

化学療法が著効を呈した胸腺未分化癌の1例

中村治彦¹・川崎徳仁¹・田口雅彦¹・北村 創²

要旨—— **背景**、胸腺癌は比較的稀な疾患であり、非切除例に対する化学療法の有効性は確立されていない。**症例**、70歳の女性。呼吸困難を主訴として来院し、上大静脈と両肺に浸潤する前縦隔腫瘍が指摘された。穿刺針生検で胸腺未分化癌の診断を得たが、根治切除不能と判断し、cisplatin と etoposide による化学療法を3サイクル行い、診査生検を行ったところ、切除組織の病理検索で腫瘍生細胞は完全に消失していた。放射線治療を追加し、化学療法終了後10か月経過した現在、局所再発や遠隔転移は認めていない。**結論**、胸腺未分化癌に対し cisplatin と etoposide による化学療法が著効を呈した1例を経験した。胸腺癌の組織亜型に基づく化学療法感受性のデータ集積は重要と考えられる。(肺癌. 2006;46:765-768)

索引用語—— 胸腺腫, 胸腺癌, 未分化癌, 化学療法

A Case of Undifferentiated Carcinoma of the Thymus Effectively Treated by Chemotherapy

Haruhiko Nakamura¹; Norihito Kawasaki¹; Masahiko Taguchi¹; Hajime Kitamura²

ABSTRACT—— **Background**. Thymic carcinoma is a relatively rare disease, for which the effectiveness of chemotherapy has not yet been established. **Case**. A 70-year-old woman presented with dyspnea. An anterior mediastinal tumor invading the superior vena cava and both lungs was detected. Undifferentiated carcinoma of the thymus was diagnosed by percutaneous needle biopsy. Since the tumor was unresectable, the patient was treated with 3 cycles of chemotherapy using cisplatin and etoposide, and no viable tumor cells were found in the exploratory biopsy specimen. After additional radiotherapy, the patient is free from local recurrence and distant metastases at 10 months after completion of chemotherapy. **Conclusion**. We successfully treated a case of undifferentiated carcinoma of the thymus by chemotherapy with cisplatin and etoposide. We believe that data accumulation concerning chemosensitivity according to histologic subtypes of thymic carcinoma is important. (*JJLC*. 2006;46:765-768)

KEY WORDS—— Thymoma, Thymic carcinoma, Undifferentiated carcinoma, Chemotherapy

はじめに

胸腺癌は比較的稀な疾患で、最近の本邦集計¹によると、胸腺上皮性腫瘍に占める割合は14.1%と報告されている。治療の第一選択は外科切除²であるが、局所浸潤傾向が強く、治癒切除が困難なことも多い。化学療法、^{3,5}放

射線療法^{6,7}の有効性が報告されているが、症例数が少ない上、組織型が多彩なため、標準治療は確立されていないのが現状である。最近、切除不能の胸腺未分化癌に対し化学療法が奏効し、画像上はpartial response (PR)、診査生検組織で腫瘍細胞の完全消失をみた1例を経験したので報告する。

国際医療福祉大学附属熱海病院 ¹呼吸器外科, ²病理.

別刷請求先: 中村治彦, 国際医療福祉大学附属熱海病院呼吸器外科, 〒413-0012 静岡県熱海市東海岸町13-1 (e-mail: h.nakamura@iuhw.ac.jp).

Departments of ¹Chest Surgery, ²Pathology, Atami Hospital, International University of Health and Welfare, Japan.

Reprints: Haruhiko Nakamura, Department of Chest Surgery, Atami Hospital, International University of Health and Welfare, 13-1 Higashikaigancho, Atami-shi, Shizuoka 413-0012, Japan (e-mail: h.nakamura@iuhw.ac.jp).

Received April 28, 2006; accepted August 28, 2006.

© 2006 The Japan Lung Cancer Society



Figure 1. Chest radiograph on admission. A large mediastinal tumor invading both lungs could be seen. Pleural effusion was evident on the right side.

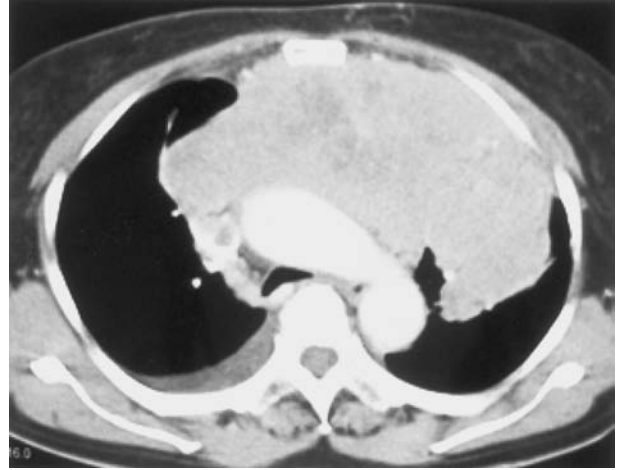


Figure 2. Chest CT on admission. A large anterior mediastinal tumor invaded both lungs and the superior vena cava. The trachea was compressed by the tumor.

症 例

70歳，女性。

主訴：呼吸困難。

家族歴：特記すべき事項なし。

既往歴：特記すべき事項なし。

喫煙歴：なし。

現病歴：半年前から咳嗽，2週間前から労作時呼吸困難が出現し，日常生活に支障をきたすようになったため近医を受診した。胸部異常陰影を指摘され，精査目的で当科紹介受診となった。

入院時現症：身長 145.6 cm，体重 44.7 kg，血圧 106/63 mmHg，脈拍 96/分，体温 36.8℃，体表リンパ節，肝，脾を触知せず，顔面の軽度浮腫と左肺呼吸音減弱を認めた。

血液・生化学検査：入院時検査で，LDH 1085 U/l，CRP 0.91 mg/dl，及び血糖値 135 mg/dl と上昇を認めたが，検索した3種の腫瘍マーカーは，carcinoembryonic antigen (CEA) <0.4 ng/ml，alfa-fetoprotein (AFP) <1.2 ng/ml，Cyfra 0.5 ng/ml と総て陰性であった。

画像検査：入院時胸部 X 線写真，胸部 CT で，前縦隔を占拠し，上大静脈と両肺に浸潤する大きさ 18×14×12 cm の腫瘍を認めた (Figure 1, 2)。少量の右胸水貯留を認めるとともに気道は圧排狭窄を呈していた。頭部 CT，腹部 CT，骨シンチグラフィで遠隔転移は検出されなかった。

経皮穿刺針生検：組織生検針を用いた経皮生検によ

り，特定の分化傾向を示さない大小不同の腫瘍細胞が混在しつつ増殖する所見を認め，胸腺未分化癌の診断を得た (Figure 3)。免疫染色の結果，vimentin が一部の大型腫瘍細胞の細胞質で陽性を示したほかは，neuron specific enolase (NSE)，S100 蛋白，synaptophysin，chromogranin A，epithelial membrane antigen (EMA)，CEA，cytokeratin は総て陰性であった。

治療経過：大血管と両肺に明らかな浸潤があることから，正岡の胸腺腫病期分類Ⅲ期と判定した。大血管浸潤がみられることから，手術適応なしと判断し，cisplatin (80 mg/m²，day 1) と etoposide (100 mg/m²，day 1, 3, 5) による併用化学療法を行った。Grade IV の好中球減少が出現したため，2サイクル目以降は etoposide を 80 mg/m² に減量し，4週間隔で計3サイクル施行した。その結果，胸水消失と 87% の腫瘍退縮を認め，治療効果は PR であった (Figure 4, 5)。腫瘍が著しく縮小したため胸骨正中切開で遺残腫瘍の完全摘出を試みたが，周囲臓器への固着が著しく，根治切除には大血管置換と両肺に及ぶ切除を要したため，侵襲過大と判断し可及的切除 (診査生検) に留めた。切除腫瘍の病理検索では腫瘍生細胞を認めず，化学療法が著効したものと判定した。術後，放射線照射 50 Gy を追加し，化学療法終了後 10 か月を経た現在，再発の徴候を認めず，患者は良好な日常生活を営んでいる。

考 察

2004年に発表された胸腺腫瘍の WHO 分類⁸によると，1999年分類の胸腺癌カテゴリーであった type C は廃され，高分化胸腺癌 (type B3) 以外は扁平上皮癌，類

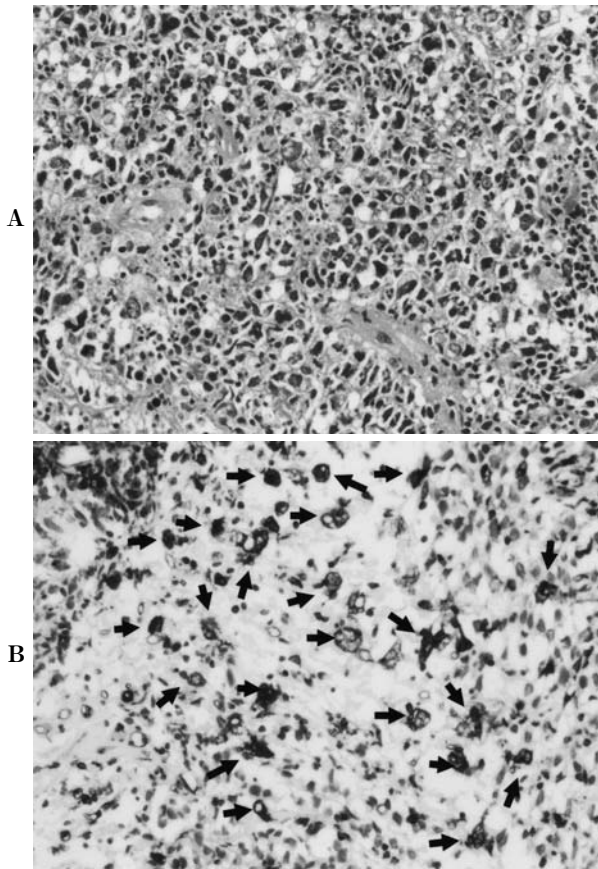


Figure 3. Histologic specimens obtained by percutaneous needle biopsy before treatment. **A.** Hematoxylin eosin stain ($\times 400$). Undifferentiated tumor cells showed monotonous growth. **B.** Immunostain for vimentin ($\times 400$). Vimentin was positive in the cytoplasm of larger tumor cells (arrows).

基底細胞癌, 粘表皮癌, リンパ上皮腫様癌, 肉腫様癌, 淡明細胞癌, 乳頭腺癌, 非乳頭腺癌, t (15:19) 転座を伴う癌, 及び胸腺未分化癌の10種類として個別に記載されている。本例はこのうちの未分化癌と病理診断された。上大静脈と両肺に浸潤し, 巨大腫瘍を形成していたことから, 増殖能がきわめて高いと推測されたが, 遠隔転移を認めず, 局所に限定された浸潤能を示していた。また, 免疫染色の結果から小細胞癌に代表される神経内分泌系腫瘍とは一線を画した腫瘍と考えられた。EMA や cytokeratin など上皮系抗原が陰性であったが, 細胞・組織形態上は間葉系腫瘍を示唆する所見は認められなかった。

胸腺癌化学療法のレジメとして CODE (cisplatin, vincristine, doxorubicin, etoposide),⁹ ADOC (cisplatin, doxorubicin, vincristine, cyclophosphamide),⁵ VIP (etoposide, ifosfamide, cisplatin),⁴ PE (cisplatin,



Figure 4. Chest radiograph after 3 cycles of chemotherapy. The mediastinal tumor drastically decreased in size, and the right pleural effusion disappeared.

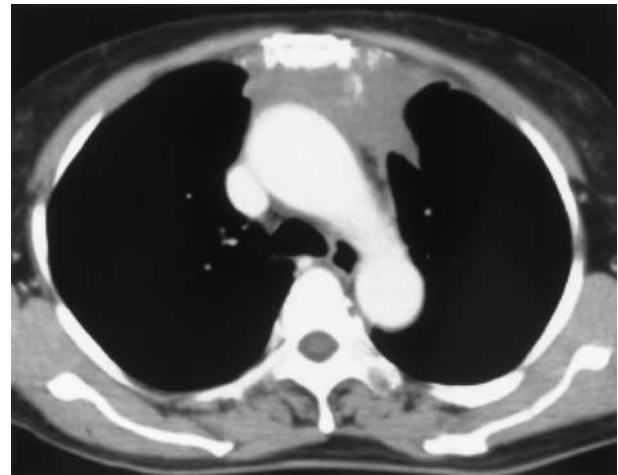


Figure 5. Chest CT after 3 cycles of chemotherapy. The mediastinal tumor drastically decreased in size, although invasion into the left lung was present. The tracheal lumen became widened.

etoposide)¹⁰ などが報告されている。胸腺癌を含む胸腺上皮性腫瘍に対するVIP療法の奏効率は32%⁴と報告されているが, 胸腺癌の組織亜型が多彩¹¹なことを考慮すると, エビデンスとなり得るデータではない。本邦からは胸腺癌の1例報告が散見され, 本例と同様に化学療法が奏効した未分化癌の報告¹²もある。胸腺癌のうちの約70%は扁平上皮癌が占める¹が, 今後はそのほかの組織亜型を含め正確に病理診断を行い, 治療反応性を検証

していく必要があると考えられる。

本例では当初、軽度の上大静脈症候群が出現していたが、なるべく奏効実績^{13,14}のある薬剤を選択したいと考え、敢えて補液量を要する cisplatin と etoposide の併用療法¹⁰を施行した。下肢の静脈から投与し、利尿剤併用で循環血漿量をコントロールすることで安全に施行できたと考えている。

化学療法後の病理組織検索で生細胞は検出されなかったが、少数の癌細胞が遺残している可能性を否定できなかったため、放射線治療を追加した。胸腺癌に対しては一般に化学療法、外科切除、放射線療法を組み合わせた multimodality therapy¹⁵が推奨されている。予後を規定するのは手術根治度や PS (performance status) で、組織亜型中では扁平上皮癌が比較的予後良好ともいわれている。今後はさらに情報を集積し、各組織亜型ごとに最適の治療方針を模索していく必要があると考える。

本症例は、外来で経過観察中であるが、現時点では、局所再発や遠隔転移は出現していない。今後、引き続き慎重な経過観察を行っていく予定である。

REFERENCES

1. Kondo K, Monden Y. Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:878-885.
2. Lucchi M, Mussi A, Ambrogi M, et al. Thymic carcinoma: a report of 13 cases. *Eur J Surg Oncol.* 2001;27:636-640.
3. Kitami A, Suzuki T, Kamio Y, et al. Chemotherapy of thymic carcinoma: analysis of seven cases and review of the literature. *Jpn J Clin Oncol.* 2001;31:601-604.
4. Loehrer PJ Sr, Jiroutek M, Aisner S, et al. Combined etoposide, ifosfamide, and cisplatin in the treatment of patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an intergroup trial. *Cancer.* 2001;91:2010-2015.
5. 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.
6. Hsu HC, Huang EY, Wang CJ, et al. Postoperative radiotherapy in thymic carcinoma: treatment results and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52:801-805.
7. Nonaka T, Tamaki Y, Higuchi K, et al. The role of radiotherapy for thymic carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2004;34:722-726.
8. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, et al. *World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart.* Lyon: International agency for research on cancer press; 2004.
9. Yoh K, Goto K, Ishii G, et al. Weekly chemotherapy with cisplatin, vincristine, doxorubicin, and etoposide is an effective treatment for advanced thymic carcinoma. *Cancer.* 2003;98:926-931.
10. Suzuki M, Ando S, Iida T, et al. Multimodality therapy and significance of serum CYFRA21-1 for thymic carcinoma. *Oncol Rep.* 2005;13:1127-1131.
11. Takahashi K, Yoshida J, Nishimura M, et al. Thymic carcinoma. Outcome of treatment including surgical resection. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;48:494-498.
12. 植木智之, 上島康生, 栗岡英明, 他. 術前多剤併用化学療法により完全切除が可能になった巨大胸腺癌. 胸部外科. 2005;58:320-323.
13. 長井一信, 永廣 格, 青江 基, 他. 術前化学療法が有効であった胸腺癌の2例. 胸部外科. 2000;53:421-424.
14. Nakamura Y, Kunitoh H, Kubota K, et al. Platinum-based chemotherapy with or without thoracic radiation therapy in patients with unresectable thymic carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2000;30:385-388.
15. Lucchi M, Mussi A, Basolo F, et al. The multimodality treatment of thymic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;19:566-569.