

· 临床研究 ·

单纯胸腺瘤与胸腺瘤合并重症肌无力的外科治疗及预后分析

潘相龙,李志华,吴卫兵,王伟,陈亮,何志成*

南京医科大学第一附属医院胸外科,江苏 南京 210029

[摘要] 目的:探讨外科治疗单纯胸腺瘤与合并重症肌无力的胸腺瘤的临床、病理差异及预后分析。方法:回顾性分析2008年1月—2018年12月于南京医科大学第一附属医院胸外科接受手术治疗的胸腺瘤患者临床和术后病理资料,对比分析单纯胸腺瘤患者与合并重症肌无力胸腺瘤患者围术期疗效及远期预后之间的差异。结果:共354例患者纳入本研究。单纯胸腺瘤组301例,男139例,女162例,平均年龄(54.11±12.57)岁,平均肿瘤直径(6.42±2.94)cm, Masaoka-Koga分期: I期147例(48.8%)、II期68例(22.6%)、III期15例(5.0%)、IV期71例(23.6%),腔镜手术比例55.5%, R0切除比例96.3%,后续治疗患者比例21.9%。胸腺瘤合并重症肌无力组共53例,男31例,女22例,平均年龄(53.74±10.21)岁,平均肿瘤直径(5.12±2.11)cm, Masaoka-Koga分期: I期24例(45.3%)、II期16例(30.1%)、III期4例(7.6%)、IV期9例(17.0%),腔镜手术比例56.6%, R0切除比例98.1%,后续治疗患者比例13.2%。两组术后总生存率差异无统计学意义。多因素分析提示,年龄≥55岁、肿瘤直径≥6 cm、术后病理分型为B型、Masaoka-Koga分期III~IV期及需要后续治疗是影响胸腺瘤患者预后的独立因素。结论:相比单纯胸腺瘤,胸腺瘤合并重症肌无力患者更年轻,肿瘤直径更小。完整切除是改善胸腺瘤患者预后的重要因素,术后准确的病理分型及分期可以更好地预测患者预后。

[关键词] 胸腺瘤;重症肌无力;预后

[中图分类号] R736.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2023)10-1423-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20231015

胸腺瘤起源于胸腺上皮细胞,是最常见的胸腺肿瘤,胸腺瘤在人群中的发病率很低,每年约1.5/100万人。重症肌无力是一种由神经肌肉接头抗体引起的少见的自身免疫性疾病,是胸腺瘤最常见的副肿瘤性疾病。流行病学研究结果显示,大约30%~50%的胸腺瘤患者伴有重症肌无力,10%~20%的重症肌无力患者合并有胸腺瘤^[1-2]。本文回顾性分析了南京医科大学第一附属医院胸外科2008年1月—2018年12月收治的经手术治疗的胸腺瘤患者354例,探讨单纯胸腺瘤与合并重症肌无力胸腺瘤患者相关临床、病理资料及预后的差异。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾分析南京医科大学第一附属医院胸外科

[基金项目] 国家自然科学基金(81972175);吴阶平医学基金课题(320.6750.2020-15-5,320.6750.2020-15-8);临床能力提升工程医疗面上项目(JSPH-MB-2021-11)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhicheng.he@njmu.edu.cn

2008年1月—2018年12月经手术治疗的胸腺瘤患者。纳入标准:经过术前胸部CT检查及术后病理确诊为胸腺瘤患者、具有完整的临床资料及随访资料。排除标准:术前接受抗肿瘤治疗患者、既往胸部肿瘤手术史及既往其他恶性肿瘤病史。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者均知情同意。

1.2 方法

胸腺瘤伴重症肌无力患者术前口服溴吡斯的明控制症状。完善术前相关检查后,所有患者均在气管插管全身麻醉下进行手术治疗,胸腺瘤术后病理分型采用2015年WHO分类标准,根据术中情况及术后病理,按照Masaoka-Koga分期及8版胸腺瘤TNM分期对胸腺瘤进行分期。手术方式包括胸腔镜微创手术及胸骨正中切开的开放手术。

1.3 统计学方法

本研究统计分析基于R4.1.2及GraphPad Prism 6.01软件进行。连续型变量(满足正态分布)采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,并采用Student's *t*检验或单因素方差分析进行组间比较;对于不满足正态分布的连续型变量,采用中位数(四分位数)[$M(P_{25},$

P_{75}]表示,并采用Wilcoxon秩和检验进行组间差异的比较。分类变量采用卡方检验或者Fisher确切概率法进行组间分布差异的比较。采用单因素及多因素Cox回归分析胸腺瘤预后相关因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

共入组354例患者,单纯胸腺瘤301例,胸腺瘤伴重症肌无力53例。单纯胸腺瘤女性患者共162例,占比53.8%;胸腺瘤伴重症肌无力女性患者共22例,占比41.5% ($P=0.132$)。单纯胸腺瘤患者平均年龄(54.11 ± 12.57)岁,胸腺瘤伴重症肌无力患者平均年龄(53.74 ± 10.21)岁 ($P=0.839$)。单纯胸腺瘤患者肿瘤平均直径(6.42 ± 2.94)cm,胸腺瘤伴重症肌无力患者肿瘤平均直径(5.12 ± 2.11)cm ($P=0.002$)。单纯胸腺瘤患者术后病理分型:A型28例(9.3%)、AB型119例(39.5%)、B型154例(51.2%);胸腺瘤合并重症肌无力患者术后病理分型:A型2例(3.8%)、AB型8例(15.1%)、B型43例(81.1%),两组患者病理类型均以B型为主,但具体分型差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。Masaoka-Koga分期两组均以I期及II期为主。两组患者TNM分期均以1~2期为主 ($P=0.790$)。单纯胸腺瘤患者中有66例接受后期继续治疗,包括放疗或化疗,胸腺瘤伴重症肌无力患者有7例接受后期治疗 ($P=0.207$,表1)。中位随访时间43个月,胸腺瘤伴重症肌无力患者随访期间无死亡病例,两组生存曲线见图1 ($P=0.091$)。

预后的单因素生存分析显示:年龄、WHO分型、Masaoka-Koga分期、TNM分期、是否R0切除对患者预后具有显著影响 ($P < 0.05$,表2)。多因素分析结果进一步提示:年龄 ≥ 55 岁 ($HR=14.98, P < 0.001$)、肿瘤直径 ≥ 6 cm ($HR=3.72, P=0.036$)、术后病理分型为B型 ($HR=3.72, P=0.036$)、Masaoka-Koga分期III~IV期 ($HR=10.78, P < 0.001$)、需要后续治疗 ($HR=0.14, P=0.02$)是影响胸腺瘤患者预后的独立因素(表2)。

3 讨论

胸腺肿瘤在人群中是一个相对罕见的类型,胸腺瘤占胸腺肿瘤的50%以上,病程发展较为缓慢^[3]。目前所有的胸腺瘤均被视为恶性肿瘤,因为在I期完全切除的患者中也能看到肿瘤的复发^[4]。由于胸腺瘤惰性发展的特点,导致开展相关前瞻性随机对照实验相对困难。

重症肌无力是胸腺瘤最常见的副肿瘤综合征,

表1 两组患者临床资料 [n(%)]

特征	单纯胸腺瘤 (n=301)	胸腺瘤伴重症 肌无力(n=53)	P值
性别			0.132
男	139(46.2)	31(58.5)	
女	162(53.8)	22(41.5)	
年龄			0.839
< 55岁	146(48.5)	29(54.7)	
≥ 55 岁	155(51.5)	24(45.3)	
肿瘤大小分组			0.032
< 6 cm	136(45.2)	33(62.3)	
≥ 6 cm	165(54.8)	20(37.7)	
WHO病理分型			< 0.001
A型	28(9.3)	2(3.8)	
AB型	119(39.5)	8(15.1)	
B1型	51(17.0)	14(26.4)	
B2型	46(15.3)	19(35.8)	
B3型	57(18.9)	10(18.9)	
胸腔镜	167(55.5)	30(56.6)	0.999
R0切除	290(96.3)	52(98.1)	0.807
MSK分期			0.141
I	147(48.8)	24(45.3)	
II	68(22.6)	16(30.1)	
III	15(5.0)	4(7.6)	
IV	71(23.6)	9(17.0)	
TNM分期			0.790
1~2	236(78.4)	43(81.1)	
3~4	65(21.6)	10(18.9)	
后续治疗	66(21.9)	7(13.2)	0.207

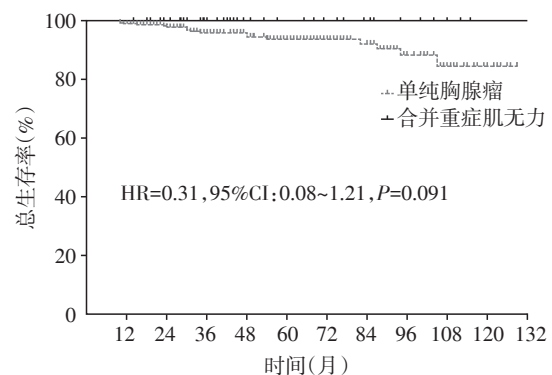


图1 两组患者生存分析

影响大约30%~50%的胸腺瘤患者,同时大约10%~20%重症肌无力的病例合并有胸腺瘤^[5-6]。合并重症肌无力的胸腺瘤患者通常比单纯胸腺瘤患者年轻10岁。本研究中虽然两组的年龄差异无统计学意义,但是合并重症肌无力的胸腺瘤患者以41~50岁最多见,单纯胸腺瘤患者以51~60岁最多见。

表2 胸腺瘤患者预后的单因素及多因素分析

特征	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P值	HR(95%CI)	P值
性别(女 vs. 男)	0.93(0.36~2.41)	0.873	1.59(0.55~4.60)	0.391
年龄(≥55岁 vs. <55岁)	7.58(1.73~33.2)	0.007	14.98(3.01~74.51)	<0.001
肿瘤直径(≥6 cm vs. <6 cm)	2.99(0.97~9.18)	0.056	3.72(1.09~12.69)	0.036
WHO病理分型(B型 vs. A+AB型)	4.00(1.15~13.91)	0.029	5.65(1.43~22.26)	0.013
胸腔镜	0.56(0.21~1.54)	0.264	1.03(0.34~3.21)	0.948
R0切除	0.14(0.05~0.44)	<0.001	1.07(0.22~5.24)	0.936
MSK(Ⅲ~Ⅳ vs. Ⅰ~Ⅱ)	7.22(2.54~20.54)	<0.001	10.78(2.74~42.42)	<0.001
TNM(3~4 vs. 1~2)	3.75(1.41~9.94)	0.008	0.44(0.11~1.80)	0.254
后续治疗(接受 vs. 未接受)	0.65(0.15~2.87)	0.569	0.14(0.03~0.74)	0.020

本研究显示合并重症肌无力的胸腺瘤肿瘤直径明显小于单纯胸腺瘤,这与相关的文献报道类似^[7],分析可能的原因:单纯胸腺瘤患者症状不明显,一般为体检发现或肿瘤增大压迫周围组织出现症状后就诊。胸腺瘤具有潜在的恶性风险,术后有一定的复发概率,WHO也定义胸腺瘤是具有恶性生物学行为的肿瘤。关于单纯胸腺瘤和胸腺瘤合并重症肌无力患者的预后,相关的研究有不同结果。早期一些研究表明合并重症肌无力是胸腺瘤患者预后的一个负面因素,但是后期的研究表明重症肌无力与患者的预后无明显关系,甚至合并重症肌无力患者预后更好^[8-9]。本研究表明胸腺瘤合并重症肌无力患者的预后要优于单纯胸腺瘤患者,这可能与合并肌无力的胸腺瘤患者症状能被更早发现,因而能更早就医相关。一些既往研究提示重症肌无力的存在可能与胸腺瘤的组织学类型有关,重症肌无力在侵袭性组织型(如B2和B3)胸腺瘤患者中的发生率高于A、AB、B1型患者^[10-11]。本研究显示不合并重症肌无力胸腺瘤患者术后病理以AB型最多见,A型及AB型患者比例达到48.8%;合并重症肌无力胸腺瘤患者术后病理以B型最多见。重症肌无力在胸腺瘤A型及AB型亚组的发生率明显低于B2型亚组。

既往研究表明R0切除是影响胸腺瘤患者预后的重要因素^[12-15]。本研究单因素分析时发现,R0切除患者预后显著优于非R0切除患者。然而,多因素分析发现R0切除不是影响患者预后的独立因素,这可能与较少的非R0切除样本、较短的随访时间等因素有关。因此,需要对胸腺瘤患者进行早期的诊断,才能制定出最恰当的治疗方案。对于早期患者,通过微创手段、完整的切除可以达到最佳疗效;对于晚期患者,手术联合放化疗可以让患者更为获

益,多数学者认为晚期胸腺瘤切除后的放疗能减少术后复发,延长患者的生存期^[10,16-18]。Zhang等^[11]的研究认为合并重症肌无力有利于胸腺瘤的早期诊断和治疗,并不影响胸腺瘤的预后。无论是否合并重症肌无力,扩大的胸腺切除术是胸腺瘤患者的首选手术方式。Comacchio等^[19]的研究认为单纯胸腺瘤与胸腺瘤合并重症肌无力之间的差异可能与不同的病理机制相关,对于合并重症肌无力的晚期胸腺瘤患者,手术应当慎重。本研究为回顾性分析,需要后续多中心、前瞻性研究予以证实。

[参考文献]

- [1] GILHUS N E, VERSCHUUREN J J. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies [J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(10): 1023-1036
- [2] BUDDE J M, MORRIS C D, GAL A A, et al. Predictors of outcome in thymectomy for myasthenia gravis [J]. *Ann Thorac Surg*, 2001, 72(1): 197-202
- [3] DETTERBECK F C, PARSONS A M. Thymic tumors [J]. *Ann Thorac Surg*, 2004, 77(5): 1860-1869
- [4] 冷雪峰,谷志涛,方文涛.中国胸腺肿瘤协作组与中国胸腺外科的发展[J]. *中华胸部外科电子杂志*, 2017, 4(4): 260-262
- [5] ZIELIŃSKI M. Management of myasthenic patients with thymoma [J]. *Thorac Surg Clin*, 2011, 21(1): 47-57
- [6] KONDO K, MONDEN Y. Thymoma and myasthenia gravis: a clinical study of 1, 089 patients from Japan [J]. *Ann Thorac Surg*, 2005, 79(1): 219-224
- [7] ROMI F. Thymoma in myasthenia gravis: from diagnosis to treatment [J]. *Autoimmune Dis*, 2011, 2011: 474512
- [8] MARGARITORA S, CESARIO A, CUSUMANO G, et al. Thirty-five-year follow-up analysis of clinical and pathologic outcomes of thymoma surgery [J]. *Ann Thorac Surg*, 2010, 89(1): 245-252

- [9] KAUFMAN A J, PALATT J, SIVAK M, et al. Thymectomy for myasthenia gravis: complete stable remission and associated prognostic factors in over 1000 cases [J]. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2016, 28(2):561-568
- [10] VACHLAS K, ZISIS C, RONTOGIANNI D, et al. Thymoma and myasthenia gravis: clinical aspects and prognosis [J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2012, 20(1):48-52
- [11] ZHANG Y, YU L, KE J. Pathological features and prognosis of thymoma with or without myasthenia gravis [J]. *Front Surg*, 2022, 9:726673
- [12] GU Z, FU J, SHEN Y, et al. Thymectomy versus tumor resection for early-stage thymic malignancies: a Chinese alliance for research in thymomas retrospective database analysis [J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(4):680-686
- [13] WANG H, GU Z, DING J, et al. Perioperative outcomes and long-term survival in clinically early-stage thymic malignancies: video-assisted thoracoscopic thymectomy versus open approaches [J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(4):673-679
- [14] CHENG Y J, HSU J S, KAO E L. Characteristics of thymoma successfully resected by videothoracoscopic surgery [J]. *Surg Today*, 2007, 37(3):192-196
- [15] SAKAMAKI Y, ODA T, KANAZAWA G, et al. Intermediate-term oncologic outcomes after video-assisted thoracoscopic thymectomy for early-stage thymoma [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 148(4):1230-1237
- [16] LIU Q, GU Z, YANG F, et al. The role of postoperative radiotherapy for stage I/II/III thymic tumor-results of the ChART retrospective database [J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(4):687-695
- [17] MA K, GU Z, HAN Y, et al. The application of postoperative chemotherapy in thymic tumors and its prognostic effect [J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(4):696-704
- [18] KUMAR A, GOYAL V, ASAF B B, et al. Robotic thymectomy for myasthenia gravis with or without thymoma-surgical and neurological outcomes [J]. *Neurol India*, 2017, 65(1):58-63
- [19] COMACCHIO G M, MARULLI G, MAMMANA M, et al. Surgical decision making: thymoma and myasthenia gravis [J]. *Thorac Surg Clin*, 2019, 29(2):203-213
- [收稿日期] 2023-05-31
(责任编辑:蒋莉)

(上接第1401页)

- 能力的高效DNA纯化磁珠试剂:CN106701737B [P]. 2020-07-31
- [7] HU P, LIANG D, CHEN Y Y, et al. An enrichment method to increase cell-free fetal DNA fraction and significantly reduce false negatives and test failures for non-invasive prenatal screening: a feasibility study [J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1):124
- [8] 王皖骏,段红蕾,丁蔚,等. 基于高通量测序的孕妇外周血胎儿游离DNA产前检测的失败率及原因分析 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2021, 38(12):1171-1175
- [9] SUZUMORI N, SEKIZAWA A, TAKEDA E, et al. Classification of factors involved in nonreportable results of non-invasive prenatal testing (NIPT) and prediction of success rate of second NIPT [J]. *Prenat Diagn*, 2019, 39(2):100-106
- [10] LIN Y, LIANG D, HU P, et al. Application of fetal cell-free DNA enrichment in non-invasive prenatal screening: experience from a single center in Eastern China [J]. *Chin Med J*, 2020, 134(1):104-106
- [收稿日期] 2023-04-13
(责任编辑:蒋莉)