

「胆道癌の遺伝子変異と臨床病理学的特徴との関連を解明することを目的とした多施設共同観察研究」へのご協力をお願い

代表者 所属：岡山大学病院 岡山県南西部（笠岡）総合診療医学講座/消化器内科
職名：准教授 氏名：堀口 繁
共同担当者 所属：津山中央病院 内科 職名：医長 氏名：森本 光作

1. 目的

Precision medicine は癌の遺伝子変異に基づく治療戦略であり、従来の殺細胞性抗癌剤とは異なるアプローチとして胆道癌診療においても有望視されている。FGFR2 融合遺伝子を有する胆管癌に対しては、二次治療以降においてペミガチニブに続きフチバチニブが従来の殺細胞性抗癌剤治療法との比較で良好な成績をおさめており（ペミガチニブ：最良治療効果：35.5% vs 0%、無増悪生存期間：6.9 ヶ月 vs 1.7 ヶ月、全生存期間：21.1 ヶ月 vs 4 ヶ月、フチバチニブ：最良治療効果：42%、無増悪生存期間：9.0 ヶ月 全生存期間：21.7 ヶ月）、本邦においても両薬剤は既に保険承認されている。IDH1/2 変異を有する場合も、ClarIDHy Trial によりプラセボと比較して ivosidenib の良好な成績が報告されており、米国では FDA で承認されている。本邦においても同遺伝子変異を対象に治験が開始されており、胆道癌における遺伝子変異は今後の治療標的として極めて重要である。また、胆道癌では KRAS、TP53 変異は FGFR2 融合遺伝子、IDH1/2 などとお互い排他的に存在しているとの既報があるため、治療を検討する上で有用である可能性があるが、これらの遺伝子変異による腫瘍学的性質の違いや抗癌剤の奏効率及び無増悪生存期間の違い、全生存期間の違いは十分に解析されていない。更に、遺伝子変異毎の画像検査、病理学的検査の関連（genotype-phenotype correlation）については、例えば FGFR2 融合遺伝子陽性例や IDH1/2 変異陽性例では画像で mass forming type が多く、病理学的には small duct type が多いと報告されているが、画像的所見や病理学的所見から genotype を予想するための十分なデータとはいえない。

現在の包括的がんゲノムプロファイリング検査（Comprehensive Genomic Profiling:CGP）は1回 56 万円の費用が掛かるものの、FGFR2 融合遺伝子や IDH1/2 など治療につながる遺伝子変異検出率は 10-20%であり CGP 検査の cost benefit が極めて悪い。FGFR2 融合遺伝子や IDH1/2 変異などの出口戦略が確立している遺伝子変異症例を事前に囲い込むことができれば症例毎に CGP 検査の施行を決定することが可能になるため、極めて意義深い。そのため今回の検討では、遺伝子プロファイリング毎の生存期間、治療に対する無増悪生存期間の違い、また、遺伝子変異と病理学的特徴・画像的特徴との関連を明らかにすることを目的とした。また胆道癌における CGP 検査のうち、組織を用いた検査法とリキッドバイオプシーでの各遺伝子検出率を検討し、一般的に検出率が低いといわれているリキッドバイオプシーにおいて、遺伝子変異検出能がより高くなる患者の特徴についても併せて検討することとした。

2. 対象と方法

対象は当院および岡山大学病院へエキスパートパネルを依頼しているがんゲノム連携病院にお

いて2019年6月1日～2024年3月31日の期間でがんゲノム検査を施行した肝内胆管癌症例(全体で200人予定、うち津山中央病院2人)とした。遺伝子変異が既報同様の排他性を有した群間に分けることができるかについてクラスター解析を行い、KRAS、TP53 などの変異と、FGFR2 融合遺伝子や IDH1/2 などの薬剤到達率が高い変異を有する群に分けることができるかを検討する。更に患者背景、腫瘍マーカーを含む血液データ、画像的特徴、病理学的特徴、殺細胞性抗癌剤を用いた標準治療に対する最良治療効果や無増悪生存期間、全生存期間を比較することとした。また、組織を用いた CGP とリキッドバイオプシー間での検出率の高い遺伝子変異における差異を検討することとした。

以下①～⑤の項目について、診療録調査を実施する。これらはすべて通常診療で実施される項目であり、その頻度も通常診療と同等である。

- ①研究対象者の基本情報：年齢、性別、診断名、病期、転移臓器、診断確定日、抗癌剤治療内容、抗癌剤開始日、最良治療効果、病勢増悪日、最終生存確認日、生死、家族歴、既往歴
- ②血液検査：白血球、ヘモグロビン、血小板、PT(%）、T-bil、AST、ALT、ALP、 γ GTP、LDH、BUN、Cre、CEA、CA19-9、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体
- ③包括的がんゲノムプロファイリング結果と診断方法
- ④病理組織プレパラートと病理所見
- ⑤初回抗癌剤開始時の CT、MRI、PET 画像と放射線所見

3. 研究期間

委員会承認後～2026年3月31日

4. 調査票等

研究資料にはカルテから以下の情報を抽出し使用させていただきます。あなたの個人情報には削除後匿名化し、個人情報などが漏洩しないようにプライバシーの保護には最新の注意を払います。

- ・年齢、性別、家族歴、既往歴、嗜好、診察初見など
- ・検査データ、画像データ、手術記録、病理記録など
- ・治療内容、有害事象など

5. 情報の保護

調査により得られたデータを取り扱う際は、被検者の秘密保護に十分配慮し、特定の個人を識別することができないようにします。

個人情報は完全に秘匿されておりますのでご安心下さい。もし患者様自身やご家族の情報が研究に使用されることについてご了承頂けない場合には研究対象としませんので下記までご連絡下さい。

津山中央病院 病院長 林 同輔
連絡先：電話 0868-21-8111 (担当：内科 森本 光作)