

●症 例

5次化学療法としてのCAMP療法が奏効した胸腺腫の1例

渡邊 恵介^a 新海 正晴^a 後藤 秀人^a 吉川 純子^a 山口 展弘^a
 原 悠^{a,b} 森山 雄介^a 石ヶ坪良明^c 金子 猛^a

要旨：症例は67歳女性。2008年10月に胸腺腫（WHO分類 type B1）正岡IVa期と診断された。2008年11月よりシスプラチン+ドキシソルビシン+ビンクリスチン+シクロフォスファミド、2009年4月よりカルボプラチン+パクリタキセル、2009年6月よりカルボプラチン+エトポシド、2010年1月よりドセタキセルによる化学療法を施行した。その後外来で経過観察していたが、2010年7月の胸部CTで原発巣、胸膜播種巣の増大あり、シスプラチン+ドキシソルビシン+メチルプレドニゾロン（CAMP療法）による5次化学療法を4コース施行し、著明な腫瘍縮小効果を認めた。有害事象は軽度で忍容性は良好であった。CAMP療法は既治療胸腺腫に対する化学療法レジメンの選択肢になる可能性があると考えられた。

キーワード：胸腺腫，化学療法，CAMP療法

Thymoma, Chemotherapy, CAMP therapy

緒 言

胸腺腫は胸腺上皮細胞から発生する比較的まれな腫瘍であるが、全縦隔腫瘍では約15%を占める¹⁾。胸腺腫の治療においては、腫瘍の完全切除が予後に最も寄与するとされ、切除可能症例では外科的切除が行われる²⁾。III期、IVa期症例であっても、完全切除症例では5年生存率92.9%と良好な予後が報告されている³⁾。しかし外科的切除不能症例においては、頻度が少ないため標準治療法は確立しておらず、5年生存率35.6%と完全切除症例に比較し予後不良である³⁾。また、化学療法の選択にあたっては、標準的化学療法レジメンが確立されておらず、特に2次化学療法以降の有効な化学療法レジメンについての報告は限定的である⁴⁾⁵⁾。

シスプラチン（cisplatin：CDDP）+ドキシソルビシン（doxorubicin：DXR）+メチルプレドニゾロン（methylprednisolone：MP）（CAMP療法）は、胸腺腫に対する1次化学療法として比較的高い有効性が報告されている⁶⁾

が、再発・切除不能胸腺腫に対しての2次化学療法以降での有効性に関する報告は存在しない。さらに、胸腺腫に対する5次化学療法においては、細胞傷害性抗癌剤の有効性を示す報告も存在しない。

今回我々は、5次化学療法として施行したCAMP療法が奏効した胸腺腫の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：67歳，女性。

主訴：味覚障害，四肢末端のしびれ（2次化学療法の有害事象による）

既往歴：特記事項なし。

家族歴：父 糖尿病。

喫煙歴：なし。

現病歴（Fig.1）：2008年検診の胸部X線写真で、縦隔内に長径4～7cmの複数の腫瘍影を指摘され、近医で胸部CTが施行された。前縦隔に長径4.7cmの腫瘍および左胸腔内に胸膜に接して長径4～7cmの複数の腫瘍を指摘された。精査・加療目的に2008年9月、横浜市立大学附属市民総合医療センターを紹介受診し、2008年10月、胸腔鏡下縦隔腫瘍生検術で胸腺腫（WHO分類 type B1）（Fig.2）正岡IVa期と診断された。2008年11月よりCDDP（50 mg/m² day 1）+DXR（40 mg/m² day 1）+ビンクリスチン（vincristine）（0.6 mg/m² day 3）+シクロフォスファミド（cyclophosphamide：CPA）（700 mg/m² day 4）（ADOC療法，21日ごと）による1

連絡先：新海 正晴

〒232-0024 神奈川県横浜市南区浦舟町4-57

^a横浜市立大学附属市民総合医療センター呼吸器病センター

^b防衛医科大学校内科学講座2感染症呼吸器

^c横浜市立大学大学院病態免疫制御内科学
 (E-mail: shinkai@yokohama-cu.ac.jp)

(Received 12 Aug 2011/Accepted 27 Jan 2012)

次化学療法を3コース施行した(実投与間隔:28~42日ごと)。効果はstable disease (SD) (RECIST ver 1.1)の範疇であったが、腫瘍の縮小を認めた。そのため2009年2月、開胸下に腫瘍切除術を試みるも、原発巣は右肺門で肺内にも広範囲に浸潤しており、切除には右肺全摘が必要と考えられた。手術侵襲を考慮し、胸膜播種巣のみ可及的に切除を行った。2009年4月よりカルボプラチン(carboplatin: CBDCA) (area under the curve [AUC] 5 day 1)+パクリタキセル(paclitaxel: PTX) (80 mg/m² day 1, 8, 15) (21日ごと)による2次化学療法を2コース施行した(実投与間隔:35日ごと)。SDが得られたが、grade 2の末梢性感覚ニューロパチー(common terminology criteria for adverse events ver. 4.0: CTCAE ver. 4.0)が出現し中止となった。2009年6月よりCBDCA (AUC 5 day 1)+エトポシド(etoposide: VP-16) (100 mg/m² day 1, 2, 3) (21日ごと)による3次化学療法を4コース施行した(実投与間隔:35~42日ごと)。2コース終了後まではSDが得られたが、

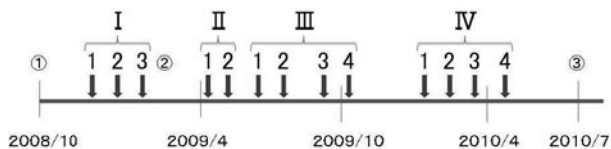


Fig. 1 Clinical course of the patient. October 2008: Diagnosed with thymoma (①). November 2008: Three cycles of ADOC achieved stable disease (SD) (I). February 2009: Operation was performed, but primary lesion could not be resected (②). April, 2009: Two cycles of CBDCA+PTX kept SD condition, but discontinued because of the peripheral neuropathy (II). June 2009: After four cycles of CBDCA+VP-16, a CT scan revealed a subtotal regression (III). January 2010: 4 cycles of DOC achieved SD (IV). July 2010: Regrowth of tumor (③).

4コース施行後は disease progression となった。2010年1月よりドセタキセル(docetaxel: DOC) (60 mg/m² day 1) (28日ごと)による4次化学療法を開始し、4コース施行し(実投与間隔:28~33日ごと)、効果はSDであった。以降は外来で経過観察していたが、2010年7月施行の胸部CTで腫瘍の増大を認めた。5次化学療法導入の方針となり、2010年7月15日入院となった。

入院時現症:意識清明,身長143.5cm,体重44.5kg,体温36.3℃,血圧118/60mmHg,脈拍80回/min,SpO₂97%(室内気),呼吸数16回/min,呼吸音清,心雑音なし。表在リンパ節触知せず。腹部異常所見なし。

検査所見:LDH401IU/Lと、腫瘍が原因と考えられる上昇を認める以外は、異常値を認めなかった。

画像所見:入院時胸部単純X線写真では、左肺門腫大、左下肺野に長径2.3cmの結節影を認めた(Fig.3A)。入院時胸部CT写真では、前縦隔に原発巣である5cm×3cm×7cmの類円形の腫瘍、左第6肋間前腋窩線を中心に胸膜播種巣と考えられる複数の結節影を認めた(Fig.3C, E)。

経過:2010年7月21日よりCAMP療法(CDDP:20 mg/m² day 1, 2, 3, 4(2時間かけて点滴静脈内投与)+DXR:40 mg/m² day 1+MP1,000 mg/body day 1, 2, 3, 4+MP500 mg/body day 5, 6(21~28日ごと))⁶⁾を開始した。化学療法2コース施行後の効果判定では約80%の腫瘍径縮小を認めPRであった。化学療法継続し、4コース施行後(実投与間隔:28~40日ごと)は約88%の腫瘍径縮小を認め、partial response(PR)ではあるが著明な抗腫瘍効果が得られた(Fig.3B, D, F)。有害事象として4コース目にgrade3皮膚感染(CTCAE ver. 4.0)がみられたが、そのほかの血液毒性、非血液毒性はgrade2以下であり、認容性は良好であった。その後、2010年12月より原発巣に対して放射線療法を施行した(total:54Gy)。以降は外来で経過観察中である。

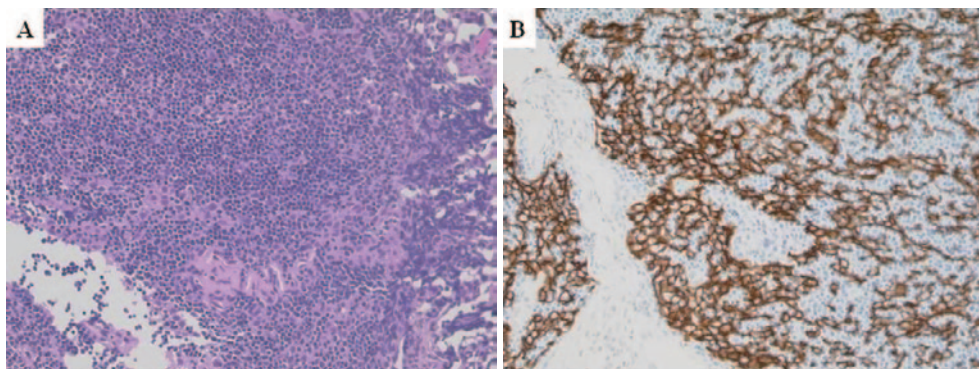


Fig. 2 The specimen obtained by biopsy revealed WHO classification type B1 thymoma. A: Hematoxylin-eosin stain, ×400. B: Cytokeratin 19 stain, ×400.

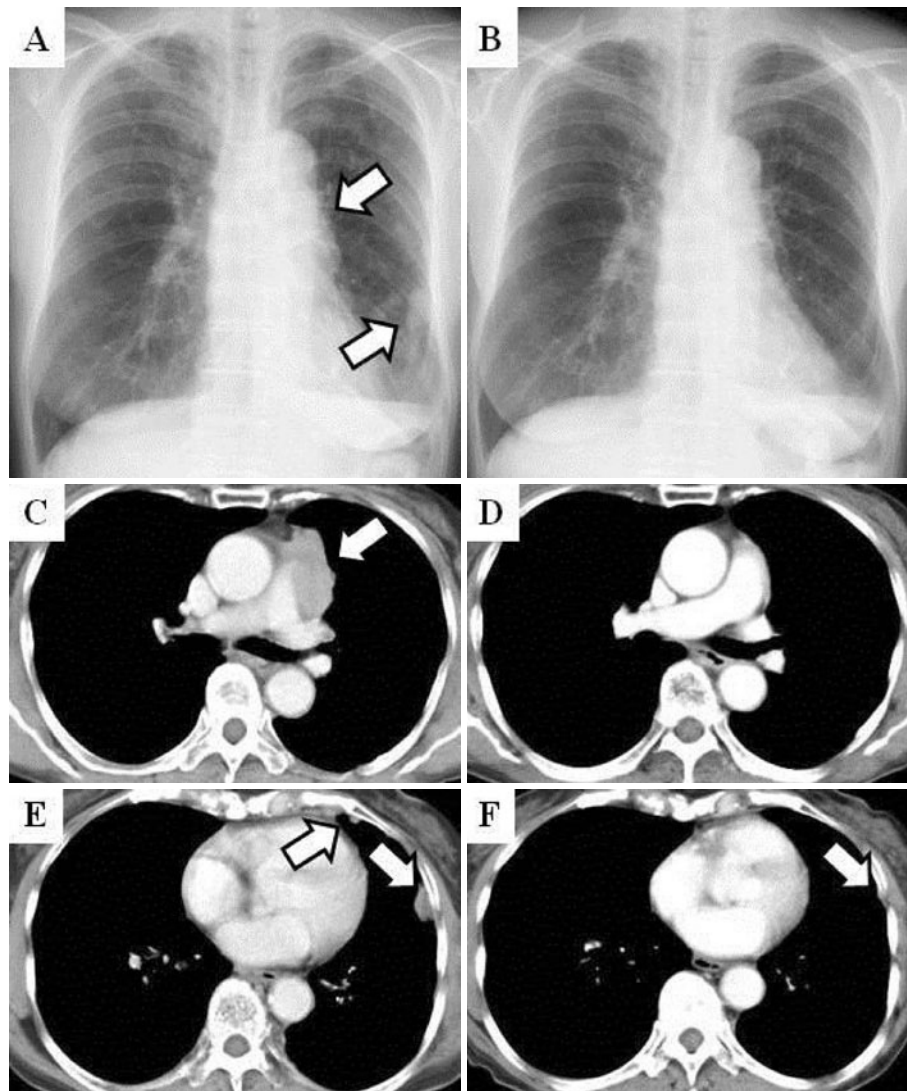


Fig. 3 Chest radiograph on admission showed left hilum lymph adenopathy and a nodule in left lower lung field (A). These findings disappeared after four cycles of CAMP therapy (B). Chest CT on admission revealed a mass in the anterior mediastinum and pleural dissemination (C, E). They reduced after four cycles of CAMP therapy (D, F).

考 察

本症例は増大傾向が著しい胸腺腫に対して5次化学療法として施行したCAMP療法が奏効し、化学療法の継続が病勢コントロールに有効であったと考えられた1例である。

胸腺腫は化学療法感受性が高いことが知られている^{6)~12)}が、まれな腫瘍であることから標準的化学療法レジメンは確立されていない。縦隔腫瘍取扱い規約では、比較的高い奏効率が報告されているレジメンとしてADOC療法、CAMP療法を挙げている¹³⁾。米国National Cancer Institute (NCI)によると、III期、IVa期胸腺腫に対する有効な化学療法はCDDPを含むレジメンであり、CDDP+

DXR+CPA (PAC)、ADOC療法、CDDP+VP-16+エピルビシンが推奨されている。奏効率はそれぞれ50%⁷⁾、81.2~91.8%⁸⁾⁹⁾、100%¹²⁾と報告されているが、非比較試験の少数例での検討である。本症例では、1次化学療法として比較的報告数が多く、高い奏効率が報告されているADOC療法を選択した。ADOC療法⁸⁾⁹⁾に比較すると報告は少ないが、ADOC療法と共通薬剤が多いCAMP療法の1次化学療法での奏効率は、14例の検討において92.9%とADOC療法より良好な奏効率が報告されている⁶⁾。また、1次化学療法の新規レジメンとして、現在、CDDP+アムルビシン(UMIN試験ID: UMIN000003933)、およびPAC+ベリノスタット(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01100944)のphase II studyが行われている。

Table 1 Comparison of CAMP therapy with previous chemotherapy regimens

Line	Regimen	Total course	Effect	ORR (%)	Evidence level
1st	ADOC	3	SD	91.8	Case series ^{8,9)}
2nd	CBDCA + PTX	2	SD	42.9	Phase II study ¹⁵⁾
3rd	CBDCA + VP-16	4	SD	60.0	Phase II study ¹⁰⁾
4th	DOC	4	SD	—	Case report ¹⁶⁾
5th	CAMP	4	PR	92.9	Case series ⁶⁾

ADOC, cisplatin + doxorubicin + vincristine + cyclophosphamide; CBDCA, carboplatin; PTX, paclitaxel; VP-16, etoposide; DOC, docetaxel; CAMP, cisplatin + doxorubicin + methylprednisolone; ORR, overall response rate.

一方、2次化学療法以降の胸腺腫に対する化学療法は、エビデンスが著しく乏しく、本症例に対する2~4次化学療法に関しては (Table 1)、胸腺腫に対して有効性が報告されているレジメンのうち当院で使用経験豊富なものを使用した。極めて報告は限定的であるが、2次化学療法以降での有効性については、カペシタビン (capecitabine) + ゲムシタビン (gemcitabine) 併用療法で、既治療である胸腺癌を含む胸腺上皮腫瘍に対して40%の奏効率が報告されている⁴⁾。また、オクトレオチド (octreotide) 単独もしくはプレドニゾロン (prednisolone) との併用療法では、30.3%の奏効率が報告されている⁵⁾。再発・切除不能胸腺腫に対するCAMP療法の2次化学療法以降での有効性の報告は、我々の検索した限りでは症例報告を含め認められなかった。しかし、本症例では5次化学療法として施行したCAMP療法が著明な抗腫瘍効果を示しており、CAMP療法は既治療胸腺腫に対する化学療法レジメンの選択肢の一つになる可能性があると考えられた。

本症例において1~4次化学療法で用いたレジメンと、5次化学療法でのCAMP療法を比較すると (Table 1)、含まれる薬剤の最大の違いは大量のステロイドが用いられている点であった。胸腺腫に対してはステロイドパルス療法の有効性が報告されており、Kobayashiらの報告¹⁴⁾によると、術前化学療法として施行した2コースのステロイドパルス療法の奏効率は47.1%であった。また、その効果は組織型により異なり、WHO分類 type B1で腫瘍縮小効果が最も高かった。本症例もWHO分類 type B1であり、CAMP療法に含まれる大量のステロイド投与が著明な抗腫瘍効果につながった可能性が考えられ、組織型による化学療法の有効性の違いを検討する必要があると考えられた。

胸腺腫は一般的には緩徐に進行し、比較的予後良好な腫瘍と考えられ、非手術症例でも35.6%の5年生存率が報告されている。しかし、非手術症例では2年以内に半数以上が死亡し、予後不良な一群が存在すると考えられる³⁾。胸腺腫に対する5次化学療法として、細胞傷害性

抗癌剤の有効性は報告されていないが、腫瘍増大速度が速く予後不良と考えられた本症例では、5次化学療法においても腫瘍縮小を認め、化学療法継続により腫瘍進行を現時点まで少なくとも約3年間抑制することに成功している。したがって、本症例において可能な限りの化学療法継続が、病勢コントロールに有効であったと考えられた。

今後、より有効性の高い1次化学療法および、2次化学療法以降の有効な化学療法レジメン、また、組織分類による奏効率の差異の検討など、胸腺腫の化学療法に関するさらなる研究が望まれる。

本論文の要旨は第194回日本呼吸器学会関東地方会において報告した。

謝辞：病理所見に関するご助言をいただいた横浜市立大学附属市民総合医療センター病理部佐々木毅先生、英語編集に協力いただいた井上依子女史に深謝いたします。

引用文献

- 1) Morgenthaler TI, Brown LR, Colby TV, et al. Thymoma. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 1110-23.
- 2) Falkson CB, Bezjak A, Darling G, et al. The management of thymoma: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 911-9.
- 3) Kondo K, Monden Y. Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 878-85.
- 4) Palmieri G, Merola G, Federico P, et al. Preliminary results of phase II study of capecitabine and gemcitabine (CAP-GEM) in patients with metastatic pretreated thymic epithelial tumors (TETs). *Ann Oncol* 2010; 21: 1168-72.
- 5) Loehrer PJ Sr, Wang W, Johnson DH, et al. Octreotide alone or with prednisone in patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 293-9.
- 6) Yokoi K, Matsuguma H, Nakahara R, et al. Multidis-

- ciplinary treatment for advanced invasive thymoma with cisplatin, doxorubicin, and methylprednisolone. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 73-8.
- 7) Loehrer PJ Sr, Kim K, Aisner SC, et al. Cisplatin plus doxorubicin plus cyclophosphamide in metastatic or recurrent thymoma: final results of an intergroup trial. The Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1164-8.
 - 8) Berruti A, Borasio P, Gerbino A, et al. Primary chemotherapy with adriamycin, cisplatin, vincristine and cyclophosphamide in locally advanced thymomas: a single institution experience. *Br J Cancer* 1999; 81: 841-5.
 - 9) Fornasiero A, Daniele O, Ghiotto C, et al. Chemotherapy for invasive thymoma. A 13-year experience. *Cancer* 1991; 68: 30-3.
 - 10) Giaccone G, Ardizzoni A, Kirkpatrick A, et al. Cisplatin and etoposide combination chemotherapy for locally advanced or metastatic thymoma. A phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1996; 14: 814-20.
 - 11) Schmitt J, Loehrer PJ Sr. The role of chemotherapy in advanced thymoma. *J Thorac Oncol* 2010; 5: S357-60.
 - 12) Macchiarini P, Chella A, Ducci F, et al. Neoadjuvant chemotherapy, surgery, and postoperative radiation therapy for invasive thymoma. *Cancer* 1991; 68: 706-13.
 - 13) 日本胸腺研究会編. 縦隔腫瘍取扱い規約. 東京: 金原出版. 2009; 28-35.
 - 14) Kobayashi Y, Fujii Y, Yano M, et al. Preoperative steroid pulse therapy for invasive thymoma: clinical experience and mechanism of action. *Cancer* 2006; 106: 1901-7.
 - 15) Lemma GL, Lee JW, Aisner SC, et al. Phase II study of carboplatin and paclitaxel in advanced thymoma and thymic carcinoma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2060-5.
 - 16) Oguri T, Achiwa H, Kato D, et al. Efficacy of docetaxel as a second-line chemotherapy for thymic carcinoma. *Chemotherapy* 2004; 50: 279-82.

Abstract

A case of thymoma remarkably responded to fifth-line chemotherapy with CAMP therapy

Keisuke Watanabe^a, Masaharu Shinkai^a, Hideto Goto^a, Sumiko Yoshikawa^a, Nobuhiro Yamaguchi^a, Yuu Hara^{a,b}, Yusuke Moriyama^a, Yoshiaki Ishigatsubo^c and Takeshi Kaneko^a

^aRespiratory Disease Center, Yokohama City University Medical Center

^bDivision of Infectious Diseases and Pulmonary Medicine, Department of Internal Medicine 2, National Defense Medical College

^cDepartment of Internal Medicine and Clinical Immunology, Yokohama City University Graduate School of Medicine

A 67-year-old woman was diagnosed with thymoma (WHO classification type B1, Masaoka clinical stage IVa) in October 2008. She received chemotherapy with cisplatin + doxorubicin + vincristine + cyclophosphamide, carboplatin + paclitaxel, carboplatin + etoposide and docetaxel. But in June 2010, chest CT showed that primary lesion and pleural dissemination had regrown, and she was admitted to receive fifth-line chemotherapy with cisplatin + doxorubicin + methylprednisolone (CAMP therapy). Four cycles of CAMP therapy were introduced from June 2010, and chest CT revealed remarkable efficacy of the treatment. Moreover, toxicity was mild and well tolerable. To control disease progress in this patient, we considered it effective to continue chemotherapy as long as we could. It is possible that CAMP therapy is one of the effective candidates for salvage chemotherapy regimen in thymoma patients.