

CASE REPORT

骨転移巣から診断した BRAF-V600E 変異陽性異時多発肺癌の 1 例

松本卓子¹・松尾真理²・長嶋洋治³・
久保祐二^{4,5,6}・齋藤加代子^{2,4}・神崎正人¹

A Case of BRAF-V600E Mutation-positive Metachronous Secondary Lung Cancer Detected by Bone Metastatic Lesion

Takako Matsumoto¹; Mari Matsuo²; Yoji Nagashima³;
Yuji Kubo^{4,5,6}; Kayoko Saito^{2,4}; Masato Kanzaki¹

¹Department of Thoracic Surgery, ²Institute of Medical Genetics, ³Department of Surgical Pathology, ⁴Institute of Clinical Genomics, Tokyo Women's Medical University, Japan; ⁵New Business Development Division, Toppan Printing Co., Ltd, Japan; ⁶Genetic Analysis Department, Riken Genesis Co., Ltd, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Among the driver genes for lung cancer, the BRAF mutation is rare, with an incidence reportedly ranging from 0.8 to 1.6%. **Case.** A 67-year-old man was diagnosed with metachronous secondary lung cancer. At 15 years after the first lung cancer resection, he presented with multiple bone metastases and underwent a biopsy of the sixth rib, which showed an increased fluorodeoxyglucose (FDG) uptake. The biopsy specimens were analyzed by genetic testing with the cancer gene panel examination using next-generation sequencing. The BRAF-V600E mutation was identified, leading to BRAF inhibitor and MEK inhibitor combination treatment. **Conclusion.** Molecular-targeted drugs were effective against BRAF lung cancer.

(JJLC. 2020;60:125-128)

KEY WORDS — BRAF gene mutation, Driver gene, Next-generation sequencing

Corresponding author: Masato Kanzaki.

Received December 26, 2019; accepted February 13, 2020.

要旨 — **背景.** 肺癌のドライバー遺伝子の中で, BRAF 変異は稀である. **症例.** 67 歳. 男性. 初回肺切除から 15 年後に発症した異時多発 IV 期肺癌患者に対し, 肋骨生検の組織を用いて次世代シーケンス法による遺伝子検索を行った. 検査の結果 BRAF-V600E 変異を認め, BRAF

阻害剤・MEK 阻害剤による治療を行った. **結論.** BRAF 肺癌に対し分子標的薬が有効であったので報告する.

索引用語 — BRAF 遺伝子変異, ドライバー遺伝子, 次世代シーケンス法

背景

近年, 肺癌におけるドライバー遺伝子へのキナーゼ阻害薬が開発され, IV 期非小細胞肺癌の第一選択薬となっている.¹ BRAF は直接的に細胞周期の開始を促す RAS-RAF-MEK-ERK 経路を構成するタンパク質の一種で, BRAF 変異が起こる癌腫として, 肺癌のほか, 悪性黒色

腫, 大腸癌が報告されている.² BRAF 遺伝子変異陽性肺癌患者には, BRAF 阻害薬と MEK 阻害薬の併用により高い治療効果が得られ, 日本では悪性黒色腫に続き, 2018 年 3 月に BRAF 阻害薬と MEK 阻害薬の併用療法が保険承認された.^{3,4} しかし, 日本の非小細胞肺癌における BRAF 遺伝子変異の頻度は 0.8~1.6% 程度にとどまり, 希少である.^{3,5,6}

東京女子医科大学 ¹呼吸器外科, ²遺伝子医療センター, ³病理診断科, ⁴臨床ゲノムセンター; ⁵凸版印刷株式会社新事業開発本部; ⁶株式会社理研ジェネシス遺伝子解析部.

論文責任者: 神崎正人.

受付日: 2019 年 12 月 26 日, 採択日: 2020 年 2 月 13 日.

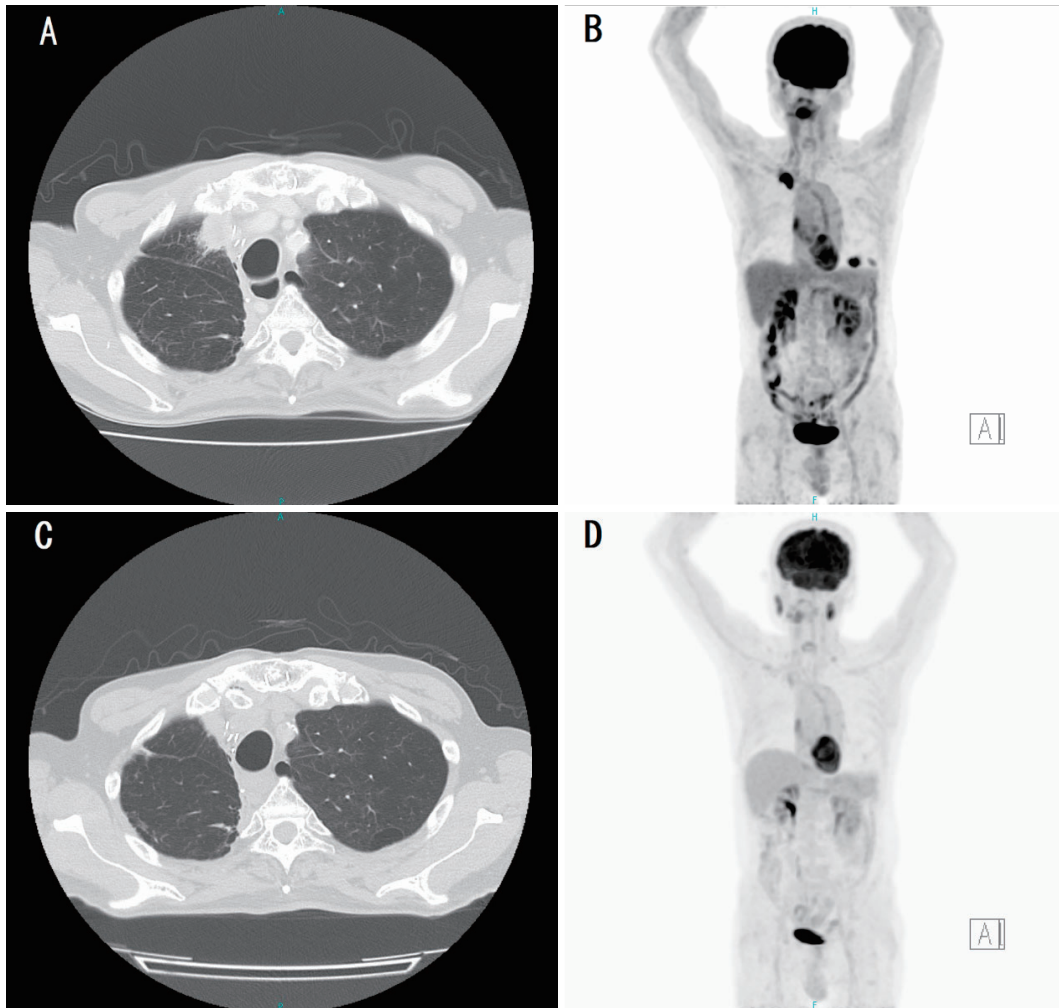


Figure 1. **A, B;** Right middle-lobe lung cancer before using molecular-targeted drugs. Computed tomography (CT) findings (**A**). FDG accumulation in the primary site, ribs, and sacrum with positron emission tomography (PET) (**B**). **C, D;** Six months after the start of molecular-targeted therapy. The primary tumor had shrunk on CT (**C**) and PET findings (**D**).

症 例

症例：67歳男性。

主訴：前胸部痛。

既往歴：52歳肺癌手術，54歳腭頭内乳頭粘液性腺腫手術，59歳口腔底癌（扁平上皮癌）切除，60歳口腔底癌再発手術（腫瘍切除および前歯部歯槽骨辺縁切除），61歳口腔底癌再々発手術（腫瘍切除および下顎骨辺縁切除，右側肩甲舌骨筋上頸部リンパ節郭清）および術後化学放射線療法（CDDP，50 Gy）。

喫煙歴：60本/日，30年。

現病歴：15年前，他院で臨床病期IIIA期の右上葉肺癌（多形癌，ドライバー遺伝子不明）に対し，術前化学療法（CDDP+DTX+VNB）後に，右肺上葉切除術およびリンパ節郭清が施行された。縦隔リンパ節転移と胸壁

浸潤を認め病理病期はIIIB期（UICC第8版でrestaging）であり，術後化学放射線療法（CBDCA+PTX，50 Gy）が施行された。初回肺切除から15年後，肺癌の経過観察で行ったCTにて右中葉S⁵縦隔側に結節陰影が出現した。病変はPET検査にてFDG高集積（SUVmax 11）で，第1肋骨への直接浸潤を認めたほか，肋骨と仙骨に多発骨転移を認めた（Figure 1A, 1B）。脳MRIでは左前頭葉と視床下部の2か所に微小な脳転移を認めた。既往より肺癌または口腔底癌の転移，または異時多発肺癌を疑った。2か所の脳転移には，定位的放射線（γナイフ）治療を行った。陽性であれば口腔底癌が否定できると考え施行した血中遊離DNA検体で遺伝子解析を行うも，EGFR遺伝子変異は認めなかった。原発巣診断目的で，全身麻酔下に左第6肋骨転移部位を約4.5 cm切除した。得られた組織は，敷石状，篩状腺管を形成し，免疫染色で

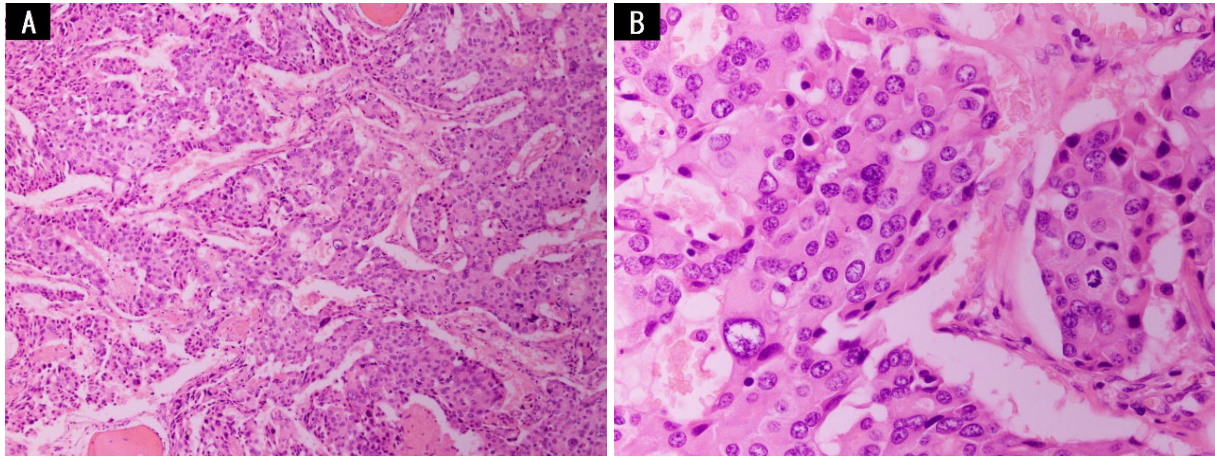


Figure 2. Macroscopic findings of the specimen revealed poorly differentiated adenocarcinoma of the rib (A; H&E, ×200, B; H&E, ×400).

はCK7 (+), CK20 (-), TTF1 (-), napsinA (-)で、低分化の原発性肺腺癌と診断した (Figure 2). 初回肺切除から15年経過していること、初回肺癌は多形癌であったことより、異時多発肺癌と診断した. NCC oncopanel ver. 2を用いた次世代シーケンス法 (NGS) で遺伝子検索を行うと、*BRAF*-V600E (exon15: c.1799T>A) を認めた. NGSの結果はエキスパートパネルでの検討を経て、遺伝子医療外来で患者、家族に伝えられた. 当時保険未収載であったコンパニオン診断で再度 *BRAF*-V600Eを確認した後、*BRAF* 阻害薬、*MEK* 阻害薬の併用療法を開始した. Grade 3の口腔粘膜炎のため投与後46日で両阻害薬を減量したところ、継続投与が可能となった. 投与後13か月、転移巣は消失を維持したが、原発部位のみ腫瘍が増大したため放射線治療を追加した. 併用療法開始後16か月経過した現在、部分奏効を維持している (Figure 1C, 1D).

考 察

ドライバー遺伝子変異の発見、その阻害薬の開発により、肺癌薬物療法は飛躍的に進化した、個別化医療が可能となった. 国内における肺腺癌のドライバー遺伝子では *EGFR* が約半数を占め、*KRAS*, *ALK*, *HER2*, *RET*, *ROS1*, *MET*, *BRAF* がそれに続く.⁵ 発現の多いドライバー遺伝子変異に関しては同定方法が確立され、血中遊離DNA検体による遺伝子解析 (リキッドバイオプシー) も可能となった. 一方希少ドライバー遺伝子の同定には、複数の遺伝子変異について一度に検査が行えるNGS法が有用である. 今回施行したNGSで用いたAgilent SureSelect NCC oncopanel (アジレント・テクノロジー、東京) は、90遺伝子の変異・増幅、12の遺伝子融合の検索が可能である. NGS法では、組織検体における一定以

上の腫瘍含有率と核酸の品質保持が必要である.⁷ 摘出検体の腫瘍細胞含有率は50%を確保することができた. 骨検体の脱灰処理には酸を用いた急速脱灰が広く行われるが、NGS不成功率が高いことが報告されている.⁸ 本症例では骨生検がNGSを目的としていることを病理医と共有していたため、緩徐だが核酸の保存が良いとされるEDTA脱灰が行われた.⁹ 臨床医と病理医の連携が検体の品質保持においてより重要だと考える. 肺癌における*BRAF*遺伝子変異ではV600Eのほか、G469AやK601Eの報告があるが、最多がV600Eであり、*BRAF*阻害薬の適応はV600E検出症例のみに認められる.⁶ 本症例でもV600Eが同定でき、*BRAF*阻害薬・*MEK*阻害薬の併用療法を開始し、現在のところ有効である. 今後はNGSによる網羅的な遺伝子検索により稀な遺伝子変異の同定、結果を反映した個別化医療が可能となるため、症例によってはIV期であっても予後の延長が期待できると思われた.

結 語

異時多発肺癌患者の、骨転移検体より*BRAF*遺伝子変異を同定した.*BRAF*阻害薬・*MEK*阻害薬併用療法が有効であったため報告した.

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：がん遺伝子パネル検査実施にあたり、東京女子医科大学臨床ゲノムセンター石田恵梨臨床検査技師に深謝いたします.

REFERENCES

1. 日本肺癌学会. IV期非小細胞肺癌薬物療法. EBMの手法

- による肺癌診療ガイドライン. 2017年版. 金原出版; 2017.
2. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002;417:949-954.
 3. Baik CS, Myall NJ, Wakelee HA. Targeting BRAF-mutant non-small cell lung cancer: from molecular profiling to rationally designed therapy. *Oncologist*. 2017;22:786-796.
 4. Anguera G, Majem M. BRAF inhibitors in metastatic non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2018;10:589-592.
 5. Saito M, Suzuki H, Kono K, Takenoshita S, Kohno T. Treatment of lung adenocarcinoma by molecular-targeted therapy and immunotherapy. *Surg Today*. 2018;48:1-8.
 6. Kinno T, Tsuta K, Shiraishi K, Mizukami T, Suzuki M, Yoshida A, et al. Clinicopathological features of nonsmall cell lung carcinomas with BRAF mutations. *Ann Oncol*. 2014;25:138-142.
 7. Endrullat C, Glökler J, Franke P, Frohme M. Standardization and quality management in next-generation sequencing. *Appl Transl Genom*. 2016;10:2-9.
 8. Zheng G, Lin MT, Lokhandwala PM, Beierl K, Netto GJ, Gocke CD, et al. Clinical mutational profiling of bone metastases of lung and colon carcinoma and malignant melanoma using next-generation sequencing. *Cancer Cytopathol*. 2016;124:744-753.
 9. 蔦 幸治. 肺癌診断に必要とされる適切な病理検体の取扱い. *肺癌*. 2019;59:123-127.