

## ●症 例

*BRAF* 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌と大腸癌肺転移を合併した重複癌の1例

田中阿利人<sup>a</sup> 服部 繁明<sup>a</sup> 杉本 俊介<sup>a</sup>  
 関戸 康友<sup>b</sup> 加志崎史大<sup>a</sup>

要旨：症例は77歳男性。20XX-3年当院外科で大腸癌術後、20XX-1年のCTで術前から存在した右肺結節が増大し、左鎖骨上窩等に新たなリンパ節腫大を認めた。リンパ節生検を施行し、*BRAF*陽性肺癌の診断に至り、ダブラフェニブ/トラメチニブ (dabrafenib/trametinib) で治療開始した。開始後も右肺結節は増大が続くために肺生検を施行した。大腸癌検体と同様*KRAS*遺伝子変異陽性で免疫組織化学染色 (immunohistochemistry : IHC) も踏まえ、大腸癌肺転移と原発性肺癌の重複癌と診断した。本症例は遺伝子検査, IHC, 抗癌剤の治療効果等から肺癌と大腸癌肺転移を鑑別できた稀な症例である。

キーワード：非小細胞肺癌, 大腸癌転移, *BRAF* V600E変異, *KRAS* G13D変異

Non-small cell lung cancer, Colon cancer metastasis, *BRAF* V600E mutation,  
*KRAS* G13D mutation

## 緒 言

*BRAF* V600E 遺伝子変異は肺癌全体の約2~4%に認められる稀な遺伝子変異であり<sup>1)</sup>, 大腸癌の肺転移の頻度は9%程度と報告されている<sup>2)</sup>。大腸癌手術歴があり、胸部画像検査で多発性の腫瘍性病変を認めた場合、原発性肺癌か大腸癌肺転移であるかの診断が困難であり、確定診断ができずに治療に移行する場合も多い。本症例は気管支鏡検査, 免疫組織化学染色 (immunohistochemistry : IHC), 遺伝子変異検索等を組み合わせることで原発性肺癌と大腸癌肺転移を区別することができ、ダブラフェニブ/トラメチニブ (dabrafenib/trametinib) による治療効果からも両者の重複癌と診断できた稀なケースと考えられる。文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

患者：77歳, 男性。  
 主訴：胸部異常陰影。  
 既往歴：高尿酸血症。  
 喫煙歴：20本/日 (20~60歳)。

連絡先：田中 阿利人  
 〒259-1187 神奈川県伊勢原市田中345

<sup>a</sup> 伊勢原協同病院呼吸器内科

<sup>b</sup> 同 病理診断科

(E-mail: arihito.tanaka.iseharahp@gmail.com)

(Received 10 Apr 2020 / Accepted 1 Jul 2020)

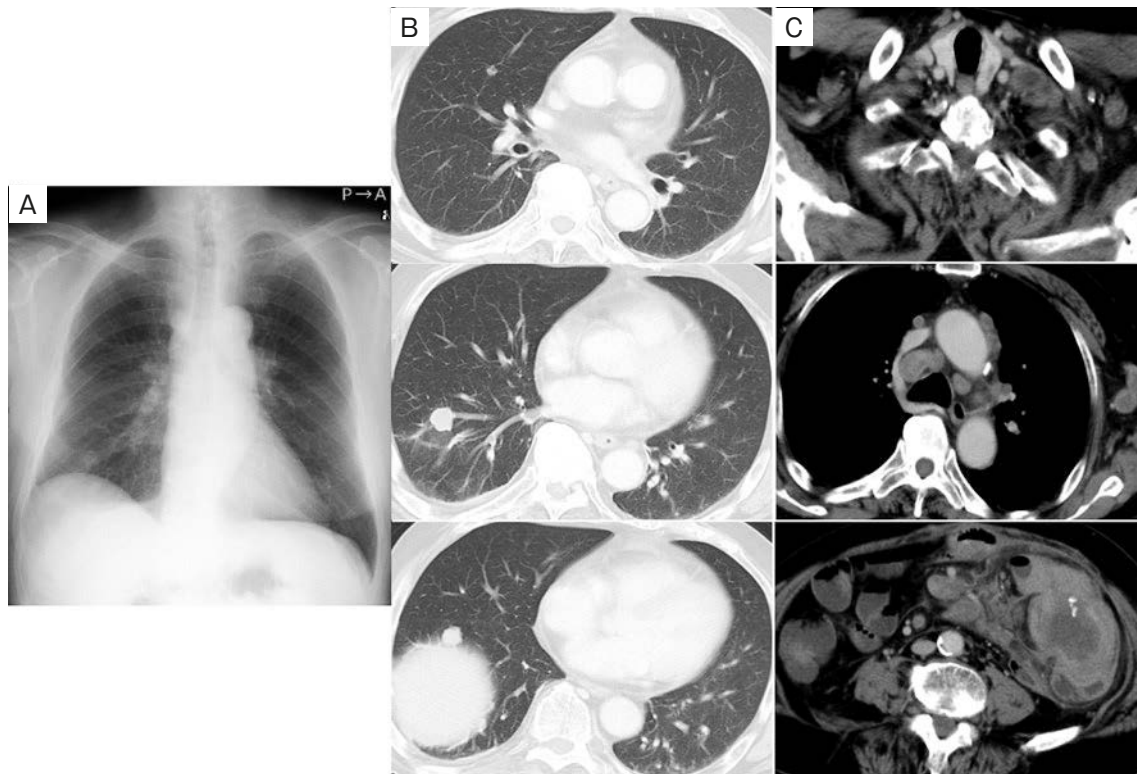
現病歴：20XX-3年, 当院外科で大腸癌 (pT2N0M0 stage I) に対して手術を行い, 通院していた。20XX-1年経過観察中のCTで右肺中下葉に術前か存在していた結節の増大を認めた。大腸癌肺転移を疑い手術を検討していたが, 縦隔・左鎖骨上窩等のリンパ節腫大を新たに認めた。左鎖骨上窩リンパ節生検を施行し, 病理所見より原発性肺癌が疑われ, 20XX年当科受診となった。

初診時現症：身長183cm, 体重70kg, 体温36.8℃, 血圧126/76mmHg, 心拍数79回/min, 呼吸数18回/min, SpO<sub>2</sub> 96% (room air)。意識清明。母指頭大の左鎖骨上窩リンパ節を触知し圧痛なく弾性硬であった。チアノーゼなし, 眼瞼結膜貧血なし, 眼球結膜黄染なし, 口腔内異常所見なし, 頸静脈怒張なし, 心音異常なし, 呼吸音異常なし, 肝脾腫なし, 腹部圧痛・叩打痛なし, ばち指なし, 四肢浮腫なし, 神経学的異常所見なし。

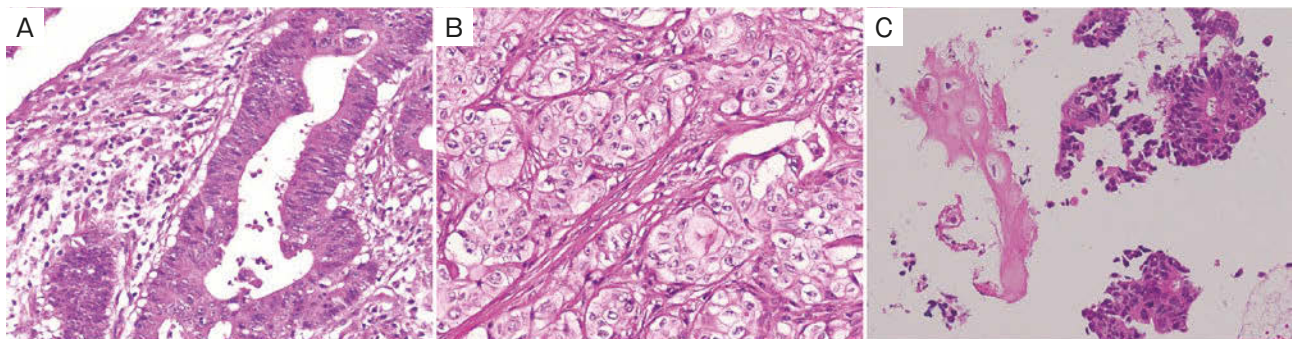
初診時検査所見：白血球数8,230/μL, CRP 1.73mg/dLと炎症反応軽度上昇を認めた。Hb 9.9g/dLと軽度貧血あり。BUN 27.0mg/dL, Cre 1.13mg/dLと腎機能が軽度低下していた。腫瘍マーカーではSLX 53U/mL, KL-6 1,139U/mLと上昇していた。その他特記すべき異常所見なし。

初診時胸部単純X線写真 (Fig. 1A)：右下肺野に2個の結節影を認めた。

初診時胸腹骨盤造影CT (Fig. 1B, C)：右中下葉に計3個の結節影あり, 左鎖骨上窩リンパ節, 左腋窩リンパ節および縦隔リンパ節が腫大していた。小腸に60mm大の分葉状, 低吸収を示す軟部腫瘍を認めた。



**Fig. 1** Imaging findings. (A) Chest radiograph and (B, C) contrast-enhanced computed tomography (CT) before treatment. The chest radiograph revealed two rounded nodules in the right lower lung field. Contrast-enhanced CT revealed swelling of the left supraclavicular, left axillary, and mediastinal lymph nodes, and three nodules in the right middle and lower lobe were observed. CT revealed a 60mm lobulated low-density mass in the small intestine.



**Fig. 2** Pathological findings. (A) Hematoxylin-eosin (HE) staining of the descending colon cancer revealed a well-differentiated adenocarcinoma with dysplastic columnar epithelial cells and marked nuclear atypia. (B) In contrast, HE staining of the left supraclavicular lymph node revealed poorly differentiated nest-shaped adenocarcinoma. (C) The right pulmonary nodule was nearly the same as the descending colon cancer.

病理所見 (Fig. 2) : 20XX-3年の大腸癌組織は核異型が著明な円柱上皮細胞の増殖した高分化型腺癌でIHCではCK7 (-), CK20 (+), CDX2 (+), TTF-1 (-)であり, KRAS G13D遺伝子変異陽性であった. 左鎖骨上窩リンパ節組織は胞巣状低分化型腺癌でIHCではCK7 (+), CK20 (-), CDX2 (-), TTF-1 (+)を示し, BRAF V600E遺伝子変異陽性, programmed death ligand-1 (PD-L1)

の tumor proportion score (IHC) 22C3は80%であり, その他のドライバー遺伝子 (EGFR, ALK, ROS1) 変異/転座は陰性であった. 以上から原発性肺癌と大腸癌の重複癌と考えられた.

治療経過 (Fig. 3) : 初診から2週間後に原発性肺癌に対しての化学療法導入目的で当科入院となった. 入院時に発熱・左側腹部痛の症状あり, 腹部造影CTを施行した

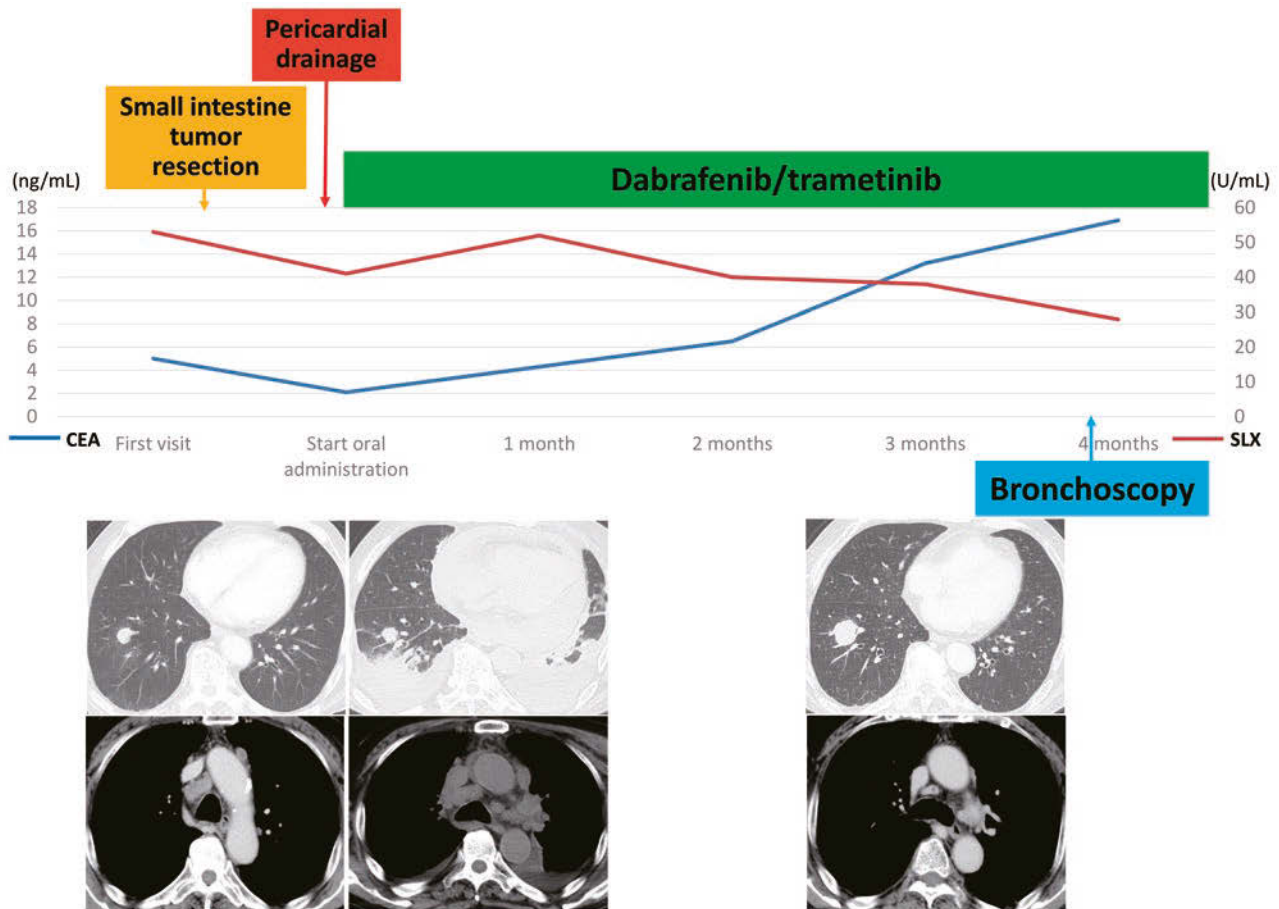


Fig. 3 Clinical course after consultation. Following the resection of a small intestine tumor and pericardial drainage, we initiated treatment with dabrafenib/trametinib. Subsequently, the mediastinal lymph nodes decreased in size, but the right pulmonary nodule increased in size; therefore, a bronchoscopy was performed for further examination.

Table 1 Summary of immunohistochemistry

	CK7	CK20	CDX2	TTF-1	PD-L1
Descending colon	-	-	+	+	
Pulmonary nodule	-	-	+	+	
Supraclavicular lymph node	+	+	-	-	80%
Small intestine	+	+	-	-	
Pericardial effusion	+	+		-	

ところ小腸腫瘍の増大を認め、小腸腫瘍摘出術を行った。手術から2週間後の再入院時に呼吸困難・上肢浮腫の症状があり、胸部単純X線写真および胸部CTで心嚢水の貯留を認めた。臨床経過から癌性心膜炎に伴う心タンポナーデと考え心嚢ドレナージを施行した。小腸腫瘍および心嚢水の病理所見から原発性肺癌の転移と診断した。

心嚢ドレナージを施行し症状が軽快した後、dabrafenib 300mg/trametinib 2mg内服による治療を開始した。治療開始後、CT上で縦隔リンパ節は縮小したが右肺中下葉の結節はすべて増大しており、右下葉の結節の

うちの1ヶ所から経気管支肺生検を施行した。病理所見 (Fig. 2) およびdabrafenib/trametinibに対する治療効果から、右肺中下葉の結節は大腸癌肺転移と考えられた。各病理検体のIHCの結果をまとめたものをTable 1に示す。以上の経過から本症例は*BRAF* V600E遺伝子変異陽性非小細胞肺癌 (cTXN3M1c stage IV B) および*KRAS* G13D遺伝子変異陽性大腸癌の重複癌と診断した。以後の経過で右肺結節は増大を続けたために、両癌腫に効果のあるカルボプラチン (carboplatin : CBDCA) + ナブパクリタキセル (nab-paclitaxel : nab-PTX) + ペムプロリ



ズマブ (pembrolizumab) での化学療法を施行したところ、右肺結節は縮小し縦隔リンパ節も再増大は認めず、現在も化学療法継続中である。

## 考 察

肺腺癌と大腸癌の重複癌症例において *BRAF* および *KRAS* 遺伝子変異をともに認めた場合は、特に進行例で鑑別に苦慮することが多い。しかしながら、転移巣の進展を抑制することにより quality of life 改善や予後の向上につながるため、鑑別は大変重要である。

*BRAF* 遺伝子変異は肺癌全体の約2~4%に認められるとされており、そのうち約半数の1%程度がV600E 遺伝子変異であり、V600E 遺伝子変異は男性、60歳以上の高齢者に多いと報告されている<sup>3)</sup>。頻度や変異部位の割合は人種差があり、*BRAF* 遺伝子変異は白色人種で2~4%陽性であるのに対して、アジア人では頻度が低く0.8~2%に陽性である。V600E 遺伝子についても、白色人種では*BRAF* 全体の50~70%が陽性であるのに対して、アジア人は30~40%とされている<sup>4)</sup>。またV600E 遺伝子変異陽性患者と non-V600E 遺伝子変異陽性患者を比較したデータによるとV600E 遺伝子変異陽性患者では非喫煙者が多く、前癌病変を有する割合が高いと報告されている<sup>3)</sup>。*BRAF* V600E 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対して、現行のガイドラインでは一次治療として dabrafenib/trametinib 併用療法を施行することが推奨されている<sup>5)</sup>。本症例でも一次治療で dabrafenib/trametinib を投与し、良好な効果が得られた。それに対して、日本での大腸癌 *BRAF* V600E 遺伝子変異の頻度は4~7%と報告されており、非小細胞肺癌と比較すると若干高い。*BRAF* V600E 遺伝子変異陽性大腸癌の特徴として女性、60歳以上、右側結腸原発、低分化腺癌が多いことが報告されており、*BRAF* 阻害剤や MEK 阻害剤との併用療法による奏効率は5~8%と治療成績は芳しくない<sup>6)</sup>。大腸癌での *RAS* 遺伝子変異と *BRAF* 遺伝子変異は相互排他的と言われている<sup>7)8)</sup>。

*KRAS* 遺伝子変異は肺癌全体の20~30%に陽性であり、そのうち約3%がG13D 遺伝子変異であったと報告されている。これに対して大腸癌全体の30~40%で *KRAS* 遺伝子変異は陽性であり、そのうち約22%がG13D 遺伝子変異であったと報告されており、頻度は肺癌より高い<sup>9)10)</sup>。*KRAS* 遺伝子変異陽性大腸癌に対して手術歴のある患者の *BRAF* 遺伝子変異陽性悪性黒色腫に対し、dabrafenib/trametinib で治療中に大腸癌の再発を認めた報告があり、*KRAS* 遺伝子変異陽性大腸癌に対する dabrafenib/trametinib の有効性は示されていない<sup>11)</sup>。*KRAS* 遺伝子変異を有する大腸癌と肺癌に共通の特徴として男性、喫煙者、65歳以下の若年者に多いとされている<sup>12)</sup>。

以上のような *BRAF* 遺伝子変異および *KRAS* 遺伝子変異を有する患者の特徴を併せて考えると、本例は大腸癌術後ということもあり、肺内の各病変が原発性肺癌であるか、大腸癌の再発・転移であるかの鑑別を要した。

本例においては、病状の進行を抑制し、転移巣の検索を行えた。理由として、以下の2つの要因が考えられた。最初に病理組織学的解析の進歩である。Hematoxylin-eosin (HE) 染色の形態から IHC を行い、推測された原発巣に従って、さまざまな遺伝子学的検査を行った。その結果急速に進行している腫瘍が *BRAF* V600E 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌であることが判明し、治療へ結びつけることができた。

次に治療薬の進歩である。遺伝子検索を行い、有効性が期待できる薬剤を検討し、分子標的薬の投与により改善が得られた。分子標的薬による腫瘍の縮小は、特有の変異病変に起きるため、生検検査が困難な部位に対してもどちらの癌なのか推測することが可能となった。実際、dabrafenib/trametinib 投与により performance status が改善し、増大する右肺結節に関して気管支鏡検査が可能になり、同部位において、さらなる治療戦略を検討することができた。

以上の2点の進歩により進行重複癌にもかかわらず、quality of life の改善と overall survival の延長が得られた。進行期重複癌では、現時点で実施可能な医療技術を活用することが予後改善につながると考えられた。

肺癌および大腸癌それぞれの overall survival が以前より延長しており、今後重複癌は増加すると思われる。そういった時代背景を考慮すると、原発性肺癌か大腸癌肺転移かの鑑別が可能であったことを示した本例は有益であると考え報告した。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

## 引用文献

- 1) Nguyen-Ngoc T, et al. *BRAF* alterations as therapeutic targets in non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 1396-403.
- 2) Floyd CE, et al. Cancer of the colon, rectum and anus: review of 1,687 cases. *Ann Surg* 1966; 163: 829-37.
- 3) Baik CS, et al. Targeting *BRAF*-mutant non-small cell lung cancer: from molecular profiling to rationally designed therapy. *Oncologist* 2017; 22: 786-96.
- 4) Auliac JB, et al. Patients with non-small-cell lung cancer Harboring a *BRAF* mutation: a multicenter study exploring clinical characteristics, manage-

- ment, and outcomes in a real-life setting: EXPLORE GFPC 02-14. *Curr Oncol* 2018; 25: e398-402.
- 5) 日本肺癌学会・肺癌診療ガイドライン2019年版作成委員会. 肺癌診療ガイドライン2019年版. 2019.
  - 6) 土井綾子, 他. 大腸癌化学療法将来展望. *日本大腸肛門病会誌* 2014 ; 67 : 906-18.
  - 7) Davies H, et al. Mutations of the *BRAF* gene in human cancer. *Nature* 2002; 417: 949-54.
  - 8) Garnett MJ, et al. Guilty as charged: B-RAF is a human oncogene. *Cancer Cell* 2004; 6: 313-9.
  - 9) Ludovini V, et al. *KRAS* mutation and DNA repair and synthesis genes in non-small-cell lung cancer. *Mol Clin Oncol* 2018; 9: 689-96.
  - 10) Lamy A, et al. Metastatic colorectal cancer *KRAS* genotyping in routine practice: results and pitfalls. *Mod Pathol* 2011; 24: 1090-100.
  - 11) Andrews MC, et al. BRAF inhibitor-driven tumor proliferation in a *KRAS*-mutated colon carcinoma is not overcome by MEK1/2 inhibition. *J Clin Oncol* 2013; 31: e448-51.
  - 12) Shepherd FA, et al. Pooled analysis of the prognostic and predictive effects of *KRAS* mutation status and *KRAS* mutation subtype in early-stage resected non-small-cell lung cancer in four trials of adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2173-81.

### Abstract

#### A case of double cancer: *BRAF*-positive non-small cell lung cancer and lung metastasis from colon cancer

Arihito Tanaka<sup>a</sup>, Shigeaki Hattori<sup>a</sup>, Syunsuke Sugimoto<sup>a</sup>,  
Yasutomo Sekido<sup>b</sup> and Fumihiko Kashizaki<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, Isehara Kyodo Hospital

<sup>b</sup>Department of Pathology, Isehara Kyodo Hospital

A 77-year-old man with a history of surgery for colon cancer in 20XX-3 (year) was referred to our department with suspected primary lung cancer. Computed tomography performed in 20XX-1 (year) revealed the growth of nodules in the right lung. On examination, the left supraclavicular, left axillary, and mediastinal lymph nodes were found to be swollen as well. Based on lymph node biopsy, *BRAF* mutation-positive lung cancer was diagnosed, and dabrafenib/trametinib were started. Since the right pulmonary nodules continued to grow even after the initial treatment, we biopsied them. Histopathology of the right pulmonary nodule was almost identical to that of the descending colon cancer. Both tumors were *KRAS* mutation positive. Based on immunohistochemistry (IHC) and genetic testing, the patient was diagnosed with two malignancies: lung metastasis from colon cancer and primary lung cancer. Here, we describe a rare case wherein we were able to differentiate between primary lung cancer and lung metastasis from colon cancer based on genetic testing, IHC, and the therapeutic effects of anticancer drugs.