

## Case 8-2021: A 34-Year-Old Woman with Cholangiocarcinoma

### 肝内胆管癌がある 34 歳の女性

#### ○症例

##### ・ Dr. Christopher T. Chen

- ・ 34 歳女性、再発性・転移性の肝内胆管癌の治療のため当院腫瘍内科に入院
- ・ 3 年前までは健康であったが、急性腹痛と腰痛が出現し、他院の救急外来を受診し、その際腹部エコーで肝臓右葉に病変を指摘

##### ・ Dr. Theodore T. Pierce

- ・ MRI が行われた
  - ・ 6.1cm×4.5cm の小葉状の不均一な病変が確認 (図 1A)  
→原発性または転移性の癌を示唆
  - ・ 末梢の胆道拡張 (図 1B) →胆道閉塞を示唆
  - ・ 拡散制限 (図 1C) →組織密度が高いことを示唆
  - ・ 動脈相画像での周辺縁の増強 (図 1D)  
→病変辺縁部での血管増生を示唆
  - ・ 病変の中心部の遅延増強 (図 1E および 1F) →線維化を示唆
- ⇒これらの特徴は、血管腫、巣状結節性過形成、肝腺腫などの良性病変の非典型であり、胆管癌と最もよく一致している
- ・ PET-CT では肝右葉の腫瘤部に集積が見られ、その他の部分には見られなかった

##### ・ Dr. Chen

- ・ 腫瘍マーカーを調べると、CA19-9 が 110IU/mL(基準値は 35 未満)と高値で、AFP、CEA は正常
- ・ 超音波ガイド下で肝右葉の生検が行われ、治療方針が決定された

#### ○病理学的考察

##### ・ Dr. Vikram Deshpande

- ・ 病理学的検査→中分化型腺癌
- ・ 免疫組織学的染色
  - ・ CK7 と CK19 の発現が認められた
  - ・ CK20 と CDX2 (通常は下部消化管の癌のマーカー)、マンマグロビン (乳癌のマーカー)、甲状腺転写因子 1 (肺癌のマーカー) の発現は認められなかった
- ⇒肝外の原因腫瘍がない場合、これらの特徴は肝内胆管癌の診断と一致
- ・ 胆管癌に典型的な免疫組織化学パターン(この症例のように CK7+、CK9+、CK20-)は膵臓、胃、小腸、大腸(あまり一般的ではない)の転移性癌でも見られる

⇒転移性腺癌と肝内胆管癌を区別することは困難

⇒肝内胆管癌はこれまでPET-CTや上下部内視鏡検査で他の原発癌が検出されない場合の除外診断とされてきた

- ・アルブミン in situ hybridization 法の開発により、病理医による肝内胆管がんの診断が向上
- ・肝細胞癌のような肝臓由来の他の腫瘍に対しても高い感度を有する。
- ・しかし、この患者の診断時には、この検査法はまだ広く普及しておらず、実施されなかった
- ・HE染色(図2A、2B)では尖った管構造がつながっている胆管パターンが局所的に認められた(図2B)
- ・放射線学的に遠隔転移がないことから、早期の病変であると判断し、根治を目的としてRoux-en-Y肝動静脈吻合術を伴う拡大右肝切除術を施行
- ・切除標本の病理検査では、6.5cm×6.5cm×6.0cmの大きさの腺癌に、直径0.3cm～1.4cmの3つの小結節が認められた。
- ・切除断端は陰性であったが近接しており(切除断端と腫瘍との距離は1mm未満)、3つのリンパ節には癌が認められなかった。

#### ○病理学的診断

- ・肝内胆管癌

#### ○初期管理についての議論

- ・Dr. Lipika Goyal

- ・胆管癌について

- ・胆管の上皮細胞から発生し、その発生部位によって、肝内胆管癌と肝外胆管癌に分類される
- ・肝内胆管癌は左右の肝管を超えて肝臓内の胆管から発生し、肝外胆管癌は左右の肝管の分岐部(肝門部胆管癌やKlatskin腫瘍と呼ばれる)または総胆管の中間から遠位部から発生する
- ・肝内胆管癌と肝外胆管癌には、それぞれ異なる病態を示唆する分子変化パターンが存在する(図3)
- ・危険因子として、原発性硬化性胆管炎などの炎症性肝疾患、胆管囊腫などの先天性疾患、Opisthorchis viverriniやClonorchis sinensisなどの寄生虫感染などがある

→しかし、胆管がんは通常この患者のように明確な危険因子がない場合に発生する

- ・胆管癌は一般的に、腹痛や体重減少、吐き気、食欲不振、時には黄疸(特に肝外胆管癌)で発見される。
- ・定期的なスクリーニング検査がなく、胆管がんの臨床的特徴が非特異的であるため、切除可能な状態で早期に受診する患者は25～30%に過ぎない
- ・BILCAP試験のデータは切除した患者にカペシタビンのアジュバント療法を行うことを支持しており、per-protocol解析ではカペシタビンの投与を受けた患者の全生存率は、積極的監視群の患者に比べて有意に高い

- ・この患者は切除可能な状態で受診し手術を受け、術2か月後にゲムシタピンとシスプラチンによる補助療法を開始した(BILCAP試験の結果がまだ得られていなかったため)

## ○経過

- ・アジュバンド治療終了 12 か月後。  
サーベイランス CT スキャンで、肝臓の左葉に新たな病変（直径 1.4cm）。（図 4 A）
  - ・OX40 アゴニストの第 1 相臨床試験に登録。  
3 か月後に進行したため治療を中止。（図 4 B）  
この時、生検で再発性、転移性の胆管がんが確認された。
  - ・ゲムシタビン、シスプラチンの投与を再開。  
顔面紅潮、じんましん、呼吸困難、かゆみなどの過敏症反応が起こった。
  - ・再診時、画像診断で以前認められていた肝臓病変（直径 3.6cm）に加え、第二の肝臓病変（直径 1.5cm）が出現。かつ重要性が不明な肺病変（数センチ）が認められた。
  - ・1 か月ごとにマイクロ波による治療。  
造影 CT で治療効果があったことが示唆された。（図 4 C）
  - ・3 か月ごとに実施された PET 検査では、左肝葉に新たに集積が認められた。
  - ・左肝部分切除が行われ、病理学的に胆管がんの再発が確認された。
  - ・左肝部分切除から 5 か月後、胸部、腹部、骨盤 CT で肝臓に複数の新たな病変が認められた。また、肺にも病変（直径 1.2cm）が発見された。
- ・当院腫瘍内科にて
- 〈病歴〉片頭痛
  - 〈嗜好歴〉喫煙なし、飲酒なし、違法薬物の使用歴なし
  - 〈社会歴〉ソーシャルワーカー  
夫と子供も 3 人暮らし
  - 〈家族歴〉母方の祖母：乳がん（70 歳代）  
父方の叔母：子宮がん（40 歳代）  
父方のいとこ二人：大腸がん（30 歳代と 50 歳代）
  - 〈現症〉体温 36.5℃、血圧 108/78mmHg、心拍数 78 回/分、肥満度 27.7
  - 〈血液検査〉AST 49IU/ml（基準範囲 9～32）、ALT 51IU/L（基準範囲 7～33）、ALP 167IU/L（基準範囲 45～115）、CA19-9 42IU/ml

## ○ゲムシタビンとシスプラチンの併用療法

10 年以上にわたって標準的な第一選択治療として用いられてきた。

進行した胆道がんの患者に対して、

ゲムシタビンとシスプラチンの併用療法…生存期間の中央値が 11.7 か月

ゲムシタビン単独療法…8.1 か月

この患者は、がんの再発時にゲムシタビンとシスプラチンで適切な治療を行ったが、がんが進行したため、さらなる選択肢が必要となった。

## ・免疫療法

免疫療法とは、もともと備わっている抗がん免疫反応を増強して、がん細胞を認識し、攻撃する治療法である。

胆管がんでは、主に1~2%の腫瘍に臨床的有効性が限定されており、マイクロサテライト不安定やミスマッチ修復欠損が高い場合に有効。

この患者さんは、ミスマッチ修復機能があり、マイクロサテライトが安定している腫瘍で、実験的免疫療法の使用中にすでに急速に進行していたため、可能性が限られた選択肢であった。

## ・分子標的薬

分子標的薬とは、腫瘍の生存に不可欠な特定の分子変化を検出し、それを阻害することを目的としている。分子標的腫瘍を有する患者集団に有効的である。

肝内胆管がんでは

・ペミガチニブ:線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) の経口低分子阻害剤

・ラロトレクチブ、エントレクチブ:NTRK 融合を有する固形がんの治療(最大1%の患者にみられる)

その他 IDH 遺伝子変異、BRAF 遺伝子変異、HER2 を標的とした薬剤など

この患者 FGFR2 (第 10 染色体) と POC1B (第 12 染色体) が染色体間でフレーム内融合している。

(FGFR2 融合タンパク質は、リガンドに依存しない二量体化によって FGFR 経路を構成的に活性化し、発がん、増殖、細胞移動を引き起こす細胞内イベントのカスケードを引き起こされる。)

・治療時、ペミガチニブは FDA 未承認のため、標準治療はなかった

→安全性と有効性のデータが少ない実験的な治療法であることを説明したうえでフチバチニブ (経口 FGFR 阻害剤)の研究に参加

→副作用:軽い下痢、吐き気、軽度リン値上昇

→6週間後のCT再評価、多発性の病変が縮小または消失(Figure4E)、全体で37%の腫瘍縮小を認めた。

→7.2か月腫瘍量はコントロールできたが、その地点でのCTでは複数の新規または拡大した肝臓と肺病変に伴って様々な反応がみられた(Figure4.F)

→FGFR 阻害剤中止

・SHP2(Src homology region 2-containing protein phosphatase-2)の阻害剤であるTNO155の第一相臨床試験に参加

→熱と倦怠感が出て、肺炎と診断され中止された

→肺炎は治療を受けたにも関わらず1か月続き、CTでは肺・肝転移そして新たに上腹部リンパ節腫脹を認めた。

→最初の診断から4年、追加の治療法がなかったため、彼女はホスピスケアを希望し、2か月後、家族に見守られながら自宅で亡くなった

## ○Additional Discussion

### ・Dr.Goyal :

・この症例は転移性固形腫瘍における重要なポイントを2点示している。

→①治療法を特定するための分岐<sup>↑</sup>プロファイリングの重要性

②難治性癌治療における臨床試験の潜在的な役割

→この患者は大きな恩恵を受けたものの、課題も多い。

・腫瘍に臨床的に利用可能な変異がみられるのは肝内胆管癌の40~50%にすぎず、肝外胆管癌ではさらに少ない。

・バイオマーカーが選択されたものの、ゲノムに起因する胆管癌が標的治療に奏功するものは少数であり、奏功期間も限られている。

・これらの課題を概念化する一つの方法として、標的薬治療の効果に影響を及ぼす標的分子、腫瘍、薬物のトライアングルフレームワークを通して考えることがあげられる。

→突然変異な、適応的なフィードバック機能、癌細胞の標的遺伝子への弱い依存性、標的分子の阻害に感受性に乏しい癌クローン、薬物自体が十分な強さに直結しなかったり、細胞内のシグナルを阻害するほどの強さを持たない etc.

・それぞれの観点でさらなる科学的進歩することが、転移性腫瘍の患者の治療における標的分子の阻害という戦略の効果的な利用につながる

・がん遺伝子の依存性を制限し内在的な抵抗性を引き起こし、後天的な抵抗性の獲得に寄与する腫瘍の **heterogeneity** を確定し、新薬開発への医療科学的なアプローチを前進させる 遺伝的な共変化やフィードバック機構を特定する研究が求められる

## ○Family Perspective

### ・サラの両親

・サラは結婚して若く1歳半の子供がおり、フチバチニブの臨床試験に参加することはまるで海を見下ろすがけっぷちに立たされるような気分だったという。

・臨床試験は多くの不確実性があることは初めからわかっていたが、希望はあった。生きている限り息子にとっての愛情深い母親でありたいという思い、研究に参加することで自分以外の患者に進歩がもたらされるという考えに彼女は突き動かされていた。

・彼女はフチバチニブが自分の少しでも長生きさせてくれると判断してくれた Goyal 医師の判断、そして何かあったときにケアしてくれる医療チームを信じていた。

・治験に参加することで得られた時間のおかげで、息子の幼稚園の最初の日を送り出すことができた。

・サラが病気になって4年間は非常に悲しいものであったが、家族の絆を深める特別な時間になった。

・若いころに癌を患ったサラが感じた孤独感は絆を深めるきっかけとなり、胆管がん患者のための Facebook グループ「Cholangiocarcinoma Warriors」を立ち上げる契機となり現在も活動を続けている。

・幼少期からサラは人を助けたい気持ちが強く、病気になってもそれは止まることはなかった。

・彼女は胆管がん基金の患者支援者として従事し、病気と診断された患者を導き、基金の年一回の会議の計画に助力した。