

臨床研究に関する情報公開

福島県立医科大学呼吸器内科学講座および臨床腫瘍センターでは、本学倫理委員会の承認を得て、下記の臨床研究を実施します。関係各位のご理解とご協力をお願い申し上げます。

平成25年2月 福島県立医科大学医学部呼吸器内科学講座 講座主任

【研究課題名】小細胞肺癌の臨床病理学的、分子生物学的特徴に関する研究

【研究期間】平成25年2月～平成28年12月

【研究の意義・目的】小細胞肺癌と診断された患者様には、これまで抗がん剤や放射線治療が用いられてきましたが、十分な治療成績に至っておりません。外科的に切除された腫瘍検体から様々な分子タンパクの発現、さらに一部の遺伝子異常を詳細に解析することにより、予後を延長させるために真に重要な分子情報を明らかにすることで、今後同様な疾患を有する患者に対する適切なケア、治療に役立てることができると考えます。

【研究の方法】

- ① 2003年1月から2013年1月までの10年間に、福島県内及び北海道・東北地域及び他の参加施設で肺癌切除を施行している施設において病理組織学的に小細胞肺癌と診断され、かつ外科的切除が施行された患者様を対象といたします。該当患者様のデータを本学ならびに対象施設それぞれで集積いたします。
- ② データ内容は、腫瘍検体を免疫染色によって癌関連分子発現を見ること、そして次世代シーケンサーを用いた一部の癌関連遺伝子異常の検討といたします。
- ③ 研究責任者の監督の下、主任研究者が各対象施設の匿名化されたデータを収集して統計学的解析を行い、該当患者様の治療効果を上げ、真に予後を延長させる分子情報を獲得いたします。その際、病理データと照合する臨床項目は下記の通りとなります。
 1. 年齢
 2. 性別
 3. 診断確定日
 4. 既往症・合併症
 5. 診断時の ECOG performance status (PS)
 6. 喫煙歴
 7. 手術実施日
 8. 術式 (切除方法・アクセス方法・リンパ節廓清)
 9. 診断時腫瘍マーカー値 (ProGRP, NSE)、LDH 値
 10. 腫瘍長径
 11. 病変部位
 12. 術前細胞診の結果
 13. 病理像 (pure small or combined type) ly (リンパ) 所見、v (脈管) 所見
 14. 診断方法 (手術、気管支鏡)
 15. 臨床病期・病理病期 (TNM ver. 7)
 16. 追加治療 (放射線、化学療法)
 17. 化学療法の投与方法 (術前・術後)
 18. 化学療法の内容
 19. 手術ならびに周術期治療 (化学療法、放射線療法など) による有害事象 (CTCAE ver. 4)
 20. 予防的全脳放射線療法 (PCI) の有無
 21. 術前補助化学療法、術前放射線療法、術前同時化学放射線療法の結果 (RECIST ver. 1.0)
 22. 再発確認日、再発部位
 23. 転帰、死亡日もしくは最終生存確認日
- ④ なお、免疫染色や次世代シーケンサーの解析結果、ならびに臨床項目との関連において患者様に対する有益な情報が得られた場合、その解析結果の再確認、ならびに有益と判明した分子と関連する分子についての更なる解析が必要となる可能性があります。その条件においてのみ、該当患者様の病理検体のパラフィン切片が再度追加で提出される可能性があります。

【研究組織、研究機関名】

研究責任者 (所属) 呼吸器内科学講座 (職) 講師 (氏名) 横内 浩

主任研究者	(所属) 呼吸器内科学講座	(職) 講師	(氏名) 金沢賢也
研究分担者	(所属) 福島県立医科大学附属病院	(職) 病院長	(氏名) 棟方 充
	(所属) 附属病院呼吸器外科	(職) 教授	(氏名) 鈴木弘行
	(所属) 附属病院呼吸器外科	(職) 助教	(氏名) 大杉 純
	(所属) 呼吸器内科学講座	(職) 助教	(氏名) 大島謙吾
	(所属) 呼吸器内科学講座	(職) 助教	(氏名) 関根聡子
	(所属) 呼吸器内科学講座	(職) 助教	(氏名) 峯村浩之
	(所属) 呼吸器内科学講座	(職) 専攻医	(氏名) 平井健一郎

【人体から採取された試料等の利用について】

すでに臨床情報の得られた小細胞肺癌切除例における病理検体を用い、①パラフィン切片を用いてチロシンキナーゼ受容体を初めとした癌関連分子のタンパク発現を免疫染色にて発現の有無及び細胞における局在を見ること、そして②パラフィン切片から抽出・合成したDNAを次世代シーケンサーに利用し、癌関連の遺伝子異常解析を行うこと、以上の手段を用いて病理学的、分子生物学的因子と予後延長効果など臨床的特徴との関連を検討し、予後関連分子ならびに治療標的分子を探索するために試料（病理検体）が必要となります。

【他の機関等への試料等の提供について】

ア 手術病理検体のパラフィン切片は、北海道大学大学院医学研究科探索病理学講座、北海道大学病院高度先進医療支援センターならびに社会医療法人北斗 北斗病院病理診断科へ試料の提供を行います。

イ 患者個人情報にかかわる一切の情報は、本学研究事務局内に保管され、匿名化されるため、病理検体を提出する段階で特定できません。したがって北海道大学大学院医学研究科探索病理学講座、北海道大学病院高度先進医療支援センターならびに社会医療法人北斗 北斗病院病理診断科に提供される個人情報はございません。

ウ 北海道大学大学院医学研究科探索病理学講座、北海道大学病院高度先進医療支援センターならびに社会医療法人北斗 北斗病院病理診断科への提供の手段、方法は次のとおりです。

・本学で試験に登録された患者様は登録番号を付し、コード化されます。コード化された症例について、病理検体を①免疫染色用に3μmに薄切したパラフィン切片プレパラート30枚、及び②次世代シーケンサー用に20μmに薄切したパラフィン切片ロール5枚、以上の2点の形式でケースやチューブ内にそれぞれ収集し、北海道大学大学院医学研究科探索病理学講座に郵送に送付します。

・免疫染色はパラフィン切片プレパラートを用いて北海道大学大学院医学研究科探索病理学講座で施行されます。

・パラフィンロールは北海道大学大学院医学研究科探索病理学講座によりDNAに合成されたのち、北海道大学病院高度先進医療支援センターあるいは社会医療法人北斗 北斗病院病理診断科に郵送され、次世代シーケンサーを用いて遺伝子変異の探索が行われます。

エ なお、被験者ご本人又は代理人の方から、被験者ご本人が識別される個人情報を本学に所属する者以外の者へ提供することを停止する請求があった場合、それに応じます。

【研究者が保有する個人情報について】

この研究では、生まれた後に遺伝子に変化がおこって発生した小細胞肺癌の遺伝子とその遺伝子が作る様々なタンパクの特徴を調べます。ですから親から子へとつながっていくような、生まれながらに持っている個人の遺伝情報などを調べることは行いません。しかし、偶然に何らかの遺伝情報や元の癌とは別の癌がある可能性などが判明する可能性は完全には否定できません。これらの情報を知ることはいつでも可能ですし、あなたが希望される場合は、遺伝カウンセリングに関して担当医師から説明する機会を設けることができますし、遺伝カウンセリングの専門医を紹介することもできます。研究で得られた個人情報は必ず保護いたしますのでご安心ください。

研究者が保有する個人情報に関し、被験者ご本人又は代理人の方が開示、訂正、利用停止及び第三者への提供の停止等の請求を行う場合、「福島県個人情報保護条例」に基づく手続きが必要となります。なお、開示等を行う場合、請求者には文書等の交付に係る費用（コピー代等）をご負担いただきます。

【本研究に関する問合せ先】

○研究内容に関する問合せの窓口

〒960-1295 福島県福島市光が丘1

公立大学法人福島県立医科大学医学部呼吸器内科学講座 担当 横内 浩

電話:024-547-1111 FAX: 024-548-9366

○個人情報に関する窓口

〒960-1295 福島県福島市光が丘1

公立大学法人福島県立医科大学 総務課 大学管理係

電話:024-547-1007 FAX :024-547-1995

○その他ご意見の窓口

〒960-1295 福島県福島市光が丘1

公立大学法人福島県立医科大学 研究推進課 研究支援担当

電話:024-547-1825 FAX: 024-547-1991 E-mail:rs@fmu.ac.jp

参考文献

- (1) Van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruyscher DKM. Small-cell lung cancer. Lancet 2011; 378: 1741-1755.
- (2) Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, et al. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin 2009; 59: 225-249.
- (3) Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingstone RB, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. N Engl J Med 1999; 340: 265-271.
- (4) Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, Sugiura T, Yokoyama A, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. J Clin Oncol 2002; 20: 3054-60.
- (5) Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara m, Negoro S, Ugiura T, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med 2002; 346: 85-91.
- (6) Kotani Y, Satouchi M, Ando M, Nakagawa K, Yamamoto N, et al. A phase III study comparing amrubicin and cisplatin (AP) with irinotecan and cisplatin (IP) for the treatment of extended-stage small cell lung cancer (ED-SCLC): JCOG0509. J Clin Oncol 2012; 30: suppl; abstr 7003.
- (7) Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA et al. Activating mutations in the pidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib N Engl J Med 2004; 350: 2129-39.
- (8) Paez JG, Janne PA, Lee TC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science 2004 ; 304 : 1497-500.
- (9) Kris MG, Johnson DJ, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Wistuba II, et al. Identification of driver mutations in tumor specimens from 1000 patients with lung adenocarcinoma: The NCI's Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC). J Clin Oncol 2011 ; 29 : suppl; abstr 7506.
- (10) Paik PK, Hasanovic A, Wang L, Rekhman N, Ladanyi M, et al. Multiple testing for driver mutations in squamous cell carcinomas of the lung. J Clin Oncol 2012; 30: suppl; abstr 7505.
- (11) Shneider BJ, Kalemkerian GP, Ramnath N, Kraut ML, Wozniak AJ, et al. Phase II

- trial of imatinib maintenance therapy after irinotecan and cisplatin in patients with c-Kit-positive, extensive-stage small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2010; 11: 223-227.
- (12) Gitlitz BJ, Moon J, Glisson BS, Reimers HJ, Bury MJ, et al. Sorafenib in platinum-treated patients with extensive stage small cell lung cancer: A Southwest Oncology Group (SWOG 0435) phase II trial. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 1835-40.
- (13) Miller AA, Pang H, Hodqson L, Ramnath N, Otterson GA, et al. A phase II study of dasatinib in patients with chemosensitive relapsed small cell lung cancer (Cancer and Leukemia Group B 30602) *J Thorac Oncol* 2010; 5: 380-4.
- (14) Ueda M, Toji E, Nunobuki O, Izuma S, Okamoto Y, et al. Mutational analysis of the BRAF gene in human tumor cells. *Hum Cell*. 2008; 21: 13-17.
- (15) Franklin WF, Noguchi M, Gonzalez A. Molecular and cellular pathology of lung cancer. In: Pass HI, Carbone DP, Johnson DH, Minna JD, Scagliotti GV, Turrisi AT, eds. *Principles and practice of lung cancer*, 4th edn. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. 2010: 287-324.
- (16) <http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/cosmic/>
- (17) Pleasance ED, Stephens PJ, O'Meara S, McBride DJ, Meynert A, et al. A small-cell lung cancer genome with complex signatures of tobacco exposure. *Nature* 2010; 463: 184-190.
- (18) Rudin CM, Durinck S, Stawiski EW, Poirier JT, Modrusan Z, et al. Comprehensive genomic analysis identifies SOX2 as a frequently amplified gene in small-cell lung cancer. *Nature Genet* 2012; 44: 1111-6.
- (19) Peifer M, Fernandez-Cuesta L, Sos ML, George L, Seidel D, et al. Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer. *Nature Genet* 2012; 44: 1104-10.
- (20) 梅村茂樹、後藤功一、土原一哉、三牧幸代、高橋明子ほか。小細胞肺癌の網羅的遺伝子変異解析による治療標的の探索。 *肺癌*。 2012; 52: P530. Abstr WS17-2.
- (21) Kato Y, Nishihara H, Yuzawa S, Mohri H, Kanno H, et al. Immunohistochemical molecular expression profile of metastatic brain tumor for potent personalized medicine. *Brain Tumor Pathol* 2012; Nov 20, *Epub ahead of print*.
- (22) Camp RL, Chung GG, Rimm DL. Automated subcellular localization and quantification of protein expression in tissue microarrays. *Nature Med* 2002; 8: 1323-1328.