

Chemoradiotherapy 後に完全切除された進行胸腺癌の 1 例

田中宏和¹・若山俊明²・中出雅治¹・
渡辺裕介¹・弘野慶次郎¹・新宅雅幸³

要旨 **背景**．胸腺癌進行例の予後は極めて不良であり，未だ標準的治療法は確立されていない．**症例**．49 歳男性．右鎖骨上リンパ節転移を伴う胸腺未分化癌で正岡分類 IVB 期に相当するため paclitaxel, carboplatin による化学療法 2 コースに放射線照射 40 Gy を併用したところ腫瘍縮小率は 77.4% であった．続いて行われた手術で腫瘍は完全切除され，切除組織中には腫瘍細胞の残存はなくリンパ節への転移も認めなかった．術後には同 regimen による化学療法 2 コースに 20 Gy の放射線照射を併用した．**結論**．paclitaxel, carboplatin による化学療法と放射線照射の併用が有効と考えられた胸腺未分化癌進行例を経験した．(肺癌．2003;43:335-340)

索引用語 胸腺未分化癌，化学療法，パクリタキセル，カルボプラチン，放射線療法

A Case of Advanced Thymic Carcinoma Completely Resected After Chemoradiotherapy

Hirokazu Tanaka¹; Toshiaki Wakayama²; Masaharu Nakade¹;
Hiroyoshi Watanabe¹; Keijiro Kono¹; Masayuki Shintaku³

ABSTRACT **Background.** Standard treatment for advanced thymic carcinoma has not yet been established, and the prognosis is very poor. **Case.** A 49-year-old man suffered from undifferentiated thymic carcinoma with superficial cervical lymph node metastasis, corresponding to stage IVB of Masaoka's classification. He was treated with two cycles of chemotherapy consisting of paclitaxel and carboplatin, and concurrent radiotherapy of 40 Gy. The reduction rate of the tumor size was 77.4%, enabling it to be completely resected. The pathological examination revealed neither residual tumor cells in the resected specimen nor lymph node metastasis. Two cycles of postoperative chemotherapy with the same regimen and concurrent radiotherapy of 20 Gy were added. **Conclusion.** Preoperative chemotherapy with paclitaxel and carboplatin, and concurrent radiotherapy might be effective in advanced thymic carcinoma. (JLCC. 2003;43: 335-340)

KEY WORDS Undifferentiated thymic carcinoma, Chemotherapy, Paclitaxel, Carboplatin, Radiation

はじめに

稀な縦隔悪性腫瘍である胸腺癌の予後は不良で，未だ標準的治療法は確立されていない．今回 paclitaxel, carboplatin による化学療法に放射線治療を併用することで完全切除が可能となった胸腺未分化癌進行例を経験した

ので考察を加えて報告する．

症例

症例：49 歳，男性．

主訴：嘔声．

既往歴：39 歳時，痔核根治術，40 歳時，鼠径ヘルニア

大阪赤十字病院 ¹呼吸器外科，²呼吸器内科，³病理部．
別刷請求先：田中宏和，大阪赤十字病院呼吸器外科，〒543-8555
大阪府大阪市天王寺区筆ヶ崎 5-53.
Department of ¹Chest Surgery, ²Respiratory Medicine, ³Pathology, Osaka Red Cross Hospital, Japan.

Reprints: Hirokazu Tanaka, Department of Chest Surgery, Osaka Red Cross Hospital, 5-53 Hudegasaki, Tennouji-ku, Osaka-shi, Osaka 543-8555, Japan.

Received March 3, 2003; accepted May 20, 2003.

© 2003 The Japan Lung Cancer Society



Figure 1. Chest radiogram on admission shows enlargement of the right side of the upper mediastinum.

根治術．

喫煙歴：入院時まで1日40本×29年間．

現病歴：平成11年3月嚔声が出現し徐々に増悪．5月近医耳鼻科を受診し胸部XP，CTで異常影を指摘され，6月9日精査加療目的にて当院紹介入院．

入院時現症

身長169.6cm，体重56.6kg，体温36.3℃，血圧136/84mmHg，脈拍60回/分，整．異常心・呼吸音聴取せず．右鎖骨上窩に径約1cmの腫大リンパ節を1個触知．右声帯麻痺による嚔声を認めた．

入院時検査所見

血液検査では特に異常を認めず．NSE，SCC，CEA，TPA，SLX，CYFRA，AFP，β-HCGはすべて正常範囲で，抗アセチルコリン受容体抗体も陰性であった．入院時胸部XPでは右上縦隔が拡大しており，胸部CTでは前縦隔に大きさ約5cmの内部densityが不均一な腫瘤と縦隔リンパ節の腫大を認めた．また左右腕頭～上大静脈，右腕頭動脈根部が腫瘤によって強く圧排されており，これらの血管への浸潤が疑われた(Figure 1，2)．上肢静脈造影では右鎖骨下静脈～上大静脈の狭窄と左腕頭静脈の完全閉塞を認めた(Figure 3)．

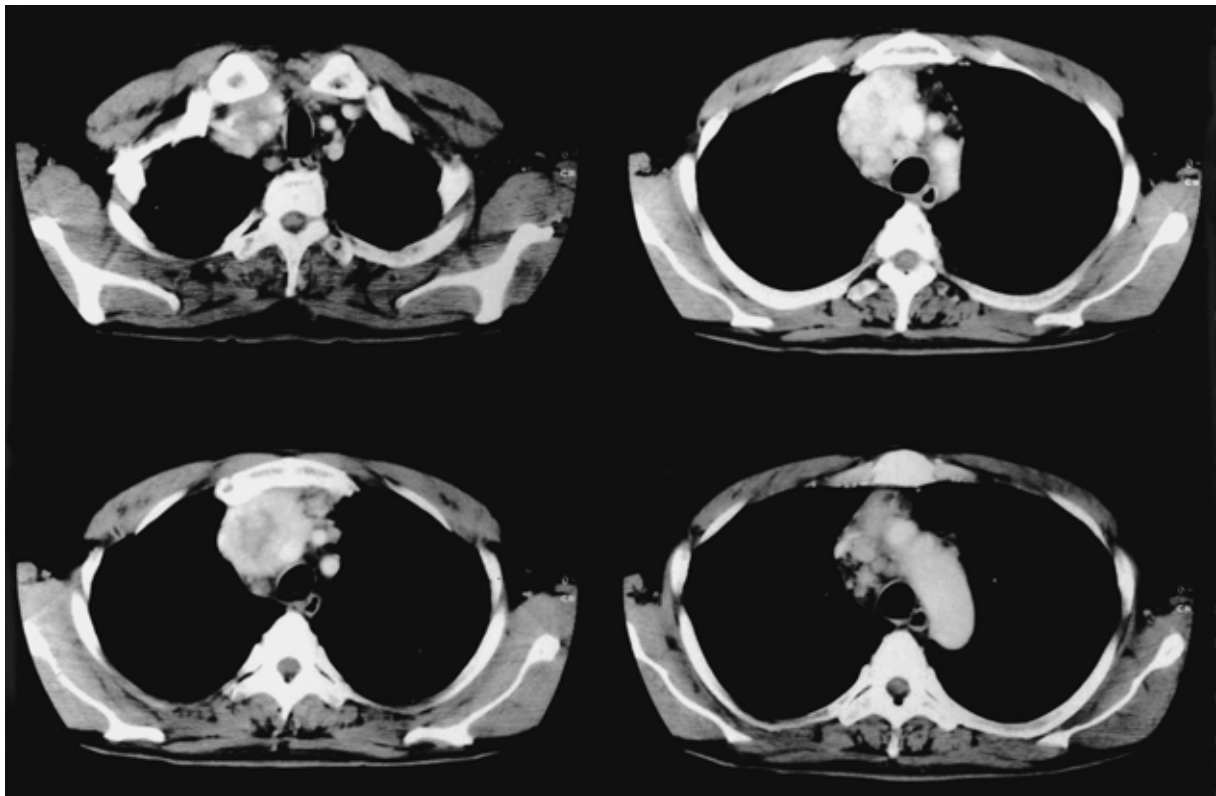


Figure 2. Chest CT shows a tumor in the anterior mediastinum with mediastinal lymph node swelling and compression of the adjacent great vessels.



Figure 3. Angiography shows stenosis from the right subclavian vein to the SVC and complete obstruction of the left brachiocephalic vein.

入院後経過

腫大した右浅頸リンパ節を生検した結果、大型で淡明な核を有する大小不同の細胞が不規則に配列する未分化癌の転移像を認めた (Figure 4)。画像検査で前縦隔以外に腫瘍を認めないことから胸腺原発未分化癌と診断した。病期は治癒切除困難な正岡分類 IVB 期に相当するため、肺癌化学療法に準じて paclitaxel 280 mg ($\times 175 \text{ mg/m}^2$) + carboplatin 550 mg ($\uparrow 5(\text{AUC}) \times (\text{GFR} + 25)$, $\text{GFR} = \{98 - 0.8(\text{年齢} - 20)\} / (\text{sCr} + 0.2) \times \text{BSA}(\text{m}^2) / 1.73$) による chemotherapy に放射線照射を同時併用した。化学療法 2 コース、コバルト 2 Gy/回 $\times 20$ 回照射を施行した時点の縮小率は 77.4% で (Figure 5)、治療中 Grade 3 の白血球減少症以外に重篤な副作用を認めなかった。chemoradiotherapy により腫瘍が著しく縮小したため、治癒切除が可能と考えて、平成 11 年 9 月右襟状切開に胸骨縦切開を加えて右頸部郭清、甲状腺右葉切除、拡大胸腺摘除、縦隔リンパ節郭清を施行した。癒痕化した腫瘍は前縦隔組織と一塊となり、頸部では甲状腺右葉と強く癒着していた。特に右鎖骨下、腕頭、上大静脈とは強固に癒着し、剥離には難渋した。左腕頭静脈は癒痕組織内に完全に埋没し剥離不可能であったため切断した。右腕頭、左鎖骨下、左総頸動脈からの剥離は比較的容易で血管形成の必要はなかった。術後病理検査では著しく増生した膠原線維内に正常胸腺組織が散在するのみで、腫瘍細胞の残存はなく、郭清リンパ節への転移も認めなかった (Figure 6)。術後経過は良好で paclitaxel 270 \times mg + carboplatin 550 \uparrow mg による化療 2 コースと 2 Gy/回 $\times 10$ 回の放射線照射を併用し、平成 12 年 1 月退院した。術後

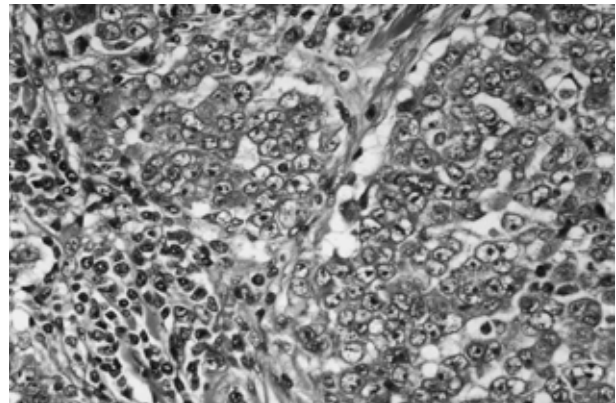


Figure 4. Histological findings of the biopsied right superficial cervical lymph node reveal metastasis of undifferentiated carcinoma.

40 ヶ月現在、健在で外来通院中である。

考 察

胸腺癌は縦隔腫瘍の約 3%、胸腺上皮性腫瘍の約 20% を占める稀な疾患で、中間生存期間 MST $\geq 1 \sim 25.5$ ヶ月、5 年生存率 22.2 ~ 42% とされており、標準的治療法は未だ確立されていない^{1,3}。治療方針の決定には正岡病期分類が広く用いられており、腫瘍が局所に限局する I, II 期の症例には外科的切除、局所浸潤あるいは遠隔転移を認める III, IV 期の症例には化学または放射線療法が選択されている。さらに III, IV 期であっても化学または放射線療法によって腫瘍が縮小し、治癒切除が期待できる場合には外科的切除が追加されている^{1,2}。Table 1 には現在までに本邦で誌上報告された化学・放射線治療後に外科的切除が行われた胸腺癌進行 14 例を自験例も含めて示す⁴⁻¹⁰。

年齢は 45 ~ 67 歳、男性 12 例、女性 2 例。治療前の正岡分類による病期は III 期 6 例、IVB 期 6 例、不明 2 例であった。組織型は 14 例中 squamous cell ca. 10 例、undifferentiated ca. 1 例、small cell ca. + undifferentiated ca. 1 例であった。胸腺癌組織型にはこれらの他に lymphoepithelioma-like ca., basaloid ca., sarcomatoid ca., clear cell ca., mucoepidermoid ca., adenocystic ca. が知られている。Suster らは small cell ca., clear cell ca., lymphoepithelioma-like ca., undifferentiated (anaplastic) ca., sarcomatoid ca. を high grade histology, squamous cell (epidermoid) ca., mucoepidermoid ca., basaloid ca. を low grade histology として、high grade histology の方が low grade histology よりも死亡率、転移・再発率が高いことから予後が不良としている¹¹。Table 1 では 14 例中 4 例が high grade histology で、うち 2 例が死亡 (39, 12 ヶ月

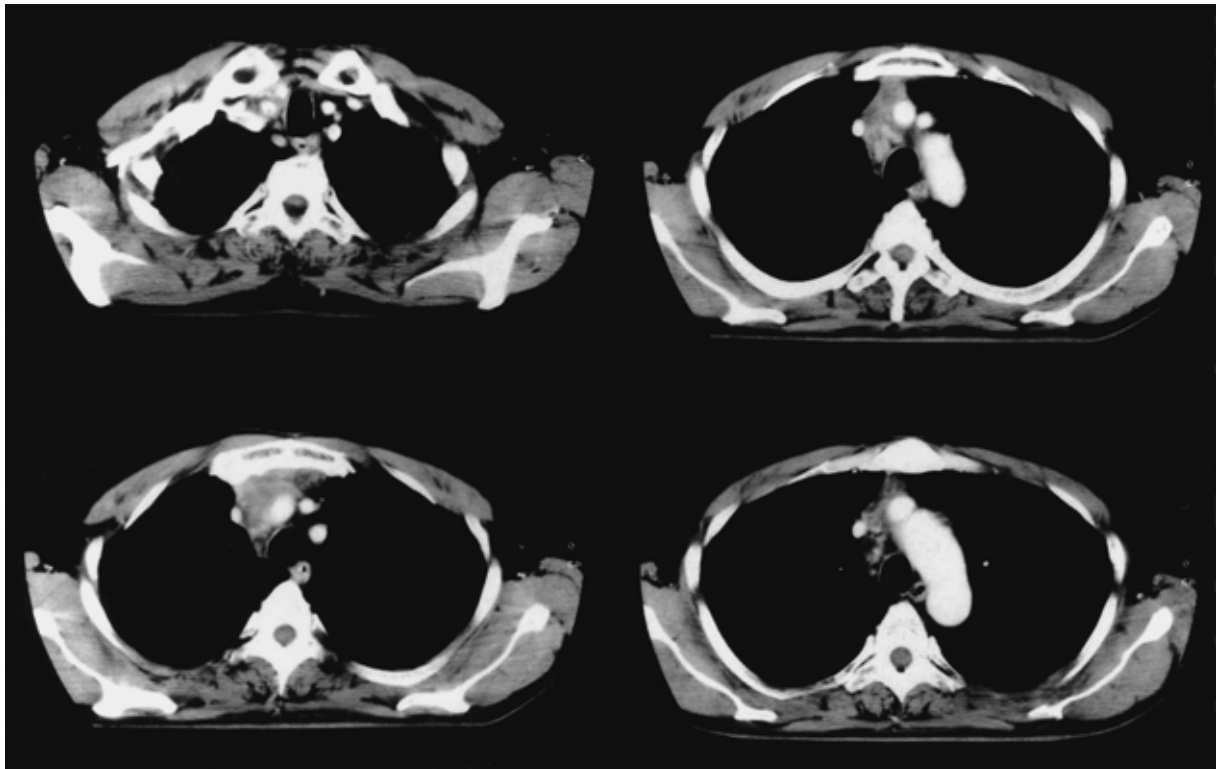


Figure 5. Chest CT after chemoradiotherapy shows significant reduction in size of the anterior mediastinal tumor and the mediastinal lymph node.

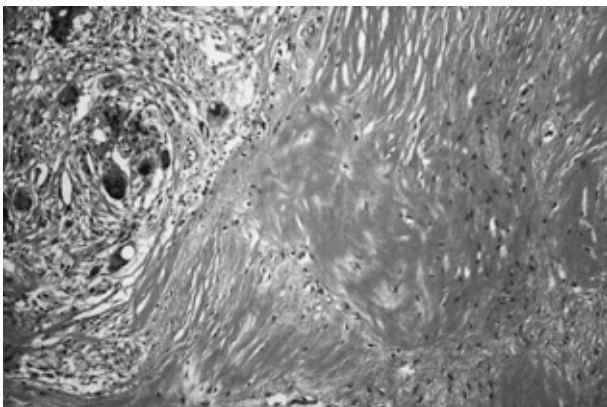


Figure 6. Histological findings of the resected tumor show no residual tumor cells.

目), low grade histology は 10 例で 3 例が死亡 (12, 51.9, 31.6 ヶ月目) しているが, 症例数が少なくすべて進行例であるため両者の間に差は見られなかった.

術前化学療法を見るとほぼ全例の化学療法 regimen に cisplatin を含んでいるが, 同一 regimen による施行例は殆ど見られない. その原因として胸腺癌には有効な化学療法が確立されていないため肺癌, 胸腺腫, germ cell

tumor 等に対する化学療法 regimen が用いられていることが考えられる. 現在までに胸腺癌の化学療法著効例は CDDP, VBL, BLM, VP16 を用いた Carlson ら, CDDP, VDS を用いた Sakuma らの報告以外見当たらず, 化学療法単独では未だ満足の行く結果は得られていない.¹²⁻¹⁴ 自験例で使用した paclitaxel は新規抗癌剤の一つで, carboplatin との併用は現在非小細胞肺癌に有用な regimen の一つと考えられている. この regimen で最初の胸腺腫瘍治療例を報告した Naveed らによると胸腺腫進行例で CR が得られたことから, この regimen が進行胸腺腫の first line chemotherapy として有用であると述べており, 胸腺腫と同様, 上皮性腫瘍である胸腺癌に対しても効果が期待できるものと考えられる.¹⁵

放射線治療を見ると術前 24 ~ 62 Gy, 術後 20 ~ 51 Gy と照射線量にばらつきがあり, 術後照射は自験例と不完全切除 3 例にのみ行われていた. この照射スケジュールに差が見られた原因として, 胸腺癌に対する放射線治療の効果が, 化学療法と同様明らかになっていないことが考えられる. しかし Hsu らの胸腺癌術後に放射線照射を追加した群と追加していない群とを比較した報告によると, 追加群で MST 延長, 5 年生存率の改善傾向が認められたことから, 完全切除後であっても高率に再発する胸

Table 1. Cases of thymic carcinoma operated after chemoradiotherapy reported in the Japanese literature

Case	Age/Sex	His.	Stage	Preoperative chemotherapy	Preoperative radiation (Gy)	Response	Operation	Postoperative chemotherapy	Postoperative radiation (Gy)	Outcome	Author
1	50/M	S.C.+Un.	IVB	CDDP+ADM	40	PR	IR	CDDP		dead, 39m	Yoshikawa, 1992
2	56/F	Sq.		CDDP+VDS+MMC	50		CR			alive, 85m	Nakahara, 1995
3	59/M	Sq.		CPA+VCR+PLD	40		CR			alive, 24m	Nakahara, 1995
4	67/M	Un.	III	CDDP+IFM+VDS	62	PR	CR			alive, 60m	Mori, 1995
5	59/F	Sq.	IVB	CDDP+VDS	24	PR	CR			alive, 4m	Akiyama, 1996
6	56/M	Un.	III	CDDP+ADM+CPA	50	NC	IR		30	dead, 24m	Maeda, 1998
7	59/M	Sq.	III	CDDP+CBDCA	32		IR		22	alive, 36m	Maeda, 1998
8	65/M	Sq.	IVB	CBDCA+VP16	47	NC	IR		51	dead, 12m	Maeda, 1998
9	61/M	Sq.	III	CDDP+VDS+MMC	39		CR			alive	Sawa, 1998
10	45/M	Sq.	III	CDDP+VDS+MMC	45					alive, 47m	Matsuoka, 2001
11	50/M	Sq.	III	CDDP+ADM+CPA, CDDP+ADM+VP16	45					alive, 32.5m	Matsuoka, 2001
12	64/M	Sq.	IVB	CDDP+VP16	25					dead, 51.9m	Matsuoka, 2001
13	46/M	Sq.	IVB	CDDP+VP16	45					dead, 31.6m	Matsuoka, 2001
14	49/M	Un.	IVB	TXL+CBDCA	40	PR	CR	TXL+CBDCA	20	alive, 40m	Tanaka, 2003

His.: Histology; S.C.: Small cell carcinoma; Un.: Undifferentiated carcinoma; Sq.: Squamous cell carcinoma; CDDP: Cisplatin; ADM: Adriamycin; VDS: Vindesine; MMC: Mitomycin C; CPA: Cyclophosphamide; VCR: Vincristine; PLD: Prednisone; IFM: Ifosfamide; CBDCA: Carboplatin; TXL: Paclitaxel; PR: Partial response; NC: No change; CR: Complete resection; IR: Incomplete resection; : not performed; vacant: unknown.

腺癌に対しては、放射線治療が局所再発を制御する上で重要な役割を果たすものと考えられる²

術前治療の効果が判明しているものは14例中6例で、PR 4例、NC 2例、不明 8例であった。PR 4例中3例で腫瘍が完全切除されているのに対して、NC例は2例とも不完全切除に終わっていた。また手術で腫瘍が完全切除されたものは6例、不完全切除は4例、不明は4例で、自験例を除く完全切除例には術後治療は追加されていない。不完全切除例の術後には化学療法が1例、放射線治療が3例に追加されているが、両者を併用された症例は見られなかった。また完全切除6例は全例生存しているのに対して、不完全切除4例のうち3例が死亡していることから、胸腺癌進行例であっても、術前治療によって縮小した腫瘍を完全切除し得た場合には、長期生存が期待できるものと考えられる。

胸腺癌診断時には大半の症例が手術適応のないIII~IVB期に相当すると言われており、今後胸腺癌予後の改善を図るには、進行例に対して外科的完全切除を目標として積極的に化学療法、放射線治療を行う集学的治療が必要と考えられる。さらに完全切除後であっても局所再発、転移予防のために化学あるいは放射線療法の追加が必要と考えられる¹⁻³

胸腺未分化癌進行例の予後は不良で、自験例のように化学・放射線治療の併用によって腫瘍の完全切除が可能となった報告は非常に少なく、術前治療によって切除標本中に腫瘍細胞の残存を見なかった報告も殆どないことから、paclitaxel, carboplatinによる化学療法と放射線照射の併用は、胸腺癌進行例に対して試みる価値のある治療法と考えられた。

また我々の検索した限りでは、自験例以外に進行胸腺癌の術前化学療法にpaclitaxel, carboplatinを用いた報告は見当たらず、今後胸腺癌に有用な化学療法を開発する上で有益な情報を提供するものと考えられた。

REFERENCES

1. Quagliano PV. Thymic carcinoma: case reports and review. *J Thorac Imaging* 1996;11:66-74.
2. Hsu CP, Chen CY, Chen CL, et al. Thymic carcinoma. Ten years' experiences in twenty patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:615-620.
3. Bacha EA, Chapelier AR, Macchiarini P, et al. Surgery for invasive primary mediastinal tumors. *Ann Thorac Surg* 1998;66:234-239.
4. 良河公一, 榎本 準, 福田康二. 化学療法, 放射線療法が著効した胸腺癌の1例. *肺癌*. 1992;32:553-557.
5. 中原数也, 藤井義敬, 松村見秀, 他. 縦隔悪性腫瘍に対する手術の意義. 連続223症例の検討. *日胸外会誌*. 1995;43:33-37.
6. 森 公介, 小島研介, 安藤陽夫, 他. 術前化学療法, 放射

- 線療法が著効した胸腺未分化癌の1例．肺癌．1995;35:357-362.
- 7 . 秋山靖人, 斉藤勢也, 木村 秀, 他 . 術前の化学および放射線療法の併用が有効であった胸腺癌の1例 . 日胸疾会誌 . 1996;34:1030-1034.
 - 8 . 前田 元, 桑原 修, 森 隆, 他 . 胸腺癌に対する治療内容の分析 . 肺癌 . 1998;38:309-316.
 - 9 . 澤 祥幸, 吉田 勉, 生駒哲朗, 他 . 集学的治療を施行した胸腺癌の1例 . 岐阜市民病院年報 . 1998;18:38-42.
 - 10 . 松岡英仁, 坪田徳昭, 西尾 涉, 他 . 胸腺癌8例の臨床的検討 . 日呼外会誌 . 2001;15:544-547.
 - 11 . Suster S, Rosai J. Thymic carcinoma. A clinicopathologic study of 60 cases. *Cancer*. 1991;67:1025-1032.
 - 12 . Carlson RW, Dorfman RF, Sikic BI. Successful treatment of metastatic thymic carcinoma with cisplatin, vinblastine, bleomycin, and etoposide chemotherapy. *Cancer*. 1990;66:2092-2094.
 - 13 . Sakuma F, Ohishi A, Sugino T, et al. A case of thymic squamous cell carcinoma that responded remarkably to systemic chemotherapy . 呼吸 . 1999;18:667-671.
 - 14 . Koizumi T, Takabayashi Y, Yamagishi S, et al. Chemotherapy for advanced thymic carcinoma: clinical response to cisplatin, doxorubicin, vincristine, and cyclophosphamide (ADOC chemotherapy) *Am J Clin Oncol*. 2002;25:266-268.
 - 15 . Jan N, Villani GM, Trambert J, et al. A novel second line chemotherapy treatment of recurrent thymoma. *Med Oncol*. 1997;14:163-168.