

CASE REPORT

胸腺原発大細胞神経内分泌癌の1例

西澤夏将¹・大崎敏弘¹・金山雅俊¹・
中川 誠¹・宗 知子¹・小館満太郎¹

A Case of a Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Thymus

Natsumasa Nishizawa¹; Toshihiro Osaki¹; Masatoshi Kanayama¹;
Makoto Nakagawa¹; Tomoko So¹; Mantaro Kodate¹

¹Department of Chest Surgery, Iizuka Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Large cell neuroendocrine carcinoma is rare disease that can be classified as a poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of the thymic epithelium. **Patient.** A 68-year-old woman presented with an abnormal shadow on a chest radiograph. A chest computed tomography (CT) scan showed a well-defined mass shadow measuring 50×40 mm in the superior mediastinum. The tumor was completely resected through median sternotomy. The macroscopic findings of the resected specimen revealed that the tumor was 62×45×33 mm and that it had not infiltrated into other organs. The pathological findings revealed large tumor cells with neuroendocrine architectural features such as nesting, palisading, and rosette-like features. Immunohistochemical staining showed that the tumor was thyroid transcription factor-1-negative, chromogranin A-positive, and synaptophysin-positive. Based on the findings, the patient was diagnosed with large cell neuroendocrine carcinoma of the thymus. Partial extracapsular invasion was observed. Accordingly, the tumor was classified as stage II based on Masaoka's classification and stage II (T2N0M0) based on the WHO classification. After surgery, she received adjuvant chemotherapy (cisplatin + etoposide 4 courses), and she has been survived with no relapse for 17 months. **Conclusion.** There are few reports on thymic large cell neuroendocrine carcinoma. We should therefore continue to accumulate more cases to establish the optimal method of treatment.

(JLCC. 2015;55:1092-1097)

KEY WORDS — Thymus, Large cell neuroendocrine carcinoma

Received July 10, 2015; accepted October 19, 2015.

要旨 — **背景.** 胸腺原発の大細胞神経内分泌癌は、胸腺上皮性腫瘍の低分化型神経内分泌癌に分類される稀な疾患である。**症例.** 68歳女性。健診の胸部X線で右肺門部異常陰影を指摘され、胸部CTで前縦隔に50×40mmの周囲組織と境界明瞭な腫瘤を認めた。胸腺腫を疑い胸骨正中切開で手術を行った。周囲臓器への浸潤はなく、62×45×33mmの弾性硬で被包化された腫瘍について周囲の正常胸腺を含めて完全切除した。組織所見では大型の腫瘍細胞が充実胞巣状～索状、ロゼット様に増生、多数の核分裂像を認めた。免疫組織染色ではTTF-1

(-)、chromogranin A (+)、synaptophysin (+)であり、胸腺原発大細胞神経内分泌癌と診断した。部分的に被膜外浸潤を認め正岡病期分類II期、WHO TNM分類II期(T2N0M0)であった。術後補助化学療法として小細胞肺癌に準じてCDDP+VP-16併用療法を4コース施行した。現在まで17ヶ月間無再発生存中である。**結論.** 胸腺原発の大細胞神経内分泌癌は報告が少なく、症例蓄積による治療指針の確立が必要である。

索引用語 — 胸腺、大細胞神経内分泌癌

¹飯塚病院呼吸器外科。

受付日：2015年7月10日、採択日：2015年10月19日。

はじめに

胸腺原発の大細胞神経内分泌癌 (large cell neuroendocrine carcinoma: 以下 LCNEC) は、小細胞癌とともに低分化型神経内分泌癌に分類される。蓄積症例が少ない稀な疾患であり、予後や治療法については未だ不明な点が多い。今回我々は、胸腺原発の LCNEC の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：68 歳、女性。



Figure 1. A chest radiograph showing an abnormal shadow in the right lung field.

主訴：なし。

既往歴：変形性股関節症手術。

現病歴：健診の胸部 X 線写真で異常陰影を指摘された。精査の胸部 CT で前縦隔腫瘍を指摘され、手術目的に当科紹介となった。

現症：眼瞼下垂、複視及び筋力低下は認めず。その他特記すべき所見なし。

入院時血液検査所見：血算、生化学検査に異常値なし。腫瘍マーカー (CEA, AFP, SCC, CYFRA, hCG) 及び抗アセチルコリン受容体抗体も異常値なし。

胸部単純 X 線写真：右肺門に肺野に突出する腫瘍陰影を認めた (Figure 1)。

胸部 CT：右前縦隔に上行大動脈、心嚢に接する $65 \times 45 \times 35$ mm の境界明瞭、軽度の造影効果を伴う内部均一な腫瘍を認めた。腫瘍内に石灰化やリンパ節腫大はなかった (Figure 2)。

胸部 MRI：T1 強調像で筋肉よりやや高信号、T2 強調像は低信号で、内部に隔壁様構造を伴い不均一に造影される腫瘍を認めた (Figure 3)。

以上の所見から、胸腺腫を最も疑い手術を行った。

手術所見：胸骨正中切開でアプローチした。胸腺右葉に径 50 mm の弾性硬、可動性良好な腫瘍を認めた。心嚢及び右肺への浸潤はなかったが、縦隔胸膜への浸潤が疑われたため、周囲正常胸腺を含め、縦隔胸膜とともに完全切除した。

切除標本・病理所見：肉眼的には胸腺から発生する $62 \times 45 \times 33$ mm の灰白色の充実性腫瘍であった (Figure 4)。組織学的に類円形の大型の腫瘍細胞が充実胞巣状もしくは索状に増生、多数の核分裂像 (20/10 HPF) と

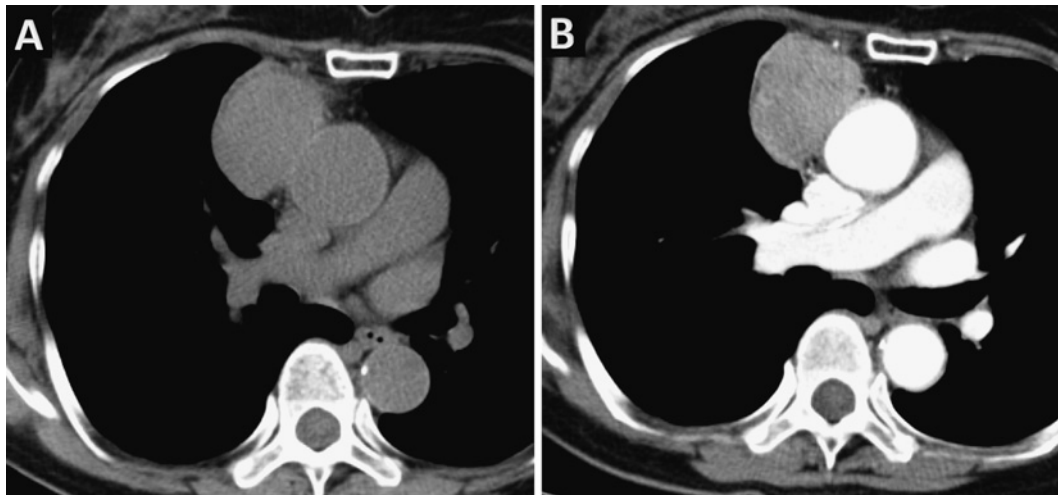


Figure 2. A chest CT scan showing a mass measuring $65 \times 45 \times 35$ mm in the superior mediastinum (A). This mass was enhanced heterogeneously and adhered to the pleura and ascending aorta, but there was no sign of infiltration (B).

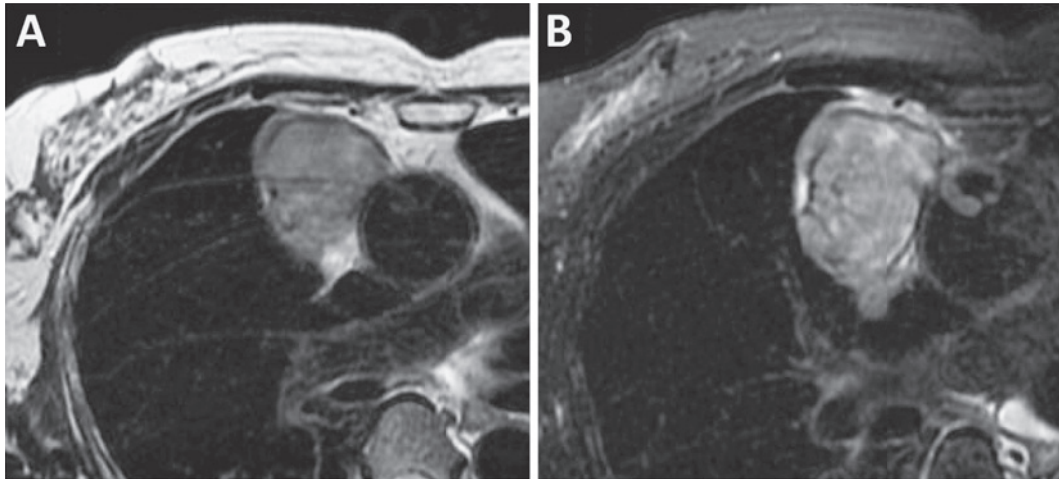


Figure 3. A chest enhanced MRI scan showing a mass in which the T1 signal was higher than that in the muscle (A). Within the mass, there were some structures which displayed a low T2 signal (B). The mass was heterogeneously enhanced.

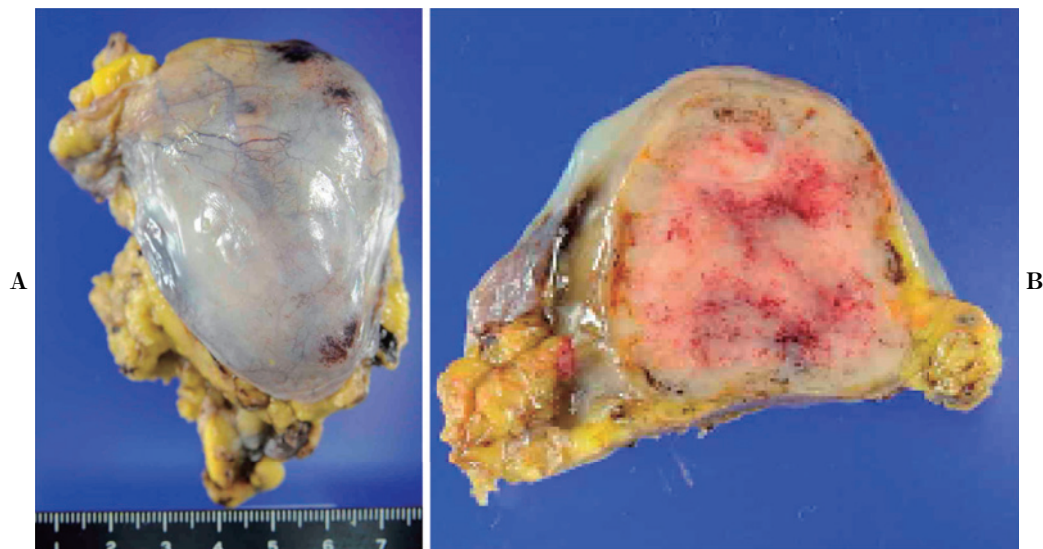


Figure 4. The macroscopic findings of the resected specimen. The tumor was an infiltrative solid mass arising from the thymus. It measured 62×45×33 mm (A). There were some foci of necrosis in the tumor (B).

comedo-type の変性壊死を伴っていた。一部線維性被膜外への浸潤を認めた。免疫染色では chromogranin A 及び synaptophysin 陽性であった (Figure 5)。

以上より胸腺原発 LCNEC, 正岡分類 II 期, WHO TNM 分類 II 期 (T2N0M0) と診断した。

術後経過：小細胞癌に準じて cisplatin (CDDP) + etoposide (VP-16) による術後補助化学療法を計 4 コース施行した。術後 17 ヶ月間再発なく経過している。

考 察

1999 年に改訂された WHO 分類で、胸腺原発の神経内分泌腫瘍は胸腺癌の亜型として定義された。^{1,2} LCNEC は胸腺原発神経内分泌癌のうち小細胞癌とともに予後不良な低分化型神経内分泌癌に分類されている。³ 胸腺原発の LCNEC は稀な疾患であり、本邦でも報告例は少ない。病理学的診断基準として、神経内分泌形態 (類器官構造, 柵状配列, ロゼット構造), 核分裂像が 10 HPF あたり 11 個以上, 広範な壊死, 大型の腫瘍細胞で構成,

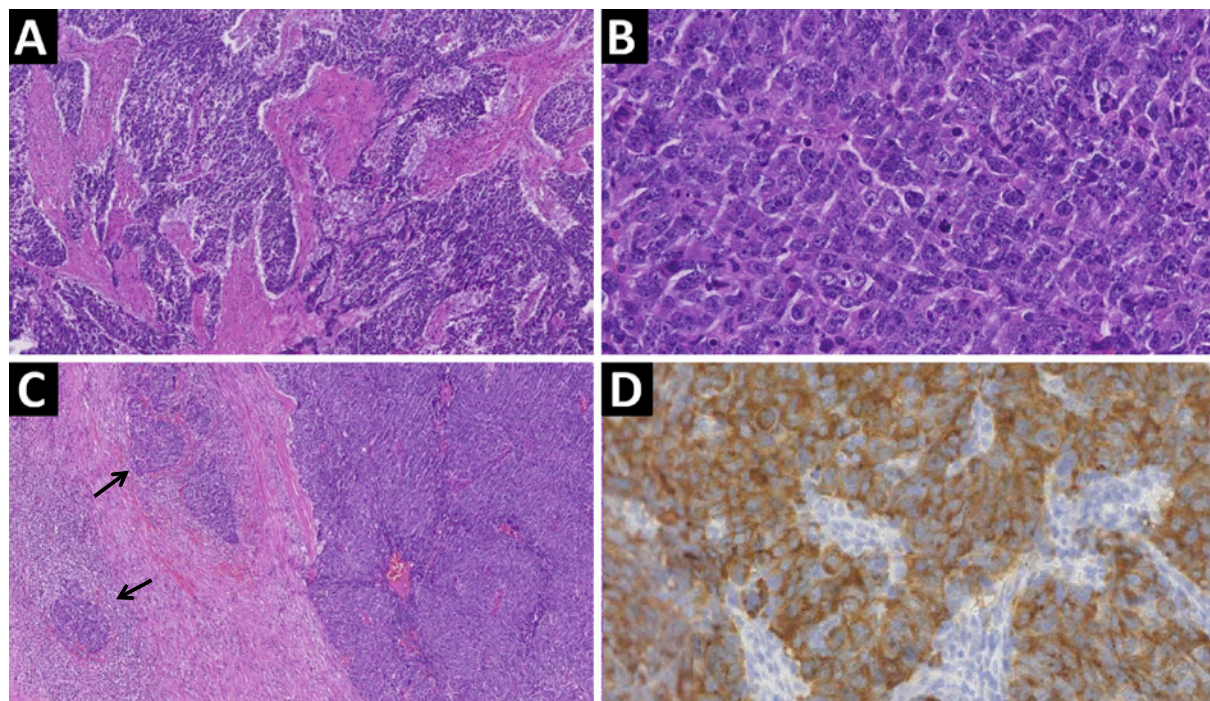


Figure 5. Microscopically, the tumor cells displayed neuroendocrine architectural features such as nesting, palisading, rosette-like features, and necrotic areas (A). The mitotic count was 20 cells per 10 high-power fields (B). An area of extracapsular invasion by the tumor cells was observed (the area indicated by black arrows) (C). The tumor cells were positive for synaptophysin (immunohistochemical staining) (D).

1種類以上の神経内分泌マーカーが免疫染色で陽性であるか電顕で神経内分泌顆粒が確認される、が挙げられる。²

Moran と Suster は 2000 年に胸腺原発の神経内分泌癌外科切除 80 例の詳細な臨床病理学的検討を行っている。⁴ 性別は男性に多く (74%), 年齢中央値は 58 (16~100) 歳, 初発症状として内分泌異常 (16%), 胸痛 (12%), クッシング症候群 (6%), 体重減少 (6%) などを挙げているが, 無症状も 29% を占めている。さらに腫瘍の増殖パターン, 細胞異型, 核分裂数などにより 3 つの段階 (low-grade, intermediate 及び high-grade) に悪性度を分類し, 5 年生存率はそれぞれ 50%, 20% 及び 0% であったと報告している。

「医学中央雑誌」及び「PubMed」での文献検索で「大細胞神経内分泌癌」, 「胸腺」, 「large cell neuroendocrine carcinoma」, 「thymus」をキーワードとして検索すると, 2003 年から 2015 年までに 17 例の胸腺 LCNEC 切除例の報告があった。それらの報告に自験例を併せた合計 18 例を検討した (Table 1)。年齢: 38~87 歳 (中央値 59.5 歳), 男性/女性: 10/8 例, 腫瘍径: 13~170 mm (平均 77.8 mm, 18 例中 14 例が 50 mm 以上), 正岡分類 I/II/III/IV 期: 1/3/6/8 例で I 期は 1 例のみであった。術前に LCNEC の診断を得た症例は認めなかったが, 非切除

例で針生検により診断が得られた報告もあり, 十分な検体量があれば術前診断も可能である。⁵ 術後補助療法は I 期以外全例に施行されていた。II, III 期 9 例中 4 例は術後放射線治療のみ行われているが, このうち 3 例が再発している。一方, 化学療法を行った 5 例中 3 例が無再発生存中であった。また, Ose らは大動脈弓浸潤を認めた局所進行例に対して CDDP+VP-16 及び放射線療法後に人工心肺下に完全切除を行い, 3 年無再発生存中の症例を報告している。⁶

術後補助化学療法については小細胞癌に準じてプラチナ製剤 (CDDP または carboplatin (CBDCA)) に VP-16 または irinotecan (CPT-11) を用いることが多く,⁷⁻¹¹ Nagata らは術後 7 ヶ月経過し肺転移を認めた症例で CBDCA+VP-16 により CR を得られたと報告している。⁸ 胸腺 LCNEC の化学療法に関する臨床試験は認めなかった。肺原発 LCNEC では, CDDP+VP-16 及び CDDP+CPT-11 併用の多施設共同第 II 相臨床試験が報告されている。^{12,13} 前者¹²では, 登録された 42 例中, 病理再評価の結果 LCNEC は 31 例であり, OS が 8.0 ヶ月, PFS が 5.0 ヶ月であった。後者¹³では, 登録された 44 例中, 病理再評価の結果 LCNEC は 30 例であり, 奏効率が 46.7%, MST が 12.6 ヶ月であった。現在高悪性度神経内分泌肺癌完全切除例に対する CDDP+CPT-11 と

Table 1. The Reported Cases of Resected LCNEC of the Thymus

Case no.	Author (Year)	Age	Sex	Size (mm)	Masaoka stage	Treatment	Recurrence	Outcome
1	Tiffert (2003)	75	M	170	III	Op + Rx	Disease-free	67 M alive
2	Nagata (2006)	57	F	70	II	Op + Rx	7 M recurrence	Alive
3	Mega (2008)	67	F	60	IVb	Op + Cx + Rx	*	6 M alive
4	Dutta (2008)	44	M	80	III	Op + Cx + Rx	†	†
5	Ogawa (2010)	55	M	42	II	Op + Cx	Disease-free	16 M alive
6	Ogawa (2011)	59	F	45	III	Op + Rx	Disease-free	6 M alive
7	Saito (2011)	38	M	90	IVb	Op + Cx + Rx	*	7 M alive
8	Adachi (2012)	65	F	55	IVb	Op + Cx	*	34 M death
9	Machino (2012)	60	F	13	I	Op	Disease-free	24 M alive
10	Yong (2012)	64	M	85	IVb	Op + Cx + Rx	*	6 M alive
11	Yong (2012)	57	M	170	IVb	Op + Cx + Rx	*	12 M alive
12	Ahn (2012)	87	M	90	IVb	Op + Rx	*	3 M death
13	Ahn (2012)	42	M	85	III	Op + Rx	1 M recurrence	7 M death
14	Ahn (2012)	72	F	73	IVa	Op + Cx + Rx	*	4 M death
15	Ose (2013)	44	M	100	III	Op + Cx + Rx	Disease-free	36 M alive
16	Yasumoto (2014)	55	M	45	IVb	Op + Cx	*	10 M alive
17	Takemoto (2015)	71	F	65	III	Op + Cx	19 M recurrence	19 M alive
18	Our case	68	F	62	II	Op + Cx	Disease-free	17 M alive

*, no applicable; †, no description; Op, operation; Cx, chemotherapy; Rx, radiation; M, postoperative month.

CDDP + VP-16 療法のランダム化比較試験 (JCOG1205/1206 UMIN000010298) が進行中であり、結果が待たれるところである。

胸腺 LCNEC は完全切除と積極的な補助化学療法により良好な予後が得られる症例も存在する。本症例では外科的完全切除後に小細胞癌に準じて CDDP + VP-16 を 4 コース施行し、現在まで無再発生存中であるが、核分裂数が 20/10 HPF と多く広範な壊死を伴っており、Moranらの分類⁴では high-grade に分類されるため、今後も慎重な経過観察が必要である。

結語

胸腺原発 LCNEC の 1 例を経験した。症例蓄積による治療指針の確立が望まれるが、現時点では完全切除と積極的な術後補助化学療法を考慮すべきである。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

- Rosai J, Sobin LH. *World Health Organization International Histological Classification of Tumors. Histological typing of tumors of the thymus*. 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 1999.
- Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. Thymic neuroendocrine tumors. In: *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart*. Lyon: IARC Press; 2004:188-195.
- 臨床・病理 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.
- 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.
- 芳賀高浩, 中島有紀, 北村淳史, 黒田文伸, 滝口裕一, 巽浩一郎. 胸腺大細胞神経内分泌癌の 1 例. *日呼吸会誌*. 2010;48:755-758.
- Ose N, Inoue M, Morii E, Shintani Y, Sawabata N, Okumura M. Multimodality therapy for large cell neuroendocrine carcinoma of the thymus. *Ann Thorac Surg*. 2013;96:e85-e87.
- 武本智樹, 水内 寛, 佐藤克明, 須田健一, 岩崎拓也, 光富徹哉. 胸腺原発大細胞神経内分泌癌の 1 切除例. *日呼外会誌*. 2015;29:62-66.
- Nagata Y, Ohno K, Utsumi T, Sasaki Y, Suzuki Y. Large cell neuroendocrine thymic carcinoma coexisting within large WHO type AB thymoma. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;54:256-259.
- 安本 匠, 大泉弘幸, 加藤博久, 井上 尚, 貞弘光章. 胸腺原発大細胞神経内分泌癌の 1 例. *胸部外科*. 2014;67:251-254.
- Mega S, Oguri M, Kawasaki R, Hazama K, Iwai K, Kondo S. Large-cell neuroendocrine carcinoma in the thymus. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;56:566-569.
- 小川裕行, 田中雄悟, 若原鉄平, 田内俊輔, 内野和哉, 吉村雅裕. 胸腺発生大細胞神経内分泌癌 (LCNEC) の 1 切除例. *日呼外会誌*. 2011;25:198-202.
- Le Treut J, Sault MC, Lena H, Souquet PJ, Vergnenegre A, Le Caer H, et al. Multicentre phase II study of cisplatin-etoposide chemotherapy for advanced large-cell neuroendocrine lung carcinoma: the GFPC 0302 study. *Ann Oncol*. 2013;24:1548-1552.
- Niho S, Kenmotsu H, Sekine I, Ishii G, Ishikawa Y, Noguchi M, et al. Combination chemotherapy with iri-

notecan and cisplatin for large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a multicenter phase II study. *J Thorac*

Oncol. 2013;8:980-984.