

## 88 例中青年胸腺瘤伴重症肌无力患者的临床分析\*

王利欢<sup>1,2</sup>, 王卫<sup>3</sup>, 余琦<sup>4</sup>, 李文珊<sup>4</sup>, 李月敏<sup>2△</sup>, 李宁<sup>4</sup>

(1. 河北北方学院研究生部, 河北张家口 075000; 2. 解放军第 309 医院放疗科, 北京 100091;

3. 解放军第 309 医院神经内科, 北京 100091; 4. 解放军第 309 医院病理科, 北京 100091)

**[摘要]** **目的** 探讨中青年胸腺瘤伴重症肌无力患者的临床病理特点及预后。**方法** 回顾性分析解放军第 309 医院收治的 88 例经病理证实的 50 岁以下中青年胸腺瘤伴 MG 患者的临床病理资料。**结果** 88 例患者中, 肿瘤大小多在 5 cm 以下者, 占 70.5%, WHO 分型以 B2 型为主, 占 46.7%, Masaoka 分期以 I、II 期为主, 占 77.3%, MG 分型以 II b 型最多, 占 63.7%。3 年和 5 年总体生存率分别为 97.2% 和 87.5%。WHO 分型中 A、AB、B1、B2 型与 B3 型患者的 3 年生存率分别为 98.2% 和 94.1% ( $P=0.419$ ), 5 年生存率分别为 88.0% 和 83.3% ( $P=1.000$ )。Masaoka 分期中 I、II 期患者与 III、IV 期患者的 3 年生存率分别为 98.1% 和 94.7% ( $P=0.461$ ), 5 年生存率分别为 96.2% 和 60.0% ( $P=0.015$ )。**结论** 中青年胸腺瘤伴 MG 患者与其他年龄患者相比, 其临床病理特点无特殊, 生存率较高, Masaoka 分期与预后有关。

**[关键词]** 重症肌无力; 胸腺肿瘤; 肿瘤复发, 局部; 年龄; 临床病理特点**[中图分类号]** R746.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)13-1764-03**Clinical analysis on 88 youth cases of thymoma complicating myasthenia gravis\***Wang Lihuan<sup>1,2</sup>, Wang Wei<sup>3</sup>, Yu Qi<sup>4</sup>, Li Wenshan<sup>4</sup>, Li Yuemin<sup>2△</sup>, Li Ning<sup>4</sup>

(1. Department of Postgraduates, Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China; 2. Department of Radiotherapy, No. 309 Hospital of PLA, Beijing 100091, China; 3. Department of Neurology, 309 Hospital of PLA, Beijing 100091, China; 4. Department of Pathology, No. 309 Hospital of PLA, Beijing 100091, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the clinicopathological features and prognosis of thymoma complicating myasthenia gravis (MG) in youth. **Methods** A total of 88 thymoma patients (below 50-years-old) complicating MG confirmed by cytological examination of hydrothorax were retrospectively analyzed. **Results** Among 88 cases, tumor size below 5 cm accounted for 70.5%; in the WHO classification, the most frequent type was type B2 (46.7%); the major Masaoka stages were stage I and II (77.3%); MG type was given priority to type II b (63.7%). the 3-year and 5-year overall survival rates were 97.2% and 87.5% respectively. 3-year survival rate for the patients with type A, AB, B1, B2 and type B3 in WHO type were 98.2% and 94.1% ( $P=0.419$ ), and 5-year survival rates were 88.0% and 83.3% ( $P=1.000$ ). 3-year survival rates for the patients with stage I—II and stage III—IV in Masaoka clinical stages were 98.1% and 94.7% ( $P=0.461$ ), 5-year survival rates were 96.2% and 60.0% ( $P=0.015$ ). **Conclusion** There are no statistically significant difference in clinicopathological features among different age groups. All of them achieve higher survival rate. Masaoka stage might be associated with prognosis.

**[Key words]** myasthenia gravis; thymus neoplasms; neoplasm recurrence, local; age; clinicopathological features

胸腺瘤是起源于胸腺上皮细胞的最常见纵隔肿瘤, 约占成人前上纵隔肿瘤的 50%<sup>[1]</sup>。流行病学研究发现, 胸腺瘤与重症肌无力 (myasthenia gravis, MG) 发病密切相关, 临床上 30%~50% 的胸腺瘤合并 MG<sup>[2-4]</sup>。与单纯的胸腺瘤患者相比, 合并 MG 的胸腺瘤患者的发病年龄更趋向于年轻化, 以 50 岁以下为主, 40~50 岁为高发期<sup>[4-5]</sup>。本研究对不同年龄组的胸腺瘤伴 MG 患者的临床病理特点及预后进行研究, 现报道如下。

**1 资料与方法**

**1.1 一般资料** 收集 2008~2014 年解放军第 309 医院收治的胸腺瘤伴 MG 患者。其中, 男 51 例 (58.0%), 女 37 例 (42.0%), 发病年龄 21~49 岁, 中位年龄 41 岁。纳入标准: (1) 年龄小于 50 岁 (不包括 50 岁); (2) 经术前胸部 CT 检查及术后病理证实为胸腺瘤, 不包括胸腺癌; (3) 行新斯的明试验和神经重复电刺激检查, 以协助 MG 诊断; (4) 有完整的临床病理资料和随访资料; (5) 治疗前均无其他恶性肿瘤史。

**1.2 方法** 胸腺瘤病理分型依据 2004 年最新 WHO 组织学分型分为 A 型、AB 型、B1 型、B2 型和 B3 型<sup>[6]</sup>, 手术分期参照 Masaoka 分期分为 I 期、II 期、III 期和 IV 期<sup>[7]</sup>; MG 分型按 Osserman 临床分型分为 I 型、I a 型、II b 型、III 型和 IV 型<sup>[8]</sup>; MG 危象诊断标准: MG 患者肌无力症状恶化, 因呼吸机和 (或) 吞咽肌严重无力, 出现呼吸衰竭, 需要依赖机械通气维持呼吸功能。所有患者均给予手术治疗。术前均通过药物控制 MG 症状, 包括口服溴吡斯的明 (上海三维长江生化制药厂, H31020867), 部分患者加用丙种球蛋白、激素、免疫抑制剂, 个别患者术前给予血浆置换控制 MG。(1) 手术治疗: 所有患者均在气管插管全身麻醉下行正中胸骨劈开切口, 手术尽可能彻底切除胸腺瘤、胸腺、周围脂肪组织, 以及肿瘤累及的部分其他组织。(2) 放射治疗: 放疗患者均行三维适形或调强放疗, CT 定位后标记, 6 MV 高能 X 射线照射, 完整切除患者放疗剂量为 50 Gy, 部分切除后残留 (包括肉眼残留和镜下残留) 患者为

60 Gy。生存时间按月记录,以病理确诊到患者死亡或最后随访日期为止。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS16.0 软件行 Kaplan-Meier 法计算生存率并绘制生存曲线,计数资料用率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验进行显著性分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 临床病理特点** 合并 MG 的中青年患者临床表现主要为 MG 症状,如眼睑下垂、视物成双、咀嚼无力、吞咽困难、饮水呛咳、言语不清、四肢无力等,少数患者还伴有胸闷、气促等肿瘤压迫症状。肿瘤最大直径多小于 5 cm,WHO 病理分型以 B2 型最常见,Masaoka 分期以 I、II 期为主。MG 症状多以眼肌麻痹为首发症状,但最终又多发展为全身型,占 92.7%(51/55),尤其是中度全身型,51 例全身型患者中 II a 型占 15.7%(8/51),II b 型占 66.7%(34/51),III 型占 9.8%(5/51),IV 型占 7.8%(4/51)。MG 危象术前 8 例,术后 10 例,给予丙种球蛋白、激素冲击、血浆置换、气管插管及呼吸机辅助呼吸治疗后,4 例因 MG 危象死亡,其余均抢救成功。大多数患者获得完整手术切除的机会,7 例部分切除患者术后为减少肿瘤复发概率均给予放疗,见表 1、2。

**表 1 88 例中青年胸腺瘤伴 MG 患者的临床病理特点**

项目	例数[n(%)]	P
性别		0.035
男	51(58.0)	
女	37(42.0)	
肿瘤直径大小(cm)		0.000
≤3	33(37.5)	
3~≤5	29(33.0)	
5~≤10	25(28.4)	
>10	1(1.1)	
WHO 病理分型		0.000
A 型	9(10.2)	
AB 型	1(1.1)	
B1 型	12(13.6)	
B2 型	41(46.7)	
B3 型	25(28.4)	
Masaoka 分期		0.000
I 期	24(27.3)	
II 期	44(50.0)	
III 期	16(18.2)	
IV 期	4(4.5)	
MG 首发症状		0.001
眼肌型	55(62.5)	
全身型	33(37.5)	
MG 分型		0.000
I 型	4(4.5)	
II a 型	11(12.5)	
II b 型	56(63.7)	

**续表 1 88 例中青年胸腺瘤伴 MG 患者的临床病理特点**

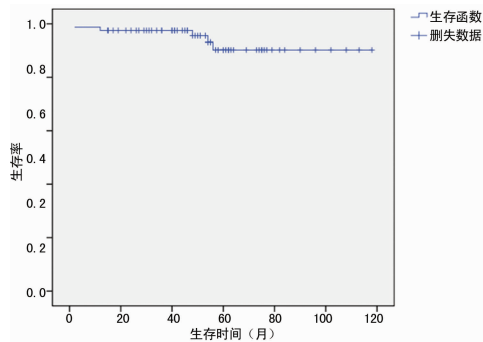
项目	例数[n(%)]	P
III 型	9(10.2)	
IV 型	8(9.1)	
治疗方式		
完整切除	48(54.5)	
完整切除+放疗	33(37.5)	
部分切除+放疗	7(8.0)	

**表 2 不同年龄段间胸腺瘤伴 MG 患者两种分期例数(n)**

临床病理特点	年龄(岁)		
	20~<30	30~<40	40~<50
WHO 病理分型			
A 型	2	3	4
AB 型	0	0	1
B1 型	4	1	7
B2 型	4	7	30
B3 型	6	6	13
Masaoka 分期			
I 期	5	5	14
II 期	9	8	27
III 期	3	4	9
IV 期	0	0	4

**2.2 生存情况** 末次随访时间为 2014 年 10 月,平均随访 58.7 个月(2~211 个月)。失访 2 例,随访率为 97.7%。生存时间按月计算。总体生存率为 95.5%,3 年生存率为 97.2%,5 年生存率为 87.5%(图 1);WHO 分型中 A、AB、B1、B2 型与 B3 型患者 3 年生存率分别为 98.2% 和 94.1%( $P=0.419$ ),5 年生存率分别为 88.0% 和 83.3%( $P=1.000$ );Masaoka 分期 I、II 期与 III、IV 期患者 3 年生存率分别为 98.1% 和 94.7%( $P=0.461$ ),5 年生存率分别为 96.2% 和 60.0%( $P=0.015$ )。

**2.3 随访** 至末次随访为止死亡 5 例,失访 2 例。4 例死于术后并发的 MG 危象,1 例死因不详。



**图 1 中青年胸腺瘤伴 MG 患者的总体生存曲线**

**3 讨论**

胸腺瘤是前纵隔最常见的肿瘤,常伴副肿瘤综合征,其中以 MG 最常见。正是因为这些具有明显外在临床表现的副肿瘤症状,才使得合并 MG 的胸腺瘤患者发病年龄早于单纯的

胸腺瘤患者。解放军第 309 医院 2008 年成立重症肌无力中心以来收治了大量的 MG 伴胸腺瘤患者,近 6 年期间就高达 126 例,其中 50 岁以下的中青年患者有 88 例。在这 88 例患者中男女比例为 1.38 : 1.00,差异有显著的统计学意义( $P = 0.035$ )。

中青年胸腺瘤伴 MG 患者常以眼肌麻痹为首发症状,但最终大多数患者又都发展成 II b 型。合并 MG 的胸腺瘤可以是 WHO 分型 A、AB、B1~3 中的任意类型,但以 B2 型最多。在 Masaoka 分期上,由于患者往往以明显的 MG 症状就诊,这就促使其手术分期常以较早的 I、II 期为主。且将中青年患者按年龄进一步细分后发现,无论是哪个年龄段,WHO 分型也显示以 B2 型最多的趋势,Masaoka 分期也显示 I、II 期患者显著高于 III、IV 期患者,尤其以 II 期患者为主。这些都与该院同期收治的 38 例 50 岁以上老年胸腺瘤伴 MG 患者具有相似特点,说明中青年胸腺瘤伴 MG 患者与老年患者在 MG 首发症状、肌无力类型、胸腺瘤 WHO 分型和 Masaoka 分期上均差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

胸腺瘤伴 MG 患者肿瘤直径显著小于单纯胸腺瘤。本组所有患者均行术前胸部 CT 检查,肿瘤直径多在 5 cm 以下,其中约有一半为 3 cm 以下。而单纯的胸腺瘤患者肿瘤直径多在 5 cm 以上,更有不乏 10 cm 以上者<sup>[9-10]</sup>。这可能是由于其合并的明显 MG 症状使其容易早就诊、早发现,因此临床上所有 MG 患者均需行胸部 CT 扫描,以便发现是否合并胸腺增生或胸腺瘤,其他影像学检查还包括 MRI 和 PET-CT。

胸腺瘤是一种潜在的恶性肿瘤,合并 MG 的胸腺瘤一经诊断应尽早手术,经手术治疗的合并 MG 的胸腺瘤患者均可获得较高生存率。本研究 88 例中青年患者均行手术治疗,无论是 3 年生存率还是 5 年生存率显著高于其他文献报道,均为 50%~60%<sup>[2,11]</sup>。这可能要归功于较早的 Masaoka 分期,以提高完整切除率,进而提高生存率。

考虑到 B3 型胸腺瘤为低度恶性肿瘤,本研究比较了 A~B2 型与 B3 型患者的生存率,结果显示 A~B2 型与 B3 型患者相比,3 年和 5 年生存率上仅有升高的趋势,但均差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。可能正是由于较高的完整手术切除率及术后放疗作用,使得 B3 型胸腺瘤伴 MG 患者获得与其他类型患者相似的较高生存率,这进一步证实了完整手术切除是胸腺瘤治疗的金标准<sup>[12]</sup>,并且肯定了 B3 型患者术后放疗的作用<sup>[13]</sup>。

大多数文献报道一致认为 Masaoka 分期是胸腺瘤患者的积极预后因子<sup>[14-15]</sup>。本组资料也显示无论是 3 年生存率还是 5 年生存率,较早的 I、II 期患者均高于 III、IV 期患者,且 5 年生存率差异有统计学意义( $P = 0.015$ ),这与 Gurmeet 等<sup>[14]</sup>报道的 I、II、III 和 IV 期患者的 5 年生存率分别为 100%、91%、74%和 25%,以及 Kondo 等<sup>[15]</sup>报道的 I、II、III、IV a 和 IV b 期患者的 5 年生存率分别为 100%、95%、89%、71%和 53%相似,均证实胸腺瘤患者预后与 Masaoka 分期有关。

本研究结果表明,中青年胸腺瘤伴 MG 患者与其他年龄患者相比,在 MG 首发症状、肌无力类型、胸腺瘤 WHO 分型和

Masaoka 分期上均无明显差异。中青年胸腺瘤伴 MG 患者一经诊断应尽早手术,经手术治疗的患者可获得较高的生存率,根据术中情况辅以术后放疗。Masaoka 分期是预后影响因素。

## 参考文献

- [1] Detterbeck FC, Parsons AM. Management of stage I and II thymoma[J]. Thorac Surg Clin, 2011, 21(1): 59-67.
- [2] Romi F. Thymoma in myasthenia gravis: from diagnosis to treatment[J]. Autoimmune Dis, 2011, 20(5): 474-512.
- [3] 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.
- [4] Spaggiaril L, Casiraghi M, Guarize J. Multidisciplinary treatment of malignant thymoma[J]. Curr Opin Oncol, 2012, 24(2): 117-122.
- [5] Venuta F, Rendina EA, Anile M, et al. Thymoma and thymic carcinoma[J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2012, 60(1): 11-12.
- [6] Travis W, Brambilla W, Muller-hurmeling H, et al. Pathology and genetics of tumors of the lung, pleura, thymus and hert[M]. Lyon: IARC press, 2004.
- [7] Aydiner A, Toker A, Sen F, et al. Association of clinical and pathological variables with survival in thymoma[J]. Med Oncol, 2012, 29(7): 2221-2228.
- [8] 陈玉萍, 王卫, 王中魁, 等. 重症肌无力伴发胸腺瘤患者的临床特点分析[J]. 中华内科学杂志, 2012, 51(8): 623-625.
- [9] Kumar N, Kumar R, Bera A, et al. Thymoma: Clinical experience from a tertiary care institute from North India [J]. J Cancer Res Ther, 2013, 9(2): 235-240.
- [10] Restepo CS, Pandit M, Rojas IC, et al. Imaging findings of expansile lesions of the thymus[J]. Curr Probl Diagn Radiol, 2005, 34(1): 22-34.
- [11] 张晓峰, 张其刚. 185 例胸腺瘤的临床特点[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2007, 14(2): 108-111.
- [12] Romi F. Thymoma in myasthenia gravis: from diagnosis to treatment[J]. Autoimmune Diss, 2011, 47(2): 1001-1005.
- [13] 兰婷, 王常禄, 吕长兴, 等. 放疗在 B3 型胸腺瘤中的作用[J]. 肿瘤, 2013, 33(11): 1013-1018.
- [14] Gurmeet SC, Martin R, Zulkifli A. Thymoma: Diagnosis and Treatment [J]. Acta Med Indones-Indones J Intern Med, 2011, 43(1): 74-78.
- [15] Kondo K, Monden Y. Therapy for Thymic epithelial tumors: a clinical study of 1 320 patients from japan[J]. Ann Thorac Surg, 2003, 76(8): 878-885.

(收稿日期: 2015-06-05 修回日期: 2016-01-06)