

CASE REPORT

気道出血に対する姑息的手術と薬物療法により 救命し得た BRAF 陽性肺腺癌の 1 例

渡邊菜摘^{1,2}・杉野圭史¹・小野紘貴¹・安藤真弘¹・
原口秀司³・小林美穂⁴・五十嵐誠治⁴・坪井永保¹

A Patient Demonstrating BRAF Mutation-positive Lung Adenocarcinoma with Airway Bleeding Who Was Successfully Treated by Surgery and Chemotherapy

Natsumi Watanabe^{1,2}; Keishi Sugino¹; Hirotaka Ono¹; Masahiro Ando¹;
Shuji Haraguchi³; Miho Kobayashi⁴; Seiji Igarashi⁴; Eiyasu Tsuboi¹

¹Department of Respiratory Medicine, Tsuboi Hospital, Japan; ²Department of Respiratory Medicine, Fukushima Medical University, Japan; ³Department of Pulmonary Surgery, ⁴Department of Pathology Diagnosis, Tsuboi Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** The BRAF mutation is a rare driver mutation in lung cancer. **Case.** A 73-year-old man was treated with antibacterial agents for bacterial pneumonia, but his symptoms and chest computed tomography findings did not improve. Therefore, he was referred to our hospital. He had respiratory failure at the initial visit, and bronchoscopy showed massive hemorrhaging in the left lower lobe. The biopsy specimens showed adenocarcinoma. He underwent left lower lobectomy because of control of hemostasis. As a result, his respiratory failure improved. The presence of the BRAF-V600E mutation was identified. With combination therapy of dabrafenib and trametinib, his lung tumor dramatically decreased in size. **Conclusion.** We reported a case of BRAF-V600E mutation-positive lung adenocarcinoma complicated by hemorrhaging and respiratory failure that was successfully treated with palliative surgery and combination therapy of dabrafenib and trametinib.

(JJLC. 2022;62:429-432)

KEY WORDS — BRAF mutation, Non-small cell lung cancer, Hemoptysis, Dabrafenib/Trametinib

Corresponding author: Keishi Sugino.

Received March 27, 2022; accepted July 4, 2022.

要旨 — **背景.** BRAF 遺伝子変異は肺癌の稀なドライバー遺伝子変異である。 **症例.** 73 歳。男性。X 年 4 月より血痰が出現し、胸部 X 線で左下葉浸潤影が認められ細菌性肺炎として抗菌薬で加療されたが自覚症状、胸部 CT 所見ともに改善せず当院を受診。初診時に呼吸不全を合併しており、気管支鏡検査では左下葉支内腔に大量の出血を認めた。病理所見では腺癌と診断され、止血目的に左下葉切除術を施行したところ、呼吸不全は改善し

た。遺伝子検査の結果、BRAF V600E 変異陽性であったため、dabrafenib と trametinib を開始したところ残存腫瘍は著明に縮小した。 **結論.** 出血による呼吸不全を合併した BRAF V600E 変異陽性肺腺癌に対する姑息的手術と dabrafenib と trametinib の併用療法が奏効した症例を経験したので、報告する。

索引用語 — BRAF 変異, 非小細胞肺癌, 咯血, ダブラフェニブ/トラメチニブ

¹慈山会医学研究所附属坪井病院呼吸器内科; ²福島県立医科大学附属病院呼吸器内科学講座; 慈山会医学研究所附属坪井病院 ³呼吸器外科, ⁴病理診断科。

論文責任者: 杉野圭史。

受付日: 2022 年 3 月 27 日, 採択日: 2022 年 7 月 4 日。

緒言

BRAF は細胞の発生・増殖を促す MAPK 経路の構成因子であり、BRAF 遺伝子変異は肺癌のドライバー変異である。今回、BRAF 変異陽性肺癌の血管浸潤により気道出血をきたし、手術により止血が得られ、dabrafenib と trametinib が奏効した症例を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

症例

症例：73 歳，男性。

主訴：咯血，湿性咳嗽。

既往歴：2 型糖尿病，高血圧症，前立腺肥大症，緑内障。

喫煙歴：20 本/日，28 年間（20～48 歳）。

現病歴：X 年 4 月より血痰が出現した。近医で胸部 X 線を施行され，左下肺野の浸潤影が認められ細菌性肺炎として抗菌薬を投与されたが，症状，画像所見ともに悪化し咯血も認めるようになり，X 年 10 月に当科に入院となった。

入院時現症：PS 2，身長 170.5 cm，体重 75.5 kg，BMI 25.9 kg/m²，体温 35.8℃，血圧 137/77 mmHg，脈拍 78 回/分・整，SpO₂ 85%（室内気），ばち指なし。左肺で湿性ラ音を聴取。心音純。心雑音なし。四肢に浮腫なし。

皮疹なし。

入院時検査所見：血液検査では CRP 0.28 mg/dl と正常範囲であった。CEA 3.8 ng/dl，シフラ 1.9 ng/ml，ProGRP 32.6 pg/ml，CA19-9 6.7 U/ml と測定した腫瘍マーカーはすべて陰性であった。HbA1c 7.4% と高値を認めた。動脈血液ガス分析は室内気吸入下で pH 7.42，PaO₂ 47.8 torr，PaCO₂ 43.8 torr，HCO₃⁻ 27.8 mmol/l，A-aDO₂ 47.4 torr と I 型呼吸不全と A-aDO₂ の開大を認めた。

胸部 X 線 (Figure 1A)：左下肺野に浸潤影を認めた。

胸部造影 CT (Figure 1B, 1C)：両側上葉優位に小葉中心性の気腫性変化を伴っており，左下葉には広範囲に浸潤影を認め，隣接する舌区にすりガラス影を認めた。左 S¹⁰ の椎体近傍に 46 mm×29 mm 大の腫瘤を認め，同肺葉内に不連続な多発結節を認めた。#4L 縦隔リンパ節腫大を認めた。

入院後経過：左下葉の細菌性肺炎を鑑別に挙げ，入院同日より meropenem 3 g/日を開始し合計 12 日間投与した。しかし，呼吸状態，画像所見ともに改善を認めず，原因検索目的に気管支鏡検査を施行した。気管支内腔には主気管支から全区域気管支内に至るまで新鮮血を認め，左下葉気管支内が特に大量であったが気管支内腔には明らかな露出血管や腫瘍性病変を認めなかった。左

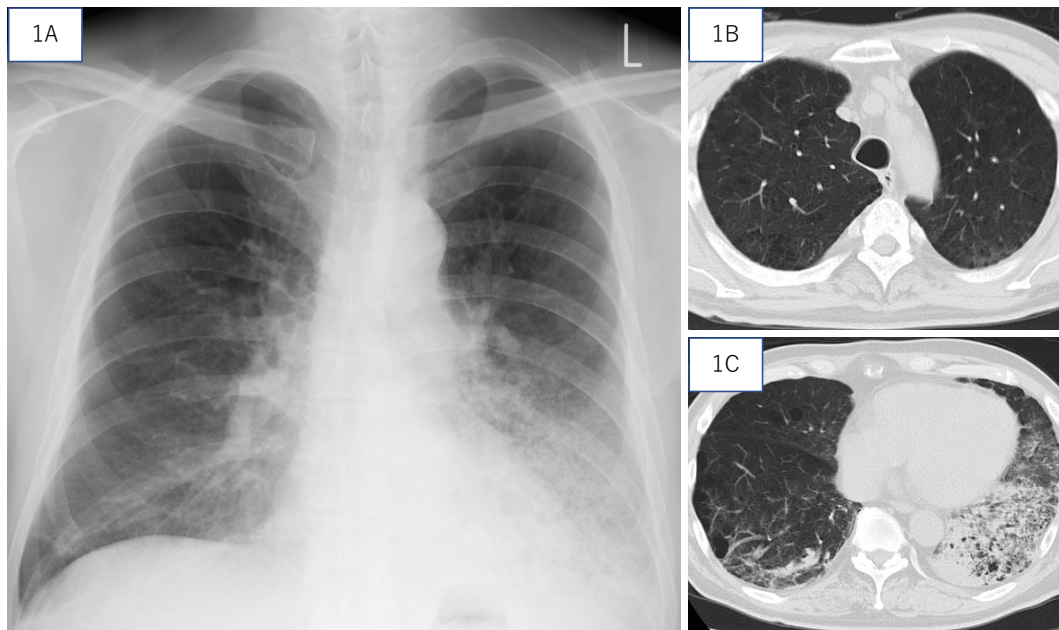


Figure 1. (A) Chest X-ray shows infiltrative shadow in the left lower lung field at initial visit. (B) Contrast-enhanced computed tomography (CT) of the chest shows emphysema mainly in the upper lobes. (C) CT of the chest shows widespread consolidation in the left lower lobe with adjacent ground-glass opacity lesions in the left lingular segment, in addition to centrilobular emphysematous change predominantly in the bilateral upper lobes. Chest CT shows an ill-defined mass lesion 46×29 mm in size adjacent to the vertebra body and multiple small nodular lesions in the left S¹⁰.

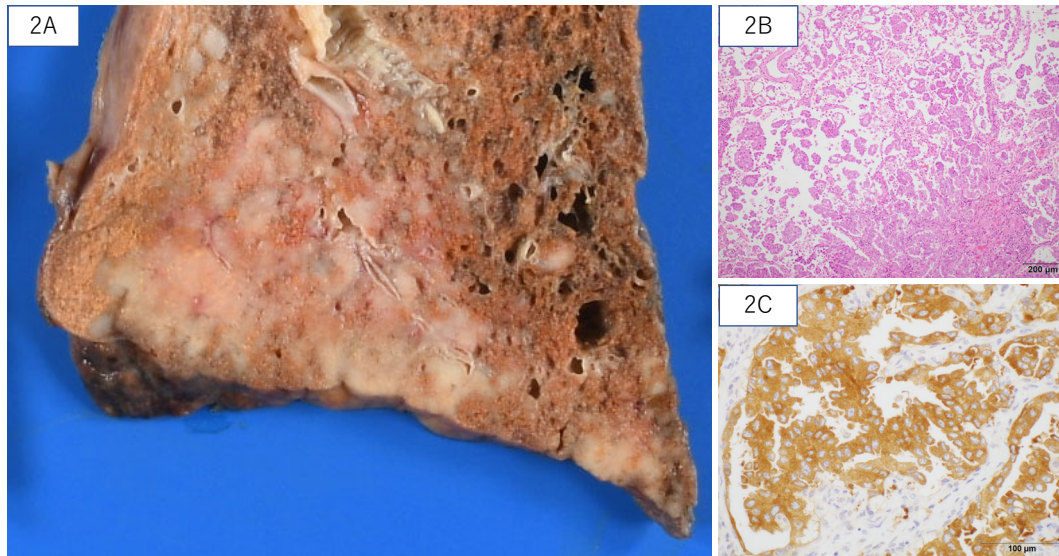


Figure 2. (A) Macroscopic appearance of the left lower lobe (S¹⁰). Note the ill-defined whitish mass associated with multiple small nodular lesions. (B) Microscopic findings show widespread micropapillary adenocarcinoma invading the blood and lymphatic vessels (hematoxylin-eosin stain; bar represents 200 μm). (C) Immunohistochemical staining of BRAF reveals numerous BRAF-positive tumor cells (BRAF; bar represents 100 μm).

B¹⁰より radial-endobronchial ultrasonography を用いて肺生検を施行した。生検では乳頭状～腺房状に増殖する異型細胞を認め、組織免疫染色では TTF-1 陽性、Napsin A 陽性、CK5/6 陰性、p40 陰性であり肺腺癌と診断した。気管支洗浄液の細菌検査では一般細菌・抗酸菌ともに有意菌を認めなかった。脳造影 MRI 検査、骨シンチグラフィでは遠隔転移は認めず、原発性肺腺癌 cT3N2M0 stage IIIB と診断した。安静時も酸素 4 l/分(酸素マスク)を要する呼吸不全を認めており、左下葉腫瘍からの出血に対して、姑息的放射線療法も検討したが、既存肺は気腫性変化が強いため放射線治療はリスクが高く、また薬物療法による効果は確実性がなく即効性に乏しいと考え、止血目的に左下葉切除術を施行した。胸腔洗浄細胞診は陰性であり、壁側胸膜への播種は認めなかった。左下葉と舌区の一部を切除し、ND2a-1 + #5 のリンパ節郭清(#5, #7, #10L, #11L, #12L)を施行した。術前に#4L もリンパ節転移と臨床診断していたが、郭清は施行しなかった。左下葉切除肺の肉眼像は辺縁不整で白色調の腫瘍性病変とその周囲に多発性の小結節性病変を認めた (Figure 2A)。病理組織学的検査では、広範囲に微小乳頭型腺癌が認められ、さらにリンパ管侵襲および血管侵襲が確認された (Figure 2B)。部分切除した舌区にも微小乳頭型腺癌が spread through alveolar spaces (STAS) の状態で認められ、切除断端にも腺癌を認め断端陽性と判断した。術後、咯血は消失し酸素化は改善した。病期診断は UICC pTNMG pT4 pN1 cM0 G3 pStage IIIA で

あった。肺癌マルチ CDx 遺伝子解析の結果、EGFR 変異陰性、ALK 変異陰性、ROS1 変異陰性、BRAF V600E 変異陽性、PD-L1 TPS 75% 以上陽性と判明した。左肺下葉摘出標本で抗 BRAF 抗体による免疫染色を施行した結果、抗体陽性の腫瘍細胞が多数認められた (Figure 2C)。根治照射不能 III 期肺癌として薬物療法の適応と判断し、初回薬物療法として BRAF 阻害薬、MEK 阻害薬併用療法を施行する方針とした。X 年 11 月より dabrafenib 150 mg/日と trametinib 2 mg/日を開始した。治療後、安静時は酸素 1 l/分(鼻カスラ)の投与で酸素化は保たれるようになり、PS 1 に改善した。有害事象として 39℃ の発熱 (Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 : grade 2) を認めたが acetaminophen 1500 mg/日の内服でコントロール可能であった。X+1 年 3 月の胸部 CT では舌区の浸潤影はほぼ消失した (Figure 3)。X+2 年 1 月現在も奏効状態を維持している。

考 察

BRAF 変異陽性肺癌の血管浸潤により気道出血をきたし、手術により止血が得られ、dabrafenib と trametinib が奏効した症例を経験した。咯血に対する手術療法については過去に多くの検討がなされており、200 ml/日以上血液の咯出を認める重度の咯血症例 203 例の検討¹では、重度咯血をきたした肺癌患者 40 名の内、4 名が手術を施行され手術を受けなかった患者と比較して死亡率は

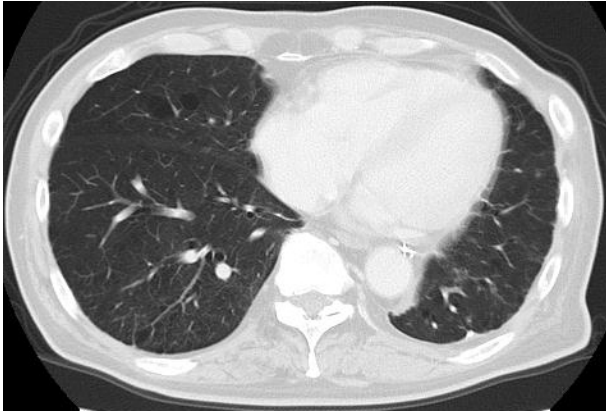


Figure 3. Chest CT after administration of dabrafenib and trametinib; the abnormalities on chest CT are dramatically ameliorated.

低率であったと報告されており、咯血に対する手術療法の有効性が示されている。本症例では呼吸不全もあり速やかに止血する必要があり、手術療法を選択した。また、術後止血が得られたことで呼吸不全が改善し、薬物療法を施行することが可能となった。なお、近年では気道出血に対する気管支動脈塞栓術（bronchial artery embolization: BAE）の適応も拡大しており、² 当院では施行できなかったがBAEを先行させ呼吸状態を改善した上で待機的に外科的手術を施行することも治療選択の1つであると考えた。

2015年のWHOによる肺癌の組織分類のステートメント³において、微小乳頭型腺癌は生存率を低下させ術後再発率を上昇させるという報告があり、肺癌の予後不良因子の1つである。EGFR, KRAS, EML4-ALKでは特徴的な増殖パターンを呈することが報告されている⁴が、BRAF遺伝子陽性肺癌については特徴的な病理所見に関する報告はない。既報ではBRAF陽性肺癌7例を検討し、2例が微小乳頭型腺癌を呈していたと報告されていた。⁵

また、微小乳頭型腺癌を呈した15例を検討した報告では、BRAF V600E変異が3例報告されていた。⁶日本人の非小細胞肺癌におけるBRAF遺伝子変異は1.3%であったという報告があり、⁷ 頻度に比して微小乳頭型腺癌を高率に呈しうる可能性が示唆される。また、微小乳頭型腺癌は予後不良であり、⁸ 薬物療法に対して治療抵抗性であることも知られている。肺癌のBRAF遺伝子変異はV600E変異が約半数であり、⁹ 本症例でもV600E変異が検出された。肺癌診療ガイドラインでは進行・再発非小細胞肺癌の場合、BRAF遺伝子変異検査を含めたドライバー遺伝子変異の検索が推奨されており、日本で

は2018年3月にBRAF遺伝子変異陽性肺癌に対するBRAF阻害薬とMEK阻害薬の併用療法が承認された。Dabrafenibとtrametinibの併用療法の第II相試験ではORRは66.7%、PFS中央値は9.7ヵ月と報告されている。¹⁰ 本症例でも、BRAF阻害薬とMET阻害薬の併用療法で腫瘍の著明な縮小を認めており、適切な検体採取とドライバー遺伝子変異検索が重要であったと考える。

BRAF変異陽性肺癌の血管浸潤により気道出血をきたし、手術により止血が得られ、dabrafenibとtrametinibが奏効した症例を経験した。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Kiral H, Evman S, Tezel C, Alpay L, Lacin T, Baysungur V, et al. Pulmonary resection in the treatment of life-threatening hemoptysis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2015; 21:125-131.
2. 呉 哲彦, 小林弘明, 白崎浩樹, 高田宗尚. 当院における咯血症例の検討—気管支動脈塞栓術後の治療難渋例について—. *気管支学*. 2006;28:43-48.
3. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015;10:1243-1260.
4. 石井源一郎. 肺癌の病理組織分類—update—. *肺癌*. 2018; 58:898-902.
5. Luk PP, Yu B, Ng CC, Mercorella B, Selinger C, Lum T, et al. BRAF mutations in non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2015;4:142-148.
6. De Oliveira Duarte Achcar R, Nikiforova MN, Yousem SA. Micropapillary lung adenocarcinoma: EGFR, K-ras, and BRAF mutational profile. *Anatomic Pathology*. 2009; 131:694-700.
7. Izumi M, Suzumura T, Ogawa K, Matsumoto Y, Sawa K, Yoshimoto N, et al. Differences in molecular epidemiology of lung cancer among ethnicities (Asian vs. Caucasian). *J Thorac Dis*. 2020;12:3776-3784.
8. Miyoshi T, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Shirakusa T, Tsuchiya E, et al. Early-stage lung adenocarcinomas with a micropapillary pattern, a distinct pathologic marker for a significantly poor prognosis. *Am J Surg Pathol*. 2003;27:101-109.
9. Paik PK, Arcila ME, Fara M, Sima CS, Miller VA, Kris MG, et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol*. 2011;29:2046-2051.
10. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland Å, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF^{V600E}-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:1307-1316.