

小児がんの長期生存者における 二次がん発生の遺伝性素因

初期研修医 J1 小柳 采良

Genetic Risk for Subsequent Neoplasms Among Long-Term Survivors of Childhood Cancer

Zhaoming Wang, Carmen L. Wilson, John Easton, Andrew Thrasher, Heather Mulder, Qi Liu, Dale J. Hedges, Shuoguo Wang, Michael C. Rusch, Michael N. Edmonson, Shawn Levy, Jennifer Q. Lanctot, Eric Caron, Kyla Shelton, Kelsey Currie, Matthew Lear, Aman Patel, Celeste Rosencrance, Ying Shao, Bhavin Vadodaria, Donald Yergeau, Yadav Sapkota, Russell J. Brooke, Wonjong Moon, Evadnie Rampersaud, Xiaotu Ma, Ti-Cheng Chang, Stephen V. Rice, Cynthia Pepper, Xin Zhou, Xiang Chen, Wenan Chen, Angela Jones, Braden Boone, Matthew J. Ehrhardt, Matthew J. Krasin, Rebecca M. Howell, Nicholas S. Phillips, Courtney Lewis, Deokumar Srivastava, Ching-Hon Pui, Chimene A. Kesserwan, Gang Wu, Kim E. Nichols, James R. Downing, Melissa M. Hudson, Yutaka Yasui, Leslie L. Robison, and Jinghui Zhang

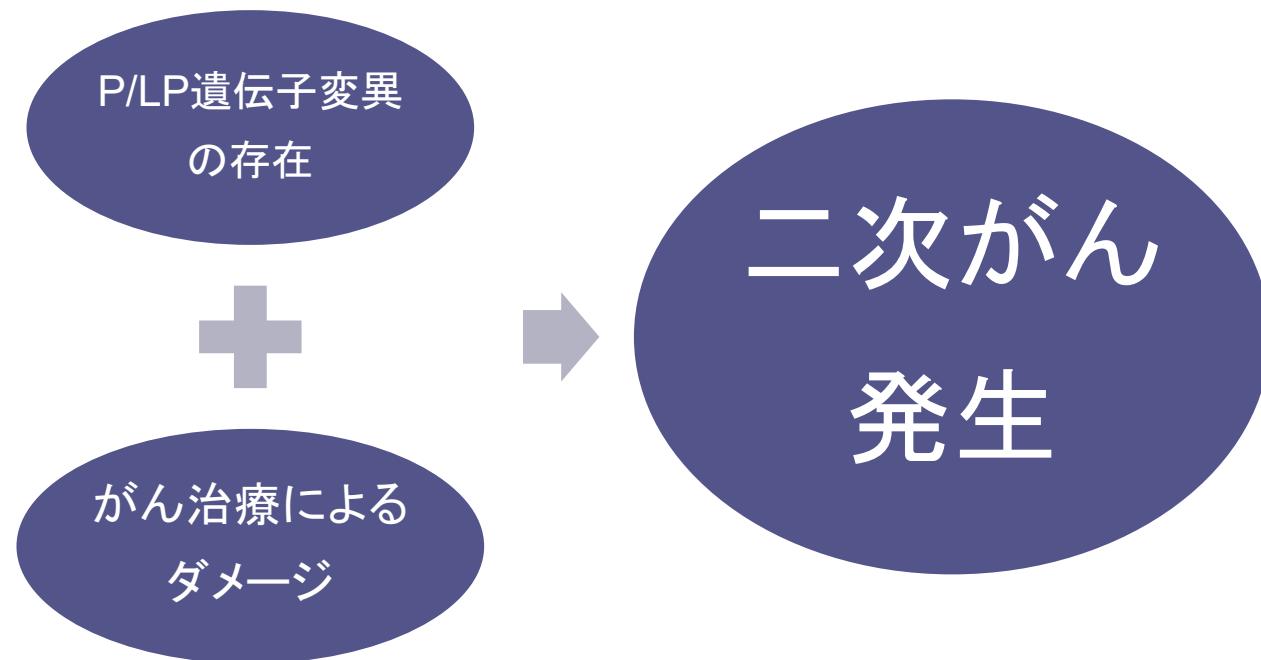
1. 背景 -二次がんについて -P/LP germline mutations
2. 方法
3. 結果
4. 考察 -本研究の意義 -本研究の限界

背景

- 2020年には小児がんサバイバーは500,000人に上昇する
- 二次がん(Subsequent Neoplasms; SN)が特に問題になる
 - SNリスクは時が経っても下がらない
 - 複数のSNを発症する例が多い
 - SNの種類やリスクは特例の治療に関連する

背景:P/LP germline mutations

- Pathogenic/Likely Pathogenic (P/LP) germline mutations:
小児がんの新規診断例の8.5%で見られる
- P/LP変異→**DNA修復、細胞周期制御など**
正常な細胞を維持するのに必要な遺伝子に生じる
- 仮説:



テーマ

既知の癌原因遺伝子のある小児
がん患者において、長期的に二次
がんは生じやすいのか？

→Whole-genome
Sequencingで
調べてみた！



方法

- SJLIFE study:
後ろ向きコホート
- St. Jude Children's Research Hospitalで
1962年以降に治療
- 小児がんの診断から5年
以上経過した全ての患者
- 2016年4月に3006人の血
液からDNAを抽出、WGS
施行

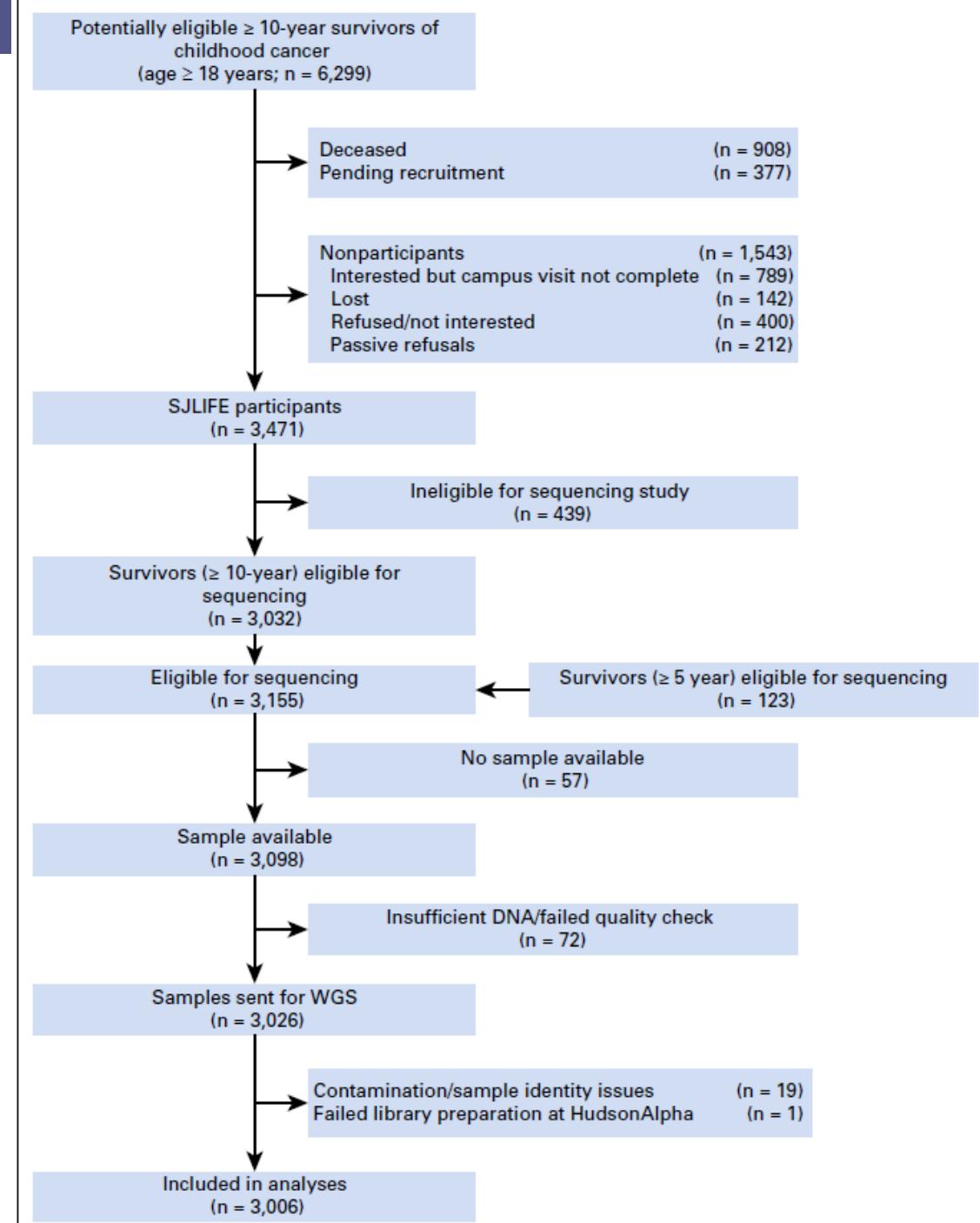


Table 1. Characteristics of Participants in the St Jude Lifetime Cohort Study

Characteristic	Eligible Survivors, No. (%)	Sequenced Survivors, No. (%)	Not Sequenced Survivors, No. (%)	P*
Total	3,155	3,006	149	
Sex				
Male	1,659 (53)	1,584 (53)	75 (50)	.57
Female	1,496 (47)	1,422 (47)	74 (50)	
Race†				
White	2,641 (84)	2,512 (83)	129 (87)	.61
Black	468 (14)	450 (15)	18 (12)	
Other	46 (2)	44 (2)	2 (1)	
Ethnicity‡				
Hispanic	64 (2)	58 (2)	6 (4)	.08
Non-Hispanic	3,091 (98)	2,948 (98)	143 (96)	
Diagnosis				
Leukemia				.56
Acute lymphoblastic leukemia	1,024 (34)	966 (32)	58 (39)	
Acute myeloid leukemia	84 (3)	80 (3)	4 (3)	
Other leukemia	4 (< 1)	4 (< 1)	—	
CNS tumors				
Astrocytoma or glioma	165 (5)	158 (5)	7 (5)	
Medulloblastoma or PNET	85 (3)	81 (3)	4 (3)	
Ependymoma	39 (1)	36 (1)	3 (2)	
Other	61 (2)	59 (2)	2 (1)	
Lymphoma				
Hodgkin lymphoma	393 (13)	369 (12)	24 (16)	
Non-Hodgkin lymphoma	224 (6)	217 (7)	7 (5)	
Sarcoma				
Ewing sarcoma	96 (3)	90 (3)	6 (4)	
Osteosarcoma	119 (4)	115 (4)	4 (3)	
Rhabdomyosarcoma	109 (4)	103 (3)	6 (4)	
Nonrhabdomyosarcoma	87 (3)	85 (3)	2 (1)	
Embryonal				
Wilms tumor	216 (7)	210 (7)	6 (4)	
Neuroblastoma	142 (5)	140 (5)	2 (1)	
Germ cell tumor	77 (2)	75 (2)	2 (1)	
Other				
Retinoblastoma	103 (3)	99 (3)	4 (3)	
Hepatoblastoma	21 (1)	19 (1)	2 (1)	
Melanoma	19 (1)	18 (1)	1 (1)	
Carcinomas	44 (1)	43 (1)	1 (1)	
Other	43 (1)	39 (1)	4 (3)	

Radiation				
Any	1,767 (56)	<u>1,670 (56)</u>	97 (65)	.02
Cranial	1,008 (32)	952 (32)	56 (38)	.13
Neck	1,407 (44.5)	1,328 (44)	79 (53)	.03
Breast	466 (15)	441 (15)	25 (17)	.48
Abdomen	632 (20)	597 (20)	35 (24)	.28
Pelvis	561 (18)	531 (18)	30 (20)	.44
Chemotherapy				
Alkylating agent	1,836 (58)	1,757 (58)	79 (53)	.19
Anthracyclines	1,825 (58)	1,737 (58)	88 (59)	.76
Etoposide	1,145 (36)	1,078 (36)	67 (45)	.02
Mercaptopurine	1,171 (37)	1,106 (37)	65 (43)	.09
Methotrexate	1,563 (50)	1,481 (49)	82 (55)	.17
Platinum agents	401 (13)	378 (13)	23 (15)	.31
Vinca alkaloids	2,290 (73)	2,171 (72)	119 (80)	.04
Corticosteroids	1,484 (47)	1,401 (47)	83 (56)	.03
Median age at diagnosis, years (range)	7.1 (0.1-24.8)	7.1 (0.1-23.6)	7.5 (0.1-24.8)	
Median age at follow-up, years (range)	35.9 (7.1-69.8)	35.8 (7.1-69.8)	36.8 (9.9-59.1)	
Median length of follow-up, years (range)	28.0 (6.1-54.7)	28.0 (6.1-54.7)	28.0 (8.4-48.4)	

Abbreviation: PNET, primitive neuroectodermal tumor.

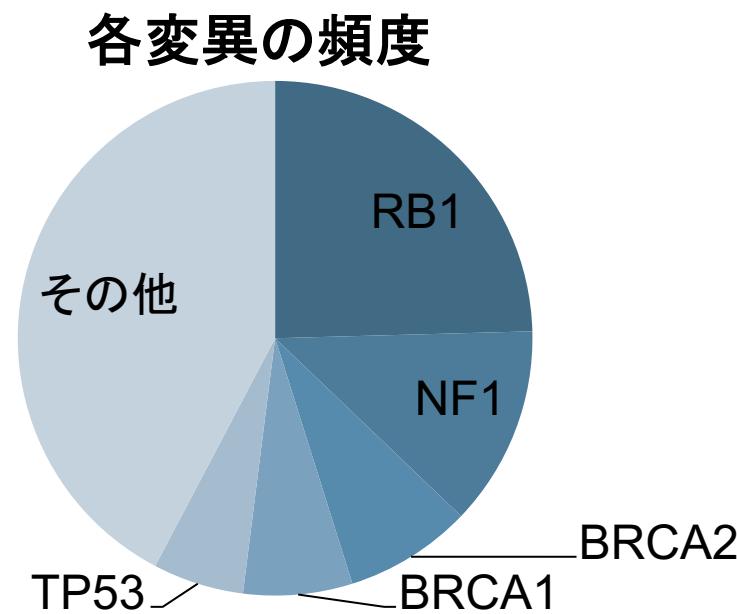
* χ^2 test for a comparison between sequenced and nonsequenced survivors.

†Race/ethnicity was based on self-report.

- 放射線使用:56%
- 診断時の年齢中央値:7.1歳
- 解析時の年齢中央値:35.8歳
- 追跡期間の中央値:28.0年

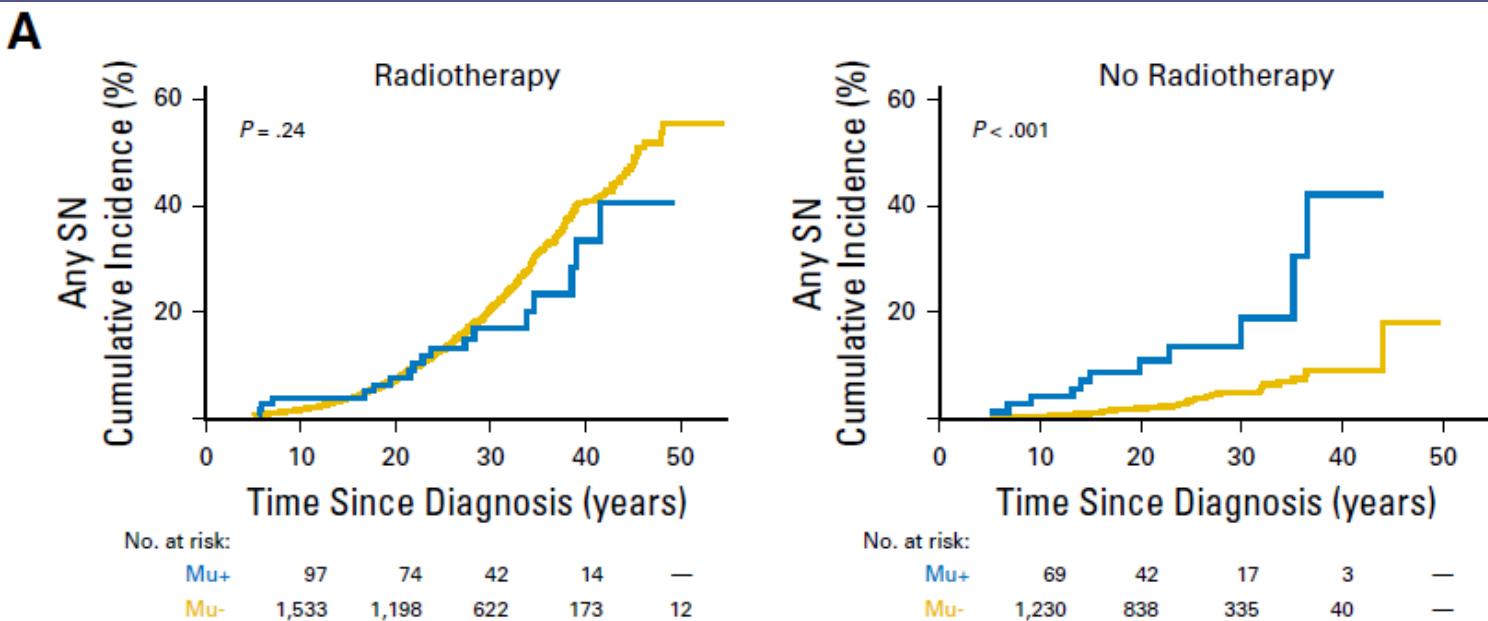
結果

- 3006人中、439人において1120のSN発症(91人に複数回)
- 初発がんの診断時からSN発症時の期間中央値:25.6年
- 175人のサバイバーにおいて32種の遺伝子の変異が見つかった→本コホートのサバイバーの5.8%

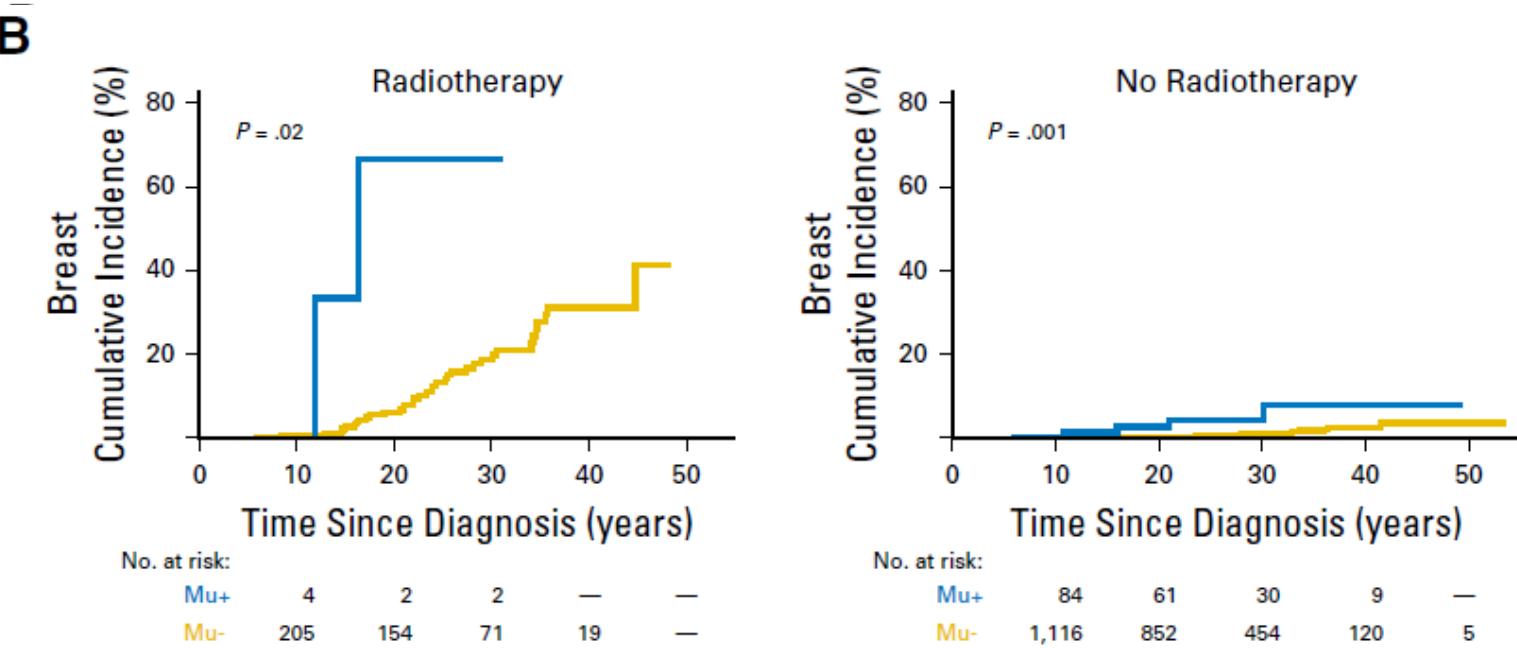


結果

A) SN合計

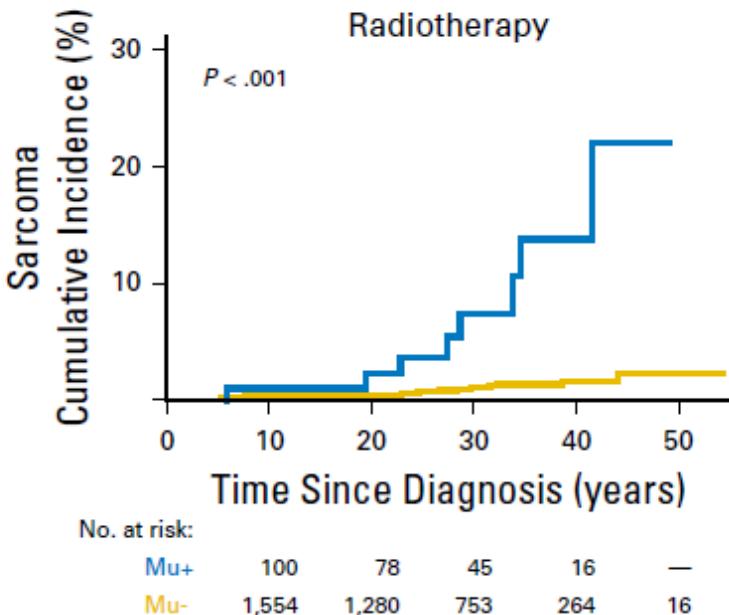


B) 乳癌

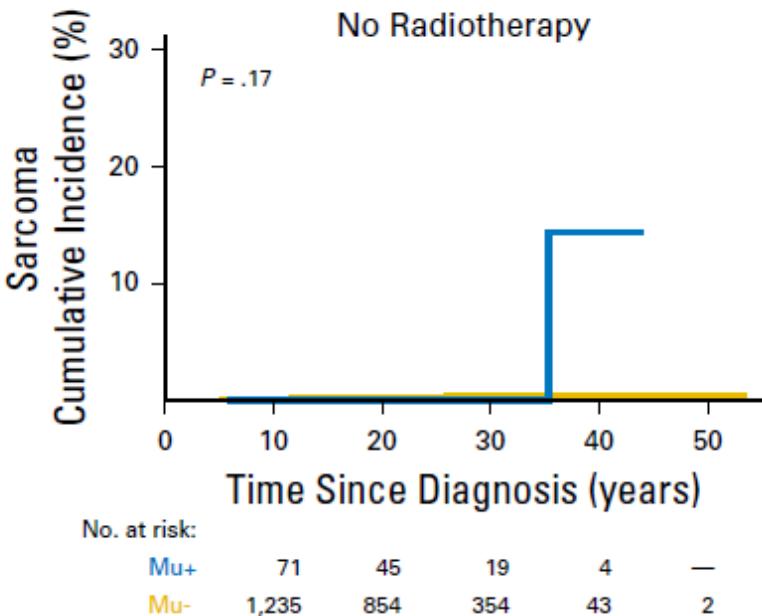


C

C)肉腫

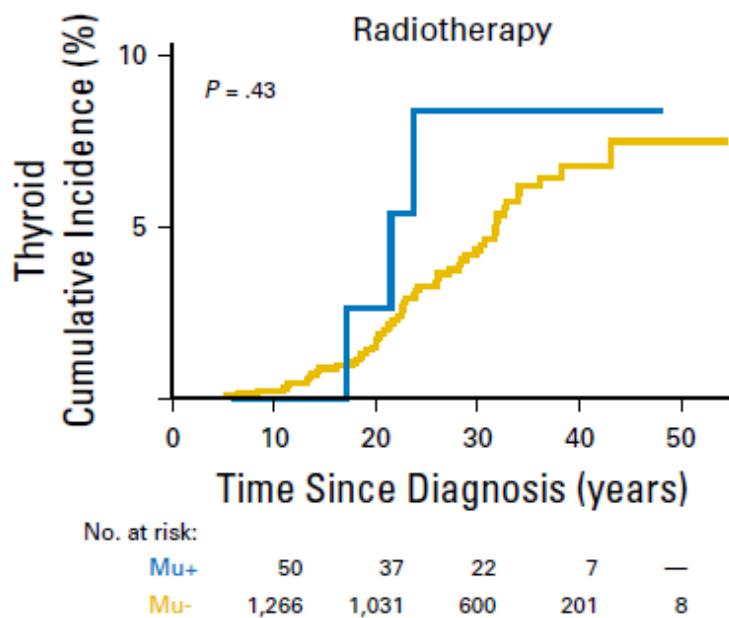


Sarcoma Cumulative Incidence (%)

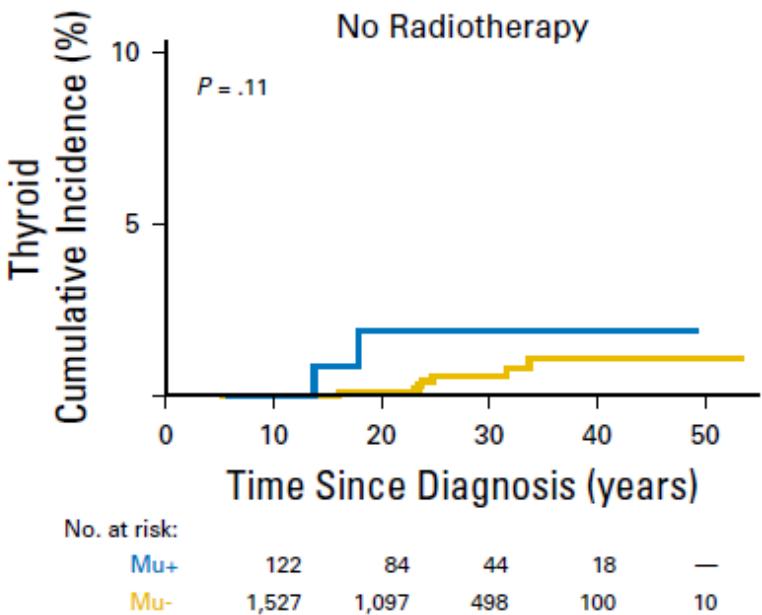


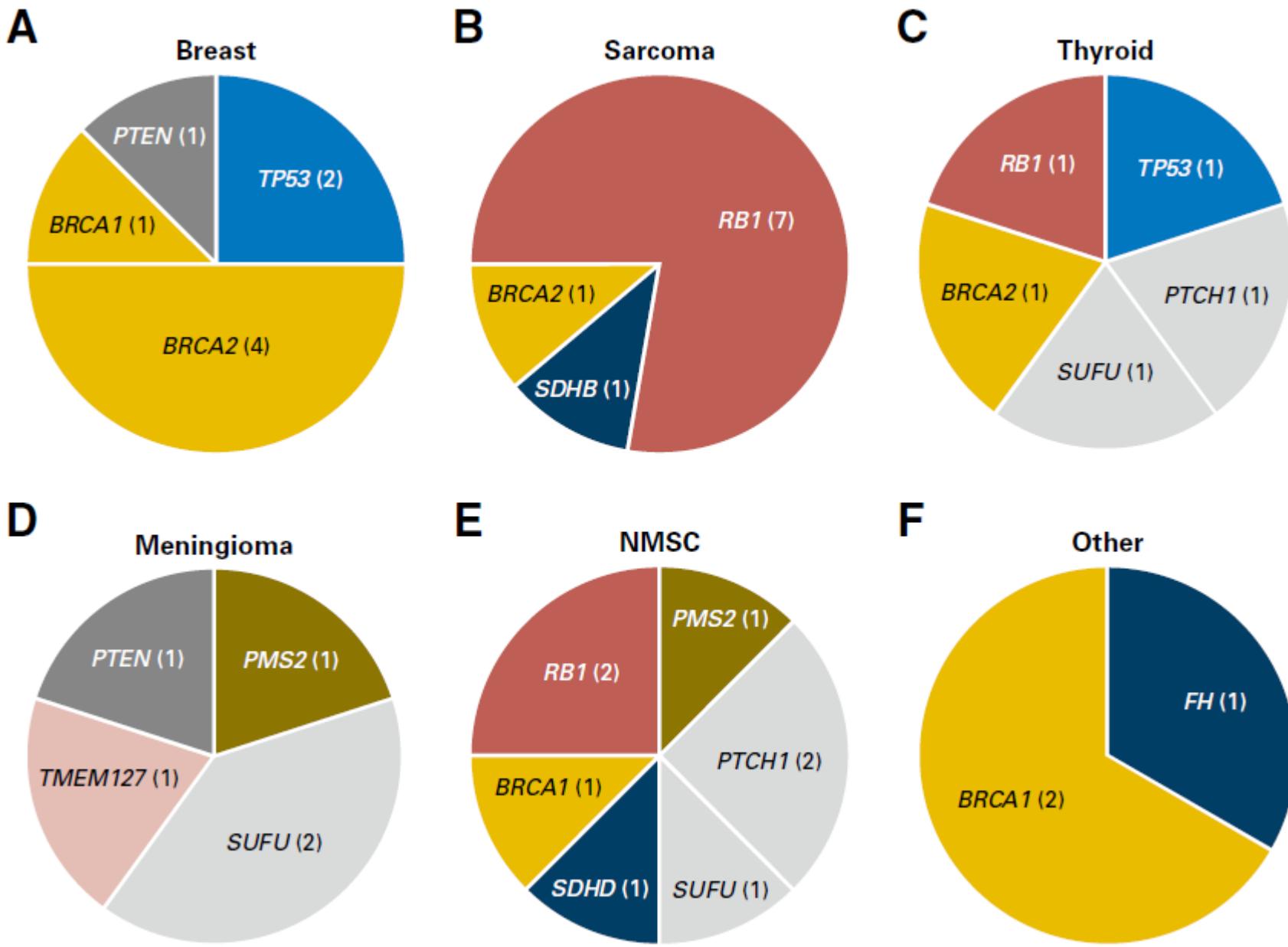
D

D)甲状腺癌



Thyroid Cumulative Incidence (%)





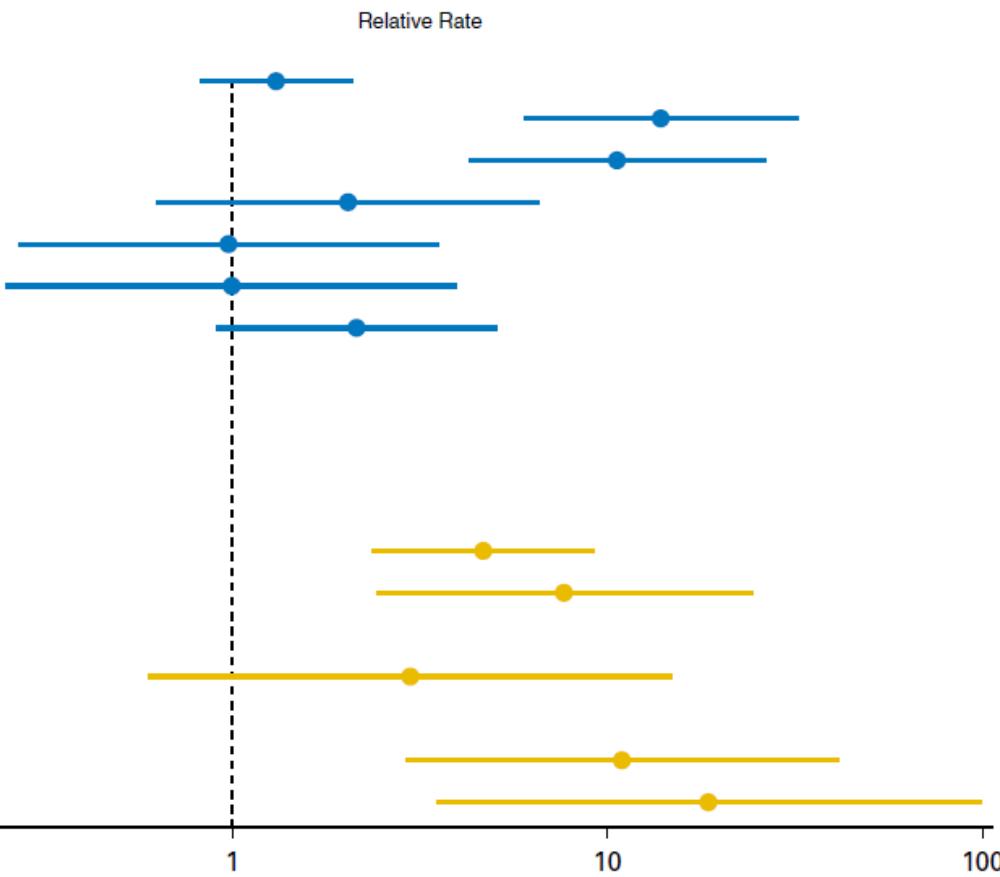
考察

- WGSによって、既知の胚細胞遺伝子変異と二次がんリスクとの関連を調べることができた
- 全小児がんサバイバーにおいてP/LP変異の頻度は6%
- 二次がん発症者(放射線治療なし)においては 18%
- P/LP変異は以下のリスクを有意に上昇させる
 - 放射線治療ありの二次乳癌、肉腫
 - 放射線治療なしの二次がん全般、乳癌、NMSC、複数SN
- 隹膜腫や甲状腺癌のリスクは放射線の方が関連していると推測

A

Irradiated Survivors

	Total No. of Survivors (No. of survivors with SN)	Relative Rate (95% CI)
Any SN	1,671 (384)	1.3 (0.8 to 2.1)
Breast	442 (38)	13.9 (6.0 to 32.2)
Sarcoma	1,671 (22)	10.6 (4.3 to 26.3)
Thyroid	1,328 (58)	2.0 (0.6 to 6.6)
Meningioma	952 (99)	1.0 (0.3 to 3.6)
NMSC	1,671 (163)	1.0 (0.2 to 4.0)
≥ 2 SNs	1,671 (85)	2.1 (0.9 to 5.1)

**B**

Nonirradiated Survivors

	Total No. of Survivors (No. of survivors with SN)	Relative Rate (95% CI)
Any SN	1,335 (55)	4.7 (2.4 to 9.3)
Breast	2,564 (15)	7.7 (2.4 to 24.4)
Sarcoma	1,335 (4)	NA
Thyroid	1,678 (9)	3.0 (0.6 to 14.8)
Meningioma	2,054 (3)	NA
NMSC	1,335 (8)	11.0 (2.9 to 41.4)
≥ 2 SNs	1,335 (6)	18.6 (3.5 to 99.3)

考察

- 遺伝カウンセリングを行うメリット
 - 二次がんスクリーニング、リスク軽減法を使える
 - 二次がんの早期治療が可能になる
 - 二次がんの治療選択の一助になる
- 本研究の限界
 - 二次がんで亡くなった患者は含まれていない
 - 解析時のコホートの年齢が比較的若い(中央値36歳)

