

**CASE REPORT**

## Carcinoma Showing Thymus-like Differentiation (CASTLE) の縦隔転移の 1 例

鮫島譲司<sup>1</sup>・鈴木理樹<sup>2</sup>・横瀬智之<sup>2</sup>・  
伊藤宏之<sup>1</sup>・中山治彦<sup>1</sup>・益田宗孝<sup>3</sup>

### A Case of Metastasis to the Anterior Mediastinum from Carcinoma Showing Thymus-like Differentiation (CASTLE)

Joji Samejima<sup>1</sup>; Masaki Suzuki<sup>2</sup>; Tomoyuki Yokose<sup>2</sup>;  
Hiroyuki Ito<sup>1</sup>; Haruhiko Nakayama<sup>1</sup>; Munetaka Masuda<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Thoracic Surgery, <sup>2</sup>Department of Pathology, Kanagawa Cancer Center, Japan; <sup>3</sup>Department of Surgery, Yokohama City University School of Medicine, Japan.

**ABSTRACT — Background.** Carcinoma showing thymus-like differentiation (CASTLE) is a rare low-grade neoplasm that arises from ectopic thymic tissue or the remnants of branchial pouches. CASTLE is considered to be an indolent slow-growing neoplasm with a favorable prognosis. **Case.** The patient was a 75-year-old man who had undergone left thyroid lobectomy 7 years previously. The histological diagnosis was anaplastic thyroid carcinoma. After surgery, he was treated with chemoradiotherapy (60 Gy of external radiation combined with carboplatin and paclitaxel). At 7 years after surgery, chest computed tomography showed a tumor of 14 mm in diameter in the anterior mediastinum. There was no evidence of local recurrence adjacent to the thyroid gland. It was suspected that the tumor was a thymoma or a recurrence of the thyroid neoplasm. We surgically resected the mediastinal tumor via video-assisted thoracoscopic surgery. The mediastinal tumor was cancer and showed squamous epithelial differentiation. The re-evaluation of the previous thyroidectomy specimen revealed that the histological findings of both neoplasms were similar. Immunohistochemical staining revealed that the specimen was focally positive for CD5 and positive for CD117. Based on these findings, the pathological diagnosis of the thyroid lesion was confirmed to be CASTLE, and the tumor of the anterior mediastinum was most likely mediastinal metastasis of CASTLE. **Conclusion.** CASTLE is a rare tumor that is difficult to differentiate from anaplastic thyroid carcinoma. Accordingly, we should carefully examine the immunohistochemical and pathological findings of such tumors.

(JJC. 2017;57:292-298)

**KEY WORDS —** Metastasis, Mediastinum, Thyroid gland, Thymus

Corresponding author: Joji Samejima.

Received March 14, 2017; accepted April 14, 2017.

**要旨 — 背景.** Carcinoma Showing Thymus-like Differentiation (CASTLE) は、甲状腺内の異所性胸腺組織または胎生期遺残組織から発生すると考えられる非常に稀な低悪性度腫瘍であり、進行は緩徐で予後は比較的良好とされる。**症例.** 75 歳男性。7 年前に甲状腺左葉切除を施行し、甲状腺未分化癌と診断。術後外照射および化学療法（カルボプラチナ + パクリタキセル）後、経過観察していた。術後 7 年目の CT で前縦隔に 14 mm の小結節

を指摘されたが、甲状腺近傍に局所再発は認めなかった。胸腺腫もしくは甲状腺腫瘍再発を疑い、胸腔鏡下縦隔腫瘍切除を施行した。縦隔腫瘍は扁平上皮分化を伴う癌の所見で、既往の甲状腺切除標本を再検討したところ、両者の組織像は類似していた。免疫組織学的には CD5 一部陽性、CD117 陽性であった。以上から甲状腺の病変は CASTLE と診断し、縦隔腫瘍は CASTLE の縦隔転移の可能性が最も考えられた。**結論.** CASTLE は稀な腫瘍で

神奈川県立がんセンター <sup>1</sup>呼吸器外科, <sup>2</sup>病理診断科; <sup>3</sup>横浜市立大学外科治療学。

論文責任者：鮫島譲司。

受付日：2017 年 3 月 14 日、採択日：2017 年 4 月 14 日。

あり甲状腺未分化癌などの鑑別で問題となるが、腫瘍の広がりや組織所見に加え免疫組織化学的所見などと合

わせて慎重に検討する必要がある。

索引用語 — 転移、縦隔、甲状腺、胸腺

## はじめに

Carcinoma Showing Thymus-like Differentiation (CASTLE)は、甲状腺内の異所性胸腺組織または胎生期遺残組織から発生すると考えられる非常に稀な低悪性度腫瘍であり、進行は緩徐で予後は比較的良好とされるが、約30%の症例で再発を来す。<sup>1</sup> CASTLEの縦隔転移を切除した1例を経験したため、報告する。

## 症 例

症例：75歳、男性。

主訴：なし。

併存症：高脂血症、胃十二指腸潰瘍。

喫煙歴：20本/日×48年（20～67歳）。

現病歴：7年前に嗄声が出現し、CTで甲状腺左葉下極に4cm大の腫瘍を認めた（Figure 1）。甲状腺腫瘍に対し甲状腺左葉切除、気管周囲リンパ節郭清、左反回神経切除・再建を施行し、術後病理で甲状腺未分化癌と診断した。切除断端に腫瘍細胞を認めたため、術後60Gyの外照射および化学療法（カルボプラチナ+パクリタキセル）施行後、7年間無再発で経過していた。術後7年目のCTで前縦隔に14mmの小結節を指摘され、当科紹介となつた。

初診時検査所見：血算・生化学に特記事項なし。甲状腺機能（FT3・FT4・TSH・Thyroglobulin）・CEA・AFP・抗アセチルコリンレセプター抗体は全て正常値であった。

胸部X線所見：特記すべき所見なし。

胸部CT所見：肺動脈幹左側の前縦隔に14mm大の結節を認め、石灰化はなく隔壁は目立たなかった。3年前、2年前、1年前のCTを比較すると、経時的に緩徐な増大傾向を示していた（Figure 2）。甲状腺腫瘍切除後の局所再発は認めなかった。

[<sup>18</sup>F] fluorodeoxyglucose (FDG)-PET/CT：前縦隔腫瘍はSUVmax 3.44の集積を認めた（Figure 3）。その他に異常集積は認めなかった。

術前診断：胸腺腫あるいは甲状腺腫瘍再発疑い。

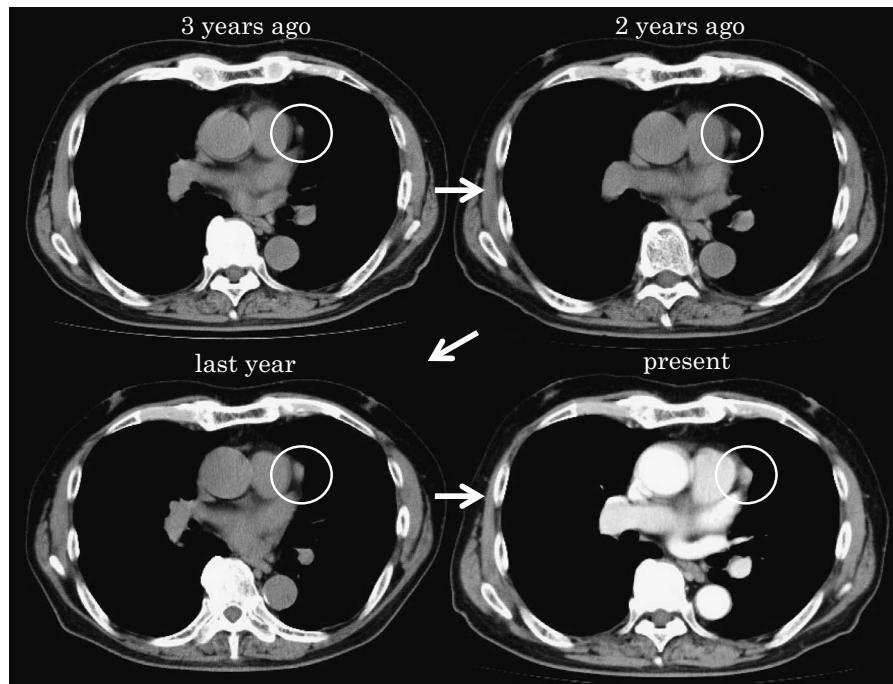
手術：胸腔鏡下縦隔腫瘍切除を施行した。腫瘍は縦隔胸膜下に存在し、腫瘍から1cm以上のマージンを確保して切除した。胸膜浸潤は認めず、心膜面との剥離も容易であった。手術時間45分、出血量2mlであった。

病理組織所見：前縦隔腫瘍の肉眼像は11×10mm大

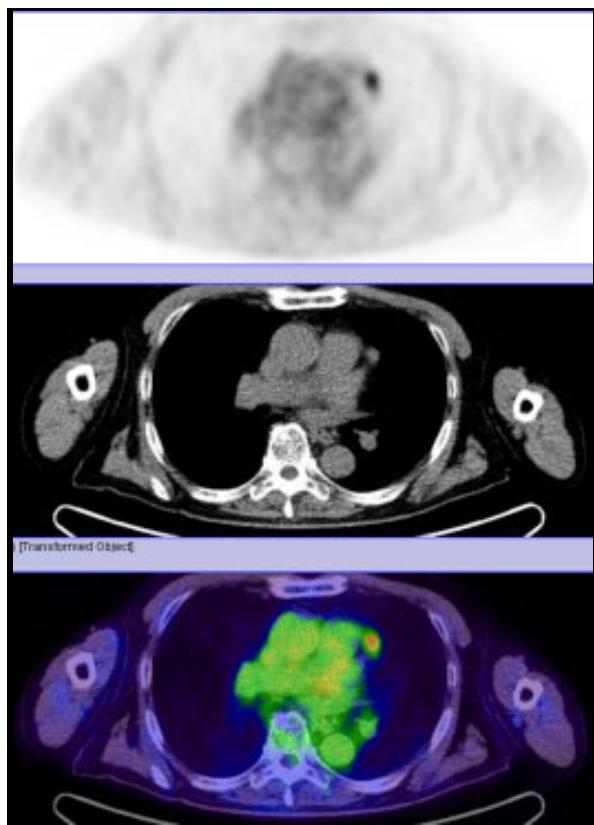
の辺縁不整な灰白色結節であった（Figure 4）。病理組織像では不整な充実性胞巣を形成しながら周囲脂肪組織に浸潤する腫瘍を認めた。胞巣間にはリンパ球浸潤を伴う帶状の結合組織が介在していた（Figure 5A, 5B）。一部に角化を伴い、扁平上皮分化を伴う癌の所見であった（Figure 5B, 5C）。腫瘍細胞は多辺形で、核腫大や核小体の明瞭化が目立った（Figure 5C）。腫瘍から約2mm離れた位置に胸腺組織を認めた。免疫染色では腫瘍細胞はCD5陽性（Figure 5D）、CD117陽性（Figure 5E）、TTF-1陰性、Thyroglobulin陰性であった。以上より、縦隔腫瘍は胸腺由来の扁平上皮癌の所見であった。そこで、既往の甲状腺切除標本を再検討した。甲状腺切除標本の肉眼像は30×21mm大の辺縁不整な灰白色結節で、前縦隔腫瘍の肉眼像と近似していた（Figure 6）。病理組織像は扁平上皮分化を伴う癌の所見で、今回切除した縦隔腫瘍に類似していた（Figure 7A）。核異型は比較的高度で、一部に角化も認めた（Figure 7B）。反回神経を巻き込んでおり、静脈浸潤を認めた（Figure 7C）。既往の腫瘍は左葉下極に位置し、一部が甲状腺内であり、大部分は甲状腺外であった（Figure 8、甲状腺の被膜を矢頭で示す）。免疫染色では腫瘍細胞はCD5一部陽性（Figure 7D）、CD117陽性（Figure 7E）、TTF-1陰性、Thyroglobulin陰性であった。p53はびまん性の強陽性像を示さず（Figure 7F）。甲状腺未分化癌は否定的と考えた。以上から甲状腺の病変はCarinoma Showing Thymus-like Differ-



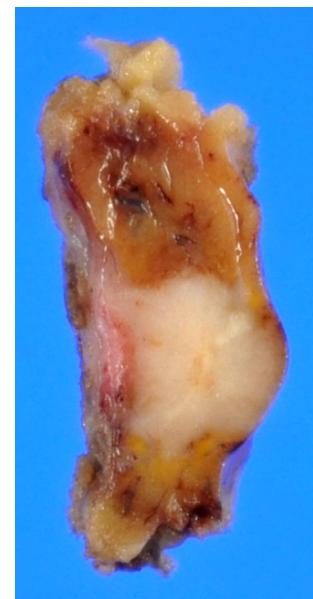
Figure 1. Computed tomography of the neck showed a tumor located at the lower pole of the left thyroid (arrow).



**Figure 2.** Chest computed tomography showed a tumor in the anterior mediastinum that gradually increased in size. Before surgery, the tumor was 14 mm in diameter.



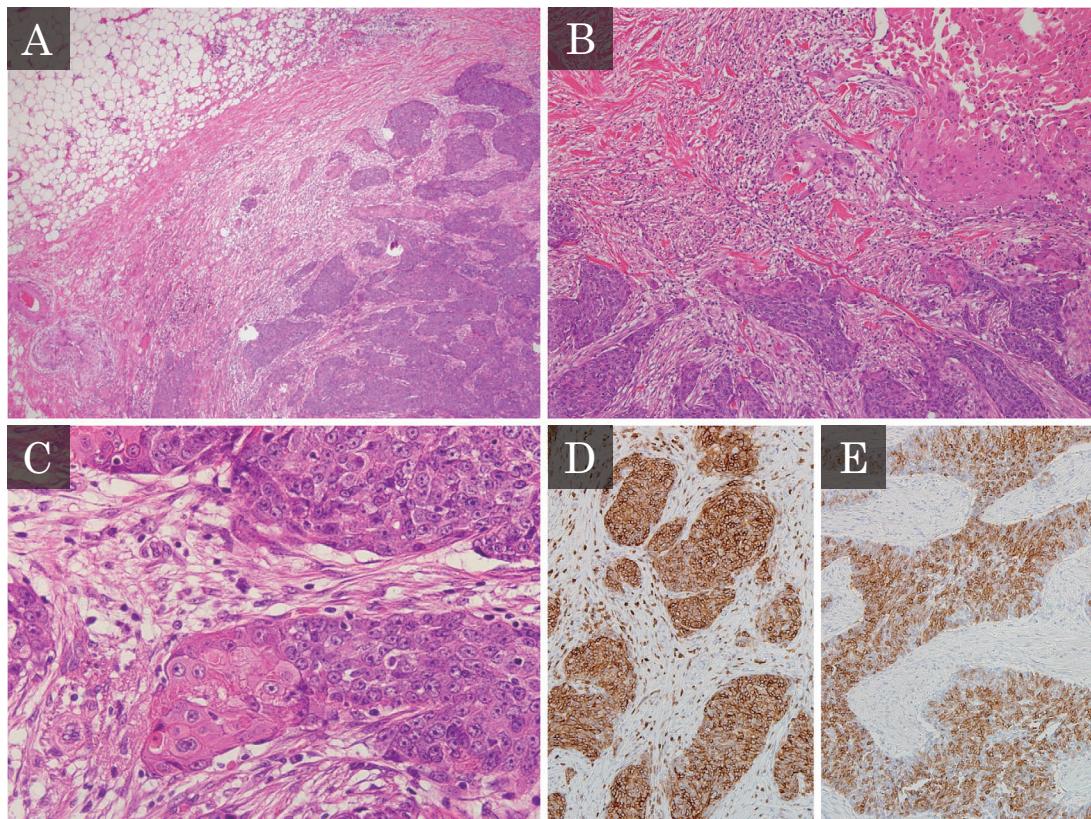
**Figure 3.** An FDG-PET image. The tumor of the anterior mediastinum showed the high uptake of FDG (SUV<sub>max</sub> 3.44).



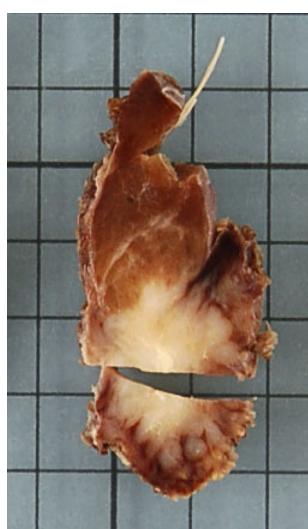
**Figure 4.** The cut surface of the mediastinal tumor after fixation. The tumor was gray-white in color and solid with an irregular border.

entiation (CASTLE) と診断し、縦隔腫瘍は CASTLE の縦隔転移の可能性が最も考えられた。

術後経過：術後第 1 病日ドレーン抜去、第 4 病日軽快



**Figure 5.** A, B. The histopathological findings of the mediastinal tumor indicated solid sheets or nests of epithelial cells separated by fibrous bands with lymphocytic infiltration (A: H&E staining  $\times 40$ , B: H&E staining  $\times 100$ ). C. The tumor was composed of polygonal cells with vesicular nuclei and prominent nucleoli (H&E staining  $\times 400$ ). D, E. Immunohistochemistry revealed that the tumor was positive for CD5 and CD117 (D: CD5  $\times 100$ , E: CD117  $\times 100$ ).

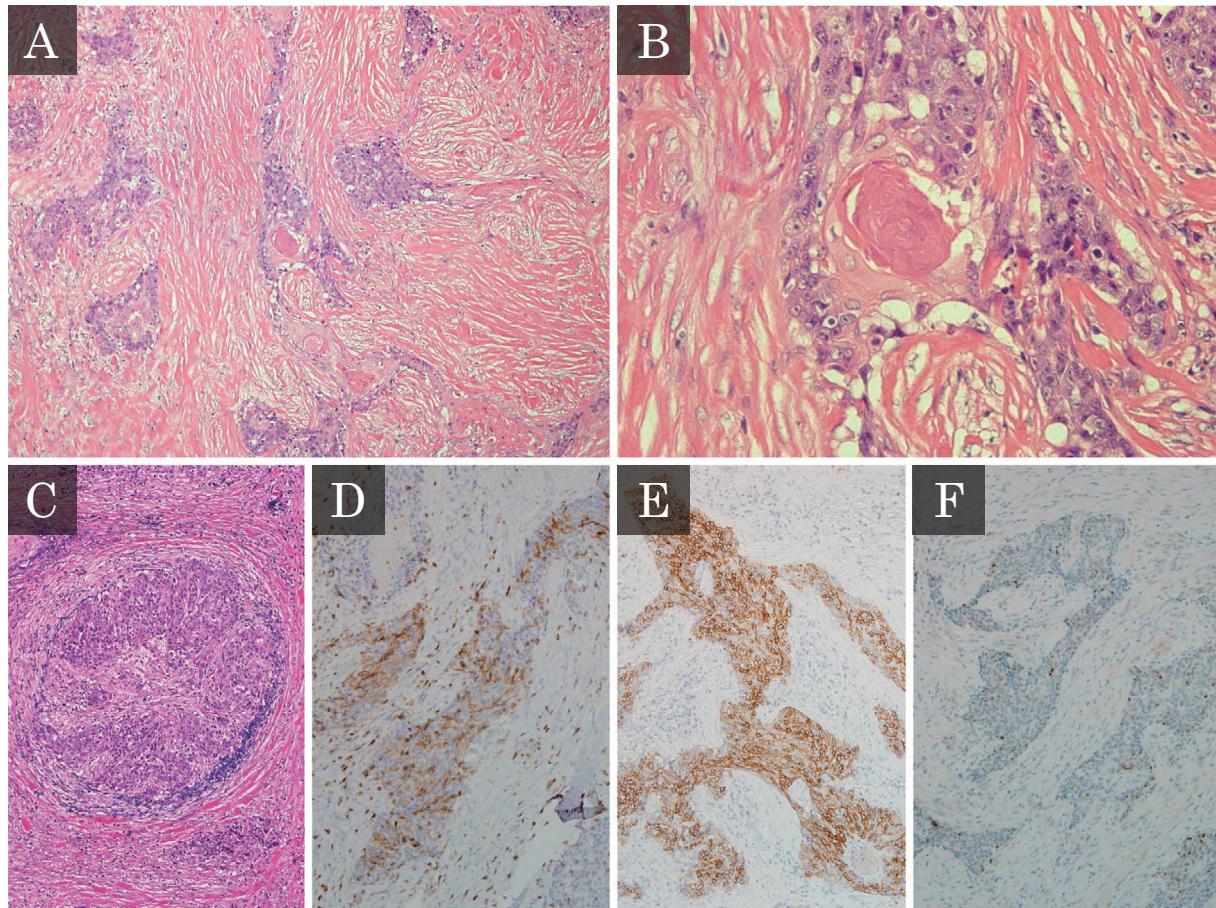


**Figure 6.** The cut surface of the thyroidectomy specimen after fixation. The tumor was gray-white in color and solid with an irregular border.

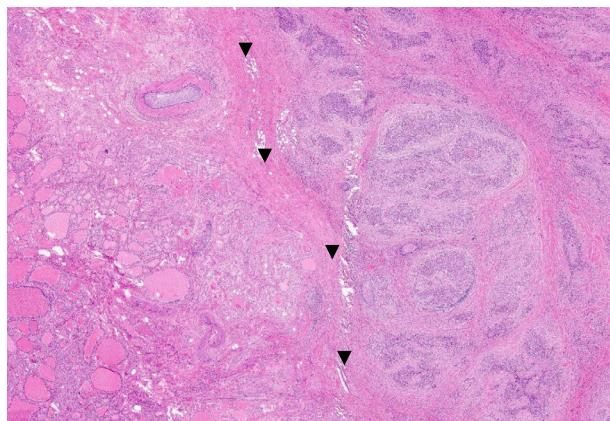
退院。術後補助療法は行わず、外来経過観察の方針となつた。術後6ヶ月の現在、CASTLEの新規転移巣および局所再発は認めていない。

## 考 案

CASTLEは、甲状腺内あるいは頸部軟部組織の異所性胸腺組織または胎生期胸腺遺残組織から発生すると考えられている、非常に稀な低悪性度腫瘍である。1985年にMiyauchiら<sup>2</sup>が、甲状腺扁平上皮癌のうち予後良好のものを、眞の甲状腺扁平上皮癌とは異なる甲状腺内胸腺腫(ITEP: intrathyroidal epithelial thymoma)として報告したのが最初である。1991年にはChanら<sup>3</sup>が鰓囊に由来する腫瘍群を悪性度によって“ectopic hamartomatous thymoma”, “ectopic cervical thymoma”, “spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation (SETTLE)”, “carcinoma showing thymus-like differentiation (CASTLE)”に分類し、2004年にはWHOの甲状腺腫瘍の組織分類に加えられた。<sup>4</sup>甲状腺悪性腫瘍のうち0.08%を占める稀な腫瘍である。<sup>5</sup>



**Figure 7.** A. The histopathological findings of the thyroidectomy specimen indicated cancer with squamous epithelial differentiation and resembled the mediastinal tumor (H&E staining  $\times 100$ ). B. The tumor cells were of a high nuclear grade with keratinization (H&E staining  $\times 400$ ). C. The tumor showed vascular invasion (Victoria Blue H&E staining  $\times 100$ ). D, E. Immunohistochemical staining was focally positive for CD5 and positive for CD117 (D: CD5  $\times 100$ , E: CD117  $\times 100$ ). F. The tumor cells were not strongly positive for p53 (p53  $\times 100$ ).



**Figure 8.** The thyroidectomy specimen invaded the thyroid gland (left); however, the tumor (right) was mainly located outside the lower pole of the left thyroid (arrowheads: fibrous capsule of the thyroid gland).

発生学的には、胎生5週に胸腺と下上皮小体が第3咽頭囊から発生する過程で、胸腺の一部が下上皮小体から分離せずに甲状腺下極やその周囲に遺残する。CASTLEはその遺残胸腺が発生母地になると推測されており、そのため甲状腺下極に好発する。<sup>2</sup> 異所性胸腺の頻度は3236剖検例中34例(1.1%)と報告されており、異所性胸腺自体稀である。<sup>6</sup> CASTLEは平均年齢約50歳でやや女性に多く、症状としては無痛性の頸部腫瘍や反回神経麻痺による嗄声などを認める。<sup>1,5</sup>

CASTLEの組織所見は腫瘍細胞が角化傾向を伴う充実性胞巣を形成して、胞巣間にはリンパ球浸潤が目立つ帶状の線維性結合組織が介在する。<sup>2,3</sup> つまり扁平上皮分化を伴う癌であり、胸腺扁平上皮癌とほぼ同様の組織像を示す。鑑別診断としては甲状腺の扁平上皮癌、未分化癌、低分化癌、他臓器癌の甲状腺転移などが挙げられる。これら鑑別診断とCASTLEは予後が大きく異なるの

で、その鑑別が非常に重要であるが、実際には Hematoxylin-Eosin (H&E) 染色のみでは鑑別が難しいことが多い。<sup>2</sup> 鑑別に有用なマーカーとして CD5 が報告されており、<sup>7-9</sup> CASTLE では約 80% の症例で陽性となるが、<sup>1</sup> 甲状腺の扁平上皮癌や未分化癌では陰性となる。本症例でも CD5 陽性が診断の一助となった。CASTLE の陽性マーカーとしては CD5 の他に p63, KIT, p53, bcl-2, mcl-1, S100A9, CEA, calretinin が、陰性マーカーとしては Thyroglobulin, TTF-1, calcitonin が挙げられている。<sup>5</sup>

本症例では当初甲状腺未分化癌と診断されていたが、7 年間無再発で経過していたため、内分泌外科の主治医は甲状腺腫瘍が CASTLE である可能性を考えていた。縦隔腫瘍を摘出後に既往の甲状腺切除標本を再検討した結果、甲状腺腫瘍が CASTLE と診断された。甲状腺腫瘍の初回診断時に免疫染色は施行されていなかったが、本症例のように甲状腺下極付近において扁平上皮分化を伴う癌腫を認めた場合は CASTLE を鑑別に挙げ、組織所見に加えて CD5 や CD117 などの免疫染色と組み合わせて慎重に診断する必要がある。

治療の第一選択は根治切除で、術後補助療法として放射線治療が有用で局所再発を減らすという報告が散見される。<sup>1,2,8,10</sup> 予後に関して CASTLE の根治切除後の 5 年、10 年疾患特異生存率はそれぞれ 90%, 82% と比較的良好であるが、リンパ節転移陽性例（約 50% の頻度）や周囲臓器への浸潤例（約 60% の頻度）では予後不良と報告されている。<sup>1</sup> 本症例の CASTLE は反回神経浸潤を認めており、術後に放射線および化学療法を行ったが、術後 4 年目に縦隔転移が出現し、術後 7 年目に縦隔転移を完全切除した。今後も慎重なフォローアップが望まれる。

本症例の縦隔転移の局在は甲状腺の CASTLE とは CT 上約 10 cm 離れており、縦隔の病変が局所再発である可能性は極めて低い。初回手術時の病理組織所見では静脈浸潤を認めており、今回の再発様式は血行性転移の可能性が最も高いと判断している。今回の縦隔腫瘍が甲状腺腫瘍とは別に独立して発生した胸腺癌の可能性も否定はできないが、臨床経過および病理組織所見からは縦隔転移の可能性が最も高いと考えられた。縦隔転移について、Ito ら<sup>1</sup> は CASTLE 22 例中 1 例 (5%) に、Reimann ら<sup>11</sup> は CASTLE 7 例中 1 例 (14%) に、CASTLE 切除後の縦隔転移を認めたと報告しているが、転移巣を完全切除した場合の予後は明らかではない。今後も慎重にフォローアップを行う方針である。

## まとめ

稀な甲状腺腫瘍である CASTLE の縦隔転移を報告した。CASTLE の診断は時に困難であり、甲状腺の未分化

癌や扁平上皮癌との鑑別が問題となるが、CASTLE はこれらの甲状腺腫瘍よりも予後が比較的良好であるため、腫瘍の広がりや免疫組織化学的所見などに注目して慎重に鑑別することが重要と考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本症例の病理診断で貴重な助言をいただきました横浜市立市民病院病理診断科の林宏之先生に深謝いたします。

## REFERENCES

- Ito Y, Miyauchi A, Nakamura Y, Miya A, Kobayashi K, Kakudo K. Clinicopathologic significance of intrathyroidal epithelial thymoma/carcinoma showing thymus-like differentiation: a collaborative study with Member Institutes of The Japanese Society of Thyroid Surgery. *Am J Clin Pathol.* 2007;127:230-236.
- Miyauchi A, Kuma K, Matsuzaka F, Matsubayashi S, Kobayashi A, Tamai H, et al. Intrathyroidal epithelial thymoma: an entity distinct from squamous cell carcinoma of the thyroid. *World J Surg.* 1985;9:128-135.
- Chan JK, Rosai J. Tumors of the neck showing thymic or related branchial pouch differentiation: a unifying concept. *Hum Pathol.* 1991;22:349-367.
- Cheuk W, Chan JK, Dorfman DM, Giordano T. Spindle cell tumour with thymus-like differentiation. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, eds. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs.* Lyon: IARC Press; 2004:96-97.
- Kakudo K, Bai Y, Ozaki T, Homma K, Ito Y, Miyauchi A. Intrathyroid epithelial thymoma (ITET) and carcinoma showing thymus-like differentiation (CASTLE): CD5-positive neoplasms mimicking squamous cell carcinoma of the thyroid. *Histol Histopathol.* 2013;28:543-556.
- Shah SS, Lai SY, Ruchelli E, Kazahaya K, Mahboubi S. Retropharyngeal aberrant thymus. *Pediatrics.* 2001;108: E94.
- Dorfman DM, Shahsafaei A, Miyauchi A. Intrathyroidal epithelial thymoma (ITET)/carcinoma showing thymus-like differentiation (CASTLE) exhibits CD5 immunoreactivity: new evidence for thymic differentiation. *Histopathology.* 1998;32:104-109.
- Roka S, Kornek G, Schüller J, Ortmann E, Feichtinger J, Armbruster C. Carcinoma showing thymic-like elements—a rare malignancy of the thyroid gland. *Br J Surg.* 2004; 91:142-145.
- Berezowski K, Grimes MM, Gal A, Kornstein MJ. CD5 immunoreactivity of epithelial cells in thymic carcinoma and CASTLE using paraffin-embedded tissue. *Am J Clin Pathol.* 1996;106:483-486.
- Sun T, Wang Z, Wang J, Wu Y, Li D, Ying H. Outcome of radical resection and postoperative radiotherapy for thyroid carcinoma showing thymus-like differentiation. *World J Surg.* 2011;35:1840-1846.
- Reimann JD, Dorfman DM, Nosé V. Carcinoma showing

thymus-like differentiation of the thyroid (CASTLE): a comparative study: evidence of thymic differentiation

and solid cell nest origin. *Am J Surg Pathol.* 2006;30:994-1001.