

DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2011.11.019

• 临床应用 •

胸腺瘤完整切除术后辅助放疗效果系统评价

龚虹云, 宋启斌, 姚 颀, 胡钦勇

A Meta-analysis on Effects of Adjuvant Radiotherapy after Radical Resection of Thymoma

GONG Hong-yun, SONG Qi-bin, YAO Yi, HU Qin-yong

Cancer Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding Author: SONG Qi-bin, E-mail: sqb0288@yahoo.com.cn

Abstract: Objective Our goal was to evaluate whether patients with completely resected thymoma were able to benefit from postoperative radiotherapy. **Methods** Three databases (including EMBASE, CINAH, and MEDLINE) were searched as well as reference lists of articles and contacted authors were screened. Randomized controlled trials and controlled clinical trials were identified. Data were estimated with the Cochrane collaboration's RevMan 4.3 software. **Results** Seven controlled clinical trials involving 740 patients were included. Meta-analysis showed that there were no significant differences in recurrence rates and survival rates between radiation group and no radiation group, $OR = 1.36$, 95% $CI (0.42, 4.46)$, $P = 0.61$, and $OR = 1.45$, 95% $CI (0.86, 2.44)$, $P = 0.16$, respectively. **Conclusion** The adjuvant radiotherapy after complete resection of thymoma was able to reduce the recurrence rates or improve the survival rates, and should not be used routinely for patients after complete resection.

Key words: Thymoma; Treatment; Adjuvant radiotherapy; Survival rate; Recurrence rate

摘要:目的 系统评价胸腺瘤完整切除术后放疗对患者生存率和复发率的影响。**方法** 计算机检索 EMBASE (1953—2010), CLINAHL (1953—2009) 和 MEDLINE (1953—2009), 对符合纳入标准的临床对照试验, 采用 RevMan 4.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 7 个临床对照试验, 738 例胸腺瘤患者, Meta 分析表明, 胸腺瘤完整切除术后放疗组与不放疗组的复发率差异无统计学意义 ($P = 0.61$), 合并比值比 (OR) 及其 95% 可信区间 (95% CI) 为 1.36 (0.42, 4.46), 而且放疗组与不放疗组间生存率也没有统计学意义 ($P = 0.16$), 合并比值比 (OR) 及其 95% 可信区间 (95% CI) 为 1.45 (0.86, 2.44)。**结论** 胸腺瘤完整切除术后辅助放疗并没有减少复发率和提高生存率, 不需要常规应用。

关键词: 胸腺瘤; 治疗; 辅助放疗; 生存率; 复发率**中图分类号:** R736.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-8578(2011)11-1292-04

0 引言

胸腺瘤是最常见的纵隔肿瘤之一, 其来源于不同的胸腺上皮细胞, 具有独特临床病理特点并伴有多种副肿瘤症状, 在整个纵隔肿瘤种类中其发病率仅次于畸胎瘤。迄今为止, 没有一个随机对照临床试验指导制定胸腺瘤的标准治疗方法。尽管病理分期和组织分型均影响胸腺瘤的预后, 但是手术完整切除是治疗的根本^[1-2]。而辅助放疗对于手术后的胸腺瘤患者的影响不明确, 术后是否需要辅助放疗仍存在争议。本文通过总结现有的临床对照研究文献, 探讨辅助放疗是否有利于胸腺瘤完整切除术后患者, 为胸腺瘤完整术后患者是否选择辅助放疗

提供临床指导。

1 资料与方法

应用 ENDNOTE 软件以 thymoma、adjuvant radiation 为关键词全面搜索 EMBASE (1953—2010 年), CLINAHL (1953—2009 年) 和 MEDLINE (1953—2009 年) 等数据库, 共检索出 75 篇相关文献。阅读所有文献的摘要, 并查看“related articles”。选择性地阅读有关胸腺瘤完整切除术后辅助放疗效果文献的全文, 只将具有详细手术分期和患者随访资料的临床对照文献纳入。

排除标准: (1) 研究基础科学、病理、生化和放射的文献; (2) 仅描述放疗方法和患者反应性而未说明患者生存率或复发率的文献; (3) 胸腺瘤合并有其他纵隔疾病的文献; (4) 重点描述肌无力的文献; (5) 单纯的病例报告。

将每篇纳入文献患者的接受(或未接受)术后放

收稿日期: 2010-09-28; 修回日期: 2011-07-06

作者单位: 430060 武汉, 武汉大学人民医院肿瘤中心

通信作者: 宋启斌, E-mail: sqb0288@yahoo.com.cn

作者简介: 龚虹云 (1986-), 男, 博士, 主要从事肺癌多学科综合治疗研究

疗的总例数、各分期的例数、复发例数、10 年无特异疾病生存例数、年龄和随访时间等数据汇总绘制成表格。采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 4.3 软件对统计资料进行 Meta 分析,采用比值比(OR)及其 95%CI 为疗效分析统计量。并应用该软件提供的其他功能分析纳入文献的偏倚性和异质性。

2 结果

2.1 纳入文献的基本情况

严格依据纳入标准,本文共纳入 7 个临床对照研究,共 740 例,其中有四篇的研究对象仅为Ⅱ~Ⅲ期患者,共 264 例。所有纳入病例的平均年龄在 50 岁左右,均采取的是胸腺瘤完整切除,并根据是否接受术后辅助放疗分别报告了其复发和生存情况,见表 1。

2.2 胸腺瘤完整切除术后放疗与否与复发情况的比较

对于六篇报告复发情况的纳入文献进行比较分析,Meta 分析结果显示胸腺瘤完整切除术后放疗组的复发率显著高于不放疗组[OR 2.45, 95%CI (1.25, 4.77), $P=0.009$]。术后放疗后复发率反而高这一结果可能是因为Ⅰ期患者原本就不需要放疗或纳入文献的偏倚造成的。因此以Ⅱ~Ⅲ期患者为研究对象的三篇文献(均为复发的)进行 Meta 分析,结果显示胸腺瘤完整切除术后放疗组与不放疗组的复发率间差异无统计学意义[OR 1.36, 95%CI (0.42, 4.46), $P=0.61$],见图 1。

2.3 胸腺瘤完整切除术后放疗生存情况的比较

对于五篇报告生存情况的文献进行比较分析,Meta 分析结果显示胸腺瘤完整切除术后放疗组与

不放疗组的生存率差异无统计学意义[OR 1.45, 95%CI (0.86, 2.44), $P=0.16$]。以Ⅱ~Ⅲ期患者为研究对象的四篇文献 Meta 分析结果显示胸腺瘤完整切除术后放疗组与不放疗组的生存率间差异也无统计学意义[OR 1.71, 95%CI (0.86, 3.40), $P=0.13$],见图 2。

3 讨论

胸腺瘤的主要治疗方法有手术、放疗和化疗。已有大量文献证实完整手术切除是影响患者长期生存率的主要因素^[10]。当前很多胸外科医生喜欢对胸腺瘤完整切除的患者也常规使用放射治疗,同时也有人认为胸腺瘤完整切除后其复发率很低,不建议使用术后辅助放疗。至今为止,对于胸腺瘤完整切除患者术后是否需要接受辅助放疗仍具有争议。

Masaoka 分期是影响胸腺瘤患者预后的重要因素^[11]。本研究结果显示,对于所有Ⅰ~Ⅲ期胸腺瘤患者,术后辅助放疗并没有提高患者的生存率,而且已有研究通过长期随访证实对于Ⅰ~Ⅱ的患者完整切除后不使用辅助放疗可以达到满意的效果^[5],这说明完整切除术对于这部分患者有很好的预后。相对于Ⅰ期患者,Ⅱ~Ⅲ期患者的预后差,但是这个研究仅以Ⅱ~Ⅲ期胸腺瘤患者为研究对象的四篇文献分析结果显示术后放疗组与不放疗组的生存率之间也无统计学意义。这就说明不管考虑分期与否,完整切除术后辅助放疗对提高胸腺瘤患者的生存率并无统计学意义。

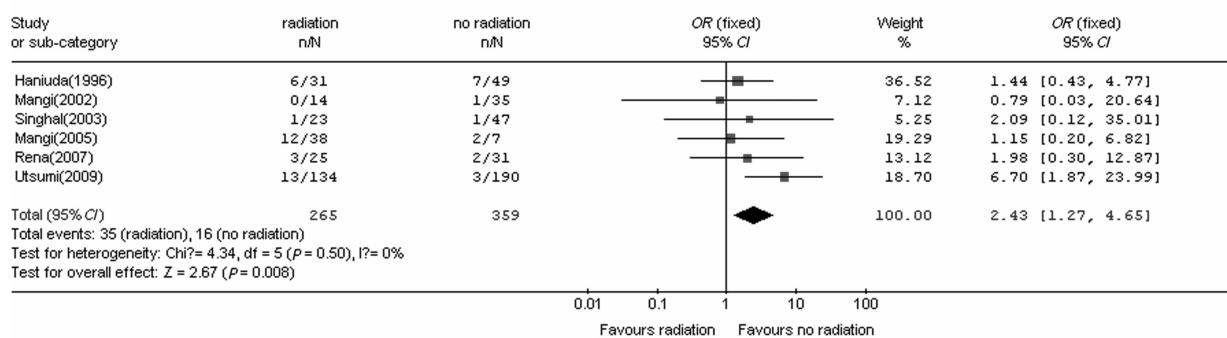
预防术后复发是辅助放疗的主要理由。有研究发现,接受和不接受辅助放疗的患者术后复发率是

表 1 纳入文献的基本特征

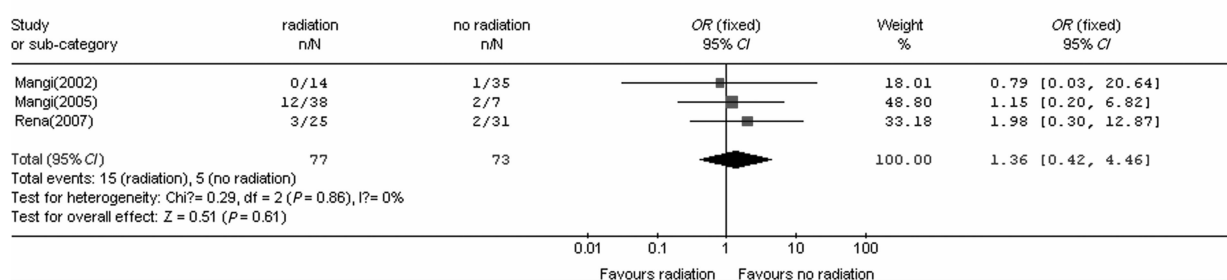
Table 1 Basic features of included articles

Study	Year	Radiation	Age (years)	Follow month	Stage I	Stage II	Stage III	Total	Recurrent	Survival
Rena ^[3]	2007	Yes	52.11 ± 10.94	91(9~171)	0	25	0	25	3	20
		No	50.2 ± 15.580		0	31	0	31	2	23
Mangi ^[4]	2005	Yes	58(18~71)	94(2~268)	0	0	38	38	12	30
		No			0	0	7	7	2	5
Mangi ^[5]	2002	Yes	56(13~82)	90(1~336)	0	14	0	14	0	14
		No			0	35	0	35	1	35
Utsumi ^[6]	2009	Yes	51(17~83)	112(24~336)	31	43	53	134	13	124
		No			119	33	30	190	3	179
Singhal ^[7]	2003	Yes	59.4(22.7~83.9)	70.3(3~138)	3	20	0	23	1	NS
		No	59.4(26.8~89.2)		27	20	0	47	6	
Haniuda ^[8]	1996	Yes	51(12~77)	105(8~298)	3	16	12	31	6	NS
		No			20	21	8	49	7	
Regnard ^[9]	1996	Yes	49(6~77)	66(12~336)	0		90	90	NS	63
		No			0		24	24		13

Review: Effect of Adjuvant Radiotherapy after Radical Resection of Thymoma
Comparison: 01 radiation vs. no radiation
Outcome: 02 recurrence rate



Review: Effect of Adjuvant Radiotherapy after Radical Resection of Thymoma
Comparison: 01 radiation vs. no radiation
Outcome: 02 recurrence rate

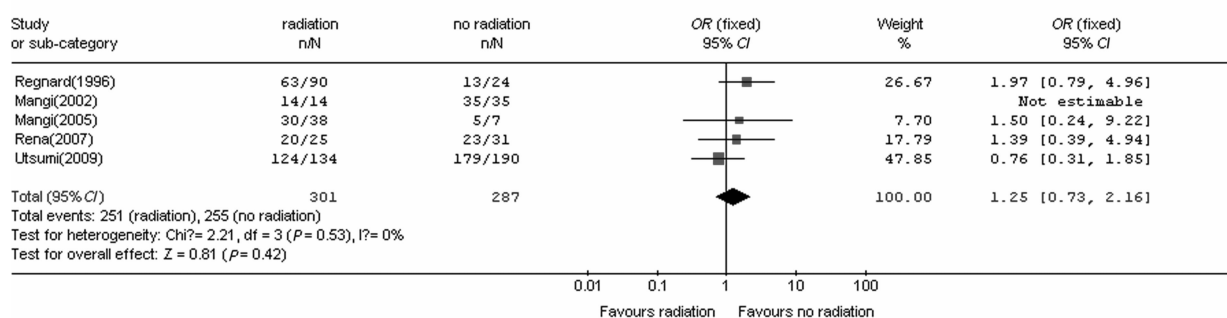


1a: stage I ~ III; 1b: stage II ~ III

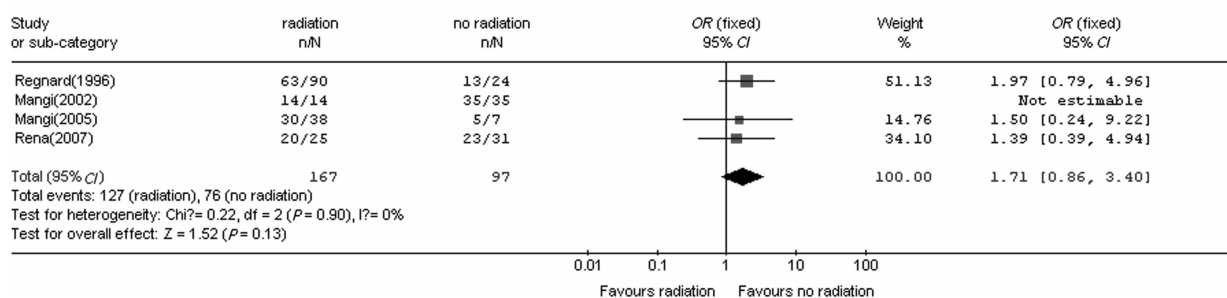
图 1 胸腺瘤完整切除术后是否接受放疗复发情况的比较

Figure 1 Comparisons of recurrence in patients after radical resection of thymoma with or without adjuvant radiotherapy

Review: Effect of Adjuvant Radiotherapy after Radical Resection of Thymoma
Comparison: 02 radiation vs. no radiation
Outcome: 01 survival rate



Review: Effect of Adjuvant Radiotherapy after Radical Resection of Thymoma
Comparison: 02 radiation vs. no radiation
Outcome: 01 survival rate



2a: stage I ~ III; 2b: stage II ~ III

图 2 胸腺瘤完整切除术后是否接受放疗生存情况的比较

Figure 2 Comparisons of survival in patients after radical resection of thymoma with or without adjuvant radiotherapy

一样的,纵隔放疗并没有起到预防原位复发的作用^[4]。本结果显示,以所有Ⅰ~Ⅲ期胸腺瘤患者为对象,放疗后的复发率反而高于不放疗组,这可能是由于纳入病例的偏倚性导致的,但也不排除放疗对肿瘤治疗的负面影响。另外,有研究发现胸膜也是复发常见部位,完整切除术后半侧胸廓放疗可以降低胸腺瘤的复发率,然而同时他们也发现 15%~25% 的患者出现放射性肺炎^[12-13]。而且纵隔和胸廓放射治疗还会导致很多其他后期并发症,如心脏瓣膜纤维化、心包炎、冠心病、食管缩窄、纵隔纤维化和血液系统恶性肿瘤等^[14-16]。因此,辅助放疗不能作为胸腺瘤患者手术完整切除后的常规治疗。

此外,胸腺瘤是典型的低度恶性局部缓慢生长的肿瘤,其生物学特性比较懒惰,复发率较低,远处转移非常少见。因此鉴于胸腺瘤的低攻击性,通过定期复查,早期发现,再次手术也能取得良好的效果。

综上所述,对于有经验的外科医生,胸腺瘤患者应该常规进行完整切除手术。术后辅助放疗对其原位复发的影响很小,且不能提高患者的长期生存率。手术完整切除后患者定期复查,早期发现,再次手术也能取得好的效果,可以避免放疗的一系列并发症。所以说,如果不考虑是否浸润胸膜,胸腺瘤完整切除术后辅助放疗不需要常规应用。

参考文献:

- [1] Nakahara K, Ohno K, Hashimoto J, et al. Thymoma: results with complete resection and adjuvant postoperative irradiation in 141 consecutive patients[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1988, 95(6):1041-1047.
- [2] Verley JM, Hollmann KH. Thymoma. A comparative study of clinical stages, histologic features, and survival in 200 cases[J]. Cancer, 1985, 55(5):1074-1086.
- [3] Rena O, Papalia E, Oliaro A, et al. Does adjuvant radiation therapy improve disease-free survival in completely resected Masaoka stage II thymoma[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2007, 31(1):109-113.
- [4] Mangi AA, Wain JC, Donahue DM, et al. Adjuvant radiation of stage III thymoma: is it necessary[J]. Ann Thorac Surg, 2005, 79(6):1834-1839.
- [5] Mangi AA, Wright CD, Allan JS, et al. Adjuvant radiation therapy for stage II thymoma[J]. Ann Throac Surg, 2002, 74(4):1033-1037.
- [6] Utsumi T, Shiono H, Kadota Y, et al. Postoperative radiation therapy after complete resection of thymoma has little impact on survival[J]. Cancer, 2009, 115(23):5413-5420.
- [7] Singhal S, Shrager JB, Rosenthal DI, et al. Comparison of stages I-II thymoma treated by complete resection with or without adjuvant radiation[J]. Ann Thorac Surg, 2003, 76(5):1635-1642.
- [8] Haniuda M, Miyazawa M, Yoshida K, et al. Is postoperative radiotherapy for thymoma effective[J]. Ann Surg, 1996, 224(2):219-224.
- [9] Regnard JF, Magdeleinat P, Dromer C, et al. Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: a series of 307 patients[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1996, 112(2):376-384.
- [10] Rena O, Papalia E, Maggi G, et al. World Health Organization histologic classification: an independent prognostic factor in resected thymomas[J]. Lung cancer, 2005, 50(1):59-66.
- [11] Rea F, Marulli G, Girardi R, et al. Long-term survival and prognostic factors in thymic epithelial tumours[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2004, 26(2):412-418.
- [12] Uematsu M, Yoshida H, Kondo M, et al. Entire hemithorax irradiation following complete resection in patients with stage II-III invasive thymoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996, 35(2):357-360.
- [13] Sugie C, Shibamoto Y, Ikeya-Hashizume C, et al. Invasive thymoma: postoperative mediastinal irradiation, and low-dose entire hemithorax irradiation in patients with pleural dissemination[J]. J Thorac Oncol, 2008, 3(1):75-81.
- [14] Kleikamp G, Schnepfer U, Körfer R. Coronary artery and aortic valve disease as a long-term sequel of mediastinal and thoracic irradiation[J]. Thora Cardiovasc Surg, 1997, 45(1):27-31.
- [15] Yeoh E, Holloway RH, Russo A, et al. Effects of mediastinal irradiation on oesophageal function[J]. Gut, 1996, 38(2):166-170.
- [16] Shulimzon T, Apter S, Weitzen R, et al. Radiation pneumonitis complicating mediastinal radiotherapy postpneumonectomy[J]. Eur Respir J, 1996, 9(12):2697-2699.

[编辑:刘红武;校对:黄园玲]