

2015年1月24日

平成26年度厚生科研委託費・革新的がん医療実用化研究事業班会議

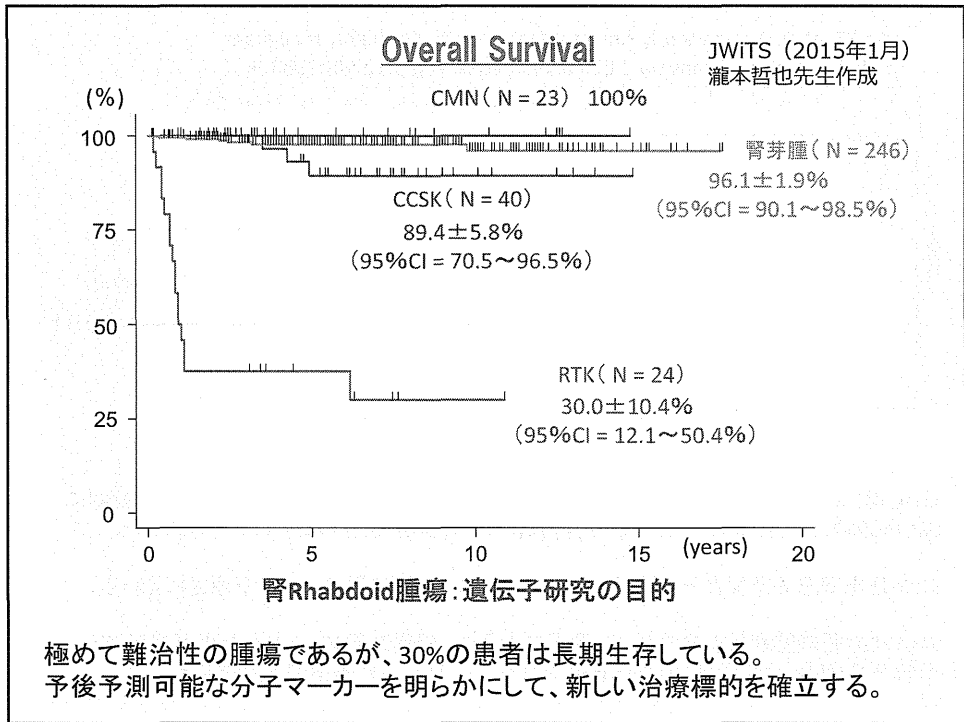
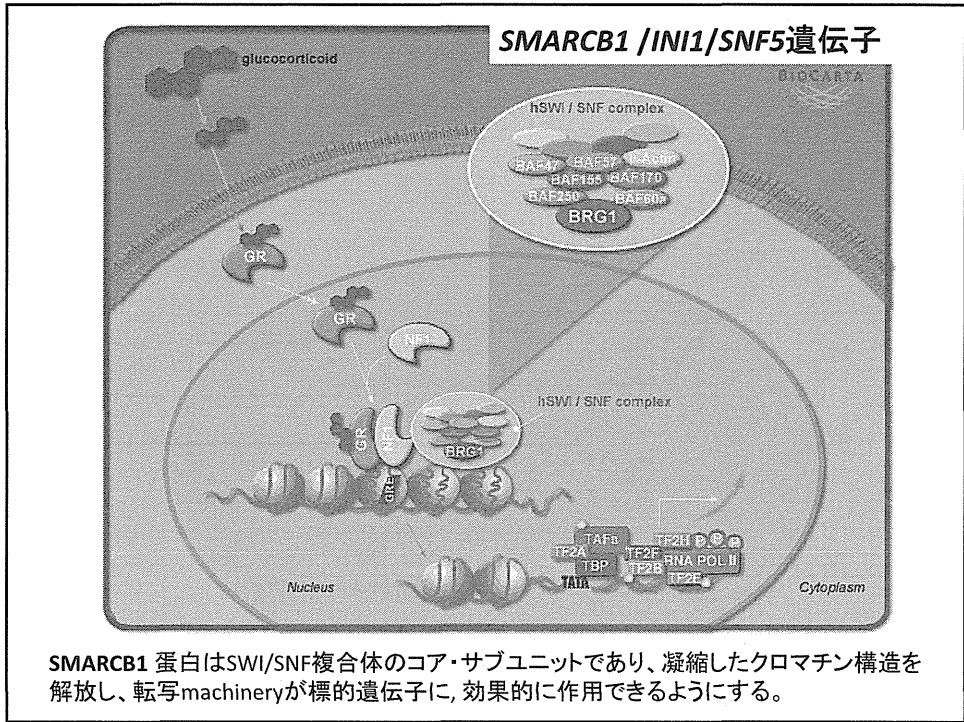
難治性小児悪性固形腫瘍における診断バイオマーカーの同定と新規
治療法の開発に関する研究（檜山班）

腎Rhabdoid腫瘍の予後予測バイオマーカーの開発と 遺伝性の解明

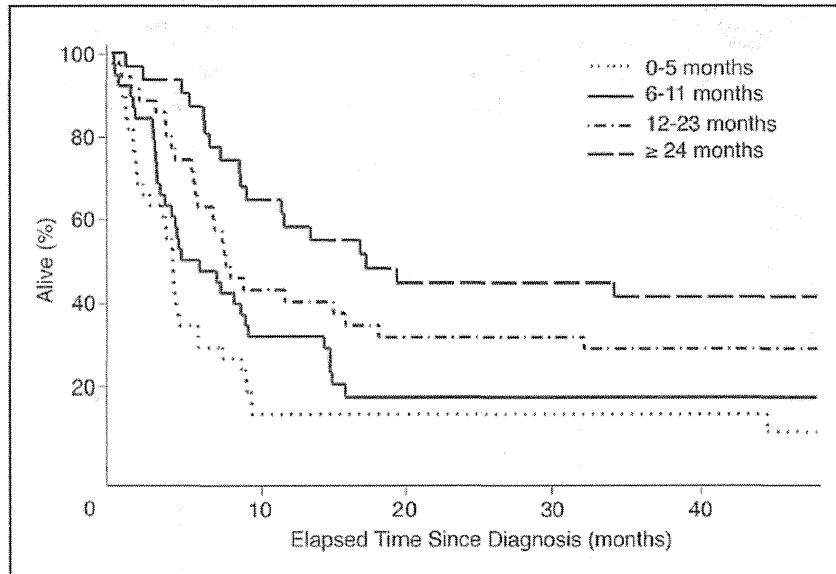
金子安比古、大喜多肇、春田雅之、陳基明、中館尚也、越永従道、福澤正洋
日本Wilms腫瘍研究グループ:JWiTS

Rhabdoid tumor of the kidney (RTK) 研究の背景

1. 小児腎腫瘍の1.5%を占めるまれな腫瘍(NWTS1-5)
2. 全生存率30%の難治性小児がん(JWiTS)
3. 原因遺伝子は*SMARCB1/INI1/SNF5*
4. 胚細胞遺伝子変異が25%にみられる
5. 予後因子は年齢:4年生存率 $\leq 5m$ 8.8%; $\geq 24m$ 41%
6. *SMARCB1*変異腫瘍の発生部位:
CNS 72% (atypical teratoid/rhabdoid tumor)
腎16%, 腎以外12% MRT (malignant rhabdoid tumor)

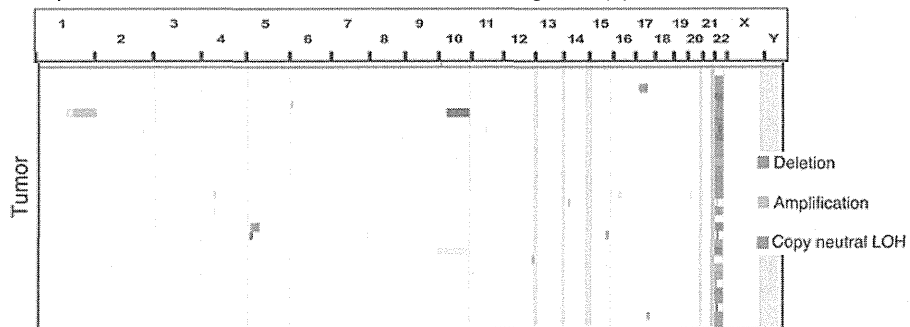


RTK患者142例の生存曲線 (NWTs) Tomlinson et al. JCO 2005



SMARCB1胚細胞変異をもつRTK患者が25%, 乳児に多い
 平均年齢: 胚細胞変異患者5か月; 体細胞変異患者18か月

Lee RS, et al. A remarkably simple genome underlies highly malignant pediatric rhabdoid cancers. J Clin Invest. 2012 Aug 1;122(8):2983-8.



腎rhabdoid腫瘍の遺伝子分析の背景と分析方法

Leeらは、Rhabdoid tumor 32例のSNPアレイ解析とSMARCB1遺伝子解析を実施し、全例にSMARCB1異常を発見した。しかし、その他のゲノム異常は極めて少ないと報告した。

12か月未満児の予後が不良なのは、SMARCB1胚細胞変異のためと予想されている。

SMARCB1胚細胞変異を含むゲノム解析に加えて、網羅的発現、メチル化解析を実施し、予後不良腫瘍と良好腫瘍の差異を見つける。→ 新しい分子標的を発見する。

SNPアレイ解析の結果得られた22番染色体のコピー数異常 Jackson et al. CCR 2009

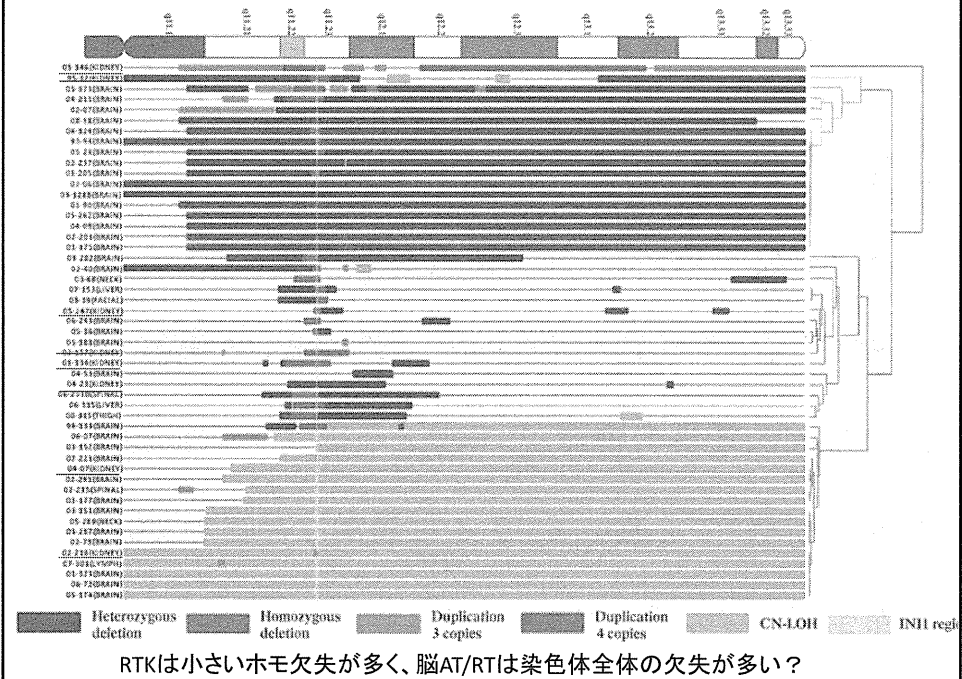


Table 2. 複数のMRTIにみられた染色体増加・欠失部位 Takita et al. Cancer Sci 2014

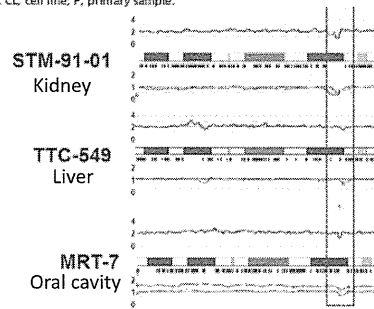
Chromosome	Position		Length (kb)	No. of affected samples	Gene(s)
	Start	End			
Gain					
1	120 804 640	245 519 990	124 715	Four (CL: TM87-16, TTC-549, YAMRT; P: MRT-8)	Many genes
2	41 745 732	42 067 857	322	One (CL: TTC1240)	None
3	158 297 982	158 507 647	209	Two (CL: TM87-16; P: MRT-8)	CCNLT1, VEPH1
7	123 981 822	124 568 564	587	Four (CL: TM87-16, TTC-1240, TTC-549, TTN-45)	POT1
7	125 675 684	125 906 795	231	Two (CL: TM87-16, KYM-1)	GRM8
7	130 958 924	130 939 457	580	Three (CL: TM87-16, TTC-1240, TTN-45)	None
16	76 268 665	77 096 360	828	Two (CL: TM87-16, KYM-1)	CLEC3A, WWOX*
Loss					
2	140 875 055	141 241 576	366	One (CL: STM-91-01)	LRP18
3	60 099 620	60 538 672	439	Three (CL: TM87-16, TTC-642, YAMRT)	FHIT
3	78 740 688	78 995 893	255	Two (CL: TM87-16; P: MRT-8)	ROBO1
4	182 649 464	182 977 255	328	Three (CL: TTC-642, KYM-1, RTK[3]-4N)	None
7	69 446 093	69 593 327	147	Two (CL: TM87-16, TTC-642)	AUTS2
7	146 183 963	146 718 030	534	Three (CL: STM-91-01, TTC-549; P: MRT-7)	CNTNAP2 →
9	9 582 260	10 072 420	490	Three (CL: TM87-16, TTC-1240, KYM-1)	PTPRD
16	71 464 505	71 708 905	244	Two (CL: TTC-642; P: MRT-8)	ATBF1

*NCBI build 35. List of fusions detected in more than two cases, and known genes in the regions. CL, cell line; P, primary sample.

MRT 21例のSNPアレイ解析

細胞株9例(RTK 4例)、原発腫瘍12例(RTK 4例)

CNTNAP2 (7q35-36) ホモ・ヘミ欠失が3例にみられた



目的: RTKの予後不良な理由をSNPアレイ・遺伝子分析で
解明し、治療成績の改善に役立てる

1. 患者年齢: 胚細胞変異5か月; 体細胞変異18か月

予後不良な理由に胚細胞変異が関与?

腫瘍細胞と正常細胞のSMARCB1変異分析を実施する

2. SMARCB1変異の種類が、病型と予後に関係するか?

3. 予後と関係する遺伝子メチル化異常は存在するか?

4. 希少がんなので、症例の収集にご協力ください

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
(研究計画書作成中)



研究計画書: 研究参加施設の倫理審査委員会の承認



担当医: 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
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)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、検査結果を家族に伝える



研究結果を論文にまとめる

腎Rhabdoid腫瘍の予後予測バイオマーカーの開発と 遺伝性の説明: prospective studyとretrospective study

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の付随研究として Prospective研究を実施する。

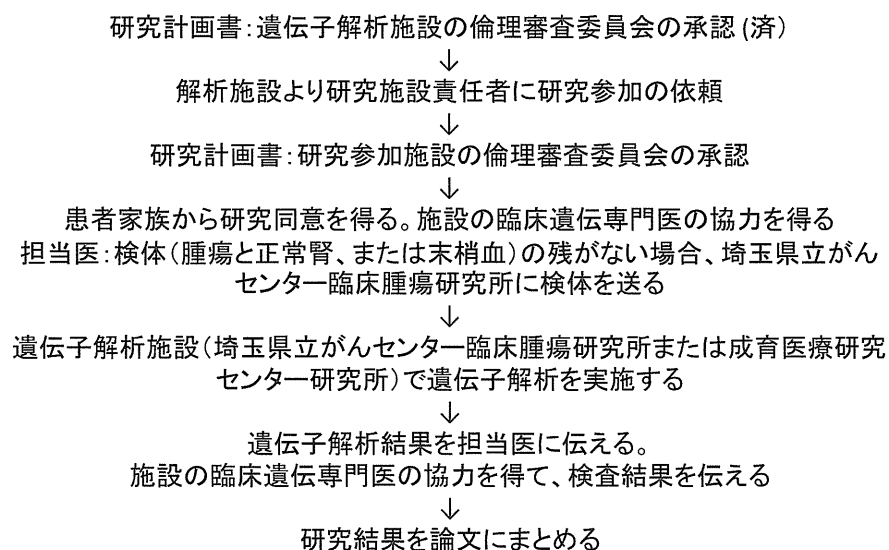
JWiTSで1996年から2013年に収集した腎rhabdoid腫瘍のWT1遺伝子を分析し、25例にWT1異常を検出した。

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。

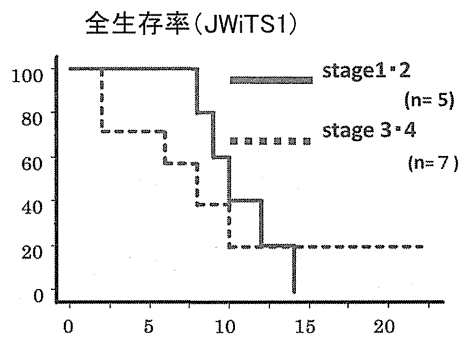
腫瘍にWT1遺伝子異常のある22例と、WT1遺伝子異常のなかった6例の施設担当者に研究協力のお手紙、電話などをしますので、よろしく、お願いします。

流れ図 Retrospective 研究



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。
- 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。



治療戦略

- 有効な薬剤
VCR, DXR, CY, IFM, VP-16
VDCとIEを用いた治療を
プロトコール
- Stage I ~ IV全ての症例に
対して腹部照射を行う
- Stage IVの肺転移例に対し
て肺照射を行う

JWiTS

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）
 JWITS委員会
 平成27年1月24日
 慶應義塾大学医学部新教育研究棟4階講堂

JWITSデータセンター報告

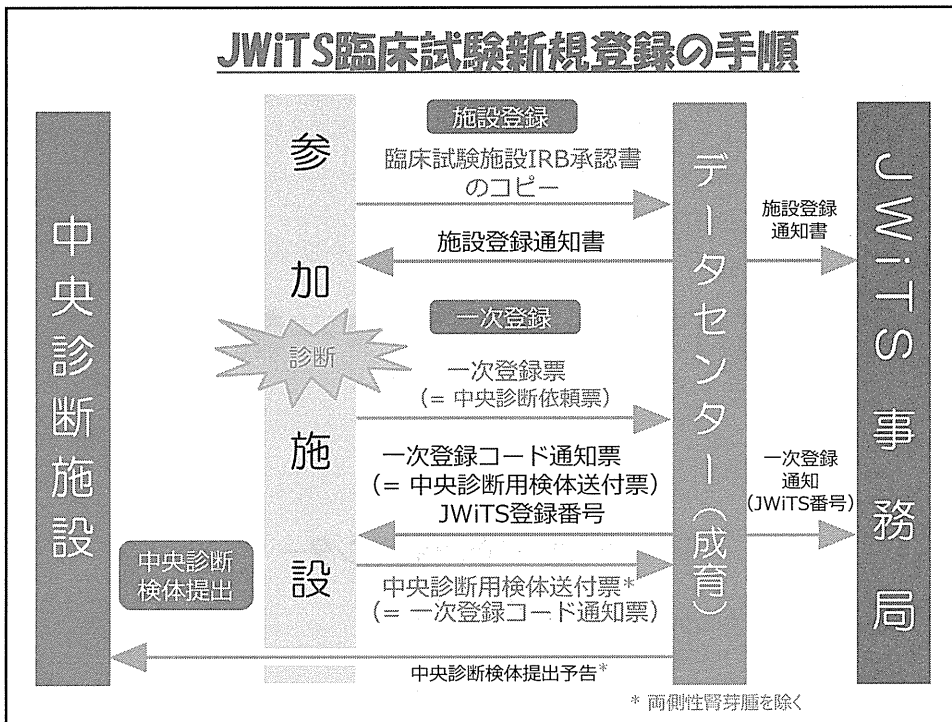
国立成育医療研究センター
 瀧本 哲也

小児固形腫瘍共同データベース登録状況

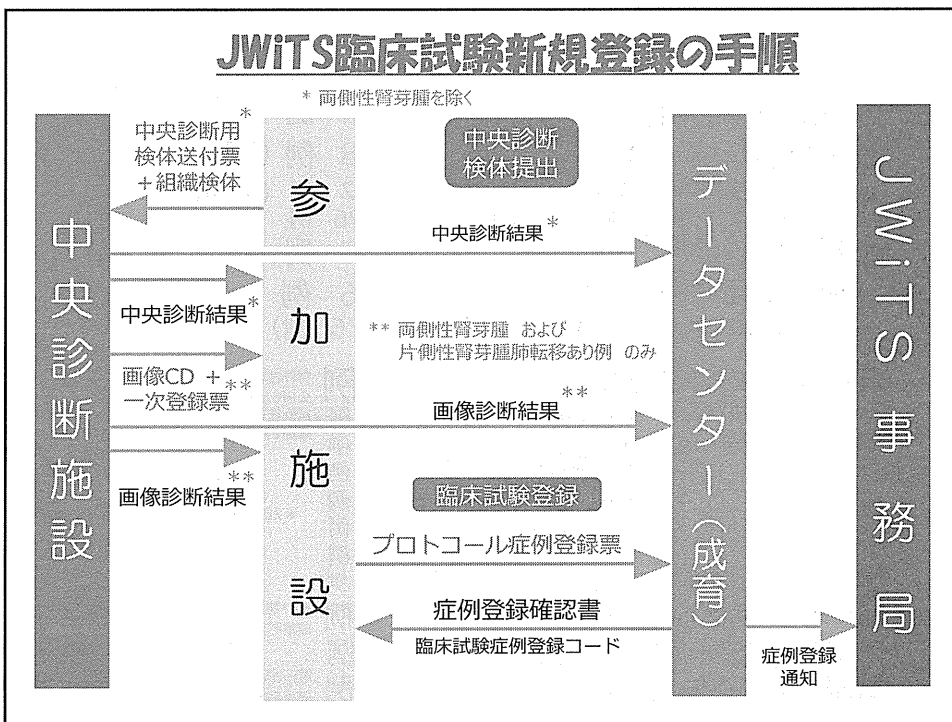
(2014年12月31日現在)

・一次登録症例数	1402 例	
・中央診断検体提出	1138 例 (81%)	
検体保存同意あり	1112 例 (98%)	
検体保存同意なし (確認中含む)	26 例	
・臨床試験参加例数	217 例 + α	
・観察研究症例登録数	796 例	
(JNBSG不参加研究症例登録数	26 例)	
・腎腫瘍一次登録症例数	109 例	腎外性Wilms腫瘍を含む
(内 JWITS 番号あり症例 *	69 例)	腎外性Wilms腫瘍を含む
Wilms 腫瘍 (腎外性を含む)	89 例	
腎細胞癌	7 例	
腎明細胞肉腫 *	3 例	
腎 rhabdoid 腫瘍	1 例	* 2012年にJWITS登録済再発症例含む
間葉芽腎腫	5 例	
腎腫瘍 (詳細不明)	4 例	
・腎腫瘍臨床試験参加例数	1 例	腎外性 Wilms腫瘍を含む
・腎腫瘍観察研究症例登録数	73 例	
・腎腫瘍治療終了報告例数	51 例	腎外性Wilms腫瘍を含む

JWiTS臨床試験新規登録の手順



JWiTS臨床試験新規登録の手順



JWiTS 追跡調査（中間報告）

(2015.1.15現在)

調査状況：

JWiTS登録症例：670例（1996年～2014年）

・除外：JWiTS対象外疾患21例，JWiTS脱退3例

・JWiTS-2登録症例：151例

追跡調査票回収済み施設：96施設 / 129施設

追跡調査票回収済み症例数：425例 / 646例

今回の解析対象：

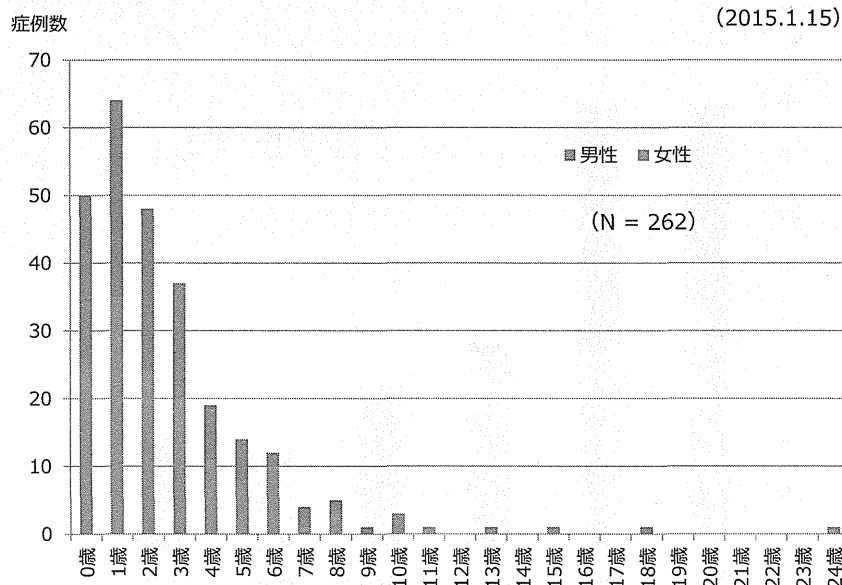
2012年より今回までに実施した転帰調査のどれかで

転帰（イベント・生死の両方）が判明している 333例

* 今回の解析値は途中経過ですので，参考値とお考えください

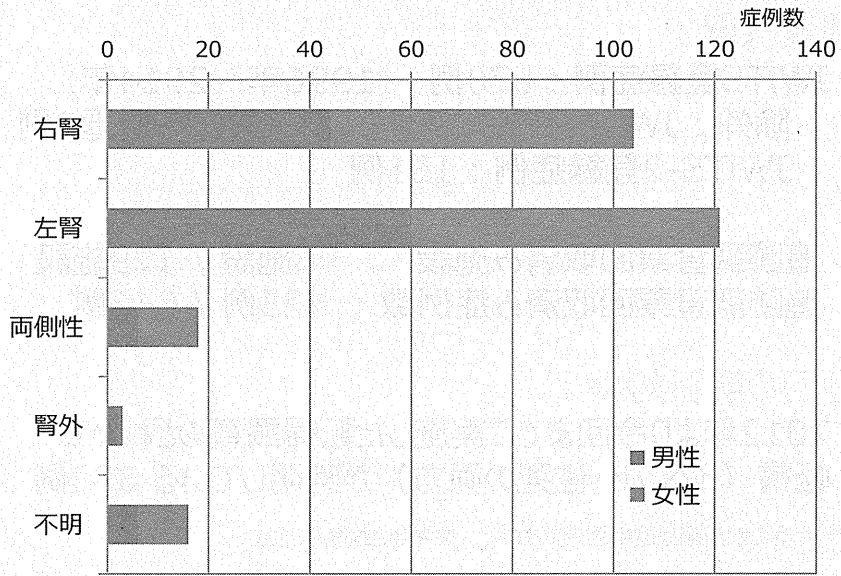
腎芽腫初発例手術時年齢・性別

(2015.1.15)



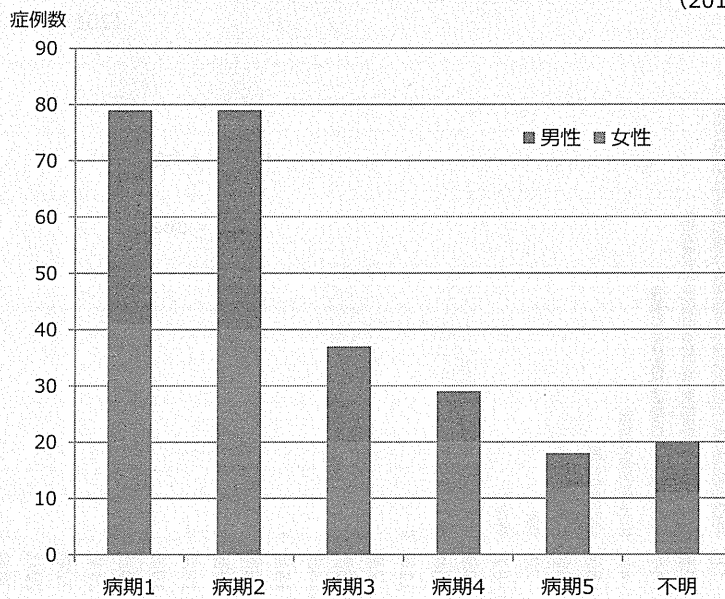
腎芽腫初発例原発部位・性別

(2015.1.15)



腎芽腫初発例診断時病期・性別

(2015.1.15)



病理中央診断

診断名	男性	女性	合計
腎芽腫	178	202	380
CCSK	35	16	51
RTK	17	20	37
RCC	4	3	7
CMN	14	17	31
その他腎腫瘍	14	8	22
合計	262	266	528

* JWITS対象外疾患21例, JWITS脱退3例, 再発2例, 中央診断なし 116例 を除く

病理中央診断・施設診断の比較

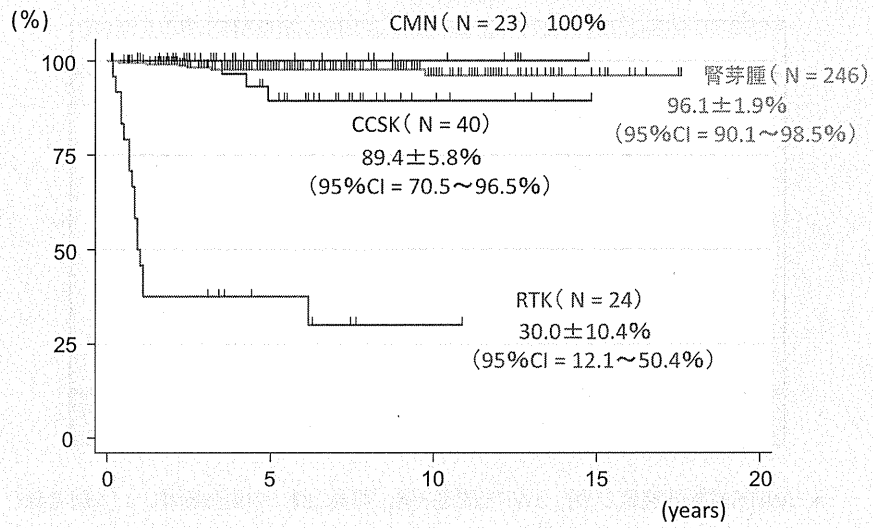
(2015.1.15)

中央診断名	合計	施設診断(登録時)			
		腎芽腫	CCSK	RTK	その他
腎芽腫	301	296 (98.3%)	2	0	3
CCSK	45	13	30 (66.7%)	0	2
RTK	26	2	2	21 (80.8%)	1
その他	47	15	5	0	27 (57.4%)
合計	419	326	39	21	33

(施設診断登録なし 109例を除く)

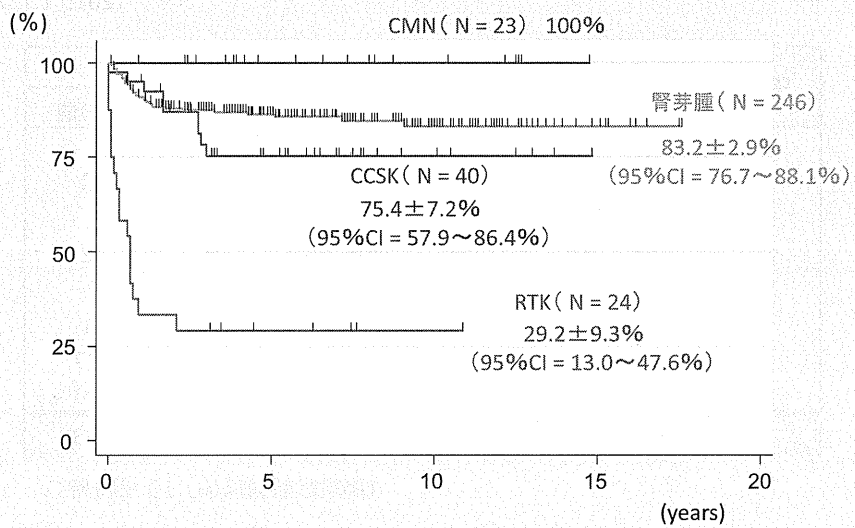
Overall Survival

(2015年1月)



Progression Free Survival

(2015年1月)



長期的合併症調査

(2015.1.15現在)

調査状況：

JWiTS登録症例：670例（1996年～2014年）

- ・除外：JWiTS対象外疾患21例，JWiTS脱退3例
調査時判明している死亡例：62例

調査票回収済み施設：70施設 / 118施設

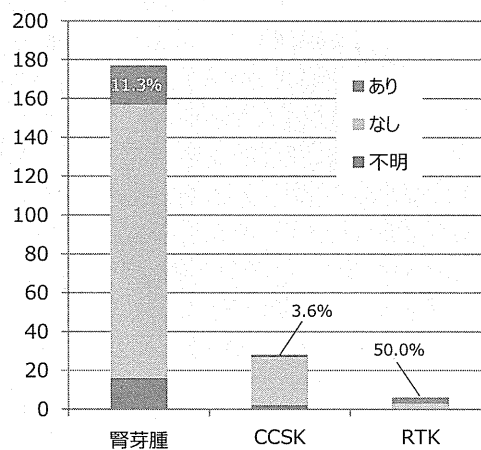
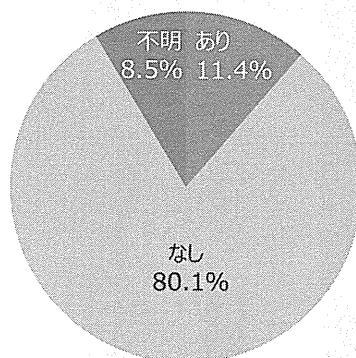
調査票回収済み症例数：276例 / 584例

今回の解析対象：

中央診断が腎芽腫，CCSK，RTKの211例
（その他の腎腫瘍，中央診断非提出例を除く）

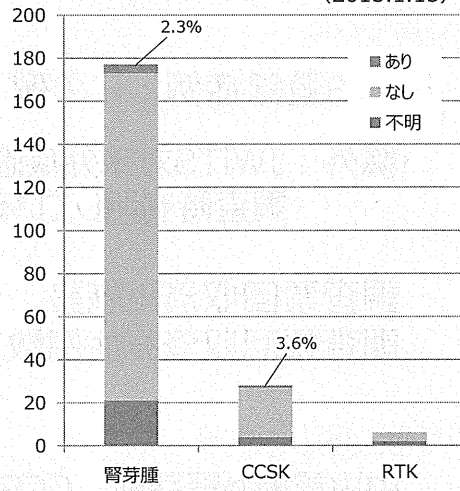
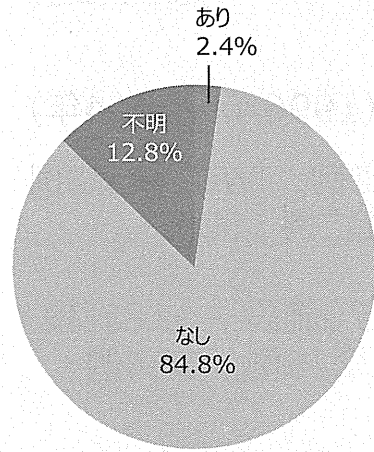
腎機能障害

(2015.1.15)

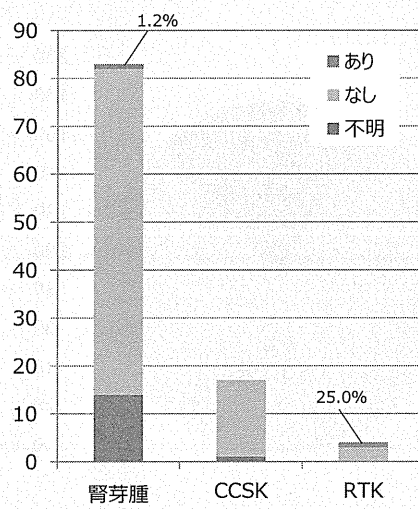
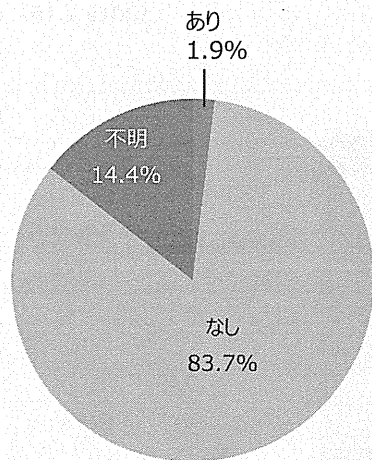


心機能障害

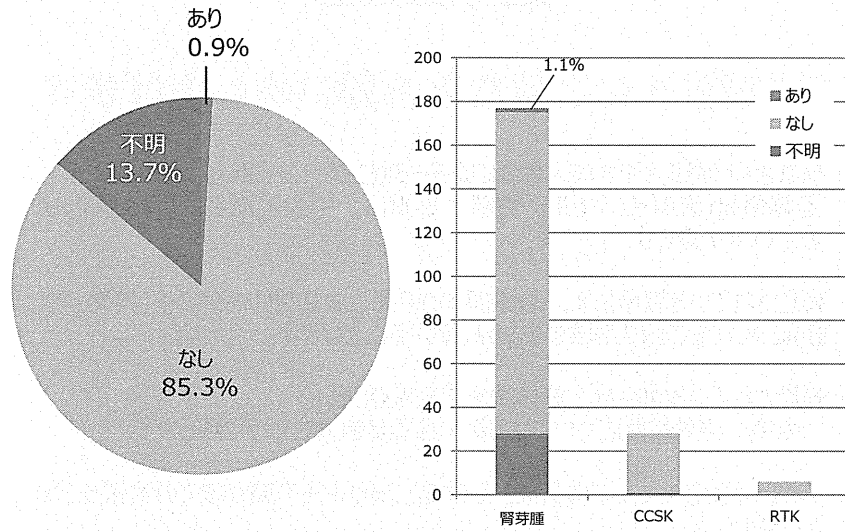
(2015.1.15)



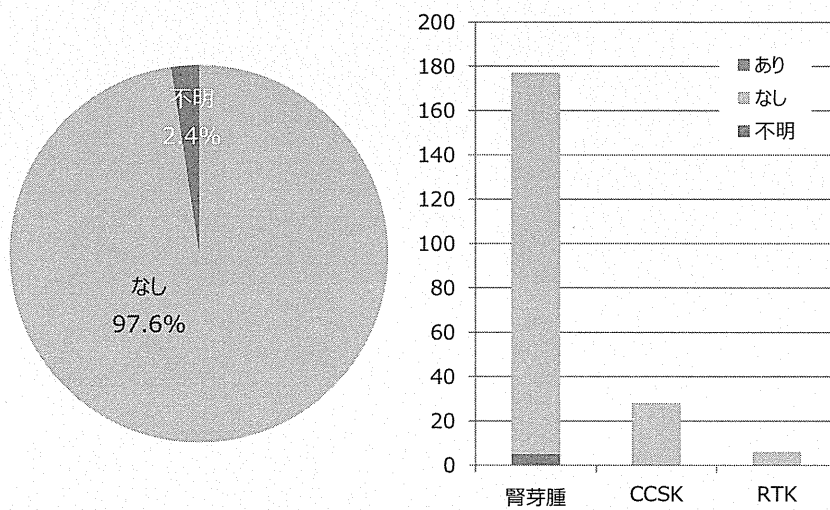
呼吸機能障害



骨格の変形



二次がん



おねがい

追跡調査へのご協力をお願い申し上げます

- ・ 患者さんの特定ができない場合にはデータセンターにお問い合わせください。
登録情報(患者イニシャル, 性別, 手術日, 中央診断名など)をお知らせさせていただきます。
- ・ 死亡されている場合には, 治療開始から死亡までの間のイベント(再発・増悪)についてもご記入頂きますようお願い申し上げます。
- ・ 転院されている場合は, 転院先をご記入ください。
今後, 当該症例についてはお問い合わせをしないように致します。
- ・ フォローが終了している場合は, その旨とフォロー終了時点までの情報をご記入ください。

JWiTS 2014登録症例の病理報告

国立成育医療研究センター	大喜多 肇
千葉県こども病院	堀江 弘
神奈川県立こども医療センター	田中 祐吉

JWiTS 2014 登録症例の病理検体 (1) 組織型別

JWiTS No.2014-1~37

29例(78.4%)で病理スライド送付あり*

腎芽腫	24
ラブドイド腫瘍	2
先天性間葉芽腎腫(富細胞型)	1
悪性神経原性腫瘍	1
多胞性嚢胞	1
合 計	29

*JWiTS No.2012-1~30では90%で病理スライド送付あり

JWiTS 2014 登録症例病理検体
(2) 採取法別

JWiTS No.2014-1~37

29症例(78.4%)で病理スライド送付あり

一期的切除	21	腎芽腫 17 ラブドイド腫瘍 2 先天性間葉芽腎腫 1 多胞性嚢胞 1
生検のみ	4	腎芽腫 3 悪性神経原性腫瘍 1
生検施行後化学療法後切除	3	腎芽腫 3
生検なしで化学療法後切除	1	腎芽腫 1

*JWiTS No.2012-1~30では27/30 (90%)で病理スライド送付あり

施設病理診断との診断不一致例

- 1 腎芽腫 → ラブドイド腫瘍
- 2 神経芽腫 → 悪性神経原性腫瘍
- 3 嚢胞性部分分化型腎芽腫 → 多胞性嚢腫

JWiTS 2014 登録症例 腎芽腫 24例の内訳

		一期的切除	治療後切除	生検のみ
通常型	11	11	0	0
間葉型	1	1	0	0
上皮型	1	1	0	0
後腎芽細胞優位型	9	4	3	2
腎芽腫NOS	1	0	0	1
生検なし high risk	1	0	1	0
小 計	24	17	4	3

JWiTS 2014 登録症例病理検体のまとめ

1. 病理スライド送付率78.4% (1～30では90%)
2. 施設診断との診断名レベルでの一致率～89.7%
3. Stage評価についての問題点は継続
 - a. 提出されたスライド・資料のみから判定できない場合がある
 - b. 施設の評価との一致・不一致が不明な場合がある
4. 化学療法後の組織像評価の必要性が継続

生検なし→化学療法後摘出: 腎芽腫 1 (SIOP high risk 1)

生検あり→化学療法後摘出: 腎芽腫 3
(SIOP low risk 1, intermediate risk 2)