

CASE REPORT

肺血栓塞栓症を契機に診断された ROS1 融合遺伝子陽性肺腺癌の 1 例

宮平由佳子¹・角 俊行^{2,3}・鈴木敬仁^{2,3}・越野友太^{2,3}・
池田拓海^{2,3}・渡辺裕樹²・山田裕一²・千葉弘文³

A Case of ROS1 Fusion Gene-positive Lung Adenocarcinoma Diagnosed After Pulmonary Thromboembolism

Yukako Miyahira¹; Toshiyuki Sumi^{2,3}; Keito Suzuki^{2,3}; Yuta Koshino^{2,3};
Takumi Ikeda^{2,3}; Hiroki Watanabe²; Yuichi Yamada²; Hirofumi Chiba³

¹Junior resident, ²Department of Respiratory Medicine, Hakodate Goryoukaku Hospital, Japan; ³Department of Respiratory Medicine and Allergology, Sapporo Medical University School of Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Background.** ROS1 fusion gene-positive lung cancer is a rare genetic mutation that accounts for 1-2% of non-small-cell lung cancer (NSCLC) cases. ROS1-positive lung cancer is more common in younger patients, women, nonsmokers, and pathological adenocarcinoma with mucus than in others. NSCLC is associated with an increased incidence of thromboembolism, and NSCLC with ROS1 fusion gene mutations is associated with an elevated risk of thrombosis. We encountered a patient diagnosed with ROS1-positive lung adenocarcinoma after pulmonary thromboembolism. **Case.** A 46-year-old man visited our hospital with shortness of breath and pain in both lower legs. Contrast-enhanced computed tomography (CT) revealed a thrombus in the pulmonary artery and left femoral vein, nodular shadow in the right middle lobe, and mediastinal lymphadenopathy. The patient was admitted to the hospital and diagnosed with pulmonary thromboembolism based on CT findings. Continuous heparin injections were administered immediately. We diagnosed the patient with ROS1-positive lung adenocarcinoma cStage IVA after performing endoscopic ultrasound with bronchoscopy-guided fine-needle aspiration from a mediastinal lymph node. We switched the patient from continuous heparin injection to apixaban and started additional treatment with crizotinib. After three months, the thrombus resolved, and the primary tumor and lymph nodes shrank. Thrombus resolution and tumor shrinkage persisted for over 12 months. **Conclusions.** Patients with NSCLC and thrombotic events should be promptly scrutinized and anticoagulated, considering the possibility of rare genetic mutations.

(JLCC. 2024;64:28-33)

KEY WORDS — Pulmonary thromboembolism, ROS1 fusion gene, Lung adenocarcinoma, EUS-B-FNA, Crizotinib

Corresponding author: Toshiyuki Sumi.

Received August 3, 2023; accepted October 2, 2023.

要旨 — **背景.** ROS1 融合遺伝子陽性肺癌 (以下, ROS1 肺癌) は非小細胞肺癌の 1~2% であり, 希少な遺伝子変異である。ROS1 肺癌は若年者, 女性, 非喫煙者に多く, 病理学的に粘液を有する腺癌が多い。非小細胞肺癌は血栓塞栓症の発生率が増加するが, さらに ROS1 肺癌は血栓症リスクが上昇する。本症例は肺血栓塞栓症を契機に ROS1 肺癌と診断された。**症例.** 46 歳の男性が息切れと両下腿の疼痛のため受診した。造影 CT で肺動脈および左大腿静脈に血栓と, 右中葉に結節影と縦隔リンパ節腫

脹を認めた。肺血栓塞栓症と診断し, 直ちにヘパリン持続注射を開始した。縦隔リンパ節より生検し, 右中葉肺腺癌 cStage IVA, ROS1 融合遺伝子陽性と診断した。ヘパリン持続注射からアピキサバンに変更し, クリゾチニブによる治療を開始した。3 ヶ月後, 血栓は消失し, 原発巣およびリンパ節の縮小を認めた。血栓の消失および腫瘍の縮小は 12 ヶ月以上継続している。**結論.** 血栓症イベントを有する若年肺癌患者は, 希少遺伝子変異の可能性を考慮し, 迅速な精査および抗凝固療法を行うことが重

函館五稜郭病院¹初期臨床研修, ²呼吸器内科; ³札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科。

論文責任者: 角 俊行。

受付日: 2023 年 8 月 3 日, 採択日: 2023 年 10 月 2 日。

要である。

索引用語 — 肺血栓塞栓症, ROS1 融合遺伝子, 肺腺癌,

EUS-B-FNA, クリゾチニブ

背景

ROS1 融合遺伝子陽性肺癌 (以下, ROS1 肺癌) の頻度は非小細胞肺癌の 1~2% であり, 希少な遺伝子変異である。¹ ROS1 肺癌は, 若年者, 女性, 非喫煙者に多く, 病理学的に signet-ring cell や mucinous cribriform パターンを有する solid タイプが多い。¹ 非小細胞肺癌は血栓塞栓症の発生率が増加することが知られているが, 近年, ROS1 肺癌はさらに約 3 倍の血栓症リスクを有すると報告されている。² 今回我々は, 過去に脳血栓塞栓症イベントを有する若年患者が, 肺血栓塞栓症を契機に ROS1 肺癌と診断された 1 例を経験したので報告する。

症例

症例: 46 歳 男性。

主訴: 呼吸困難。

既往歴: 塞栓性脳梗塞。

喫煙歴: 15 本/日 × 25 年。

入院時現症: 体温 37.2°C, 脈拍 80/分(整), SpO₂ 97% (室内気), 右頸部に可動性不良のゴム状, 圧痛を伴わないリンパ節を触知する。左下肢の軽度腫脹を認める。

現病歴: X 年 2 月に脳血栓塞栓症を発症したが, 心房細動などの塞栓源は認めずバイアスピリンを内服していた。X 年 4 月頃より歩行時の息切れと両下腿の疼痛を自

覚した。6 月中旬に前医を受診したところ, 胸部異常陰影を指摘され, 精査目的に当科に紹介された。受診時の胸部 X 線では上縦隔陰影の拡大を認めた (Figure 1A)。造影 CT では肺動脈主幹部および左大腿静脈に血栓を認め (Figure 1B), 右中葉 S⁵ 領域に最大径 20 mm の結節影と縦隔リンパ節腫脹を認めた (Figure 1C)。血液検査でも腫瘍マーカーの上昇, D ダイマーの上昇を認め (Table 1), 肺癌の疑い, 肺血栓塞栓症と診断し精査加療目的に入院した。

治療経過: 入院後, 肺血栓塞栓症に対して, 直ちに未分化ヘパリンの持続注射を開始した。入院 4 日目に気管分岐下リンパ節より超音波気管支鏡下経食道的針生検 (endoscopic ultrasound with bronchoscopy-guided fine-needle aspiration: EUS-B-FNA) を施行し, MAC4 陽性の細胞質内粘液を持つ腺癌細胞を得た (Figure 2)。生検および全身検索の結果, 右中葉原発性肺腺癌 cT1bN3M1a (対側肺内の副腫瘍結節) cStage IVA, ROS1 融合遺伝子陽性, PD-L1 TPS 95% と診断した。入院 6 日目にヘパリンからアピキサバンに変更し, その後血液検査で D ダイマーの低下と心臓超音波検査で治療前に認めた右室負荷の軽減を認めた。入院 14 日目よりクリゾチニブによる治療を開始し, 治療開始 2 週後に原発巣の縮小と腫瘍マーカーの低下を認めた。治療開始 3 ヶ月後に撮影した造影 CT では, 肺動脈主幹部および左大腿静

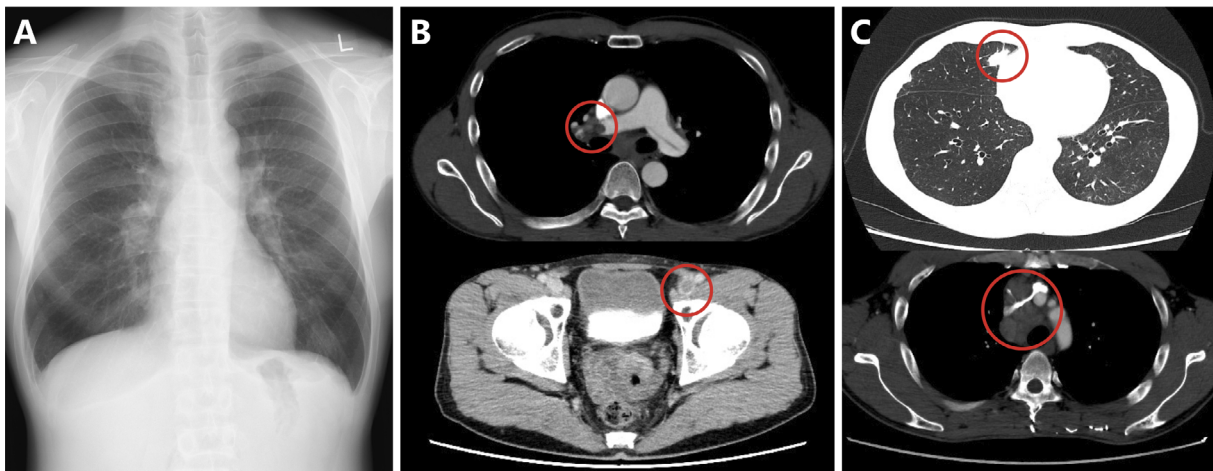


Figure 1. Computed tomography (CT) and chest radiography findings on admission. (A) Chest radiography shows an enlarged mediastinal shadow. (B) Contrast-enhanced CT shows a thrombus in the right pulmonary artery and left femoral vein. (C) Chest CT shows a nodular shadow in the right middle lobe and mediastinal lymph node (#3a and #4R) swelling.

Table 1. Blood Test Findings on Admission

Blood count		Biochemistry			
WBC	19300/ μ l	TP	7.7 g/dl	NT-proBNP	467.7 pg/ml
Neut	77.4%	Alb	3.6 g/dl	ACE	12.6 U/l
Lymph	14.8%	T-Bil	0.5 mg/dl	sIL-2R	1150 U/ml
Mono	4.8%	AST	26 U/l	CYFRA	25 ng/ml
Baso	0.3%	ALT	21 U/l	ProGRP	52 pg/ml
Eosino	2.7%	ALP	381 U/l	CEA	12 ng/ml
RBC	$484 \times 10^4/\mu$ l	γ -GTP	55 U/l		
HGB	13.2 g/dl	LDH	367 U/l	Coagulation	
PLT	$29.8 \times 10^4/\mu$ l	CK	39 U/l	D-dimer	34.9 μ g/ml
		BUN	13.2 mg/dl	FDP	109.8 μ g/dl
		CRE	0.78 mg/dl	Fibrinogen	187 mg/dl
		eGFR	84.8 ml/min	PT-INR	1.16
		Na	139 mEq/l	APTT	28.2 sec
		K	4.6 mEq/l		
		Cl	101 mEq/l		
		CRP	5.43 mg/dl		

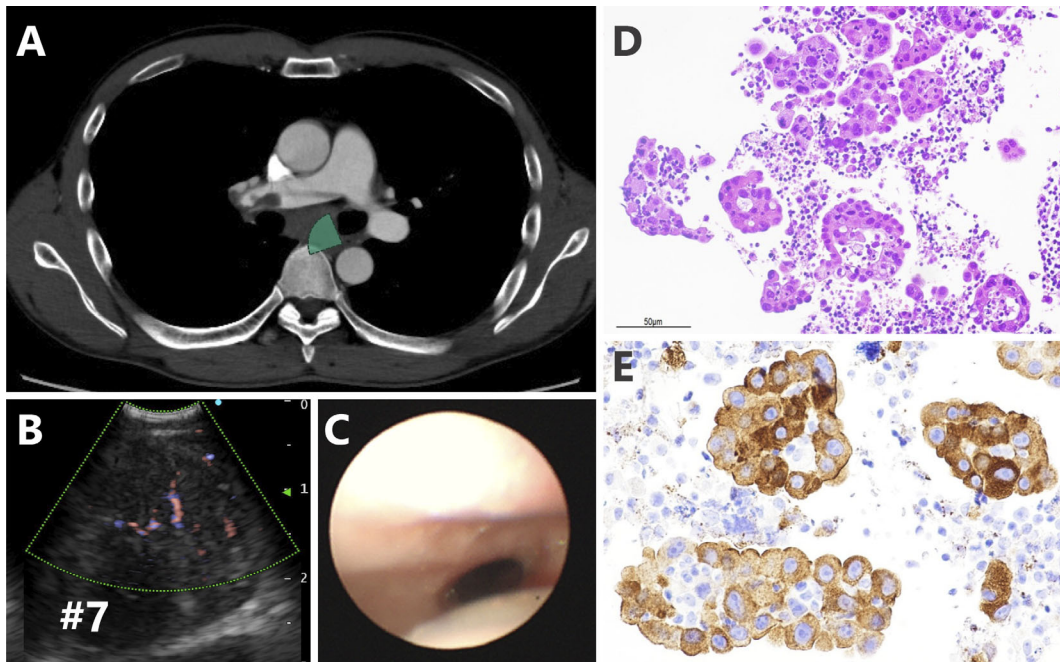


Figure 2. An examination of the findings of endoscopic ultrasound with bronchoscopy-guided fine-needle aspiration (EUS-B-FNA) and histological findings of the lymph nodes. **(A)** The green fan shape on chest computed tomography indicates the direction of the convex ultrasound. **(B)** Echographic findings of mediastinal lymph node (#7) with internal blood flow. **(C)** No bleeding was noted in the esophageal lumen after EUS-B-FNA. **(D)** Adenocarcinoma cells with tubular-to-vesicular growth and intracytoplasmic mucus. Hematoxylin and eosin staining 20 \times . **(E)** Tumor cells have MUC4-positive intracytoplasmic mucus 40 \times .

脈の血栓は消失し、原発巣およびリンパ節の縮小を認めた (Figure 3)。D ダイマーの正常化および血栓の消失を確認した入院 84 日目よりアピキサバンは中止したが、血栓症の再発はない。入院 182 日目に Common Terminol-

ogy Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0 grade 3 の肝機能障害 (AST 205 U/l, ALT 248 U/l) を認めたためクリゾチニブは一時休薬し、入院 210 日目に減量して再開した。血栓の消失および腫瘍の縮小は治療開

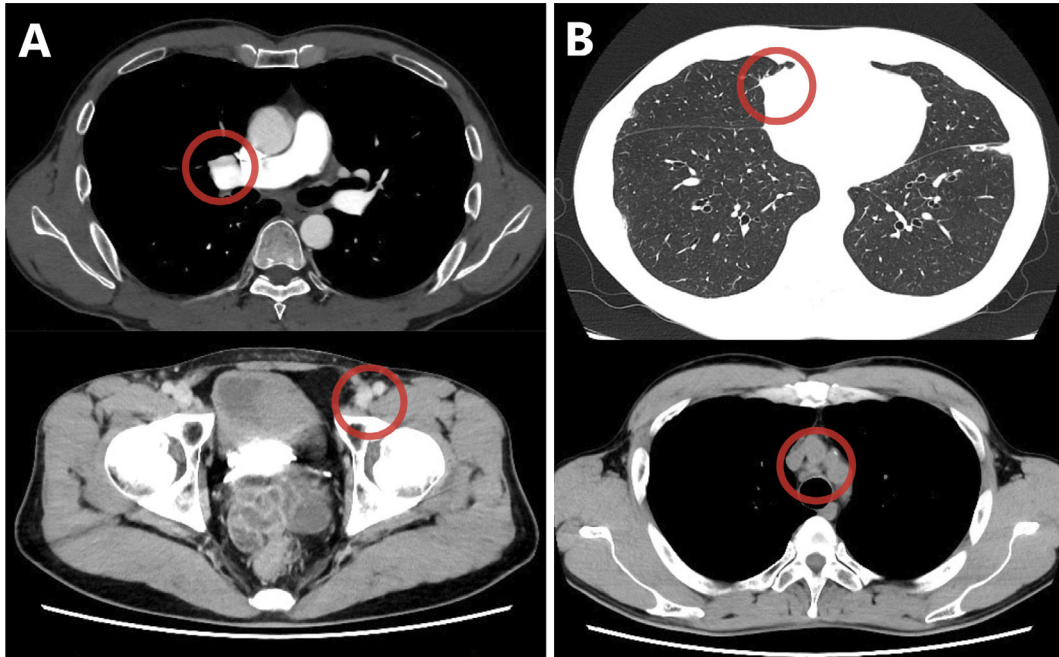


Figure 3. Contrast-enhanced computed tomography findings three months after crizotinib treatment was initiated. (A) The thrombi in the right pulmonary artery and left femoral vein disappeared. (B) The right middle lobe and mediastinal lymph nodes were reduced in size.

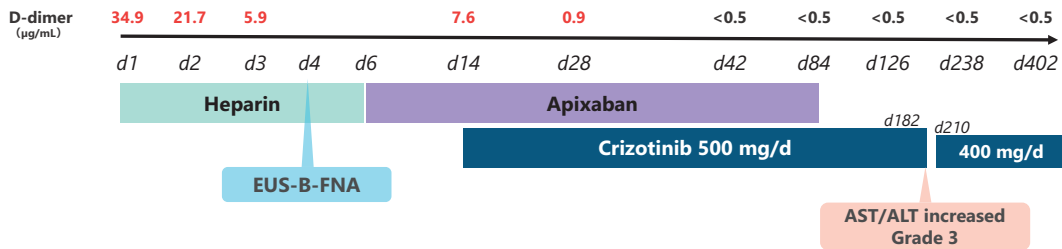


Figure 4. Clinical course from admission. EUS-B-FNA: endoscopic ultrasound with bronchoscopy-guided fine-needle aspiration, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase.

始から12ヶ月以上継続しており、奏効が持続している。治療経過をFigure 4に示す。

考察

本症例は過去に脳血栓塞栓症イベントを有する若年患者が、肺血栓塞栓症を契機にROS1肺癌と診断された。クリゾチニブで治療を開始し、その後は無治療で長期奏効が得られている。

縦隔病変の診断において、EUS-B-FNAと超音波気管支鏡ガイド下針生検(endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: EBUS-TBNA)を比較した無作為化試験では、両検査手技の診断率は同等であり、EUS-B-FNAの方が検査手技中の低酸素血症や咳嗽、鎮静剤の投与量が少なく、検査時間が短い。³ EUS-B-

FNAは呼吸状態や全身状態が不良な患者にとって忍容性が高い可能性を示唆している。また、EUS-B-FNAやEBUS-TBNAを含むFNAで得られた腫瘍検体は分子解析やPD-L1解析の成功率が高い。^{4,5} FNA検体は経気管支生検検体よりも腫瘍細胞数が多く、クラッシュ率も低い。⁶ 本症例は、肺血栓塞栓症および下肢静脈血栓を有しており、抗凝固療法を中止する時間や検査侵襲を最小限にする必要があったため、EUS-B-FNAによる縦隔リンパ節からの生検を施行した。

非小細胞肺癌の中でもROS1肺癌は特に血栓症の合併が多い。血栓症の発生率は、野生型が6.9件/100人・年に対して、ROS1は32.1件/100人・年であり、他の遺伝子変異(EGFR 8.1件/100人・年、ALK 17.4件/100人・年)よりも高値である。⁷ さらに血栓症の累積罹患率は

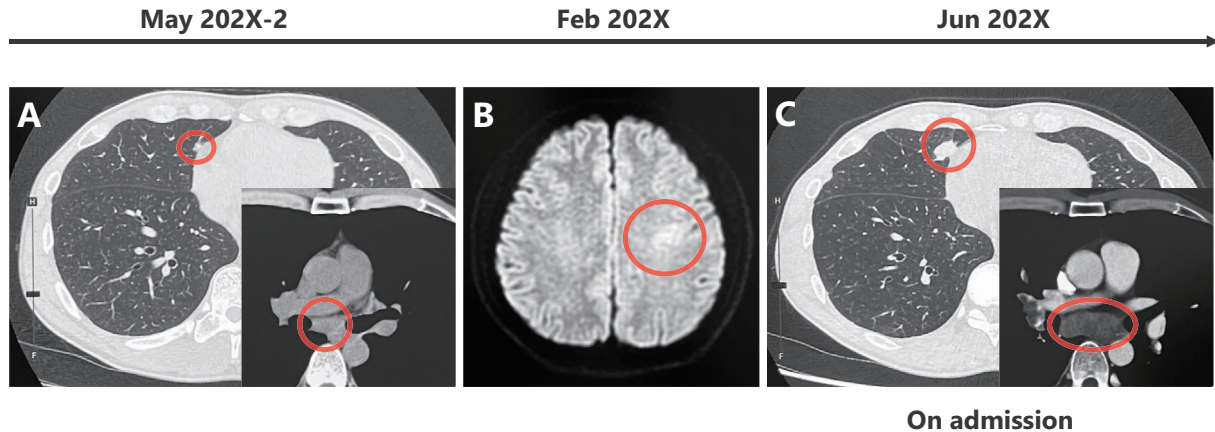


Figure 5. Changes in chest computed tomography (CT) findings from two years before admission and magnetic resonance imaging (MRI) findings during stroke. (A) Chest CT performed two years previously showed a tiny nodule in the right middle lobe and mild swelling in the mediastinal lymph node (#7). (B) High-intensity area in the left cerebrum on fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) imaging. (C) On admission, chest CT showed an enlarged right middle lobe nodule and lymphadenopathy.

ROS1 が3年目で50%と最も急上昇しており、一方でALKは5年目で44%、野生型とEGFRは同程度の累積罹患率でありALKやROS1の累積罹患率のレベルに達することはなく、^{7,8} ROS1肺腫瘍は特に血栓症リスクの高い腫瘍である。ROS1肺腫瘍は細胞外ムチンや印環細胞といった粘液性を特徴とする組織像を示すことから、それらの粘液物質と血栓症との関連が示唆されている。^{2,9} Alexanderらの報告によると、血栓症の発症時期の中央値は肺腫瘍の確定診断から1.8ヶ月後だったが、早いもので診断の7.3ヶ月前、遅いものでは診断の8.5年後に血栓症を発症しており、臨床経過のあらゆる段階で血栓症が発症する可能性がある。⁸ 本症例は、後方視的に画像を検討すると、脳梗塞発症2年前に別件で撮影された胸部CTで既に右中葉に小結節と縦隔リンパ節腫脹を認めており (Figure 5)、本症例の腫瘍は緩徐な進行をしていたこと、そしてMRI所見はトルソー症候群として矛盾はなく癌関連血栓症として塞栓性脳梗塞を発症していたことが推察される。

若年の肺腫瘍患者は希少遺伝子変異の割合が高い。35歳以下の若年肺腺癌89名を次世代シーケンサーで解析した研究では、67%が何らかのdriver遺伝子変異を有しERBB2 (22%)、ALK (16%)、EGFR (14%)の順で多く、ROS1は1%だった。¹⁰ 東アジアにおけるROS1を含むdriver遺伝子変異の患者背景の調査では、ROS1の年齢中央値は45.0歳であり、ALK (60.2歳)やEGFR (65.2歳)よりもさらに若年だった。¹¹ 臨床において肺腫瘍患者が血栓症イベントを合併することは稀ではないが、若年者は通常は血栓症リスクが低いため、血栓症イベントを合併し肺腫瘍と診断された場合、希少遺伝子変異の可能性

が高いと推察される。

Tsubataらは進行肺腫瘍における血栓塞栓症発症のリスクアセスメントスコアリングシステムとして、女性 (対男性)、腺癌 (対非小細胞肺癌、その他)、N3 (対N0~2)、PS 1~3 (対0)、リンパ球比率<18%、血小板数<28万/ μ l、プロトロンビンフラグメント1+2 \geq 325 pmol/l、拡張期血圧 \geq 70 mmHgの8項目を採用し、各項目を1点として5点以上で肺血栓塞栓症発症の高リスク群とした。¹² 本症例では、腺癌、N3、PS 1、リンパ球比率<18%、拡張期血圧 \geq 70 mmHgの5項目が該当しており、肺血栓塞栓症の高リスク群であった。担癌患者へのアピキサバン投与は、癌関連血栓症のリスクを減少させる一方で大出血イベントを増加させた。¹³ しかし重度の大出血イベントは全体の20%にとどまり、その発生率はプラセボ群と同程度で、全生存率の改善はなかった。¹³ 本症例は診断確定前よりヘパリン、アピキサバンを投与しDダイマーは減少したものの、肺血栓塞栓症に伴う息切れなどの症状が改善したのは、クリゾチニブ治療を開始してからだった。深部静脈血栓症に対するアピキサバンの延長治療は我が国において明確なエビデンスはないが、欧米では2.5 mg 1日2回投与が選択されている。¹⁴ 活動性癌患者は血栓症再発リスクが高く、3ヶ月以上の延長治療の適応になるが、活動性が低下している場合の血栓症リスクは低下するため、抗凝固療法の中止を検討する。¹⁴ 本症例は、腫瘍の縮小、血栓の消失を以って、腫瘍の活動性低下と判断し患者と相談の上、抗凝固療法を中止した。

本症例は薬剤耐性時に癌関連血栓症の再燃の可能性が考慮されるため、病勢進行や全身状態に応じて抗凝固療法の再開を検討する必要がある。

本症例は、血栓症を有する ROS1 融合遺伝子を有する肺腺癌患者に対して、抗凝固療法と低侵襲な生検手技、適切な分子標的治療を組み合わせることで奏効を得ることができた。血栓症イベントを有する若年肺癌患者においては、希少遺伝子変異の可能性を考慮し、迅速な精査および抗凝固療法を行うことが重要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：角 俊行 [日当・講演料] 小野薬品工業株式会社，アストラゼネカ株式会社

REFERENCES

1. <https://www.haigan.gr.jp/uploads/files/photos/1398.pdf>
2. Chiari R, Ricciuti B, Landi L, Morelli AM, Delmonte A, Spitaleri G, et al. ROS1-rearranged Non-small-cell Lung Cancer is Associated With a High Rate of Venous Thromboembolism: Analysis From a Phase II, Prospective, Multicenter, Two-arms Trial (METROS). *Clin Lung Cancer*. 2020;21:15-20.
3. Oki M, Saka H, Ando M, Tsuboi R, Nakahata M, Oka S, et al. Transbronchial vs transesophageal needle aspiration using an ultrasound bronchoscope for the diagnosis of mediastinal lesions: a randomized study. *Chest*. 2015; 147:1259-1266.
4. Centeno C, Serra Mitja P, Avila M, Carcereny E, Muñoz-Mármol AM, Moran T, et al. Molecular analysis in cytological samples obtained by endobronchial or oesophageal ultrasound guided needle aspiration in non-small cell lung cancer. *Pulmonology*. 2022;28:28-33.
5. Mineura K, Hamaji M, Yoshizawa A, Nakajima N, Kayawake H, Tanaka S, et al. Diagnostic yield of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration to assess tumor-programmed cell death ligand-1 expression in mediastinal lymph nodes metastasized from non-small cell lung cancer. *Surg Today*. 2020;50:1049-1055.
6. Sakakibara R, Inamura K, Tambo Y, Ninomiya H, Kitazono S, Yanagitani N, et al. EBUS-TBNA as a Promising Method for the Evaluation of Tumor PD-L1 Expression in Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2017;18:527-534.e1.
7. Zhu VW, Zhao JJ, Gao Y, Syn NL, Zhang SS, Ou SI, et al. Thromboembolism in ALK+ and ROS1+ NSCLC patients: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*. 2021;157:147-155.
8. Alexander M, Pavlakis N, John T, O'Connell R, Kao S, Hughes BGM, et al. A multicenter study of thromboembolic events among patients diagnosed with ROS1-rearranged non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2020; 142:34-40.
9. Lee SE, Lee B, Hong M, Song JY, Jung K, Lira ME, et al. Comprehensive analysis of RET and ROS1 rearrangement in lung adenocarcinoma. *Mod Pathol*. 2015;28:468-479.
10. Chen Z, Teng X, Zhang J, Huang K, Shen Q, Cao H, et al. Molecular features of lung adenocarcinoma in young patients. *BMC Cancer*. 2019;19:777.
11. Chen YF, Hsieh MS, Wu SG, Chang YL, Shih JY, Liu YN, et al. Clinical and the prognostic characteristics of lung adenocarcinoma patients with ROS1 fusion in comparison with other driver mutations in East Asian populations. *J Thorac Oncol*. 2014;9:1171-1179.
12. Tsubata Y, Hotta T, Hamai K, Furuya N, Yokoyama T, Saito R, et al. A new risk-assessment tool for venous thromboembolism in advanced lung cancer: a prospective, observational study. *J Hematol Oncol*. 2022;15:40.
13. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakakis V, Shivakumar S, Schattner A, et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:711-719.
14. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/09/JCS2017_ito_h.pdf