimen, PBSCT

- Other regimen n = 3

ICE, DD-4A regim

└─> Second line therapy

ITEC
 (Ifosfamide, THP-ADR, Etoposide , Carboplatin)

NB A3
 (Cyclophosphamide, THP-ADR, VCR, CDDP)

JWiTS

JWiTS-2における症例の化学療法詳細

症例	年齢	病期	治療概要
1.	3m	5	ICE (IFM, VP-16, CBDCA)
2.	6m	2	ICE (IFM, VP-16, CBDCA), VDC
3.	8m	4	ICE (IFM, VP-16, CBDCA), VDC
4.	10m	4	ICE (IFM, VP-16, CBDCA), VDC
5.	15y7m	4	ICE (IFM, VP-16, CBDCA), VDC
6.	5m	1	VDC (VCR, DOX, CY), IE (IFM, VP-16)
7.	14m	3	ICE (IFM, VP-16, CBDCA), VTHP-ADR C
8.	27m	1	VDC, IE
9.	30m	3	ICE, VDC, DD-4A, PBSCT (HI-MEC)

JWiTS

Approach for Chemotherapy Regimen

- 報告されている有効な薬剤
 - Doxorubicin, Cyclophosphamide, Etoposide
 - Ifosfamide, Carboplatin
- 有効な薬剤の組み合わせ
 - VDC (Vincristine, Doxorubicine, Cyclophosphamide)
 - ICE (Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide)
 - IE (Ifosfamide, Etoposide)
- RTK患児の特徴
 - 診断時年齢は、約半数が1歳以下である。
 - 化学療法開始時は、ほとんどが、片腎である。
 - 1歳以下は、腎機能をモニタリングを行いながら、十分注意をしてカルボプラチンの投与量の調整が必要である。

JWiTS

Concept for new Chemotherapy Regimen

- RTK患児の特徴
 - ・化学療法開始時は、ほとんどが、片腎である。
 - ・1歳以下は、腎機能をモニタリングを行いながら、十分注意をしてカルボプラチンの投与量の調整が必要である。
- 1歳以下の患児に対してカルボプラチンをファーストラインとして適当か？
 - ・1歳以下の片腎である患児の腎機能に合わせ投与量を調整するのは困難である。
- VDC and IE regimen
 - ・このレジメンはユーイング肉腫に対して有効である。
 - ・このレジメンはICEレジメンより毒性が少ない。

JWiTS

悪性ラブドイド腫瘍(RTK)に対する臨床試験

■ 研究目的

- ・主要目的
 - 全病期のRhabdoid tumor of the kidney (RTK)に対して多剤併用化学療法、手術、放射線療法を施行しその集学的治療法の有効性を評価する。
- ・副次的目的
 - 中央病理診断を行い、化学療法による効果としての無病生存や再発の臨床データと関連を検討する。
 - 治療にともなう有害事象の発生頻度を把握する。

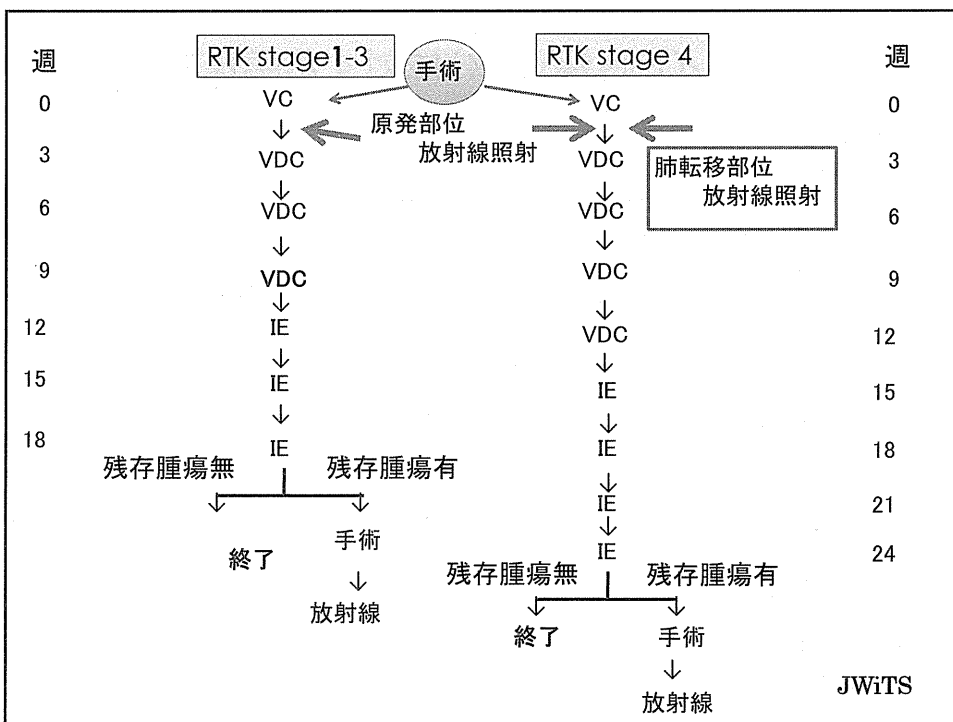
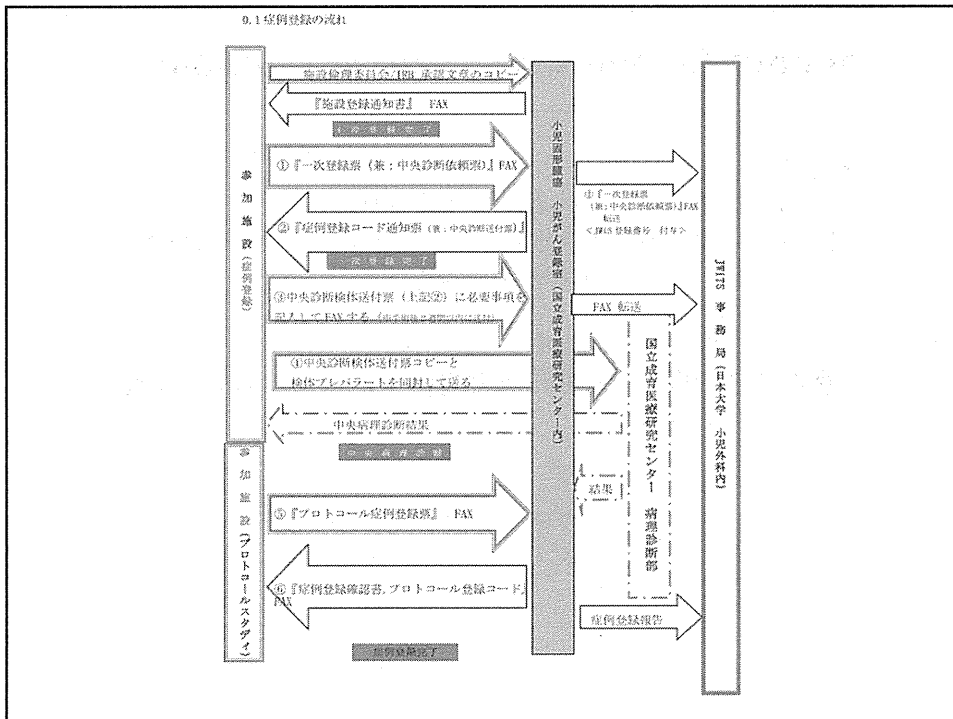
■ 評価項目

- ・主要評価項目
 - ・1年間全生存率
- ・副次的評価項目
 - ・無病生存率
 - ・再発率
 - ・有害事象の種類と割合

■ 予定登録数と研究期間

- ・8年間 20例 研究期間は9年間。

9.1 症例登録の流れ



JWITS

化学療法 VDC レジメン (体重30kg 未満)

薬剤	投与量(mg) (/ kg)	day 1	day2	day3
Vincristin (VCR)	0.05	●		
Doxorubicin (DOR)	1.25	●	●	
Cyclophosphamide (CY)	40	●		

- ・12ヶ月未満の乳児投与量は、第1コースは50%に減量して行い重篤な副作用がないことを確認して、次コースから75%、100%に増量する。
- ・全ての病期に対して腹部照射を行うので、第1コースのDORは除く

化学療法 VDC レジメン (体重30kg 以上)

薬剤	投与量(mg) (/ m2)	day 1	day2	day3
Vincristin (VCR)	1.5	●		
Doxorubicin (DOR)	37.5	●	●	
Cyclophosphamide (CY)	1200	●		

- ・全ての病期に対して腹部照射を行うので、第1コースのDORは除く

化学療法 IE レジメン (体重30kg 未満)

薬剤	投与量(mg) (/ kg)	day 1	day2	day3	day4	day5
Ifosfamide(IFO)	60	●	●	●	●	●
Etoposide (VP16)	3.3	●	●	●	●	●

・12ヶ月未満の乳児投与量は、第1コースは50%に減量して行い重篤な副作用がないことを確認して、次コースから75%、100%に増量する。

化学療法 IE レジメン (体重30kg 以上)

薬剤	投与量(mg) (/ mg ²)	day 1	day2	day3	day4	day5
Ifosfamide(IFO)	1800	●	●	●	●	●
Etoposide (VP16)	100	●	●	●	●	●

放射線治療の開始時期

■原発巣への術後放射線治療

- ・手術日を0日とした場合術後9日以内に放射線治療を開始する
- ・開腹手術による生検のみが行われた場合も生検術後9日以内に放射線治療を開始する
- ・全身化学療法と併用する。

■転移部位への放射線治療

- ・プロトコルの化学療法完了後に残存し摘出不能である病変あるいは術後残存した病変に対して照射を行う。
- ・肺転移は、腹部照射と同時に照射を行う。
- ・転移部位が急速に増悪した場合は、プロトコル治療を中止して、緊急照射を行う

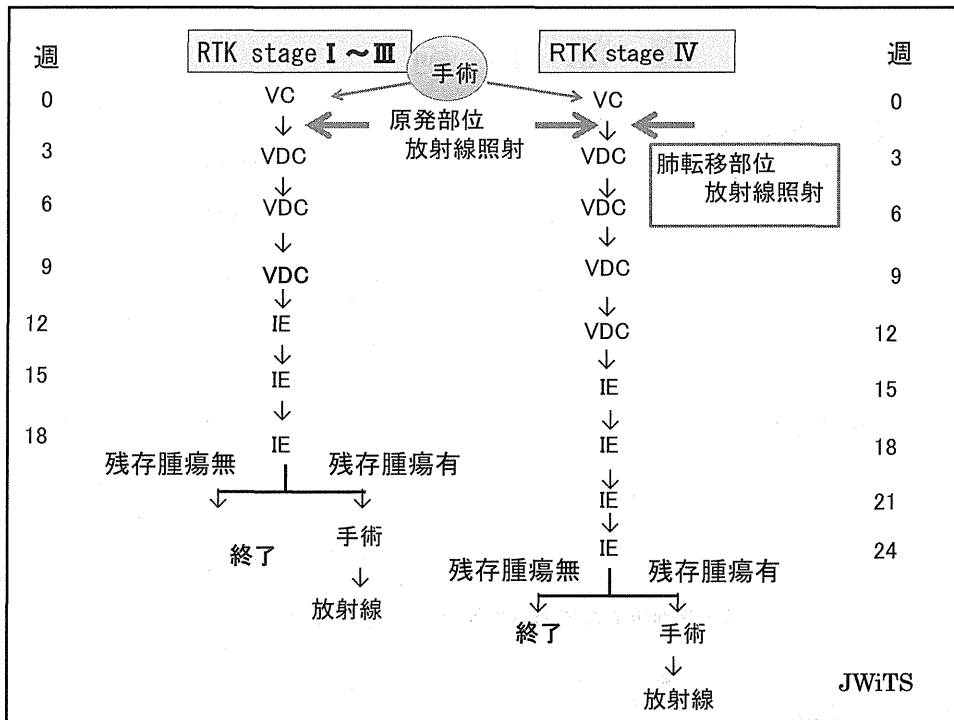
腹部照射

- ・全例に腹部照射は行う。
- ・病期IVで肺転移症例に対しては、同時に肺照射を行う

照射部位	適応	照射線量
側腹部照射	局所病期 I、II	12ヶ月未満 10.8 Gy(1.8Gy × 6回) 12ヶ月以上 19.8 Gy(1.8Gy × 11回)
	局所病期III	12ヶ月未満 10.8 Gy(1.8Gy × 6回) 12ヶ月以上 19.8 Gy(1.8Gy × 11回) 肉眼的残存腫瘍にはブースト照射 10.8Gy
全腹部照射	局所病期IIIで以下のいずれか	12ヶ月未満 10.5 Gy(1.5Gy × 6回) 12ヶ月以上 21 Gy(1.5Gy × 14回)
	1)腫瘍細胞様性腹水 2)腹膜播種	

肺 照 射

- 肺転移がなければ全肺照射はおこなわない
- 肺転移が存在する場合は、肺転移の個数と部位にかかわらず両側肺を照射する
- 全肺照射と側腹部または全腹部照射が必要とされる場合同時に照射する。
- 全肺照射と側腹部照射の組み合わせ
 - 月齢12ヶ月未満
全肺と側腹部に10.5 Gy(1.5 Gy×7)
 - 月齢12ヶ月以上
全肺と側腹部に12 Gy(1.5 Gy×8)
照射後、側腹部に1.8 Gy×4、あるいは1.5 Gy×5を追加する。
- 全肺照射2週間後に残存する腫瘍は、外科的に摘出、または1回1.5 Gyで7.5 Gyのブースト照射を行う



今後の予定

2015年

1月 日本小児血液・がん学会の臨床研究倫理審査委員会に提出、現在審査中

2月 日本大学板橋病院 臨床研究審査委員会に提出予定

3月 「Rhabdoid Tumor of the Kidney」に対する集学的治療法の観察研究」 開始予定

日本ウィルムス腫瘍研究グループ(JWiTS)

代表: 福澤正洋

事務局: 越永従道

外科委員: 越永従道、大植孝治、高安肇

内科委員: 中館尚也、土屋邦彦、澤田明久、陳基明

放射線委員: 野崎美和子、桑島成子、大村素子

病理委員: 大喜多肇、田中祐吉、春田雅之、金子安比古

データセンター: 瀧本哲也

統計: 樋之津史郎、井上 永介

JWiTS