

· 临床研究 ·

354例胸腺瘤外科治疗的临床分析

李启凡, 王伟*, 于跃, 张心瑞, 庄宇, 王晨焱, 孙伟, 葛飒

南京医科大学第一附属医院胸外科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:分析并探讨影响接受外科治疗的胸腺瘤患者预后的临床、病理等因素。方法:回顾性分析南京医科大学第一附属医院胸外科2008年1—6月收治的胸腺瘤患者354例,评估分析年龄、性别、肿瘤直径、世界卫生组织(World Health Organization, WHO)病理分型、TNM分期、Masaoka-Koga分期、重症肌无力、根治性切除对患者预后的影响。结果:Kaplan-Meier单因素生存分析显示:年龄($P=0.002$)、肿瘤直径($P=0.045$)、WHO病理分型($P=0.051$)、TNM分期($P=0.004$)、Masaoka-Koga分期($P<0.001$)、根治性切除($P<0.001$)与患者预后相关。Cox多因素生存分析显示,年龄($P=0.003$, 危害比:10.151, 95%CI: 2.239~46.021)、WHO病理分型($P=0.045$, 危害比:3.376, 95%CI: 1.030~11.064)、Masaoka-Koga分期($P=0.009$, 危害比:5.621, 95%CI: 1.552~20.352)是影响胸腺瘤患者总体生存的独立预后因素。结论:胸腺瘤的早期诊断可以有效提高其外科治疗效果,积极实行根治性切除是改善胸腺瘤患者预后的重要手段,术后准确的病理分析可帮助临床医生预测患者预后。

[关键词] 胸腺瘤;预后;外科手术**[中图分类号]** R734.3**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2020)05-708-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20200517

Surgical treatment and prognostic analysis of thymoma of 354 cases

LI Qifan, WANG Wei*, YU Yue, ZHANG Xinrui, ZHUANG Yu, WANG Chengyan, SUN Wei, GE Sa

Department of Thoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to investigate the prognostic significance of the clinical, pathological and treatment factors on the thymoma patients accepted surgical treatment. **Methods:** Retrospective analysis was performed on 354 patients with thymoma undergoing surgical treatment between January 2008 and June 2018. The association between the prognostic factors and survival was assessed using the Kaplan-Meier method. **Results:** Kaplan-Meier analysis showed that age ($P=0.002$), tumor size ($P=0.045$), pathological type ($P=0.051$), TMN stage ($P=0.004$), Masaoka-Koga stage ($P<0.001$), radical resection ($P<0.001$) were related to the prognosis of patients with thymoma. Age ($P=0.003$, hazard ratio: 10.151, 95% CI: 2.239~46.02), pathological type ($P=0.045$, hazard ratio: 3.376, 95% CI: 1.030~11.064), Masaoka-Koga stage ($P=0.009$, hazard ratio: 5.621, 95% CI: 1.552~20.352) was also validated as an independent prognostic factor in multivariate Cox analysis. **Conclusion:** The early detection of thymoma can effectively improve the overall survival of the thymoma patients after surgical treatment. Radical resection is an important factor to improve the prognosis of patients with thymoma. Accurate pathological analysis after surgery can help analyze the prognosis of patients with thymoma.

[Key words] thymoma; prognosis; surgery

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(05): 708-712]

胸腺瘤是前纵隔胸腺上皮起源的一类罕见的

胸部实体肿瘤。因其发病率较低,且肿瘤生物学行为相对惰性,较难进行大规模的前瞻性临床研究,因此目前对胸腺瘤的治疗仍存在很多争议。本研究回顾性研究2008年1—6月在南京医科大学第一附属医院手术切除且经过病理确诊的354例胸腺瘤患者,分析影响胸腺瘤预后的相关临床、病理因素。

[基金项目] 国家自然科学基金青年项目(81902453);江苏省自然科学基金青年项目(BK20181083);江苏省研究生科研与实践创新计划项目(KYCX18_1487)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: wangwei-doctor@163.com

1 对象和方法

1.1 对象

回顾性分析南京医科大学第一附属医院胸外科2008年1—6月收治的胸腺上皮肿瘤(胸腺瘤及胸腺癌)患者426例。纳入标准为:接受手术治疗、术后病理依据2015年WHO胸腺上皮肿瘤病理分类标准证实为胸腺瘤(A型、B型)的患者。排除标准为:①术后病理为非胸腺上皮来源的恶性肿瘤,如类癌、淋巴瘤等;②术后30 d内死亡患者;③术前接受其他抗肿瘤治疗,包括放射治疗及化学治疗;④既往有胸腺肿瘤切除病史,非首次手术患者;⑤既往有其他恶性肿瘤病史。本研究最终入组354例胸腺瘤患者。本研究经院伦理委员会批准,并知情同意。

1.2 方法

所有胸腺瘤患者术前均接受胸部CT增强+平扫或纵隔MR检查。完善术前常规检查后,对于肿瘤最大径<4 cm且未侵犯周围重要器官的患者,采用微创手术;肿瘤直径较大或明显侵犯周围重要器官的患者,采用胸骨正中切开术式切除肿瘤。根据术中所见及术后病理,按照Masaoka-Koga分期及国际胸腺恶性肿瘤兴趣小组(International Thymic Malignancy Interesting Group, ITMIG)和国际癌症研究协会(International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC)8版胸腺瘤TNM分期对胸腺瘤进行分期。术后病理为B型胸腺瘤的患者部分接受综合治疗,其中放射治疗59例,化学治疗5例,放疗联合化疗9例。治疗完成后通过电话及门诊随访患者,随访截至2019年7月5日,所有患者均获随访,总体生存时间为手术至死亡时间或末次随访时间。

1.3 统计学方法

统计分析采用SPSS 18.0软件。用Kaplan-Meier法计算累积生存率,并绘制生存曲线,组间比较采用Log-rank分析。多因素分析采用的变量进入Cox风险比例模型的方法为基于偏最大似然估计的向前逐步回归(Forward LR)法,对所有变量进行筛选。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本组患者中,男170例,女184例。平均年龄54.05岁,中位年龄55岁(17~79岁)。其中主诉为重症肌无力55例,胸闷、胸痛162例,体检发现137例。胸腔镜下微创切除197例,胸骨正中切口切除157例。2019年7月5日随访结束,死亡17例,其中因胸腺瘤

复发死亡9例,其他原因死亡8例。3年总体生存率为96.6%,5年总体生存率为94.7%。单因素分析显示性别($P=0.873$)、重症肌无力($P=0.091$)、是否腔镜手术($P=0.274$)与患者总体生存率无关(表1)。总体生存曲线见图1。

表1 354例胸腺瘤患者的单因素生存分析

Table 1 Univariate survival analysis of 354 patients diagnosed with thymoma

因素	病例数(n)	5年总体生存率(%)	P值
性别			0.873
男	170	95.0	
女	184	94.3	
年龄(岁)			0.002
<55	175	98.5	
≥55	179	91.3	
WHO病理分型			0.051
A型	30	100	
AB型	127	98.2	
B型	197	92.5	
腔镜手术			0.274
是	197	96.9	
否	157	92.4	
重症肌无力			0.091
有	53	100	
无	301	93.8	
Masaoka-Koga分期			<0.001
I~II期	255	97.4	
III~IV期	99	87.2	
TNM分期			0.004
I~II期	279	95.2	
III~IV期	75	92.9	
肿瘤最大直径(cm)			0.045
<6	169	96.9	
≥6	185	92.5	
根治性切除			<0.001
是	342	95.2	
否	12	82.5	

2.1 年龄与生存的关系

按中位年龄将患者分为两组。单因素分析显示年龄<55岁患者预后较好($P=0.002$,表1)。两组间生存曲线见图2A。

2.2 WHO病理分型与生存的关系

354例患者中,A型胸腺瘤30例,AB型胸腺瘤127例,B1型胸腺瘤56例,B2型胸腺瘤74例,B3型胸腺瘤67例。将患者分为A型、AB型、B型3组,单因素分析显示,各组间生存差异无统计学意义($P=$

0.051,表1),各组间生存曲线见图2B。

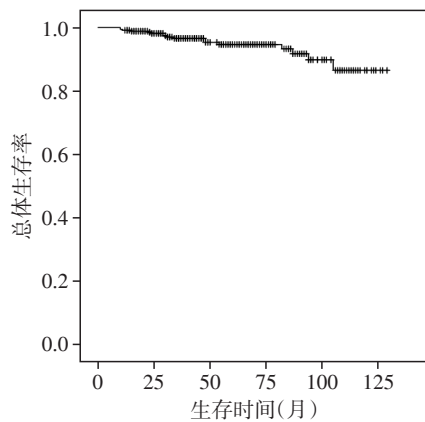


图1 胸腺瘤患者总体生存曲线

Figure 1 Overall survival curve of patients diagnosed with thymoma

2.3 肿瘤最大直径与生存的关系

全部患者肿瘤直径平均6.22(1.5~18.0)cm,中位数为6 cm。按中位数将其分为两组,进行单因素生存分析显示,肿瘤直径<6cm患者生存较好,差异有统计学意义($P=0.045$,表1),各组间生存曲线见图2C。

2.4 Masaoka-Koga分期与生存的关系

根据Masaoka-Koga分期标准,354例中,I期171例,II期84例,III期19例,IV期80例,单因素生存分析显示I、II期与III、IV期患者之间总体生存有明显统计学差异($P<0.001$,表1),各组间生存曲线见图2D。

2.5 TNM分期与生存的关系

根据2014年8版美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)/美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)肿瘤TNM分期标准对全部354例胸腺瘤患者进行分期,I期255例,II期24例,III期74例,IV期1例。单因素分析显示,I、II期患者总体生存率优于III、IV期患者($P=0.004$,表1),各组间生存曲线见图2E。

2.6 根治性切除与生存的关系

354例中,有18例同时行胸腺瘤切除及肺楔形/肺叶切除术,1例同时行肺楔形切除术+上腔静脉成形/置换术+心包切除术,1例同时行上腔静脉成形/置换术,1例同时行心包切除术,2例同时行部分胸壁切除术。周围组织器官受累的23例患者中,有12例行非根治性切除术(显微镜下或肉眼有肿瘤残余),其余均为根治性切除。单因素生存分析显示根治

性切除组患者预后较好($P<0.001$,表1),两组间生存曲线见图2F。

2.7 多因素分析

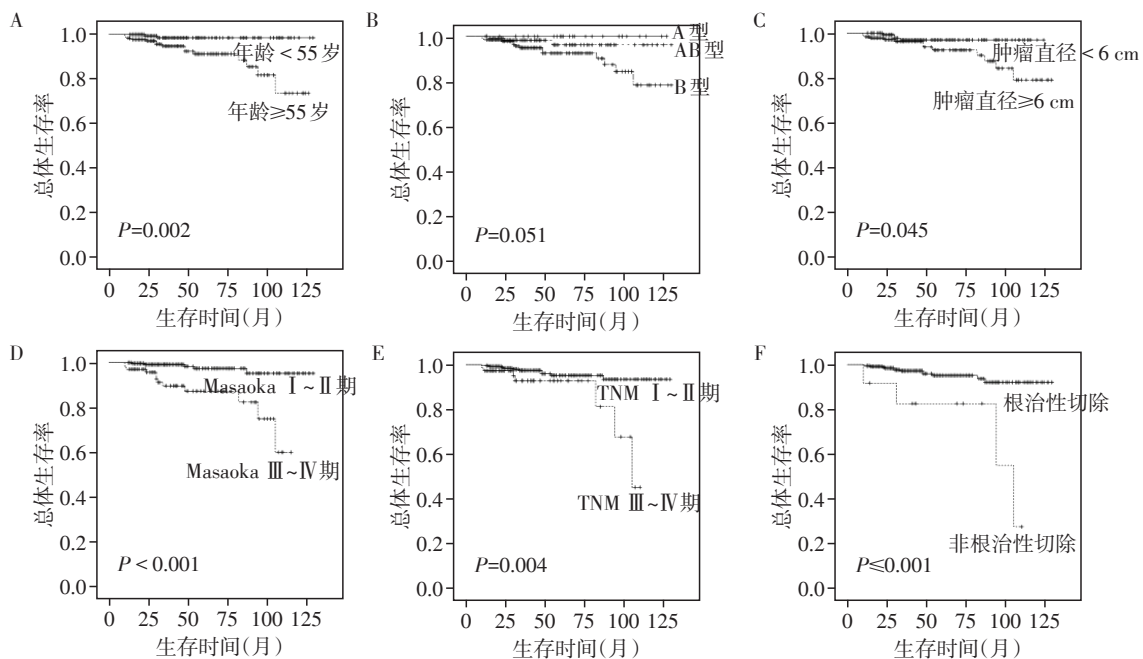
利用Cox风险比例模型对上述所有变量进行筛选,变量进入模型方法为向前逐步回归(Forward LR)法。结果显示,年龄($P=0.003$)、WHO病理分期($P=0.045$)、Masaoka-Koga分期($P=0.009$)是独立的预后预测因子(表2)。

3 讨论

胸腺是人体重要的免疫器官,发生于胸腺的肿瘤多为起源于胸腺上皮细胞或淋巴细胞的胸腺瘤。目前所有的胸腺瘤均被视为恶性肿瘤^[1]。一些中心报道了部分A型胸腺瘤患者即使完全切除后也可出现复发和远处转移的情况^[2],但是即使出现复发、转移等不良的疾病进展后,大部分患者仍可长期生存。由于胸腺瘤在临床较为罕见,目前缺乏大宗临床病例的研究报道,人们对影响该病预后的因素仍无法明确。

随着CT技术的进步与普及,电视辅助胸腔镜技术的发展,胸腺瘤的治疗进入到新的阶段。患者分期较既往显著提前,微创切除比例较既往显著提升,手术切除率上升,患者预后明显改善。对于病理分期为I期、II期的胸腺瘤患者,行电视辅助胸腔镜手术(video-assisted thoracic surgery, VATS)切除后5年OS与胸骨正中切口的开放手术无明显差异。但是胸骨正中切口手术创伤较大,约有1%~5%的患者术后发生纵隔感染^[3]。本组研究结果显示,VATS手术与传统胸骨正中切口手术对患者预后无显著影响。但考虑传统胸骨正中切口手术组患者肿瘤一般大于VATS手术组,其分期较晚,产生统计学误差,因此并没有对微创与开放两种术式对预后的影响进行分析。

重症肌无力是胸腺瘤常见的伴随症状,也是很多胸腺瘤患者首诊的主诉。虽然本研究显示,合并重症肌无力并不是预后的独立预测因子。但是也有一些研究发现^[4],合并重症肌无力的患者总体生存时间延长。有研究发现早期伴重症肌无力患者预后更差,可能是忽视围术期重症肌无力的管理^[5],增加了围术期重症肌无力危象及呼吸相关并发症的发生率。有报道提示^[6],即使术前不合并胸腺瘤,仍有1.5%~28.0%患者术后新发重症肌无力。本文的数据显示是否伴有重症肌无力与胸腺瘤患者外科治疗预后无关。



A: 不同年龄的胸腺瘤患者的生存曲线; B: 不同病理类型的胸腺瘤患者的生存曲线; C: 不同肿瘤直径的胸腺瘤患者的生存曲线; D: 不同 Masaoka-Koga 分期的胸腺瘤患者的生存曲线; E: 不同 TNM 分期的胸腺瘤患者的生存曲线; F: (非)根治性切除的胸腺瘤患者的生存曲线。

图2 不同类型胸腺瘤患者生存曲线

Figure 2 Survival curve of different pathological types of thymoma

表2 354例胸腺瘤患者的多因素生存分析

Table 2 Multivariate survival analysis of 354 patients diagnosed with thymoma

因素	P值	HR(95%CI)
年龄(<55岁 vs. ≥55岁)	0.030	10.151(2.239~46.021)
WHO病理分型(A型 vs. AB型 vs. B型)	0.045	3.376(1.020~11.064)
Masaoka-Koga分期(I~II期 vs. III~IV期)	0.009	5.621(1.552~20.352)
TNM分期(I~II期 vs. III~IV期)	0.252	0.492(0.146~1.657)
肿瘤最大直径(<6 cm vs. ≥6 cm)	0.122	2.499(0.782~7.985)
根治性切除(是 vs. 否)	0.685	0.762(0.205~2.835)

在多因素分析结果中 Masaoka-Koga 分期标准也是预后的独立预测因子。Masaoka-Koga 分期标准由 Masaoka 等于 1981 年提出并由 Koga 等在 1994 年进行了改良^[7], 虽然该标准是基于 93 例胸腺上皮肿瘤患者进行回顾性分析所得出, 其临床证据级别较低。但是经过时间的验证, 可以较好预测患者的预后, 是目前最广泛使用的分期标准。然而其时间较为久远, 随着临床技术、治疗理念的改变, 外科技术较前发生了较大改变, 临床亟需新的分期标准来指导胸腺瘤的治疗及预后评估。

IASLC/ITMIG 2014 年的一项全球性回顾性研究, 以总生存率和复发率为主要研究终点, 对 105 个研究机构共 10 808 例胸腺上皮肿瘤患者进行分析, 建立了新的胸腺上皮肿瘤的 TNM 分期^[8]。与 Masaoka-Koga 分期标准相比, TNM 分期标准增加了对淋

巴结转移的关注。很多研究证实淋巴结转移是影响胸腺瘤预后的重要因素^[9], 但是当前大多数胸外科医生不会对胸腺瘤患者进行系统性淋巴结清扫, 且对于胸腺上皮肿瘤怎样才算系统性淋巴结清扫也尚无定论, 有待进一步临床研究探讨。本研究结果显示, TNM 分期在单因素分析显示 I、II 期患者总体生存好于 III、IV 期患者 ($P=0.004$), 但是在多因素分析中却不是独立的预后因素, 这可能还是由于样本量不足所致。

本文单因素及多因素分析均显示年龄 55 岁以上的患者预后显著差于较年轻的患者, 这一结果与既往报道一致^[10]。此外, 一项日本的研究发现^[3], 以直径 10 cm 为临界值, 肿瘤直径较小的患者预后较好, 与 WHO 病理分型无关, 肿瘤直径是患者预后的独立预测因子。单因素分析显示肿瘤直径与患者

预后相关,但是多因素分析其却不是独立的预后相关因素。因此手术中肿瘤完整的切除以及病理学医生对手术切除的标本进行完整的测量对预后的判断十分重要^[11]。

目前因为胸腺瘤较为罕见,且生物学行为相对惰性,对胸腺瘤的生物学行为认知仍较为有限。治疗仍以完整的手术切除加术后的包括放化疗在内的辅助治疗为主要手段。也有一些单位在胸腺上皮肿瘤的靶向治疗与免疫治疗领域进行了一些创新性的探索^[12],但是这些结果仍需进一步的多中心前瞻性研究来验证。

[参考文献]

[1] 汪瀚,翟原.天然型调节性T细胞在胸腺内的分化发育机制[J].南京医科大学学报(自然科学版),2017,37(1):15-19

[2] MENGOLI M C, LONGO L, VARINI S, et al. Invasive medullary type A thymoma with recurrent distant metastases[J]. Ann Thorac Surg, 2017, 103(5):e423-e425

[3] SAKAMAKI Y, KIDO T, YASUKAWA M. Alternative choices of total and partial thymectomy in video-assisted resection of noninvasive thymomas [J]. Surg Endosc, 2008, 22(5):1272-1277

[4] CACHO-DIAZ B, SALMERON-MORENO K, LORENZANA-MENDOZA N A, et al. Myasthenia gravis as a prognostic marker in patients with thymoma[J]. J Thorac Dis, 2018, 10(5):2842-2848

[5] ZHANG J, LIU L, WANG G, et al. Whether thymoma patients in myasthenia crisis could benefit from immediate resection of tumor compared with selective surgery after

stabilization of MC [J]. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2019, 25(1):64-65

[6] MINEO T C, TAMBURRINI A, SCHILLACI O, et al. Onset and evolution of clinically apparent myasthenia gravis after resection of non-myasthenic thymomas [J]. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2018, 30(2):222-227

[7] MASAOKA A, MONDEN Y, NAKAHARA K, et al. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages[J]. Cancer, 1981, 48(11):2485-2492

[8] DETTERBECK F C, STRATTON K, GIROUX D, et al. The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: proposal for an evidence-based stage classification system for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors [J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(9 Suppl 2):S65-72

[9] CORONA-CRUZ J F, LOPEZ-SAUCEDO R A, RAMIREZ-TIRADO L A, et al. Extended resections of large thymomas: importance of en bloc thymectomy[J]. J Thorac Dis, 2018, 10(6):3473-3481

[10] KOCER B, KAPLAN T, GUNAL N, et al. Long-term survival after R0 resection of thymoma[J]. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2018, 26(6):461-466

[11] FIORELLI A, NATALE G, FREDA C, et al. Is thymectomy equivalent to complete thymectomy in non-myasthenic patients with early-stage thymoma? [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2019, 28(3):399-403

[12] GULERIA P, HUSAIN N, SHUKLA S, et al. PD-L1 immun-expression assay in thymomas: Study of 84 cases and review of literature [J]. Ann Diagn Pathol, 2018, 34(1):35-41

[收稿日期] 2019-10-09

