

## CASE REPORT

## ダブラフェニブ+トラメチニブ投与中に 完全房室ブロックと共に左室収縮機能障害を呈したが ダブラフェニブ単剤にすることで治療継続できた1例

細谷龍作<sup>1</sup>・坂下博之<sup>1,2</sup>・山田貴之<sup>1</sup>・澤田 淳<sup>1</sup>・熊谷 隆<sup>1</sup>・  
泉 誠<sup>1</sup>・渡部春奈<sup>1</sup>・鴨志田達彦<sup>1</sup>・安田武洋<sup>1</sup>・富永慎一郎<sup>1</sup>

### A Case of Left Ventricular Contractile Dysfunction with Complete Atrioventricular Block During Administration of Dabrafenib Plus Trametinib in Which Treatment Was Able to Be Continued with Dabrafenib Alone

Ryusaku Hosoya<sup>1</sup>; Hiroyuki Sakashita<sup>1,2</sup>; Takayuki Yamada<sup>1</sup>; Atsushi Sawada<sup>1</sup>; Takashi Kumagai<sup>1</sup>;  
Makoto Izumi<sup>1</sup>; Haruna Watabe<sup>1</sup>; Tatsuhiko Kamoshida<sup>1</sup>; Takehiro Yasuda<sup>1</sup>; Shinichiro Tominaga<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Internal Medicine, <sup>2</sup>Department of Chemotherapy, Yokosuka Kyosai Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Although BRAF mutation-positive cases of non-small cell lung cancer are rare, a high overall response rate and prolonged overall survival can be expected; therefore, dabrafenib plus trametinib is recommended as the first-line treatment. **Case.** In an 81-year-old man, a nodular shadow was noted in the lower right lung field during a medical examination. Primary lung cancer was suspected, and a close examination resulted in a diagnosis of BRAF mutation-positive lung adenocarcinoma, cT4N3M0, cStage IIIC. Dabrafenib plus trametinib was started as the first-line treatment. Three months after the treatment, lower leg edema and dyspnea during exertion appeared. Complete atrioventricular block was observed, and the left ventricular ejection fraction decreased from 61.3% to 39.9% on echocardiography. No other obvious cause could be identified, so adverse events due to dabrafenib plus trametinib were suspected. Dabrafenib plus trametinib was discontinued, and pacemaker placement and a cardiac catheter examination were performed. The left ventricular ejection fraction improved with drug discontinuation; however, the primary lesion increased two months later. Dabrafenib alone was reduced and restarted. Thereafter, dabrafenib was continued for four months without the appearance of heart disorder. **Conclusion.** Molecular target drug treatment can be continued using dabrafenib alone.

(JLCC. 2023;63:58-63)

**KEY WORDS** — Non-small cell lung cancer, BRAF/MEK inhibitor, Decreased left ventricular ejection fraction, Complete atrioventricular block

Corresponding author: Hiroyuki Sakashita.

Received August 9, 2022; accepted September 9, 2022.

**要旨** — **背景.** 非小細胞肺癌における BRAF 遺伝子変異陽性例はまれだが高い奏効率、全生存期間の延長効果が期待できるため、一次治療でダブラフェニブ+トラメチニブが推奨されている。**症例.** 81歳男性。健診で右下肺野に結節影を指摘された。原発性肺癌が疑われ、精査にて BRAF 遺伝子変異陽性肺腺癌と診断した。病期は cT4N3M0, cStage IIIC であり、一次治療としてダブラ

フェニブ+トラメチニブを開始した。治療開始後3か月で下腿浮腫、労作時呼吸困難が出現した。完全房室ブロックを認め、心エコーにて左室駆出率が治療開始以前の61.3%から39.9%まで低下していた。ダブラフェニブ+トラメチニブを中止し、ペースメーカー植込み術、心臓カテーテル検査を行った。他に明らかな原因が特定できず、ダブラフェニブ+トラメチニブによる有害事象が疑

われた。薬剤中止で左室駆出率は改善したが2か月後に原発巣が増大した。ダブラフェニブのみ減量して再開した。その後心障害の出現なく、4か月間継続した。**結論。**ダブラフェニブ単剤にすることで分子標的薬治療を継続

することができた。

**索引用語**——非小細胞肺癌，BRAF/MEK 阻害薬，左室駆出率低下，完全房室ブロック

## はじめに

BRAF V600 遺伝子変異陽性肺癌は本邦では非小細胞肺癌の1.3%程度とまれであるが一方でダブラフェニブ＋トラメチニブの併用療法によって高い奏効率(ORR)および全生存期間(OS)，無増悪生存期間(PFS)を示すことが報告されている。<sup>1,2</sup> そのため本邦の肺癌診療ガイドライン2020年版にてIV期非小細胞肺癌のBRAF 遺伝子変異陽性例に一次治療としてダブラフェニブ＋トラメチニブを行うように推奨されている。<sup>3</sup> ダブラフェニブ＋トラメチニブによる有害事象として心障害(左室駆出率低下，心不全)があるが，完全房室ブロックを発症した例については報告がない。<sup>4</sup> また左室駆出率低下が出現した際の治療再開について，改善した場合はgradeに応じてダブラフェニブ＋トラメチニブ両方またはダブラフェニブ単剤での再開を検討するとされている一方で，非小細胞肺癌に対して再開した症例報告はない。<sup>5</sup> 今回，我々はBRAF 遺伝子変異陽性肺癌に対してダブラフェニブ＋トラメチニブで加療中に完全房室ブロックと左室駆出率低下を認め，その後ダブラフェニブ単剤にして減量することで再開，継続することができた1例について報告する。

## 症例

症例：81歳，男性。

主訴：下腿浮腫，労作時呼吸困難。

既往歴：前立腺癌(68歳)。

喫煙歴：20本/日，7年。

現病歴：健診で右下肺野結節影を指摘され，精査依頼目的に当科紹介受診した。胸部computed tomography(CT)検査で右肺中葉に浸潤影，縦隔および右肺門リンパ節腫大を認め，原発性肺癌が疑われた。精査にて病期がcT4N3M0，cStage IIICの肺癌と診断した(Figure 1, Figure 2A, 2B)。マルチプレックス遺伝子変異診断薬(オンコマインDx Target Test マルチCDx システム)を用いた遺伝子解析にてBRAF V600Eが判明した。

一次治療として20XX年6月よりダブラフェニブ300mg/日とトラメチニブ2mg/日で治療を開始した。Grade 1の発熱を認めたがアセトアミノフェンの頓用内服で対応可能であった。20XX年9月のCT検査にて原

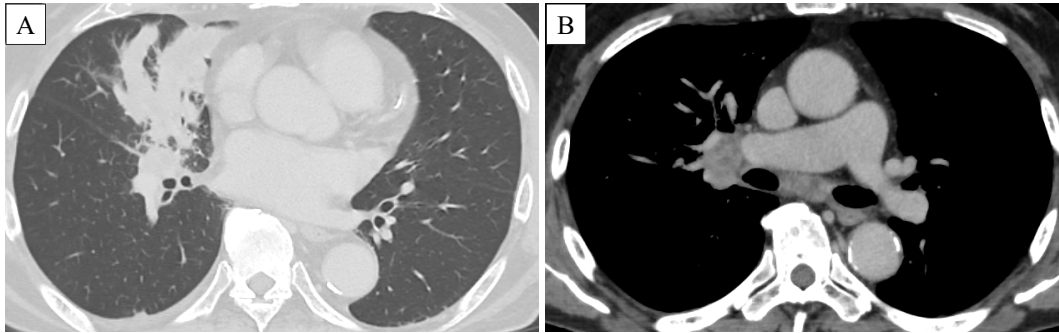
発巣，右肺門リンパ節，気管分岐下リンパ節，右下部気管傍リンパ節の縮小を認めた(Figure 3)。9月末頃より下腿浮腫，労作時呼吸困難を自覚するようになった。10月の外来受診時に胸部X線にて心陰影の拡大，両側胸水貯留を認めた(Figure 4)。心電図検査を行い，以前は洞調律であった心電図が心拍数28回/分の完全房室ブロックに変化していた(Figure 5A, 5B)。精査加療目的に同日緊急入院した。

血液検査所見：血中BNPが522.3pg/mlと高値を認めた。LDH，AST，ALTも上昇していたが，CKやトロポニンIは正常範囲内であった。甲状腺機能についても正常範囲内であった(Table 1)。

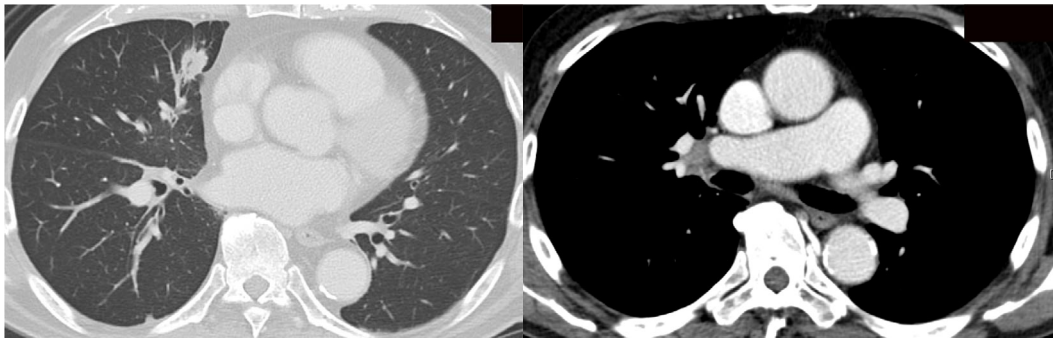
治療経過：同日緊急入院のうでペースメーカー植込み術を施行した。また完全房室ブロックおよび症状の原因としてダブラフェニブとトラメチニブの副作用の可能性を考えて中止した。ペースメーカー植込み術施行翌日に施行した心臓超音波検査にてダブラフェニブ，トラメチニブ投与前は61.3%であったejection fraction(EF)が39.9%にまで低下し，左室前壁から心尖部にかけて収縮低下を認めていた。入院4日目に冠動脈疾患の除外目的に冠動脈造影検査を施行したが冠動脈の狭窄を認めなかった。うっ血性心不全の合併に対してフロセミド40mg内服を導入し，下腿浮腫，労作時呼吸困難の改善を認



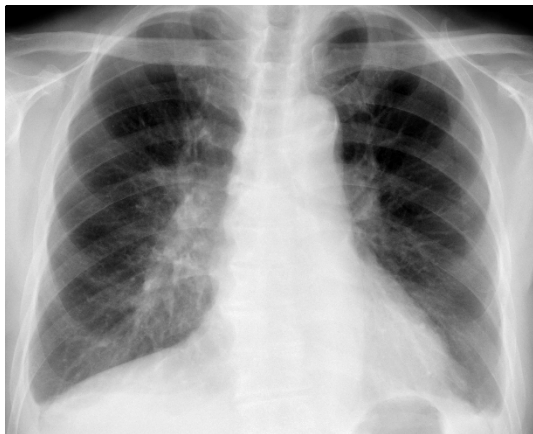
**Figure 1.** Chest radiograph at the diagnosis showing a mass in the right middle to lower lung field.



**Figure 2.** Chest computed tomography (CT) at the diagnosis showing (A) consolidation in the right middle lobe and (B) swollen right hilar and subcarinal lymph nodes.



**Figure 3.** A reduction in the tumor size was observed at three months after treatment with dabrafenib plus trametinib.



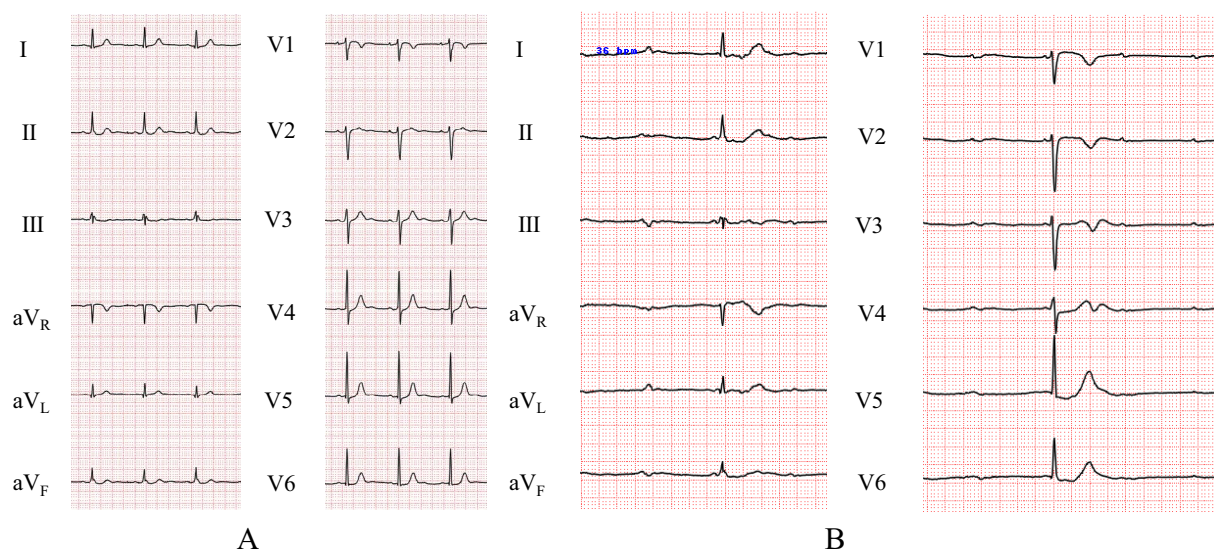
**Figure 4.** Chest radiograph on admission showing dilatation of the cardiac silhouette and bilateral pleural effusion.

めたため退院した。ダブラフェニブとトラメチニブの中止を継続し、中止1か月後の心エコー検査にてEFが55.5%まで改善した。その後も心障害の出現なく経過したが、20XX年12月のCT検査にて原発巣の増大を認めた (Figure 6A)。国際共同第II相臨床試験 (E2201 試験)

における左室駆出率低下に対する用量調整のガイダンスおよび中止基準を参考にし、ダブラフェニブを200 mg/日に減量し、単剤投与にして再開した。ダブラフェニブ再開後も心障害の出現を認めず、20XX+1年2月のCT検査で病変は再度縮小していた (Figure 6B)。20XX+1年4月のCT検査にて肺内転移を疑う複数の肺内結節影の出現、縦隔リンパ節の腫大を認め、progressive disease (PD)と判断した。休薬期間も含めると20XX年6月から20XX+1年4月までの10か月間分子標的薬治療を継続し、ダブラフェニブ単剤にして減量後はEF低下もなく経過した (Figure 7)。

## 考 察

IV期非小細胞肺癌のBRAF遺伝子変異陽性例では一次治療としてダブラフェニブ+トラメチニブを行うように推奨されているが、副作用に心障害(左室駆出率低下、心不全)が報告されている。<sup>4</sup> 未治療BRAF-V600E陽性非小細胞肺癌に対してダブラフェニブ+トラメチニブを投与した36名について3名(8%)でEF低下を認めたとの報告がある。<sup>6</sup> 左室駆出率について本症例は61.3%から39.9%に低下しており、grade分類 (CTCAE v5.0) の



**Figure 5.** (A) An electrocardiogram obtained before the initiation of treatment with dabrafenib plus trametinib. (B) An electrocardiogram on admission showing complete atrioventricular block.

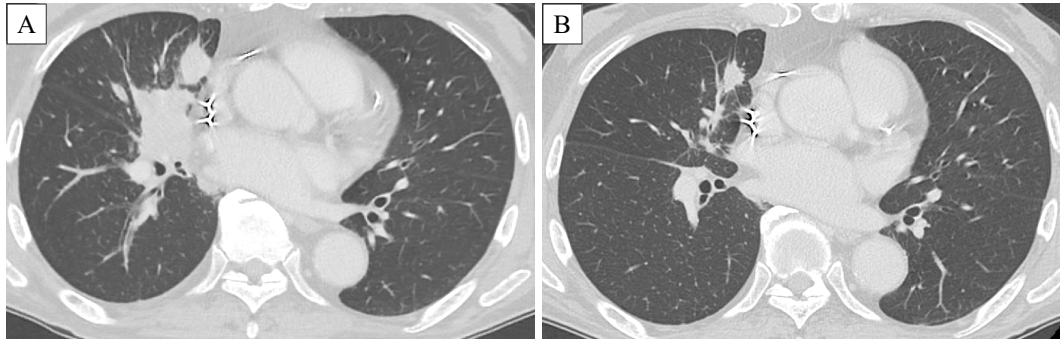
**Table 1.** Laboratory Data on Admission

<Hematology>		<Biochemistry>		<Endocrinology>	
WBC	5100/ $\mu$ l	TP	6.0 g/dl	TSH	2.16 $\mu$ U/ml
Neu	72.1%	Alb	3.0 g/dl	FT3	1.9 pg/ml
Lym	18.4%	T-Bil	0.5 mg/dl	FT4	1.21 $\mu$ g/ml
Mon	7.4%	AST	40 U/l	<Tumor markers>	
Eos	0.3%	ALT	37 U/l	CEA	2.7 ng/ml
Ba	0.3%	LDH	345 U/l	SLX	37 U/ml
Hb	11.0 g/dl	CK	231 U/l		
Plt	$21.1 \times 10^4$ / $\mu$ l	CKMB	14 U/l		
		BUN	27 mg/dl		
<Serology>		Cre	1.23 mg/dl		
CRP	1.94 mg/dl	BNP	522.3 pg/ml		
		Troponin I	0.024 ng/ml		

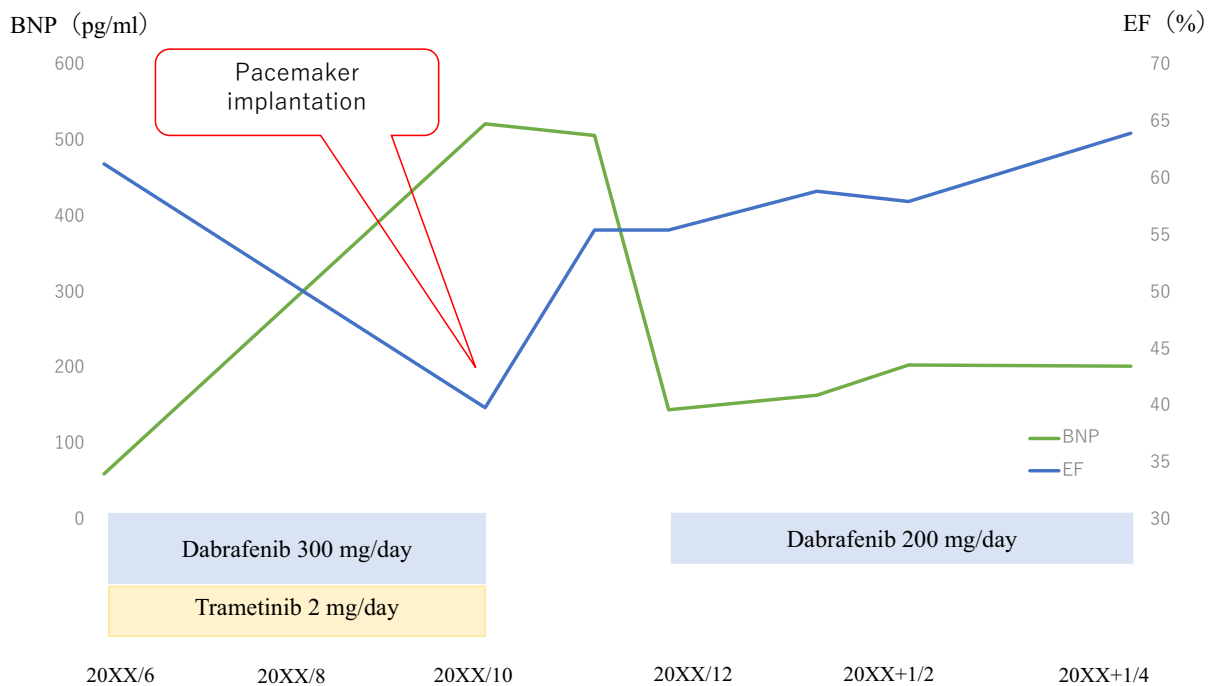
grade 3 に該当する。E2201 試験における左室駆出率低下に対する用量調整ガイドラインおよび中止基準での対応はトラメチニブを中止、ダブラフェニブを休薬にするとされており、また左室駆出率が回復し、症状が軽快した場合、ダブラフェニブ単剤療法の再開について検討することができることとされている。またメラノーマ患者 2317 人を含む 5 件のランダム化臨床試験のメタアナリシスにおいて、BRAF および MEK 阻害薬併用治療に関連する左室駆出率の低下と BRAF 阻害薬単独療法のリスク比は、全 grade の有害事象 (101/1245 [8.1%] 対 25/1240 [2.0%]) で 3.72 (1.74~7.95), grade 3 以上の有害事象 (27/1245 [2.2%] 対 9/1240 [0.7%]) で 2.79 (1.36~5.73) といずれにおいても併用治療において高頻度であったとの報告がある。<sup>7</sup> Grade 3 以上の左室駆出率低下を認め

た後に、BRAF 阻害薬および MEK 阻害薬の再開を行った症例報告は認められなかったため、本症例は EF のベースラインまでの改善の確認と、肺癌の病勢進行を確認し、E2201 試験における左室駆出率低下に対する用量調整のガイドラインおよび中止基準を参考にしようとして、BRAF 阻害薬であるダブラフェニブのみを 1 段階減量して再開する方針とした。単剤にして再開後、本症例では EF の低下やその他心障害を発症せずに休薬期間も含めると 10 か月間分子標的薬治療を継続することができた。肺癌の病勢進行に伴い治療終了となったが未治療例の BRAF-V600E 陽性非小細胞肺癌の PFS は 10.9 か月であり、<sup>6</sup> ほぼ同等の治療期間が得られた。

また本症例において左室駆出率低下に加えて完全房室ブロックを発症していた。完全房室ブロックの原因にな



**Figure 6.** (A) An increase in the tumor size in the right middle lobe at two months following dabrafenib plus trametinib withdrawal. (B) A reduction in the tumor size at two months after treatment with reduced dose of dabrafenib.



**Figure 7.** Graph showing changes in the ejection fraction (EF) and BNP levels after modification of the regimen.

り得るような冠動脈の狭窄は認められなかった。BRAF 阻害薬および MEK 阻害薬での加療中に完全房室ブロックを発症した症例は報告を認めなかったが、メラノーマの患者に対してトラメチニブ単剤で加療中に洞性徐脈が出現し、トラメチニブを休薬することで洞性徐脈が改善した症例や、<sup>8</sup>メラノーマに対してダブラフェニブ+トラメチニブで加療中にブルガダ症候群を発症し、治療中止後に改善した症例の報告がある。<sup>9</sup>これらのことから BRAF 阻害薬および MEK 阻害薬が心筋伝導系に障害を与えることで心毒性が発症している可能性について検討しなくてはならないと考える。

BRAF 阻害薬、MEK 阻害薬以外の肺癌に対して使用

される分子標的薬でも不整脈の副作用が報告されている。EGFR 阻害薬であるオシメルチニブでは QT 延長と心房細動、ALK 阻害薬であるクリゾチニブとセリチニブでは QT 延長と徐脈の副作用が報告されている。<sup>10</sup>一方房室ブロックの副作用はこれらの分子標的薬でも報告が認められなかった。

BRAF 阻害薬および MEK 阻害薬が mitogen-activated protein kinase 経路の一部である ERK1/2 に影響を与えるとされており、ERK1/2 が酸化ストレス、細胞傷害、および適応性肥大に対して心臓保護効果があるため、BRAF 阻害薬および MEK 阻害薬の導入が心臓保護作用を低下させているという説があるが、<sup>11</sup> BRAF 阻

害薬および MEK 阻害薬による心毒性の機序については十分に分かっていない。BRAF 阻害薬および MEK 阻害薬治療中における心障害に対しての休薬や用量調整について、副作用についての症例報告はまだ少なく、症例の蓄積が必要であると考えられる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. 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.
2. Sasaki H, Shitara M, Yokota K, Okuda K, Hikosaka Y, Moriyama S, et al. Braf and erbB2 mutations correlate with smoking status in lung cancer patients. *Exp Ther Med*. 2012;3:771-775.
3. 日本肺癌学会, 編集. 肺癌診療ガイドライン. 2020 年版. 東京: 金原出版; 2020.
4. Berger M, Amini-Adlé M, Maucort-Boulch D, Robinson P, Thomas L, Dalle S, et al. Left ventricular ejection fraction decrease related to BRAF and/or MEK inhibitors in metastatic melanoma patients: A retrospective analysis. *Cancer Med*. 2020;9:2611-2620.
5. Arangalage D, Degrauwe N, Michielin O, Monney P, Özdemir BC. Pathophysiology, diagnosis and management of cardiac toxicity induced by immune checkpoint inhibitors and BRAF and MEK inhibitors. *Cancer Treat Rev*. 2021;100:102282.
6. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland Å, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF<sup>V600E</sup>-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:1307-1316.
7. Courand PY, Berger M, Bouali A, Harbaoui B, Lantelme P, Dalle S. Cardiac Effects of BRAF and MEK Inhibitors: Mechanisms and Clinical Management. *Curr Oncol Rep*. 2022;24:265-271.
8. Alhazmi L, Karim MM, Al-Sarie M, Skeel R, Karim S. Trametinib-Associated Bradycardia. *Am J Ther*. 2019;26:e657-e659.
9. Nardin C, Colas M, Badoz M, Roche-Kubler B, Meneveau N, Puzenat E, et al. Brugada syndrome induced by BRAF and MEK inhibitors in a melanoma patient. *Eur Heart J*. 2017;38:2151.
10. Pérez-Callejo D, Torrente M, Brenes MA, Núñez B, Provencio M. Lung cancer as a cardiotoxic state: a review. *Med Oncol*. 2017;34:159.
11. Bueno OF, Molkenin JD. Involvement of extracellular signal-regulated kinases 1/2 in cardiac hypertrophy and cell death. *Circ Res*. 2002;91:776-781.