

CASE REPORT

ROS1 陽性の G-CSF 産生肺腺癌に対し
ROS1 チロシンキナーゼ阻害薬が著効した 1 例安井裕美¹・松本正孝²・百道光亮²・西井雅彦³・伊藤彩希²・
桂田雅大²・河野祐子²・高月清宣²・西村善博²A Case of Successful Treatment of ROS1-positive Granulocyte
Colony-stimulating Factor-producing Lung Adenocarcinoma
with an ROS1 Tyrosine Kinase InhibitorYumi Yasui¹; Masataka Matsumoto²; Teruaki Hyakudo²; Masahiko Nishii³; Saki Ito²;
Masahiro Katsurada²; Yuko Kono²; Kiyonobu Takatsuki²; Yoshihiro Nishimura²¹Department of Respiratory Medicine, Nishiwaki Municipal Hospital, Japan; ²Department of Respiratory Medicine, Kitaharima Medical Center, Japan; ³Department of Respiratory Medicine, Hyogo Prefectural Awaji Medical Center, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)-producing tumors are known to have a poor prognosis, and the efficacy of ROS1 tyrosine kinase inhibitors (ROS1-TKIs) in treating ROS1 fusion gene-positive G-CSF-producing non-small-cell lung cancer has not been reported. **Case.** A 56-year-old male patient presented with a rapidly progressing mediastinal tumor and an abnormally high white blood cell count. The diagnosis was lung adenocarcinoma (cTXN3M1c, stage IVB). Serum G-CSF levels were elevated. Due to the rapid progression, we started carboplatin, paclitaxel, bevacizumab, and atezolizumab without awaiting the results of gene mutation testing. However, he experienced progressive disease (PD) after two courses. Subsequently, he was administered cisplatin, pemetrexed, and bevacizumab, but PD occurred again after two courses. After confirming ROS1 fusion gene positivity and starting entrectinib, the dyspnea improved the next day, and 1.5 months later, computed tomography showed shrinkage of the tumor. PD occurred three months after starting entrectinib, and we switched to crizotinib. The tumor shrank rapidly again. **Conclusion.** ROS1-TKIs may be effective, even for ROS1 fusion gene-positive G-CSF-producing tumors with a poor prognosis.

(JJLC. 2024;64:45-49)

KEY WORDS — ROS1, G-CSF-producing tumors, TKI, Lung cancer

Corresponding author: Yumi Yasui.

Received August 21, 2023; accepted November 28, 2023.

要旨 — **背景.** 顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor : G-CSF) 産生腫瘍は予後不良であることが知られている。ROS1 融合遺伝子陽性 G-CSF 産生非小細胞肺癌に対する ROS1 チロシンキナーゼ阻害薬 (ROS1-TKI) の有効性は報告されていない。 **症例.** 56 歳, 男性。急速な進行を認めた縦隔腫瘍, 白血球数異常高値で受診。診断の結果低分化肺腺癌 (cTXN3M1c, stage IVB) と診断した。遺伝子変異の検索結果を待たずカルボプラチン, パクリタキセル, ベバシズマブ, アテゾリズマブを投与開始したが 2 コースで

progressive disease (PD) と判断した。状態悪化時に白血球数, 血清 G-CSF の上昇がみられた。シスプラチン, ペメトレキセド, ベバシズマブに変更するも, 2 コースで PD となった。ROS1 融合遺伝子陽性を確認し, エントレクチニブを開始後, 翌日より呼吸困難の症状は改善し, 治療開始 1 か月半後の CT では腫瘍の縮小を認めた。投与開始 3 か月後に PD となりクリゾチニブへ変更したところ, 再度腫瘍の急速な縮小を認めた。 **結論.** G-CSF 産生 ROS1 融合遺伝子陽性肺癌において ROS1-TKI が有効であった。

¹西脇市立西脇病院呼吸器内科; ²北播磨総合医療センター呼吸器内科; ³兵庫県立淡路医療センター呼吸器内科。

論文責任者: 安井裕美。

受付日: 2023 年 8 月 21 日, 採択日: 2023 年 11 月 28 日。

索引用語 — ROS1, G-CSF 産生腫瘍, TKI, 肺癌

緒言

顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF) 産生肺癌は、重度の炎症と高い白血球数を誘発し、予後不良と関連している。また、ROS1 融合遺伝子は非小細胞肺癌を含む種々のがんのドライバー遺伝子である。

今回当科で経験した ROS1 融合遺伝子陽性の G-CSF 産生肺腺癌に対しエヌトレクチニブが奏効した 1 例を報告する。

症例

症例：56 歳，男性。

主訴：倦怠感，咳嗽。

既往歴：急性膵炎。

喫煙歴：20 歳から 50 歳まで 1 日 15 本。

家族歴：特記なし。

現病歴：X 年 11 月初旬より咳嗽と深呼吸時の右胸痛にて前医を受診した。胸部 CT で両側肺門・縦隔・右鎖骨上窩リンパ節の腫大，右副腎腫瘍を認めたため当科紹介となった (Figure 1)。気管支鏡検査でのリンパ節生検を予定していたが，呼吸困難，悪心，倦怠感の増悪があり 11 月下旬に緊急入院となった。胸部 CT では初診時と比較し急速にリンパ節腫大や右優位の胸水，心嚢液貯留が増悪しており，心タンポナーデを合併していると考えられた (Figure 2)。入院翌日に右鎖骨上窩リンパ節の針生検と心嚢ドレナージを行い，リンパ節病理検体と心嚢液の細胞診から低分化肺腺癌 (cTXN3M1c, stage IVB) と診断した。状態悪化時の血液検査では白血球数が 20,000/ μ l 台へ急激に上昇していたため，血清 G-CSF を

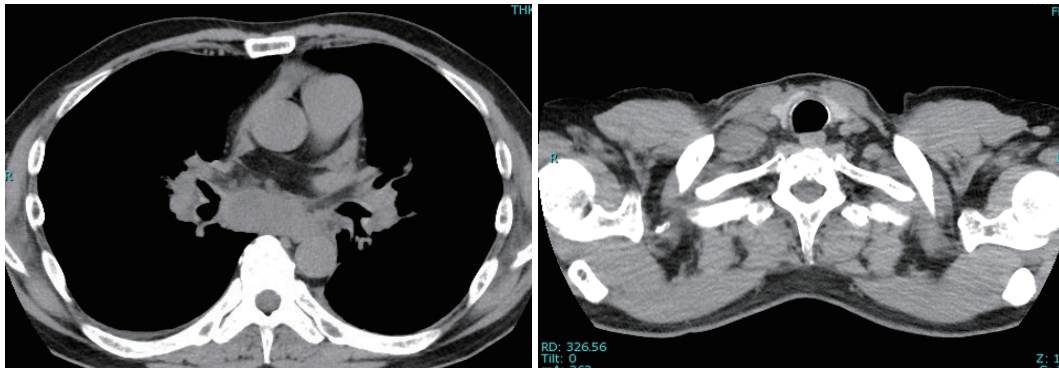


Figure 1. Chest computed tomography (CT) at initial admission showed enlarged bilateral hilar, mediastinal, and right supraclavicular fossa lymph nodes and a right adrenal mass.

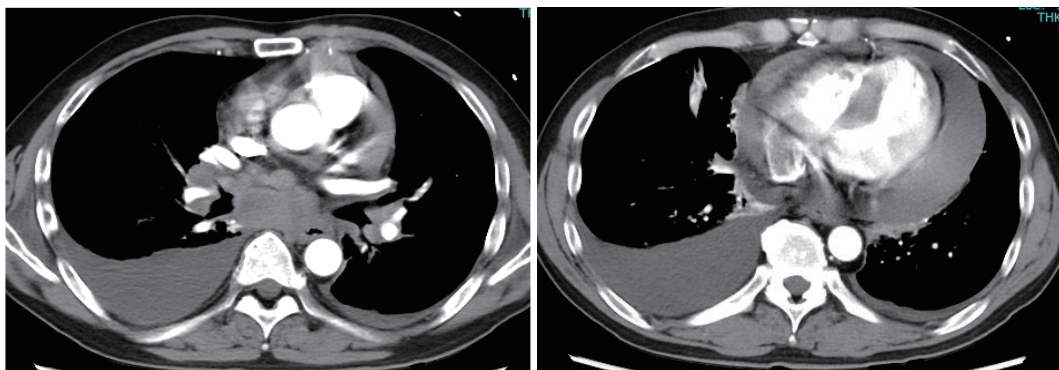


Figure 2. Compared to the initial examination, CT showed rapid worsening of lymph node enlargement, pleural effusion, and pericardial effusion, suggesting that cardiac tamponade had occurred.

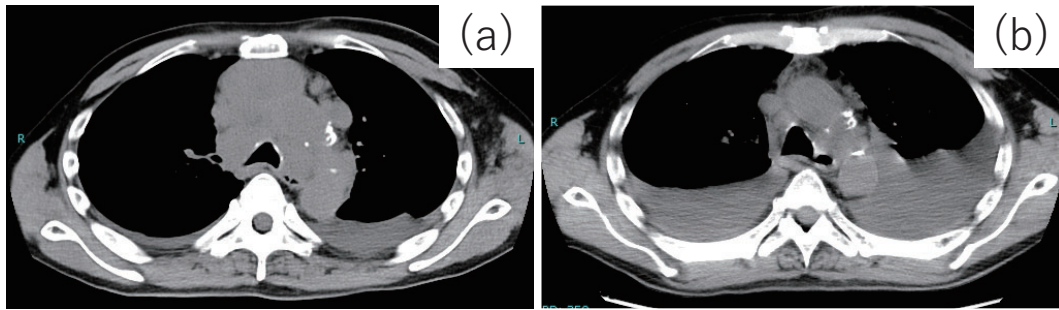


Figure 3. Due to enlargement of the mediastinal lymph nodes (a), entrectinib was started. CT performed 1.5 months later showed tumor shrinkage (b).

Table 1. Laboratory Data on Admission

<Hematology>		<Biochemistry>		<Coagulation>			
WBC	131.1 × 10 ² /μl	T-Bil	0.88 mg/dl	Na	133.5 mmol/l	PT-INR	1.09
Neu	85.5%	AST	19 U/l	K	4.01 mmol/l	APTT	29.3 sec
Lym	3.5%	ALT	12 U/l	Cl	95.8 mmol/l	D-dimer	14.8 μg/ml
Mono	6.9%	LDH	575 U/l	Ca	9.1 mg/dl	<Tumor markers>	
Eos	3.9%	ALP	115 U/l	Glu	96 mg/dl	CEA	1.0 ng/ml
Baso	0.2%	TP	6.1 g/dl	<Serology>		SCC	24.7 ng/ml
RBC	318 × 10 ⁴ /μl	Alb	2.8 g/dl	CRP	8.76 mg/dl	CYFRA	31.0 ng/ml
Hb	9.2 g/dl	BUN	12.3 mg/dl	KL-6	1,836 U/ml	SLX	56.0 U/ml
Ht	28.4%	Cre	0.84 mg/dl	G-CSF	69.8 pg/ml	NSE	243 ng/ml
Plt	21.2 × 10 ⁴ /μl	UA	5.7 mg/dl				

測定し 69.8 pg/ml と上昇を確認した。

病勢が非常に早いことから、ドライバー遺伝子検査や PD-L1 発現などの検査を提出するとともに、入院 3 日目からカルボプラチン、パクリタキセル、ベバシズマブ、アテゾリズマブ併用療法 (ABCP 療法) を開始した。全身状態が安定したため退院とし、外来にて ABCP 療法を継続したが、2 コース施行後の CT では縦隔リンパ節のさらなる増大や多発肝転移の出現があり、progressive disease (PD) と判断した。その時には ROS1 融合遺伝子陽性が判明していたが、STARTRK-2 の試験デザインに準じて、チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) は免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) 使用から 4 週間休業することとし、X+1 年 1 月から 2 次治療としてシスプラチン、ペメトレキセド、ベバシズマブに変更して治療を継続した。2 コースを施行したが、頸部リンパ節転移や多発肝転移は増悪傾向であり、また縦隔リンパ節の増大によって気道の狭窄を生じ (Figure 3a)、呼吸困難が悪化したため PD と判断し、同年 2 月に緊急入院となった。

入院時身体所見：身長 169.4 cm、体重 55.2 kg、体表面積 1.632 m²。血圧 140/97 mmHg、脈拍 107/分・整、呼吸数 25 回/分、体温 37.1°C、SpO₂ 95% (室内気)。

入院時検査所見 (Table 1)：白血球数 13,110 /μl (好中

球 85.5%)、CRP 8.76 mg/dl と炎症反応高値を認めた。

遺伝子変異：右鎖骨上窩リンパ節の針生検検体より ROS1 融合遺伝子陽性 (オンコマイン Dx Target Test マルチ研究用 46 遺伝子解析：FFPE)。

Tumor proportion score of PD-L1 (22C3)：90%。

経過：3 次治療として 2 月よりエヌトレクチニブ 600 mg/日を開始した。翌日より呼吸困難の症状は改善した。また白血球数は内服開始 4 日目には 5,840 /μl と改善した。治療開始 1 か月半後に撮像した CT では縦隔リンパ節の縮小を認め partial response と判断した (Figure 3b)。

同年 4 月上旬から頸部腫脹を訴え、白血球数が 10,000 /μl 以上に再度増加した。同年 5 月に右前胸部の皮下転移の出現、頸部や左鎖骨上窩リンパ節・縦隔リンパ節転移の増大、第 11 胸椎への新たな骨転移がみられ PD と判断した。頸部から縦隔のリンパ節の腫脹に対して 20 Gy/5 Fr の緩和照射を実施したが、さらなるリンパ節の増大がみられ頸部の閉塞感が増強した。4 次治療として 5 月下旬よりクリゾチニブ 500 mg/日を開始した。翌日には頸部腫脹が急速に改善、右前胸部の皮下転移も急速に縮小した。しかし、投与 7 日目に痙攣・意識障害を生じ、頭部 MRI 検査で 4 月には認めなかった多発脳転

移を認めた。意識障害が徐々に進行し、飲食不能となり自宅療養に移行となった。

考 察

本症例では急速に進行する ROS1 陽性の G-CSF 産生肺腺癌に対し、殺細胞性抗がん剤や ICI の効果はみられなかったが、ROS1 の TKI であるエヌトレクチニブは腫瘍縮小および白血球数改善の効果があつた。またエヌトレクチニブが PD となった後もクリゾチニブへの変更で効果が再度みられた。

G-CSF 産生腫瘍は非常に予後が不良で、1 年を超える生存は 12%、中間生存期間は 5 か月との報告がある。² その理由として、G-CSF 自体が腫瘍の増殖と促進に関与すること³や、G-CSF と同時に産生されることの多い IL-6 などのサイトカインによって引き起こされる慢性炎症⁴などが可能性として指摘されている。肝臓、腎臓、胆嚢など様々な臓器で報告されているが、原発部位としては肺が約半数と最も多い。⁵

G-CSF 産生腫瘍の定義として、①非感染性・非血液疾患における著しい白血球数高値、②G-CSF 活性の上昇、③腫瘍切除による白血球数の低下、④腫瘍における G-CSF 産生の証明が提唱されている。⁶ 本症例では組織の抗 G-CSF 抗体は確認していないが、血清の G-CSF 値が上昇しており、また腫瘍の増大縮小によって白血球数が増加減少したことから臨床上 G-CSF 産生腫瘍と考えられた。

本症例は PD-L1 発現率が 90% と高発現であったが、1 次治療の ABCP 療法は一時的にリンパ節の縮小や白血球数の減少をもたらしたものの、短期間で悪化がみられた。G-CSF 産生腫瘍では PD-L1 発現が上昇している例が多いが、治療効果としては限定的であることが報告されている。⁷ その原因としては、G-CSF 産生腫瘍において ICI の耐性原因と考えられる IL-6 レベルが上昇するからと考えられている。⁸

G-CSF 産生腫瘍に対する殺細胞性抗がん剤治療の効果については報告例が非常に少ない。G-CSF 産生胃癌の報告では、殺細胞性抗がん剤加療を施行した症例でも早期死亡が多く、特に肝転移症例には殺細胞性抗がん剤の効果は乏しかった。⁹ また、G-CSF によって造血幹細胞が細胞周期に誘導されていることによって、骨髄抑制が強く起こる可能性があり注意が必要である。¹⁰ 殺細胞性抗がん剤を使用した本症例の 1 次治療、2 次治療では骨髄抑制は強くは出ることにはなかったが、ICI の併用時同様、殺細胞性抗がん剤の効果は非常に限定的であった。

ROS1 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌では、現在 TKI であるエヌトレクチニブとクリゾチニブが 1 次治療として推奨されている。エヌトレクチニブは奏効率 67.9%、無

増悪生存期間 15.7 か月と報告されている。¹¹ ROS1 融合遺伝子陽性の患者数は少なく、ランダム化比較試験はまだ行われていないが、非小細胞肺癌に対するエヌトレクチニブとクリゾチニブの効果を比較したコホート試験では、治療中止までの期間 (12.9 か月 vs 8.2 か月, hazard 比: 0.72; 95% CI: 0.51~1.02)、無増悪生存期間 (16.8 か月 vs 8.2 か月, hazard 比: 0.54; 95% CI: 0.38~0.79) であり、エヌトレクチニブ群でより延長がみられた。またエヌトレクチニブは脳への移行性が高いことも示されており、脳転移症例においても予後が良いことが予想される。¹²

エヌトレクチニブで PD 後にどのような抗がん剤を投与するかについてはデータが乏しい。エヌトレクチニブに対する耐性の機序として MET の増幅、KRAS の変異や増幅、ROS1 変異などが同定されているが、MET ポリソミーを有する患者の一部がクリゾチニブから利益を得ることが示唆される報告がある。¹³ エヌトレクチニブも ROS1 と ALK の TKI であるがクリゾチニブは MET の強力な阻害薬であり、エヌトレクチニブで PD 後にクリゾチニブが奏効した例もあり効果が期待できる。¹³ 本症例においては MET が陽性となっていたかは確認できていないが、エヌトレクチニブで PD 後にクリゾチニブを投与することにより腫瘍縮小効果を得られた。しかし、上記のように、脳転移に関してはエヌトレクチニブの方がより効果があることが予想され、本症例の脳転移はその増大スピードからはクリゾチニブに変更後に生じたあるいは増悪した可能性もある。脳転移を有する症例においてエヌトレクチニブが PD 後にどのような治療変更を行うかは今後の検討が望まれる。

ROS1 融合遺伝子陽性の G-CSF 産生腫瘍に対する TKI の有効性を示した報告は本症例が初めてである。非常に進行が早く予後の悪い G-CSF 産生腫瘍においては、ROS1 融合遺伝子以外の遺伝子変異症例も含め、G-CSF 産生腫瘍に対する TKI の効果について今後さらなる症例の蓄積が必要である。

結 語

ROS1 融合遺伝子陽性の G-CSF 産生肺腺癌に対しエヌトレクチニブが奏効した 1 例を経験した。病勢進行が早く予後の悪い G-CSF 産生腫瘍においても、ROS1 融合遺伝子陽性症例であれば ROS1-TKI が有用な選択肢と考えられる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Doebele RC, Drlon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT,

- Farago AF, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol*. 2020;21:271-282.
2. 水口真二郎, 井上清俊, 岩田 隆, 河田安浩, 泉 信博, 月岡卓馬, 他. 関節炎症状を伴った G-CSF 産生肺腺癌の一切除例. *日呼外会誌*. 2005;19:117-122.
 3. Pei XH, Nakanishi Y, Takayama K, Bai F, Hara N. Granulocyte, granulocyte-macrophage, and macrophage colony-stimulating factors can stimulate the invasive capacity of human lung cancer cells. *Br J Cancer*. 1999;79:40-46.
 4. 井上匡央, 奥村文浩, 水島隆史, 西 祐二, 西江裕忠, 安部快紀, 他. 急激な転帰を辿った Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) 産生肝内胆管癌の 1 例. *胆道*. 2015;29:138-144.
 5. 高橋久雄, 安藤智子, 加藤 拓, 上原敏敬, 佐藤信夫, 武田 敏. G-CSF 産生多形細胞型腎細胞癌の 1 例. *日本臨床細胞学会雑誌*. 1996;35:576-581.
 6. Asano S, Urabe A, Okabe T, Sato N, Kondo Y, Ueyama Y, et al. Demonstration of granulopoietic factor(s) in the plasma of nude mice transplanted with a human lung cancer and in the tumor tissue. *Blood*. 1977;49:845-852.
 7. Miyazaki K, Shiba A, Ikeda T, Higashi Y, Aga M, Hamakawa Y, et al. Programmed cell death ligand 1 measurement study in granulocyte colony-stimulating factor-producing lung cancer: an observational study. *BMC Cancer*. 2022;22:977.
 8. Keegan A, Ricciuti B, Garden P, Cohen L, Nishihara R, Adeni A, et al. Plasma IL-6 changes correlate to PD-1 inhibitor responses in NSCLC. *J Immunother Cancer*. 2020;8:e000678.
 9. 江藤高陽, 黒田慎太郎, 高橋 信, 先本秀人, 小出 圭, 角舎学行, 他. Granulocyte-colony stimulating factor 産生多発胃癌の 1 例. *日本消化器外科学会雑誌*. 2006;39:457-463.
 10. 井本早穂子, 里見良輔, 細尾咲子, 八木一馬, 越部麻友子, 小山田吉孝. 化学療法により高度の骨髄抑制をきたした G-CSF 産生肺癌の 1 例. *日呼吸誌*. 2018;7:10-14.
 11. Drilon A, Chiu CH, Fan Y, Cho BC, Lu S, Ahn MJ, et al. Long-term efficacy and safety of entrectinib in ROS1 fusion-positive NSCLC. *JTO Clin Res Rep*. 2022;3:100332.
 12. Doebele RC, Perez L, Trinh H, Martinec M, Martina R, Riehl T, et al. Comparative effectiveness analysis between entrectinib clinical trial and crizotinib real-world data in ROS1+NSCLC. *J Comp Eff Res*. 2021;10:1271-1282.
 13. Takakura T, Kanemura H, Sakai K, Nishio K, Nakagawa K, Hayashi H. Efficacy of crizotinib after entrectinib resistance due to MET polysomy in ROS1-rearranged NSCLC: A case report. *JTO Clin Res Rep*. 2023;4:100523.