

The 29th Lung Cancer Workshop

術後6年で胸膜・腹膜播種を来した 胸腺非定型カルチノイドの1例

田中広祐¹・樋田豊明¹・坂尾幸則²・谷田部恭³

A Case of Recurrent Thymic Atypical Carcinoid with Pleural and Peritoneal Dissemination Six Years After Thymectomy

Kosuke Tanaka¹; Toyoaki Hida¹; Yukinori Sakao²; Yasushi Yatabe³

¹Department of Thoracic Oncology, ²Department of Thoracic Surgery, ³Department of Pathology and Molecular Diagnostics, Aichi Cancer Center Hospital, Japan.

ABSTRACT — We report a rare case of atypical carcinoid of the thymus. A 77-year-old woman was referred to our hospital because of cough and abnormal mediastinal shadow in chest X-ray. A chest CT scan revealed 7-cm mediastinal tumor, enhanced with contrast agent. We performed transcutaneous biopsy, and she was diagnosed as thymic atypical carcinoid. Extended-thymectomy was performed in July 2007. Pathological findings included neuroendocrine features with positive neuroendocrine markers such as chromogranin A and synaptophysin. Mitoses were found 4 per 10 HPFs. After surgery, she received no additional treatment for six years. However, in July 2013, a chest and abdominal CT identified recurrence with pleural and peritoneal dissemination. At that time, she was 83 years old, so she chose best supportive care without chemotherapy. Thymic atypical carcinoid demonstrates a lengthy refractory potential, frequent recurrence at various intervals, and possible systemic metastasis after surgery. Our case recurred six years after resection with systemic metastases, thus a long follow-up period is recommended to prevent systemic recurrence.

(JLCC. 2015;55:247-250)

KEY WORDS — Mediastinal tumor, Thymic atypical carcinoid, Postoperative recurrence

要旨 — 症例は77歳女性。咳嗽を契機に胸部X線で異常陰影を指摘され、胸部CTで縦隔に造影効果に富む最大径7cmの腫瘤を認めた。経皮的生検で胸腺非定型カルチノイドと診断後、2007年7月に拡大胸腺腫瘍切除術を施行した。病理結果は、HE染色で類円形核を有する腫瘍細胞が血管性間質を伴って充実胞巣状、索状に密に増生する、神経内分泌形態を示していた。核分裂像は10高倍視野で4個認められた。免疫染色ではchromogranin

A, synaptophysin陽性であった。術後追加治療は行わず経過観察していたが、2013年7月の胸腹部CTで胸膜・腹膜播種による再発を認めた。再発時点で83歳と高齢であり化学療法などは施行せずBSCの方針となった。胸腺非定型カルチノイドは術後長期間経てから再発することも稀ではなく、継続的な経過観察が肝要と思われる。

索引用語 — 縦隔腫瘍、胸腺非定型カルチノイド、術後再発

はじめに

胸腺カルチノイドは縦隔腫瘍の2~4%とされており、前縦隔に好発する比較的稀な腫瘍である。¹カルチノイドは内分泌細胞群から発生する腫瘍であり、胸腺原発は

カルチノイドのうちの6%程度である。²また胸腺カルチノイドは生物学的に悪性度の高い非定型カルチノイドが大半であり、ACTHを産生しCushing症候群を呈することや、多発性内分泌腺腫症I型(MEN-1)を合併することが知られている。³

愛知県がんセンター中央病院¹呼吸器内科、²呼吸器外科、³遺伝子

病理診断部。



Figure 1. Chest X-ray shows mediastinal tumor.

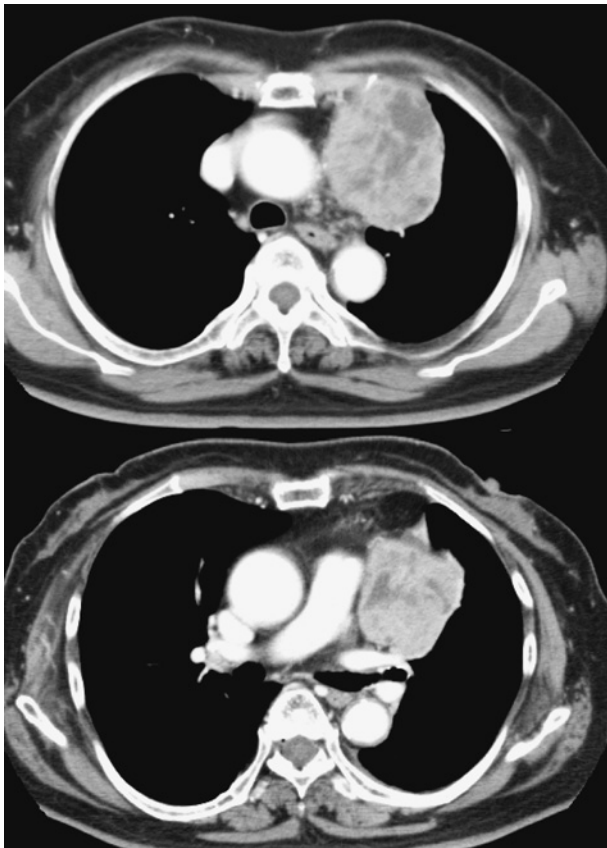


Figure 2. Chest CT shows 7-cm noninvasive tumor in anterior mediastinum. The mass is enhanced.

今回我々は腫瘍切除後6年で胸膜・腹膜播種を来した胸腺非定型カルチノイドの1例を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

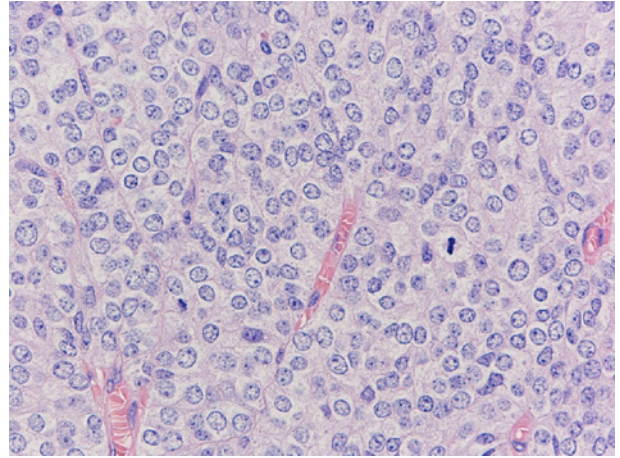


Figure 3. Microscopic findings show neuroendocrine features with mitoses of 4 per 10 HPFs.

症 例

症例：77歳，女性。

主訴：咳嗽。

既往歴：糖尿病。

家族歴：特記すべきことなし。

喫煙歴：なし。

現病歴：糖尿病にて近医通院中。2007年5月中旬より咳嗽が出現し、胸部単純X線で縦隔腫瘍陰影を指摘された。胸部CTで前縦隔腫瘍を認め、6月上旬に当院呼吸器内科へ紹介受診した。

入院時現症：身長143cm，体重49kg，血圧114/75mmHg，脈拍数78/分，整。頸静脈怒張なし，心肺聴診上異常なし。

入院時検査所見：血液生化学検査，腫瘍マーカーとも異常なし。HbA1c 7.0%と軽度上昇が見られた。

胸部X線：巨大縦隔腫瘍陰影を認めた（Figure 1）。

胸部CT：前縦隔から中縦隔にかけて境界明瞭，辺縁平滑な7.0×5.5×6.5cmの腫瘍を認めた。心大血管に接しているものの明らかな浸潤所見はなかった。腫瘍内部は動脈相で不均一に造影され，出血や壊死が混在していると考えられた。縦隔，肺門リンパ節の腫大は認めなかった（Figure 2）。

諸検査でリンパ節転移や遠隔転移は認めず，受診5日後にCTガイド下経皮生検を施行し，胸腺カルチノイドと診断したのちに根治的手術の方針をとった。

手術所見：2007年7月に左開胸下に左上大区域切除を施行した。心膜の癒着が強かったため一部心膜を合併切除し，左横隔神経への巻き込みがあったことから同神経を切離した。腫瘍表面は易出血性の小隆起が多発していた。出血量は100mlであった。

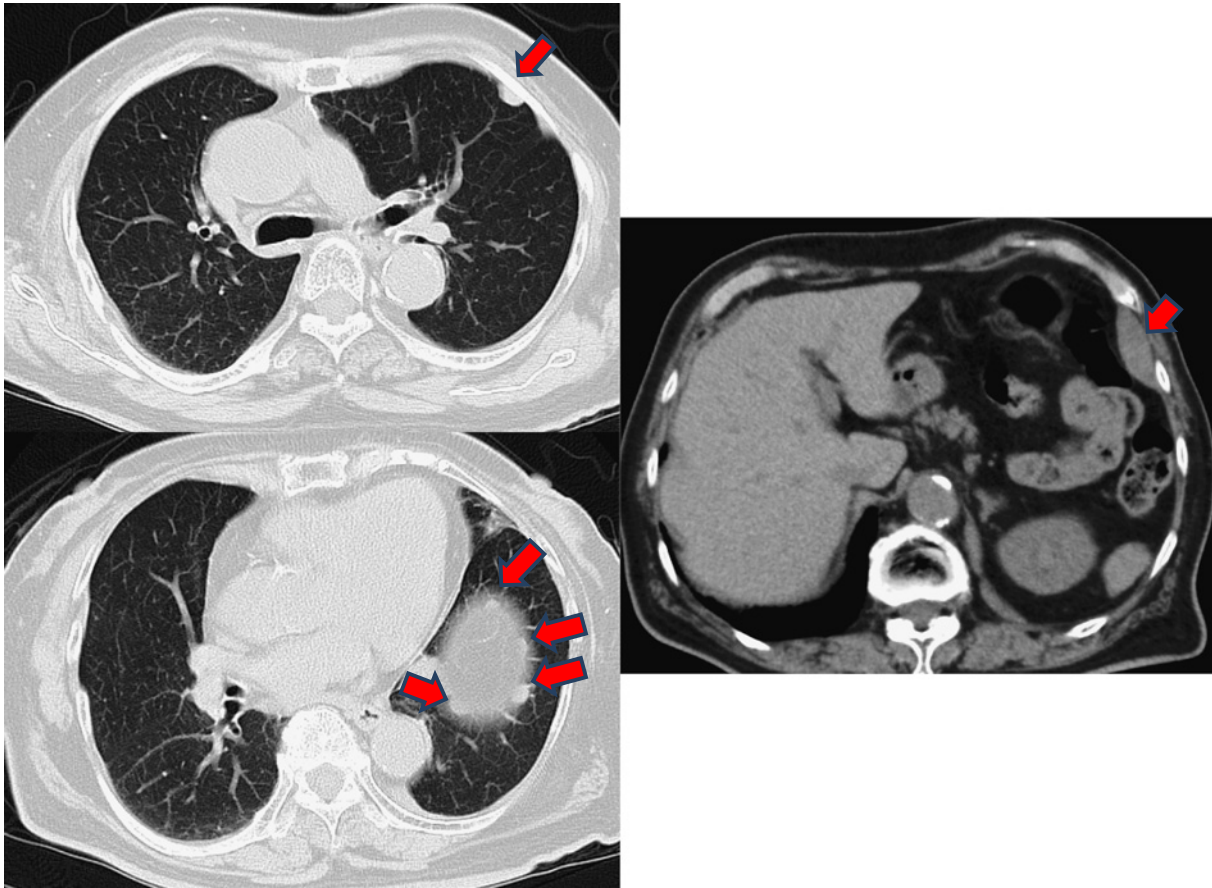


Figure 4. Chest and abdominal CT show pleural and peritoneal dissemination (arrows) six years after thymectomy.

病理所見：肉眼的に腫瘍は70×55 mm大で淡黄色の充実性腫瘍であった。HE染色では類円形核を有する腫瘍細胞が血管性間質を伴って充実胞巣状、索状に密に増生する、神経内分泌形態を示していた。核分裂像は10高倍視野で4個認められた(Figure 3)。また免疫染色ではchromogranin A, synaptophysin陽性、TTF-1, CD5, S100βは陰性であった。心膜への浸潤は認めたが、それを越えての浸潤はなかった。リンパ節転移は認めなかったが、一部胸膜壁を越えて縦隔側へ浸潤していた。

術後経過：術後補助化学療法は施行せず経過観察していたが、6年後の2013年7月の胸腹部CTで胸膜・腹膜播種による再発を認めた(Figure 4)。この時点で83歳と高齢であり、本人の希望もあって無治療のまま近医で経過を見る方針となった。

考 察

胸腺カルチノイドは1972年にRosaiらにより疾患概念が確立され、⁴ Travisらによりsmall cell carcinomaなどととも神経内分泌腫瘍の一つとする位置づけになった。⁵ WHO病理分類では高分化神経内分泌腫瘍(定型カ

ルチノイド、非定型カルチノイド)に分類される。⁶ その診断基準は、細胞形態、核分裂の数、壊死巣の有無であるがこれは肺カルチノイドの分類を適応したものであり、この分類では胸腺カルチノイドの大部分が非定型カルチノイドと診断される。⁷ 5年生存率50~82%、10年生存率30%と報告されているが、⁸ 症例数が少なく組織分類と予後に関するエビデンスは明らかではない。

我が国における胸腺カルチノイドの男女比は2.7:1と男性に多く、年齢分布は13~70歳にわたり平均年齢は53.5±12歳とされる。⁹ 臨床症状は胸部圧迫感、咳嗽、呼吸困難を呈することや、Cushing症候群やMEN-1を合併することがあるが、顔面紅潮や下痢などの典型的なカルチノイドの症状を呈することは少ない。¹⁰ 本症例では咳嗽を契機に診断に至っている一方で糖尿病が以前から指摘されており、術前に十分な内分泌学的精査は行っていないがCushing症候群の合併が背景にあった可能性も考えられる。

胸腺カルチノイドの治療は手術が第一選択であり、局所に限局している症例では周囲脂肪組織を含む拡大胸腺摘出術が行われる。¹¹ 根治的切除ができない症例では放

射線療法，化学療法が考慮される。従来の化学療法としては5FU+ドキシソルピシン，エトポシド+シスプラチン，シクロホスファミド+ドキシソルピシン+ビンクリスチンなどの殺細胞性抗癌剤が推奨されているが，効果は乏しい。^{12,13} 新規薬剤としてテモゾロミドやmTOR阻害剤の報告があり，奏効率は10～15%とされる。^{14,15} またソマトスタチンアナログが有効である場合もある。¹⁶

胸腺カルチノイドは完全切除例であっても術後再発が比較的多く，肺や胸膜，骨，肝臓，膵臓などに転移しやすいとされている。¹⁷ 定型，非定型の平均生存期間はそれぞれ103ヵ月と63ヵ月という報告もある。¹⁸ 本症例では術後6年での再発であったが，なかには20年後に再発した胸腺カルチノイドの症例報告もあり，¹⁹ 完全切除であっても術後の長期間の経過観察が重要と思われる。また術後補助化学療法や予防的放射線照射に関しては全くエビデンスがないが，本症例のように病理所見で一部縦隔胸膜に浸潤を認めた症例では術後の予防的放射線照射も考慮すべきと考えられる。

おわりに

切除後6年で胸膜・腹膜播種を来した胸腺非定型カルチノイドの1例を経験した。長期間経てからの再発の可能性も十分考慮すべきであり，術後5年を過ぎてからも継続的な経過観察が肝要と思われる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 縦隔腫瘍取扱い規約. 日本胸腺研究会, 編集. 第1版. 東京: 金原出版; 2009:55-56.
2. 呉 書林, 佐藤雅美, 遠藤千顕, 桜田 晃, 董 博鳴, 松村輔二, 他. 肺及び胸腺原発カルチノイドの検討. 日呼外会誌. 2002;16:542-547.
3. Teh BT, Zedenius J, Kytölä S, Skogseid D, Trotter J, Choplin H, et al. Thymic carcinoids in multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg*. 1998;228:99-105.
4. Rosai J, Higa E, Davie J. Mediastinal endocrine neoplasm in patients with multiple endocrine adenomatosis. A previously unrecognized association. *Cancer*. 1972;29:1075-1083.
5. Travis WD, Rush W, Flieder DB, Falk R, Fleming MV, Gal AA, et al. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol*. 1998;22:934-944.
6. *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 (IARC) Press; 2004.
7. Goto K, Kodama T, Matsuno Y, Yokose T, Asamura H, Kamiya N, et al. Clinicopathologic and DNA cytometric analysis of carcinoid tumors of the thymus. *Mod Pathol*. 2001;14:985-994.
8. 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.
9. 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.
10. 紅林昌吾, 池田聡之. 胸腺カルチノイド. 日本臨牀別冊呼吸器症候群(第2版)III. 大阪: 日本臨牀社; 2009:419-422.
11. Oberg K, Jelic S, ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO clinical recommendation for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2008;19(Suppl 2):iii102-iii103.
12. Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med*. 1999;340:858-868.
13. Crona J, Björklund P, Welin S, Kozlovacki G, Oberg K, Granberg D. Treatment, prognostic markers and survival in thymic neuroendocrine tumours: a study from a single tertiary referral centre. *Lung Cancer*. 2013;79:289-293.
14. Yao JC, Phan AT, Chang DZ, Wolff RA, Hess K, Gupta S, et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. *J Clin Oncol*. 2008;26:4311-4318.
15. Ekeblad S, Sundin A, Janson ET, Welin S, Granberg D, Kindmark H, et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res*. 2007;13:2986-2991.
16. Okabe N, Inoue T, Watanabe Y, Muto S, Hasegawa T, Ohsugi J, et al. Two cases of thymic carcinoid treated with octreotide long-acting repeatable. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2014;41:879-883.
17. Dusenbery D. Spindle-cell thymic carcinoid occurring in multiple endocrine neoplasia I: fine-needle aspiration findings in a case. *Diagn Cytopathol*. 1996;15:439-441.
18. Gal AA, Kornstein MJ, Cohen C, Duarte IG, Miller JJ, Mansour KA. Neuroendocrine tumors of thymus: a clinicopathological and prognostic study. *Ann Thorac Surg*. 2001;72:1179-1182.
19. Hayashi R, Hanyu N, Moriyama S. Efficacy of steroid therapy on liver metastasis of thymic carcinoid. *Intern Med*. 1994;33:45-47.