

REVIEW ARTICLE

胸腺腫・胸腺癌に対する術前導入療法後の手術成績

新谷 康¹・川村知裕¹・舟木壮一郎¹・
南 正人¹・井上匡美²・奥村明之進¹

Induction Therapy Followed by Resection for Advanced Thymic Tumors

Yasushi Shintani¹; Tomohiro Kawamura¹; Soichiro Funaki¹;
Masato Minami¹; Masayoshi Inoue²; Meinoshin Okumura¹

¹Department of General Thoracic Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan; ²Department of General Thoracic Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** We reviewed our institutional experience with cases of induction therapy followed by resection for advanced thymic tumors to determine patient outcomes and prognostic indicators. **Method.** The prognoses of 24 thymoma and 16 thymic cancer patients who underwent induction therapy followed by resection were retrospectively analyzed. The preoperative workup findings suggested great vessel invasion in 13 patients, mediastinal or intrathoracic lymph node metastasis in 3 patients and pleural dissemination in 11 patients. After the pathological diagnosis of the patient's biopsy specimens, they received induction therapy. There were 20, 13 and 7 patients with tumors that corresponded to Masaoka stages of III, IVa, and IVb, respectively. **Results.** The resection was extended to the surrounding organs in addition to thymectomy including the thymic tumor, such as the superior vena cava in 11 patients, the aorta in 1 patient, and the right brachiocephalic artery in 2 patients. Lobectomy was performed in 6 patients and pleuropneumonectomy was performed in 2 patients. There were no cases of operative mortality recorded among the patients who underwent induction therapy followed by surgery. Twenty-three patients had an R0 resection, 9 had an R1 resection and 8 had an R2 resection. The median follow-up period was 5.2 years. The 5-year survival rate for all patients was 82% (thymoma [93%], thymic cancer [63%], stage III [100%], stage IV [67%], R0 resection [100%], R1 resection [64%] and for R2 resection [60%]). There was no 5-year survivors among the thymic cancer patients who underwent an R1-R2 resection. **Conclusion.** A multi-modal treatment strategy may result in a promising survival outcome for patients with advanced thymoma. Complete resection is the prognostic indicator in thymic cancer patients who undergo induction therapy followed by surgery.

(JLCC. 2015;55:995-1000)

KEY WORDS — Thymoma, Thymic cancer, Preoperative therapy, Prognostic factor

Reprints: Yasushi Shintani, Department of General Thoracic Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2-L5 Yamadaoka, Suita 565-0871, Japan (e-mail: yshintani@thoracic.med.osaka-u.ac.jp).

要旨 — **目的.** 浸潤型胸腺腫・胸腺癌に対する術前導入療法後の手術成績を解析し、予後因子を検討した。**方法.** 導入療法後に手術を行った胸腺腫 24 例、胸腺癌 16 例を対象とした。術前診断で大血管浸潤(26 例)、リンパ節転移(3 例)や胸膜播種(11 例)を指摘され、生検診断後に導入療法を行った。正岡病期は、III 期: 20 例、IVa 期: 13 例、IVb 期: 7 例であった。**結果.** 胸腺腫瘍を含む

胸腺摘出に加えて、上大静脈(11 例)、大動脈(1 例)、右腕頭動脈(2 例)合併切除、肺葉切除(6 例)、胸膜肺全摘(2 例)を行った。治療関連死は認めず、手術根治度は R0 が 23 例、R1 が 9 例、R2 が 8 例であった。追跡期間中央値は 5 年で、全症例の 5 年生存率は 82% であり、胸腺腫 93% に対して胸腺癌 63%、正岡 III 期 100% に対して IV 期 67%、R0 切除 100% に対して R1 手術 64%、

¹大阪大学大学院呼吸器外科学; ²京都府立医科大学呼吸器外科学。

別刷請求先: 新谷 康, 大阪大学大学院呼吸器外科学, 〒565-

0871 吹田市山田丘 2-2-L5(e-mail: yshintani@thoracic.med.osaka-u.ac.jp).

※第 55 回日本肺癌学会学術集会シンポジウム 15「縦隔腫瘍」。

R2手術60%であった。胸腺癌非完全切除例で5年生存例はなかった。**結論**。胸腺腫は進行が緩徐なことが多く、集学的治療によって病巣を制御することができる。胸腺癌では完全切除をめざした術前療法が重要であり、腫瘍

を遺残させない他臓器合併切除を含めた治療戦略をたてる必要がある。

索引用語——胸腺腫，胸腺癌，術前治療，予後因子

はじめに

浸潤型胸腺腫・胸腺癌に対する治療の基本方針は、腫瘍の完全切除である。¹しかし、比較的稀な疾患のため、一次的切除が困難な進行症例に対する治療方針に関して、コンセンサスは確立されていない。²当科では、このような症例に対して、完全切除率向上のため、導入化学（放射線）療法を行ってきた。単一施設での浸潤型胸腺腫・胸腺癌に対する導入療法後の手術成績から、予後因子を解析することを目的とした。

対象と方法

症例は2000～2013年までに大阪大学呼吸器外科学で手術を施行した胸腺腫・胸腺癌症例216例中、術前導入療法を行った40例である。男性17例、女性23例、年齢は平均52歳（31～75歳）であった。重症筋無力症の合併は4例に認めた。WHO分類はA：1例、AB：2例、B1：4例、B2：7例、B3：10例、C：16例であった。正岡病期は、III期：20例、IVa期：13例、IVb期：7例であった。術前画像診断で大血管浸潤を26例、リンパ節転移を3例、胸膜播種を11例で指摘され（Table 1）、生検診断後に導入療法を行った。

術前導入化学療法の内訳をTable 2に示した。化学療法は、シスプラチンまたはカルボプラチンをベースにしたレジメンであった。また、リンパ球の豊富なtype ABやB1の腫瘍に対して、ステロイドパルス療法を使用し

た。また15例で放射線を併用していた。手術は胸骨正中切開を基本とした拡大胸腺胸腺腫瘍切除であり、必要に応じて側方切開（Hemi-clamshell）や後側方切開を加えた。また胸腺癌では、症例に応じて気管前リンパ節から気管気管支リンパ節、頸部リンパ節までの郭清を行った。

予後の解析において、生存曲線はKaplan-Meier法で作成し、有意差検定はlog-rank testで行った。

結果

術前治療によって、胸腺腫では8例がpartial response（PR）、16例がstable disease（SD）、胸腺癌では9例がPR、7例がSDであり、progressive disease（PD）は認めなかった。とくに胸腺癌2例でリンパ節転移が画像上消失し、downstagingとなった。

手術は、胸腺腫瘍を含む拡大胸腺切除に加えて、浸潤臓器の合併切除が施行された。胸骨正中切開を基本とし、側方開胸を加えたHemi-clamshellアプローチが10例、胸膜肺全摘を必要とした症例では正中切開後に一旦閉鎖し、体位変換の後に後側方切開が行われた。主な合併切除臓器は、血管系では上大静脈（11例）、上行大動脈（1例）、右腕頭動脈（2例）、左腕頭静脈（18例）、横隔神経（18例）であった。また肺葉切除は6例で行い、胸膜肺全摘は2例で施行されていた。治療関連死亡は認めなかつ

Table 1. The Sites of Infiltration in the Structures Surrounding the Thymic Tumor Based on the Preoperative Biopsy Findings

Sites of infiltration	Thymoma n = 24	Thymic cancer n = 16
SVC	11	6
Ao-BCA	0	8
Main PA	2	0
Lung	14	5
Dissemination	11	0
Neck lymph nodes	0	3

SVC, superior vena cava; Ao, aorta; BCA, brachiocephalic artery; PA, pulmonary artery.

Table 2. The Chemotherapy Regimens of the Thymic Cancer Patients

Modality	Thymoma n = 24	Thymic cancer n = 16
TJ (CBDCA/PTX)	6	4
CDDP/DTX	2	8
ADOC	9	1
CDDP + VP-16	4	1
CODE	2	2
CAMP	2	0
Steroid pulse	4	0
Radiation (40-60 Gy)	3	12

CBDCA, carboplatin; PTX, paclitaxel; CDDP, cisplatin; DTX, docetaxel; ADOC, cisplatin + doxorubicin + vincristine + cyclophosphamide; VP-16, etoposide; CODE, cisplatin + vincristine + doxorubicin + etoposide; CAMP, cisplatin + doxorubicin + methylprednisolone.

Table 3. Induction Therapy Followed by Resection for Thymic Tumors: A Review of the Literature

Author	Years	No. of PTS	Cancer	Stage (III/IV)	5-10 yr survival
Huang ³	1996-2006	18	0	0/18	78%-65%
Wright ⁴	1997-2006	10	1	7/3	69%-NA
Marulli ⁵	1991-2007	31	10	18/13	NA-58%
Rea ²	1980-2008	38	6	23/15	NA-52%
Shintani	2000-2013	40	16	20/20	82%-NA

NA, not available.

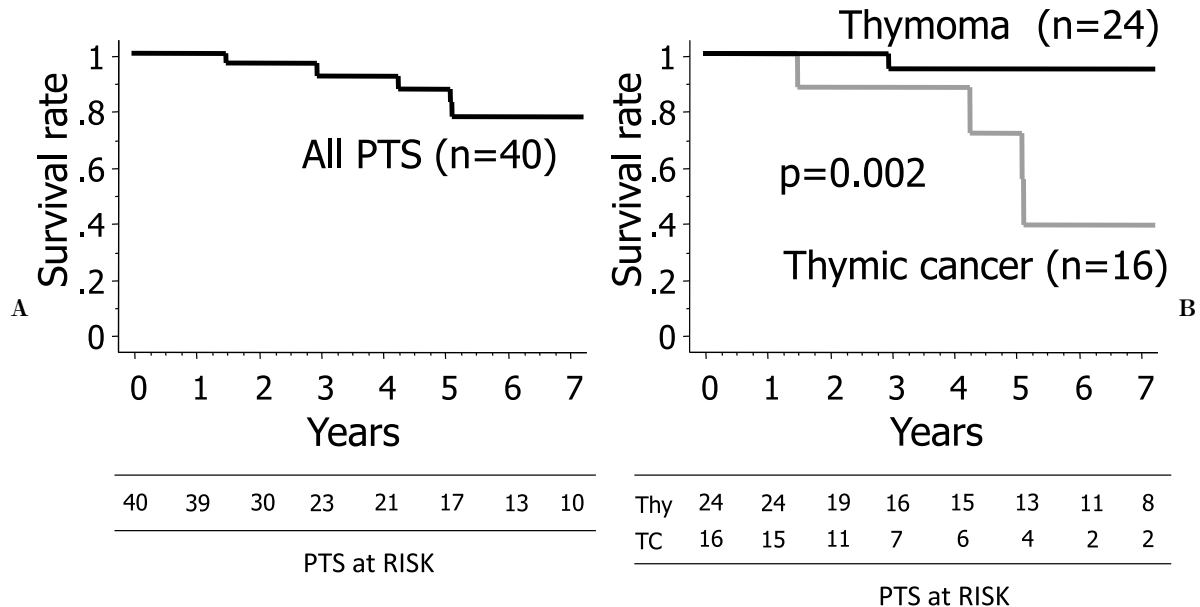


Figure 1. A. The overall survival of all patients. B. The overall survival of patients with thymic cancer and thymoma.

た.

手術根治度はR0が23例、R1が9例、R2が8例であり、完全切除率は58%であった。胸腺腫でR0は12例で50%、胸腺癌でR0は11例で69%であった。胸腺腫24例中7例がR1であり、播種巣も含めて肉眼的完全切除が行われた症例が6例、胸壁断端部が病理学的に断端陽性になった症例が1例であった。5例はR2であり、肉眼的に播種巣が残存した症例が4例、心嚢内肺動脈前面に浸潤部を残して切除した症例が1例であった。胸腺癌では16例中2例がR1であり、それぞれ心膜断端およびAo壁断端に腫瘍細胞を認めた症例であった。3例はR2であり、いずれも胸膜播種を認めた症例であった。また、術前治療でリンパ節転移が画像上消失した症例では、組織学的にも転移を認めなかった。

完全切除例では術後追加治療を行わず経過観察することが多いが、R1、R2手術では追加治療が行われており、また術前治療で放射線を併用していない症例ではR0手

術後に放射線治療を追加する場合があります。術後に放射線療法が13例、化学療法が8例、放射線化学療法が1例で施行されていた。

追跡期間中央値は5年で、全症例の5年生存率は82%であり、胸腺腫93%に対して胸腺癌63%、正岡III期100%に対してIV期67%、R0切除100%に対してR1手術64%、R2手術60%であった(Figure 1)。胸腺癌では、非完全切除例(R1~R2)で5年生存例はなかった。治療前の正岡病期や術前治療へのresponseでは差は認めなかった。完全切除と非完全切除を分けると有意に非完全切除の予後が不良で、R1切除例とR2切除例では差はなかった(Figure 2)。一方、胸腺腫では、肉眼的完全切除(R0~R1)を行った症例19例の無再発生存率を検討したところ、5年無再発生存率は68%であり、R0切除症例では再発を認めないが、R1手術では早期に再発を認めた(Figure 3)。また正岡病期別には、III期に比してIV期で再発が多く、WHO分類ではB2、B3で再発が多い傾

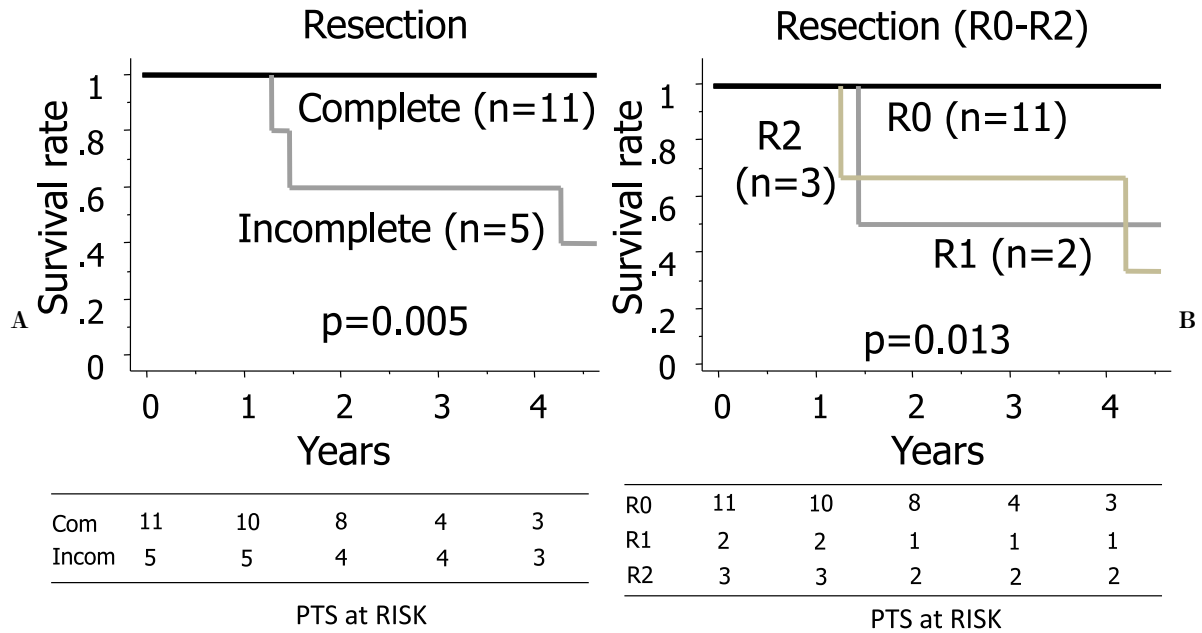


Figure 2. A. The survival of patients with thymic cancer according to resectability. B. The survival of patients with thymic cancer who underwent R0, R1, and R2 resection.

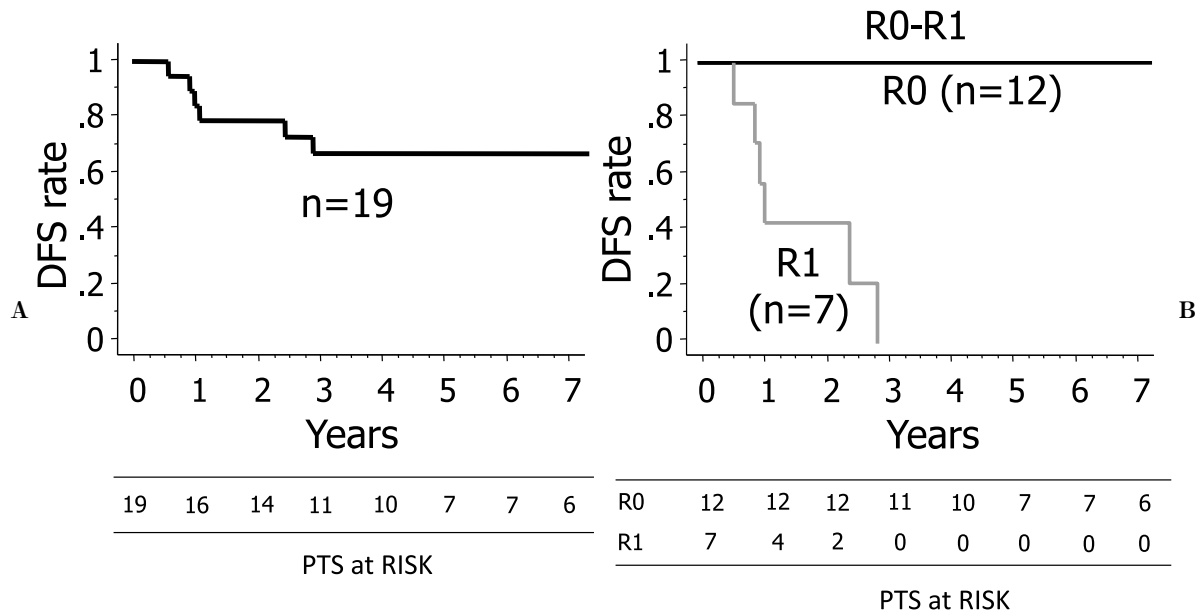


Figure 3. A. The disease-free survival (DFS) of the R0-R1 thymoma patients. B. The DFS of the R0-R1 thymoma patients according to the performance of R0 and R1 resection.

向を認めた (Figure 4).

考 察

浸潤型胸腺腫・胸腺癌で一期的切除が困難な症例に対して、術前治療によって切除率を向上させる集学的治療に関する報告を Table 3 に示した。²⁵ いずれも症例数は

少なく、また胸腺癌の占める症例数も一定ではないが、生存率に関して報告間で差がなく、われわれの治療成績は比較的満足いく結果であった。諸家の報告やわれわれの解析からも、胸腺癌では、完全切除例 (R0 切除) に比して、非完全切除例 (R1~R2 切除) では有意に予後が不良であり、組織学的切除断端腫瘍陰性をめざした治療

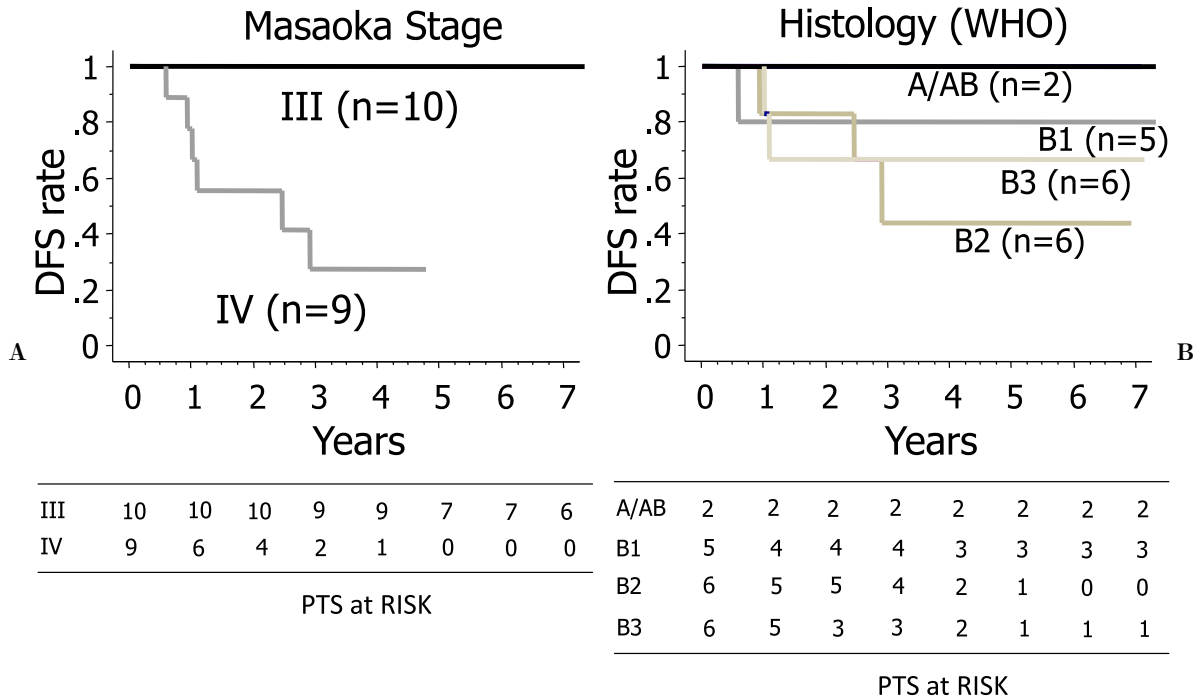


Figure 4. A. The DFS of the R0-R1 thymoma patients according to Masaoka's staging. B. The DFS of the R0-R1 thymoma patients according to WHO histology.

計画が重要である。⁶ したがって、術前治療は放射線化学療法を主体とした最大の効果を発揮する方法でなされるべきである。一方、胸腺腫の場合には、完全切除が目標であるが、腫瘍サイズの減量や播種巣の減量などを目的に行う場合もあり、同疾患が細胞異型の軽度な悪性腫瘍であることから、手術自体も腫瘍量減量を目的とした集学的治療の一つという考え方もできる。化学療法、放射線療法、手術療法をどの順で行うかは、症例ごとに検討する必要がある。⁴ われわれの施設では、放射線療法は術後の追加療法として行う場合が多かった。また播種切除に関しては、肉眼的完全切除を行っても早期に再発をきたしていることから、腫瘍減量術の一つと考えている。基本的には、播種結節や腫瘤を壁側胸膜や臓側胸膜を含めて切除している。胸膜肺全摘の報告もあるが、⁷ 侵襲が大きく、追加治療も困難になる可能性もあることから、当科では、胸腺腫が肺動脈本幹に浸潤しており、切除に肺全摘が必要になる場合に限り適応としており、本報告でも2例に施行されていた。

術前治療としての化学療法のレジメンとして、様々な報告があるが、レジメン間の比較はなされていないのが現状である。^{7,8} われわれの検討でも、シスプラチンまたはカルボプラチンをベースにしたレジメンを使用してきたが、最近では、胸腺腫に対してはTJ(カルボプラチン/パクリタキセル)療法またはADOC(シスプラチン/ドキシソルビシン/ピンクリスチン/シクロホスファミド)療法

から開始することが多い。縮小が得られない場合には、別のレジメンを用いて治療し、腫瘍縮小を試みる。リンパ球の豊富なWHO分類のtype AB, B1ではステロイドパルス療法を組み合わせる場合もある。⁷ 一方、胸腺癌では、TJ療法またはシスプラチン/ドセタキセルに放射線療法を同時に行うことが多い。先にも述べたが、完全切除を目的としており、最大限の効果を期待できるレジメンとすべきと考える。術前治療でリンパ節転移が画像上消失した症例では、組織学的にもリンパ節転移を認めず、4年以上の生存を得られており、術前治療によって胸腺癌完全切除率を向上させる可能性がある。

胸腺腫の浸潤臓器は、上大静脈、胸膜播種、肺浸潤が多いのに対して、胸腺癌では上大静脈のほかに、大動脈、右腕頭動脈といった大血管が多い。後者では、完全切除が必須と考えると、大血管置換を伴う手術が必要とされる。本報告中でも人工心肺を使用して切除した症例が2例あったが、重篤な術後合併症もなく無再発生存中である。したがって、胸腺癌に対しては、耐術能を考慮した上で大動脈置換も含めた切除を検討すべきと考えられた。また、術前療法は他臓器合併切除範囲を最小限にするためにも、有用な治療法である。胸腺腫に関しては、腫瘍減量術としての手術の適応を考慮すると、大動脈置換までは侵襲が大きすぎるため、大動脈壁に腫瘍が残存したとしても、遺残部に放射線療法を追加することで病巣の長期制御が可能であると考えられる。

胸腺腫の無再発生存率に関して完全切除，正岡病期，組織型が再発規定因子になり得る可能性が示唆されたが，集学的治療によって長期生存が得られるため，一次的切除が困難な症例に対して化学療法，手術，放射線療法を組み合わせて治療戦略をたてることが重要であることが示唆された。一方，胸腺癌では完全切除を目的とした術前療法が重要であり，腫瘍を遺残させない他臓器合併切除を含めた治療戦略をたてる必要がある。今回の検討は単独施設の解析で症例数としては十分といえず，とくにこのような希少疾患に対しては多施設による臨床研究が必要であろう。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Venuta F, Rendina EA, Anile M, de Giacomo T, Vitolo D, Coloni GF. Thymoma and thymic carcinoma. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;60:1-12.
2. Rea F, Marulli G, Di Chiara F, Schiavon M, Perissinotto E, Breda C, et al. Multidisciplinary approach for advanced stage thymic tumors: long-term outcome. *Lung Cancer*. 2011;72:68-72.
3. Huang J, Rizk NP, Travis WD, Seshan VE, Bains MS, Dycoco J, et al. Feasibility of multimodality therapy including extended resections in stage IVA thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134:1477-1483; discussion 1483-1484.
4. Wright CD, Choi NC, Wain JC, Mathisen DJ, Lynch TJ, Fidas P. Induction chemoradiotherapy followed by resection for locally advanced Masaoka stage III and IVA thymic tumors. *Ann Thorac Surg*. 2008;85:385-389.
5. Marulli G, Lucchi M, Margaritora S, Cardillo G, Mussi A, Cusumano G, et al. Surgical treatment of stage III thymic tumors: a multi-institutional review from four Italian centers. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;39:e1-e7.
6. Shintani Y, Inoue M, Kawamura T, Funaki S, Minami M, Okumura M. Multimodality treatment for advanced thymic carcinoma: outcomes of induction therapy followed by surgical resection in 16 cases at a single institution. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;63:159-163.
7. Fabre D, Fadel E, Mussot S, Mercier O, Petkova B, Besse B, et al. Long-term outcome of pleuropneumectomy for Masaoka stage IVa thymoma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;39:e133-e138.
8. Korst RJ, Bezjak A, Blackmon S, Choi N, Fidas P, Liu G, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced thymic tumors: a phase II, multi-institutional clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147:36-44, 46.e1.