

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.03.022

文章编号: 1005-8982(2017)03-0104-04

## 术后放疗对 II 期胸腺瘤患者的影响

关高娃<sup>1</sup>, 王利欢<sup>2</sup>

(1. 中国人民解放军海军总医院 肿瘤科, 北京 100048; 2. 中国人民解放军第 309 医院  
肿瘤放疗科, 北京 100091)

**摘要:目的** 探讨术后放疗对 II 期胸腺瘤患者的影响。**方法** 回顾性分析 2008 年 1 月 - 2015 年 10 月经术后病理证实的 78 例 Masaoka II 期胸腺瘤患者的临床病理资料, 应用 Kaplan-Meier 法计算生存率并绘制生存曲线,  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验进行复发风险因素分析。**结果** 全组患者总生存率为 88.5%, 3 年生存率为 94.9%, 5 年生存率为 89.7%。完整切除与完整切除 + 术后放疗患者的总生存率分别为 86.3% 和 92.6%, 差异无统计学意义; 3 年生存率分别为 94.1% 和 96.3%, 差异无统计学意义; 5 年生存率分别为 88.2% 和 92.6%, 差异无统计学意义; 完整切除患者复发率为 21.6%, 完整切除联合术后放疗患者的复发率为 3.7%, 差异有统计学意义。男性与女性患者的复发率分别为 16.3% 和 14.3%, 差异无统计学意义。年龄在 21~30 岁、31~40 岁、41~50 岁、51~60 岁和 >60 岁患者复发率分别为 15.4%、18.8%、15.4%、14.3% 和 11.1%, 差异无统计学意义。肿瘤最大直径  $\leq 3$  cm、3~5 cm、5~7 cm 和 >7 cm 患者复发率分别为 5.3%、15.2%、23.5% 和 22.2%, 差异无统计学意义。世界卫生组织 WHO 分型中 A 型、AB 型、B1 型、B2 型、B3 型患者的复发率分别为 0.0%、0.0%、7.1%、19.4% 和 35.7%, 差异有统计学意义。合并重症肌无力 (MG) 与未合并 MG 患者的复发率分别为 11.8% 和 29.6%, 差异有统计学意义。**结论** Masaoka II 期胸腺瘤患者完整手术切除后辅以放疗并不能提高生存率, 但可以降低复发率; WHO 分型、是否合并 MG 是影响 II 期胸腺瘤复发的风险因素。

**关键词:** II 期胸腺瘤; 术后放疗; 危险因素; 预后

**中图分类号:** R736.3

**文献标识码:** A

## Role of adjuvant radiotherapy for stage II thymoma after complete tumor resection

Gao-wa Guan<sup>1</sup>, Li-huan Wang<sup>2</sup>

(1. Department of Oncology, Navy General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100048, China; 2. Department of Radiation Oncology, No. 309 Hospital of Chinese PLA, Beijing 100091, China)

**Abstract: Objective** To investigate the role of adjuvant radiotherapy for stage II thymoma after complete tumor resection. **Methods** The clinicopathological data of 78 patients with Masaoka stage II thymoma confirmed by cytological examination of hydrothorax from January 2008 to October 2015 were retrospectively analyzed. The Kaplan-Meier method was used to calculate the survival rate and the survival curve was drawn.  $\chi^2$  test or Fisher's exact probability test was used to analyze the recurrent risk factors. **Results** The overall survival rate was 88.5%, the overall 3-year survival rate was 94.9% and the 5-year survival rate was 89.7%. The overall survival rate, 3-year survival rate and 5-year survival rate in the complete resection patients and the patients receiving adjuvant radiotherapy after complete resection were 86.3% and 92.6%, 94.1% and 96.3%, 88.2% and 92.6% respectively ( $P > 0.05$ ). The recurrent rates in the complete resection patients and the patients having adjuvant radiotherapy after complete resection were 21.6% and 3.7% respectively with significant difference. The recurrent rates for the male and female patients were 16.3% and 14.3% respectively without significant difference. In the patients with the age of 21-30, 31-40, 41-50, 51-60 and >60 years,

the recurrent rates were 15.4%, 18.8%, 15.4%, 14.3% and 11.1% respectively; there were no significant differences. In the patients with the max tumor diameter  $\leq 3$  cm, 3-5 cm, 5-7 cm and  $>7$  cm, the recurrent rates were 5.3%, 15.2%, 23.5% and 22.2% respectively; there were no significant differences. The recurrent rates were 0.0%, 0.0%, 7.1%, 19.4% and 35.7% in the patients with WHO type A, AB, B1, B2 and B3 respectively without significant differences. In the patients with myasthenia gravis (MG) and without MG, the recurrent rates were 11.8% and 29.6% respectively, there was significant difference. **Conclusions** Adjuvant radiotherapy for stage II thymoma after complete tumor resection may not improve overall survival rate but may reduce recurrent rate. WHO type and MG are the recurrent risk factors for stage II thymomas.

**Keywords:** stage II thymoma; adjuvant radiotherapy after complete resection; recurrent risk factor; prognosis

胸腺瘤是一种起源于胸腺上皮细胞最常见的纵隔肿瘤,但临床较少见,我国的年发生率仅约为 0.15/10 万<sup>[1]</sup>。目前笔者一致认为,完整手术切除是治疗胸腺瘤的金标准<sup>[2]</sup>,但 Masaoka II 期胸腺瘤患者完整手术切除后是否需行术后放疗仍存在争议,且多数研究病例数有限。为进一步探讨术后放疗对已完整手术切除的 II 期胸腺瘤患者生存率及复发率的影响,现将 2008 年 1 月 - 2015 年 10 月本院及解放军第 309 医院收治的 78 例 Masaoka II 期胸腺瘤患者的诊疗结果报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例资料

选取 2008 年 1 月 - 2015 年 10 月本院及解放军第 309 医院收治的 78 例 Masaoka II 期胸腺瘤患者。纳入标准:<sup>①</sup> 经术前胸部 CT 检查及术后病理证实为胸腺瘤,不包括异位胸腺瘤和胸腺癌。<sup>②</sup> 结合胸部 CT 影像学检查及术中术者所见诊断为 Masaoka II 期的胸腺瘤患者。<sup>③</sup> 所有患者给予完整手术切除治疗或完整手术切除联合术后放疗,排除手术前后化疗及术前放疗患者。所有患者有完整的临床病理资料和随访资料。以病理确诊到患者死亡或最后随访日期为止。

### 1.2 胸腺瘤的病理分型和分期

病理分型依据 2004 年最新世界卫生组织组织学(world health organization,WHO)分型<sup>[3]</sup>,分为 A 型、AB 型、B1 型、B2 型、B3 型。其中 A 型和 AB 型为良性肿瘤,B1、B2 和 B3 型分别为低、中和高度恶性肿瘤。手术分期参照 Masaoka 分期<sup>[4]</sup>分为 I 期、II 期、III 期和 IV 期。

### 1.3 治疗方式

全组患者给予完整手术切除或完整手术切除联合术后放疗两种治疗方式,合并重症肌无力(myasthenia gravis, MG)的胸腺瘤患者术前通过药物控制 MG 症状。<sup>①</sup> 手术治疗:所有患者在气管插管全身麻醉下行完整手术切除。手术切口包括正中胸骨劈开切

口,前外侧切口、后外侧切口及胸腔镜切口。手术尽可能彻底切除胸腺瘤、胸腺、其周围脂肪组织,以及肿瘤累及的部分其他组织。<sup>②</sup> 放射治疗:所有放疗患者应用三维适形放疗或调强放疗。CT 定位扫描厚度为 2.5 或 5.0 mm,勾画亚临床肿瘤靶区(clinical tumor volume,CTV)为大体肿瘤体积(gross tumor volume,GTV)和瘤床边缘外放 1 cm,计划靶体积(planning tumor volume,PTV)为 CTV 外放 0.5 cm。同时勾画危及器官如双肺、食管、脊髓。技师操作直线加速器用 6 MV 高能 X 线照射肿瘤部位,常规放疗剂量为 50 Gy 2 Gy/d,5 次/周)。

### 1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 16.0 统计软件,计数治疗以率表示,用 Kaplan-Meier 法计算生存率并绘制生存曲线,Fisher 精确检验进行复发风险因素分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床特点

78 例 Masaoka II 期胸腺瘤患者中,男性 43 例,女性 35 例,男女比例为 1.23 : 1.00;平均年龄 43.8 岁(21~63 岁), $\leq 50$  岁患者最多,占全部患者的 74.1%;合并 MG 的胸腺瘤患者占 65.4% (51/78)。在临床表现上,51 例合并 MG 的胸腺瘤患者多在劳累、情绪激动、呼吸道感染及饮酒后出现眼睑下垂、视物成双、四肢无力、咀嚼吞咽困难、饮水呛咳、言语不清等 MG 症状,同时有 5 例患者合并胸闷、气促、进食困难、呼吸困难等肿瘤压迫症状,2 例患者同时患有甲状腺功能亢进,1 例患者患有甲状腺腺瘤;27 例不合并 MG 的胸腺瘤患者常在无明显诱因下出现咳嗽、胸闷、胸痛、气短、声音嘶哑等肿瘤刺激或压迫症状,其中有 3 例(11.1%)是在体检中偶然发现的胸腺瘤,还有 1 例患者是在再生障碍性贫血诊治中发现的胸腺瘤,1 例患者同时患有甲状腺囊肿。Masaoka II 期胸腺瘤患者平均肿瘤最大直径

4.8 cm( 1.5~12 cm), 其中直径≤ 5 cm 患者占 66.7%。WHO 分型中以 B2 型最多, 占 39.7%。在治疗上, 78 例完整手术切除的 II 期患者中有 34.6% 的患者行术后放疗, 平均放疗剂量为 49.4 Gy( 44~56 Gy); 手术切口中前外侧切口和后外侧切口各 1 例, 胸腔镜切口 4 例, 其余均行正中胸骨劈开切口。见附表。

### 2.2 生存及肿瘤复发情况

末次随访时间为 2015 年 10 月, 平均随访 66.7 个月( 2~168 个月)。失访 6 例, 随诊率为 92.3%。生存时间按月计算。全组患者总生存率为 88.5%, 3 年及 5 年生存率分别为 94.9% 和 89.7%; 完整切除与完整切除 + 术后放疗患者的总生存率分别为 86.3% 和 92.6%, 差异有统计学意义(  $P=0.485$ ), 3 年生存率分别为 94.1% 和 96.3%, 差异有统计学意义(  $P=1.000$ ), 5 年生存率分别为 88.2% 和 92.6%, 差异有统计学意义(  $P=0.707$ ), 生存曲线见附图。完整切除患者复发率为 21.6%, 完整切除联合术后放疗患者的复发率

为 3.7%, 差异有统计学意义(  $P=0.049$ ); 男性与女性患者的复发率分别为 16.3% 和 14.3%, 差异有统计学意义(  $P=0.842$ )。年龄 21~30 岁、31~40 岁、41~50 岁、51~60 岁和 >60 岁患者的复发率分别为 15.4%、18.8%、15.4%、14.3% 和 11.1%(  $P=0.917$ ); 肿瘤最大直径≤ 3 cm、3~5 cm、5~7 cm 和 >7 cm 的患者复发率分别为 5.3%、15.2%、23.5% 和 22.2%, 差异有统计学意义(  $P=0.200$ ); WHO 分型中 A 型、AB 型、B1 型、B2 型和 B3 型患者的复发率分别为 0.0%、0.0%、7.1%、19.4% 和 35.7%, 差异有统计学意义(  $P=0.010$ )。合并 MG 的患者与未合并 MG 的患者复发率分别为 11.8% 和 29.6%, 差异有统计学意义(  $P=0.019$ )。见附表。

### 2.3 放疗副作用

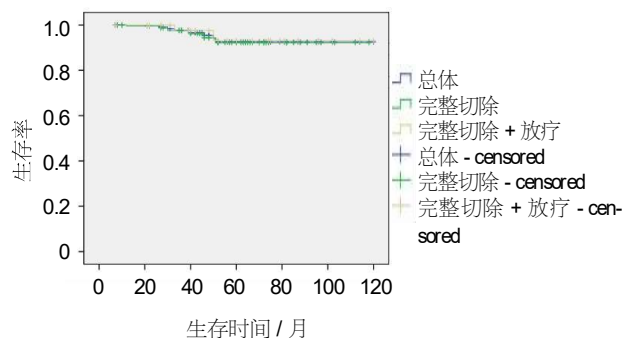
轻度放射性肺炎 1 例, 轻度放射性食管炎 2 例。

### 2.4 治疗失败原因

至末次随访为止死亡 9 例, 其中完整手术切除组 7 例, 完整切除 + 放疗组 2 例。5 例死于术后并发的 MG 危象, 2 例死于胸腺瘤, 2 例死因不详。

附表 78 例胸腺瘤合并 MG 患者的临床病理特征 (例 %)

临床病理特征	例数	复发数
<b>性别</b>		
男	43 (55.1)	7 (16.3)
女	35 (44.9)	5 (14.3)
<b>年龄</b>		
21~30 岁	13 (16.7)	2 (15.4)
31~40 岁	16 (20.5)	3 (18.8)
41~50 岁	26 (33.3)	4 (15.4)
51~60 岁	14 (18.0)	2 (14.3)
>60 岁	9 (11.5)	1 (11.1)
<b>肿瘤直径</b>		
≤ 3 cm	19 (24.4)	1 (5.3)
3~5 cm	33 (42.3)	5 (15.2)
5~7 cm	17 (21.8)	4 (23.5)
>7 cm	9 (11.5)	2 (22.2)
<b>WHO 分型</b>		
A 型	9 (11.5)	0 (0.0)
AB 型	10 (12.8)	0 (0.0)
B1 型	14 (18.0)	1 (7.1)
B2 型	31 (39.7)	6 (19.4)
B3 型	14 (18.0)	5 (35.7)
<b>MG 情况</b>		
合并 MG	51 (65.4)	6 (11.8)
不合并 MG	27 (34.6)	8 (29.6)
<b>治疗方案</b>		
完整切除	51 (65.4)	11 (21.6)
完整切除 + 术后放疗	27 (34.6)	1 (3.7)



附图 总体、完整切除、完整切除 + 放疗胸腺瘤患者生存曲线

## 3 讨论

胸腺瘤是一种发病率较低的惰性肿瘤, 完整手术切除是首选治疗方案, 且手术切除后多数患者可治愈, 虽然胸腺瘤对放疗敏感, 但目前多数研究结果对术后放疗仍未达成一致意见。KONDO 等<sup>[9]</sup>报道的 1320 例胸腺瘤中 Masaoka 分期 I、II、III 和 IV 期患者手术切除率分别为 100%、100%、85% 和 42%, 5 年生存率分别为 100.0%、98.4%、88.7% 和 61.7%, 复发率分别为 0.9%、4.1%、28.4% 和 34.3%。正是由于 Masaoka I 期的患者手术切除后生存率高、复发率低, 前期研究显示, 完整手术切除即可充分控制肿瘤, 无需手术辅以放疗<sup>[9]</sup>; III 和 IV 期患者手术切除率较低, 复发率较高, 大多数临床医生术后都会辅以放疗以提高生存率, 减少复发率<sup>[9]</sup>。II 期末完整切除者术后常规辅

放疗,然而II期完整手术者是否可从术后放疗中获益,由于多数回顾性研究病例数有限,至今仍未能得出明确结论。

前期研究认为,完整切除的II期胸腺瘤患者术后辅以放疗并不能提高生存率,也不能减少复发率<sup>[7-9]</sup>。MANGI等<sup>[7]</sup>报道的49例完整切除II期患者中,术后放疗组与单纯手术组的生存率均为100%。RUFFINI等<sup>[8]</sup>报道的58例Masacka II期的胸腺瘤患者中,单纯手术组的复发率为4%,而术后放疗组的复发率却高达31%。QUINTANILLA-MARTINEZ等<sup>[9]</sup>报道的II期胸腺瘤患者中,单纯完整切除者的复发率为8%,而术后放疗者的复发率为28%。随后KONDO等<sup>[10]</sup>的研究中122例II期患者仅行完整切除,86例II期患者术后辅以放疗,结果却发现放疗组的复发率略高于单纯手术组,分别为4.7%和4.1%。FERNANDES等<sup>[10]</sup>进行一项大病例数的回顾性研究,在252例I、II A期患者中54.8%给予术后放疗,术后放疗组与单纯手术组的平均生存时间分别为163(138~214)和214个月(153~267个月);228例II B期患者中72.8%给予术后放疗,术后放疗组与单纯手术组的平均生存时间分别为134(110~162)和115(77~170个月)。统计分析显示,无论是II A期还是II B期患者,术后放疗均未改善生存情况,只是II B期术后放疗患者生存时间长于单纯手术者,因此作者仍建议II B期患者术后辅以放疗,尤其是有高危风险因素者。近年来可能随着放疗技术的改进,尤其是精确的三维适形和调强放疗的应用,患者的依从性、耐受力均提高,副作用明显降低,II期完整手术切除者虽然不能提高生存率,但是复发率明显下降<sup>[11-13]</sup>。AYDINER等<sup>[13]</sup>研究的50例R0切除联合术后放疗的患者中无一例复发,而9例单纯R0切除的患者全部复发,而两者的生存率相似。

笔者研究的78例II期胸腺瘤患者中无论是总体生存率、3年生存率还是5年生存率,术后放疗组与单纯手术组比较差异无统计学意义;而与单纯手术者比较,术后放疗者的复发率降低,分别为21.6%和3.7%,与上述文献报道一致<sup>[11-13]</sup>。此外,笔者还进行复发风险因素分析,性别、年龄和肿瘤最大直径与肿瘤复发无关,世界卫生组织分型中B2、B3型和未合并MG是II期胸腺瘤复发的风险因素。因此,笔者认为II期完整切除的胸腺瘤患者术后应辅以放疗,尤其是II b期及B2、B3型、未合并MG的患者,以减少

术后纵隔复发率,但同时也应注意放疗副反应,如早期的放射性肺炎、放射性食管炎、心包炎、心包积液及长期的食管狭窄、肺纤维化、冠状动脉疾病等。

#### 参 考 文 献:

- [1] ENGEL E A. Epidemiology of thymoma and associated malignancies[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(1): 260-265.
- [2] NARENDRA K, RITESH K, ANJAN B, et al. Thymoma: clinical experience from a tertiary care institute from North India[J]. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 2013, 9(6): 235-239.
- [3] TRAVIS W, BRAMBILLA W, MULLER-HERMELINK H, et al. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the lung, pleura, thymus and heart[M]. Lyon: IARC Press, 2004.
- [4] SINGH G, RUMENDE C M, AMIN Z. Thymoma: Diagnosis and Treatment[J]. *Acta Med Indones*, 2011, 43(17): 74-78.
- [5] KONDO K, MONDEN Y. Therapy for Thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan[J]. *Ann Thorac Surg*, 2003, 76(12): 878-885.
- [6] SINGHAL S, SHRAGER J B, ROSENTHAL D I, et al. Comparison of stages I~II thymoma treated by complete resection with or without adjuvant radiation[J]. *Ann Thorac Surg*, 2003, 76(1): 1635-1641.
- [7] MANGI A A, WRIGHT C D, ALLAN J S, et al. Adjuvant radiation therapy for stage II thymoma[J]. *Ann Thorac Surg*, 2002, 74(4): 1033-1037.
- [8] RUFFINI E, MANCUSO M, OLIARO A, et al. Recurrence of thymoma: analysis of clinicopathologic features, treatment, and outcome[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1997, 113(21): 55-63.
- [9] QUINTANILLA-MARTINEZ L, WILKINS E W JR, CHOI N, et al. Thymoma: histologic subclassification is an independent prognostic factor[J]. *Cancer*, 1994, 74(21): 606-617.
- [10] FERNANDES A T, SHINOHARA E T, GUO M, et al. The role of radiation therapy in malignant thymoma: a surveillance, Epidemiology and end results database analysis[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(9): 1454-1460.
- [11] AYDINER A, TOKER A, SEN F, et al. Association of clinical and pathological variables with survival in thymoma[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(12): 2221-2228.
- [12] VENUTA F, RENDINA E A, ANILE M, et al. Thymoma and thymic carcinoma[J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 60(10): 1-12.
- [13] AYDINER A, TOKER A, SEN F, et al. Association of clinical and pathological variables with survival in thymoma[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(11): 2221-2228.

(童颖丹 编辑)