

予後不良な経過をたどった *BRAF* 遺伝子変異を伴う Stage IV大腸癌の1例

稲田 涼*, 永坂 岳司, 竹原 清人, 杉原 正大,
母里 淑子, 榎田 祐三, 久保田 暢人, 森川 達也,
近藤 喜太, 宇野 太, 貞森 裕, 八木 孝仁,
藤原 俊義

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器外科学

A case of metastatic cecal cancer with mutation in the *BRAF* oncogene and poor survival

Ryo Inada*, Takeshi Nagasaka, Kiyoto Takehara, Masahiro Sugihara,
Yoshiko Mori, Yuzo Umeda, Nobuhito Kubota, Tatsuya Morikawa,
Yoshitaka Kondo, Futoshi Uno, Yu Sadamori, Takahito Yagi,
Toshiyoshi Fujiwara

Department of Gastroenterological Surgery, Okayama University Graduate School of Medicine,
Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama 700-8558, Japan

A 79-year-old woman visited a previous hospital with a complaint of general fatigue. The patient was diagnosed with cecal cancer with multiple liver metastases and lymph node metastases on colonoscopy, abdominal ultrasonography and CT scan, and was referred to our division for treatment. Based on the diagnosis of non-curative colonic cancer, we planned to perform systematic chemotherapy after local surgical treatment. We performed an ileocecal resection, and the specimen showed poorly differentiated adenocarcinoma with mutation in the *BRAF* oncogene. After the surgical treatment, the tumor grew rapidly and the patient died from cancer on the 19th postoperative day without having the opportunity to undergo chemotherapy.

Multiple genetic and epigenetic alterations in oncogenes and tumor suppressor genes are involved in the process of colorectal carcinogenesis. Some of the alterations have been identified as predictive and prognostic biomarkers. A mutation in the *BRAF* oncogene was reported to be associated with a very unfavorable prognosis in colorectal cancers. Some of the cases with rapid progression are suggested to have the *BRAF* oncogene mutation. According to our experience, chemotherapy before surgical treatment might improve the prognosis of cases with the *BRAF* mutation.

キーワード：大腸癌 (colorectal cancer), *BRAF* 変異 (*BRAF* mutation), 化学療法 (chemotherapy),
分子標的薬 (molecular target therapy)

緒 言

BRAF 遺伝子は Raf 蛋白をコードし、変異により上皮増殖因子受容体 (EGFR) の主要なシグナル伝達経路の一つである RAS/Raf/MAPK 経路のシグナル伝達を活性化させると考えられている癌遺伝子である¹⁻³⁾。*BRAF* 遺伝子変異は、近年、大腸癌において約10%に認められ、予後不良因子であると報告されている⁴⁻¹⁰⁾。今回極めて不良な経過をたどった *BRAF* 遺伝子変異を伴う Stage IV大腸癌の1

例を経験したので報告する。

症 例

症 例：79歳、女性。

主 訴：全身倦怠感。

既往歴：虫垂炎に対して18歳時虫垂切除術、子宮筋腫に対して45歳時筋腫核出術を施行。

家族歴：親族に類症なし。

生活歴：喫煙歴なし、飲酒歴なし。

現病歴：2011年8月に全身倦怠感を主訴に前医を受診。下部消化管内視鏡検査、腹部エコー検査、CT検査を施行したところ、多発肝転移、リンパ節転移を伴う盲腸癌と診断され、加療目的で当科入院となった。

平成25年1月25日受理

*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話：086-235-7257 FAX：086-221-8775

E-mail：ryo_inada@hotmail.com

入院時現症状：身長143cm, 体重50.6kg, 体温37.0度, 血圧122/71mmHg, 心拍88回/分整。腹痛なし, 腹部軽度膨満, 排ガスあり。腫瘍は触知せず。下腹部正中および右下腹部に手術痕あり。

血液生化学検査：WBC 9,530/ μ l, AST 90IU/l, ALT 63IU/l, CRP 7.5mg/dl, CEA 574.9ng/ml, CA19-9 54.9U/mlと高値であった。

下部消化管内視鏡検査：盲腸に45mm, 全周性の2型腫瘍を指摘, 生検にて低分化腺癌と診断。

腹部超音波検査：右下腹部腸管の壁肥厚あり。周囲および傍大動脈のリンパ節腫大, 肝両葉に多発肝転移あり。

CT検査(図1)：肝両葉に最大径65mmの多発肝転移あり。盲腸に壁肥厚を認め, 腸管周囲, 支配血管および傍大動脈リンパ節腫大, 肺転移, 腹水, 播種結節は認めず。

上記より, 多発肝転移および多発リンパ節転移を伴う切除不能な盲腸癌(C, cSE, cN3, cH3, cP0, M1(No216), cStage IV)との診断を得, 閉塞症状の出現の予防のため, 局所切除後全身化学療法の治療方針となった。

手術所見：腹膜播種や腹水はなく, 肝表面には術前より指摘されていた多発転移を認めた。回結腸動静脈を根部で処理後, 回腸および上行結腸を切断し病変を摘出。回腸と上行結腸を吻合し手術を終えた。

病理組織学的検査(図2 a)：Poorly differentiated adenocarcinoma, por2 > por1, 53×44mm, pSE, INFb, int, ly3, v2, pN3 (19/21)と診断。

遺伝子解析(図2 b)：BRAF 遺伝子変異。

術後経過：術後第5病日より食事を開始したが, 第9病日

腹部膨満, 嘔気出現。術直後より認められていた微熱も38度前後まで上昇。腹部超音波検査にて肝転移の増大を認め, 腹水も貯留。黄疸出現し, 血液検査でも肝機能上昇, また腫瘍マーカーもCEA 793ng/mlと増加。腫瘍の急速な進展に伴い, 全身状態改善せず第19病日永眠。

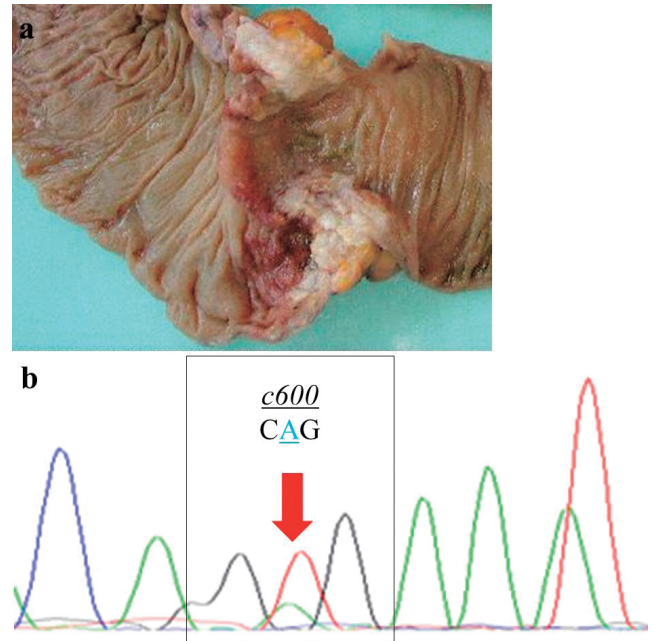


図2 切除検体および遺伝子解析
a：病理診断の結果, poorly differentiated adenocarcinoma, por2>por1, 53×44mm, pSE, INFb, int, ly3, v2, pN3 (19/21)と診断。b：遺伝子解析の結果 BRAF 遺伝子 V600E の変異を認めた (c600: GTG to GAG)。

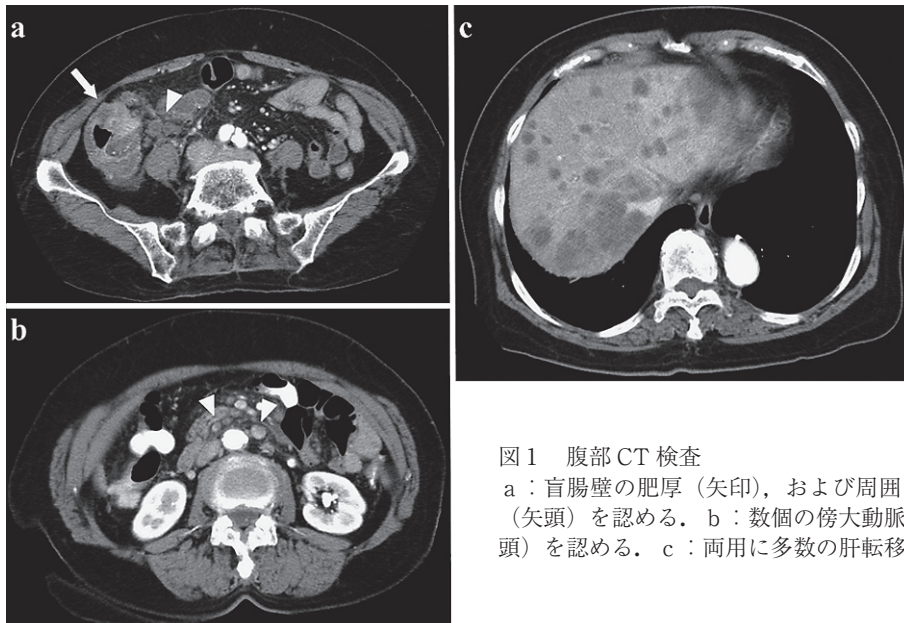


図1 腹部CT検査
a：盲腸壁の肥厚(矢印), および周囲のリンパ節の腫大(矢頭)を認める。b：数個の傍大動脈リンパ節腫大(矢頭)を認める。c：両用に多数の肝転移を認める。

考 察

大腸癌は遺伝性であれ散在性に発生するものであれ、必ずジェネティックもしくはエピジェネティックな異常の蓄積を認める¹¹⁾。その中でも遺伝子突然変異率の極めて高い群が10%前後に認められ、この遺伝子突然変異の集約の原因としてミスマッチ修復蛋白の欠損が挙げられる。このミスマッチ修復蛋白の欠損はDNAに認められるマイクロサテライト領域のリピート数の異常を引き起こすため、マイクロサテライト不安定性(microsatellite instability; MSI)癌と呼ばれる。遺伝子突然変異率のあまり高くない大腸癌群(90%)はMSIを示さず、non-MSIまたはmicrosatellite stable (MSS)と呼ばれ、染色体異常が高率に起きているとされる。MSIを呈す大腸癌は、Lynch症候群という遺伝性大腸癌と遺伝性を示さない散在性大腸癌(sporadic MSI)に大別される¹⁰⁾。RASの下流に位置するRaf蛋白をコードするBRAF遺伝子の変異はコドン600に集中して起こり(V600E)、かつLynch症候群にはほとんど認められることはなく、sporadic MSIに高率に認められる(50~70%)。一方、BRAF変異はnon-MSI大腸癌では4%前後だけに認められる^{4,5)}。一般的にMSI癌は成長速度が遅く、再発、転移しにくい傾向があり、予後良好とされている¹²⁾。近年、BRAF変異大腸癌は、治療の種類にかかわらず極めて予後不良であるとの結果が示されたが、これはnon-MSI大腸癌においてのみ当てはまり、先に述べたようにMSIを呈すBRAF変異大腸癌ではそのような傾向は認めない^{4-10,12)}。今回提示した症例はBRAF変異を伴うStage IV大腸癌でMSI解析をすると、やはりnon-MSIであり、極めて不良な経過をたどった。

実臨床で急速な進行を伴う大腸癌症例をしばしば経験する。Stage IV大腸癌の予後規定因子として、根治度、組織型、深達度、非治癒因子数(転移臓器数)、リンパ管侵襲などが報告されている¹³⁾。こうした急速な進行を伴う大腸癌の症例報告では、悪性度の高い組織型(印環細胞癌、内分泌細胞癌)のものなどは散見されるが遺伝子解析を用いた報告は認められない。こうした急速な進行を伴う症例の中にBRAF遺伝子変異を伴うものが、通常よりも高い頻度で

含まれていると考えられた。そこで我々は2005年から2011年までに当科で加療をしたStage IV大腸癌の遺伝子解析を行った結果、BRAF遺伝子変異を伴うStage IV大腸癌は5例認めた。全例non-MSIかつ死亡しており、診断時からの生存期間の中央値は2.5ヵ月と極めて悪性度の高い傾向を認めた。5例中2例は原発巣切除後化学療法を受けることなく死亡していたが、1例は術前mFOLFOX6+ベバシズマブを投与されており、10ヵ月以上の生存を得た(表1)。ただこの症例は化学療法中に後腹膜に腫瘍が穿通したため手術となり、術後に化学療法再開されたが、術後3ヵ月弱で永眠となっている。

切除不可能な遠隔転移巣を含むStage IV大腸癌の原発巣に対する治療方針として、本邦の「大腸癌治療ガイドライン医師用2010年度版」では、原発巣の症状がない場合には原発巣を切除もしくは非切除後に化学療法などを行うことを、また原発巣の症状がある場合には原発巣を切除後、転移巣に対して化学療法を行うことを推奨している¹⁴⁾。しかし、先のガイドラインのclinical question 4に指摘されているように、身体機能や免疫能の低下をもたらす手術を回避し、有効な全身化学療法を可及的に早く開始することが原発巣のコントロールにも有効であるという考えもある。たとえば、腸管閉塞に対しては、ステント留置の有用性も報告されており、切除以外の手段による症状コントロールが可能な症例があることにも留意すべきである。

当科での自験例より、Stage IVのnon-MSIかつBRAF変異症例は、例えば、原発巣による症状が認められていたとしても、状況が許す限り、術前化学療法導入を行うほうが望ましいと考えられる。non-MSIかつBRAF変異症例は大腸癌全体の4~5%程度と頻度は少ないと考えられるが^{4-6,15)}、大腸癌Stage IVに関しては、患者の「個別化医療」のためにもBRAF遺伝子検査を行えるようにすることが必要と考えられる。そして、術前遺伝子検査にてMSI/KRAS/BRAF変異情報に基づいた分類を行うことにより、より適切な個別化医療が可能となると我々は考えている(図3)。

表1 BRAF変異を伴うStage IV大腸癌5例の臨床病理学的特徴

Case	Age	Sex	CEA (ng/ml)	Site	Size (mm)	Histology	Depth	N	P	H	M	Cur	Chemotherapy Before surgery	After surgery	Survival time after diagnosis (months)
1	40	M	1.9	A	85	tub2	SI	2	1	2	0	C	FOLFOX + Bev	FOLFOX + Bev	10.4
2	75	F	673	A	42	por	SI	3	0	3	Lung	C	non	FOLFIRI	7.1
3	55	M	3.7	T	50	tub2	SE	2	3	0	0	C	non	FOLFIRI	2.5
4	78	M	2.8	A	45	por	SE	3	3	1	0	C	non	non	1
5	79	F	574	C	53	por	SE	3	0	3	216	C	non	non	0.9

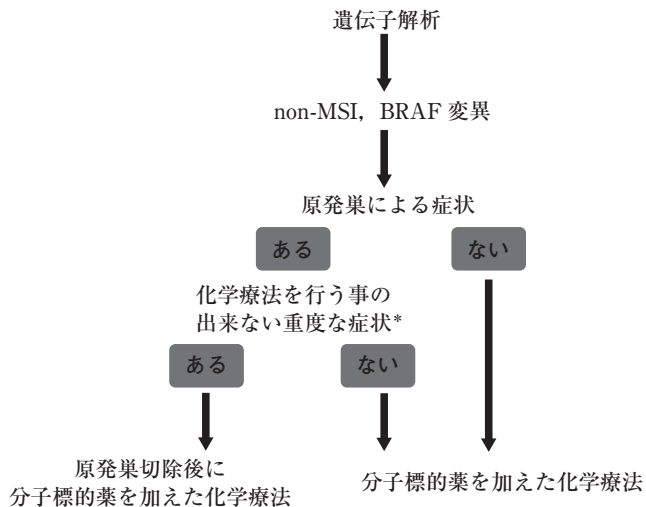


図3 non-MSI, BRAF 変異を伴う切除不能 Stage IV 大腸癌の治療方針

*手術以外でコントロール不能な高度な閉塞や、出血など

結 語

極めて予後不良を呈す大腸癌の多くは non-MSI + BRAF 遺伝子変異を伴う大腸癌と考えられる。BRAF 変異癌はその他の大腸癌に比べると圧倒的に予後不良であるが、より強力な化学療法を行うことにより予後延長が可能であることも示されている^{4,15)}。我々の経験した少数の non-MSI + BRAF 遺伝子変異大腸癌の傾向を考慮するに、術前の化学療法導入がその予後を改善する可能性が示されている。予後不良である non-MSI + BRAF 遺伝子変異大腸癌の治療方針を確立するために、さらなる症例の集積が期待される。

文 献

- 1) Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, Teague J, Woffendin H, Garnett MJ, Bottomley W, Davis N, Dicks E, et al. : Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* (2002) 417, 949-954.
- 2) Downward J : Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* (2003) 3, 11-22.
- 3) Wong JJ, Hawkins NJ, Ward RL : Colorectal cancer : a model for epigenetic tumorigenesis. *Gut* (2007) 56, 140-148.
- 4) Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJ : BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* (2009) 361, 98-99.
- 5) Nagasaka T, Sasamoto H, Notohara K, Cullings HM, Takeda

- M, Kimura K, Kambara T, MacPhee DG, Young J, Leggett BA, Jass JR, Tanaka N, et al. : Colorectal cancer with mutation in BRAF, KRAS, and wild-type with respect to both oncogenes showing different patterns of DNA methylation. *J Clin Oncol* (2004) 22, 4584-4594.
- 6) Nagasaka T, Koi M, Kloor M, Gebert J, Vilkin A, Nishida N, Shin SK, Sasamoto H, Tanaka N, Matsubara N, Boland CR, Goel A : Mutations in both KRAS and BRAF may contribute to the methylator phenotype in colon cancer. *Gastroenterology* (2008) 134, 1950-1960.
- 7) Michaloglou C, Vredeveld LC, Mooi WJ, Peepers DS : BRAF(E600) in benign and malignant human tumours. *Oncogene* (2008) 27, 877-895.
- 8) Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G, Buc E, Bachet JB, Lecomte T, Rougier P, Lievre A, Landi B, Boige V, Ducreux M, Ychou M, et al. : Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. *J Clin Oncol* (2009) 27, 5924-5930.
- 9) Rebersek M, Boc M, Cerkovnik P, Benedik J, Hlebanja Z, Volk N, Novakovic S, Ocvirk J : Efficacy of first-line systemic treatment in correlation with BRAF V600E and different KRAS mutations in metastatic colorectal cancer - a single institution retrospective analysis. *Radiol Oncol* (2011) 45, 285-291.
- 10) 永坂岳司, 母里淑子, 榎田祐三, 藤原俊義 : がんのバイオマーカー, 大腸癌. *日本臨床* (2011) 70, 802-808.
- 11) Cancer Genome Atlas Network : Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* (2012) 490, 61-70.
- 12) Hutchins G, Southward K, Handley K, Magill L, Beaumont C, Stahlschmidt J, Richman S, Chambers P, Seymour M, Kerr D, Gray R, Quirke P : Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol* (2011) 29, 1261-1270.
- 13) 松田明久, 古川清憲, 高崎秀明, 鈴木英之, 菅 隼人, 鶴田宏之, 松本智司, 進士誠一, 田尻 孝 : stage IV 大腸癌における予後因子の臨床病理学的検討. *日消外会誌* (2006) 39, 529-535.
- 14) 大腸癌治療ガイドライン—医師用, 大腸癌研究会編, 金原出版株式会社, 東京 (2010) pp16-17.
- 15) Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, Shchepotin I, Maurel J, Cunningham D, Tejpar S, Schlichting M, Zubel A, et al. : Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer : updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* (2011) 29, 2011-2019.