

• 指南与规范 •

2023 年第 1 版《NCCN 胸腺瘤和胸腺癌 临床实践指南》解读

李家贺¹, 向光宇¹, 张继朋², 贾澄辉², 常婷³, 阮哲³, 巩俐⁴, 卢强²

1. 空军军医大学基础医学院 (西安 710032)
2. 空军军医大学唐都医院 胸外科 (西安 710038)
3. 空军军医大学唐都医院 神经内科 (西安 710038)
4. 空军军医大学唐都医院 病理科 (西安 710038)

【摘要】 日前, 美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 发布了 2023 年第 1 版《NCCN 胸腺瘤和胸腺癌临床实践指南》(以下简称《指南》)。《指南》以最新研究进展及高质量的临床证据为理论基础, 综合考虑制定胸腺瘤和胸腺癌的诊治标准。相比于 2022 年第 1 版《指南》, 后续 2 个版本均有不少更新、修订, 主要集中在放疗原则、系统全身治疗原则、多学科参与和一些脚注的完善补充等方面。本文将对《指南》内容进行逐一解读, 以期为我国现阶段胸腺瘤和胸腺癌相关工作提供参考。

【关键词】 胸腺瘤; 胸腺癌; NCCN 指南; 指南解读

Interpretation of NCCN guidelines version 1. 2023 thymomas and thymic carcinomas

LI Jiahe¹, XIANG Guangyu¹, ZHANG Jipeng², JIA Chenghui², CHANG Ting³, RUAN Zhe³, GONG Li⁴, LU Qiang²

1. Basic Medical College, Air Force Military Medical University, Xi'an, 710032, P. R. China
2. Department of Thoracic Surgery, Tangdu Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an, 710038, P. R. China
3. Department of Neurology, Tangdu Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an, 710038, P. R. China
4. Department of Pathology, Tangdu Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an, 710038, P. R. China

Corresponding author: LU Qiang, Email: luqiang@fmmu.edu.cn

LI Jiahe and XIANG Guangyu are the co-first authors

【Abstract】 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) has updated and released the latest content of NCCN guidelines version 1. 2023 thymomas and thymic carcinomas (known as "guidelines"). The guideline sets standards for the diagnosis and treatment of thymoma and thymic carcinoma based on high quality clinical evidence and the latest advances in research. There have been some updates and revisions in the latest two versions of the guidelines, mainly focusing on the principles of radiotherapy, the principles of systematic therapy, multidisciplinary participation and the improvement of some footnotes, compared with the first version of the guidelines in 2022. In this paper, the contents of the new guideline will be interpreted in order to provide reference for the work of thymoma and thymic carcinoma in our country at the present stage.

【Key words】 Thymoma; thymic carcinoma; NCCN guidelines; guideline interpretation

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (81671233; 81571218); Shaanxi Provincial Key Project of Technological Innovation Guidance (2021QFY01-03); Major Clinical Research Project of Tangdu Hospital, Air Force Medical University (2021LCYJ008); Key Project of New Technology and New Business of Tangdu Hospital, Air Force Medical University (XJSXYW2021001)

DOI: [10.7507/1007-4848.202302009](https://doi.org/10.7507/1007-4848.202302009)

基金项目: 国家自然科学基金 (81671233; 81571218); 陕西省技术创新引导重点专项 (2021QFY01-03); 空军军医大学唐都医院临床研究重大项目 (2021LCYJ008); 空军军医大学唐都医院新技术新业务重点项目 (XJSXYW2021001)

通信作者: 卢强, Email: luqiang@fmmu.edu.cn

李家贺和向光宇为共同第一作者

胸腺瘤和胸腺癌统称胸腺上皮肿瘤,起源于胸腺。前纵隔最常见的原发肿瘤是胸腺瘤,而胸腺癌发病率则较为罕见^[1]。据统计,国内胸腺瘤切除术后 10 年总生存率为 89.5%,约 5.8% 患者出现复发,胸腺癌术后 10 年生存率为 47.9%^[2-3]。国际上,胸腺瘤和胸腺癌的 5 年生存率分别为 67.1% 和 55%^[4-6]。2022 年 12 月美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 发布了 2023 年第 1 版胸腺瘤和胸腺癌临床实践指南 (以下简称《指南》)^[7]。与 2022 年第 1 版比较:《指南》更新主要集中于放疗原则、系统全身治疗原则、胸腺瘤和胸腺癌的多学科评估与管理,以及发生转移且无法手术/无法切除的情况考虑局部治疗或系统性治疗,还包含脚注的删改和参考文献的添加。下面将对《指南》更新内容及主要内容做深入解读讨论;见图 1。

1 《指南》主要更新内容

1.1 初始评估

脚注“a: 在评估纵隔肿瘤时,与胸部 CT 检测相比,胸部磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 可更好地区分恶性肿瘤与囊肿,从而可能避免非必要的胸腺切除术。”更新为“在评估纵隔肿块时,与胸部 CT 检测相比,胸部 MRI 可以更好地区分恶性肿瘤、囊肿或胸腺增生,从而可能避免非必要的胸腺切除术”。补充说明了胸部 MRI 也更能区分胸腺恶性肿瘤和胸腺增生,相对更加严谨。

1.2 初始管理

修改脚注“c: 可切除性的确定应由胸外科医生进行,主要关注胸部肿瘤”改为“可切除性的确定应由胸外科医生进行,主要关注胸部肿瘤,并根据需要与内科肿瘤学进行多学科会诊。可切除性定义为完全 (R0) 切除。”添加了按需采取多学科会诊的建议,并定义了可切除性,明确划分了初始治疗不同的路径,较为重要。

1.3 术后管理和治疗

在 R0 切除侵犯包膜的胸腺瘤或胸腺癌及 II ~ IV 期胸腺肿瘤考虑术后放疗处,添加脚注“g: 这种情况下辅助放疗的决策应基于多学科评估”。

1.4 局部晚期、晚期或复发性疾病

《指南》更新中特别增加“所有患者都应由胸腺癌和胸腺瘤管理经验丰富的多学科团队 (multidisciplinary team, MDT) 管理”;见图 1 左上角。孤立性转移或胸膜同侧转移,添加“医学无

法手术/无法切除”及对应的治疗方法:“考虑局部治疗或系统全身治疗”。脚注代码修改:g→h; i→j; j→k。关于脱氧葡萄糖-正电子发射计算机断层显像 (F-18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography, FDG-PET) 范围:全身或颅底至大腿中部放入 m 脚注,内容未改动。添加局部治疗脚注 1:局部治疗可包括图像引导的热消融或放疗。

关于新添加的局部治疗包含的热消融,它是一种常用的治疗肿瘤的微创方法,尤其是肝脏肿瘤^[8]。在 1 例应用射频消融的晚期胸腺瘤的报道^[9]中,由于该病例不具备根治性手术切除的可行性,且对化疗无反应,又鉴于胸腺组织热导率较高,允许更好的消融,因而报告者的 MDT 考虑并采用射频消融,疗效肯定。报道团队将成果归功于多学科治疗,并建议在充分设计临床试验条件下评估热消融可行性。Dong 等^[10]报道组织学亚型 A、AB、B1 的胸腺瘤恶性潜力低,对这类无法手术的 I 期胸腺瘤患者进行消融治疗。CT 引导的射频消融治疗有 3 个值得关注的优点:首先,手术时间短,费用低;其次,可在 CT 指导下进行,且不需要开胸手术;第三,该研究效果良好,5 年总生存率为 100.0% (13/13),5 年无病生存率为 92.3% (12/13)。

多模式治疗中,辅助治疗对局部晚期胸腺瘤有益,尤其是特定病理特征 (pT3 或肿瘤直径 < 5 cm),但此结果仍需进一步研究证实^[10]。

1.5 放疗原则

修改放疗技术“与调强放疗相比,质子治疗已被证明可以改善放射剂量,从而更好地保留正常器官 (肺、心脏和食管),局部控制良好,毒性低,适于某些患者。”,删除了“某些患者”,该更新表示《指南》对质子治疗更大适用范围的肯定。Vogel 等^[11]在 2011—2015 年进行了首个质子治疗胸腺肿瘤的队列和前瞻性系列研究,结果显示早期毒性低;中位随访 2 年,局部控制率达 100%;3 年总体生存率 94% (95% 置信区间 63% ~ 99%)。研究^[12-13]显示质子治疗比其他放疗方法具有更低的诱发恶性肿瘤的风险、更低的毒性、更好的剂量节约和更长的生存期。

1.6 全身治疗原则

在胸腺癌的二线推荐治疗方案中,取消“奥曲肽+强的松”治疗方案。《指南》小组以多项研究显示没有反应奥曲肽和强的松对胸腺癌患者有效的理由,删除该方案。Loehrer 等^[14]报道奥曲肽加强的松未得出总有效率报告,认为奥曲肽单独和加强的松能够在选定的胸腺瘤患者中产生客观反应,

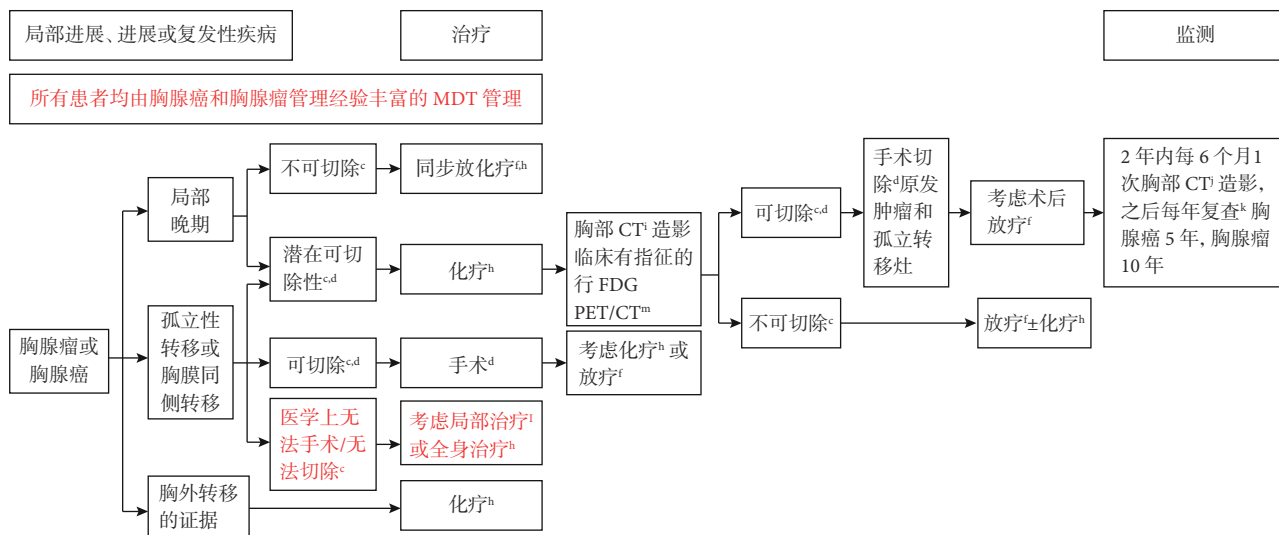


图1 新版《指南》的主要更新内容^[7]

c: 应由胸外科医生确定可切除性, 主要关注胸部肿瘤, 并根据需要与内科肿瘤学进行多学科会诊; 可切除性定义为完全 (R0) 切除; d: 见手术原则 (THYM-A); f: 见放疗原则 (THYM-B); h: 见胸腺瘤和胸腺癌的系统性全身治疗原则 (THYM-C); j: 在某些临床情况下, 磁共振成像是 CT 的适当替代方法; k: 随访持续时间尚未确定; l: 局部治疗可包括影像引导的热消融或放疗; m: FDG-PET 包括全身或颅底至大腿中部; 除另有说明外, 所有建议均为 2A 类; 临床试验: NCCN 认为, 任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中, 鼓励患者参加临床试验; MDT: 多学科团队; 红色字体为更新内容

但长效奥曲肽在晚期胸腺瘤或胸腺癌患者中的作用仍有待进一步研究。Palmieri 等^[15]报道奥曲肽加强的松的总有效率为 37%。综合来看, 根据目前研究, 奥曲肽加强的松对于胸腺瘤的治疗可产生反应且颇有研究前景^[16], 但对于晚期胸腺瘤和胸腺癌, 目前治疗效果待定, 也没有被《指南》列入二线推荐治疗的方案。

1.7 世界卫生组织组织学分类

增加脚注“a: 由两种或两种以上组织类型组成的胸腺瘤被称为‘胸腺瘤’, 以 10% 的增量列出组成部分”。已经证明, 大多数胸腺瘤显示混合组织学^[17]。世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 的组织学分类^[18]中指出混合型胸腺瘤的报告需完全基于不同胸腺瘤的成分比例, 因此《指南》添加了该脚注, 对报告胸腺瘤的情况进行了规范化。《指南》还在胸腺癌分型中修改“胸腺癌”为“胸腺癌, 非特指型 (NOS)”。

1.8 多学科评估和管理

《指南》更新了在术后辅助放疗时决策应基于 MDT 评估, 和在局部晚期、晚期或复发疾病部分要求所有患者都应由在管理胸腺癌和胸腺瘤方面有经验的 MDT 管理。

鉴于疾病的评估和管理需要复杂的临床决策, 国内外也越来越提倡 MDT 的参与, 以确保由一系列具有不同专业知识的专业人员进行及时和适当的护理^[19]。在胸腺瘤和胸腺癌方面, 是否采用

MDT 评估管理效果无明确研究, 因此参考普遍的 MDT 和肿瘤方面的研究来讨论。研究^[20]显示, 经过 MDT 会议讨论后的患者生存结果改善的证据有限。但通过 MDT 会议讨论, 4%~45% 的患者诊断报告会修正。经过 MDT 会议讨论的患者更有可能接受更准确和完整的术前分期, 以及新辅助/辅助治疗。因此在胸腺瘤和胸腺癌诊疗中引入 MDT 有意义。国际胸腺恶性肿瘤兴趣小组 (ITMIG) 由放射科医生、胸外科医生、病理学家、医学肿瘤学家、放射肿瘤学家和神经学家组成, 他们对胸腺瘤和胸腺癌的基础、临床和转化不断研究, 这种 MDT 供给了大规模的国际数据, 支持了临床研究, 标准化了临床管理^[21]。

在构建 MDT 时, 引入质量评估工具将 MDT 的决策能力从 82.2% 提高至 92.7%^[22]。国内研究中, 王仓红等^[23]构建的肿瘤 MDT 诊疗模式评价指标体系可作为评估 MDT 的参考, 但在相关研究中仍然缺乏长期数据。

1.9 其他更新

手术切除原则、放疗原则、系统性全身治疗和 WHO 组织学分类部分更新、完善了参考文献。最新版本增加了缩略语板块便于查阅。

2 《指南》主要内容

2.1 纵隔肿瘤的初始评估

对于纵隔肿瘤患者, 首先, 需要进行全面病史

采集和体格检查,推荐的初始辅助检查有胸部增强 CT、血清人绒毛膜促性腺激素、甲胎蛋白、全血细胞计数、血小板计数;其次,根据临床指征选择进行氟脱氧葡萄糖-正电子发射计算机断层显像/电子计算机断层(FDG-PET/CT)(全身或颅底至大腿中部)、肺功能检查、胸部 MRI。影像学检查对患者的初始评估不可或缺,强调发现局部侵袭性疾病和远处转移,对患者进行适当的分层治疗,而后进行相应的预后管理^[24]。

可能是胸腺肿瘤的指征包括前纵隔部有明确肿瘤、肿瘤标志物为阴性、无其他淋巴结增大、甲状腺不连续。若经过判断不太可能是胸腺肿瘤,则考虑进行组织活检,视情况参阅对应疾病指南。

对于局部晚期或评估不可切除的胸腺肿瘤患者行经胸腔细针活检,在不可行细针穿刺活检或细针穿刺活检无诊断价值时可行开放手术活检。如果根据临床特点和影像表现强烈怀疑是可切除的胸腺肿瘤时,因肿瘤包膜受侵时其有很大的播种转移风险,应避免手术活检。

活检应在无菌环境下行细针活检,局部麻醉,由影像学引导,当患者屏气时活检针穿刺入可疑病灶。病变用或不用生理盐水冲洗抽吸,收集 2~3 个样本用于细胞学和细菌学检查。操作后行透视或胸部 X 线片检查以排除气胸和出血。应避免胸膜入路进行,否则将有很大风险引起胸膜腔内扩散,使 I 期肿瘤转为 IV 期肿瘤。活检可用于指导患者治疗,但不能单一使用活检初始形态学评估预测临床结果,临床上常通过分期预测临床结果^[25]。

2.2 分期

NCCN 指南中记录了 Masaoka-Koga (MK)、TNM 和美国癌症联合会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 预后分期 3 种分期标准。MK 系统是过去 10 年中应用最广泛的分期系统,最近已被更新的 TNM 系统所取代,尽管如此仍有不少指南仍使用 MK 分期^[26]。研究^[27]证实了 MK 分期和 TNM 分期系统对于胸腺上皮肿瘤中肿瘤参数的生存预测的有效性,也揭示了 MK 分期中 I~II 分期定义和 TNM 分期系统中 T2~T3 分期定义的潜在局限性,并提出可以增加受累器官进行更细致的分期,以提供更好的预后指导。

2.2.1 MK 分期诊断标准 I 期:肉眼和显微镜下均无包膜侵犯。II 期:(1)显微镜下包膜侵犯;(2)肉眼侵犯周围脂肪组织或与纵隔胸膜或心包粘连但未侵犯。III 期:肉眼侵犯邻近器官(即心包、大血管、肺):(1)未侵犯大血管;(2)伴大血管侵

犯;IV 期:(1)胸膜或心包播散;(2)淋巴或血行转移^[28-29]。

2.2.2 TNM 分期 见 2017 年出版的第八届 AJCC/国际癌症控制联盟 TNM 分期标准。

2.3 胸腺肿瘤的初始治疗

所有患者均应当由具有胸腺癌和胸腺瘤治疗、管理经验丰富的 MDT 管理。应主要关注胸部肿瘤,由胸外科医生仔细评估确定可切除性,局部晚期(不可切除)和 II 期以上的可切除性应由 MDT 评估(可切除指能够完全切除或 R0 切除),并在 MDT 会诊中根据需要选择与肿瘤内科会诊。治疗方法根据可切除性选择。

评估为可切除的胸腺肿瘤,目前的手术方法主要有微创(minimally invasive surgery, MIS)胸腺切除术和开放(open thymectomy, OT)胸腺切除术。

随着时间的推移,MIS 在胸腺瘤切除术中的应用已经显著增加,MIS 在胸腺瘤切除术中的 R0 切除率与 OT 相似^[30]。研究^[31]表明,在选定的胸腺恶性肿瘤患者中,MIS 相比于 OT 也仅在出血量减少和住院时间缩短方面差异有统计学意义,在手术时间和并发症方面并无差异。因此,建议在可以达到完全切除肿瘤并且在外科医生掌握微创专业技术知识的情况下可以考虑 MIS。但同时并不是所有患者都适合 MIS,建议在膈神经、无名静脉或其他大血管受累等高度怀疑纵隔结构侵犯的患者,最好接受 OT 治疗^[32]。

手术前,应评估患者的重症肌无力体征和症状,并在手术前进行药物控制。手术中完全切除连续性和非连续性病变,检查胸膜表面是否有胸膜转移,若有且可切除则以达到完全大体切除为宜。肿瘤完全切除过程中可能需要切除邻近结构。胸腺癌切除时应考虑适当的系统淋巴结取样,因为这样可以进行更准确的病理分期。

此外为防止严重呼吸系统并发症,应尽量避免双侧膈神经切除。手术时手术夹应放置于近边缘区域、残留病灶或未切除的肿瘤黏附于正常组织的区域,以帮助指导精准放疗。

2.4 术后治疗及术后管理

目前胸腺瘤和胸腺癌术后放疗的效果仍存在争议。Zhang 等^[33]通过监测、流行病学调查和 SEER 数据库研究 2010—2019 年期间诊断为胸腺瘤和胸腺癌的患者,进行倾向性评分匹配分析,认为对于 II B~IV 期胸腺瘤和 II B 期胸腺癌患者,术后放疗与总生存率和肿瘤特异性生存率改善相关。一项 Meta 分析^[34]显示术后放疗对于早期肿瘤(I~II A

期)患者,未发现明显的总生存获益。但对于胸腺癌患者和Ⅲ期或Ⅳ期胸腺瘤患者,与未接受术后放疗的患者相比,接受术后放疗的患者术后放疗效果有显著优势,总生存得到改善^[35-37]。术后治疗方案选择主要取决于手术的切除情况,《指南》中根据术后病理评估的情况进行不同的术后治疗和管理建议。

2.4.1 R0 切除(无残留肿瘤)术后治疗 对于胸腺瘤、无包膜侵犯的胸腺癌及Ⅰ期肿瘤的患者,无需采取术后治疗。在术后管理上,每6~12个月复查胸部CT,监测复发情况,持续2年,之后胸腺癌5年内每年复查1次,胸腺瘤10年内每年复查1次。

对于侵犯包膜的胸腺瘤或胸腺癌及Ⅱ~Ⅳ期胸腺肿瘤患者,考虑术后放疗,总剂量45~50 Gy。在术后管理上,每6个月检查胸部CT造影,监测复发,持续2年,之后胸腺癌5年内每年复查1次,胸腺瘤10年内每年复查1次。

2.4.2 R1 切除(显微镜下残留肿瘤)术后治疗 对于胸腺瘤患者采用术后放疗,胸腺癌患者采用术后放疗加化疗(此处治疗方法意见各不相同),放疗剂量为54 Gy。术后管理上,每6个月检查胸部CT造影监测复发,持续2年,之后胸腺癌5年内每年复查1次,胸腺瘤10年内每年复查1次。

2.4.3 R2 切除(肉眼下残留肿瘤)术后治疗 对于胸腺瘤和胸腺癌患者都采用根治性放疗加化疗(此处治疗方法意见各不相同),放疗总剂量为60~70 Gy。术后管理复查情况上同R1切除部分。

2.5 肿瘤局部晚期、晚期和复发的治疗

2.5.1 胸腺瘤或胸腺癌局部晚期的治疗 评估为不可切除的局部晚期肿瘤需进行同步放化疗,施行根治性放疗,放疗剂量为60~70 Gy。

对于有切除可能性的肿瘤,先实行化疗,后检查胸部CT造影,对有临床指征的患者进行FDG PET/CT检查(全身或颅底至大腿中部),确定是否可切除。若为不可切除,进行放疗,选择性进行化疗。若评价为可切除,进行手术切除原发肿瘤和孤立转移灶,并考虑术后放疗。术后管理同R1切除的复查原则。

2.5.2 孤立性转移或同侧胸膜转移 对于有切除可能性的肿瘤,原则同2.5.1有切除可能性的肿瘤。对于确定可切除的肿瘤,行切除术后考虑化疗或放疗。对于医学上无法手术切除的肿瘤考虑局部治疗或全身治疗。局部治疗可包括影像引导下的热消融或放疗。对于复发患者,Bott等^[38]的研究中,

25例患者在初次切除后出现复发或疾病进展(10例胸腺癌,15例胸腺瘤),其中11例(44%)接受了共16次的再次手术(1~4次),半数的再次手术获得R0切除,但大多数手术患者(11例中的9例,82%)再次复发。其认为再切除后大多数患者会再次复发,因此只应在选定的患者中考虑行再次手术治疗。

2.5.3 有胸腔外转移证据 对于有胸腔外转移证据的胸腺瘤或胸腺癌进行全身系统化疗。

2.6 放疗原则

放疗的建议一般由有胸腺瘤和胸腺癌管理经验的放射肿瘤医生提出。通常在以下3种情况下应用放疗:(1)辅助治疗以降低手术切除后复发的风险;(2)不能手术患者的最终治疗;(3)姑息性治疗,以控制或预防肿瘤引起的症状,放疗的剂量、靶区方案,取决于放疗指征与手术切除病灶的完整性^[21]。目前放疗在胸腺肿瘤方面主要在术后辅助治疗中发挥重要作用,Falkson等^[36]关于手术、放疗和全身治疗的系统综述显示,术后放疗在胸腺肿瘤患者生存获益方面有着最有力的证据。

2.7 化疗原则

2.7.1 胸腺瘤的化疗方案

2.7.1.1 CAP方案(首选一线化疗方案) CAP方案包括:静脉注射顺铂50 mg/m²,第1d;静脉注射多柔比星50 mg/m²,第1d;静脉注射环磷酰胺500 mg/m²,第1d,每3周为1个疗程。Falkson等^[36]报道蒽环类化疗在胸腺瘤患者中平均缓解率为70%。在化疗相关研究中,由于一般预后较差的患者选择做化疗,因此对于以化疗为初始治疗的晚期或预后较差患者不同化疗方案在部分统计学数值上差异不大,Ma等^[39]的研究显示Ⅲ/ⅣA期和ⅣB期疾病患者在接受不同一线化疗方案后的长期无进展生存时间和总生存期相似。但这并不能否认目前一线化疗的治疗效果,因为其也用于一些患者术后治疗。

2.7.1.2 胸腺瘤二线化疗其他推荐药物 包括依托泊苷、依维莫司、5-Fu和亚叶酸钙、吉西他滨±卡培他滨、异环磷酰胺、奥曲肽(适用于核医学扫描评估为高奥曲肽摄入疾病时)±泼尼松、紫杉醇、培美曲塞。患者不能耐受一线联合治疗方案,考虑二线系统性全身治疗方案^[40]。

2.7.2 胸腺癌的化疗方案

2.7.2.1 卡铂/紫杉醇方案(首选一线化疗方案) 包括卡铂用药时曲线下面积(area under drug time curve, AUC)6、紫杉醇200 mg/m²,每3周为1个疗程。

表 1 世界卫生组织胸腺瘤亚型组织学分类^[18]

胸腺瘤亚型 ^a	必要标准	可选标准
A 型	出现单一的梭形上皮细胞(至少局部); 整个肿瘤内存在少量 ^b 或缺乏未成熟(TdT ⁺)T 细胞	多形上皮细胞 CD20 ⁺ 上皮细胞
非典型 A 型变体	A 型胸腺瘤的标准; 此外: 粉刺型肿瘤坏死; 有丝分裂计数增加 (>4/2 mm ²); 核拥挤	多形上皮细胞 CD20 ⁺ 上皮细胞
AB 型	出现单一的梭形上皮细胞(至少局部); 局部或整个肿瘤内存在大量 ^b 未成熟(TdT ⁺)T 细胞	多形上皮细胞 CD20 ⁺ 上皮细胞
B1 型	胸腺样结构和细胞学: 大量未成熟 T 细胞, 髓样分化区(髓岛); 缺乏多形或树突状上皮细胞, 无聚集(即<3 个连续上皮细胞)	Hassall's 小体, 血管周围间隙
B2 型	单个或成簇的多边形或树突状上皮细胞数量增加, 混杂着大量的未成熟 T 细胞	髓岛, Hassall's 小体, 血管周围间隙
B3 型	放疗化疗(氟尿嘧啶为基础)或姑息处理(见 ESOPH-19)	Hassall's 小体, 血管周围间隙
MNT ^c	被无上皮细胞淋巴基质包围的单一梭形或椭圆形上皮细胞结节	淋巴滤泡, 单克隆 B 细胞或浆细胞(罕见)
化生性胸腺瘤	双相肿瘤, 由上皮细胞的实性区域组成, 背景为单一的梭形细胞; 缺少未成熟 T 细胞	上皮细胞的多形性, 肌动蛋白、角蛋白或 EMA 阳性梭形细胞
其他罕见 ^d		

a: 由两种或两种以上类型组成的胸腺瘤被称为“胸腺瘤”, 以 10% 的增量列出组成部分; b: 少量与大量: 在肿瘤研究中, 任何拥挤的未成熟 T 细胞区域或超过 10% 的中等数量的未成熟 T 细胞, 都表示“大量”; c: MNT, 伴有淋巴间质的小结节性胸腺瘤; d: 显微镜下胸腺瘤: 硬化性胸腺瘤、脂肪纤维腺瘤; EMA: 上皮细胞膜抗原

2.7.2.2 胸腺癌二线化疗其他推荐药物 包括依维莫司、5-Fu 和亚叶酸钙、吉西他滨±卡培他滨、乐伐替尼(副作用较大可能需要频繁减量)、紫杉醇、帕博利珠单抗(不建议用于胸腺癌患者, 且在胸腺癌患者中, 免疫相关不良事件发生率高于其他大多恶性肿瘤)、培美曲塞、舒尼替尼。此外, 依托泊苷和异环磷酰胺在某些情况下有效^[41]。

2.7.3 胸腺瘤和胸腺癌的一线化疗其他推荐方案

2.7.3.1 泼尼松 CAP 方案 包括顺铂 30 mg/m², 第 1~3 d; 静脉注射连续输注多柔比星 20 mg/(m²·d), 第 1~3 d; 静脉注射环磷酰胺 500 mg/m², 第 1 d; 泼尼松 100 mg/d, 第 1~5 d。每 3 周为 1 个疗程。

2.7.3.2 ADOC 方案 静脉注射顺铂 50 mg/m², 第 1 d; 静脉注射多柔比星 40 mg/m², 第 1 d; 静脉注射长春新碱 0.6 mg/m², 第 3 d。每 3 周为 1 个疗程。

2.7.3.3 PE 方案 静脉注射顺铂 60 mg/m², 第 1 d; 静脉注射依托泊苷 120 mg/(m²·d), 第 1~3 d。每 3 周为 1 个疗程。

2.7.3.4 异环磷酰胺/依托泊苷/顺铂方案 异环磷酰胺 1.2 g/m², 第 1~4 d; 依托泊苷 75 mg/m², 第 1~4 d; 顺铂 20 mg/m², 第 1~4 d。每 3 周为 1 个疗程。

2.8 组织学分类

《指南》收录的为 WHO 组织学分类(红字部分为更新内容)。一项纳入 181 例患者的研究^[42]肯

表 2 胸腺癌亚型^[18]

鳞状细胞癌	鳞状细胞癌, NOS 基底细胞样癌 淋巴上皮癌
腺癌	腺癌, NOS 低级别乳头状腺癌 伴有腺样囊性癌样特征的胸腺癌 腺癌, 肠型
NUT 癌	
腺鳞癌	
未分化癌	
涎腺样癌	粘液表皮样癌 透明细胞癌 肉瘤样癌 癌肉瘤
未分化癌, NOS	
胸腺癌, NOS	

NOS: 非特指型(not otherwise specified)

定了了 WHO 组织学分类的可行性和诊断价值。同时该组织学分类也受到广泛认可。

2.8.1 胸腺癌的亚型 WHO 胸腺瘤亚型组织学分类见表 1。

2.8.2 胸腺癌亚型 胸腺癌亚型具体内容见表 2。

3 小结

《NCCN 胸腺瘤和胸腺癌临床实践指南》为胸腺肿瘤的临床诊治提供了重要指导,国内不少诊治指南也建议以 NCCN 指南作为参考。此次最新版本《指南》更新内容不多,但关于《指南》中未更新提及的其他诊疗方法、原则和流程也在不断被研究,不断进步。目前胸腺瘤和胸腺癌的前沿发展有很多值得展望的部分。在治疗方面,胸腺癌靶向治疗较为匮乏,主要受制于现有的分子研究资料,随着测序技术的探索和发展,肿瘤分子图谱的丰富及恶变演进机制研究的更新,为相关治疗手段的开发提供了光明前景,相信未来会有更多的研究成果纳入指南。目前受限于胸腺瘤和胸腺癌患者数量较少,很多大规模前瞻性研究和临床试验的进行开展较慢,因此《指南》鼓励患者积极参加临床试验,争取患者最大获益的同时,也希望可助力推动胸腺瘤和胸腺癌诊治理念的升级和手段的进步。

利益冲突:无。

作者贡献:李家贺、向光宇参与起草,撰写论文;张继朋、贾澄辉参与设计及修改论文;常婷、阮哲、巩刚参与修改论文;卢强参与选题和设计,修改论文。

参考文献

- Marx A, Chan JKC, Chalabreysse L, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the thymus and mediastinum: What is new in thymic epithelial, germ cell, and mesenchymal tumors? *J Thorac Oncol*, 2022, 17(2): 200-213.
- Liu H, Gu Z, Qiu B, et al. A recurrence predictive model for thymic tumors and its implication for postoperative management: A Chinese alliance for research in thymomas database study. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(3): 448-456.
- Fu H, Gu ZT, Fang WT, et al. Long-term survival after surgical treatment of thymic carcinoma: A retrospective analysis from the chinese alliance for research of thymoma database. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(2): 619-625.
- Litvak AM, Woo K, Hayes S, et al. Clinical characteristics and outcomes for patients with thymic carcinoma: evaluation of Masaoka staging. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(12): 1810-1815.
- Kondo K, Monden Y. Therapy for thymic epithelial tumors: A clinical study of 1, 320 patients from Japan. *Ann Thorac Surg*, 2003, 76(3): 878-884.
- Eng TY, Fuller CD, Jagirdar J, et al. Thymic carcinoma: State of the art review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 59(3): 654-664.
- NCCN guidelines version 1. 2023 thymomas and thymic carcinomas. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1469>. Accessed on 2022-12-31
- Dong J, Li W, Zeng Q, et al. CT-guided percutaneous step-by-step radiofrequency ablation for the treatment of carcinoma in the caudate lobe. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(39): e1594.
- Leuzzi G, Rocco G, Ruffini E, et al. Multimodality therapy for locally advanced thymomas: A propensity score-matched cohort study from the European Society of Thoracic Surgeons Database. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2016, 151(1): 47-57.
- Dong J, Yuan S, Chang B, et al. An exploratory study of CT-guided percutaneous radiofrequency ablation for stage I thymoma. *Cancer Imaging*, 2019, 19(1): 80.
- Vogel J, Berman AT, Lin L, et al. Prospective study of proton beam radiation therapy for adjuvant and definitive treatment of thymoma and thymic carcinoma: Early response and toxicity assessment. *Radiother Oncol*, 2016, 118(3): 504-509.
- Lidestahl A, Johansson G, Siegbahn A, et al. Estimated risk of radiation-induced cancer after thymoma treatments with proton- or X-ray beams. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(20): 5153.
- Zhu HJ, Hoppe BS, Flampouri S, et al. Rationale and early outcomes for the management of thymoma with proton therapy. *Transl Lung Cancer Res*, 2018, 7(2): 106-113.
- Loehrer PJ, Wang W, Johnson DH, et al. Octreotide alone or with prednisone in patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: An Eastern Cooperative Oncology Group Phase II Trial. *J Clin Oncol*, 2004, 22(2): 293-299.
- Palmieri G, Montella L, Martignetti A, et al. Somatostatin analogs and prednisone in advanced refractory thymic tumors. *Cancer*, 2002, 94(5): 1414-1420.
- Kitadai R, Okuma Y. Future perspective of chemotherapy and pharmacotherapy in thymic carcinoma. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(20): 5239.
- Moran CA, Weissferdt A, Kalhor N, et al. Thymomas I: A clinicopathologic correlation of 250 cases with emphasis on the World Health Organization schema. *Am J Clin Pathol*, 2012, 137(3): 444-450.
- WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracictumours. In: WHO Classification of Tumours. 5th ed 5. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2021.
- Taylor C, Munro AJ, Glynn-Jones R, et al. Multidisciplinary team working in cancer: What is the evidence? *BMJ*, 2010, 340: c951.
- Pillay B, Wootten AC, Crowe H, et al. The impact of multidisciplinary team meetings on patient assessment, management and outcomes in oncology settings: A systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev*, 2016, 42: 56-72.
- Roden AC, Ahmad U, Cardillo G, et al. Thymic carcinomas-A concise multidisciplinary update on recent developments from the Thymic Carcinoma Working Group of the International Thymic Malignancy Interest Group. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(5): 637-650.
- Brown GTF, Bekker HL, Young AL. Quality and efficacy of multidisciplinary team (MDT) quality assessment tools and discussion checklists: A systematic review. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 286.
- 王仓红,朱靓,陈博洋,等.肿瘤多学科团队诊疗模式评价指标体系的构建. *循证护理*, 2022, 8(23): 3209-3213.
- Strange CD, Ahuja J, Shroff GS, et al. Imaging evaluation of thymoma and thymic carcinoma. *Front Oncol*, 2022, 11: 810419.
- Oramas DM, Moran CA. Thymoma: Challenges and pitfalls in biopsy interpretation. *Adv Anat Pathol*, 2021, 28(5): 291-297.
- Rappaport JMP, Huang J, Ahmad U. Thymic malignancy-Updates in staging and management. *Surg Oncol Clin N Am*, 2020, 29(4): 581-601.

- 27 Chiappetta M, Lococo F, Pogliani L, *et al.* Masaoka-Koga and TNM staging system in thymic epithelial tumors: Prognostic comparison and the role of the number of involved structures. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(21): 5254.
- 28 Wright CD. Management of thymomas. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2008, 65(2): 109-120.
- 29 Dettterbeck FC, Nicholson AG, Kondo K, *et al.* The Masaoka-Koga stage classification for thymic malignancies: Clarification and definition of terms. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(7 Suppl 3): S1710-S1716.
- 30 Burt BM, Yao X, Shrager J, *et al.* Determinants of complete resection of thymoma by minimally invasive and open thymectomy: Analysis of an international registry. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(1): 129-136.
- 31 Friedant AJ, Handorf EA, Su S, *et al.* Minimally invasive versus open thymectomy for thymic malignancies: Systematic review and meta-analysis. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(1): 30-38.
- 32 Davenport E, Malthaner RA. The role of surgery in the management of thymoma: A systematic review. *Ann Thorac Surg*, 2008, 86(2): 673-684.
- 33 Zhang C, Wang Q, Hu L, *et al.* The prognostic value of postoperative radiotherapy for thymoma and thymic carcinoma: A propensity-matched study based on SEER database. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(19): 4938.
- 34 Hamaji M, Shah RM, Ali SO, *et al.* A meta-analysis of postoperative radiotherapy for thymic carcinoma. *Ann Thorac Surg*, 2017, 103(5): 1668-1675.
- 35 Jackson MW, Palma DA, Camidge DR, *et al.* The impact of postoperative radiotherapy for thymoma and thymic carcinoma. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(4): 734-744.
- 36 Falkson CB, Vella ET, Ellis PM, *et al.* Surgical, radiation, and systemic treatments of patients with thymic epithelial tumors: A systematic review. *J Thorac Oncol*, 2022, S1556-0864(22): 01877-9.
- 37 Lim YJ, Kim E, Kim HJ, *et al.* Survival impact of adjuvant radiation therapy in masaoka stage II to IV Thymomas: A systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 94(5): 1129-1136.
- 38 Bott MJ, Wang H, Travis W, *et al.* Management and outcomes of relapse after treatment for thymoma and thymic carcinoma. *Ann Thorac Surg*, 2011, 92(6): 1984-1991.
- 39 Ma WL, Lin CC, Hsu FM, *et al.* Clinical outcomes for patients with thymoma and thymic carcinoma after undergoing different front-line chemotherapy regimens. *Cancer Med*, 2022, 11(18): 3445-3456.
- 40 Conforti F, Pala L, De Pas T, *et al.* Investigational drugs for the treatment of thymic cancer: A focus on phase 1 and 2 clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs*, 2022, 31(9): 895-904.
- 41 Grassin F, Paleiron N, André M, *et al.* Combined etoposide, ifosfamide, and cisplatin in the treatment of patients with advanced thymoma and thymic carcinoma. *A French experience. J Thorac Oncol*, 2010, 5(6): 893-897.
- 42 Meurgey A, Girard N, Merveilleux du Vignaux C, *et al.* Assessment of the ITMIG statement on the WHO histological classification and of the eighth TNM staging of thymic epithelial tumors of a series of 188 thymic epithelial tumors. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(10): 1571-1581.

收稿日期: 2023-02-03 修回日期: 2023-02-13
本文编辑: 刘雪梅