

Induction Therapy を施行した正岡分類Ⅲ,Ⅳa 期胸腺腫の3 切除例

守尾 篤¹・中原和樹¹・田原 稔¹・
後藤 毅¹・大瀬良雄¹・久田哲哉²

要旨 **背景**．正岡分類Ⅲ,Ⅳa 期胸腺腫に対する induction therapy の有効性に関する統一した見解はない．**症例**．induction therapy を施行後に切除したⅢ,Ⅳa 期胸腺腫3 例を経験したので報告する．正岡分類の内訳はⅢ期2 例,Ⅳa 期1 例で,浸潤部位は上大静脈2 例,左腕頭静脈1 例,上行大動脈1 例,右房1 例,心膜1 例．induction therapy の内訳は放射線療法1 例,放射線化学療法+ 化学療法1 例,化学療法1 例．照射量は40~66 Gy,照射野は2 例とも縦隔．化学療法はADOC 療法(cisplatin, vincristine, adriamycin, cyclophosphamide)を施行した．induction therapy の臨床の効果判定は全例PR．全例拡大胸腺全摘術および他臓器合併切除術を施行し完全切除であった．病理組織学的効果はEf.3 が2 例．術後補助療法は放射線化学療法を1 例に施行．転帰については,全例無再発生存中である(術後8 年7 ヶ月~3 年11 ヶ月)．**結論**．心大血管浸潤を伴うⅢ,Ⅳa 期胸腺腫の3 例に対する induction therapy の効果は全例PR が得られ良好な治療成績であった．自験例および文献的考察から,Ⅲ,Ⅳa 期胸腺腫に対する multimodality treatment(術前化学療法,拡大切除および術後放射線化学療法)が治療成績を向上させる可能性があると考えられた(肺癌．2002;42:299-303)

索引用語 進行胸腺腫, 集学的治療, 術前治療

Three Surgical Cases of Stage III/IVa Thymoma: Assessment of the Significance of Induction Therapy

Atsushi Morio¹; Kazuki Nakahara¹; Minoru Tahara¹;
Takeshi Goto¹; Yoshio Ohse¹; Tetsuya Hisada²

ABSTRACT **Background.** The efficacy of induction therapy in Stage III/IVa thymoma (Masaoka 's criteria) is controversial. **Cases.** We reviewed the clinical records of three patients operated on for a Stage III/IVa thymoma who had undergone induction therapy. Two patients were in Stage III and one was in Stage IVa. The superior vena cava was involved in two patients, the left brachiocephalic vein in one, the ascending aorta in one, the right atrium in one, and the pericardium in one. One patient each underwent radiotherapy, both chemoradiotherapy and chemotherapy, and chemotherapy as induction therapy. In radiotherapy an irradiation dose of 40 to 66 Gy was applied to the mediastinum. ADOC therapy (cisplatin, vincristine, adriamycin, cyclophosphamide) was given as chemotherapy. All patients showed partial remission after induction therapy as assessed based on the CT scan. All patients underwent extended complete thymectomy and concomitant resection of other organs. One patient underwent chemoradiotherapy for postoperative adjuvant therapy. All patients are alive without any sign of recurrence. **Conclusion.** It has been suggested by our experience and other researchers that multimodality treatment (preoperative chemotherapy, extended resection and postoperative chemoradiotherapy) improves the outcome of patients with Stage III/IVa thymoma. (*JJLC*. 2002;42:299-303)

KEY WORDS Advanced thymoma, Multimodality treatment, Induction therapy

東京逓信病院 ¹ 第二外科, ² 呼吸器内科 .

別刷請求先: 守尾 篤, 順天堂大学呼吸器外科, 〒113-8421
東京都文京区本郷 2-1-1(e-mail: morio.a@topaz.ocn.ne.jp) .

Department of ¹Surgery, Division II, and ²Respiratory Medicine, Tokyo Teishin Hospital, Japan.

Reprints: Atsushi Morio, Department of Respiratory Surgery, Juntendo University School of Medicine, 2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8421, Japan(e-mail: morio.a@topaz.ocn.ne.jp)

Received May 10, 2002; accepted June 19, 2002.

© 2002 The Japan Lung Cancer Society

はじめに

正岡分類¹ III, IVa 期に対する治療方針に関してしばしば難渋することがある。特に完全切除が困難な症例に対して induction therapy が有効であるかどうかについての統一した見解はない。今回われわれは心大血管への浸潤が疑われた進行胸腺腫に対して induction therapy を施行し完全切除が可能であった 3 例を経験した。III, IVa 期胸腺腫に対する induction therapy を含めた multi-modality treatment の有効性について文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例は 1993 年から 1998 年までに当院にて手術した進行胸腺腫(正岡分類 III, IVa 期) 3 例である(Table 1)。平均年齢は 39.3 歳(34 ~ 46 歳)であり、発見動機は検診発見例 2 例、咳嗽 1 例であった。合併疾患を認めなかった。正岡分類は III 期 2 例、IVa 期 1 例であり、浸潤部位は上大静脈 2 例、左腕頭静脈 1 例、上行大動脈 1 例、右房 1 例、心膜 1 例であった。

術前の経皮生検で病理組織学的に胸腺腫と診断し、画像診断で心大血管への浸潤が疑われて一期的に完全切除が困難と考えられたため induction therapy を施行した(Table 2)。その内訳は放射線療法が 1 例、放射線化学療法 + 化学療法が 1 例、化学療法が 1 例であった。照射量は case 1 が 40 Gy, case 2 が 66 Gy (carboplatin 40 mg/day, 20 回を同時投与)で照射部位はいずれも縦隔であった。化学療法は case 2, 3 とともに ADOC 療法 (cisplatin 50 mg/m², vincristine 0.6 mg/m², adriamycin 40 mg/m², cyclophosphamide 700 mg/m²) を施行した。case 2 は上記放射線化学療法後に 7 kur 施行し、case 3 は 3

kur 施行した。

画像上の術前治療の効果判定はいずれも PR であった(Figure 1 ~ 3)。副作用に関しては、case 2 のみに grade 3 の好中球減少を認めたが、その他重篤な副作用を認めなかった。

手術は全例拡大胸腺全摘術および他臓器合併切除術を施行し完全切除が可能であった(case 3 の胸膜播種巣は可及的に肉眼的に完全切除した)。合併切除した臓器は、心膜 2 例、左腕頭静脈 1 例、肺部分切除 1 例。術後合併症を認めなかった(Table 3)。

術後病理診断については、case 1, 2 は広範な線維化と壊死を認め、病理組織学的に腫瘍細胞を認めなかった(Ef. 3)。case 3 の組織型は Bernatz 分類に従って、混合型であった(Table 3)。

術後治療および転帰については、Ef. 3 の効果判定を得た case 1, 2 は補助療法を施行しなかった(Table 3)。case 3 は化学療法(ADOC, 3 kur)+ 放射線療法(40 Gy, 縦隔および全肺野) を施行した。全例無再発生存中である。

考 察

正岡分類¹ III, IVa 期胸腺腫の頻度は、近藤ら² のまとめた全国アンケートによると胸腺腫全体の 1082 例中それぞれ 6.4%, 3.1% と比較的稀である。そのため治療戦略、特に補助療法の有効性に関する十分な検討が行われていない。従来は、切除 + 術後放射線療法が III, IVa 期胸腺腫の一般的な治療であった^{1,3-5}。しかし III 期の 5 生率は 50 ~ 87.8%, 10 生率は 36.4 ~ 58.3%, IV 期ではそれぞれ 46.6 ~ 100%, 0 ~ 46.6% と決して良好とは言えない^{1,5,6}。治療成績を不良にしている原因として、完全切除率が 19 ~ 56%^{3,4} と低いことや術後放射線療法が必ずしも予後向上と再発予防に寄与していない⁶ などが考えられ

Table 1. Patients' characteristics

Case	Age/Sex	Symptoms	Associated disease	Stage	Size (cm)	Invasion organ
1	34/F	no		III	6.5	SVC, RA
2	46/M	cough		III	11	SVC, bil.BCV, Aorta
3	38/M	no		IVa	6.5	Lt.BCV, percardium

SVC indicates superior vena cava; RA, right atrium; and BCV, brachiocephalic vein.

Table 2. Induction therapy

Case	Histology	Induction	Cx regimen	Field of Rx.	Side effect	Clinical response	Pathological response
1	unknown	Rx(40 Gy)		mediastinum		PR	Ef. 3
2	unknown	CxRx(66 Gy)+ Cx	ADOC, 7 kur	mediastinum	neutropenia	PR	Ef. 3
3	mixed	Cx	ADOC, 3 kur			PR	Ef. 0

Rx indicates radiotherapy; Cx, chemotherapy; CxRx, chemoradiotherapy; and ADOC, cisplatin, vincristine, adriamycin, cyclophosphamide.

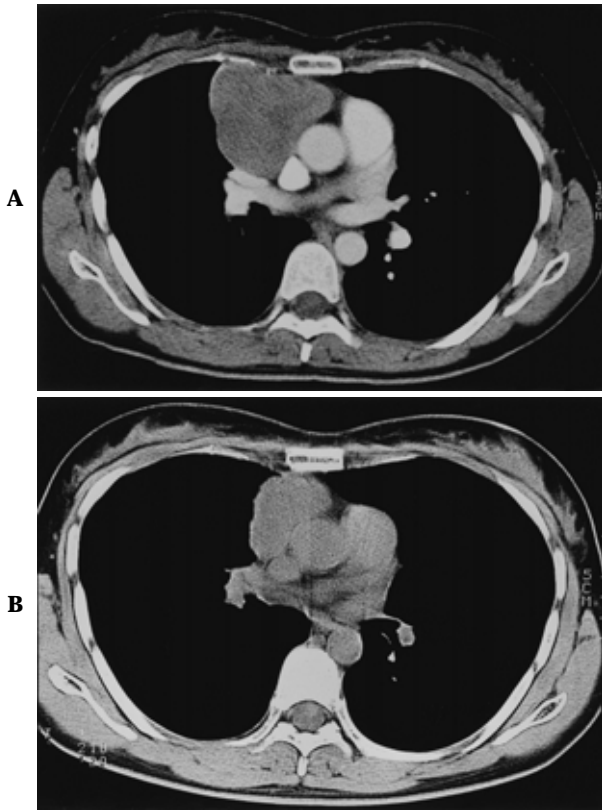


Figure 1. Stage III thymoma invading the superior vena cava and right atrium, before (A) and after (B) induction radiotherapy.

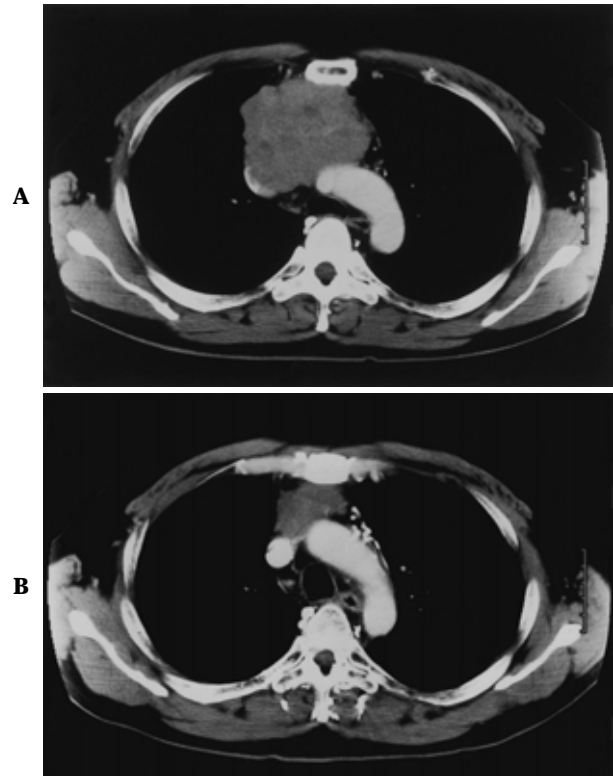


Figure 2. Stage III thymoma invading superior vena cava, bilateral brachiocephalic vein, and ascending aorta, before (A) and after (B) induction chemoradiotherapy and chemotherapy.

る．そのため完全切除率を向上させる可能性のある induction therapy と強力な術後補助療法の確立が求められる．

胸腺腫の治療成績を左右する最大の予後因子は完全切除であるため^{5,7} 完全切除率の向上を図る induction therapy が最近注目されている⁸⁻¹¹ 大血管浸潤例では完全切除が困難なことが多く予後不良であるため^{5,12} 当院では induction therapy を施行してきた．その結果、臨床的奏効率、完全切除率ともに 100% で、さらに 3 例中 2 例で Ef. 3 の結果を得た．

case 1 では、上大静脈と右房への浸潤が疑われたため術前放射線療法(40 Gy)の後に完全切除を施行した．病理組織検査では fibrosis のみで腫瘍細胞の遺残を認めなかった(Ef. 3)．Akaogi ら⁹ の報告によると、III, IVa 期の胸腺腫 12 例に術前放射線療法を施行して 臨床的奏効率は 91%、完全切除率は 75%、切除標本内の腫瘍細胞の消失を 11 例(91%)に認め、また 5 生率、10 生率ともに 80.8% と良好であったなどとして、術前および術後放射線療法が有効であると報告している．

一方、case 2 では放射線化学療法後に化学療法を、case 3 では化学療法のみを術前に施行した．両者とも

regimen は ADOC 療法であり、画像上腫瘍の著明な縮小(PR)を認めた．また case 2 では病理組織学的に腫瘍細胞の消失を認めた(Ef. 3)．Rea ら¹⁰ Berruti ら¹¹ が、III, IVa 期胸腺腫に対する同様の ADOC 療法による術前化学療法を報告している．臨床的奏効率は 81~100%、完全切除率は 56~68% という良好な治療効果を報告している．

また術前化学療法の利点として Macchiarini ら⁸ は以下のようにまとめている．1) stage down を行い切除率の向上を図れる．2) 遠隔転移の予防も含めた早期の全身コントロールができる．3) 手術中における腫瘍の活動性を抑制し播種の予防ができる．4) 薬剤耐性クローン出現の危険性を減らすことができる．5) 抗腫瘍剤の効果と毒性を評価できる．また浸潤型胸腺腫に対する術前化学療法によって術後の放射線照射野を狭くできる¹² 以上のことから、induction therapy として化学療法の方が放射線療法より効果的であると考えられる．術前化学療法の regimen に関しては、今後の重要な検討課題であると考えられる．

次に術後補助療法について述べる．浸潤型胸腺腫切除例に対する術後補助療法は一般的に放射線療法が行われてきた^{1,3-5} が、放射線療法のみでは局所および胸腔内再

発の予防に寄与していないという報告^{6,13}もある。そのため胸膜浸潤を有する浸潤型胸腺腫の完全切除例に対する術後補助療法として放射線療法だけで十分かどうか現在のところ議論の余地がある。Blumberg ら⁶はIV期胸腺腫9例に対して術後に積極的な放射線化学療法または再切除術を施行し、5生率100%と良好な成績を報告している。

当科では肺および上大静脈に浸潤し胸膜播種を認めたIVa期胸腺腫に対して、induction therapyを施行せずに完全切除し、術後放射線療法を施行したものの術後6年2ヶ月後に再発死した1例を経験している。上記の文献的知見と自験例の1例の反省から、当科ではIII, IVa期症例に対して、術前化学療法とともに術後補助療法として放射線化学療法を施行し根治性を高める努力をすべきであると考えられる。

以上のことより術前化学療法、拡大切除および術後放射線化学療法の multimodality treatmentはIII, IVa期胸腺腫の治療成績を向上させる可能性があり、これを支持する2つのprospective studyの報告がある^{14,15}(Table 4)。しかしこの2つの報告では、10年以上のfollow-upがなされていない、症例数が少ない、randomized studyではないなどの点から、multimodality treatmentの有効性に関して十分なevidenceが得られたとは言えない。上記の multimodality treatmentが長期の生命予後を改善するかに関する randomized prospective studyが必要であると考えられる。今回報告した症例のうち、multimodality treatmentを施行したのはIVa期のcase 3のみであった。術後3年11ヶ月経過した現在、無再発生存中と良好な治療経過である。今後も症例を重ねて multimodality

treatmentの有効性について検討していく方針である。case 1, 2において術後補助療法を施行しなかった理由は、完全切除を施行し且つ術後病理標本にて腫瘍細胞が

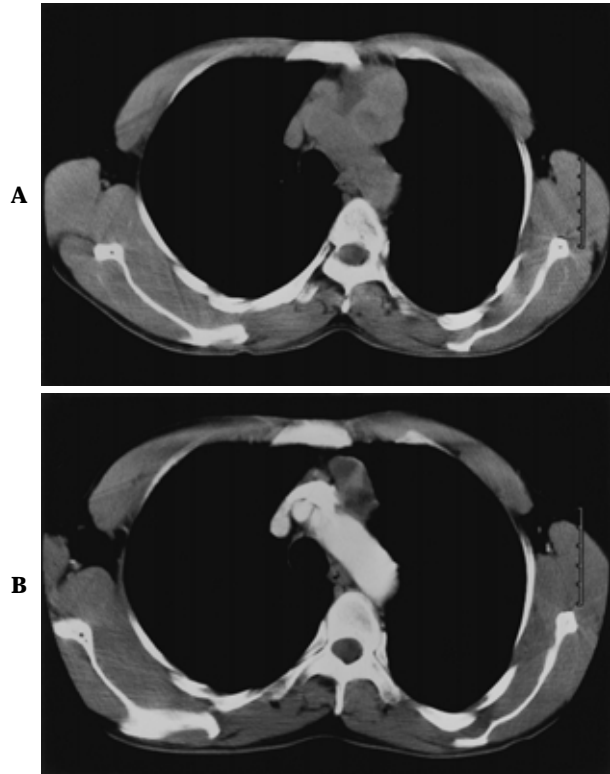


Figure 3. Stage IVa thymoma invading left brachiocephalic vein, and pericardium with a pleural metastasis, before (A) and after (B) induction chemotherapy.

Table 3. Operation, adjuvant therapy, and prognosis

Case	Combined resection	Histology	Adjuvant therapy	Field of Rx.	Prognosis
1	pericardium				alive 8Y 7M
2	lt.BCV				alive 5Y 1M
3	pericardium, lung	mixed	CxRx (40 Gy)	mediastinum and thorax	alive 3Y11M

Table 4. Reported two prospective study for multimodality treatment in stage III / IVa thymoma

Author	Year	N	Induction Cx regimen	Clinical response	Complete resection	Pathological response	Adjuvant therapy	Outcome
Venuta ¹⁴	1997	25	cisplatin epirubicin hydrochloride etoposide	100%	80%	16%(CR)	Cx and Rx	8 years survival 76%
Shin ¹⁵	1998	12	cisplatin doxorubicin cyclophosphamide predonine	92%	82%	18%(CR)	Cx and Rx	7 years survival 100% 7 years disease-free survival 73%

Cx indicates chemotherapy; Rx, radiotherapy; and CR, complete pathological remission.

消失していたためであった。現在のところ無再発生存中であるが、嚴重な経過観察が必要であると考えらる。

REFERENCES

- 1 . Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, et al. Follow-up study of thymoma with special reference to their clinical stages. *Cancer*. 1981;48:2485-2492.
- 2 . 近藤和也, 門田康正. 胸腺上皮性腫瘍の全国アンケート報告. 日呼外会誌. 2001;15:633-642.
- 3 . Cohen D, Ronnigen L, Graeber G, et al. Management of patients with malignant thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1984;87:301-307.
- 4 . Curran WJ, Kornstein MJ, Brooks JJ, et al. Invasive thymoma: the role of mediastinal irradiation following complete or incomplete surgical resection. *J Clin Oncol*. 1988;6:1722-1727.
- 5 . Nakahara K, Ohno K, Hashimoto J, et al. Thymoma: Results with complete resection and adjuvant postoperative irradiation in 141 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988;95:1041-1047.
- 6 . Blumberg D, Port JL, Weksler B, et al. Thymoma: a multivariate analysis of factors predicting survival. *Ann Thorac Surg*. 1995;60:908-914.
- 7 . Sonobe M, Nakagawa M, Ichinose M, et al. Thymoma: Analysis of prognostic factors. *Jpn J Thorac Cardio Surg*. 2001;49:35-41.
- 8 . Macchiarini P, Chella AD, Ducci F, et al. Neoadjuvant chemotherapy, surgery, and postoperative radiation therapy for invasive thymoma. *Cancer*. 1991;68:706-713.
- 9 . Akaogi E, Ohara K, Mitsui K, et al. Preoperative radiotherapy and surgery for advanced thymoma with invasion to the great vessels. *J Surg Oncol*. 1996;63:17-22.
- 10 . Rea F, Sartori F, Loy M, et al. Chemotherapy and operation for invasive thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993;106:543-549.
- 11 . Berruti A, Borasio P, Gerbino A, et al. Primary chemotherapy with adriamycin, cisplatin, vincristine and cyclophosphamide in locally advanced thymomas: a single institution experience. *Br J Cancer*. 1999;81:841-845.
- 12 . Shimizu N, Moriyama S, Aoe M, et al. The surgical treatment of invasive thymoma: Resection with vascular reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992;103:414-420.
- 13 . Haniuda M, Miyazawa M, Yoshida K, et al. Is postoperative radiotherapy for thymoma effective? *Ann Surg*. 1996;224:219-224.
- 14 . Venuta F, Rendina EA, Pescarmona EO, et al. Multimodality treatment of thymoma: a prospective study. *Ann Thorac Surg*. 1997;64:1585-1592.
- 15 . Shin DM, Walsh GL, Komaki R, et al. A multidisciplinary approach to therapy for unresectable malignant thymoma. *Ann Intern Med*. 1998;129:100-104.