

CASE REPORT

## ゲフィチニブによる初回化学療法とサイバーナイフによる局所制御が有効であった副鼻腔転移を有する進行肺腺癌の1例

本田 健<sup>1,2</sup>・斉藤春洋<sup>1</sup>・村上修司<sup>1</sup>・  
長谷川千花子<sup>3</sup>・磯部 威<sup>2</sup>・山田耕三<sup>1</sup>

### A Case of Advanced Lung Adenocarcinoma with Paranasal Sinus Metastases, in Which Gefitinib Was Effective as First-line Therapy and Cyberknife<sup>®</sup> Was Efficacious for Local Control

Takeshi Honda<sup>1,2</sup>; Haruhiro Saito<sup>1</sup>; Shuji Murakami<sup>1</sup>;  
Chikako Hasegawa<sup>3</sup>; Takeshi Isobe<sup>2</sup>; Kouzo Yamada<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Thoracic Oncology, Kanagawa Cancer Center, Japan; <sup>2</sup>Division of Clinical Oncology and Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Shimane University, Japan; <sup>3</sup>Department of Pathology, Kanagawa Cancer Center, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Lung cancer usually metastasizes to multiple organs, but it is rare to find metastasis in the paranasal sinus cavities. In such cases, the prognosis is poor. We describe a patient with lung cancer in which paranasal sinus metastasis was detected. In this case, gefitinib, as first-line therapy, and Cyberknife<sup>®</sup>, for local control were effective. **Patient.** A 71-year-old man with nasal hemorrhage and exophthalmos was given a diagnosis of adenocarcinoma of the lung, which metastasized to the paranasal sinus cavity. We gave him gefitinib as first-line chemotherapy, because he tested positive for an epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation (exon 21 point mutation). We used Cyberknife<sup>®</sup> therapy to treat his paranasal sinus metastases, and the lesions were controlled over the following 12 months. Gefitinib was withdrawn and erlotinib was begun because of progressive bone metastases. The patient is alive after 20 months. **Conclusion.** Paranasal sinus metastasis from lung cancer has a poor prognosis. However, in EGFR mutation-positive cases, long-term control of this disease is possible using gefitinib as first-line therapy and Cyberknife<sup>®</sup> for local control. However, cases in which gefitinib can be used as first-line therapy must be carefully selected.

(JJLC. 2011;51:5-10)

**KEY WORDS** — Gefitinib, Paranasal sinus metastasis, Lung cancer, EGFR mutation

Reprints: Haruhiro Saito, Department of Thoracic Oncology, Kanagawa Cancer Center, 1-1-2 Nakao, Asahi-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 241-0815, Japan (e-mail: saito-h@kcch.jp).

Received September 16, 2010; accepted November 26, 2010.

**要旨** — **背景.** 肺癌はしばしば多臓器への転移を認めるが、鼻腔および副鼻腔への転移は稀であり、その予後は不良である。今回、副鼻腔転移により発見され、初回化学療法としてゲフィチニブ内服治療とサイバーナイフによる局所制御が有効であった症例を報告する。**症例.** 71歳男性。鼻出血、眼球突出を主訴に来院し、精査により肺腺癌の副鼻腔転移と診断した。副鼻腔転移巣に対してサイバーナイフ治療を施行した。また、上皮成長因子

受容体 (EGFR) 遺伝子変異 (exon 21 point mutation) が陽性であったため、初回化学療法としてゲフィチニブ内服治療を行い、病巣は12ヶ月間にわたり制御されていた。その後、骨転移が進行したためエルロチニブに変更し、治療開始20ヶ月後の現在も、担癌生存中である。**結論.** 肺癌の副鼻腔転移は、一般的に予後が不良である。しかし、EGFR 遺伝子変異が陽性の症例の場合、初回化学療法としてゲフィチニブを選択し、サイバーナイフによ

<sup>1</sup>神奈川県立がんセンター呼吸器科；<sup>2</sup>島根大学医学部内科学講座呼吸器・化学療法内科；<sup>3</sup>神奈川県立がんセンター病理診断科。  
別刷請求先：斉藤春洋，神奈川県立がんセンター呼吸器科，

〒241-0815 神奈川県横浜市旭区中尾1-1-2 (e-mail: saito-h@kcch.jp)。  
受付日：2010年9月16日，採択日：2010年11月26日。

る局所制御を行うことで長期の病勢制御が可能となる場合がある。今後、ゲフィチニブを初回化学療法として積極的に選択すべき病態について、検討する必要がある。

**索引用語**——ゲフィチニブ, 副鼻腔転移, 肺癌, 上皮成長因子受容体変異

## はじめに

進行肺癌は、しばしば血行性転移やリンパ行性転移を認めるが、リンパ節以外の頭頸部領域への転移は稀であると報告されている。<sup>1</sup> 実際に鼻腔、副鼻腔の悪性腫瘍のうち転移性腫瘍は0.7%以下と低頻度であり、<sup>2</sup> 肺癌の頭頸部領域の転移の報告例は国内・国外併せても少数であり、予後は不良な例が多いことが特徴とされている<sup>3-8</sup> (Table 1)。今回我々は、稀な副鼻腔転移を有する進行肺癌に対し初回化学療法としてゲフィチニブ内服治療を行い、20ヶ月間生存中の症例を経験したので文献的考察を加え報告する。

## 症 例

症例：71歳男性。

主訴：鼻出血，眼球突出。

職業歴：事務職。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙30本/日，40年間。

既往歴：なし。

現病歴：2008年10月頃より鼻出血が出現し、同時期より眼球突出を同僚に指摘されるようになった。近医でCTを施行し、両側の副鼻腔を埋める腫瘍を認めたため、同年10月に当院頭頸部外科に紹介受診した。副鼻腔腫瘍

の生検の結果、thyroid transcription factor-1 (TTF-1)陽性の肺癌と診断され、肺癌の副鼻腔転移が疑われ、当院呼吸器内科に紹介された。

入院時現症：身長：175 cm，体重：67.8 kg，血圧：122/64 mmHg，脈拍：80 bpm，意識清明，胸部聴診音：呼吸音，心音ともに正常。ばち状指，チアノーゼともに認めず。神経学的所見：眼球運動正常，複視なし，その他明らかな異常なし。PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) 1。体重減少なし。

入院時検査所見：生化学検査でALP 888 IU/lと上昇を認めた他，血算，凝固，生化学検査に異常は認められなかった。腫瘍マーカーは，CEA 36.7 ng/mlと上昇を認め，CYFRA，NSE，Pro-GRP，SCCは正常範囲内であった。

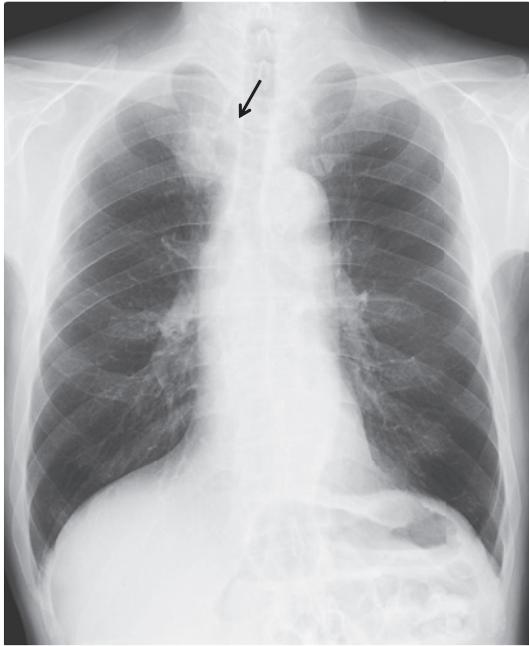
画像所見：初診時の胸部X線写真では，右上肺野縦隔側に径約3 cmの腫瘍を認めた (Figure 1)。胸部 thin-section CT (TSCT) では右肺上葉S<sup>1</sup><sub>a</sub>～S<sup>2</sup><sub>a</sub>末梢に径33 mmの腫瘍であり，内部は不均一な造影効果を呈しており，TSCT画像所見からは，原発性肺癌と診断した (Figure 2A, 2B)。第3腰椎左側に，骨転移による溶骨性変化を認めた。頭頸部MRIではさらに篩骨洞から前頭洞にかけて径55×40 mm大の腫瘍を認め，周囲骨の骨破壊も伴い，眼窩内側壁は圧排されていた (Figure 3A)。また，左前頭葉に径5 mm大の小結節を認め，脳転移ありと診

**Table 1.** Reported Cases of Lung Cancer with Paranasal Sinus Metastasis, 1992-2010

Year	Author	Age/Sex	Presenting Symptoms	Therapy	Effect	Outcome*	Histology
1992	Ii et al. <sup>3</sup>	36/M	Nasal hemorrhage	C/T	No effect	Dead (3 mo)	Ad.
1998	Xu et al. <sup>4</sup>	NR	Headache, visual loss	Surgery	No effect	Dead (2 mo)	NR
2002	Clarkson et al. <sup>5</sup>	79/F	Frontal mass, headache, blurred vision, nasal discharge	C/T	NR	NR	Ad.
2005	Rombaux et al. <sup>6</sup>	71/M	Frontal mass, headache	C/T	Tumor volume decreased	Alive (9 mo)	Ad.
2008	Sakai et al. <sup>7</sup>	56/M	Nasal hemorrhage	TKI	Symptoms improved	Dead (3 mo)	Ad.
2009	Huang et al. <sup>8</sup>	59/F	Nasal swelling, nasal stuffiness, facial numbness	C/T	Symptoms improved	NR	Ad.
2010	Honda et al.	71/M	Nasal hemorrhage, exophthalmos	TKI	Symptoms improved	Alive (20 mo)	Ad.

\*Survival or follow-up period after detection of paranasal metastasis.

C/T: chemotherapy, TKI: tyrosine kinase inhibitor, NR: not reported, Ad.: adenocarcinoma.



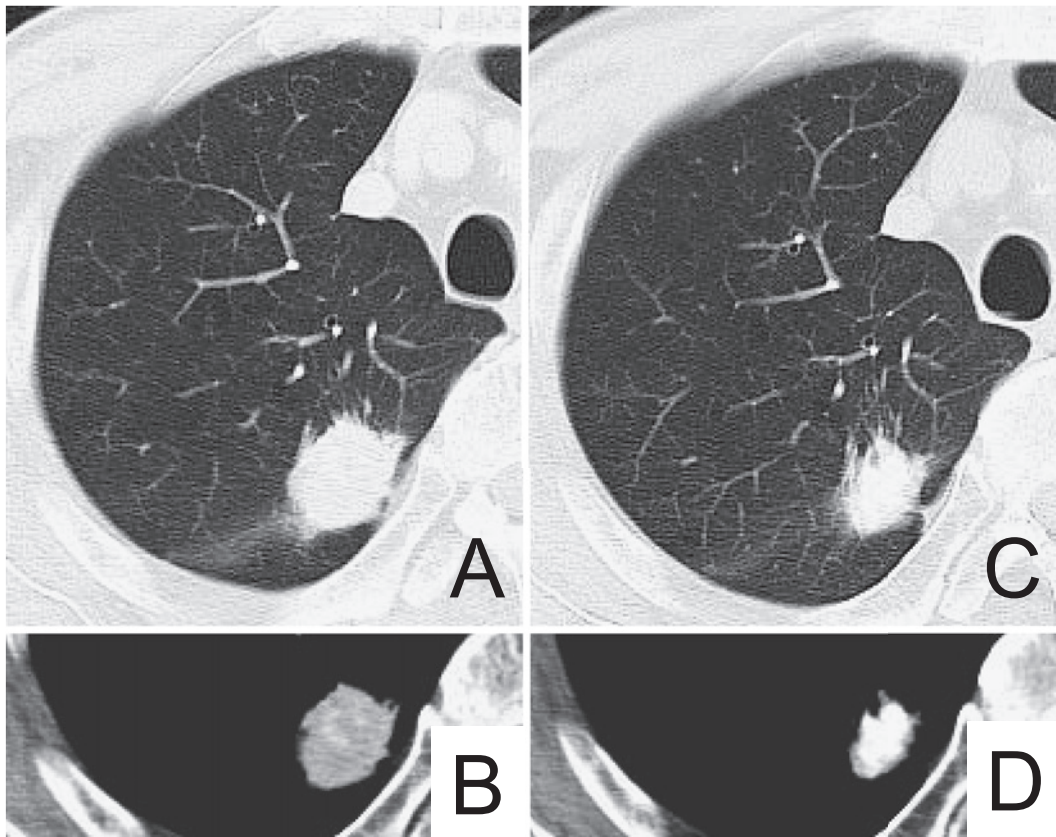
**Figure 1.** A chest X-ray film on admission shows a tumor shadow in the right upper lung field.

断した。<sup>18</sup>F-FDG positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) 検査では、副鼻腔腫瘍の maximum standardized uptake value (SUV<sub>max</sub>) 値は 7.06、右上葉腫瘍の SUV<sub>max</sub> 値は 5.70 であった。その他左第 2、第 7 肋骨、右第 10 肋骨、第 3 腰椎にも <sup>18</sup>F-FDG の異常集積を認めた。

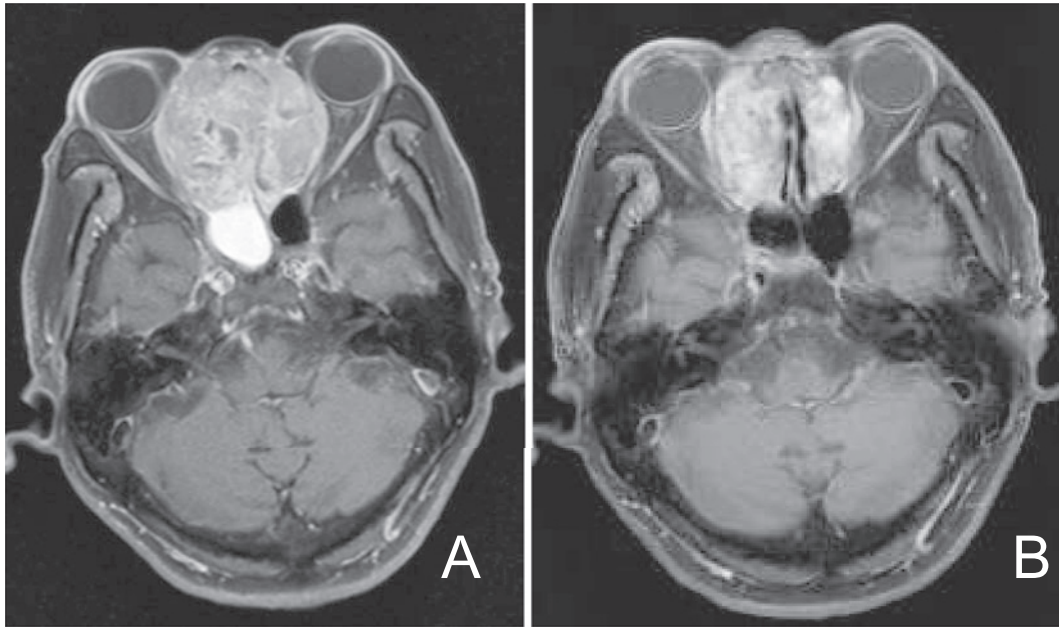
病理所見 (Figure 4)：副鼻腔腫瘍の生検から得られた病理組織において、比較的豊富な好酸性の胞体と類円形の核を有する異型細胞が認められた。小型の充実性胞巣の中に小管腔の形成や乳頭状構造、micropapillary pattern 様の小集塊を認め、免疫染色を施行したところ TTF-1 染色に陽性であり、肺癌の転移と診断した。上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor；EGFR) 遺伝子変異の解析では、exon 21 point mutation を認めた。

以上の画像所見と病理所見より右上葉の原発性肺腺癌 (cT2aN0M1b, stage IV)、副鼻腔転移、脳転移、多発性骨転移と診断した。

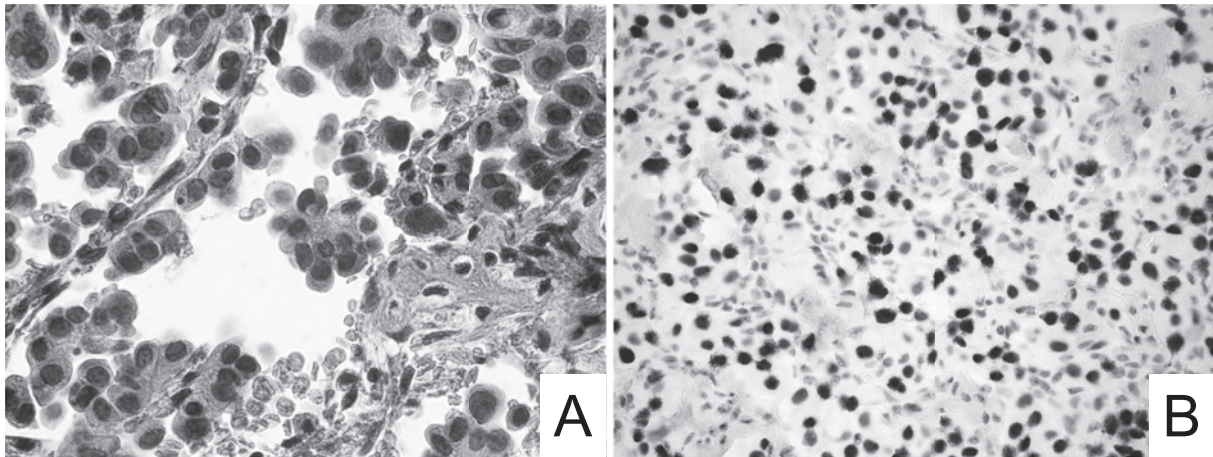
入院後経過：2008 年 12 月より、副鼻腔転移と脳転移



**Figure 2.** **A:** A chest computed tomography (CT) scan on admission shows a 33-mm tumor. **B:** Mediastinal window setting. **C:** A follow-up CT scan after 6 months of therapy shows a decrease in the tumor size. **D:** Tumor calcification is more prominent.



**Figure 3.** **A:** A gadolinium-enhanced T1-weighted magnetic resonance image (MRI) on admission shows a tumor in the paranasal sinus cavity. The right eyeball was slightly displaced by the tumor. **B:** A follow-up MRI scan after 6 months of therapy shows tumor shrinkage. An air space in the paranasal sinus can be seen.



**Figure 4.** Microscopic findings of histopathological paranasal specimens. **A:** Hematoxylin-eosin (HE)-stained specimens show micropapillary components in the adenocarcinoma ( $\times 400$ ). **B:** TTF-1 staining was positive ( $\times 200$ ).

に対してサイバーナイフによる治療を施行した (60 Gy/3 fr). 治療後には, 副鼻腔転移巣, 脳転移巣ともに縮小を認めた. その後, EGFR 遺伝子変異を認めたことから, 初回化学療法として, ゲフィチニブ内服治療を開始した. ゲフィチニブ治療開始1ヶ月後のCT評価で, 原発腫瘍は軽度縮小し, 病変径 (原発巣+副鼻腔転移巣) は25%縮小し Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) ver1.1での評価で stable disease (SD) の効果を認めた. その後, 原発腫瘍および副鼻腔転移は, 12

ヶ月間にわたり SD の状態を保っていた. CT 画像所見では, 治療経過とともに原発腫瘍に石灰化の所見が出現し, 経過とともに腫瘍縮小効果と石灰化領域の拡大を認め (Figure 2C, 2D), 副鼻腔転移も縮小した (Figure 3B). 脳転移病巣に関しては MRI 上不変であり, 骨転移病巣に関しても CT 上で不変であった. また, CEA は治療開始以降徐々に改善し6ヶ月後には7.1 ng/mlに低下した. 治療開始13ヶ月目に骨転移の進展を認め, 第3腰椎骨転移による疼痛に対して症状緩和目的に放射線治療を行っ

た。その後、ゲフィチニブからエルロチニブに変更した上で治療を継続しており、病勢は制御され治療開始20ヶ月目の2010年7月現在も担癌生存中である。

## 考 察

肺癌は進行とともに、しばしば多臓器への転移を認める。転移部位として比較的高頻度に認める臓器は、脳、肝、副腎、骨などであり、副鼻腔領域への転移は0.7%以下<sup>2</sup>と非常に稀であり、日常臨床で経験することがほとんどない。Bernsteinらは転移性副鼻腔腫瘍の原発巣について報告しているが、それによると、原発腫瘍としては腎癌が48.7%と最も多く、次いで肺癌が12.0%、乳癌9.7%、精巣7.3%である。<sup>1</sup>井口らは、本邦における頭頸部領域への転移性腫瘍をまとめ、<sup>9</sup>肺癌が27%、腎癌、胃癌がそれぞれ23%と報告している。これらの報告から、肺癌の転移部位としての副鼻腔の頻度は少ないものの、転移性副鼻腔腫瘍の原発巣として、肺癌は鑑別に挙げるべき疾患といえる。Bernsteinらや宮原らは、転移性副鼻腔腫瘍は、鼻出血、鼻腫脹、鼻腫瘍などの症状を契機に発見されることが多く、肺癌の場合は鼻腫脹ないし鼻腫瘍と鼻出血が多いと報告している。<sup>1,10</sup>

Table 1は、1992年以降に報告された肺癌の副鼻腔転移症例をまとめたものであり、本症例も含めこれまで7例が報告されている。放射線治療や化学療法が行われているが、ほとんどの症例で予後は不良である。これまでの報告例では、生存期間は1年未満であり、本症例のように2年近くの長期予後が得られた症例はこれまで報告されていない。本症例で比較的長期の予後が得られているのは、局所コントロールにサイバーナイフが有用であったこと、およびゲフィチニブ内服治療が奏効したためと考えられる。

本症例で経過とともに原発部位にCT上で石灰化が認められている。これは組織学的に検査は行えていないが、過去の報告などから考察すると、ゲフィチニブによる治療に伴い壊死に関連したdystrophic calcificationが起きた可能性が考えられる。<sup>11</sup>

副鼻腔転移は出血や圧迫による気道閉塞を起こした場合、短期間で致命的になる可能性があるが、他癌種の副鼻腔転移において放射線治療により止血しQOLを改善させた症例が報告されている。<sup>12</sup>本症例では、サイバーナイフ療法を施行したことで、早期に副鼻腔転移の局所コントロールに成功したことも、予後の延長につながった可能性がある。サイバーナイフ治療は通常の放射線照射に比較して治療期間が短いため、早期に全身療法としての化学療法が開始できる利点もある。

転移の局所コントロール後の全身化学療法として、本症例ではゲフィチニブ内服治療を初回化学療法として選

択した。この治療選択は、本症例のEGFR遺伝子変異が陽性でありゲフィチニブの高い奏効率が期待できること、<sup>13</sup>また患者の希望もあり決定された。2010年になり、EGFR遺伝子変異陽性の肺癌に対する初回化学療法として、ゲフィチニブとプラチナ併用療法の初回化学療法を比較した大規模な臨床試験の結果が報告された。それによると両群間でprogression-free survival (PFS)はゲフィチニブ群が有意に良好であった。<sup>14-16</sup>これらの結果から、EGFR遺伝子変異陽性肺癌においては、ゲフィチニブが初回化学療法の選択肢になる可能性が示されたといえる。

Inoueらは、PSが不良でcytotoxicな化学療法が実施困難なEGFR遺伝子変異陽性肺癌に対するゲフィチニブ初回化学療法の第II相試験について報告している。<sup>17</sup>それによると、PS2~4および80歳以上の、EGFR遺伝子変異陽性の肺癌患者22例に対してゲフィチニブの初回治療を行ったところ、PFS6.5ヶ月、median survival time(MST)17.8ヶ月と比較的良好な結果であった。本症例の治療開始時のPSは1であり、必ずしも不良とはいえないが、副鼻腔転移を有し、病状の進行により急速にQOLやPSが低下する可能性が考えられた。また、通常の化学療法では予後不良であることが予測された。ゲフィチニブによる治療効果はSDでありながら20ヶ月間生存中であることを考えると、本症例における腫瘍の進行が緩徐であった可能性もあるが、QOLおよびPSを維持しながら高い奏効率を期待して治療を行う必要がある進行肺癌においては、ゲフィチニブの初回化学療法を積極的に選択することが望ましいと考えられる。

今回、稀な副鼻腔転移を有するEGFR遺伝子変異陽性肺癌に、局所コントロールとしてサイバーナイフ治療、全身化学療法としてゲフィチニブ内服治療を行った症例を報告した。長期の病勢制御が可能であった症例であり、転移の制御におけるサイバーナイフの有用性、およびゲフィチニブを初回化学療法として積極的に選択すべき病態については、今後も引き続き検討が必要である。

謝辞：本症例の診断、治療にあたりご尽力いただきました神奈川県立がんセンター病理診断科の亀田陽一先生、横瀬智之先生に深謝いたします。

## REFERENCES

- Bernstein JM, Montgomery WW, Balogh K Jr. Metastatic tumors to the maxilla, nose, and paranasal sinuses. *Laryngoscope*. 1966;76:621-650.
- 石川和郎, 滝沢昌彦, 加藤明夫, 酒井 昇, 犬山征夫, 豊田健一, 他. 腎癌の鼻腔・上顎洞転移の1症例—治療上の問題点について—. *耳喉頭頸*. 1991;63:513-516.
- 伊井敏彦, 道津安正, 芦谷淳一, 谷口治子, 志摩 孝, 坂

- 本 晃, 他. 鼻咽頭および副鼻腔に多発性転移を認めた若年者肺腺癌の1症例. 日本胸部疾患学会雑誌. 1992;30:1884-1888.
4. Xu C, Ni D, Zhang L. The diagnosis of non-pituitary space-occupied lesions in sphenoidal sinus and sellar area. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. 1998;33:267-269.
  5. Clarkson JH, Kirkland PM, Mady S. Bronchogenic metastasis involving the frontal sinus and masquerading as a Pott's puffy tumour: a diagnostic pitfall. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2002;40:440-441.
  6. Rombaux P, Hamoir M, Liistro G, Bertrand B. Frontal sinus tumor as the first sign of adenocarcinoma of the lung. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;132:816-817.
  7. 酒井麻夫, 岩佐桂一, 前田宜延, 木村英晴, 笠原寿郎, 藤村政樹. 副鼻腔転移をきたした肺腺癌の1例. 肺癌. 2008;48:715-720.
  8. Huang CT, Hong RL. Nasion swelling as the presenting symptom of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2009;4:555-558.
  9. 井口広義, 和田匡史, 八谷和孝, 天津久郎, 松下直樹, 大石賢弥, 他. 胸腹部臓器から頭頸部領域への遠隔転移癌—当科の経験—. 頭頸部癌. 2009;35:416-420.
  10. 宮原 裕, 馬谷克則, 仙波 治, 吉野邦俊, 佐藤武男. 頭頸部領域への転移癌—6例の経験と文献的考察—. 日本耳鼻咽喉科学会会報. 1983;86:951-957.
  11. 市木 拓, 矢野 守, 宍戸道弘, 西谷一志, 高次寛治, 西山誠一. 胸部CTで石灰化がみられた肺癌の3症例. 日本胸部疾患学会雑誌. 1993;31:132-137.
  12. 小河孝夫, 小川富美雄, 糟谷憲邦, 楠井 隆, 花満雅一, 清水猛史. 放射線療法が止血に有効であった腎細胞癌副鼻腔転移例. 耳鼻咽喉科臨床. 2008;101:685-692.
  13. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010;362:2380-2388.
  14. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361:947-957.
  15. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:121-128.
  16. Takeda K, Hida T, Sato T, Ando M, Seto T, Satouchi M, et al. Randomized phase III trial of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib compared with continued platinum-doublet chemotherapy in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a west Japan thoracic oncology group trial (WJTOG 0203). *J Clin Oncol*. 2010;28:753-760.
  17. Inoue A, Kobayashi K, Usui K, Maemondo M, Okinaga S, Mikami I, et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2009;27:1394-1400.