

## ●症 例

## 進行大腸癌を合併し化学療法とクリゾチニブを併用した ROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌の1例

渡瀬麻友子<sup>a</sup> 加治 正憲<sup>a</sup> 栗原 桃子<sup>a</sup>  
大石 崇<sup>b,d</sup> 前島 新史<sup>c</sup> 小山田吉孝<sup>a</sup>

要旨：症例は47歳，男性．右上葉肺腺癌cStage IVB，ROS1融合遺伝子陽性．診断の過程でS状結腸癌と転移性肝腫瘍が発見された．肺癌に対しクリゾチニブ（crizotinib：CRZ）を開始したところ肺病変は縮小した．一方で肝病変が増加・増大したためS状結腸癌の肝転移と臨床的に診断し，CRZ開始5ヶ月後からS状結腸癌に対する化学療法を併用した．有害事象としては各治療の既知のもの以外は認められなかった．合併した進行大腸癌に対する化学療法をCRZと併用した肺癌の報告はなく，貴重な症例と思われるため報告する．

キーワード：重複癌，ROS1融合遺伝子陽性非小細胞肺癌，大腸癌，クリゾチニブ

Double cancer, Non-small cell lung cancer with ROS1 rearrangement, Colon cancer, Crizotinib

### 緒 言

重複癌は各腫瘍が一定の悪性像を示し，互いに離れた部位に存在し，一方の腫瘍が他方の腫瘍の転移でないもの，と定義されている<sup>1)</sup>．従来は各腫瘍に対する手術療法や放射線療法が実施されることが多いが，各腫瘍が進行癌の場合は標準的な治療法はない．医療の進歩に伴い，一方の癌の根本的治療として分子標的薬が推奨され，もう一方の癌に対しては殺細胞性抗悪性腫瘍薬が推奨される症例の増加が見込まれる．今回，我々はROS1融合遺伝子陽性肺癌と進行大腸癌に対して分子標的薬と殺細胞性抗悪性腫瘍薬による治療を，既知のもの以外の有害事象なく併用し得た1例を経験したので，文献的考察を加えて報告する．

### 症 例

患者：47歳，男性．

主訴：なし．

既往歴：なし．

連絡先：小山田 吉孝

〒152-0021 東京都目黒区東が丘2-5-1

<sup>a</sup> 国立病院機構東京医療センター呼吸器科

<sup>b</sup> 同 外科

<sup>c</sup> 同 臨床検査科

<sup>d</sup> 丸山記念総合病院外科

(E-mail: oyamada.yoshitaka.fe@mail.hosp.go.jp)

(Received 14 Oct 2020/Accepted 21 Dec 2020)

喫煙歴：12本/日×22年（20～42歳）．

現病歴：20XX年11月の検診で胸部異常陰影を指摘され，近医を受診した．胸部CTで右肺尖部の腫瘍と両側びまん性の多発肺内結節を指摘され，12月に当科を受診した．

ECOG performance status (PS)：0．

初診時現症：身長177cm，体重90kg，体温37.3℃，脈拍数72回/分，血圧131/88mmHg．経皮的動脈血酸素飽和度98%（室内気）．頸部・鎖骨上リンパ節は触知せず．呼吸音，心音に明らかな異常を認めなかった．

初診時検査所見：血算，生化学所見に特記すべき点は認めなかった．SLXが54.1U/mLと増加していた．

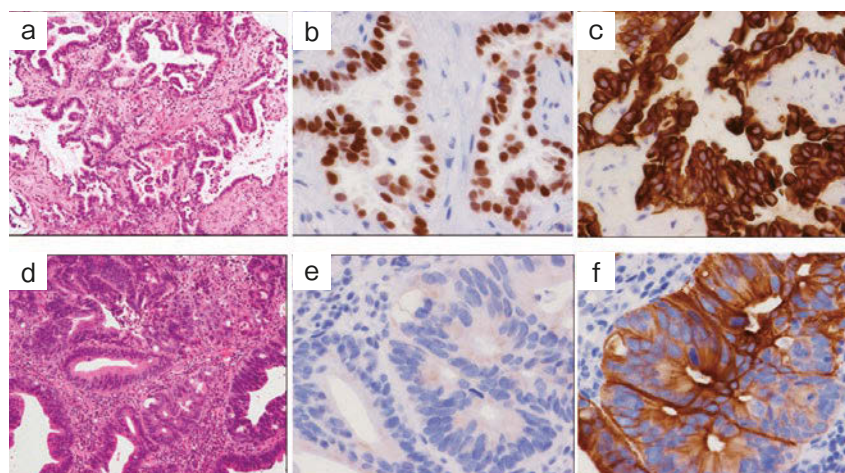
胸部単純X線写真：右上肺野に35mm大の腫瘍影と両肺に多発小結節影を認めた．

胸部CT：右S<sup>1</sup>領域に一部胸壁と接する30mm大の辺縁不整な腫瘍影，両肺に肺内転移と思われる多発小結節影を認めた．

FDG-PET/CT：右S<sup>1</sup>の腫瘍影，両肺多発小結節の一部，右肺門および同側縦隔リンパ節に一致して<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (FDG)の集積が認められた．また肝右葉に，FDG集積を伴う結節が複数認められ，転移性肝腫瘍が考えられた．S状結腸にも強いFDG集積が認められ，大腸癌が疑われた．

頭部造影MRI：右前頭葉および右頭頂葉に，それぞれ径10mm，5mmの腫瘍性病変が認められ，転移性脳腫瘍が疑われた．

臨床経過：右肺上葉の腫瘍影に対して気管支鏡検査を



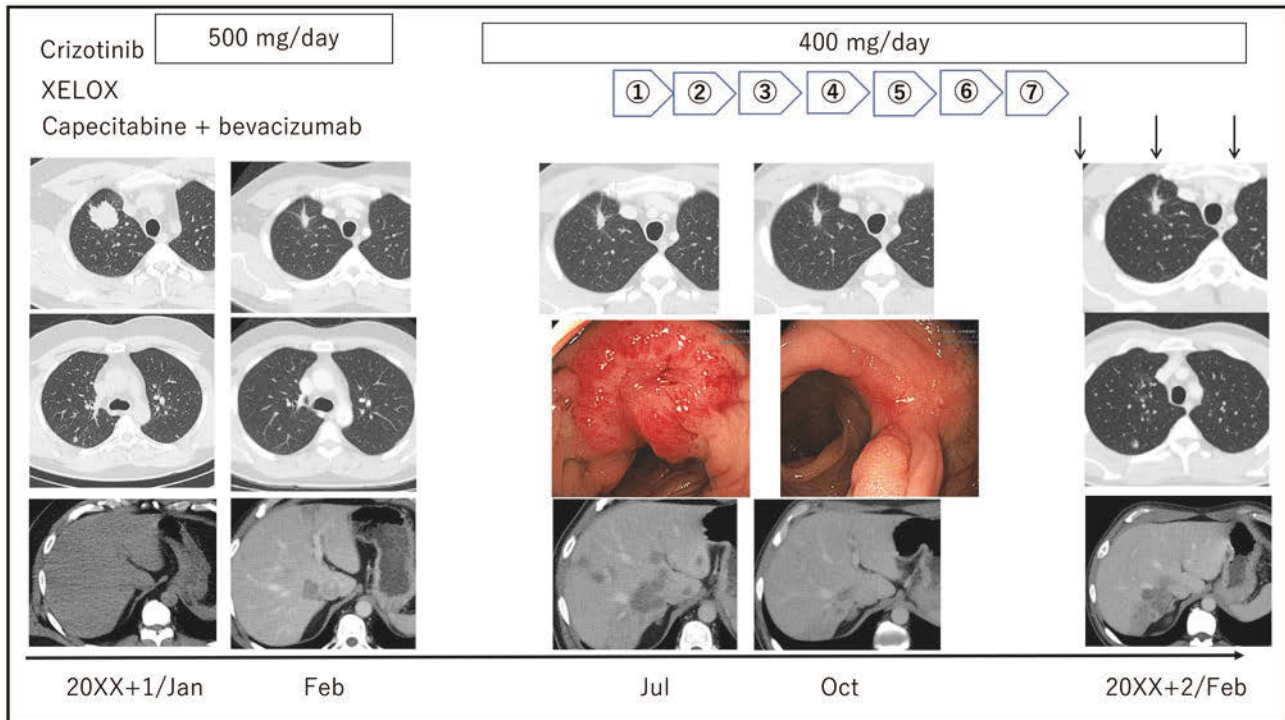
**Fig. 1** Pathological findings. (a-c) Microphotographs of a biopsied specimen from the mass in the right lung. (a) Cancer cells showing a lepidic growth pattern [hematoxylin-eosin (HE),  $\times 10$ ]. (b) Cancer cells positive for cytokeratin (CK) 7 ( $\times 40$ ) and (c) thyroid transcription factor-1 ( $\times 40$ ). (d-f) Microphotographs of a biopsied specimen from the mass in the sigmoid colon. (d) HE staining showing well-differentiated adenocarcinoma ( $\times 40$ ). (e) Cancer cells negative for CK7 ( $\times 40$ ) but (f) positive for CK20 ( $\times 40$ ).

施行した。採取した組織のhematoxylin-eosin (HE) 染色 (Fig. 1a) では肺胞上皮置換性に癌細胞の増殖を認め、免疫染色ではcytokeratin (CK) 7陽性 (Fig. 1b), thyroid transcription factor-1が陽性であった (Fig. 1c)。CK20は陰性であった。なおRT-PCR法にて*ROSI*融合遺伝子が陽性であった。

FDG集積が認められた大腸に対して下部消化管内視鏡検査を施行した。S状結腸に肉眼分類で潰瘍限局型の病変を認めた。生検組織のHE染色 (Fig. 1d) では核異型を有する円柱状細胞が不整な管状構造を呈しながら増殖しており、刷子縁、腺腔構造が認められた。免疫染色ではCK7陰性/CK20陽性 (Fig. 1e, f), caudal-type homeobox 2陽性であった。以上より右上葉肺腺癌cT4N3M1c (PUL, BRA), cStage IVB (「肺癌取扱い規約」第8版<sup>2)</sup>) と、S状結腸癌の重複癌と診断した。転移性肝腫瘍の原発巣は不明であったが、この時点では生検をせず、経過をみる方針とした。

S状結腸癌がただちに腸閉塞をきたす可能性が低いこと、肝病巣が大腸癌の転移であったとしても手術適応がないこと、予後を規定するのは肺癌と考えられたことから相対的に優先度の高い肺癌治療を先行することとし、20XX+1年1月よりクリゾチニブ (crizotinib: CRZ) 500mg/日を開始した。治療経過の一部をFig. 2に示す。開始2ヶ月後には右肺上葉の原発巣が縮小し大部分の多発肺内転移は消失した。一方で転移性肝腫瘍は増大し、新規病変も出現したため、臨床的に大腸癌の肝転移と診断した。同年2月の血液検査でCommon Terminology

Criteria for Adverse Events (CTCAE)<sup>3)</sup> Grade 3のALT増加を認めたため、CRZを1ヶ月休薬した。休薬によりALT値は改善したものの、SLXが上昇したためCRZを400mg/日に減量して再開した。再開後、肺病変は縮小を維持する一方で肝転移は増加・増大した。またCT上、S状結腸の肥厚も残存していたことから、キャンサーボードで本症例を検討し、患者本人の同意を得たうえでCRZを継続しつつ大腸癌に対する化学療法XELOX [カペシタビン (capecitabine, 3,600mg/日, day 1~14, 3週ごと) とオキサリプラチン (oxaliplatin, 130mg/m<sup>2</sup>, day 1) の併用] を、同年7月から導入した。XELOX 4コース施行後、大腸癌は原発巣、肝転移巣とも縮小した。XELOX 3コース頃より徐々に両手末梢のしびれ症状を自覚し、計7コース後には両足末梢にもしびれ症状が出現したため、2次治療としてカペシタビン (3,600mg/日, day 1~14, 3週ごと) とベバシズマブ (bevacizumab, 7.5mg/kg, day 1) の併用療法に変更した。カペシタビンとベバシズマブの併用療法3コース施行後、縮小していた肝転移の増加・増大を認め、progressive disease (PD) と判断した。20XX+2年2月より3次治療としてIRIS [テガフル・ギメラシル・オテラシル (tegafur/gimeracil/oteracil: S-1, 150mg/日, day 1~14) とイリノテカン (irinotecan, 100mg/m<sup>2</sup>, day 1, 15, 29) の併用] に変更した。IRIS 2コース実施後、肝病巣の悪化を認めたため、同年3月より4次治療としてトリフルリジン・チピラシル (trifluridine/tipiracil, 130mg/日, day 1~5, 8~12, 4週ごと) とベバシズマブ (5mg/kg, day 1, 15) の併用療



**Fig. 2** Part of the patient's clinical course. Crizotinib and XELOX were concurrently administered from July 20XX+1 to November 20XX+1. Four courses of the therapy resulted in reduction of both the sigmoid colon cancer and liver tumors. After seven courses of the therapy, Common Terminology Criteria for Adverse Events Grade 3 peripheral sensory neuropathy appeared; thus, we switched the regimen to capecitabine with bevacizumab. However, the liver tumors recurred after switching to capecitabine with bevacizumab. XELOX: capecitabine + oxaliplatin.

法に変更した。臨床経過から肝病巣の制御が生命予後を左右すると考えられ、肺癌の肝転移を否定する必要が生じたため、同年5月に肝病巣に対し生検を実施し、組織学的に大腸癌の肝転移であることを確認した。同年8月より5次治療としてXELOXとペバシズマブ (7.5mg/kg, day 1) の併用による治療を計2コース、9月より6次治療としてレゴラフェニブ (regorafenib, 120mg/日, day 1~21, 4週ごと) による治療を計2コース実施したが効果なく、支持的加療の方針とした。なおCRZ開始18ヶ月後の20XX+2年7月頃より右肺上葉原発巣および多発肺内転移の増大を認めていたが、終了に伴う病勢の悪化を危惧しCRZを継続した。20XX+2年12月に逝去された。

## 考 察

ROS1 融合遺伝子陽性肺癌の頻度は非小細胞肺癌のうち約1~2%と比較的稀とされる<sup>4)</sup>。今回、我々はROS1 融合遺伝子陽性進行非小細胞肺癌に進行大腸癌を合併した1例を経験した。本症例は、画像検査上、転移性腫瘍が示唆される多発肝病巣を有していた。肺癌の診断と同時に大腸癌が発見されたため、どちらの癌に由来する転移巣か画像検査だけでは判断できなかった。CRZ抵抗性から臨床的に大腸癌の肝転移と診断し、肝病巣の制御が

生命予後を左右すると判断された時点で生検を実施し、大腸癌の転移と確定診断した。早期に肝生検を行うという選択肢もあったが、肺癌および大腸癌の治療方針が変わらない状況であれば侵襲的な検査を避ける、という判断は妥当であったと考える。本症例は多発肝病巣も有していた。これに関しては、CRZ内服後に原発巣とともに縮小した点から肺癌の転移と診断して問題ないものと考ええる。

経過中に出現したCTCAE Grade 3以上の副作用はALT上昇と末梢性感覚ニューロパチーであった。国内外で行われたCRZの臨床試験の統合解析では、ALT上昇の発現割合は全Gradeで22.0% (396/1,796例) であり、Grade 3はそのうちの6.5% (117例) であった<sup>5)</sup>。末梢性感覚ニューロパチーの発現割合は全Gradeで2.4% (44/1,796例) であり、Grade 3はそのうちの0.1% (2例) にとどまった<sup>5)</sup>。またXELOX療法の臨床試験 (NO16968試験) では、末梢性感覚ニューロパチーの発現割合は全Gradeで16.1% (151/938例) に認められた<sup>6)</sup>。ただし、Grade 3はそのうちの2.0% (19例) と少なかった<sup>6)</sup>。本症例では、ALT上昇はCRZ単剤療法中に発生している点も含めCRZ単剤による副作用であり、併用療法の影響ではないと考えられるが、末梢性感覚ニューロパチーの

程度が強かったことに関しては併用療法による影響も否定できない。CRZの主な薬物代謝酵素はCYP3A4/5である。本症例の経過中大腸癌の治療として使用された薬剤のうちイリノテカンとレゴラフェニブはCYP3A4で代謝される。これらをCRZと併用した際にはそれぞれの薬剤血中濃度が上昇していた可能性があるが、本症例では大きな有害事象は認められなかった。

診断技術の向上により、重複癌の症例が増加することが予測される。重複癌の定義としては1932年にWarrenとGatesが提唱した定義が知られている<sup>1)</sup>。Jenaらによれば、重複癌は癌症例全体の2~17%程度に認められる<sup>7)</sup>。肺癌患者のうち、その1ヶ月以内に大腸癌の診断を受けたのは0.54%であったとの報告がある<sup>8)</sup>。その意味で本症例は稀な症例と考えられる。

重複癌に対しては、手術が可能であれば手術療法を行うが、困難な場合は化学療法が選択される。Kanekiらは肺腺癌cStage III Bと上行結腸癌を合併した症例に対してシスプラチン (cisplatin) とイリノテカンによる化学療法を2コース施行したところ著効し、肺癌、大腸癌ともに完全寛解を得たと報告した<sup>8)</sup>。一方で、Kurishimaらは肺癌と大腸癌を合併した17症例を報告しているが、いずれかの治療が優先されるか、両方の癌に対して支持的療法が実施されており、化学療法の併用は実施されていなかった<sup>9)</sup>。小児がん患者44例に対してCRZと化学療法を併用した報告が2020年に発表された<sup>10)</sup>が、肺癌と大腸癌において分子標的薬と化学療法を併用した報告は認められなかった。分子標的薬およびコンパニオン診断の登場により、今後本症例のように重複癌において、一方の癌に分子標的薬を使用しつつ、他方に対して殺細胞性抗悪性腫瘍薬を投与することを考えざるを得ない症例が増えたと予測される。このような症例を大規模に集積するのは困難であるため、今後も症例報告を通じた情報共有が重要と考える。

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) Warren S, et al. Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer* 1932; 16: 1358-414.
- 2) 日本肺癌学会編. 肺癌取扱い規約 第8版. 2017; 6.
- 3) 日本臨床腫瘍研究グループ. 有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版.
- 4) 日本肺癌学会バイオマーカー委員会. 肺癌患者における*ROSI*融合遺伝子検査の手引き第1.0版. 2017; 5.
- 5) PfizerPRO. 「安全性情報および適正使用情報 ザーコリ (クリゾチニブ)」。 <https://pfizerpro.jp/documents/if/xlk/xlk01if.pdf#page=76> (accessed on January 21, 2021)
- 6) 中外製薬. ゼローダ<sup>®</sup>錠300適正使用ガイド. 2019年12月改訂. 59.
- 7) Jena A, et al. Multiple primary cancers: an enigma. *South Asian J Cancer* 2016; 5: 29-32.
- 8) Kaneki T, et al. Double cancer (lung and colon cancer) that showed complete remission with irinotecan and cisplatin combined chemotherapy. *J Gastroenterol* 2000; 35: 864-9.
- 9) Kurishima K, et al. Patients with lung cancer with metachronous or synchronous gastric cancer. *Clin Lung Cancer* 2009; 10: 422-5.
- 10) Emily G, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of crizotinib in combination with cytotoxic chemotherapy for pediatric patients with refractory solid tumors or anaplastic large cell lymphoma (ALCL): a Children's Oncology Group phase 1 consortium study (ADV1212). *Cancer Chemother Pharmacol* 2020; 86: 829-40.

## Abstract

**A case of non-small cell lung cancer with *ROS1* rearrangement accompanied by advanced colon cancer treated concurrently with crizotinib and chemotherapy**

Mayuko Watase<sup>a</sup>, Masanori Kaji<sup>a</sup>, Momoko Kurihara<sup>a</sup>,  
Takashi Ohishi<sup>b,d</sup>, Arafumi Maeshima<sup>c</sup> and Yoshitaka Oyamada<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Tokyo Medical Center

<sup>b</sup>Department of Surgery, National Hospital Organization Tokyo Medical Center

<sup>c</sup>Department of Clinical Laboratory, National Hospital Organization Tokyo Medical Center

<sup>d</sup>Department of Surgery, Maruyama Memorial General Hospital

The patient was a 47-year-old man whose condition was diagnosed as advanced lung adenocarcinoma with *ROS1* rearrangement. He was also found to have sigmoid colon cancer and multiple liver tumors. His pulmonary lesions responded to crizotinib (CRZ), while the liver tumors increased in size. We therefore clinically diagnosed the patient's condition as liver metastasis from colon cancer. Five months after starting CRZ, cytotoxic chemotherapy for colon cancer was initiated. Adverse effects other than those previously reported for each treatment were not recognized. We report this interesting case because, to the best of our knowledge, there are no reported cases of advanced lung cancer treated with CRZ while the patient also undergoes chemotherapy for metachronous colon.