

## 原 著

当院における *BRAF* V600E 遺伝子変異を有する  
切除不能進行再発大腸癌の検討

畑中 一映 北潟谷 隆 霜田 佳彦  
伊藤 淳 大野 正芳 工藤 大樹  
山本 義也 成瀬 宏仁

A retrospective study for patients with *BRAF* V600E  
mutant unresectable and metastatic colorectal cancer  
in Hakodate Municipal Hospital

Kazuteru HATANAKA, Takashi KITAGATAYA, Yoshihiko SHIMODA  
Jun ITO, Masayoshi OONO, Taiki KUDO  
Yoshiya YAMAMOTO, Hirohito NARUSE

**Key words** : colon cancer — *BRAF* mutation

## はじめに

*BRAF* V600E 遺伝子変異は本邦では大腸癌の4.5-6.7%の頻度と報告されている<sup>1)</sup>。*KRAS/NRAS* 遺伝子変異とは相互排他的であり、*BRAF* V600E 遺伝子変異は予後不良因子とされる。欧州臨床腫瘍学会のガイドラインでは*BRAF* V600E 遺伝子変異を有する切除不能進行再発大腸癌患者に対する全身化学療法の一次治療レジメンとして、FOLFOXIRI (fluorouracil + leucovorin + oxaliplatin + irinotecan) + Bevacizumab 療法が第一選択とされているが<sup>2)</sup>、本邦では2018年3月の段階で*BRAF* V600E 遺伝子変異検査は大腸癌において保険償還されていないため、変異の有無確認は一般診療では困難であり、適切な治療が行われているとは言えない状況にある。

## 目 的

当院において *BRAF* V600E 遺伝子変異を有する切除不能進行再発大腸癌患者の臨床経過を後方視的に確認し、現時点における問題点を明らかにする。

## 対 象

2012年7月から2017年12月までに、当院で *BRAF* V600E 遺伝子変異が確認された切除不能進行再発大腸癌患者4例。

## 方 法

*BRAF* V600E 遺伝子変異検査は1例はリアルタイムPCR法で、3例は次世代シーケンサー法にて遺伝子解析結果を得た。遺伝子検査はいずれも全身化学療法治療開始後に施行された。上記対象患者の背景、治療方法、臨床経過を確認した。

## 結 果

【症例1】30代男性。横行結腸癌に対し腹腔鏡補助下右半結腸切除術を施行し、2型, tub2-tub1, pT3N2M0 pStage IIIb であった。術後補助化学療法として mFOL-FOX6療法 (fluorouracil + leucovorin + oxaliplatin) を開始した。12サイクル終了後のCT画像検査にて、肝転移、リンパ節転移、胸腹膜転移を認めた。*KRAS* 遺伝子変異は認めなかった。二次治療として北海道消化器癌化学療法研究会の臨床試験 HGCSG0902 に登録し、IRIS (irinotecan + S-1) + Cetuximab 療法を施行したが、1サイクル後の画像評価で Progressive Disease (PD) であった。三次治療は Regorafenib を投与したが病勢はコントロールされず、再発後3ヵ月で永眠した。

【症例2】60代男性. 直腸癌に対し腹腔鏡補助下低位前方切除術を施行, 2型, tub2>por1>tub1, pT4bN2M0 pStageIIIbであったが, 仙骨前面に遺残腫瘍の可能性を指摘されていた. RAS 遺伝子変異は認めなかった. 術後補助化学療法としてmFOLFOX6を開始した. 3サイクル後, 肝転移が出現し, 遺残腫瘍の増大を認めPanitumumabを加え治療を継続したが, 7サイクル施行後に脳転移を発症した. 骨盤内再発病変と脳転移に対し放射線治療を施行したが, 全身化学療法開始後7ヵ月で永眠した.

【症例3】70代男性. 横行結腸癌, 多発肝転移. 原発巣に対し腹腔鏡補助下右半結腸切除術を施行, 2型, tub2-muc, pT3N1H2 pStageIVであった. RAS 遺伝子変異は認めなかった. 全身化学療法一次治療としてCapeOX (capecitabine+oxaliplatin)を開始したが, 2サイクル後PD判定であった. 二次治療としてFOLFIRI (fluorouracil+leucovorin+irinotecan)+Panitumumab療法を13サイクル施行したが, 病勢進行のため, 化学療法開始後9ヵ月で永眠した.

【症例4】50代男性. 転移性脳腫瘍の精査で上行結腸癌, 多発肺転移, 多発肝転移の診断となった. 原発巣に対し腹腔鏡補助下右半結腸切除術を施行, 2型, tub2>por1-por2, pT3N3H3M1 (PUL2) pStageIVであった. RAS 遺伝子変異は認めなかった. 全身化学療法一次治療CapeOX+Bevacizumabを開始した. Partial Response (PR)が得られたが, 14サイクル施行後PDとなった. 二次治療としてIRIS+Bevacizumabを9サイクル施行したが, 肝予備能が低下し高アンモニア血症を伴ったため同治療を中止した. 三次治療としてPanitumumab治療を5サイクル施行したが, 病勢の進行を認め, 治療開始後23ヵ月で永眠した(表1).

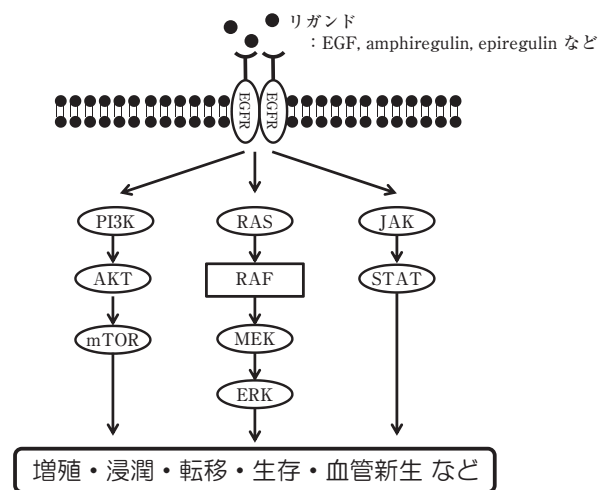
考 察

RAF タンパク質はEGFRなどの受容体型チロシンキナーゼにより活性化されたRASタンパク質と直接結合し, BRAFやCRAFと二量体を形成することで活性化され, 下流のMEK-ERK経路を活性化して細胞増殖や

生存に関わる<sup>3)</sup>(図1). BRAF 遺伝子変異によりアミノ酸置換が生じると, 上流のRASタンパク質からの刺激の有無に関わらず下流タンパク質に恒常的な活性化が生じ, このことが発癌や癌の増殖に関与しているとされる. メタアナリシスによるとBRAF V600E 遺伝子変異は, 女性, 60歳以上, 右側結腸原発, 低分化腺癌, 粘液成分あり, ミスマッチ修復機能欠損例に頻度が高いことが報告されている<sup>4)</sup>.

現在, 切除不能進行再発大腸癌の平均生存期間は30ヵ月程度と考えられているが, BRAF 遺伝子変異症例は予後不良とされる. TRIBE試験においてBRAF 遺伝子変異は少数例の検討であるが, FOLFIRI+Bevacizumab療法を施行された患者の平均生存期間は10.7ヵ月, FOLFOXIRI+Bevacizumab療法を施行された患者の平均生存期間は19.0ヵ月であった<sup>5)</sup>(表2).

RAS変異とBRAF変異は相互排他的とされ, 当院で経験したBRAF V600E 遺伝子変異4症例中3例でRAS野生型, 1例でKRAS野生型であった. BRAF V600E 遺伝子変異症例に対する抗EGFR抗体薬の効果には一定の見解が得られていないが, The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインでは,



大腸がん診療における 遺伝子関連検査のガイダンス (日本臨床腫瘍学会編) より

図1 大腸がん と EGFR シグナル伝達経路

表1 当院における BRAF V600E 遺伝子変異症例

症例	性	原発	BRAF 変異	転移	RAS 変異	化学療法治療	生存期間
1. 30代	M	T	V600E	肝・L/N 胸腹膜	無 (KRAS)	FOLFOX → IRIS+Cmab → Regorafenib	3ヵ月
2. 60代	M	R	V600E	肝・局所 脳	無	FOLFOX+Pmab	7ヵ月
3. 70代	M	T	V600E	肝	無	CapeOX → FOLFIRI+Pmab	9ヵ月
4. 50代	M	A	V600E	肝・肺・脳	無	CapeOX+Bmab → IRIS+Bmab → Pmab	1年11ヵ月

T: 横行結腸, R: 直腸, A: 上行結腸, L/N: リンパ節, Cmab: Cetuximab, Pmab: Panitumumab

表2 TRIBE 試験一次治療成績

	Regimen	n	RR(%)	OS(M)	HR
RAS and BRAF WT	FOLFIRI + Bmab	45	60	33.5	0.77
	FOLFOXIRI + Bmab	48	65	41.7	
RAS MT	FOLFIRI + Bmab	119	55	23.9	0.88
	FOLFOXIRI + Bmab	117	66	27.3	
BRAF MT	FOLFIRI + Bmab	12	42	10.7	0.54
	FOLFOXIRI + Bmab	16	56	19.0	

WT：野生型，MT：変異陽性例，Bmab：Bevacizumab，  
RR：奏効割合，OS：全生存期間，HR：ハザード比

*BRAF* V600E 遺伝子変異陽性例に対する抗EGFR抗体薬の治療効果はほとんど期待できない (highly unlikely) とされている<sup>6)</sup>。当院で経験した*BRAF* V600E 遺伝子変異患者のうち、3例はいずれも*BRAF* 遺伝子変異結果を得る前に抗EGFR抗体薬を使用した。変異結果を得た後に抗EGFR抗体薬を使用した1例は3次治療での投与だったが、いずれの症例においても抗EGFR抗体薬による腫瘍縮小効果は認められなかった。

今後*BRAF* 遺伝子変異測定が保険償還にて可能になれば、TRIBE試験で良好な結果が示されたFOLFOXIRI + Bevacizumab療法が一次治療での選択肢となりうる。また*BRAF* 遺伝子変異症例に対しては*BRAF* 阻害剤 dabrafenib，MEK 阻害剤 trametinib の併用療法の結果も近年報告されており<sup>7)</sup>，今後の成果が期待されている。さらにはがん遺伝子診断が普及することで、*BRAF* 以外の minor 遺伝子変異にも最適の治療が選択できる Precision Medicine が進み臨床応用されるようになることが望まれる。

## ま と め

当院で経験した*BRAF* V600E 遺伝子変異を有する切除不能進行再発大腸癌患者はいずれも病状の進行が早く治療抵抗性で予後不良であった。本邦でも大腸癌において*BRAF* 遺伝子変異検査が保険償還されることにより、治療開始前に*BRAF* V600E 遺伝子変異を確認し、より適切な治療法を選択することが可能になると考えられる。

## 文 献

- 1) Yokota T, Ura T, Shibara N, et al : BRAF mutation is a powerful prognostic factor in advanced and recurrent colorectal cancer. Br J Cancer, 2011 ; 104(5) : 856-862.
- 2) Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al : ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol, 2016 ; 27(8) : 1386-1422.
- 3) Chong H, Vikis HG, Guan KL. : Mechanisms of regulating the Raf kinase family. Cell Signal, 2003 ; 15(5) : 463-469.
- 4) Chen D, Huang JF, Liu K, et al : BRAF V600E mutation and its association with clinicopathological features of colorectal cancer : a systematic review and meta-analysis. PLoS One, 2014 Mar 3 ; 9(3) : e90607.
- 5) Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al : FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer : updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. Lancet Oncol, 2015 ; 16(13) : 1306-1315.
- 6) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Colon/Rectal Cancer 2016. Version 2. 2016.
- 7) Corcoran RB, Atreya CE, Falchook GS, et al : Combined BRAF and MEK Inhibition with dabrafenib and trametinib in BRAF V600E-mutant colorectal cancer. J Clin Oncol, 2015 ; 33(34) : 4023-4031.