

## CASE REPORT

## 同時性多発腫瘍（多発肺腺癌，胸腺定型カルチノイド，混合型胸腺上皮性腫瘍）の1例

横須賀哲哉<sup>1</sup>・小林利子<sup>1</sup>

## Synchronous Double Thymic Tumors (a Typical Carcinoid and Combined Thymic Epithelial Tumors) and Triple Lung Adenocarcinomas: Report of a Case

Tetsuya Yokosuka<sup>1</sup>; Toshiko Kobayashi<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Surgery, Tokyo Metropolitan Hiroo General Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** We experienced a very rare case of synchronous multiple lung adenocarcinomas and double thymic tumors, including a typical thymic carcinoid tumor. **Case.** A 68-year-old female was admitted to our hospital due to the presence of multiple areas of mixed ground glass opacity and anterior mediastinal masses on chest computed tomography (CT). FDG-PET/CT showed abnormal accumulation in the right anterior mediastinal tumor; however, no significant uptake was observed in the left mediastinal tumor, multiple lung nodules or hilar and mediastinal lymph nodes. The lung nodule at S<sup>2</sup> of the right upper lobe was diagnosed to be adenocarcinoma based on the findings of a transbronchial lung biopsy (TBLB). A percutaneous CT-guided fine needle biopsy (CTNB) of the right mediastinal mass was performed, and a pathological examination revealed a carcinoid tumor. No biopsy of the left tumor was performed. Right upper lobectomy of the lung with lymph node dissection and total thymectomy were performed via bilateral video-assisted thoracic surgery. Microscopically, there were 3 lepidic predominant invasive adenocarcinomas in the right upper lobe without lymph node metastasis. Concerning the mediastinal tumors, the right side tumor was diagnosed to be a thymic typical carcinoid tumor and the left side tumor was diagnosed as a combined thymic epithelial tumor containing type B3 and B2 thymoma in a ratio of 2:1, according to the World Health Organization (WHO) classification of the thymus. Under the administration of adjuvant chemotherapy for lung adenocarcinoma with oral uracil-tegafur (UFT), the patient is currently doing well without recurrence 20 months after undergoing surgery. **Conclusions.** A complete resection was performed in this case. However, various malignancies were present, including thymic epithelial tumors; therefore, providing strict postoperative follow-up for recurrence and the development of other primary cancers is necessary.

(JJLC. 2013;53:154-158)

**KEY WORDS** — Thymic typical carcinoid, Combined thymic epithelial tumors, Synchronous multiple thymic tumors, Synchronous multiple lung adenocarcinomas

Reprints: Tetsuya Yokosuka, Department of Surgery, Tokyo Metropolitan Hiroo General Hospital, 2-34-10 Ebisu, Shibuya-ku, Tokyo 150-0013, Japan (e-mail: tetsuya\_yokosuka@tmhp.jp).

Received November 12, 2012; accepted April 24, 2013.

**要旨** — **背景.** 同時性の多発肺腺癌と、胸腺カルチノイドを含む多発胸腺腫瘍の合併例は極めて稀と思われる。**症例.** 68歳、女性。胸部CTで、右肺上葉に多発する一部軟部組織濃度を含むすりガラス状陰影と、前縦隔に2個の充実性腫瘍が認められた。FDG-PET/CTで前縦隔右側の腫瘍に高集積を認めたが、前縦隔左側の腫瘍、右肺上葉の多発肺腫瘍および肺門縦隔リンパ節には有意な

集積は認めなかった。経気管支肺生検で右肺上葉S<sup>2</sup>の最大の腫瘍から高分化腺癌、CT下経皮針生検で前縦隔右側の腫瘍からカルチノイドの診断が得られた。左側縦隔腫瘍に対しての生検は行わなかった。両側からの胸腔鏡アプローチで右肺上葉切除とリンパ節郭清、胸腺全摘を行った。病理診断は多発肺腺癌（右肺上葉に3個の置換性増殖優位型の腺癌）で、リンパ節転移は認めなかった。右側

<sup>1</sup>都立広尾病院外科。

別刷請求先：横須賀哲哉，都立広尾病院外科，〒150-0013 東京

都渋谷区恵比寿 2-34-10 (e-mail: tetsuya\_yokosuka@tmhp.jp)。

受付日：2012年11月12日，採択日：2013年4月24日。

前縦隔腫瘍は胸腺定型カルチノイド、左側前縦隔腫瘍は混合型胸腺上皮性腫瘍 (type B3>B2 胸腺腫) であった。肺腺癌に対する術後補助化学治療として UFT 内服を開始し 20 か月経過した現在、無再発で外来通院中である。  
**結論**。本例では多発悪性腫瘍を完全切除し得たが、多彩

な悪性腫瘍、特に胸腺関連腫瘍を有する症例であり、再発以外に他臓器癌の発生も含めた厳重な経過観察が必要と考えられる。

**索引用語**——胸腺定型カルチノイド、混合型胸腺上皮性腫瘍、多発胸腺腫瘍、多発肺腺癌

## 症例

症例：68 歳、女性。

主訴：自覚症状なし。

既往歴：気管支喘息。

家族歴：兄が膀胱癌にて死亡。その他、祖父母、父母、兄弟、子に関して悪性腫瘍の罹患歴なし。

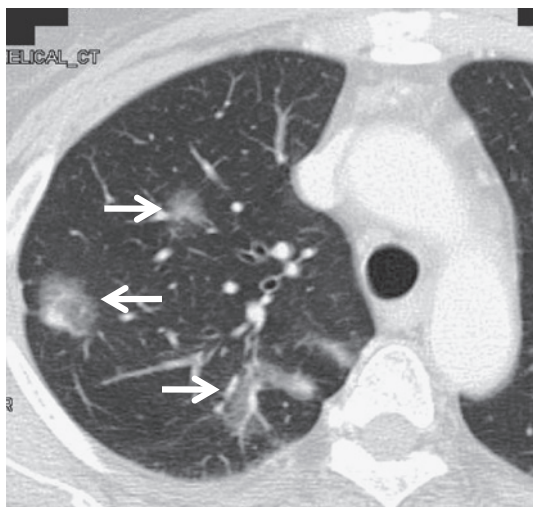
職業歴：現在主婦。以前に他の職歴なし。

喫煙歴：なし。

現病歴：検診の胸部 X 線で異常を指摘され、精密検査の胸部 CT で多発肺腫瘍と前縦隔腫瘍が認められ、紹介となった。

血液検査所見：血算、生化学、腫瘍マーカー (CEA, SLX, SCC, CYFRA, NSE, Pro-GRP), および抗アセチルコリンレセプター抗体に異常は認めなかった。

胸部 CT (Figure 1, 2)：右肺上葉に径がそれぞれ 35 mm, 20 mm, 15 mm の、3 個の一部軟部組織濃度を含むすりガラス状陰影 (mixed ground glass opacity : GGO) 病変 (Figure 1) と、前縦隔に 2 個の充実性腫瘍が認められた (右側：20 mm, 左側：15 mm) (Figure 2)。肺門、気管、気管支周囲のリンパ節腫大は認めなかった。

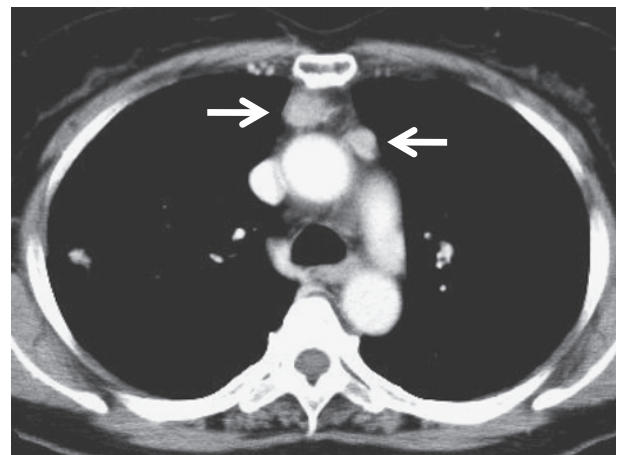


**Figure 1.** Chest CT showing multiple areas of mixed GGO in the right upper lobe of the lungs (arrows).

また右上葉と左上葉、下葉にもそれぞれ 3 mm 程の pure GGO が併存していた。

<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG)-PET/CT (Figure 3)：前縦隔右側の腫瘍に max standardized uptake value (SUV) 20.3 と高集積を認めたが、左側には有意な集積は認めなかった。また右上葉の多発肺腫瘍および肺門、縦隔リンパ節にも有意な集積は認めなかった。

臨床経過：術前の病理組織診断としては、経気管支肺生検で右上葉 S<sup>2</sup> の最大の腫瘍から高分化腺癌の診断、また CT 下経皮針生検で右側前縦隔腫瘍からカルチノイドの診断が得られた。左側前縦隔腫瘍に対しては敢えて生検は行わなかった。肺病変は、広い GGO 病変を伴う画像所見から同時性多発肺腺癌の可能性が高いと考えられた。臨床症状および血液検査上、重症筋無力症や多発性内分泌腺腫症 1 型 (multiple endocrine neoplasm-type 1 : MEN-1) の合併は否定的であった。多発肺腺癌は右上葉切除、リンパ節郭清で根治術が可能、さらに胸腺全摘で左側縦隔腫瘍の診断も兼ねて胸腺全摘が可能と判断し、手術を施行した。なお、対側の pure GGO は経過観察する方針とした。両側からの胸腔鏡アプローチで左側臥位として、右上葉切除とリンパ節郭清、さらに右半側臥位で胸腺全摘術を施行した。



**Figure 2.** Enhanced chest CT showing 2 separated anterior mediastinal tumors (arrows).

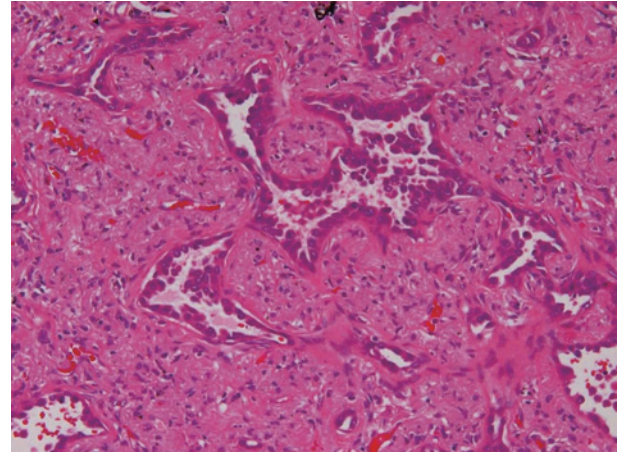


**Figure 3.** FDG-PET showing abnormal accumulation in the right anterior mediastinal tumor, with a max SUV of up to 20.3 (arrow); however, no significant accumulation was observed in the other tumors.

病理組織学的所見：多発肺腫瘍は3個の置換性増殖優位型 (lepidic growth predominant) の腺癌で (Figure 4), 最大径はそれぞれ 35 mm, 17 mm, 17 mm であった。いずれの腫瘍も浸潤部分よりも肺泡置換性部分が広く、脈管侵襲もないため同時性多発肺腺癌と診断した。また1個の径 3 mm の異型腺腫様過形成 (atypical adenomatous hyperplasia : AAH) も存在した。リンパ節転移は認めず、最大の腫瘍において pT2aN0M0 stage IB と診断した。また、最大の腫瘍組織の上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor : EGFR) 遺伝子変異が陽性 (exon 21 L858R) であった。

右側前縦隔腫瘍は最大径 22 mm の充実性腫瘍で、好酸性の胞体を有した腫瘍細胞が密な索状、一部ロゼット状に増生していた。核は比較的均一で中型～小型、類円形～卵円形であった。免疫染色では chromogranin A, synaptophysin が陽性であり術前診断と同様にカルチノイドと考えられ、核分裂像が強拡大 10 視野中 1 個程度で壊死の所見がなく、胸腺定型カルチノイドと診断された (Figure 5a, 5b)。Ki-67 index は 1.5% であり、定型カルチノイド以外の成分は認めなかった。

左側前縦隔腫瘍は最大径 17 mm の充実性腫瘍で、類円形～多角形を示す上皮性腫瘍細胞が大小の胞巣状～索状に癒合傾向を示して増生しており、カルチノイドとは異



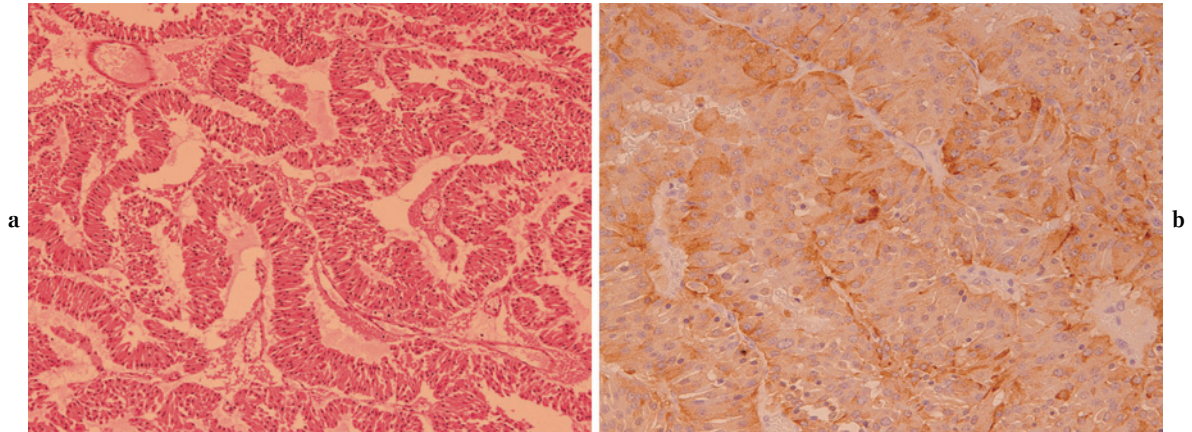
**Figure 4.** Microscopic findings of the largest tumor in the lungs showing lepidic predominant invasive adenocarcinoma.

なる組織を示し、WHO 分類で type B3 : B2 が 2 : 1 程度の混合型胸腺上皮性腫瘍 (B3>B2) と診断された (Figure 6a, 6b)。それぞれの胸腺腫瘍はともに一部被膜外浸潤がみられたが、周囲脂肪組織内に留まっており切除断端陰性、WHO TNM 分類 stage II であった。また周囲リンパ節転移も脈管侵襲も認めなかった。両側からのアプローチで胸腺および周囲脂肪組織は概ね切除されていると考えられ、胸腺腫瘍に対する追加治療としての予防的放射線治療は行わず、肺腺癌に対する術後補助化学療法として uracil-tegafur (UFT) 内服を開始し 20 か月経過した現在、無再発で外来通院中である。

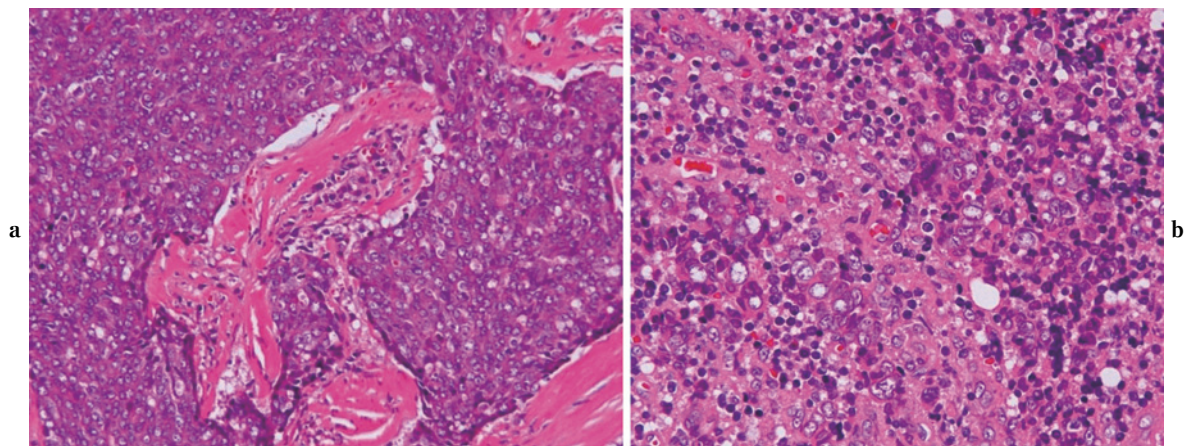
## 考 察

本例は、胸腺および肺にそれぞれ同時性多発腫瘍が存在した稀な 1 例である。多発胸腺腫瘍に関する症例報告は散見されるが、本例のような定型カルチノイドと混合型胸腺上皮性腫瘍の合併の報告は、調べ得た範囲では認められなかった。また胸腺腫瘍と他の悪性腫瘍の合併に関しては以前からも検討があり、Souadjian らが 21% と比較的高い合併率を報告している。<sup>1</sup> 肺癌と合併した症例報告は数々あるが、胸腺カルチノイドと多発肺腺癌の合併例は久保田ら<sup>2</sup>の報告のみであった。

本例の多発胸部腫瘍の術前の評価としては、FDG-PET/CT で前縦隔右側の腫瘍にのみ高集積が認められ、左側前縦隔腫瘍および多発肺腫瘍とその所属リンパ節に有意な集積がなかったことから、左右の前縦隔腫瘍が違う性格を持つ可能性と、肺腫瘍は CT 画像の所見も加味して置換性増殖優位型の多発肺腺癌が示唆された。本例では結果的には定型カルチノイドに強い集積が認められ、混合型胸腺上皮性腫瘍 (B3>B2) には有意な集積は



**Figure 5.** (a) Microscopic findings of the mass in the right anterior mediastinum showing a typical carcinoid tumor (hematoxylin and eosin staining). (b) Immunohistochemical staining showing tumor cells strongly positive for chromogranin A.



**Figure 6.** Microscopic findings of the mass in the left anterior mediastinum showing combined thymic epithelial tumors containing type B3 (a) and B2 (b) thymoma in a ratio of 2:1.

認められなかった。PETで胸腺腫瘍の組織型を区別できるかの検討もある<sup>3</sup>が、今後の症例の集積が必要と思われる。本例では生検を含む総合的評価から、左側前縦隔腫瘍に対する組織診断を行わなくとも、右上葉切除とリンパ節郭清、および胸腺全摘にて根治が望める状態と判断された。手術は胸骨正中切開経路が標準的と考えられたが、胸腔鏡アプローチでも完全切除が可能と判断して施行した。病理学的には完全切除で、全ての腫瘍周囲にはリンパ節転移を認めず、また脈管侵襲も認められていない。

また本例では各々の腫瘍の発生頻度が比較的低いと考えられるので、予後を規定するのがどの腫瘍になるかの推定は困難である。胸腺カルチノイドのうち定型カルチノイドは20%程度を占めるとされており、<sup>4</sup>定型カルチノイドのみのまとまった報告はないが、Moranらは完全

切除された22例のlow-grade neuroendocrine carcinomaの5年生存率を50%と報告している。<sup>5</sup>また混合型胸腺上皮性腫瘍の発生頻度は報告がないが、本例はB3胸腺腫の悪性度相当と考えて良からう。多発肺腺癌に関しては、本例は全てが置換性増殖優位型でリンパ節転移を認めないためIB期完全切除となっているが、AAHも併存しさらに対側肺に残存していることもあり、転移の他にも新たな発癌にも注意が必要と考えている。

胸腺腫瘍についての局所再発予防に放射線治療があるが、どの進行度あるいは組織型で行うべきかは議論のあるところである。<sup>6</sup>術後補助化学療法として、IB期肺腺癌に対するUFTは標準的な治療と考えられるが、<sup>7</sup>胸腺腫瘍に対するものは確立していない。本例では多発悪性腫瘍に関しては完全切除されたと思われるが、全ての腫瘍において再発転移の懸念があり、また特に胸腺関連

腫瘍を有する症例であり、他臓器癌の発生も含めた嚴重な経過観察が必要と考えている。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本症例の病理組織診断に際しご指導を賜りました当院検査科病理、田中道雄先生に深謝いたします。

#### REFERENCES

1. Souadjian JV, Silverstein MN, Titus JL. Thymoma and cancer. *Cancer*. 1968;22:1221-1225.
2. 久保田豊, 千原祐介, 伊達紘二, 山田崇央, 原 洋. 肺腺癌に合併して認められた胸腺カルチノイドの1例. *日呼吸会誌*. 2010;48:950-954.
3. Sung YM, Lee KS, Kim BT, Choi JY, Shim YM, Yi CA. 18F-FDG PET/CT of thymic epithelial tumors: usefulness for distinguishing and staging tumor subgroups. *J Nucl Med*. 2006;47:1628-1634.
4. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. *Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart*. World Health Organization classification of tumours. Lyon: IARC Press; 2004:188-195.
5. Moran CA, Suster S. Neuroendocrine carcinomas (carcinoid tumor) of the thymus. A clinicopathologic analysis of 80 cases. *Am J Clin Pathol*. 2000;114:100-110.
6. Utsumi T, Shiono H, Kadota Y, Matsumura A, Maeda H, Ohta M, et al. Postoperative radiation therapy after complete resection of thymoma has little impact on survival. *Cancer*. 2009;115:5413-5420.
7. Kato H, Ichinose Y, Ohta M, Hata E, Tsubota N, Tada H, et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med*. 2004;350:1713-1721.