

ORIGINAL ARTICLE

## 胸腺上皮性腫瘍の腫瘍倍加速度と組織型との関連についての検討 —胸腺腫と胸腺癌の治療前鑑別は可能か—

福本紘一<sup>1</sup>・後藤まどか<sup>1</sup>・市川靖久<sup>1</sup>・  
川角佑太<sup>1</sup>・内山美佳<sup>1</sup>・森 正一<sup>1</sup>

### Correlation Between the Tumor Doubling Time and Histologic Subtypes in Thymic Epithelial Tumors: Is It Possible to Differentiate Between Thymoma and Thymic Carcinoma?

Koichi Fukumoto<sup>1</sup>; Madoka Goto<sup>1</sup>; Yasuhisa Ichikawa<sup>1</sup>;  
Yuta Kawasumi<sup>1</sup>; Mika Uchiyama<sup>1</sup>; Shoichi Mori<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Thoracic Surgery, Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Objective.** We assessed the utility of the tumor doubling time (TDT) for predicting the histological type of thymic epithelial tumors. **Methods.** We retrospectively reviewed 67 patients with thymic epithelial tumors who underwent surgery in our institution. Patients who underwent induction therapy or who failed to undergo serial computed tomography (CT) at least twice before surgery with an interval exceeding 20 days were excluded. The relationship between the histological type and the TDT was ultimately investigated in 38 patients. **Results.** The study population consisted of 16 men and 22 women (median age, 65 years old). The median preoperative tumor size was 4.0 cm. Twenty-nine tumors were diagnosed as thymoma, and 9 were diagnosed as thymic carcinoma. The median interval of the serial CT studies was 113 days. During the follow-up period, 29 patients showed an increase in tumor size (thymoma, n=20; thymic carcinoma, n=9). Tumor regression was observed in 1 patient (thymoma, n=1), while 8 patients showed no marked change in tumor size (thymoma, n=8). In 29 patients who showed tumor enlargement, the TDT in thymic carcinoma (median 164 days; range 44-2130 days) was significantly shorter than that of thymoma (median 468 days; range 138-4519 days) (p=0.0072). The area under the curve (AUC) of the receiver operating characteristic (ROC) curve for the differential diagnosis between thymoma and thymic carcinoma was 0.817. **Conclusion.** The TDT can be a useful parameter for differentiating between thymoma and thymic carcinoma.

(JLCC. 2021;61:297-302)

**KEY WORDS** — Thymic epithelial tumor, Thymoma, Thymic carcinoma, Tumor doubling time, Histologic type

Corresponding author: Koichi Fukumoto.

Received February 2, 2021; accepted April 21, 2021.

**要旨** — **目的.** 胸腺上皮性腫瘍における腫瘍倍加速度 (tumor doubling time : TDT) と組織型との関連を検討すること. **方法.** 当院における胸腺上皮性腫瘍初回治療例 67 例のうち、術前治療施行・術前に CT を 2 回撮像していない・2 回の CT の間隔が 20 日未満の症例を除外した 38 例を対象とし、TDT と組織型との関係を検討した. **結果.** 年齢中央値は 65 歳、男性 16 例・女性 22 例で、胸腺腫 29 例・胸腺癌 9 例であった. 観察期間中央値は 113 日であった. 腫瘍径は 29 例で増大 (胸腺腫 20 例・胸

腺癌 9 例)、8 例で不変 (胸腺腫 8 例)、1 例で縮小 (胸腺腫 1 例) していた. 腫瘍径が増大した 29 例を対象とすると、TDT の中央値 (範囲) は胸腺腫が 468 日 (138~4519 日)、胸腺癌は 164 日 (44~2130 日) で、胸腺癌の TDT は胸腺腫より有意に短かった (p=0.0072). TDT にて胸腺腫・胸腺癌の鑑別を試みると、ROC 曲線の area under the curve は 0.817 であった. **結論.** 術前に腫瘍径が増大する胸腺上皮性腫瘍においては、胸腺癌と胸腺腫の鑑別に TDT が有用である可能性がある.

<sup>1</sup>名古屋第一赤十字病院呼吸器外科.  
論文責任者: 福本紘一.

受付日: 2021 年 2 月 2 日, 採択日: 2021 年 4 月 21 日.

索引用語 — 胸腺上皮性腫瘍, 胸腺腫, 胸腺癌, 腫瘍倍加速度, 組織型

## 目的

胸腺上皮性腫瘍は前縦隔腫瘍の中で頻度の高い腫瘍である。2015年に改変された組織分類では、胸腺上皮性腫瘍は胸腺腫・胸腺癌・胸腺神経内分泌腫瘍の3群に分類された。<sup>1</sup> 胸腺腫と比較して胸腺癌および胸腺神経内分泌腫瘍は悪性度が高く、予後も不良である。<sup>2</sup> したがって、手術を含めた治療を開始する前に胸腺上皮性腫瘍の組織型を予測することは重要であると考えられる。また、術前導入療法を考慮する場合であれば組織学的診断は必須である。

腫瘍倍加速度 (tumor doubling time : TDT) は1961年にSchwartzが報告した概念である。<sup>3</sup> 腫瘍体積が2倍になるために要する時間であり、いくつかの固形腫瘍において腫瘍の悪性度を反映しているとの報告がある。原発性肺癌においてTDTは組織型・遺伝子異常や予後との関連が報告されている。<sup>4,5</sup> 胸腺上皮性腫瘍においては希少疾患であることもありTDTと組織型との報告は少ない。筆者らは96例の胸腺上皮性腫瘍切除例(名古屋大学における切除例)の検討を行い、TDTが胸腺腫と胸腺癌・胸腺神経内分泌腫瘍との鑑別に有用である可能性につき報告している。<sup>6</sup> TDTのカットオフ値を313日とした場合に、感度は83.8%で特異度は82.1%と報告した。今回、他施設(名古屋第一赤十字病院)の胸腺上皮性腫瘍手術例のデータを用いて同様の検討を行い、さらにvalidationも施行したため報告する。

## 方法

名古屋第一赤十字病院(以下、当院)にて2012年1月から2020年10月までの胸腺上皮性腫瘍初回治療例67例のうち、①術前治療施行(2例)、②術前にCTを2回撮像していない(15例)、③2回のCTの間隔が20日未満(12例)、の症例を除外した38例を対象とした。術前に施行した2回のCTにて最大腫瘍径(水平断)を計測して(筆頭著者を含む2名の呼吸器外科医にて計測し、相違があった場合は両名で確認)TDTを算出し、組織型との関連を検討した。TDTの算出には以下の計算式を用いた。<sup>3</sup>

$$TDT(\text{日}) = t \times \log 2 / [3 \times \log Dt / D0]$$

t : 2回のCT撮像間隔(日)

Dt : 手術直前の腫瘍径

D0 : 初回の腫瘍径

38症例2回ずつの76scanのうち、45scanは当院で撮

像したもので、31scanは他院でのscanであった。他院での撮像機器の詳細は不明だが、当院で稼働しているCT装置は以下の4機である。

- ・SOMATOM Definition Flash (SIEMENS社)
- ・Aquilion ONE (CANON社)
- ・Aquilion 64 (CANON社)
- ・IQon (Philips社)

CTスライス厚は、76scanのうち5mmが53scan、1mmが2scan、2mmが2scan、7mmが2scan、8mmが2scanで不明が15scanであった。病理診断は診療記録の情報を用いた。

胸腺腫と胸腺癌のTDTの比較にはMann-Whitney-U検定を用いた。統計解析にはSTATA(Ver. 12, College Station, TX, USA)を使用した。なお、神経内分泌腫瘍は臨床的に胸腺癌と同様に扱われることが多いため、本検討では先行研究と同様に神経内分泌腫瘍を胸腺癌に含めて解析を行った。

## 結果

本研究の対象となった38例の患者背景をTable 1に提示する。年齢中央値は65歳、男性16例・女性22例で、組織型は胸腺腫29例(A : 2, AB : 6, B1 : 9, B2 : 5, B3 : 5, micronodular thymoma : 2)・胸腺癌9例(扁平上皮癌 : 7, 大細胞神経内分泌癌 : 1, 定型カルチノイド : 1)であった。観察期間中央値は113日で、手術直前の腫瘍径の中央値は4.0cmであった。観察期間中に腫瘍径は29例で増大(胸腺腫20例・胸腺癌9例)、8例で不変(胸腺腫8例)、1例で縮小(胸腺腫1例)していた(Table 2)。Figure 1は正岡I期のtype B3胸腺腫、Figure 2は正岡II期の胸腺癌(扁平上皮癌)症例の画像であり、それぞれのTDTは4519日と174日である。腫瘍径が増大した29例の組織型と正岡病期との関係をTable 3に示す。この29例を対象とすると、TDTの中央値(範囲)は胸腺腫が468日(138~4519日)、胸腺癌は164日(44~2130日)で、胸腺癌のTDTは胸腺腫より有意に短かった( $p = 0.0072$ , Figure 3)。Figure 4はTDTにて胸腺腫・胸腺癌の鑑別を試みたROC曲線であり、area under the curve (AUC)は0.817であった。筆者らの既報での同様の検討(名古屋大学での手術例の検討)においてAUCは0.866であり、<sup>6</sup> 本研究の結果もほぼ同等の結果であった。胸腺腫・胸腺癌の鑑別のための既報でのカットオフ値313日を当院のデータに適応すると、感度77.7%・特異度70%・陽性的中率53.8%・陰性的中率は

**Table 1.** Patient Characteristics

		Total n = 38	
Age	median (range)	65 (28-88)	
Sex	male	16	
	female	22	
Histological type	thymoma (n = 29)	A	2
		AB	6
		B1	9
		B2	5
		B3	5
	thymic carcinoma (n = 9)	micronodular	2
		SCC	7
		carcinoid	1
LCNEC	1		
Preoperative tumor size (cm)	median (range)	4.0 (1.4-8.1)	
Interval of CT studies (day)	median (range)	113 (20-2024)	

SCC, squamous cell carcinoma; LCNEC, large-cell neuroendocrine carcinoma; CT, computed tomography.

**Table 2.** Change in Tumor Size in All Patients (n = 38)

	Interval of CT studies (days) median (range)	Thymo- ma	Thymic carcinoma	Total
Growth	155 (20-2024)	20	9	29
No change	41 (22-210)	8	0	8
Regression	595	1	0	1
Total		29	9	38

87.5%であった。

## 考 察

胸腺腫と胸腺癌は腫瘍としての特徴に大きな違いがある。胸腺腫は比較的緩徐に増大し遠隔転移やリンパ節転移をきたすことは稀であるのに対し、胸腺癌は遠隔転移やリンパ節転移をきたしやすい<sup>7</sup> したがって、胸腺癌の切除の際は腫瘍周囲のリンパ節郭清あるいはサンプリングを考慮すべきかもしれない。European Society of Medical Oncology (ESMO)のガイドラインによれば、胸腺癌の切除の際には系統的なリンパ節郭清が推奨されている<sup>8</sup>。胸腺癌切除の際のリンパ節郭清の治療的意義に関しては議論の余地があるが、正確なステージングという観点からはリンパ節郭清あるいはサンプリングに意義はあるとおもわれる。したがって、TDTが比較的短く胸腺癌が疑われる前縦隔腫瘍の切除においては、腫瘍周囲リンパ節のサンプリングを考慮すべきかもしれない。

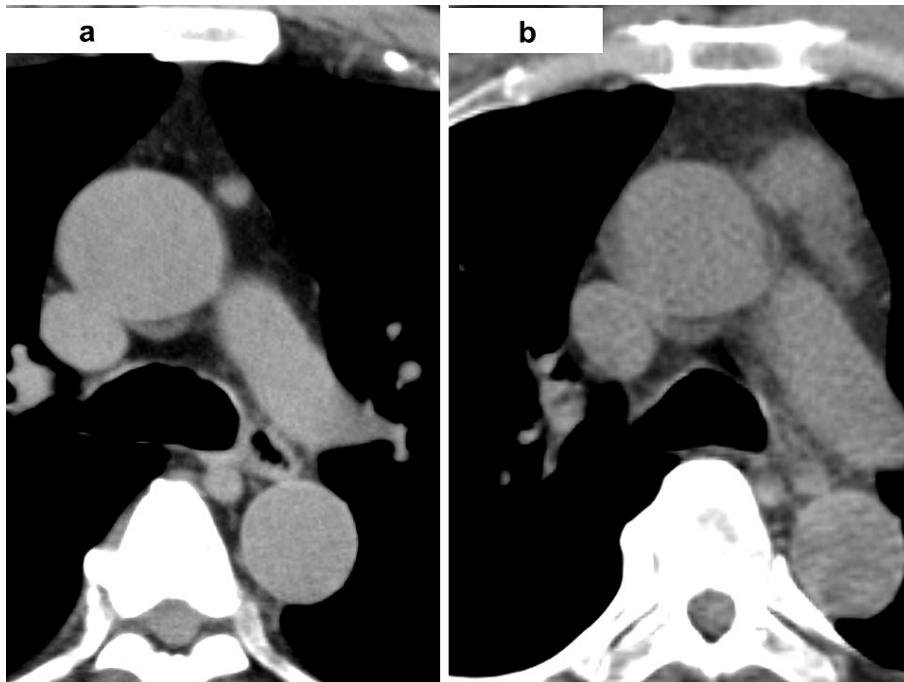
生検検体や手術検体の病理学的検索を行わずに胸腺腫瘍の組織亜型を推測することは、一般的に困難である。唯一の可能性のある方法としてはPET-CTが挙げられ

る。胸腺癌の standardized uptake value (SUV) が胸腺腫のそれより有意に高く両者の鑑別に有用である可能性が報告されているが<sup>9,10</sup> 放射線被曝の多いことやコストの高いことが問題点として挙げられる。TDT測定は2回のCT撮像が施行され、その間に腫瘍径が増大していれば比較的容易に算出できる指標である。今回の我々の報告では胸腺腫・胸腺癌の鑑別を試みたROC曲線のAUCは0.817で、筆者らの既報でも0.866といずれも比較的高い値を示している。カットオフ値を313日とした場合の陰性的中率が87.5%と高いことから、長期にわたり経過観察しても腫瘍径があまり増大しない場合は胸腺腫の可能性が高いといえる。カットオフ値を313日とした場合の既報と今回の検討における感度は83.8%と77.7%で、特異度は82.1%と70%といずれも低下しているが、ROC曲線のAUCは同等であることから、validationの症例数が増えることにより感度や特異度は上昇するのではないかと考えている。

人間ドックや肺癌CT検診などの普及により偶発的に前縦隔病変が発見される機会が増加してきている。2020年に改訂された胸腺腫瘍診療ガイドラインによれば<sup>11</sup> 「偶発的に発見された小さな前縦隔病変に対して、充実性病変が疑われる場合は外科切除を行うよう推奨する(推奨の強さ:1, エビデンスの強さ:D, 合意率:70%)」とされている。その一方で、「1 cm程度の小病変で画像上浸潤傾向がなく、高齢の患者や手術リスクのある患者では、経過観察を考慮してもよい。しかし、その場合でも胸腺癌の可能性も考慮した注意深い観察が必要である」とされている。このような場合に組織学的診断を行わずに胸腺癌の可能性が高いかどうかを判断するのは困難である



**Figure 1.** a, b. Serial computed tomography images of a 73-year-old man with Masao-ka stage I type B3 thymoma. The maximum tumor size increased from 3.4 to 3.7 cm over 1654 days. The tumor doubling time of this tumor was therefore determined to be 4519 days.



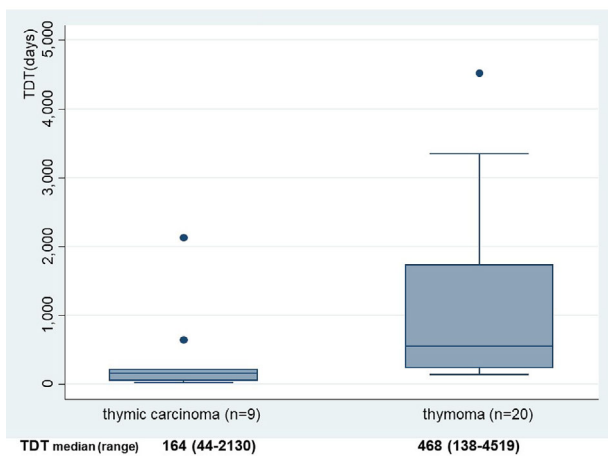
**Figure 2.** a, b. Serial computed tomography images of a 68-year-old man with Masao-ka stage II thymic carcinoma (squamous cell carcinoma). The maximum tumor size increased from 0.8 to 4.0 cm over 1428 days. The tumor doubling time of this tumor was therefore determined to be 174 days.

**Table 3.** The Masaoka Stage and WHO Histological Classifications in Patients Who Showed an Increase in Tumor Size (n = 29)

	A	AB	B1	B2	B3	Micronodular thymoma	C	Total
Stage I	2	2	5	1	1	1	2	14
Stage II		1	2	2	1		4	10
Stage III					2		3	5
Stage IV								
Total	2	3	7	3	4	1	9	29

WHO, World Health Organization.

C, squamous cell carcinoma (n = 7), large-cell neuroendocrine carcinoma (n = 1), typical carcinoid (n = 1).

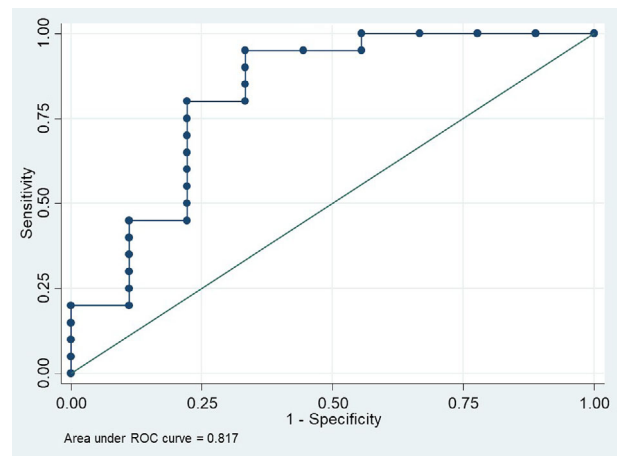


**Figure 3.** The tumor doubling times (TDTs) of thymoma and thymic carcinoma. The TDT of thymic carcinoma (median 164 days; range 44-2130 days) was significantly shorter than that of thymoma (median 468 days; range 138-4519 days) ( $p = 0.0215$ ).

が、TDTはその一助になりうるのではと考える。

本検討において腫瘍径が縮小した1例は胸腺腫であったが、筆者らの既報や過去の報告では胸腺腫のみならず胸腺癌の自然退縮も観察されており注意を要する。<sup>6,12</sup>

本研究の limitation としては、前縦隔という様々な解剖学的構造物に囲まれた部位の病変に TDT の計算式をあてはめることの妥当性が挙げられる。心臓・肺・胸骨などに囲まれる空間であり、肺腫瘍のように球体にはなりにくい可能性がある。Jeong らは 50 例の胸腺上皮性腫瘍（胸腺腫 41 例、胸腺癌 9 例）の TDT を最大腫瘍径で測定した場合と、3-D CT で体積そのものを測定した場合の両方で TDT と組織型との検討を行い、<sup>13</sup> 両者の間に結果の差はなかったと報告している。また他の limitation としては、CT のスライス厚や撮像装置・撮像間隔が一定ではないという点、観察期間が一定ではないという点、



**Figure 4.** The receiver operating characteristic (ROC) curve for differentiating between thymic carcinoma and thymoma. The area under the curve (AUC) was 0.817.

そして経過観察されなかった症例は除外されているという選択バイアスの存在などが挙げられる。

## 結 論

腫瘍径が増大する胸腺上皮性腫瘍において TDT は、胸腺腫と胸腺癌の鑑別に有用な指標である可能性がある。より多くの症例を対象とした多施設共同研究による validation が望まれる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. *WHO classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the lung, pleura, thymus and heart*. Lyon: IARC Press; 2015.
2. Okumura M, Miyoshi S, Fujii Y, Takeuchi Y, Shiono H, Inoue M, et al. Clinical and functional significance of

- WHO classification on human thymic epithelial neoplasms: a study of 146 consecutive tumors. *Am J Surg Pathol.* 2001;25:103-110.
3. Schwartz M. A biomathematical approach to clinical tumor growth. *Cancer.* 1961;14:1272-1294.
  4. Usuda K, Saito Y, Sagawa M, Sato M, Kanma K, Takahashi S, et al. Tumor doubling time and prognostic assessment of patients with primary lung cancer. *Cancer.* 1994;74:2239-2244.
  5. Nakamura R, Inage Y, Tobita R, Mori K, Numata T, Yanai H, et al. Epidermal growth factor receptor mutations: effect on volume doubling time of non-small-cell lung cancer patients. *J Thorac Oncol.* 2014;9:1340-1344.
  6. Fukumoto K, Fukui T, Kawaguchi K, Nakamura S, Hakiri S, Ozeki N, et al. The tumor doubling time is a useful parameter for predicting the histological type of thymic epithelial tumors. *Surg Today.* 2019;49:656-660.
  7. Kondo K, Monden Y. Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:878-885.
  8. Girard N, Ruffini E, Marx A, Faivre-Finn C, Peters S. ESMO Guidelines Committee. Thymic epithelial tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26(Suppl 5):v40-v55.
  9. Fukumoto K, Taniguchi T, Ishikawa Y, Kawaguchi K, Fukui T, Kato K, et al. The utility of [<sup>18</sup>F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in thymic epithelial tumours. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;42:e152-e156.
  10. Nakagawa K, Takahashi S, Endo M, Ohde Y, Kurihara H, Terauchi T. Can <sup>18</sup>F-FDG PET predict the grade of malignancy in thymic epithelial tumors? An evaluation of only resected tumors. *Cancer Manag Res.* 2017;9:761-768.
  11. 日本肺癌学会, 編集. 肺癌診療ガイドライン. 悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む 2020年版. 金原出版: 2021:426-427.
  12. Fukui T, Taniguchi T, Kawaguchi K, Yokoi K. Spontaneous regression of thymic epithelial tumours. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;18:399-401.
  13. Jeong DY, Lee KS, Chung MJ, Zo JI, Shim YM, Moon JW. JOURNAL CLUB: Doubling time of thymic epithelial tumors correlates with World Health Organization histopathologic classification. *AJR Am J Roentgenol.* 2017; 209:W202-W210.