

71 例胸腺瘤的临床预后因素分析

徐 凌^{1,2}, 艾星浩³, 顾康生¹

摘要 目的 通过分析胸腺瘤患者的临床病理特征及治疗情况,了解胸腺瘤的预后相关因素。方法 对进行手术切除的 71 例胸腺瘤患者进行回顾性分析,按 Masaoka 分期标准进行分期,其中Ⅱ期 7 例,Ⅲ期 33 例,Ⅳ期 31 例。并总结本组病例的病理分型、Masaoka 分期、治疗及预后。用 Kaplan-Meier 法计算生存率,用 Logrank 行差异显著性检验及生存因素分析。结果 71 例患者的中位生存期为 57.2 个月,5 年生存率为 47.9%,其中完整切除的 25 例 5 年生存率为 68%,部分手术的 46 例 5 年生存率为 36.9%。肿块直径大于或等于 8 的 41 例 5 年生存率为 53.6%,肿块最大径小于 8 的 30 例 5 年生存率为 40%。Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期 5 年生存率分别为 57.1%、69.7%、29.0%。不同病理学类型、鳞癌、腺癌、小细胞癌、腺鳞癌及类癌 5 年生存率分别为 55.1%、14.3%、28.6%、33.3%、100%。手术方式、肿块最大径、Masaoka 分期及不同病理学类型对生存差异有统计学意义($P < 0.05$),术

前治疗、术后放疗及分化程度对生存差异无统计学意义。结论 手术方式、肿块大小、Masaoka 分期及不同病理学类型是预后重要因素,手术方式和肿块大小是患者的独立预后影响因素。术后辅助放疗可能不是预后不良的指标。

关键词 胸腺瘤;病理;治疗;预后因素

中图分类号 R 736.3

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)09-1319-04

胸腺瘤来源于胸腺上皮细胞,是生物学特性及预后完全有别于胸腺瘤的一类疾病,其发病率低,仅占原发纵隔肿瘤的 2.7%^[1];临床少见,治疗模式的争议较多,关于此类疾病的临床研究不多,治疗经验有限。该文通过回顾性分析 71 例胸腺瘤患者诊疗情况,旨在进一步了解胸腺瘤的临床特点及影响胸腺瘤的预后因素。

1 材料与方法

1.1 病例选择 符合下列标准纳入研究:① 所有患者行手术治疗,包括完全切除、不完全切除;② 术后均经组织病理学诊断为胸腺瘤;③ 所有入组患者按照 WHO(2004)组织学分型重新分类;④ 所有入组患者按照 Masaoka 分期标准进行重新分期;⑤ 有

2015-05-14 接收

基金项目:上海市自然科学基金(编号:W2013FZ41)

作者单位:¹安徽医科大学肿瘤学教研室,合肥 230032

²安徽省胸科医院肿瘤科,合肥 230022

³上海胸科医院肿瘤中心,上海 200030

作者简介:徐 凌,女,硕士研究生;

顾康生,男,教授,博士生导师,责任作者,E-mail:

13805692145@163.com

jective cognitive impairment. **Methods** 36 patients with subjective cognitive impairment and 35 normal elders, all accepted general information questionnaire(including age, gender, education, ect), Chinese version Stroop color-word test, background neuropsychological tests(MMSE, ADL, GDS, ect). Analysis of indicators included: the number of errors, average response, Stroop interference effects (SIE), Time difference of the Color inconsistencies and consistency with the meaning of words. At last we analyse relationship between CWT results and age, education, et al. **Results** There were no significant differences in neuropsychological tests. Compared with normal subjects, subjective cognitive impairment subjects spent more time and made more errors in doing this task. They made statistical significance. The linear regression analysis between reaction time, the number of errors and overall cognitive function (MMSE), age, memory (digit span, delayed recall) showed: the numbers of errors and the average response time had significant positive correlation with age. SIE of SCI was significantly longer than the normal control, the difference was significant ($P < 0.05$). And it had no significant correlation with age, overall cognitive function and memory and other related inspection. **Conclusion** Stroop color-word test has a certain sensitivity in recognition of subjective cognitive impairment elders.

Key words stroop color-word test; subjective cognitive impairment; executive function

完整的临床资料及随访资料; ⑥ 既往无其他恶性肿瘤史。

1.2 病例资料 收集 2000 年 1 月~2011 年 12 月间在上海市胸科医院接受外科治疗的有病理学证据的 71 例胸腺癌患者的病历资料, 其中男 38 例, 女 33 例, 年龄 15~80 岁, 中位年龄 54 岁。首发症状表现为咳嗽、胸痛 42 例, 重症肌无力 3 例, 体检 21 例, 上腔静脉压迫症 3 例, 其他 2 例。

1.3 临床分期 所有患者术后病理经 Masaoka 分期^[2] 标准进行分期, I 期: 大体包膜完整, 镜下无包膜浸润; II 期: 大体有周围脂肪或胸膜侵犯, 或镜下包膜浸润; III 期: 侵犯临近器官(心包、大血管、肺); IVA 期: 胸膜或心包播散; IVB 期: 淋巴或血道转移。该组患者 II 期 7 例, III 期 33 例, IV 期 31 例。

1.4 组织学病理分型 所有患者的病理诊断经由上海胸科医院病理科医师复核, 组织学分型按照 WHO(2004) 标准^[3] 确定为胸腺癌。其中鳞癌 49 例(69.0%), 腺癌 7 例(9.9%), 小细胞癌 7 例(9.9%), 腺鳞癌 3 例(4.2%), 类癌 5 例(7.0%)。低分化癌 21 例(29.6%), 分化好的 50 例(70.4%)。

1.5 治疗方式 71 患者均行手术治疗, 其中完整切除 25 例, 部分切除 46 例, 全组患者无手术相关死亡。3 例重症肌无力患者术前均接受药物治疗; 术中所切除肿瘤最大径 3.5~17.0 cm, 其中 ≥8 cm 的 41 例, <8 cm 的 30 例; 术前行放疗 9 例, 术后放疗 37 例。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行分析, 全组患者随访率 100%, 相关数据均通过电话随访获得, 随访时间至死亡或本研究结束, 评价指标为总生存。单因素预后分析采用 Kaplan-Meier 法计算, 组间生存率差异采用 Log-rank 法检验, 采用 Cox 回归比例风险模型进行多因素预后分析。

2 结果

2.1 生存结果 本研究共入组 71 例患者, 生存时间从手术时间开始计算, 中位生存期 57.2 个月, 总体 5 年生存率 47.9%。根据 Masaoka 分期 II、III、IV 期 5 年生存率分别为 57.1%、69.7%、29.0%; 完整切除的 5 年生存率为 68%, 部分手术的 5 年生存率为 36.9%; 肿块最大径 ≥8 cm 的 5 年生存率为 53.6%, 肿块最大径 <8 的 5 年生存率为 40%。

2.2 生存期与手术方式的关系 本研究中, 25 例

患者接受完整切除手术, 46 例患者接受部分切除, 完整切除的 5 年生存率为 68%, 部分切除的 5 年生存率为 36.9%, 两组生存期差异有统计学意义($P=0.023$), 提示可接受根治性手术的患者预后较好。两组间生存曲线见图 1A。

2.3 肿瘤最大径与生存期的关系 71 例患者均行手术治疗, 术中切除肿瘤最大径 3.5~17 cm, 其中 ≥8 cm 的 41 例, <8 cm 的 30 例, 肿块最大径 ≥8 cm 的 5 年生存率为 53.6%, 肿块最大径 <8 cm 的 5 年生存率为 40%, 两组数据之间差异有统计学意义($P=0.031$), 提示肿瘤大小为预后影响因素, 生存曲线见图 1B。

2.4 Masaoka 分期与生存期的关系 71 例患者中, 按 Masaoka 分期标准进行分期, 其中 II 期 7 例, III 期 32 例, IV 期 32 例, 5 年生存率分别为 57.1%、69.7%、29.0%, 各期别生存期差异有统计学意义($P=0.001$), 生存曲线见图 1C。

2.5 WHO 分型与生存期的关系 将两种分类分别做单因素分析, 提示分化好坏不是预后影响因素, 但具体病理类型之间差异有统计学意义($P=0.047$), 提示患者的病理类型是影响预后的因素之一。生存曲线见图 1D。

2.6 多因素分析分析影响胸腺癌预后的因素 将单因素分析具有显著性差异的变量: 手术方式、Masaoka 分型、WHO 分型、肿瘤大小等因素建立 COX 回归模型, 进行多因素分析, 显示完整切除和肿块最大径是否 >8 cm 是胸腺癌患者的预后影响因素。见表 1。

表 1 71 例胸腺癌患者多变量 Cox 回归分析结果

变量	参数估计	标准误	χ^2 值	P 值	OR(95% CI)
完整切除	-1.379	0.529	6.794	<0.001	5.367(2.540~11.339)
鳞癌	-0.331	0.202	2.686	0.013	0.595(0.013~3.117)
腺癌	-0.005	0.314	2.031	<0.001	0.543(0.020~3.037)
小细胞癌	0.022	0.003	8.603	0.0058	0.802(0.021~3.541)
腺鳞癌	0.035	0.127	7.909	0.024	1.031(0.575~4.937)
类癌	-0.018	0.122	2.547	0.017	0.779(0.019~3.989)
分期	-0.085	0.125	4.735	<0.001	0.858(0.024~3.125)
肿瘤最大直径	-1.390	0.442	9.872	<0.001	2.662(1.080~6.560)

3 讨论

原发性胸腺癌是侵袭性较高的胸腺上皮恶性肿瘤, 临床少见, 国外文献^[4] 报道胸腺癌发病率占胸腺上皮肿瘤的 18%; 胸腺癌临床表现不典型, 诊断

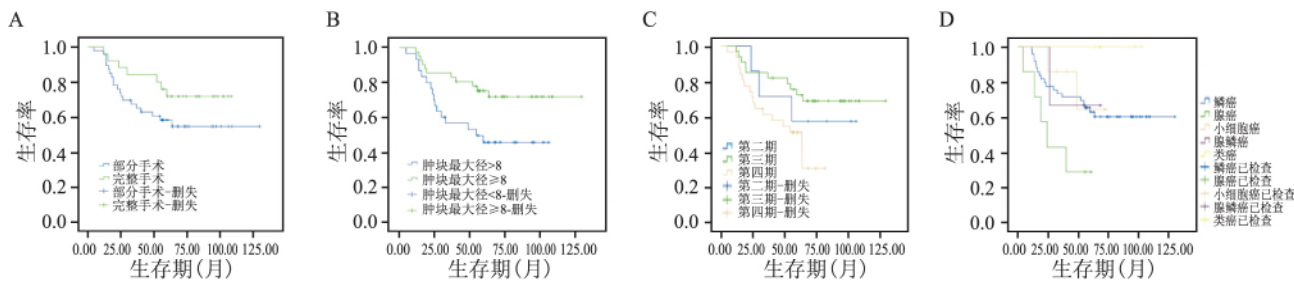


图1 生存曲线图

A: 完整切除和部分切除患者; B: 肿块最大径 ≥ 8 cm与 < 8 cm患者; C: 不同 Masaoka 分期患者; D: 不同 WHO 分型患者

时多为晚期, 总体预后差。Ogawa et al^[5]报道 40 例胸腺癌的治疗结果, 5、10 年总生存率分别为 38%、28%。姬巍等^[6]发现, 初诊时胸腺癌 III、IV 期占 99%, III 期 5 年生存率 45%, 而 IV 期仅为 17%。而本研究中总的 5 年生存率为 47.9%, 原因可能与入组病例数较少有关。

关于胸腺癌病理类型对预后的影响国内外并无大宗临床研究, 本研究中单因素分析提示分化程度对预后影响不大, 但病理类型之间的生存存在显著性差异, 提示鳞癌及类癌预后好于其他分型。但本研究鳞癌数据较多, 病理类型偏少且集中, 数据分析结果意义不明确; 胸腺癌临床分期采用的是 Masaoka 分期系统, Kondo et al^[7]认为 Masaoka 分期无论对胸腺瘤还是胸腺癌都是明确的预后因素。本研究中 II、III、IV 期 5 年生存率分别为 57.1%、69.7%、29.0%, 各期别生存期差异有统计学意义。研究^[8]表明 Masaoka 分期与胸腺癌的预后无关, 而与肿瘤大小及淋巴结转移情况有关。本研究中对肿瘤大小进行分析, 其中 ≥ 8 cm 41 例, < 8 cm 30 例, 单因素分析显示肿瘤大小对预后有影响, 两组之间差异有统计学意义, 提示肿瘤直径小的患者预后较好。

胸腺癌标准的治疗模式尚未建立, 新成立的国际胸腺恶性肿瘤小组(ITMIG) 及相关学者推荐胸腺癌按照 Masaoka 分期的分期治疗^[9]: I、II 期首选手术完全切除, III、IV A 期行完全切除或扩大切除, 术后给予辅助治疗; IV B 期行全身系统性化疗。吴开良等^[10]回顾性总结 30 年间胸腺癌治疗的经验和治疗结果, 认为综合治疗, 特别是完全切除加术后放疗, 是其治疗模式。

手术切除是根治性手段, 早期发现和完全切除是提高胸腺癌生存率的可行途径。但由于胸腺癌恶性度高, 侵袭性明显, 易侵犯心包、大血管及重要器官, 切除率低, 故对手术方式争议较多, 完全切除

不能改善胸腺癌的生存, 甚至更有研究^[7]表明, 不完全切除的胸腺癌患者对比不行手术只给予放化疗的患者, 5 年生存率差异无统计学意义。但本研究中 25 例患者接受了根治性手术, 46 例患者接受姑息性手术, 两组生存期差异有统计学意义, 提示能够完整切除的患者生存期较长。但本研究入组对象均为接受手术的患者, 因而未能对非手术治疗的胸腺癌患者的治疗机预后做进一步分析, 此思路可在以后的工作中加以补充和完善。

胸腺癌初诊时晚期比例较大, 完整切除机会不多, 因此放化疗成为其重要治疗手段。对于胸腺癌, 关于根治术后放疗的必要性分歧较多, 研究^[5]表明对于根治术后的放疗可以减少胸腺癌局部复发和转移。2014 年胸腺癌 NCCN 指南中明确指出: 无法手术切除(或是肿瘤在诱导化疗后进展)或未完整切除的侵袭性胸腺瘤或胸腺癌患者应当给予放疗, 而对根治术后的放疗未做规定。本组研究中 71 例全部接受手术治疗, 对术后放疗的 37 例患者的分析得出是否行术后放疗并差异无统计学意义。上述争议还需要前瞻性随机对照临床实验进一步加以研究及证实。

胸腺癌对药物治疗不敏感。多项研究^[11-12]显示, 紫杉醇 + 卡铂方案在胸腺癌的药物化疗中相对有效率高。ADOC 方案因毒副反应过大, 因此尽管有接近的疗效, 临床使用仍不作为推荐。近年 NCCN 指南推荐紫杉醇 + 卡铂方案为胸腺癌化疗的一线方案。

参考文献

- [1] Girard N, Mornex F, Van Houtte P, et al. Thymoma: a focus on current therapeutic management [J]. J Thorac Oncol 2009 4(1): 119-26.
- [2] Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, et al. Follow-up study of thy-

- momias with special reference to their clinical stages [J]. *Cancer*, 1981, 48(11): 2485-92.
- [3] Travis W D, Brambilla E, Muller-Hermelink H K, et al. WHO classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart [M]. Lyon: IARC Press, 2004: 46.
- [4] Chen G, Marx A, Chen W H, et al. New WHO histologic classification predicts prognosis of thymic epithelial tumors: a clinicopathologic study of 200 thymoma cases from China [J]. *Cancer* 2002, 95(2): 420-9.
- [5] Ogawa K, Toita T, Uno T, et al. Treatment and prognosis of thymic carcinoma: a retrospective analysis of 40 cases [J]. *Cancer* 2002, 94(12): 3115-9.
- [6] 姬巍, 冯勤富, 周宗玫, 等. 73例胸腺癌的治疗与预后分析 [J]. *中华放射肿瘤学杂志* 2006, 15(2): 98-9.
- [7] Kondo K, Monden Y. Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1 320 patients from Japan [J]. *Ann Thorac Surg*, 2003, 76(3): 878-84.
- [8] Weissferdt A, Moran C A. Thymic carcinoma, part 1: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 65 cases [J]. *Am J Clin Pathol* 2012, 138(1): 103-14.
- [9] Lamarea A, Moreno V, Felio J. Thymoma and thymic carcinoma in the target therapies era [J]. *Cancer Treat Rev* 2013, 39(5): 413-20.
- [10] 吴开良, 蒋国梁, 茅静芳, 等. 51例胸腺癌治疗结果及影响预后因素分析 [J]. *中华放射肿瘤学杂志* 2006, 15(1): 19-22.
- [11] Lemma G L, Lee J W, Aisner S C, et al. Phase II study of carboplatin and paclitaxel in advanced thymoma and thymic carcinoma [J]. *J Clin Oncol* 2011, 29(15): 2060-5.
- [12] Furugen M, Sekine I, Tsuta K, et al. Combination chemotherapy with carboplatin and paclitaxel for advanced thymic cancer [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2011, 41(8): 1013-6.

Clinical prognosis with 71 thymic carcinoma patients

Xu Ling^{1,2}, Ai Xinghao³, Gu Kangsheng²

(¹Dept of Oncology, Anhui Chest Hospital, Hefei 230032; ²Dept of Oncology, Anhui Medical University, Hefei 230022; ³Dept of Oncology, Shanghai Chest Hospital, Shanghai 200030)

Abstract Objective To explore the prognostic factor by analyzing clinical characters, pathologic features and treatment methods of thymic carcinoma. **Methods** From January 2000 to December 2011, 71 patients received resection of thymic carcinoma. They were analyzed retrospectively based on Masaoka stage (stage II 7, stage III 33, stage IV 31). The clinical factors included histological classification, Masaoka stage, treatment and prognosis. Survival rate was calculated and the survival curve was plotted by Kaplan-Meier and Log-Rank method, Multi-analysis was carried out by COX regression. **Results** For these patients, the median survival time was 57.2 months, the 5-year survival rate was 47.9%. 25 patients received complete resection with 5-years survival rate 68%, 46 patients received partial resection with 5-years survival rate 36.9%. 41 patients whose lump size was greater than or equal to 8 cm with 5-years survival rate 53.6%, 40% with lower than 8 cm. Histology Masaoka staging with 5-years survival rate was stage II (57.1%), stage III (69.7%) and stage IV (29.0%), respectively. Different histological type with 5-years survival rate squamous carcinoma (55.1%), adenocarcinoma (14.3%), small cell carcinoma (28.6%), adenosquamous carcinoma (33.3%), and carcinoid (100%), respectively. The operation method, the maximum diameter, mass Masaoka stage and different pathology types for survival were statistically different ($P < 0.05$). Preoperative treatment, postoperative radiotherapy and differentiation degree of survival had no statistical difference. **Conclusion** Surgical method, lump size, masaoka stage and histological type are the important factors affecting prognosis. Adjuvant radiotherapy maybe is not the poor prognosis factor of thymic tumors. Surgical method and lump size are the significant independent prognostic factors in patients with thymic tumors.

Key words thymic carcinoma; pathology; therapy; prognostic factor