

DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2016.07.06

• 2016胸外医师年会特约专题：胸腺肿瘤 •

ChART回顾性数据库局部进展期胸腺瘤的术前诱导治疗效果分析

魏煜程 谷志涛 沈毅 傅剑华 谭黎杰 张鹏 韩泳涛 陈椿 张仁泉 李印 陈克能 陈和忠 刘永煜
崔有斌 王允 庞烈文 于振涛 周鑫明 柳阳春 刘媛 方文涛 中国胸腺肿瘤协作组成员

【摘要】背景与目的 探讨术前诱导治疗在胸腺瘤中的应用及其对局部进展期胸腺瘤预后的影响。方法 收集中国胸腺肿瘤协作组（Chinese Alliance of Research for Thymomas, ChART）1994年1月1日至2012年12月31日回顾性数据库中局部进展期胸腺瘤（Masaoka-Koga分期为III期-IVa期）病例。分为诱导治疗组和直接手术组，对比分析两组的R0切除率、5年复发率及5年生存率等指标。诱导治疗组术后分期为Masaoka-Koga I期-II期的病例视为诱导治疗后降期。为更加精确评估诱导治疗效果，在剔除术后IV期病例的基础上，再次将诱导治疗组术后Masaoka-Koga I期-III期的病例与直接手术组Masaoka-Koga III期的病例进行对比分析。结果 ChART回顾性数据库1,713例有效病例中，局部进展期胸腺瘤706例，仅68例（4%）作了术前诱导治疗，R0切除率为67.6%，5年复发率为44.9%，5年与10年生存率分别为49.7%和19.9%。其中17例诱导治疗后达到降期，降期亚组中胸腺瘤的比例高于胸腺癌（38.7% vs 13.9%, $P=0.02$ ）；与未降期亚组相比，降期亚组获得更高的5年生存率（93.8% vs 35.6%, $P=0.013$ ）。剔除术后IV期的病例后，直接手术组和诱导治疗组R0切除率接近（76.4% vs 73.3%, $P=0.63$ ），但5年生存率差异明显（85.2% vs 68.1%, $P<0.001$ ），对于降期亚组，5年生存率优于直接手术组（93.8% vs 85.2%, $P=0.438$ ），未降期亚组5年生存率仅35.6%，明显差于降期亚组和直接手术组（ $P<0.001$ ）。结论 术前诱导治疗目前尚未在局部进展期胸腺瘤中广泛应用，但ChART的回顾性数据研究显示通过有效的术前诱导治疗可以使难以彻底切除的病例降期后增加R0切除的机会，从而延长生存，特别是胸腺瘤的病例。这一初步结果将有助于未来的研究。

【关键词】局部进展；胸腺瘤；诱导治疗；手术；生存率

Preoperative Induction Therapy for Locally Advanced Thymic Tumors: A Retrospective Analysis Using the ChART Database

Yucheng WEI¹, Zhitao GU², Yi SHEN¹, Jianhua FU³, Liejie TAN⁴, Peng ZHANG⁵, Yongtao HAN⁶, Chun CHEN⁷, Renquan ZHANG⁸, Yin LI⁹, Ke-Neng CHEN¹⁰, Hezhong CHEN¹¹, Yongyu LIU¹², Youbing CUI¹³, Yun WANG¹⁴, Liewen PANG¹⁵, Zhentao YU¹⁶, Xinming ZHOU¹⁷, Yangchun LIU¹⁸, Yuan LIU², Wentao FANG², Members of the Chinese Alliance for Research in Thymomas

¹Department of Thoracic Surgery, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266001, China; ²Department of Thoracic Surgery, Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China; ³Department of Thoracic Surgery, Guangdong Esophageal Cancer Institute, Sun Yat-sen University Cancer Center, State Key Laboratory of Oncology in South China, Collaborative Innovation Center of Cancer Medicine, Guangzhou 510060, China; ⁴Department of Thoracic Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; ⁵Department of Endocrinology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin

J Thorac Dis. 2016; 8(4): 665-672

作者单位：266001 青岛，青岛大学医学院附属医院胸外科（沈毅，魏煜程）；200030 上海，上海交通大学附属上海胸科医院（谷志涛，刘媛，方文涛）；510060 广州，中山大学附属肿瘤医院胸外科（傅剑华）；200032 上海，复旦大学附属中山医院胸外科（谭黎杰）；300052 天津，天津医科大学附属总医院胸外科（张鹏）；610041 成都，四川省肿瘤医院胸外科（韩泳涛）；350001 福州，福建医科大学附属协和医院胸外科（陈椿）；230022 合肥，安徽医科大学附属第一医院胸外科（张仁泉）；450008 郑州，郑州大学附属肿瘤医院胸外科（李印）；100142 北京，北京大学附属肿瘤医院胸外科（陈克能）；200433 上海，长海医院胸心外科（陈和忠）；110042 沈阳，辽宁肿瘤医院胸外科（刘永煜）；130021 长春，吉林大学附属第一医院胸外科（崔有斌）；610041 成都，四川大学华西医院胸外科（王允）；200032 上海，复旦大学附属华山医院胸外科（庞烈文）；300060 天津，天津医科大学附属肿瘤医院食管癌中心（于振涛）；310022 杭州，浙江省肿瘤医院胸外科（周鑫明）；330006 南昌，江西省人民医院胸外科（柳阳春）（通讯作者：魏煜程，E-mail: weiyuchengchest@163.com）

300052, China; ⁶Department of Thoracic Surgery, Sichuan Cancer Hospital, Chengdu 610041, China; ⁷Department of Thoracic Surgery, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, China; ⁸Department of Thoracic Surgery, First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China; ⁹Department of Thoracic Surgery, Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China; ¹⁰Department of Thoracic Surgery, Beijing Cancer Hospital, Beijing 100142, China; ¹¹Department of Cardiothoracic Surgery, Changhai Hospital, Shanghai 200433, China; ¹²Department of Thoracic Surgery, Liaoning Cancer Hospital, Shenyang 110042, China; ¹³Department of Thoracic Surgery, First Affiliated Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China; ¹⁴Department of Thoracic Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; ¹⁵Department of Thoracic Surgery, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; ¹⁶Department of Esophageal Cancer, Tianjin Cancer Hospital, Tianjin 300060, China; ¹⁷Department of Thoracic Surgery, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China; ¹⁸Department of Thoracic Surgery, Jiangxi People's Hospital, Nanchang 330006, China

Corresponding author: Yucheng WEI, E-mail: weiyuchengchest@163.com

【 Abstract 】 Background and objective To evaluate the role of preoperative induction therapy on prognosis of locally advanced thymic malignancies. **Methods** Between 1994 and 2012, patients received preoperative induction therapies (IT group) in the Chinese Alliance for Research in Thymomas (ChART) database, were compared with those having surgery directly after preoperative evaluation (DS group). All tumors receiving induction therapies were locally advanced (clinically stage III-IV) before treatment and those turned out to be in pathological stage I and II were considered downstaged by induction. Clinical pathological characteristics were retrospectively analyzed. To more accurately study the effect of induction therapies, stage IV patients were then excluded. Only stage I-III tumors in the IT group and stage III cases in the DS group were selected for further comparison in a subgroup analysis. **Results** Only 68 (4%) out of 1,713 patients had induction therapies, with a R0 resection of 67.6%, 5-year recurrence of 44.9%, and 5- and 10-year overall survivals (OS) of 49.7% and 19.9%. Seventeen patients (25%) were downstaged after induction. Significantly more thymomas were downstaged than thymic carcinomas (38.7% vs 13.9%, $P=0.02$). Tumors downstaged after induction had significantly higher 5-year OS than those not downstaged (93.8% vs 35.6%, $P=0.013$). For the subgroup analysis when stage IV patients were excluded, 5-year OS was 85.2% in the DS group and 68.1% in the IT group ($P<0.001$), although R0 resection were similar (76.4% vs 73.3%, $P=0.63$). However, 5-year OS in tumors downstaged after induction (93.8%) was similar to those in the DS group (85.2%, $P=0.438$), both significantly higher than those not downstaged after induction (35.6%, $P<0.001$). **Conclusion** Only 68 (4%) out of 1,713 patients had induction therapies, with a R0 resection of 67.6%, 5-year recurrence of 44.9%, and 5- and 10-year overall survivals (OS) of 49.7% and 19.9%. Seventeen patients (25%) were downstaged after induction. Significantly more thymomas were downstaged than thymic carcinomas (38.7% vs 13.9%, $P=0.02$). Tumors downstaged after induction had significantly higher 5-year OS than those not downstaged (93.8% vs 35.6%, $P=0.013$). For the subgroup analysis when stage IV patients were excluded, 5-year OS was 85.2% in the DS group and 68.1% in the IT group ($P<0.001$), although R0 resection were similar (76.4% vs 73.3%, $P=0.63$). However, 5-year OS in tumors downstaged after induction (93.8%) was similar to those in the DS group (85.2%, $P=0.438$), both significantly higher than those not downstaged after induction (35.6%, $P<0.001$).

【 Key words 】 Local progression; Thymic malignancy; Induction therapy; Surgery; Survival

目前为止手术切除是胸腺瘤治疗的主要方法,而R0切除和治疗前Masaoka分期以及世界卫生组织(World Health Organization, WHO)组织学分型是明确的胸腺瘤预后影响因素。但对于局部进展期胸腺瘤(Masaoka-Koga III期-IVa期),完全切除手术技术上具有一定的挑战性。尽管上腔静脉重建及全胸膜肺切除等复杂技术在很多中心已经熟练运用,但仍有相当多的病例难以达到R0切除,导致术后早期复发。因此,局部进展期胸腺瘤的治疗模式存在争议。国外若干中心开展了术前诱导治疗,以期提高局部进展期胸腺瘤的R0切除率,延长生存,取得了一定效果。由于胸腺瘤发病率较低、单中心病例有限,术前诱导治疗效果尚需更多国家、更多中心的数据积累,由此,我们分析了中国胸

腺肿瘤协作组(Chinese Alliance of Research for Thymomas, ChART)回顾性数据库中的相关病例,现报告如下。

1 材料与方法

ChART回顾性数据库中,18家医院1994年1月1日-2012年12月31日胸腺瘤病例2,104例。删除:有无诱导治疗不明确202例;仅行活检及临床切除状态不明确45例;分期不明确25例、分型不明确108例。分期和分型明确、手术为主要治疗手段的胸腺肿瘤病例共1,713例。其中局部进展期胸腺瘤706例,诱导治疗组(术前诱导治疗后再手术)68例,直接手术组638例。诱导化疗的方案:①CAP

方案, 顺铂 (Cisplatin) + 阿霉素 (Doxorubicin) + 环磷酰胺 (Cyclophosphamide); ②. PE 方案, 顺铂 (Cisplatin) + 依托泊苷 (etoposide)。③. Carboplatin (卡铂) + Paclitaxel (紫杉醇) 方案。化疗+放疗为同步或序贯进行。

诱导治疗组病例术前评估均无法完整切除, 临床分期为 Masaoka-Koga III 期-IVa 期, 术后分期变更为 Masaoka-Koga I 期-II 期视为诱导治疗降期。为更加精确分析术前诱导治疗效果, 剔除 Masaoka-Koga IVa 期病例, 将术后 I 期-III 期的诱导治疗组病例与直接手术组 III 期的病例再次进行对比分析。

统计学处理采用 SPSS18.0 软件进行。双侧 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。针对不同变量, 采用 Mann-Whitney U 检验, t 检验, 卡方检验和 Fisher 精确概率法。通过 Kaplan-Meier 法建立生存曲线, 两组间差异比较采用 Log-rank 检验。

2 结果

ChART 回顾性数据库接受手术治疗 1,713 例有效病例中, 仅 68 例接受术前诱导治疗, 占有病例 4%。其中单纯化疗 30 例, 单纯放疗 9 例, 化疗+放疗 29 例。早期 (1994 年-2003 年) 与近期 (2004 年-2012 年) 的病例中接受诱导治疗的比例无差异 (3.8% vs 4.9%, $P = 0.458$, 表 1), 但诱导治疗的模式有所变化, 近期化疗+放疗的病例减少, 单独化疗或单

独放疗的病例增加 (图 1)。

诱导治疗组中男 43 例、女 25 例, 平均年龄 (44.8 ± 14.9) 岁, 合并重症肌无力 5 例 (7.4%)。肿瘤平均最大径为 (8.1 ± 2.9) cm。R0 切除率为 67.6%, 术后分期证实诱导治疗后降期为 I 期 9 例 (13.2%)、II 期 8 例 (11.8%), 51 例诱导治疗后没有降期, 其中 III 期 38 例 (55.9%)、IV 期 13 例 (19.1%)。WHO 病理分型: A 型 2 例 (2.9%)、AB 型 5 例 (7.4%)、B1 型 5 例 (7.4%)、B2 型 8 例 (11.8%)、B3 型 12 例 (17.6%)、胸腺癌 34 例 (50%)、胸腺类癌 2 例 (2.9%)。5 年与 10 年生存率分别为 49.7% 与 19.9%, 5 年累积复发率为 44.9% (图 2, 图 3)。诱导治疗后胸腺瘤降期的比例明显高于胸腺癌与胸腺类癌 (38% vs 13.9%, $P = 0.02$)。R0 切除的病例 5 年生存率高于 R1 和 R2 切除的病例, 但统计学无差异 (58.2% vs 19.6%, $P = 0.134$, 图 4)。另一方面, 诱导治疗后降期亚组 5 年生存率高于未降期亚组 (93.8% vs 35.6%, $P = 0.134$, 图 5)。

剔除 Masaoka-Koga IV 期病例, 诱导治疗组非 IV 期病例 (包含 17 例, 30.9% 诱导治疗后降期至 I 期-II 期的病例) 与直接手术组 III 期病例进行比较。两组基线特征大多近似, 诱导治疗组合并重症肌无力病例比例更低, 而胸腺癌与胸腺类癌病例比例更高 (表 2)。两组的平均肿瘤最大径相近, R0 切除率无差异 (76.4% vs 73.3%, $P = 0.63$), 5 年生存率直接手术组优于诱导治疗组 (85.2% vs 68.1%, $P < 0.001$, 图 6)。5 年累积复发率诱导治疗组高于直接手术组 (58% vs 23%, $P < 0.001$, 图 7)。诱导治疗后降期亚组的 5 年生存率与直接

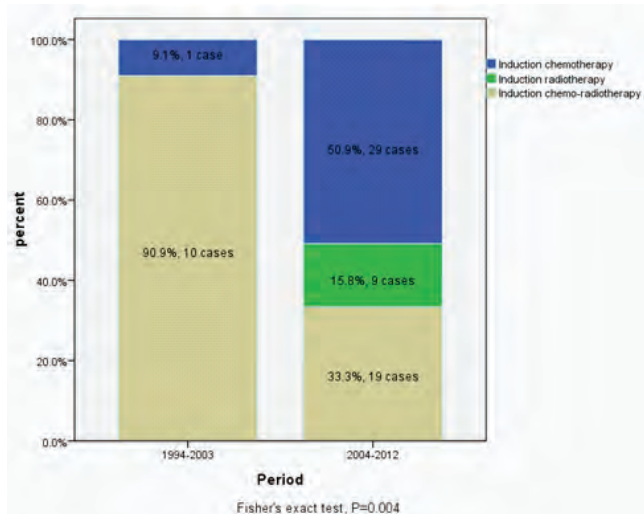


图 1 早期与近期两个阶段术前诱导治疗模式的变化 (1994 年-2003 年及 2004 年-2012 年)

Fig 1 Variation of different induction therapy in two periods, 1994-2003 and 2004-2012

注: 本图得到版权所有 ©2011-2016 Journal of Thoracic Disease 复制许可。

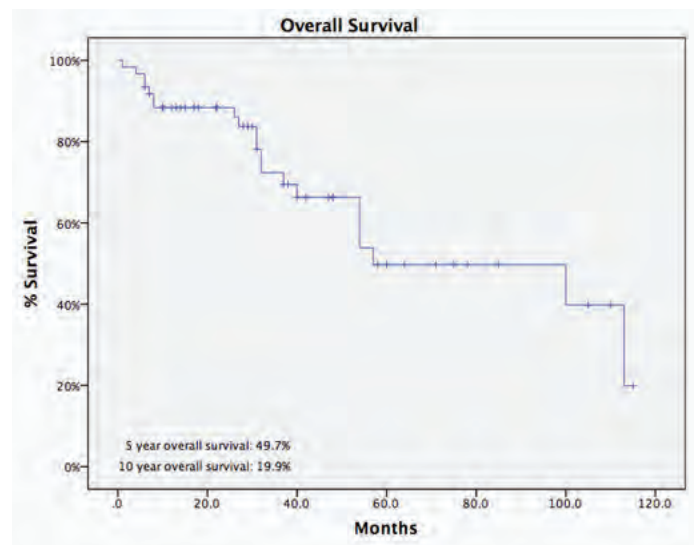


图 2 诱导治疗组的 5 年生存率

Fig 2 The 5-year overall survival rate of patients in induction therapy group

注: 本图得到版权所有 ©2011-2016 Journal of Thoracic Disease 复制许可。

手术组相近 (93.8% vs 85.2%, $P=0.438$), 均优于诱导治疗后未降期亚组 (35.6%, $P<0.001$, 图8)。按胸腺瘤及胸腺癌分层分析 (剔除IV期病例), 诱导治疗后降期亚组均可见生存获益: 胸腺瘤病例, 诱导治疗后降期亚组、直接手术组与诱导治疗后未降期亚组5年生存率分别为100%、91.1%和39.6% ($P<0.001$); 胸腺癌病例3组的5年生存率分别为

80%、70.6%和24.4% ($P=0.182$), 降期亚组和未降期亚组相比无统计学差异 ($P=0.517$)。

3 讨论

胸腺肿瘤的预后取决于肿瘤分期、组织学分型和手术

表 1 早期与近期两个阶段接受术前诱导治疗的比例 (1994年-2003年及2004年-2012年)

Tab 1 Incidence rate of preoperation induction therapy, and the tendency of receiving whether induction therapy or operation directly in two periods, 1994-2003 and 2004-2012

	Treatment period	Induction therapy		Total
		No	Yes	
	2004-2012	1,430 (96.2%)	57 (3.8%)	1,487 (100%)
	1994-2003	215 (95.1%)	11 (4.9%)	226 (100%)
Total		1,645 (96.0%)	68 (4.0%)	1,713 (100%)

注: 本表得到版权所有©2011-2016 Journal of Thoracic Disease复制许可。

表 2 诱导治疗组和直接手术组临床病理特征 (剔除Masaoka-Koga IV期病例)

Tab 2 Patients' characteristics of Masaoka-Koga stage III in the DS group and those of pathological Masaoka-Koga stage I-III in the IT group

Variables	IT (n=55)	DS (n=499)	P value
Gender			0.941
Male	34(61.8%)	311(62.3%)	
Female	21(38.2%)	188(37.7%)	
Age (yr, mean±SD)	45.3±14.7	51.6±13	0.135
Tumor size (cm, mean±SD)	7.96±2.7	7.92±3.2	0.224
Preoperative MG			0.000
No	50(90.9%)	379(76%)	
Yes	5 (9.1%)	120 (24%)	
WHO histological types			0.332
A	2(3.6%)	10(2%)	
AB	5(9.1%)	40(8%)	
B1	4(7.3%)	40(8%)	
B2	4(7.3%)	40(8%)	
B3	11(20%)	140(28.1%)	
C	28(50.9%)	183(36.7%)	
NETT	1(1.8%)	16(3.2%)	
WHO histological types (combination)			0.022
Thymoma	26(47.3%)	300(60.1%)	
C+NETT	29(52.7%)	199(39.9%)	
Resection State			0.63
R0	42 (76.4%)	366(73.3%)	
R1+R2	13(23.6%)	133(26.7%)	

IT: Induction therapies; DS: Directly surgery; C: Carcinoma; NETT: Neuroendocrine thymic tumor.

注: 本表得到版权所有©2011-2016 Journal of Thoracic Disease复制许可。

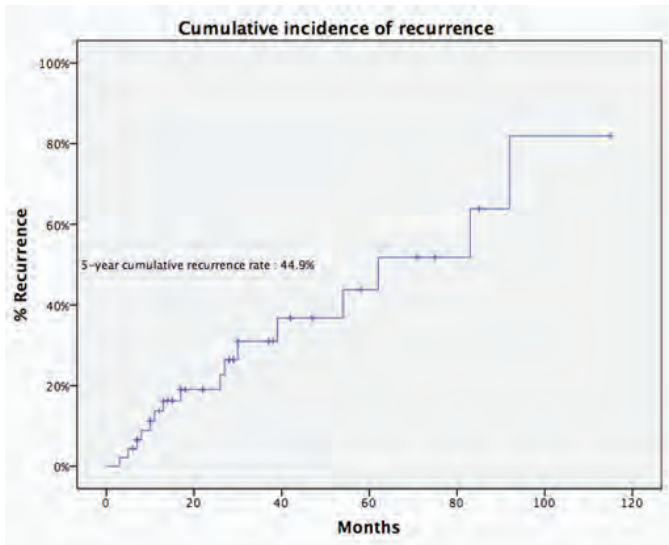


图3 诱导治疗组的5年累积复发率

Fig 3 The 5-year recurrence rate of patients in induction therapy group

注：本图得到版权所有©2011-2016 Journal of Thoracic Disease复制许可。

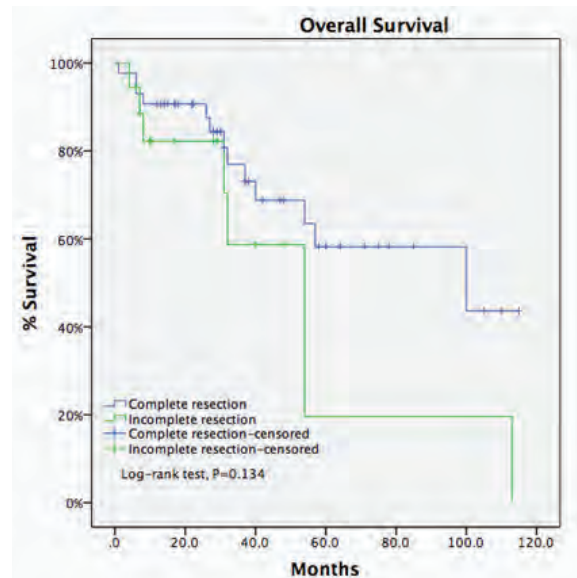


图4 诱导治疗组完全切除病例的5年生存率 (R0, 58.2%) 高于未完全切除的病例 (R1+R2, 19.6%)，但无统计学差异 (P=0.134)。

Fig 4 Five-year overall survival in patients who had their tumors resected completely (R0, 58.2%) was higher than those with incomplete resections (R1 and R2, 19.6%). But the difference did not reach statistical significance (P=0.134).

注：本图得到版权所有©2011-2016 Journal of Thoracic Disease复制许可。

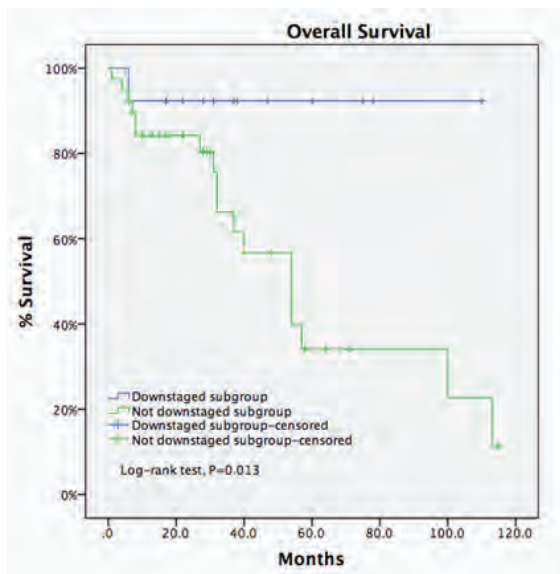


图5 诱导治疗组中降期亚组与未降期亚组5年生存率比较 (93.8% vs 35.6%, P=0.013)

Fig 5 For the IT group, downstaging subgroup got a longer 5-year OS compared with undownstaging subgroup (93.8% vs 35.6%, P=0.013)

注：本图得到版权所有©2011-2016 Journal of Thoracic Disease复制许可。

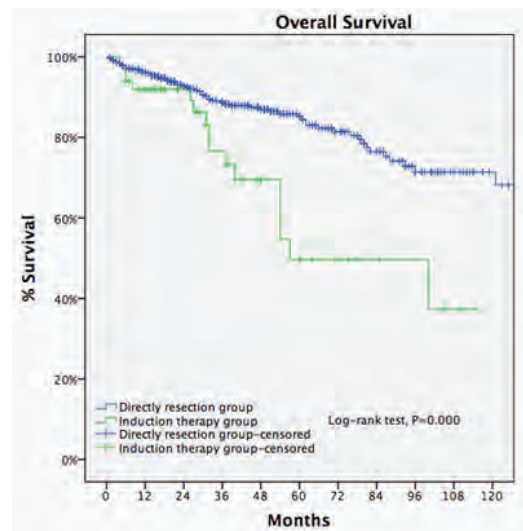


图6 剔除IV期病例后直接手术组与诱导治疗组5年生存率比较 (85.2% vs 68.1%, P<0.001)。

Fig 6 Ten-year OS of Masaoka-Koga staging III patients in the DS group was significantly higher than patients of pathological Masaoka-Koga stage I-III in the IT group (85.2% vs 68.1%, P<0.001).

注：本图得到版权所有©2011-2016 Journal of Thoracic Disease复制许可。

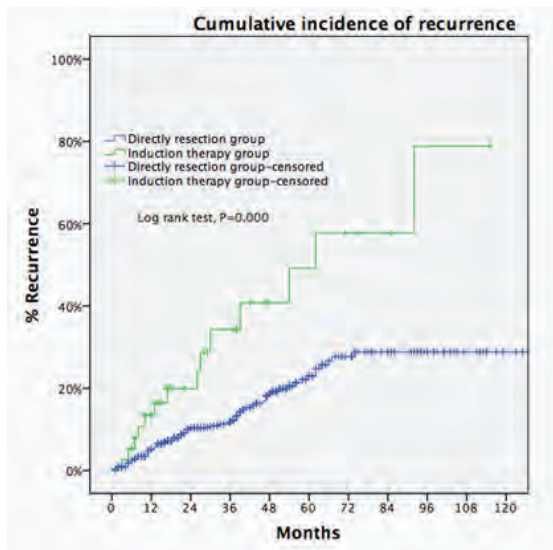


图7 累积5年复发率直接手术组 (Masaoka-Koga staging III期) 低于诱导治疗组 (Masaoka-Koga stage I-III) : 23% vs 58%, $P < 0.001$ 。

Fig 7 Five-year CIR of Masaoka-Koga staging III patients in the DS group was significantly lower than patients of pathological Masaoka-Koga stage I-III in the IT group (23% vs 58%, $P < 0.001$).

注: 本图得到版权所有©2011-2016 Journal of Thoracic Disease复制许可。

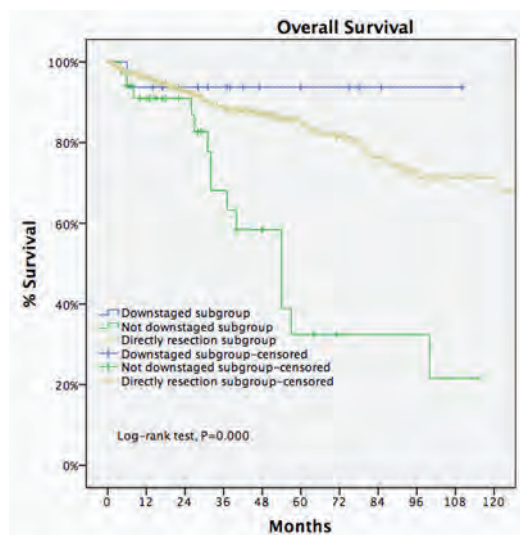


图8 诱导治疗后降期亚组5年生存率与直接手术组接近 (93.8% vs 85.2%, $P = 0.438$), 两组均优于诱导治疗后未降期亚组 ($P < 0.001$)。

Fig 8 For locally advanced thymic malignancies, 5-year OS of downstage patients after induction therapy in IT group was similar to those in the DS group (93.8% vs 85.2%, $P = 0.438$), both significantly greater than undownstage subgroup ($P < 0.001$).

注: 本图得到版权所有©2011-2016 Journal of Thoracic Disease复制许可。

切除的完整性^[1-3]。前两个因素患者就诊时已固定不变, 因此能否完整切除成为决定性因素。对于局部进展期胸腺瘤病例, 即使应用扩大切除等技术, 完整切除仍然常常难以做到。我们的资料显示, 即使做了术前诱导治疗, R0切除率也仅有67.6%。但术前诱导治疗在人体其他常见实体恶性肿瘤治疗中的作用已经证实有效, 原因在于: ①诱导治疗后可使肿瘤的分期降期, 从而增加完整切除的机会; ②通过早期系统治疗控制肿瘤发展; ③防止术中肿瘤播散^[4]。然而目前为止, 有关局部进展期胸腺瘤的术前诱导治疗缺乏前瞻性随机对照研究, 仅有为数不多的小样本回顾性研究报道^[5]。ChART回顾性数据库收集例1,713例资料完整的病例, 也仅有68例实施了术前诱导治疗。

目前文献报道的样本量最大的回顾性研究纳入了63例病例。33例应用诱导治疗 (放疗8例, 化疗25例)、30例直接手术^[6]。两组III期病例R0切除率为65% vs 46%, IV期病例R0切除率为0 vs 20%。诱导治疗组的无疾病生存 (progression free survival, PFS) 略低于直接手术组, 但5年生存率无差异。该研究的诱导治疗后R0切除率与ChART回顾性数据库诱导治疗后67.6%的R0切除率相近。另外一个较大样本的单中心报道纳入61例, 统计分析结果完整切除、Masaoka分期、WHO组织分型和诱导治疗为独立预后

影响因素^[7]。

ChART数据库显示, 过去20年仅有4%的病例接受术前诱导治疗, 原因在于缺乏前瞻性对照研究, 无法建立共识。此外单纯化疗或放疗的病例增加, 联合放化疗的病例减少, 手术难度的增加及术后管理困难是潜在的原因。另一方面, 这一数据库中诱导治疗组仅有25%的病例达到降期, 胸腺瘤降期病例多于胸腺癌降期病例 (38.7% vs 13.9%, $P = 0.02$); 完整切除病例5年生存率优于非完整切除病例 (58.2% vs 19.6%), 由于诱导治疗组样本量远少于直接手术组, 差异未显示有统计学意义; 但诱导治疗后降期亚组的5年生存率优于未降期亚组 (93.8% vs 35.6%, $P = 0.013$)。由此, 进展期胸腺瘤诱导治疗前瞻性研究势在必行, 另一方面有效的诱导治疗方案亟待开发。

由于IV期病例更难完整切除, 我们将两组的IV期病例剔除, 再次分析统计, 以利于更加精确评估诱导治疗的效果。两组的R0切除率接近 (76.4% vs 73.3%, $P = 0.63$, 诱导治疗组在前), 但5年累积复发率及5年生存率, 诱导治疗组差于直接手术组。可能的因素为接受诱导治疗的病例本身浸润及外侵更重、直接手术更难以完整切除, 另外, 诱导治疗组包含更多的胸腺癌病例, 而胸腺癌的恶性程度远高于胸腺瘤。一个值得注意的发现是, 胸腺瘤对诱导治疗的

敏感性优于胸腺癌,提示我们在未来的研究中,针对胸腺瘤和胸腺癌诱导治疗可能应采用不同的方法。

诱导治疗亚组分析,降期亚组5年生存率为93.8%,直接手术组为85.2%,均优于未降期亚组(35.6%, $P<0.001$)。根据组织学类型(胸腺瘤和胸腺癌)进行分层分析,诱导治疗降期后不仅胸腺瘤有生存获益,胸腺癌同样得到生存获益(降期亚组5年OS为80%,未降期亚组24.4%, $P=0.517$)。由于各组间样本量不均衡(诱导治疗组胸腺癌仅29例),统计学结果难以得到极具说服力的结果,但分层后可见两种病理类型的肿瘤诱导治疗降期后均可得到生存获益,未降期则反之。提示:术前评估不可完整切除的病例,如诱导治疗未降期,再选择手术的价值值得商榷,这种情况下根治性放化疗可能为最佳选择。

由于回顾性研究的限制,究竟哪一种诱导治疗方案更好尚无法定论,ChART数据库的数据也是如此。文献报道的传统的几种化疗方法ChART数据库的病例均涉及,总的客观反应率为25%-90%^[8-10]。日本一项二期临床试验(JCOG 9606)对传统化疗方案进行改变,采用剂量密集的周化疗方案,连续化疗9周,然后再进行手术^[11],客观反应率为62%。此外,糖皮质激素有减少淋巴细胞的效应,因此,可使含淋巴细胞的B型和AB型胸腺瘤缩小^[12,13],利于完整切除,故上述化疗方案在应用中常加入糖皮质激素。但文献报道,糖皮质激素虽然增加化疗的缓解率,然而对长期生存率并无影响。由于铂类和紫杉类化疗药物可增加肿瘤对放疗的敏感性,因此联合放化疗肿瘤的反应率可能会更高、降期的可能更大^[14]。

另一方面,随着分子靶向药物治疗的研究进展,胸腺瘤靶向治疗也逐步展开^[15-17]。相关癌基因的信号转导通路可能是胸腺瘤靶向治疗方向^[18],包括表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR),肥大/干细胞生长因子受体(mast/stem-cell growth factor receptor),类胰岛素生长因子1受体(insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R)等等。目前,国外正进行一项有关进展期胸腺瘤的化疗结合西妥昔单抗诱导治疗后再手术的代号为NCT01025089的前瞻性研究^[5]。这一方向的研究有望为进展期胸腺瘤的治疗带来新的曙光。

4 结论

由于胸腺瘤发病率较低,目前尚无进展期胸腺瘤术前诱导治疗的前瞻性随机对照研究。我们分析的ChART回顾性数据库是近20年18家中心的病例积累。得出如下结

论:①尽管诱导治疗的模式仍有待探讨,对于初诊时不能完全切除或完全切除可能性不确定的局部进展期胸腺瘤病例,术前诱导治疗有获益的可能;②诱导治疗反应好的病例可提高长期生存率;③对诱导治疗反应差的病例,即使随后接受手术治疗,生存获益有限;④胸腺瘤与胸腺癌有显著不同的临床特点,对诱导治疗的反应也不同。这些初步结论有助于未来该领域的进一步深入研究。

参考文献

- 1 Blumberg D, Port JL, Weksler B, *et al.* Thymoma: a multivariate analysis of factors predicting survival. *Ann Thorac Surg*, 1995, 60(4): 908-914.
- 2 Kondo K, Monden Y. Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan. *Ann Thorac Surg*, 2003, 76(3): 878-885.
- 3 Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, *et al.* Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer*, 1981, 48(11): 2485-2492.
- 4 Macchiarini P, Chella A, Ducci F, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy, surgery, and postoperative radiation therapy for invasive thymoma. *Cancer*, 1991, 68(4): 706-713.
- 5 Riely GJ, Huang J. Induction therapy for locally advanced thymoma. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(10 Suppl 4): S323-S326.
- 6 Bretti S, Berruti A, Loddo C, *et al.* Multimodal management of stages III-IVa malignant thymoma. *Lung Cancer*, 2004, 44(1): 69-77.
- 7 Cardillo G, Carleo F, Giunti R, *et al.* Predictors of survival in patients with locally advanced thymoma and thymic carcinoma (Masaoka stages III and IVa). *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010, 37(4): 819-823.
- 8 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(3): 814-820.
- 9 Loehrer PJ Sr, Chen M, Kim K, *et al.* Cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide plus thoracic radiation therapy for limited-stage unresectable thymoma: an intergroup trial. *J Clin Oncol*, 1997, 15(9): 3093-3099.
- 10 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(15): 2060-2065.
- 11 Kunitoh H, Tamura T, Shibata T, *et al.* A phase II trial of dose-dense chemotherapy, followed by surgical resection and/or thoracic radiotherapy, in locally advanced thymoma: report of a Japan clinical oncology group trial (JCOG 9606). *Br J Cancer*, 2010, 103(1): 6-11.
- 12 Kirkove C, Berghmans J, Noel H, *et al.* Dramatic response of recurrent invasive thymoma to high doses of corticosteroids. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 1992, 4(1): 64-66.
- 13 Kobayashi Y, Fujii Y, Yano M, *et al.* Preoperative steroid pulse therapy for invasive thymoma: clinical experience and mechanism of action. *Cancer*,

- 2006, 106(9): 1901-1907.
- 14 Wright CD, Choi NC, Wain JC, *et al.* Induction chemoradiotherapy followed by resection for locally advanced Masaoka stage III and IVA thymic tumors. *Ann Thorac Surg*, 2008, 85(2): 385-389.
- 15 Girard N, Shen R, Guo T, *et al.* Comprehensive genomic analysis reveals clinically relevant molecular Distinctions between thymic carcinomas and thymomas. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(22): 6790-6799.
- 16 Girard N, Teruya-Feldstein J, Payabyab EC, *et al.* Insulinlike growth factor-1 receptor expression in thymic malignancies. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(9): 1439-1446.
- 17 Breinig M, Mayer P, Harjung A, *et al.* Heat shock protein 90-sheltered overexpression of insulin-like growth factor 1 receptor contributes to malignancy of thymic epithelial tumors. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(8): 2237-2249.
- 18 Girard N. Chemotherapy and targeted agents for thymic malignancies. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2012, 12(5): 685-695.

(收稿: 2016-05-30 修回: 2016-06-12 接受: 2016-06-13)

(本文整理 付浩 编辑 孙丹)



Cite this article as: Wei YC, Gu ZT, Shen Y, *et al.* Preoperative Induction Therapy for Locally Advanced Thymic Tumors: A Retrospective Analysis Using the ChART Database. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2016, 19(7): 445-452. [魏煜程, 谷志涛, 沈毅, 等. ChART回顾性数据库局部进展期胸腺瘤的术前诱导治疗效果分析. *中国肺癌杂志*, 2016, 19(7): 445-452.] doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2016.07.06

· 启事 ·

《肿瘤防治研究》杂志征订征稿启事

《肿瘤防治研究》杂志创刊于1973年,是我国第一本独立的全国性肿瘤专业学术刊物,由国家卫生和计划生育委员会主管,中国抗癌协会、湖北省肿瘤医院主办。杂志是北大中文核心期刊、科技部中国科技论文统计源期刊、中国科学引文数据库来源期刊(CSCD)、湖北省优秀医学期刊、中国抗癌协会系列刊物。被美国《化学文摘》(CA)、波兰《哥白尼索引》(IC)、美国《乌利希期刊指南》(Ulrich PD)、《日本科学技术振兴机构中国文献数据库》(JST)、英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)、美国《剑桥科学文摘》(CSA)、英国《全球健康》(Global Health)数据库收录。

主要报道肿瘤基础研究及临床诊疗方面的新理论、新成果、新技术、新经验、新进展。以肿瘤临床、科研工作者为主要读者对象。

主要栏目有专家论坛、专题研究、基础研究、临床研究、临床诊断、临床应用、流行病学、综述、指南与解读、技术交流、短篇论著、研究简报、病例报道、消息会讯等。是我国肿瘤防治研究领域的一面镜子和窗口。

目前,杂志所有的投稿、审稿及编辑出版流程均在网上完成,同时,本刊为OA出版刊物,读者可通过杂志网站免费阅读和下载《肿瘤防治研究》1973年创刊以来至最新一期的所有文章。

杂志将组织更多权威专家撰写肿瘤防治研究领域的前沿报道,回馈给广大关心本刊的读者,希望广大朋友们能一如既往地关注本刊,将优秀稿件投往《肿瘤防治研究》以支持我国学术期刊的发展、订阅《肿瘤防治研究》以关注我国肿瘤事业取得的进步。

邮发代号: 38-70; 国外代号: MO6482

定价: 15.00元/册; 出版周期: 月刊

中国标准连续出版物号: ISSN 1000-8578 CN 42-1241/R; CODEN: ZFYHAB

投稿网站: <http://www.zlfzyj.com>; E-mail: zlfzyjzz@vip.163.com

编辑部电话/传真: 027-87670126

通信地址: 430079 湖北省武汉市洪山区卓刀泉南路116号《肿瘤防治研究》编辑部