

## 術前化学療法により腫瘍マーカーが正常化し完全切除した 胸腺未分化癌の1例

長門 芳<sup>1,2</sup>・柴 光年<sup>1</sup>・飯田智彦<sup>1</sup>・  
柿澤公孝<sup>1</sup>・佐藤行一郎<sup>1</sup>・藤澤武彦<sup>2</sup>

**要旨**—— **背景**. 胸腺癌は比較的稀な腫瘍であり、特に進行期症例では、その治療法は未だ確立されていない。 **症例**. 55歳男性。職場健診にて胸部異常影を指摘され当科紹介となった。胸部 X 線写真では左肺門部に巨大な腫瘍影を認め、CT では前縦隔から左胸腔内に大きく突出する長径 9.5 cm の腫瘍影を認めた。腫瘍は左腕頭静脈、大動脈、肺動脈起始部と接して存在しており、各々への浸潤を疑った。また腫瘍マーカーは AFP : 24.9 ng/ml, NSE : 26.0 ng/ml, CYFRA : 34.0 ng/ml と高値を示しており前縦隔腫瘍の診断にて入院となった。入院後、経皮的吸引細胞診及び組織診を行い、胸腺癌（正岡 III 期）と診断した。CDDP + VNR による化学療法を 2 コース施行したところ著明な腫瘍の縮小を認め、腫瘍マーカーも正常範囲となったため、腫瘍を左肺上葉とともに en bloc に摘出した。病理診断は胸腺未分化癌であった。術後放射線治療及び化学療法を施行し、現在術後 12 ヶ月が経過したが再発なく、元気に社会復帰している。 **結論**. 進行期胸腺癌症例では、術前化学療法に外科切除術の併用が治療の 1 選択肢となる可能性が示唆された。（肺癌. 2007;47:347-353）

**索引用語**—— 縦隔腫瘍, 胸腺癌, 化学療法, 腫瘍マーカー, 外科治療

## A Case of Undifferentiated Thymic Cancer Completely Resected After Induction Chemotherapy

Kaoru Nagato<sup>1,2</sup>; Mitsutoshi Shiba<sup>1</sup>; Tomohiko Iida<sup>1</sup>;  
Kimitaka Kakizawa<sup>1</sup>; Kouichirou Satoh<sup>1</sup>; Takehiko Fujisawa<sup>2</sup>

**ABSTRACT**—— **Background**. Thymic cancer is a comparatively rare tumor, and no standard treatment has been established for advanced stage cases. **Case**. A 55-year-old man visited our institution because of an abnormal shadow on a chest X-ray film. Chest X-ray film demonstrated a large mass shadow in the left hilar region, and chest CT film revealed a giant mass in the left anterior mediastinum with compression of the adjacent great vessels. The serum levels of AFP, NSE and CYFRA were increased. Percutaneous needle biopsy revealed that the tumor was thymic cancer and the clinical stage was Masaoka III. The patient underwent 2 courses of systemic chemotherapy (CDDP 80 mg/m<sup>2</sup>, VNR 20 mg/m<sup>2</sup> × 2 courses). The response was good, and levels of tumor markers, NSE and CYFRA also decreased to within the normal range. After that, we resected the mediastinal tumor completely with the left upper lobe of the lung. The pathological diagnosis was thymic cancer, poorly differentiated type. After postoperative radiation therapy the patient is doing well 12 months after operation. Postoperative chemotherapy was then added. **Conclusion**. Combination of preoperative chemotherapy and surgery could become a treatment for advanced thymic cancer. (*JJLC*. 2007;

<sup>1</sup>国保直営総合病院君津中央病院呼吸器外科；<sup>2</sup>千葉大学大学院医学研究院胸部外科学。

別刷請求先：長門 芳，千葉大学大学院医学研究院胸部外科学，〒260-8670 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1 (e-mail: nagato@graduate.chiba-u.jp)。

<sup>1</sup>Department of Thoracic Surgery, Kimitsu Central Hospital, Japan; <sup>2</sup>Department of Thoracic Surgery, Graduate School of Medi-

cine, Chiba University, Japan.

Reprints: Kaoru Nagato, Department of Thoracic Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8670, Japan (e-mail: nagato@graduate.chiba-u.jp).

Received September 7, 2006; accepted June 13, 2007.

© 2007 The Japan Lung Cancer Society

47:347-353)

**KEY WORDS** — Mediastinal tumor, Thymic cancer, Chemotherapy, Tumor marker, Surgery

## はじめに

前縦隔腫瘍の中で胸腺腫瘍は最も頻度の高い疾患であるが、胸腺癌は比較的稀な疾患であり、またその治療法は未だ確立されていない。また胸腺腫と比較して予後不良であり、特に未分化癌は報告も少なくさらに予後不良である。<sup>1</sup> われわれは術前化学療法を行うことでより安全に完全切除が可能となったと考えられる胸腺癌の1例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

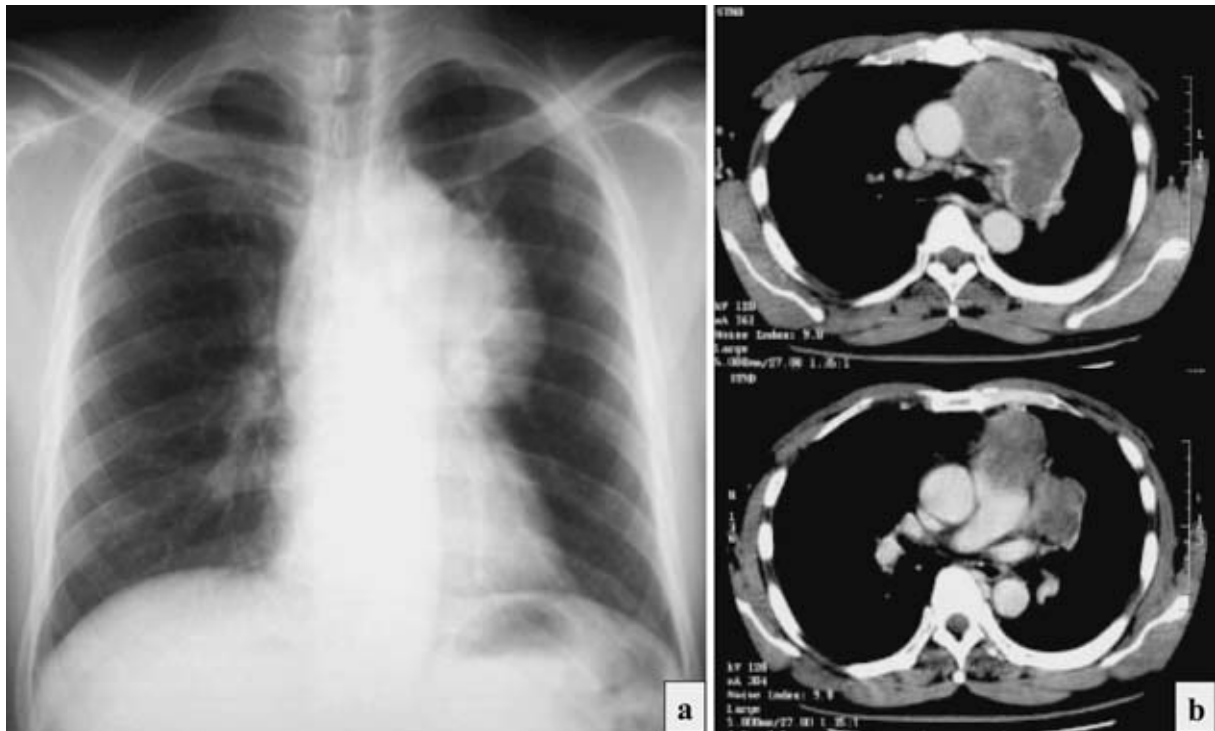
## 症 例

症例は55歳、男性で、主訴はなし。既往歴、家族歴に特記事項はない。現病歴は、2005年6月職場の健診にて胸部異常影を指摘され近医受診。胸部X線写真上、前縦隔腫瘍を疑われ当科紹介、精査加療目的に入院となった。

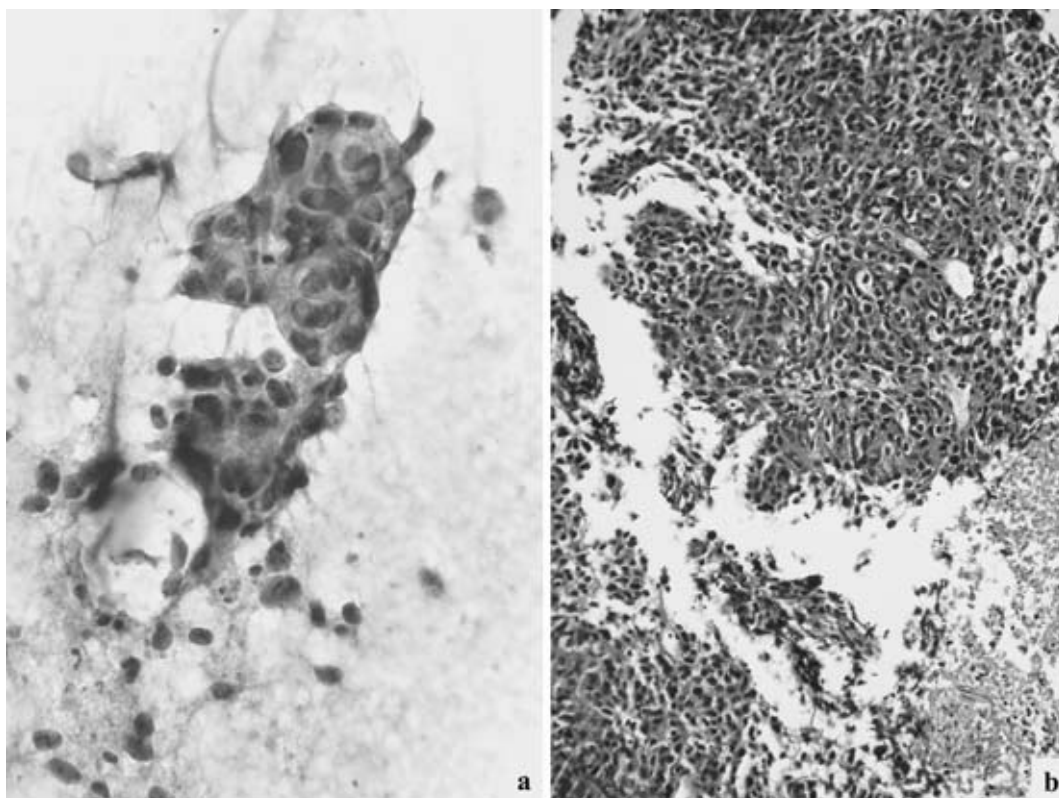
入院時現症：身長173.5 cm、体重71.3 kg。呼吸音、心音ともに異常を認めず、表在リンパ節は触知せず、また睾丸も含めその他身体的異常所見を認めなかった。

入院時検査所見：末梢血液一般検査に異常を認めず、生化学検査では軽度肝機能障害のみを認めた。腫瘍マーカーはAFP：24.9 ng/ml、NSE：26.0 ng/ml、CYFRA：34.0 ng/mlと高値を示していた。またCEA、CA19-9、SCC、HCGβ、抗Ach R抗体は正常範囲内であった。入院時胸部単純X線所見では左肺門部に巨大な腫瘤影を認めた(Figure 1a)。入院時胸部CTでは、前縦隔から左胸腔内に大きく突出する辺縁不整、境界一部不明瞭、やや内部不均一な径9.5×6.0 cm大の腫瘤影を認めた。腫瘍は左腕頭静脈、大動脈、肺動脈起始部に接して存在しており、各々への浸潤を疑った(Figure 1b)。経皮的針吸引細胞診と針生検組織診が施行された。細胞診では大型で大小不同のクロマチンに富む異型性の高い核を有する腫瘍細胞が集塊を形成して認められた。また、組織診では強い壊死を伴った腫瘍細胞の充実性増殖を認め、胸腺癌、poorly differentiated type、画像所見と併せて臨床病期T3N0M0、正岡III期と診断した(Figure 2)。

入院後経過：手術による完全切除の可能性が高くなる



**Figure 1.** a. Chest X-ray film on admission showed a mass in the left mediastinum. b. Chest CT film revealed a giant mass in the left anterior mediastinum with compression of the adjacent great vessels.



**Figure 2.** a. Needle aspiration cytology and biopsy. The cytology specimen showed tumor cell clusters with epithelial arrangement (Papanicolaou stain  $\times 100$ ). b. The biopsy specimen revealed the proliferation of tumor cells with necrosis (Hematoxylin and eosin stain  $\times 50$ ).

こと、大血管の合併切除や人工血管などの使用を回避できる可能性を期待し、全身化学療法を開始、cisplatin (CDDP) 80 mg/m<sup>2</sup> (day 1), vinorelbine (VNR) 20 mg/m<sup>2</sup> (day 1, 8) を2コース施行したところ著明な腫瘍の縮小を認めた (Figure 3a)。また胸部CT (Figure 3b) で縮小率52%と partial response (PR) の効果であったが、腫瘍の一部には嚢胞形成も認め、化学療法は著効したと考えられた。またNSE: 4.1 ng/ml, CYFRA: 2.8 ng/mlと正常範囲内に低下したため腫瘍切除術を施行した (Figure 4)。化学療法中、好中球減少症が見られたが、granulocyte-colony stimulating factor 投与にて改善した。

手術所見：胸骨正中切開にて腫瘍を切除した。腫瘍は胸腺と一塊になって前縦隔から左肺門部に進展し、肺門部近傍では左肺上葉と強固に癒着、また心膜とも癒着しており浸潤を疑った。しかし術前危惧されていた大血管への浸潤は認めなかった。左上葉、心膜を合併切除し胸腺とともに腫瘍を完全に摘出した。摘出標本では、腫瘍の大きさは90×60×45 mm大であった。断面では腫瘍の大部分が壊死に陥っており、化学療法の効果と思われた。また左肺上葉、心膜とは強固に癒着していたが浸潤は認

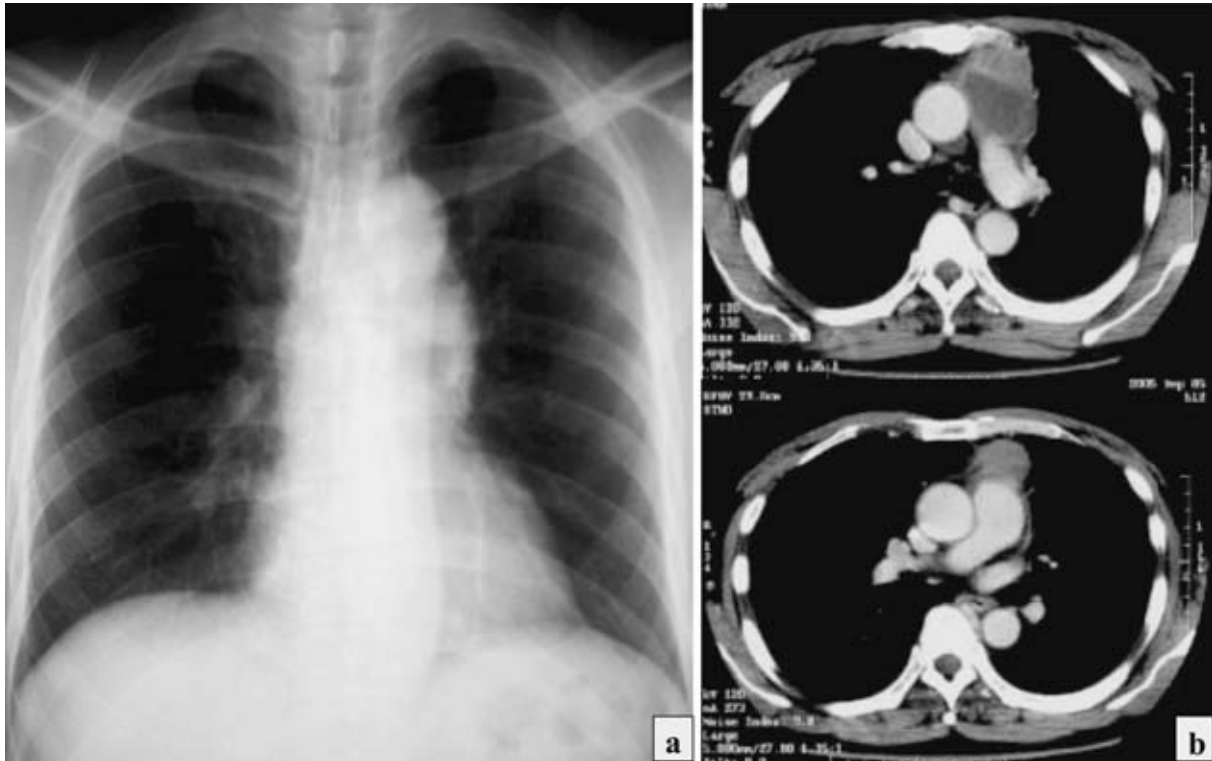
めなかった (Figure 5)。

病理組織所見：弱拡大では、腫瘍は厚い線維組織に囲まれており、線維性被膜外への進展は認められなかった。また腫瘍の大部分は壊死に陥っていた。しかし腫瘍の一部には、充実性に vivid な紡錘形の腫瘍細胞の胞巣を認め、間質にはリンパ球が散在しており、Ef. G2R と診断された。また免疫染色では、上皮系のマーカーである AE1/AE3 が陽性、NSE, synaptophysin も一部陽性であり、胸腺未分化癌と診断された (Figure 6)。リンパ節#10は組織学的に腫瘍の転移を認めた。なお、入院時のAFP値が高値であり胚細胞腫瘍との関係が示唆されたが、組織学的にはそのような要素は認められなかった。

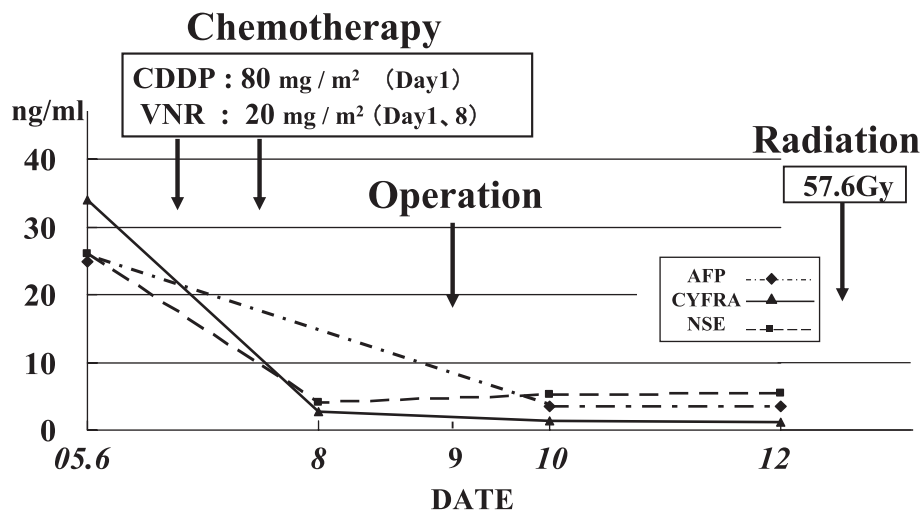
術後経過：術後の経過は良好で第21病日に退院となった。退院後腫瘍床を中心に放射線治療 (57.6 Gy) および化学療法 (CDDP + VNR) を外来にて施行し、現在術後12ヶ月が経過したが、再発の徴候なく職場復帰している。また、術後の腫瘍マーカーも現在まで正常範囲内にある (Figure 4)。

## 考 察

胸腺癌は Rosai ら<sup>2</sup> が1976年に報告し、現在まで症例



**Figure 3.** a. Chest X-ray film after chemotherapy revealed significant reduction in tumor size. b. Chest CT film after chemotherapy revealed 52% reduction in tumor size.

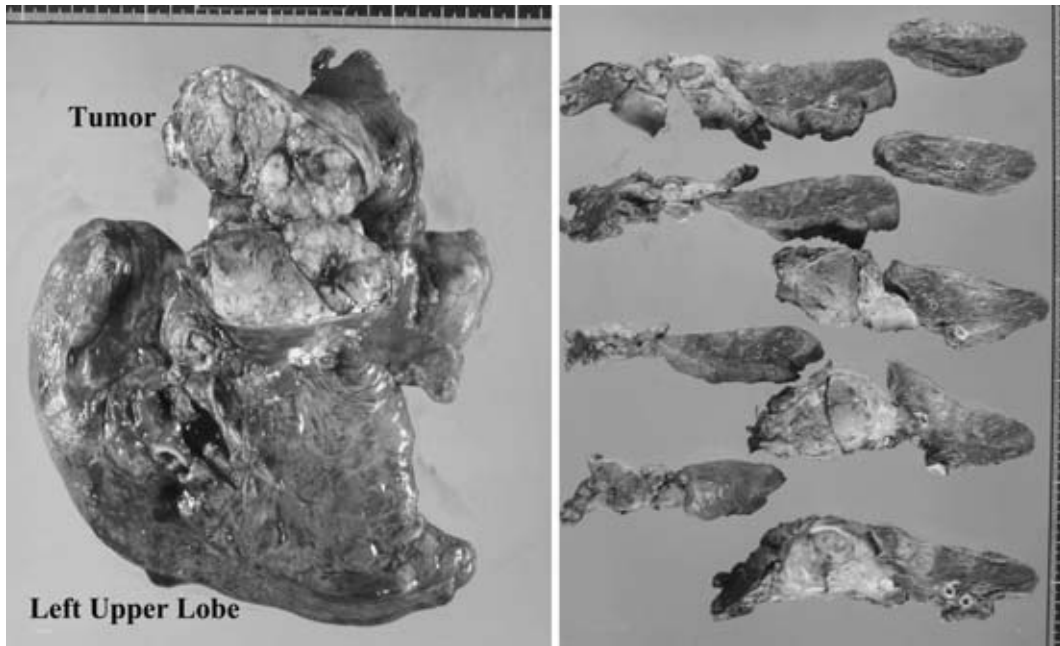


**Figure 4.** Change in tumor markers in relation to chemotherapy and operation.

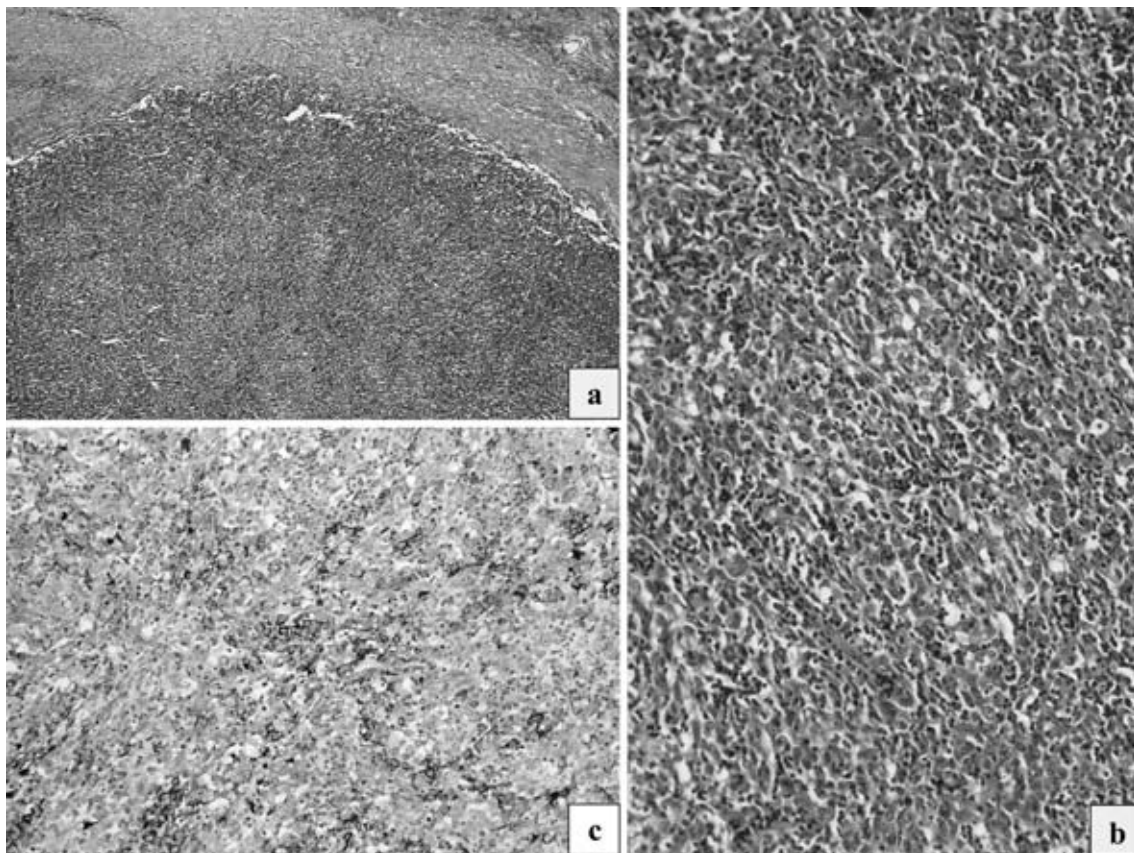
数が増加してきているが、その頻度は縦隔腫瘍の約3%、胸腺上皮性腫瘍の約20%を占める比較的稀な疾患である。胸腺腫瘍のWHO分類では胸腺癌は従来はType C Thymomaとして位置づけされたが、2004年の改訂で胸腺癌は胸腺腫とは独立して分類され、扁平上皮癌、腺癌、

未分化癌などの組織型別で分類されている。<sup>3</sup> 胸腺癌は未だ確立された治療法はなく予後不良で、さらに胸腺未分化癌に限ると、1年以内に死亡している報告が多く極めて予後不良である。<sup>4</sup> 胸腺癌の予後に関しては、Susterらにより胸腺癌の組織学的な悪性度をもとに、high





**Figure 5.** Macroscopic figure of the resected tumor and left lung upper lobe. Complete resection was performed without any reconstruction of the great vessels.



**Figure 6.** Microscopic figure of tumor showed tumor tissue with fibrosis (**a**: H.E.  $\times 10$ ), and residual viable tumor cells (**b**: H.E.  $\times 50$ ). Immunohistochemical (IHC) staining for AE1/AE3 was positive (**c**: IHC  $\times 100$ ).

**Table 1.** Reported Cases of Thymic Carcinoma, in Which the Response After Chemotherapy Was CR or PR

Response	His.	Age/Sex	Chemotherapy	Resection	Author
CR	Un.	21/M	CDDP + VBL + BLM + VP-16	(-)	Carlson (1990), <i>Cancer</i>
	Sq.	45/M	CDDP + VDS	(-)	Sakuma (1999), <i>Kokyu</i>
PR	Un.	68/M	CDDP + VBL CBDCA + VBL	IR	Mochizuki (2004), <i>Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi</i>
	Un (Large)	19/M	CDDP + ADM + VCR + CPA CBDCA + DXR + VCR	CR	Ueki (2005), <i>Jpn J Thorac Cardiovasc Surg</i>
	Poor.	44/M	CDDP + CPA + DXR + VP-16	CR	Nakamura (2000), <i>Jpn J Clin Oncol</i>
	Sq.	64/M	CDDP + VDS	CR	Kato (1997), <i>JJLC</i>
	Sq.	67/M	CDDP + ADM + VCR + CPA	CR	Nagai (2000), <i>Jpn J Cancer Clin</i>
	Sq.	49/M	CDDP + VBL + BLM CDDP + VDS + VP-16	(-)	Mochizuki (2004), <i>Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi</i>
	Sq.	40/M	CDDP + ADM + CPA + VP-16 CDDP + CPT-11	IR	Mochizuki (2004), <i>Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi</i>
	Neuro.	43/M	CDDP + CPT-11	CR	Mochizuki (2004), <i>Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi</i>

CR: Complete response, PR: Partial response, His.: Histology, Un.: Undifferentiated carcinoma, Sq.: Squamous cell carcinoma, Large: Large cell carcinoma, Poor.: Poorly differentiated carcinoma, Neuro.: Neuroendocrine carcinoma, CDDP: Cisplatin, VBL: Vinblastine, BLM: Bleomycin, VP-16: Etoposide, VDS: Vindesine, CBDCA: Carboplatin, ADM: Adriamycin, VCR: Vincristine, CPA: Cyclophosphamide, DXR: Doxorubicin, CPT-11: Irinotecan, -: Not performed, IR: Incomplete resection, CR: Complete resection.

grade と low grade の 2 群の病型に大別し、死亡率が前者では 84.6%, 後者では 0% であったことから、組織型による悪性度の評価が最も重要な予後因子であるとした。<sup>1</sup> 未分化癌は前者に、扁平上皮癌は後者に属している。近藤らも扁平上皮癌と非扁平上皮癌の症例の 5 年生存率をそれぞれ 65.6%, 14.3% と報告しており、<sup>5</sup> 前田らも扁平上皮癌と未分化癌の 5 年生存率をそれぞれ 52%, 35% と報告している。<sup>6</sup> このように胸腺扁平上皮癌は肺癌などに比べて予後は良好であるがこれは一般に胸腺扁平上皮癌が低悪性度であること、また放射線感受性が高い症例が多いことが影響していると林らは報告している。<sup>7</sup> 一方、未分化癌では非完全切除であった場合の長期生存率は稀であるが、<sup>7</sup> 近年術前の化学療法や放射線療法により完全切除が可能となり、良好な予後が得られるとの報告が散見されるようになった。<sup>8</sup> 2001 年に近藤らが日本呼吸器外科学会で行った、胸腺腫に関する全国アンケート報告では、胸腺癌は手術施行例が 109 例 (70.9%) であり、手術例の 5 年生存率は、完全切除例 (66.9%) と不完全切除例 (29.8%) では予後に有意差を認めている。一方、不完全切除例と非手術例の間には有意差は認められず、腫瘍量を減らすことで予後の改善を期待することは困難で、完全切除することが予後因子となると報告している。<sup>5</sup> さらに胸腺未分化癌であっても完全切除可能な症例は良好な予後が期待できるため、胸腺癌で他臓器に浸潤の可能性のある正岡 III 期以上の症例では、術前 induction therapy を考慮するべきであるとの報告も見られる。<sup>9</sup> 胸腺癌に対する化学療法に関しては

確立された regimen はまだないが、現在まで VIP (etoposide (VP-16), ifosfamide (IFM) and CDDP) 療法, ADOC (CDDP, doxorubicin (DXR), vincristine (VCR) and cyclophosphamide (CPA)) 療法, CODE (CDDP, VCR, DXR and VP-16) 療法などが報告され、おのおの奏功率は 34%, 75%, 42% と報告されている。<sup>10-12</sup> また症例報告も散見されるが、放射線治療を併用していない症例で、化学療法著効例 (complete response: CR) の報告は、CDDP + vinblastine (VBL) + bleomycin (BLM) + VP-16 を用いた Carlson ら<sup>13</sup> や、CDDP + vindesine (VDS) を用いた佐久間ら<sup>14</sup> の報告が見られる。さらに有効例 (PR) まで含めて検討すると、CDDP を基本として組み合わせた報告が多く見られる。<sup>15</sup> ただし扁平上皮癌の報告は多いが、未分化癌の報告は少ない (Table 1)。胸腺癌の症例が少ないこと、組織型が多彩であることを考えると胸腺癌に対する確立した化学療法のプログラムとしては evidence に乏しいが、薬剤の選択基準としては、文献からは CDDP に vinca alkaloids を加えた doublet が基準になるものと思われる。本症例は、組織学的に未分化癌と診断されたが、化学療法に放射線治療併用も考慮し CDDP + VNR をまず選択し、その効果によっては放射線療法を併用する治療方針とした。その結果、化学療法のみで腫瘍の十分な縮小が得られたため、術前放射線療法は併用しなかった。本化学療法は、その腫瘍の縮小効果から見て、また佐久間らの報告した著効例もあり、十分に first line として使用可能な regimen と考えられた。また放射線治療に関してはその有効性を示唆する

報告は散見されるが、術前、術後いずれに行うかは議論のあるところである。本症例では摘出標本内に viable な細胞が残存していたため局所再発予防目的として、術後に腫瘍床を中心に放射線治療（57.6 Gy）を行った。現在は患者の体調を見ながら、術前に施行したのと同じ全身化学療法（CDDP+VNR）を追加している。

## 結 語

正岡 III 期胸腺未分化癌に対して、CDDP と VNR 併用の induction therapy を施行した後、より安全に完全切除が可能となったと考えられる 1 例を経験した。現在まで無再発生存中で、経過は良好である。進行期胸腺癌症例では、術前化学療法に外科切除術の併施は有効な治療の選択肢であり、同症例に対する治療の 1 選択肢となる可能性が示唆された。

## REFERENCES

1. Suster S, Rosai J. Thymic carcinoma. A clinicopathologic study of 60 cases. *Cancer*. 1991;67:1025-1032.
2. Rosai J, Levine GD. Tumor of the thymus. *Atlas of tumor pathology, 2nd series, Fascicle 13*. Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology; 1976.
3. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, et al. *World Health Organization classification of the tumors: pathology and genetics of tumors of the lung, pleura, thymus and heart*. Lyon: International Agency for Reserch on Cancer Press; 2004.
4. 門田康正. 胸腺腫の病態生理. 外科. 1989;51:562-567.
5. 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.
6. 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.
7. 林 栄一, 中野貴之, 中島成泰, 他. 胸腺癌手術症例の検討. 日呼外会誌. 2003;17:486-490.
8. 田中宏和, 若山俊明, 中出雅治, 他. Chemoradiotherapy 後に完全切除された進行胸腺癌の 1 例. 肺癌. 2003;43:335-340.
9. 松岡英仁, 坪田紀明, 西尾 渉, 他. 胸腺癌 8 例の臨床的検討. 日呼外会誌. 2001;15:544-548.
10. Loehrer PJ, Jirutek 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.
11. 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.
12. 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.
13. Carlson RW, Dorfman RF, Sikic BI. Successful treatment of metastatic thymic carcinoma with cisplatin, vinblastine, bleomycin, and etoposide chemotherapy. *Cancer*. 1990;66:2092-2094.
14. 佐久間文隆, 大石明雄, 杉野 隆, 他. 化学療法が著効した胸腺扁平上皮癌の 1 例. 呼吸. 1999;18:667-671.
15. 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.