

第1回国際がん研究シンポジウム

The 1st International Symposium

「希少がん—望ましい診療・研究体制の検討—」

Rare Cancers: Seeking for Ideal Medical Care

2015年2月12, 13日 国際会議場(築地)

February 12-13, 2015, Tsukiji, Tokyo

**Foundation for Promotion of Cancer Research
Akira Kawai (National Cancer Center Hospital)**

February 12-13, 2015, Tokyo

全7セッションとそのねらい

第1日 2月12日(木)

セッション1「希少がんの定義・課題」

希少がんという新しい概念に関する日米欧の定義・取り組みについて紹介し、今、なぜ希少がん対策が必要なのか考える
セッション2「希少がんの臨床2015」

2-1 病理診断

希少がんにおける病理診断の課題と対策について考える

2-2 肉腫

代表的な希少がんである肉腫の我が国における診療の特徴と課題を欧米との比較から考える

2-3 小児がん・Retinoblastoma・GIST

希少がんである小児がん、Retinoblastoma、GISTの我が国における診療の実態とそれぞれの課題について考える

セッション3「希少がんの基礎研究」

研究体制、バイオバンクなど希少がんにおける基礎研究の現状と課題について考える

第2日 2月13日(金)

セッション4「希少がんのトランスレーショナルリサーチ」

希少がんにおけるトランスレーショナルリサーチの現状と課題について考える

セッション5「希少がんの早期治療開発」

希少がんにおける早期治療開発の課題と今後の展望について考える

セッション6「希少がんの臨床試験」

希少がんに対して標準治療をつくってゆく上での問題点、国際共同研究、方法論等について考える

セッション7「希少がんの診療体制」

希少がんに対する診療体制の各国の相違について考える

Wrap-up Discussion

希少がんに対する望ましい診療・研究のあり方について、2日間の議論を踏まえて考える

February 12-13, 2015, Tokyo

1. Definition of Rare Cancers

Chairs: H. Hosoi, E. Kobayashi



T Higashi



P Casali

- 日本においては、現在、希少がんに対する診療は集約化されていない (Dr Higashi)
- わが国のがん専門医に対するアンケート調査では、10万人当たり年間3-7人の罹患率(発生率)のがんを希少がんと考える医師が多かった (Dr Higashi)

- ヨーロッパにおける希少がん対策の中心的役割を担っている RARE CANCERS EUROPEについて紹介 (Dr Casali)
- RARE CANCERS EUROPEによる希少がんの定義は10万人当たり年間6人未満の罹患率(発生率) (Dr Casali)
- 希少がんにおける診療の質を改善するためのキーワードは“ネットワーク” (Dr Casali)

February 12-13, 2015, Tokyo



(<http://www.rarecancerseurope.org/>)



Rare Cancers Consensus Meeting: Pathology in Rare Cancers

10 – 11 February 2014, Brussels



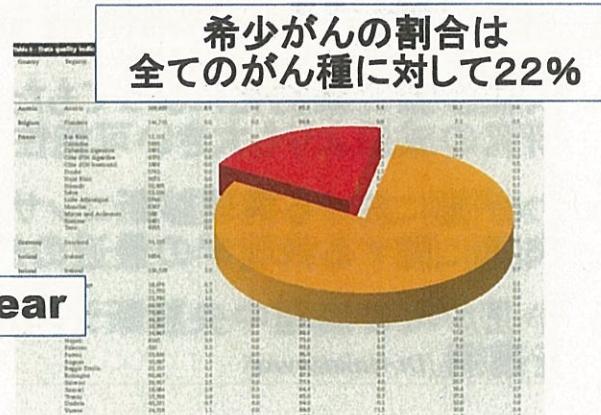
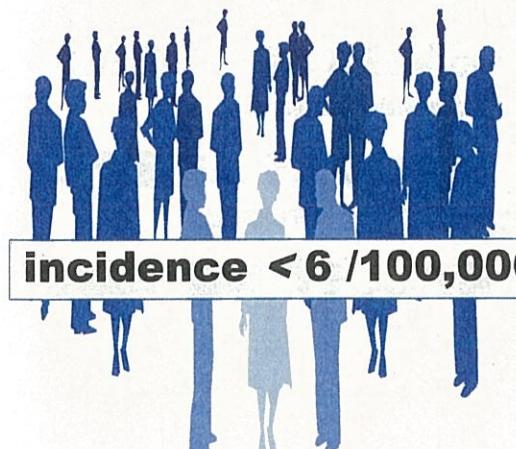
- Referral to expert rare cancer pathologists is crucial for appropriateness
- Networks are the best tool for proper referral
- Multidisciplinarity is the best environment for rare cancer patient healthcare





Rare cancers are not so rare: The rare cancer burden in Europe

Gemma Gatta ^{a,*}, Jan Maarten van der Zwan ^b, Paolo G. Casali ^c, Sabine Siesling ^b,
Angelo Paolo Dei Tos ^d, Ian Kunkler ^e, Renée Otter ^b, Lisa Licitra ^f, Sandra Malone ^g,
Andrea Tavilla ^g, Annalisa Trama ^a, Riccardo Capocaccia ^g, The RARECARE working group



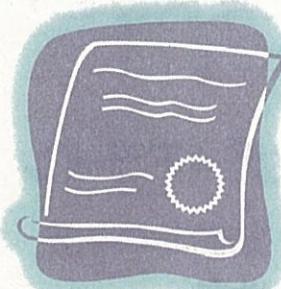
Eur J Cancer 2011;47:2493

February 12-13, 2015, Tokyo

鍵はNetworking...



1. 電話コンサルト
2. 患者紹介
3. 病理診断
4. 臨床研究
5. 研究支援
6. ...



RARE CANCERS EUROPE



February 12-13, 2015, Tokyo

2-1. Pathological Diagnosis

Chairs: T. Yamaguchi, A. Yoshida



I Ray-Coquard



Y Oda



A Nakazawa

- フランスRhône-Alpes地域における医療の実態調査では、肉腫患者の僅かしか診療ガイドラインに沿った治療が行われていなかった
(Dr Ray-Coquard)

- 肉腫診療の集約化によってもたらされる利益は、すべての臨床研究の成果よりも大きい可能性がある (Dr Ray-Coquard)
- わが国における病理診断コンサルテーションシステムを紹介し、肉腫に関する病理学の最近の知見をレビュー (Dr Oda)
- 小児がんの病理中央診断システムを紹介し、その課題・問題点を指摘 (Dr Nakazawa)

February 12-13, 2015, Tokyo

Rhône Alpes地域における肉腫の診療実態

診療ガイドラインの順守

- 初診時の検査 57%
- 生検 35%
- 初回手術 52%
- 放射線治療 81%
- 化学療法 94%
- フォローアップ 74%

完全なガイドライン順守 32%

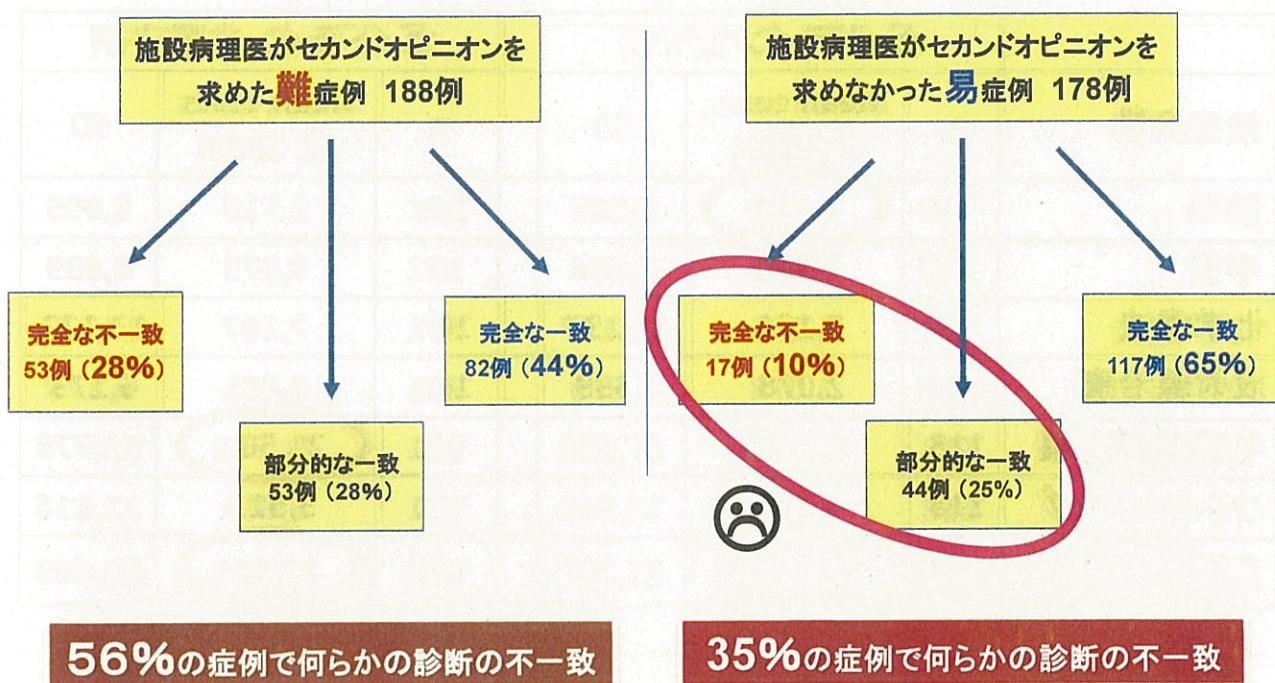
集学的な診療・検討

- 生検前 7%
- 初回手術前 37%
- 放射線治療前 71%
- 化学療法前 75%
- 再発時 75%



February 12-13, 2015, Tokyo

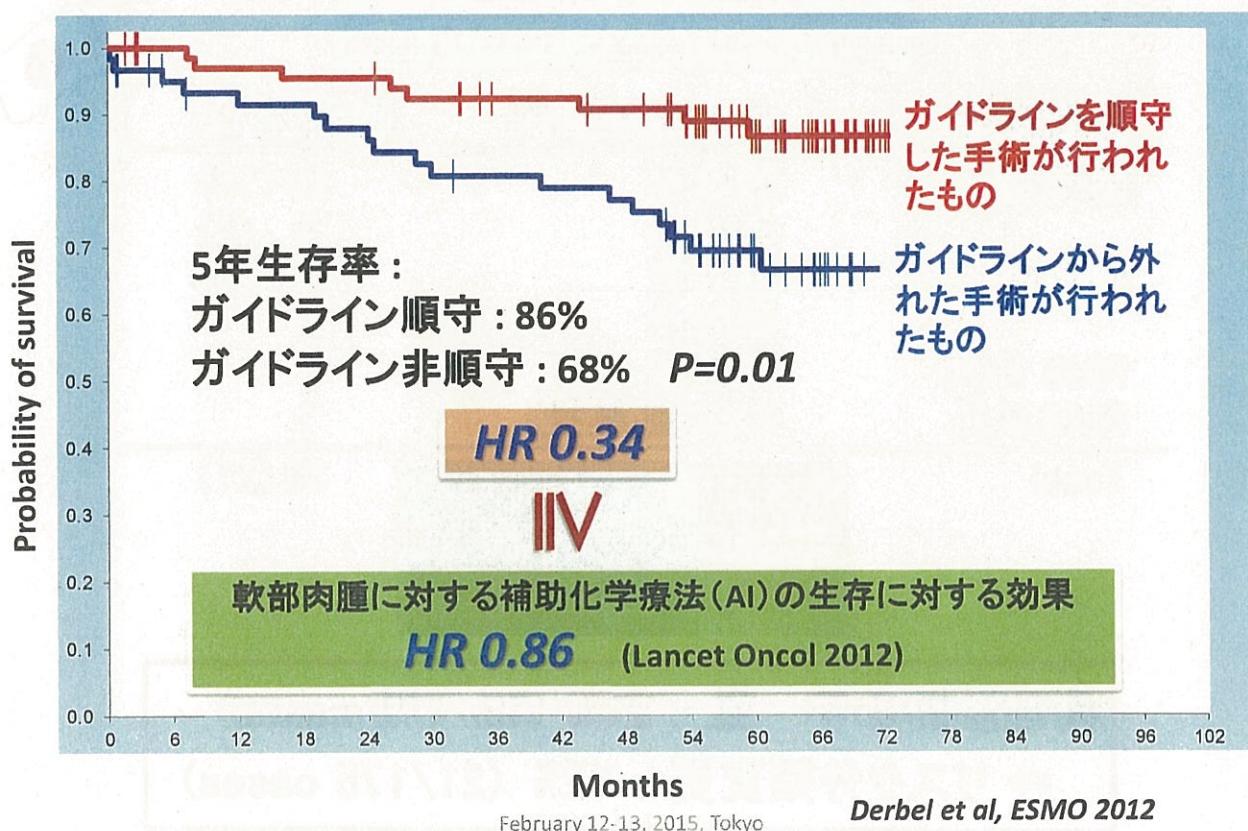
Rhône Alpes地域における肉腫の病理診断 —施設病理診断と中央病理診断の一致率—



February 12-13, 2015, Tokyo

Lurkin A et al, BMC Cancer 2010

軟部肉腫手術のガイドライン順守と患者予後



軟部肉腫診療のガイドライン順守と費用対効果

治療内容	ガイドライン順守例			ガイドライン非順守例		
	n	Mean costs (€,2009)	SD	n	Mean costs (€, 2009)	SD
診断	118	4,536	8,908	101	2,728	5,095
手術	118	7,397	6,034	101	9,075	8,639
化学療法	118	5,164	11,197	101	7,207	13,123
放射線治療	118	2,078	5,599	101	2,493	6,173
初回治療総額	118	19,175	17,555	101	21,502	19,778
フォローアップ	118	4,396	12,343	101	5,811	11,116
医療費総額	118	23,571	21,913	101	27,313	24,403

L Perrier et al, BMC health & Serv 2011

February 12-13, 2015, Tokyo

施設病理診断と中央病理診断 -横紋筋肉腫-

2004.3-2011.12. JRSG 175例



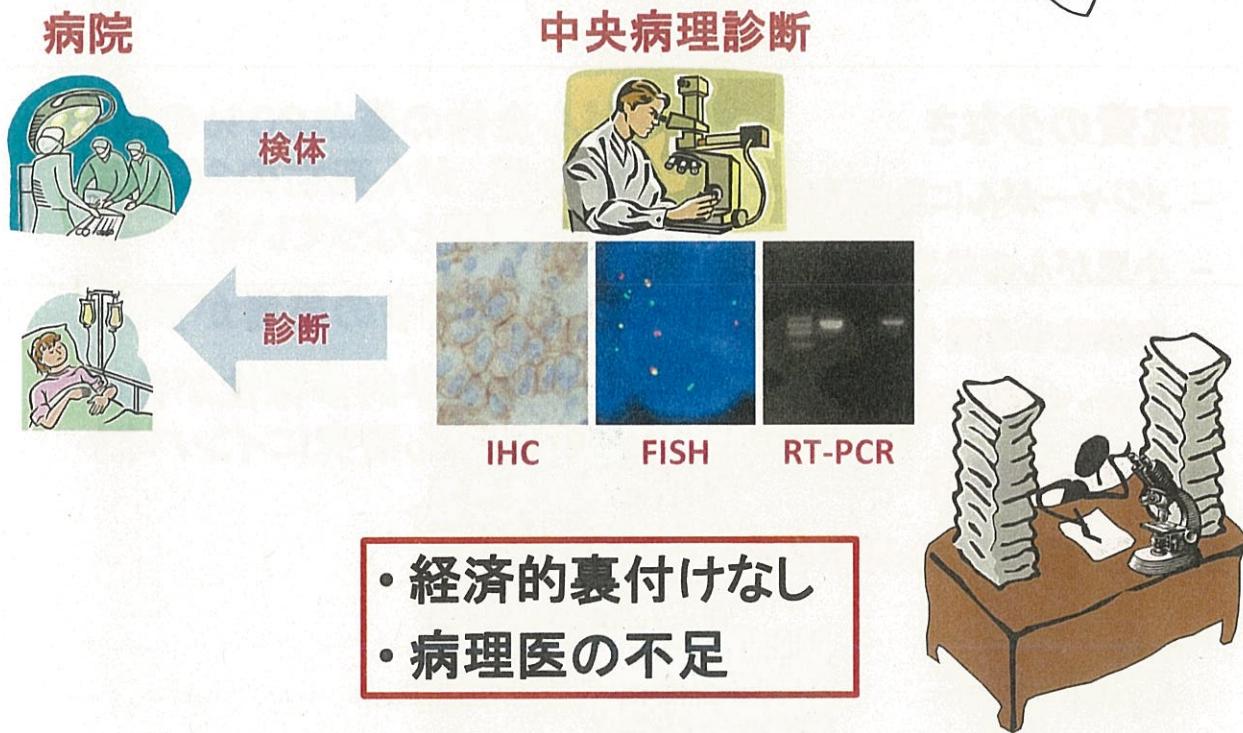
施設診断	中央病理診断	症例数 (%)
胎児型	胞巣型	20 (15)
	非RMS	9 (1)
胞巣型	胎児型	5 (5)
	非RMS	3
RMS NOS	胞巣型	1
	RMS(胞巣型)	1
Total		39 (21)
	IHC	
	FISH	
	RT-PCR	

病理診断の不一致 : 21% (39/175 cases)

⇒ リスク分類変更 : 12% (21/175 cases)

February 12-13, 2015, Tokyo

中央病理診断の課題



⇒ システムとして整備する必要(voluntaryに頼った状況は継続困難)

2-2. Sarcoma

Chairs: T. Ozaki, S. Takahashi



N Araki

M Kodaira

R Maki

- 日本における肉腫診療の特徴は手術と化学療法が主に整形外科医によって担われ、腫瘍内科医の関与が少ないこと
(Dr Araki)

- 日本において腫瘍内科医にも肉腫診療の教育を行うことが重要であるが困難も多い (Dr Kodaira)
- 希少がんに対するよりシンプルな臨床試験の提案
"Study every patient" (Dr Maki)
- 希少がんに対して小さく効率的な臨床試験を各診療機関で行うことはコストを抑えkey dataを蓄積するために有効
"Crowd-source" clinical trials (Dr Maki)

肉腫/希少がんの研究を行わない・行うこれだけの理由

- 研究費の少なさ
 - メジャーがんに比べ極めて少
 - 小児がんの状況は少しは良
 - 多様性ゆえ個々の発言力小
 - 患者・支援団体も小さい
- 他領域との競争
- 直接のインパクトの小ささ
- がん全体の僅か20%の希少がんが、がん死亡の35%以上の原因となっている
- 小児・若年者の患者が多い
- その生物学的多様性が他の様々ながん研究にインパクトを与える。



February 12-13, 2015, Tokyo

2-3. Paediatric Cancer, RB, GIST

Chairs: S. Hirota, A. Hosono



K. Matsumoto



S. Suzuki



T. Nishida

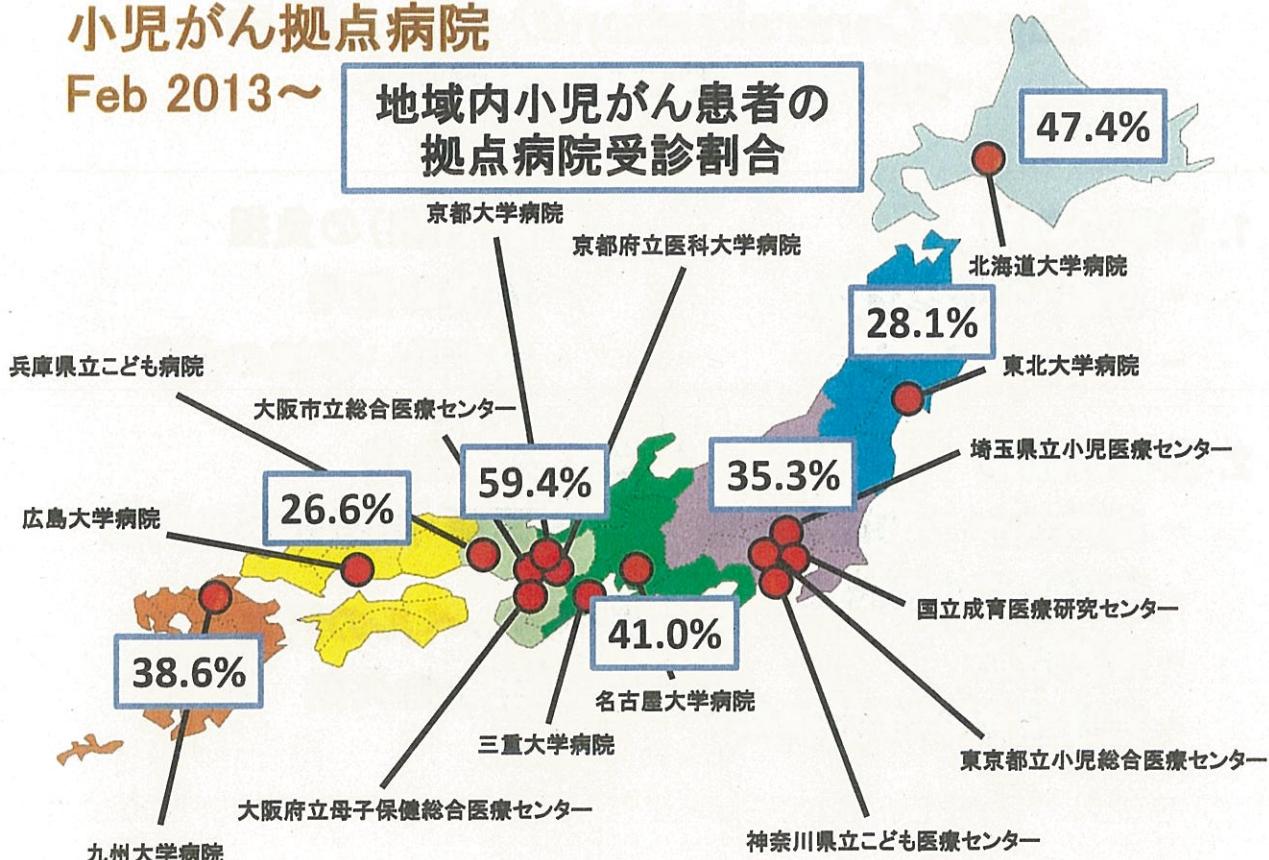
- 小児がんの領域では、2013年、全国7地域に15の小児がん拠点病院が指定された (Dr Matsumoto)

- 国内に拠点病院が1か所しかない網膜芽細胞腫の診療の長所と短所について報告 -*Super Centralization*- (Dr Suzuki)
- わが国で前向きに登録されたGIST症例の20%において各施設の診断と中央病理診断の間に何らかの病理診断の相違がみられた (Dr Nishida)
- 病理診断の相違は、医療費の上昇や不適切な治療につながる可能性がある (Dr Nishida)

小児がん拠点病院

Feb 2013～

地域内小児がん患者の 拠点病院受診割合

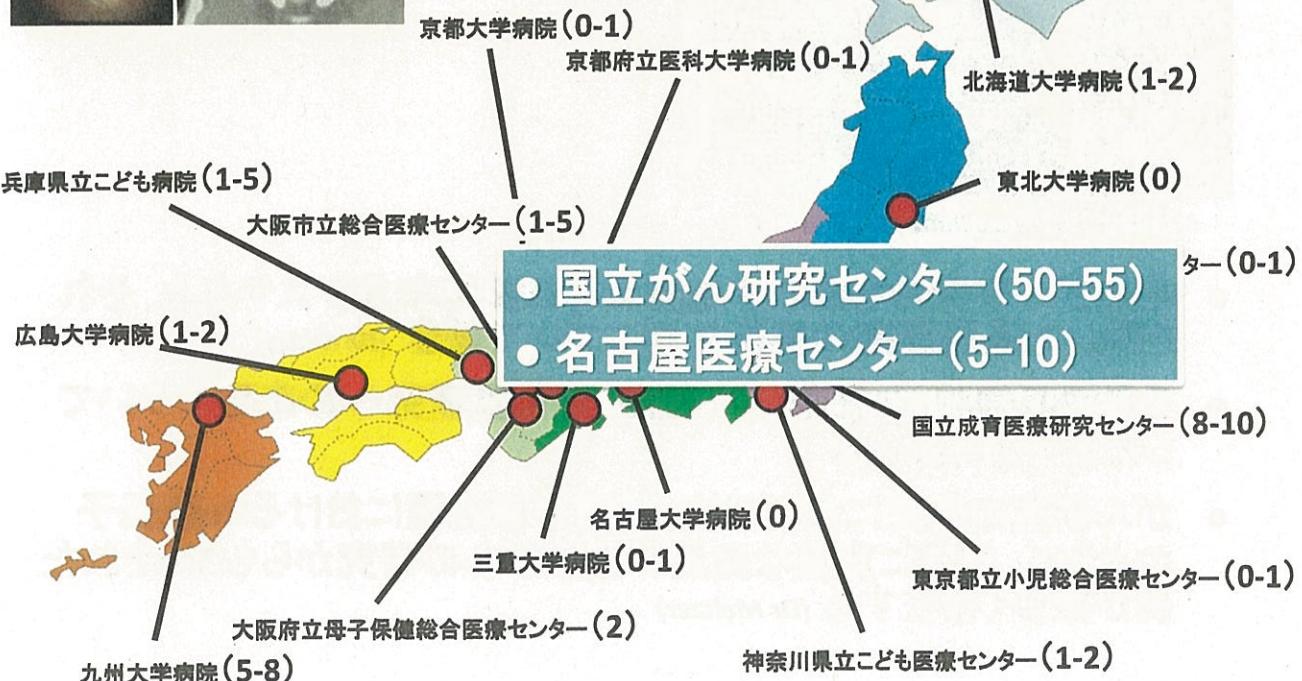


February 12-13, 2015, Tokyo

小児がん拠点病院と網膜芽細胞腫治療施設



():年間診療数



February 12-13, 2015, Tokyo

Super Centralizationの長所と短所

-網膜芽細胞腫治療の実際から-

1. 情報の共有

- 最新・正確な情報
- コンサルテーション

2. 患者の集約

- 専門的かつ的確な治療
- 医療レベルの向上
- 臨床試験
- 医療資源の有効利用

1. 患者(家族)の負担

- 通院の費用
- 付き添い家族の負担

2. 病院の負担

- 医師・医療資源の整備

3. 医療レベルの懸念

- 競争の欠如

February 12-13, 2015, Tokyo

3. Basic Research

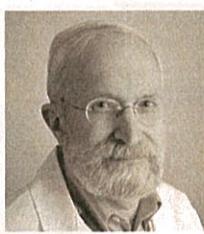
Chairs: T. Shibata, K. Horiuchi



H Okita



J Toguchida



P Meltzer

- 小児がん研究のための多施設からの検体収集システムと、それを用いた基礎研究の実施体制について報告 (Dr Okita)
- 多能性幹細胞(ES細胞, iPS細胞)の肉腫研究への応用についてレビュー (Dr Toguchida)
- がん研究の歴史においては、網膜芽細胞腫におけるRb遺伝子のように、非常に重要な発見が希少がんの研究からもたらされた例が数多く存在する (Dr Meltzer)

February 12-13, 2015, Tokyo

4. Translational Research

Chairs: T. Yoshida, Y. Nishida



T Ochiya

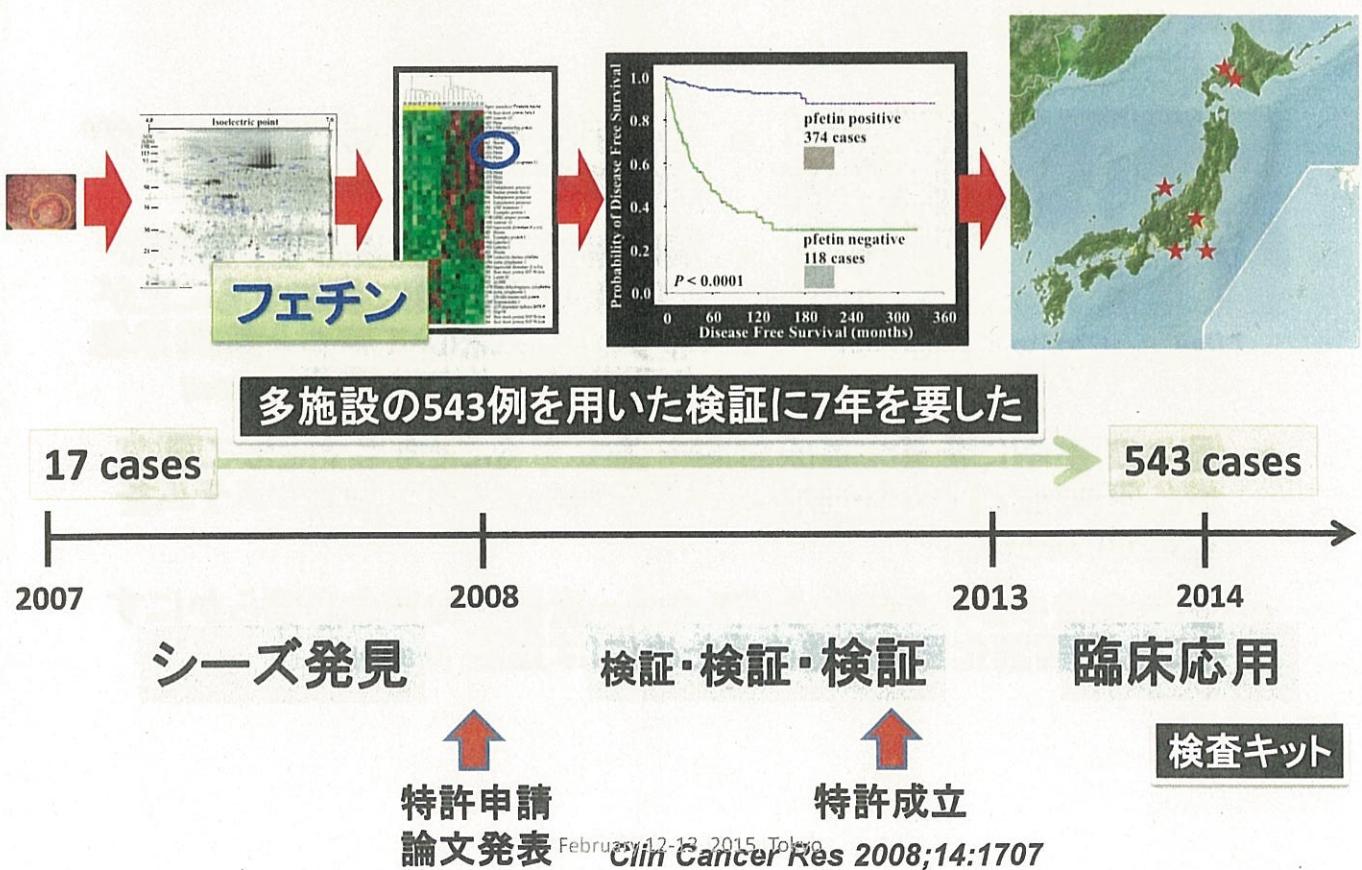


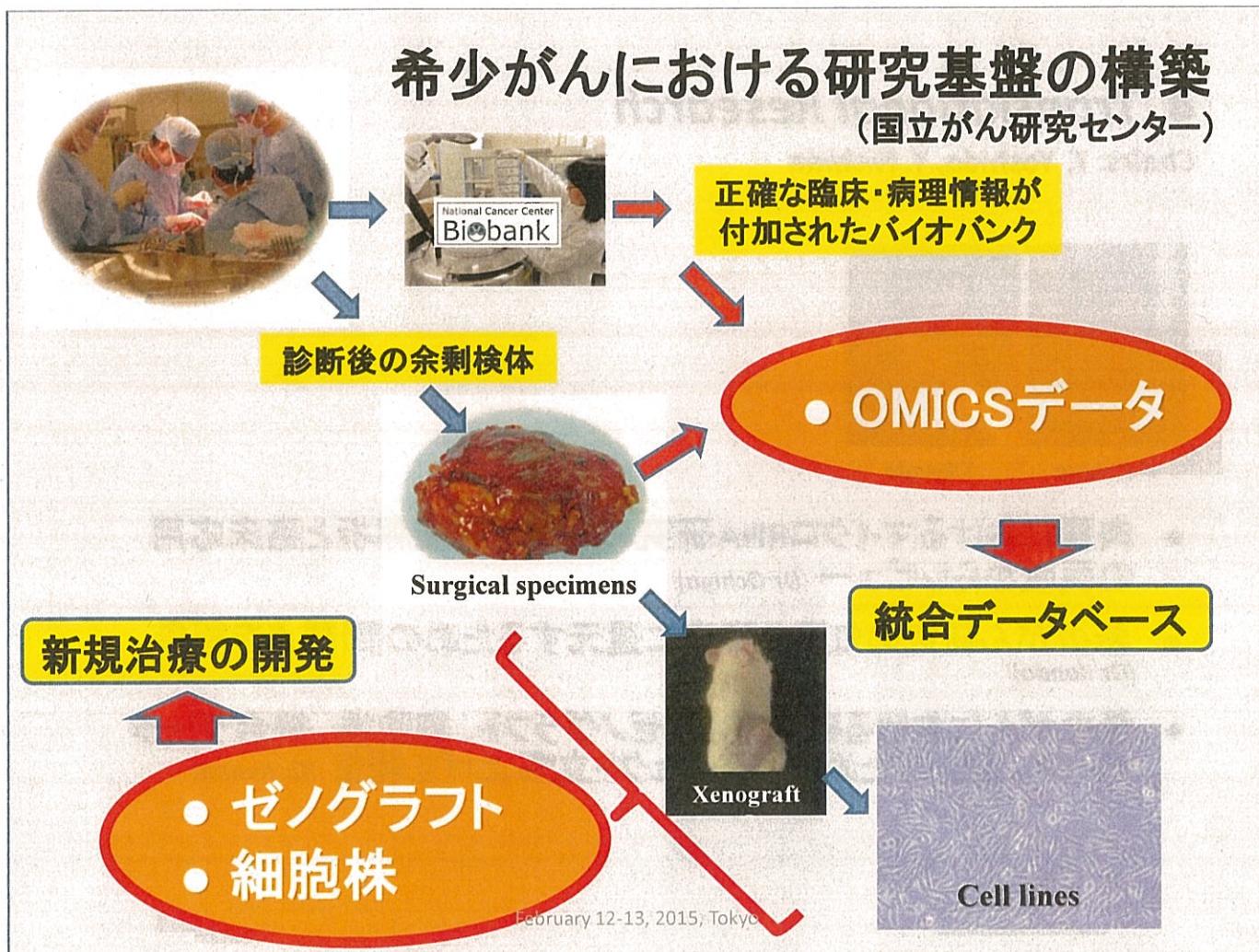
T Kondo

- 肉腫におけるマイクロRNA研究の意義を機能解析と臨床応用の両面からレビュー (Dr Ochiya)
- 希少がん研究の知見を臨床に還元するための問題点を報告 (Dr Kondo)
- 希少がんにおける研究基盤(ゼノグラフト、細胞株、統合データベース)確立のためのプロジェクト立ち上げを報告 (Dr Kondo)

February 12-13, 2015, Tokyo

希少がん研究におけるシーズ発見から臨床まで





5. Early Clinical Development

Chairs: Y. Iwamoto, A. Ohtsu



T Doi

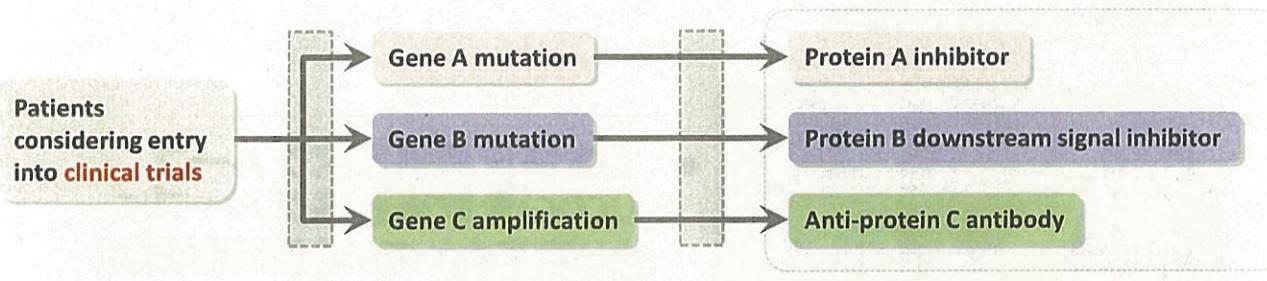
H Ichikawa

JY Blay

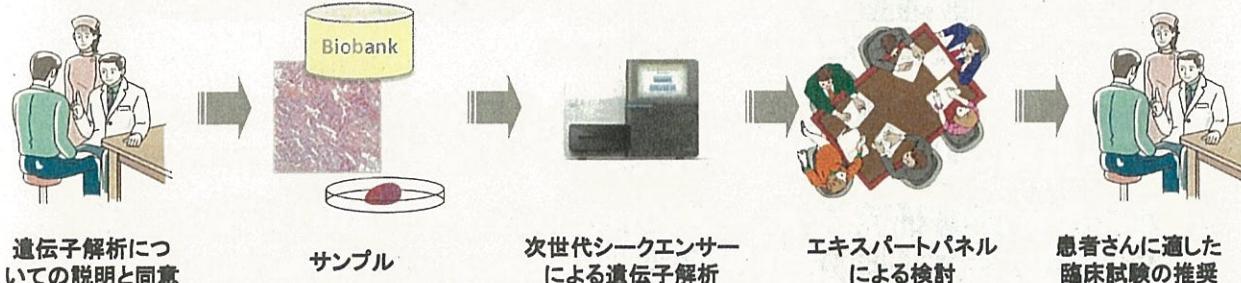
- 希少がんの領域では“ドラッグラグ”は依然として存在 (Dr Doi)
- 国内第1(2)相試験の後、速やかに国際共同試験に参加することが希少がんにおいて海外と同時承認を目指すためには重要 (Dr Doi)

- 個々の患者に最適な臨床試験を選択することを目的として国立がん研究センターが構築したクリニカルシークエンスシステムを紹介 (Dr Ichikawa)
- 個々の希少がんにおけるドライバー遺伝子の変化を明らかにすることが個別化医療を進めるためには重要 (Dr Blay)

クリニカルシークエンスを用いた臨床試験の選択



臨床試験(NCCH, NCCHE)



トピックス-1

TOPICS-1 (Trial of Onco-Panel for Introduction into Clinical Study-Phase 1)

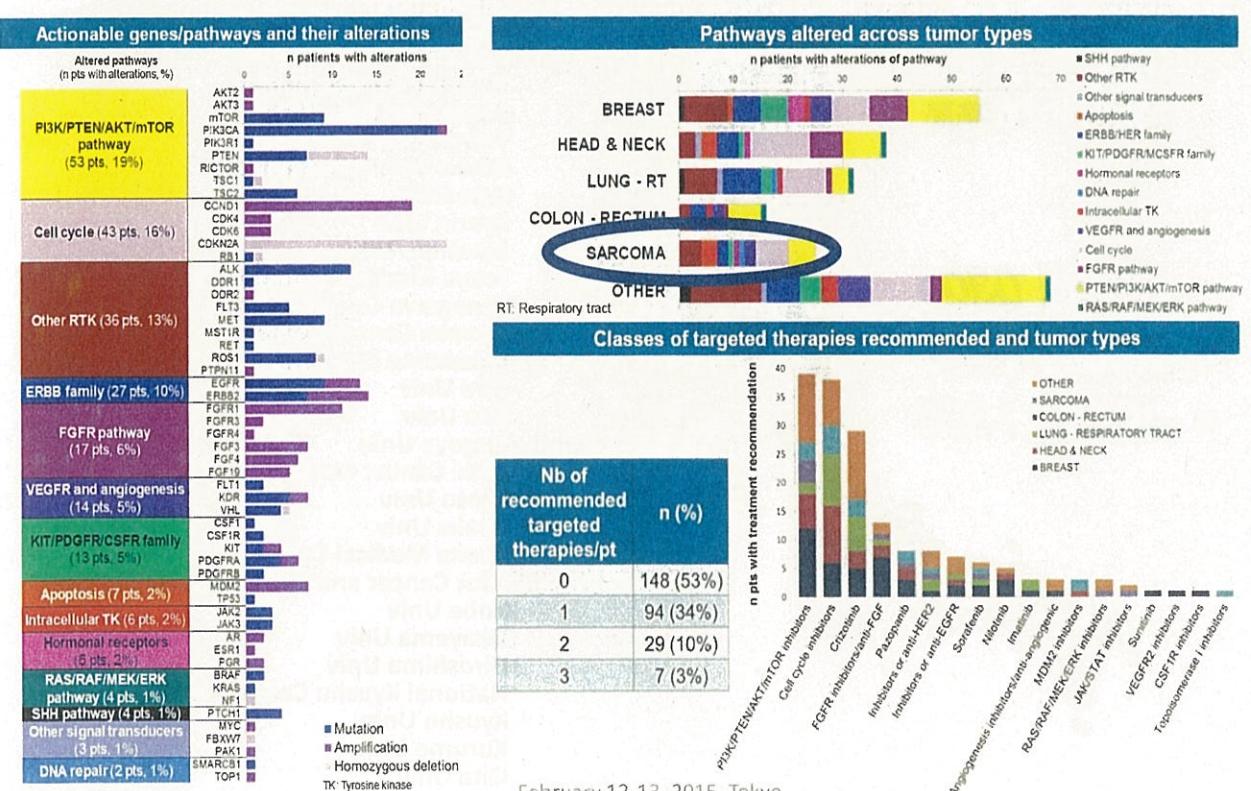
February 12-13, 2015, Tokyo



Identifying actionable targets in advanced cancer patients: Preliminary results from the ProfiLER program.



Centre Léon-Bérard(仮)におけるクリニカルシークエンス結果



February 12-13, 2015, Tokyo

6. Clinical Trial

Chairs: H. Fukuda, T. Ueda



K Tanaka



RL Randall



S Bielack

- 日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG)骨軟部腫瘍グループにより実施されている臨床試験について紹介 (Dr Tanaka)

- 腫瘍外科・腫瘍整形外科領域における臨床試験の課題と可能性について発表 -REDLINE- (Dr Randall)
- 希少がん(骨肉腫)において無作為化試験を実施するためには多施設・多国籍・インターチームの協力が必要 (Dr Bielack)
- 4つの多国籍研究グループ(COG, COSS, EOI, SSG)が協力して骨肉腫に対する国際共同研究“European and American Osteosarcoma Study Group”-EURAMOS-を実施した (Dr Bielack)
“An ultimate goal of international collaboration in rare cancers”

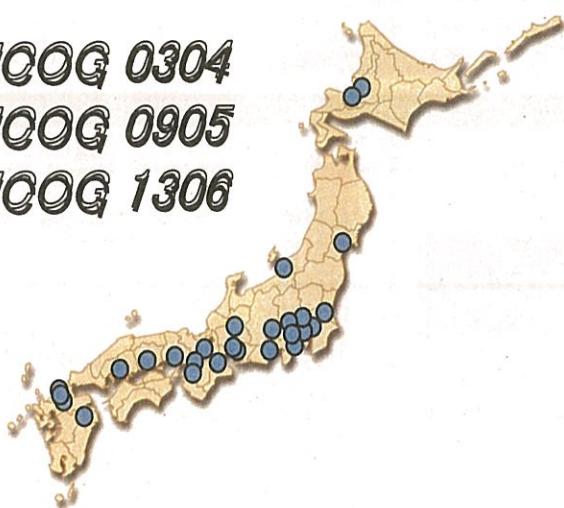
February 12-13, 2015, Tokyo

JCOG骨軟部腫瘍グループ Bone and Soft Tissue Tumor Study Group (BSTTSG)

グループ代表者
グループ事務局

岩本幸英
田仲和宏

- JCOG 0304
- JCOG 0905
- JCOG 1306



Total 30 Institutes

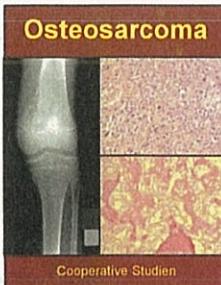
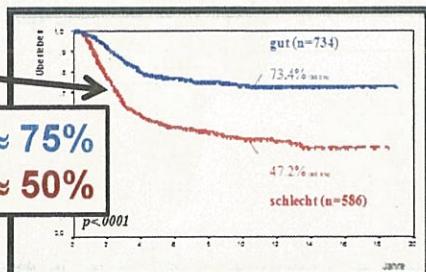
Sapporo Medical Univ
Hokkaido Cancer Center
Tohoku Univ
Niigata Cancer Center
Chiba Cancer Center
National Cancer Center
Cancer Institute Hosp
Teikyo Univ
Nihon Univ Itabashi Hosp
Keio Univ
Kyorin Univ
Juntendo Univ
Tokyo Medical Dental Univ
Kanagawa Cancer Center
Sizuoka Cancer Center
Yokohama City Univ
Gifu Univ
Mie Univ
Nagoya Univ
Aichi Cancer Center
Kyoto Univ
Osaka Univ
Osaka Medical Center
for Cancer and Cardiovascular diseases
Kobe Univ
Okayama Univ
Hiroshima Univ
National Kyushu Cancer Center
Kyushu Univ
Kurume Univ
Oita Univ

February 12-13, 2015, Tokyo

骨肉腫治療における永年の課題



3y EFS: good ≈ 75%
poor ≈ 50%



術前化学療法(MAP)の効果不良例に対して術後化学療法を
変更する(IE)ことによって予後の改善は得られるか?
“Salvage-Question”

Statistics!

Significance 5%, Power 80%で
生存率50%→60% の改善を証明するためには…

Needed: ± 700 poor responders
⇒ ± 1,400 patients

February 12-13, 2015, Tokyo

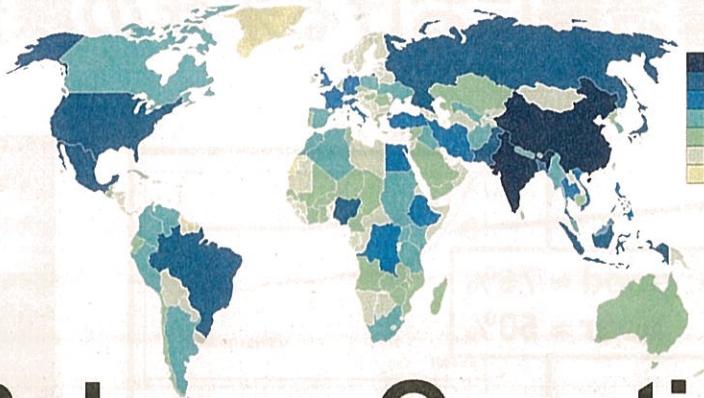
骨肉腫多施設共同グループ & Salvage-Question

グループ	登録患者数/年	必要な期間
• COG	166/year	8.4 years
• COSS	80/year	17.5 years
• EOI	53/year	26.4 years
• ISG/SSG	52/year	26.9 years
• SFOP	33/year	42.4 years

1,400例の登録のために

→実現可能?

February 12-13, 2015, Tokyo



Salvage-Question: International, intergroup collaboration Necessary

European and American Osteosarcoma Study

=> EURAMOS1

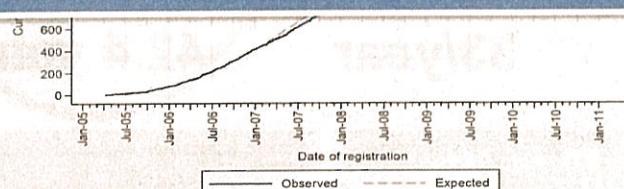
February 12-13, 2015, Tokyo

EURAMOS1 Recruitment 04/05 – 06/11

2,260 patients
from 326 institutions
in 17 countries*
during 6 years



"An ultimate goal of international collaboration in rare cancers"



COG	1,164
COSS	520
EOI	457
SSG	119
Total	2,260

February 12-13, 2015, Tokyo
 *USA incl. Puerto Rico. 4 COG centers in 3 other countries

International/intergroup collaboration

希少がんの領域では特に重要



- 臨床試験参加者の増加
 - 試験の速やかな進捗
 - より多くの目標設定可能
- 協調・情報共有
 - 様々なレベルでの協力醸成
 - 最新の知見の速やかな共有
- 発言力の増加
- 相互の妥協が必要
- 多くの基盤整備が必要
- 種々の委員会・部局の調整
- 各国の規制当局との折衝
- 資金の調達
- 個人の栄誉は小さい

"Intergroup collaboration can (only) work if all work together."

EURAMOS
The European and American Osteosarcoma Study Group
February 12-13, 2015, Tokyo



7. Future Perspective -1

Chairs: Y. Fujiwara, A. Kawai



S Ezoe



S Matsumoto

- 平成18年に成立した「がん対策基本法」にしたがって、わが国のがん対策の計画となる「がん対策推進基本計画」が策定されている (Dr Ezoe)
- 平成24年6月に改定された第2期「がん対策推進基本計画」において、希少がん対策を行なってゆくことが明記された (Dr Ezoe)
- わが国の肉腫診療は非常に分散されている (Dr Matsumoto)
- 肉腫など希少がんの診療は5大がんと明確に分けて考え、より少数のセンター施設に集約化することが望ましい (Dr Matsumoto)

希少がんに対する望ましいセンター施設数

Pediatric cancer(小児がん)

- 1) 年間患者数: 2,500 - 3,000
 - 2) 治療施設数: 250

⇒15 小児がん拠点病院 (2014)



Sarcoma(肉腫)

- わが国の肉腫総受診者数4,000-5,000/年と推定
 - 高度な診療、臨床研究のためには400-500名/年の診療が必要

10-11 sarcoma centers

February 12-13, 2015, Tokyo

7. Future Perspective -2

Chairs: Y. Fujiwara, A. Kawai



I Judson



P Casali

- 
 - 治療成績を向上させるためには、肉腫の手術は専門のセンター施設で行なわることが重要 (Dr Judson)
 - 英国においては“NICE-IOG (Improving Outcomes Guidance)”に則って、肉腫の診療は限られたセンター施設に集約化されている (Dr Judson)
 - 希少がんにおける一つの大きな課題は、信頼できるエビデンスをつくってゆくこと (Dr Casali)
 - 希少がんにおける臨床研究の方法論について研究をすることが必要 (Dr Casali)

初回不適切手術の影響 -局所再発-



2001-2005年にRoyal Marsden病院(RMH)を受診した軟部肉腫患者343例

- 初回不適切手術+RMH追加処置 134例
- 初回からRMSで適切な手術実施* 209例

* Stage matched patients

Stage	不適切な手術群			適切な手術群			P	
	数	局所再発		数	局所再発			
		n	(%)		N	(%)		
I (low grade)	60	11	18%	74	5	7%	0.023	
II (small, superficial, high grade)	58	15	26%	37	4	11%	0.127	
III (large, deep, high grade)	16	6	38%	98	14	14%	0.005	

February 12-13, 2015, Tokyo

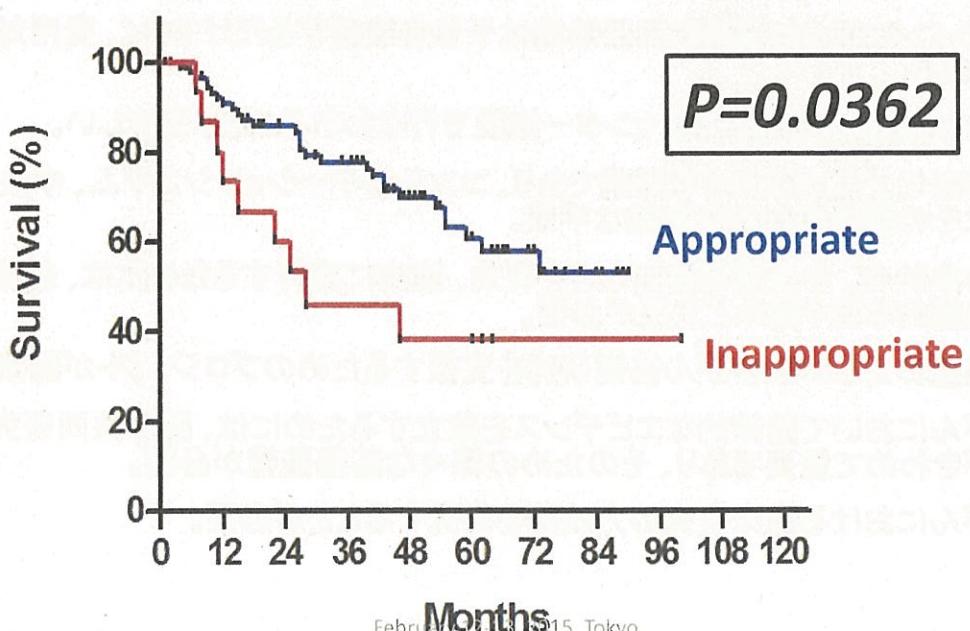
初回不適切手術の影響 -生存率-



Inappropriate: 初回不適切手術+RMH追加処置

Appropriate: 初回からRMSで適切な手術実施*

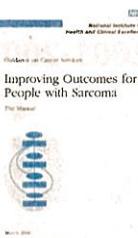
* Stage matched patients



February 12-13, 2015, Tokyo

NICE Improving Outcomes Guidance (IOG)

Key recommendations for Sarcoma



- ・全ての肉腫患者は専門の集学的治療チームによって診療されるべきである。
- ・肉腫の病理診断は専門家のレビューを受けるべきである。
- ・肉腫の手術は専門の集学的治療チームあるいはそのコンサルテーションを受けた経験豊富な外科医によって行なわれなければならない。
- ・肉腫のセンター施設は、100例/年以上の軟部肉腫、可能であれば50例/年以上の骨の肉腫を診療しなければならない。

<http://guidance.nice.org.uk/CSGSarcoma>

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)

February 12-13, 2015, Tokyo

第1回国際がん研究シンポジウム 「希少がん—望ましい診療・研究体制の検討—」 2015年2月12, 13日 国際会議場(築地)

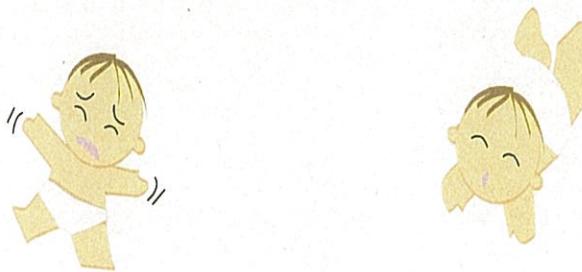
- ・希少がんの定義: 10万人当たり年間6人未満の罹患率(RARE CANCERS EUROPE)。10万人当たり年間3-7人の罹患率(がん専門医アンケート)。
- ・“集約化”、“ネットワーク”、“ガイドライン”が希少がん診療のキーワード。
- ・ガイドラインに沿った適切な初回治療は予後を改善するだけでなく、費用対効果にも優れる。
- ・肉腫の診療は集約化されたセンター施設で行なわれることが望ましい。
- ・病理診断の正確さは大きな問題であり、コンサルテーションシステム、中央病理診断はその解決のための有効な手段。
- ・診療の集約化、中央病理診断などを有効、確実に実行するためには、組織的かつ継続的な取り組みと支援が必要。
- ・研究基盤の乏しい希少がん基礎研究を支援するためのプロジェクトが開始。
- ・希少がんにおいて臨床的なエビデンスを確立するためには、国際共同研究の実施がきわめて重要であり、そのための様々な基盤整備が必要。
- ・希少がんにおける臨床研究の方法論を研究することが必要。

February 12-13, 2015, Tokyo

**"A joyful evening may follow
a sorrowful morning."**

「禍福は糾える縄の如し」

Although advances in medicine of Rare Cancers have been hampered by their rarity and heterogeneity, the difficulty also serves as fertile ground for discovery of new horizons in cancer and medicine.



February 12-13, 2015, Tokyo

