

• 综述 •

胸腺神经内分泌肿瘤的诊疗进展



张家齐, 陈野野, 周梦馨, 黄诚, 张晔, 郭超, 李单青

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 胸外科 (北京 100730)

【摘要】 胸腺神经内分泌肿瘤是一种罕见疾病, 具有生物学侵袭性, 预后较差; 其临床表现不典型, 部分肿瘤可异位分泌肾上腺皮质激素, 引起内分泌症状。由于发病率低、异质性强, 临床诊疗难度大, 新型治疗方案难以突破。早期完整手术切除是有效治疗手段。对于晚期肿瘤, 期待新药物的临床试验, 提高患者生存预后。

【关键词】 胸腺; 神经内分泌肿瘤; 进展; 综述

Progress in diagnosis and treatment of thymic neuroendocrine tumors

ZHANG Jiaqi, CHEN Yeye, ZHOU Mengxin, HUANG Cheng, ZHANG Ye, GUO Chao, LI Shanqing

Department of Thoracic Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, 100730, P. R. China

Corresponding author: LI Shanqing, Email: lishanqing@pumch.cn

【Abstract】 Thymic neuroendocrine tumors (TNETs) are a series of rare diseases with aggressive biology and poor prognosis. Clinical manifestations of TNETs are atypical, and ectopic secretion of adrenocorticotrophic hormone can be found in some cases, resulting in associated endocrine symptoms. Due to the low morbidity and strong heterogeneity, it's difficult to diagnose, treat and obtain new treatment regimen. Early complete surgical resection is an effective treatment. For advanced cancer, clinical trials of new drugs are expected to improve the survival of patients.

【Key words】 Thymus; neuroendocrine tumors; progress; review

Foundation item: Wu Jieping Medical Foundation (FW-HXKT2019102802095)

神经内分泌肿瘤 (neuroendocrine tumors, NETs) 是一组异质性、上皮增生性肿瘤, 具有神经、内分泌分化特征, 包括分泌颗粒、突触样囊泡及分泌胺和/或肽激素; 最早由 Siegfried Oberndorfer 在 1907 年首次提出, 用来描述一系列小肠上皮肿瘤, 其表现出较小肠腺癌更扁平的形态和更良性/惰性的生物学行为, 并将其命名为“类癌”^[1-2]。此后, 此类病变的神经内分泌特性被 Masson 教授所发现, 传统意义的“类癌”逐渐被更为广泛的 NETs 替代^[3]。NETs 最常见的起源部位包括胃肠道、肺、支气管、胸腺以及胰腺, 罕见部位包括甲状旁腺、甲状腺、肾上腺及垂体等。

胸腺神经内分泌肿瘤 (thymic neuroendocrine tumors, TNETs) 最早由 Rosai 和 Higa^[4] 在 1972 年提出, 是一种罕见疾病, 侵袭性强, 预后较其它

NETs 相对差^[5-6], 而且常与异位促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 综合征相关。TNETs 发病率低, 异质性强, 预后相对不良, 本文旨在综述目前 TNETs 的诊疗进展, 供临床实践参考。

1 流行病学

TNETs 的发病机制不详, 通常散发, 约占所有 NETs 的 0.4%, 占胸腺肿瘤的 2%~5%^[5,7-9]。根据美国监测、流行病学和最终结果 (surveillance, epidemiology, and end results, SEER) 数据库资料的分析结果显示^[7,9], TNETs 每年发病率约 0.02/100 000 人, 中位诊断年龄 57 岁 (较其他 NETs 患者年轻), 男女比例约 3:1。分泌 ACTH 的 TNETs (多为类癌) 患者相对更年轻, 中位年龄 21 岁^[10-11]。约 3%~6% 的 1 型多发内分泌肿瘤 (multiple endocrine neoplasia type 1, MEN1) 患者存在胸腺类癌^[12], 而 25% 左右的胸腺类癌可见于 MEN1^[13], 胸腺类癌相关的 MEN1 更多见于女性和

DOI: 10.7507/1007-4848.202011013

基金项目: 吴阶平医学基金会资助课题 (FW-HXKT2019102802095)

通信作者: 李单青, Email: lishanqing@pumch.cn

非吸烟患者^[12]。约 8.3% 的 TNETs 患者存在同时性或异时性第二原发癌，常见部位包括前列腺癌和皮肤癌^[14]。

2 临床表现及影像学特点

2.1 临床表现

TNETs 通常表现为前纵隔肿物，具有侵袭性，多数患者在确诊时即存在局部浸润。早期、体积较小的肿瘤，临床表现不典型，常因体检或其它原因行胸部影像学检查时被检出。TNETs 的症状体征根据肿瘤及转移灶的占位效应和内分泌功能可以分为胸内表现和胸外表现。

TNETs 可因肿瘤局部占位效应引起咳嗽、胸痛、呼吸困难等临床症状；若肿瘤侵犯上腔静脉，可引起上腔静脉综合征；若肿瘤累及膈神经、喉返神经，可出现膈肌麻痹、声音嘶哑等症状。

TNETs 可出现副肿瘤综合征。胸腺瘤患者常合并重症肌无力症状，但 TNETs 合并重症肌无力仅见于散在病案报道或小规模的病例总结^[15-16]。有单个病例报道胸腺小细胞癌引起边缘性脑炎^[17]。相比于胃肠道 NETs，胸部 NETs 是异位 ACTH 分泌的主要来源^[18-19]，此类患者通常表现为 Cushing 综合征。

相比于胸腺癌，TNETs 淋巴结转移更为多见；TNETs 常见转移部位包括胸腔内淋巴结，全身转移多见于骨转移、腹腔淋巴结转移、肺转移及肝转移等^[20-21]。胸外转移可因转移灶引起相应脏器的异常体征。

2.2 影像学特点

目前 TNETs 的发现与定位仍依赖各种影像学辅助检查。

胸部增强计算机断层成像 (computed tomography, CT) 是诊断 TNETs 的最佳影像学检查手段，也是目前评估手术可行性的最常用检查方法。CT 不仅能精确定位病变，评估病变形态学特征，而且能分辨病变与周围组织脏器的毗邻关系，并评估纵隔淋巴结肿大情况。少数 TNETs，如早期典型类癌 (typical carcinoid, TC) 表现为边界清楚的均质、类圆形病变，可均匀强化。而大多数 TNETs 在 CT 上表现为前上纵隔包块、分叶，常见外侵，增强时可见不均匀强化；内部密度不均提示可能存在出血或坏死；有时还可合并点状钙化。

生长抑素受体显像 (somatostatin receptor scintigraphy, SRS) 对于 TNETs 的诊断具有重要提示意义。TNETs 常有高表达的生长抑素受体，应用

放射性核素标记的奥曲肽进行核显像可定位相关病变，尤其对于异位 ACTH 综合征患者的定位定性诊断至关重要。SRS 阳性的肿瘤亦为靶向治疗提供了一定的依据。但并不是所有的 NETs 均表达生长抑素受体，而且 SRS 也无法清晰显示肿瘤边界及外侵程度，因此 SRS 在 TNETs 中的应用受到一定限制。

核磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 可以评估 TNETs 性质及与周围血管毗邻关系。以往因为肺部气体的干扰，MRI 较少应用于胸部；由于 MRI 对软组织分辨的优势，近年来越来越多地应用于纵隔，尤其是胸腺病变的检查。MRI 不仅可以鉴别正常胸腺组织与胸腺增生、胸腺囊性病变与实性病变等，还可以评估病变外侵程度，尤其是对心包、心脏以及大血管的侵犯，以初步评估手术可行性以及判断是否需要行大血管置换等。近年来，有研究^[22]利用 MRI 中的表观扩散系数和扩散加权成像参数来鉴别早期和进展期的胸腺上皮肿瘤，虽然研究中纳入了 TNETs，但此研究并未区分 TNETs 和其它类型胸腺癌。

正电子发射断层显像/计算机断层成像 (positron emission tomography/computed tomography, PET/CT) 可以用来评估 TNETs 患者有无其它部位转移，鉴别肿瘤临床分期。目前尚缺乏针对 TNETs 的 PET/CT 研究，临床上常用于术前评估是否有淋巴结或远处转移，如淋巴结、骨、肺及肝脏等。

3 诊断标准及病理分型

组织病理学检查是诊断 TNETs 的金标准。除了小细胞癌，免疫组织化学 (组化) 对于大多 TNETs 的准确诊断分型至关重要。穿刺活检标本少，免疫组化技术实施困难，可能无法获取准确的病理诊断^[23]，但目前尚无研究评估穿刺活检对于 TNETs 的诊断价值。根据 2015 版世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 胸腺肿瘤组织分类^[24]，TNETs 主要分为四类：TC (低级别)、不典型类癌 (atypical carcinoid, AC) (中级别)、大细胞神经内分泌癌 (large-cell neuroendocrine carcinoma, LCNEC) (高级别) 和小细胞癌 (small-cell carcinoma, SCC) (高级别)；同时摒弃“分化良好”、“分化差”NETs 之说。类癌和 LCNEC 的组织学“神经内分泌分化”的诊断依据要求至少 50% 的细胞强表达或弥漫表达至少 1 种神经内分泌标志物 (嗜铬蛋白 A、突触素、CD56 和神经元特异性烯醇化酶)；SCC 主要依据显微镜下组织学诊断，神经内分泌标志物的表达不是必需诊断标准。



2021年,WHO发布第5版胸部肿瘤病理分型,继续沿用2015年第4版的TNETs分型标准及命名编码;新版再次强调,对于SCC和LCNEC混合型,要求LCNEC成分≥10%;若LCNEC成分<10%,则仅记为SCC^[25]。WHO TNETs病理分类分级见表1。

目前的WHO组织分型中,Ki-67指数是胃肠道NETs的重要分级指标,不常规作为TNETs的分类标准,尤其对于TC及类癌的区分意义不大^[25];但Ki-67可能是TNETs的预后指标之一^[26]。

4 肿瘤分期系统

由于胸腺肿瘤相对少见,目前尚缺乏正式、统一的分期策略。目前最常采用的胸腺肿瘤分期策略是Masaoka-Koga分期系统。此分期系统是国际胸腺恶性肿瘤兴趣小组(International Thymic Malignancy Interest group, ITMIG)整合1981年Masaoka分期系统^[27]和1994年Koga^[28]提出的改良版本。于2011年提出的Masaoka-Koga分期系统^[29],其主要评估原发胸腺肿瘤的局部浸润情况,淋巴结转移并非主要指标。ITMIG胸腺肿瘤Masaoka-Koga分期系统描述见表2。

Masaoka-Koga分期系统是目前应用最为广泛的胸腺肿瘤分期系统,但是其中很多细节并未得到明确、规范的定义和区分;而且,Masaoka-Koga分期系统的建立更多的是基于胸腺瘤和少部分胸腺癌的数据,因此也存在选择偏倚的缺陷。2009年以来,ITMIG和国际肺癌研究协会(International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC)为了促进胸腺恶性肿瘤分期系统的规范化,更好地为医生、患者提供疾病指导,集齐全球105个单位、共10808例患者的胸腺肿瘤资料,于2014年共同

提出新的胸腺肿瘤TNM分期策略,但仅纳入了极少数的TNETs^[30]。此分期策略已于2017年在美国癌症联合委员会/国际抗癌联盟(American Joint Council on Cancer/Union for International Cancer Control, AJCC/UICC)的第八版肿瘤TNM分期中正式公布,具体分期描述及分期分组见表3和表4。

Meurgey等^[31]于2017年通过回顾性分析单中心181例胸腺肿瘤患者的资料,验证了TNM分期系统的可行性及诊断价值,但其中并不包含TNETs。而Zhao等^[32]曾针对试行TNM分期系统对分化良好的胸腺神经内分泌癌(类癌)进行分期评估验证,结果显示无论Masaoka-Koga分期或拟

表2 ITMIG胸腺肿瘤Masaoka-Koga分期系统

分期	定义
I期	肉眼和显微镜下肿瘤未侵透包膜;或者无包膜者,肿瘤未侵犯周围组织
IIa期	显微镜下侵透包膜
IIb期	肉眼侵入胸腺或周围脂肪组织;或紧邻(而非突破)纵隔胸膜或心包(显微镜下证实胸腺周围浸润,但未侵及纵隔胸膜或心包纤维层)
III期	肉眼侵犯周围器官(心包、大血管、肺等);显微镜下证实纵隔胸膜、心包、肺实质、膈神经、迷走神经、大血管受累
IVa期	胸膜或心包转移(显微镜下证实)
IVb期	淋巴或血行转移(淋巴结包括前纵隔、胸腔内、前/下颈部淋巴结或其它胸外淋巴结)

ITMIG: 国际胸腺恶性肿瘤兴趣小组

表3 IASLC/ITMIG胸腺恶性肿瘤TNM分期系统-T/N/M分期描述

分期	描述
T	T1a期 肿瘤位于胸腺内,无论有无包膜、有或无纵隔脂肪浸润,均无纵隔胸膜侵犯
	T1b期 直接侵犯纵隔胸膜,但无纵隔其它结构受侵
	T2期 侵犯心包(部分或全层)
	T3期 侵犯肺、胸壁、膈神经、头臂静脉、上腔静脉、心包外的肺门血管
	T4期 侵犯主动脉弓、主肺动脉、气管、食管或心肌
N	N0期 无淋巴结转移
	N1期 前纵隔淋巴结(胸腺旁)转移
	N2期 深部胸内或颈部淋巴结转移
M	M0期 没有胸膜、心包或远处转移
	M1a期 孤立性胸膜或心包转移灶
	M1b期 肺实质内转移灶或远处器官转移

IASLC: 国际肺癌研究协会; ITMIG: 国际胸腺恶性肿瘤兴趣小组

表1 2021年WHO TNETs病理分类分级

系统命名法	分级	组织病理
TC	低级别	<2核分裂/2mm ² , 没有坏死
AC	中高级别	<2核分裂/2mm ² , 有坏粉刺样坏死; 或2~10核分裂/2mm ² , 有粉刺样无坏死
LCNEC	高级别	>10核分裂/2mm ² , 具有神经内分泌形态, 地图样坏死, 且至少10%的细胞表达一种神经内分泌标志物
SCC	高级别	典型小细胞组织特点

TC: 典型类癌; AC: 不典型类癌; LCNEC: 大细胞神经内分泌癌; SCC: 小细胞癌; WHO: 世界卫生组织; TNETs: 胸腺神经内分泌肿瘤

推行的 TNM 分期系统均不能直观地显示胸腺类癌患者生存曲线上的有序性。近年, Dinter 等^[33] 利用全基因测序技术, 将 TNETs 分为不同的分子簇亚型, 结合核分裂数、Ki-67 指数和染色体不稳定评分等指标, 提出了一种新的分子形态学分类方法, 但仍需更多的数据加以验证。

5 治疗策略

由于 TNETs 相对罕见, 制定规范化的治疗策略存在很大难度。不同于胸腺瘤和胸腺癌, 美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南将 TNETs 的诊疗归为

表 4 IASLC/ITMIG 胸腺恶性肿瘤 TNM 分期系统-分期分组

分期	肿瘤	淋巴结	转移
I 期	T1	N0	M0
II 期	T2	N0	M0
III A 期	T3	N0	M0
III B 期	T4	N0	M0
IV A 期	任何 T	N1	M0
	任何 T	N0, N1	M1a
IV B 期	任何 T	N2	M0, M1a
	任何 T	任何 N	M1b

IASLC: 国际肺癌研究协会; ITMIG: 国际胸腺恶性肿瘤兴趣小组

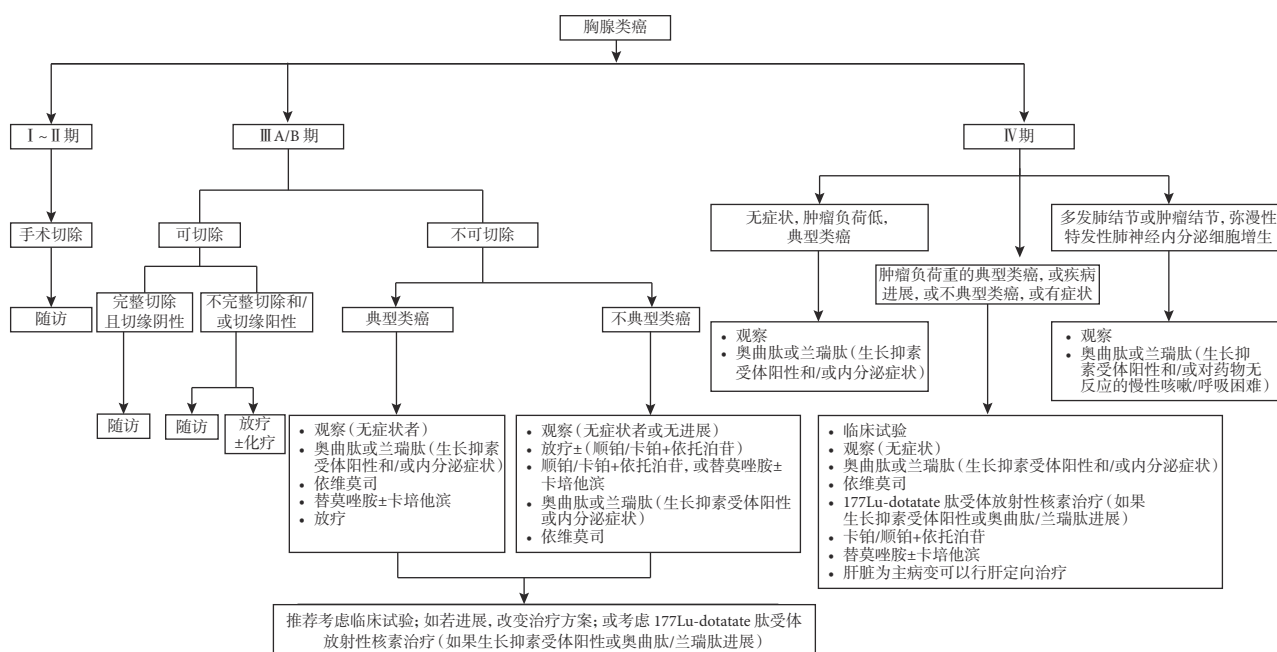


图 1 胸腺类癌治疗决策流程图

化疗: 化学治疗; 放疗: 放射治疗

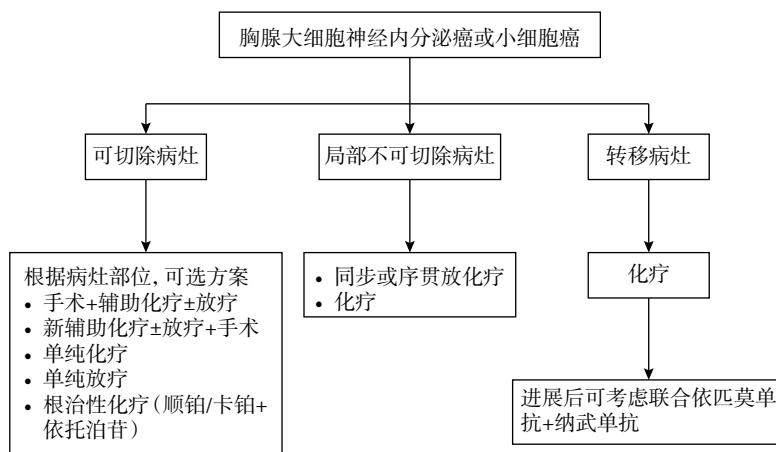


图 2 胸腺大细胞神经内分泌癌和小细胞癌治疗决策流程图

化疗: 化学治疗; 放疗: 放射治疗

“Neuroendocrine and Adrenal Tumors”系列。根据 2021 年第 2 版的 NCCN 指南^[34]，完整手术切除是可切除病灶的首选治疗方案；不可切除病灶或转移病灶可尝试放射治疗（放疗）、化学治疗（化疗）、靶向治疗等；对于高级别 NETs 可考虑免疫治疗，但仍需大量的规范化临床试验提供更有力的临床证据。我们根据 NCCN 指南的推荐，将 TNETs 的治疗决策绘制成流程图，见图 1、图 2。

完整手术切除对于早期患者的生存至关重要；目前尚无充足的数据说明微创技术与传统开放手术对于 TNETs 患者的生存差异，但手术切除的完整性应该作为第一原则。虽然目前胸腺肿瘤的手术入路由传统的开胸手术逐步发展到胸腔镜下、经剑突下以及机器人辅助的微创手术入路，但目前尚无研究对比不同手术入路对 TNETs 治疗效果的差异。近期，美国《胸外科年鉴》^[35]和《欧洲心胸外科杂志》^[36]先后发表了关于胸腺上皮肿瘤累及邻近大血管的患者手术治疗结局，两者结论均认为大血管的切除与重建不影响患者的长期生存。对于结果的解读，一方面手术治疗的患者预后存在非劣性，这或许能够给胸外科医生面对复杂手术时带来一些信心；另一方面是患者治疗模式的最优化探索。这两组报道均未纳入 TNETs 患者，但从手术治疗角度而言，切除肿瘤邻近受累组织也属于完整切除肿瘤的一方面。我们期待针对 TNETs 人群的临床分析。有研究^[37-39]发现，相比于胸腺癌，TNETs 具有更高的淋巴结转移率，此类患者往往预后不良，手术切除淋巴结进行病理检查可以明确肿瘤分期，但淋巴结切除是否可以改善此类患者的生存预后，尚无有力的研究结果加以说明，仍需大量的高级别、深层次的临床研究加以证实。

由于发病率低，目前 TNETs 以铂类为基础的辅助化疗方案更多地来源于传统胸腺癌/胸腺瘤的化疗经验。有研究^[40-41]认为，新辅助或辅助化疗患者的预后较差，但不除外与患者较晚的肿瘤分期相关。

基于 SEER 数据库的回顾性研究^[42]结果显示，TNETs 术后辅助放疗能够改善 Masaoka-Koga III ~ IV 期患者的总体生存 (overall survival, OS)；Wang 等^[43]通过 18 例 TNETs 回顾性研究亦提出术后辅助放疗可以提高局部控制率。但另外一项基于 SEER 的研究^[40]认为，放疗可以降低局限期 TNETs 的 OS 率，但能够提高进展期 TNETs 的 OS 率。目前对于术后辅助放疗的适应证及生存获益尚缺乏多中心、前瞻性的研究证据。

对于术后复发病灶，手术切除可作为治疗方案之一。但有研究^[1,44]认为，相比于手术，化疗可能更为适用。最佳化疗方案的制定仍需针对 TNETs 人群的规范化临床研究。

对于异位分泌 ACTH 的 TNETs，原发肿瘤病灶的切除可以改善此类患者生存预后，以及提高患者内分泌症状的控制率^[10,45]。但是异位 ACTH 综合征的患者管理，仍需内分泌科专科医生的共同参与。同样，若合并其它 MEN1 肿瘤，也需要其他专科医生协助处理。

NCCN 指南中推荐奥曲肽/兰瑞肽、依维莫司、替莫唑胺等靶向、免疫抑制及抗肿瘤药物作为不可切除患者的可选方案之一。但是，此类药物的临床应用经验均基于其它 NETs 或者胸腺瘤/癌的临床试验，仅偶见散在 TNETs 病例应用报道，目前尚无针对 TNETs 人群的独立研究。

目前仅有少量的临床试验^[46-47]评估免疫治疗在胸腺恶性肿瘤中的临床应用，常用的药物是 Pembrolizumab；但此类研究并不常规纳入 TNETs，也缺乏对 TNETs 的个体化分析。2018 年 *Lancet Oncology* 杂志公布了一项 Pembrolizumab 在一线治疗失败的复发性胸腺癌的单臂、单中心的 2 期临床研究结果^[47]，其中纳入 6 例（总共 40 例）TNETs，结果提示所有患者总体反应率达 22.5%，高表达程序性死亡配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 的胸腺肿瘤患者能够获得更长的生存时间；但此试验中患者出现了较其它肿瘤更严重的自身免疫副反应。已经有多项研究结果证实，PD-L1 在胸腺瘤和胸腺癌中存在高表达，但是并没有研究阐述 PD-L1 在 TNETs 的表达情况以及相关药物的临床应用经验^[48]。对于晚期 TNETs 患者，新药物的临床试验或许是一个不错的思路。

6 预后

由于病例数偏少，且异质性较强，对于 TNETs 的生存预后尚无共识。目前认为胸腺类癌患者预后可能与胸腺癌患者类似^[21,49-50]；完整手术能够改善可切除 TNETs 患者的生存预后^[40-41,51-52]。我们根据近 10 年不同文献报道的相关研究结果，将患者临床特点和生存情况及预后影响因素归纳总结，按时间顺序列出；见表 5。部分学者基于 SEER 数据库资料分析^[42,51]，发现总体 TNETs 患者的生存时间长于胸腺癌患者，相同的结论也可见于欧洲胸外科医师协会和 ITMIG 的多中心研究^[49]，可能与胸腺癌患者具有更高的病理分期相关；我国单中心数据^[21]

表 5 近 10 年文献报道 TNETs 的临床特点及生存情况 (例)

年份/作者	中心	入组标准	病例数	中位年龄 (岁)	性别 (男/女)	TC	AC	LCNEC	SCC	副肿瘤综合征	合并 MEN1 率 (%)	淋巴结转移	生存	预后因素
2020 Hamaji ^[53]	多中心	高级别/低分化 TNETs	21	61	15/6	不详	不详	12	3	1	不详	14.3	OS: 5年 64.6%	不详
2019 Dinter ^[33]	多中心	TNETs	107	51	82/25	22	51	28	6	不详	不详	不详	中位 OS: TC 48 个月, AC 59 个月, LCNEC 30 个月, SCC 1 个月	不详
2019 Song ^[51]	SEER	胸腺癌和 TNETs	122	不详	不详	不详	不详	不详	不详	不详	不详	不详	中位 OS: 92 个月 (胸腺癌 52 个月)	不详
2019 Corsini ^[41]	单中心	TNETs	49	46	36/13	6	30	9	7	11	46	46	中位 OS: 83.7 个月	手术 ↑
2018 Ose ^[52]	多中心	TNETs	30	54.3 (平均)	25/5	7	11	3	9	1	3	20	OS: 5年 77%, 10年 35%	手术 ↑
2018 Bian ^[40]	SEER	TNETs	173	54.7	121/52	60	34	79	不详	不详	不详	不详	OS: 男 103.4 个月 vs. 女 63.7 个月	手术 ↑, 男性 ↑, 分期 ↓, 化疗 ↓
2018 Wen ^[42]	SEER	TNETs	293	59	202/91	66	41	34	不详	不详	19.50	19.50	中位 OS: 82.9 个月	手术 ↑, 术后放疗 ↑
2018 Araki ^[20]	单中心	TNETs	14	44	11/3	1	8	5	0	1	3	50.00	不详	不详
2017 Zhao ^[21]	单中心	胸腺癌和胸腺类癌	56	54 (平均)	47/9	56	不详	不详	不详	不详	28.60	28.60	中位 OS: 105 个月	手术 ↑, 分期 ↓
2017 Ma ^[54]	单中心	TNETs	41	50.8 (平均)	31/10	12	14	1	14	不详	不详	不详	中位 OS: 26 个月	低级别 ↑, 手术 ↑, CgA 阴性 ↑
2016 Filosso ^[49]	多中心	胸腺癌和 TNETs	202	55	155/47	49	71	49	不详	不详	不详	不详	中位 OS: 7.5 年	手术 ↑, 分期 ↓
2016 Christakis ^[12]	单中心	胸腺类癌和 MEN1	9	40.3 (平均)	6/3	9	不详	不详	不详	9	9	9	OS: 5年 100%, 10年 45%	不详
2016 Zhao ^[32]	单中心	分化良好 TNETs	61	54.6 (平均)	52/9	24	37	不详	不详	不详	31.00	31.00	OS: 5年 72%	男性 ↑, 大小 ↓
2016 Chen ^[10]	单中心	异位 ACTH-TNETs	16	32.5	8/8	6	10	不详	不详	16	不详	不详	中位 OS: 41 个月	手术 ↑, 分期 ↓
2016 Wang ^[43]	单中心	TNETs	18	48	13/5	2	10	3	3	0	不详	不详	OS: 5年 67.7%	手术 ↑, 分级 ↓
2015 Weksler ^[37]	SEER	胸腺癌或 TNETs	53	不详	不详	不详	不详	不详	不详	不详	62.30	62.30	中位 OS: 85 个月	淋巴结转移 ↓
2014 Ströbel ^[55]	多中心	TNETs	73	52	54/18	13	40	20	11	4	不详	不详	中位 OS: TC: 126 个月, AC 52 个月, 高级别 NEC 10 个月	分期, 病理类型
2012 Soomin ^[56]	单中心	TNETs	21	49	15/6	18	0	3	0	3	不详	不详	中位 OS: 34 个月	不详
2012 Cardillo ^[26]	多中心	TNETs	35	53.1 (平均)	27/8	17	13	5	0	14	不详	不详	中位 OS: 153 个月	大小 ↓, Ki-67 ↓
2010 Gaur ^[9]	SEER	TNETs	160	57	116/44	93	16	9	不详	不详	不详	不详	中位 OS: 64 个月	手术 ↑, 分期 ↓, 大小 ↓

OS: 总生存; ↑: 与预后正相关; ↓: 与预后负相关; SEER: 监测、流行病学和最终结果; TNETs: 胸腺神经内分泌肿瘤; MEN1: 1 型多发性内分泌肿瘤; ACTH: 异位促肾上腺皮质激素; NEC: 神经内分泌癌; TC: 典型类癌; AC: 不典型类癌; LCNEC: 大细胞神经内分泌癌; SCC: 小细胞癌; CgA: 绿原酸; 化疗: 化学治疗; 放疗: 放射治疗

显示 TNETs 患者的生存与胸腺癌患者无明显差异；Weksler^[37] 研究亦表明，TNETs 虽然具有更高的淋巴结转移率，但是 OS 与胸腺癌患者差异无统计学意义。值得关注的是，2021 年，上海胸科医院方文涛教授等公布一项国际多中心 TNETs 的临床病理结果及治疗结局；病例纳入时间 1989—2016 年，共 146 例 TNETs 患者，其中完整手术切除的 TNETs 患者的 5 年生存率为 77.2%，未手术或不完整切除的患者 5 年生存率为 51.2%；多因素分析结果显示，低分化、高分期、未手术或不完整切除是患者不良预后的独立危险因素^[57]。总体而言，早期 TNETs 患者，完整手术切除是有效治疗手段。肿瘤分期、分级是影响患者生存预后的重要指标。

对于异位 ACTH 分泌的 TNETs，ACTH 水平是否影响患者 OS，尚无证据说明^[10]。一项针对胃肠道和胸部 NETs 的异位 ACTH 综合征患者的生存分析^[18] 显示，异位 ACTH 综合征的患者 5 年生存率低于非异位 ACTH 综合征的 NETs 患者^[18]。

7 总结

TNETs 是一种罕见疾病，异质性强，具有侵袭性，淋巴结转移率高，晚期病例预后差。早期完整手术切除是 TNETs 的有效治疗手段。合并异位 ACTH 分泌和 MEN1 相关的 NETs 需要多学科团队协同诊疗。术后辅助治疗策略缺乏高级别的临床试验证据。免疫治疗作为晚期实体肿瘤的有效手段之一，可以尝试针对 TNETs 人群开展更加规范的临床试验。正如 Marx 等^[25] 所呼吁的一样，我们需要更多的全球性合作，扩大 TNETs 的研究样本量，促进 TNETs 的分析以及临床标志物的研究。

利益冲突：无。

作者贡献：张家齐负责论文设计及论文初稿撰写；周梦馨、张晔、郭超负责文献搜集与筛查（数据整理与分析）；陈野野、黄诚、李单青负责论文审阅与修改。

参考文献

- Modlin IM, Shapiro MD, Kidd M, Siegfried oberndorfer: Origins and perspectives of carcinoid tumors. *Hum Pathol*, 2004, 35(12): 1440-1451.
- Klöppel G. Oberndorfer and his successors: From carcinoid to neuroendocrine carcinoma. *Endocr Pathol*, 2007, 18(3): 141-144.
- Uccella S, La Rosa S, Volante M, et al. Immunohistochemical biomarkers of gastrointestinal, pancreatic, pulmonary, and thymic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Pathol*, 2018, 29(2): 150-168.
- Rosai J, Higa E. Mediastinal endocrine neoplasm, of probable thymic origin, related to carcinoid tumor. *Clinicopathologic study* of 8 cases. *Cancer*, 1972, 29(4): 1061-1074.
- Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35, 825 cases in the United States. *J Clin Oncol*, 2008, 26(18): 3063-3072.
- Phan AT, Oberg K, Choi J, et al. NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: Well-differentiated neuroendocrine tumors of the thorax (includes lung and thymus). *Pancreas*, 2010, 39(6): 784-798.
- Hsu C, Chan J K, Yin C, et al. Trends in the incidence of thymoma, thymic carcinoma, and thymic neuroendocrine tumor in the United States. *PLoS One*, 2019, 14(12): e227197.
- Filosso PL, Ruffini E, Solidoro P, et al. Neuroendocrine tumors of the thymus. *J Thorac Dis*, 2017, 9(Suppl 15): S1484-S1490.
- Gaur P, Leary C, Yao JC. Thymic neuroendocrine tumors: A SEER database analysis of 160 patients. *Ann Surg*, 2010, 251(6): 1117-1121.
- Chen YY, Li SQ, Liu HS, et al. Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome caused by neuroendocrine tumors of the thymus: 30-year experience with 16 patients at a single institute in the People's Republic of China. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 2193-2201.
- Neary NM, Lopez-Chavez A, Abel BS, et al. Neuroendocrine ACTH-producing tumor of the thymus—Experience with 12 patients over 25 years. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(7): 2223-2230.
- Christakis I, Qiu W, Silva Figueroa AM, et al. Clinical features, treatments, and outcomes of patients with thymic carcinoids and multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome at MD Anderson Cancer Center. *Horm Cancer*, 2016, 7(4): 279-287.
- Teh BT. Thymic carcinoids in multiple endocrine neoplasia type 1. *J Intern Med*, 1998, 243(6): 501-504.
- Filosso PL, Yao X, Ahmad U, et al. Outcome of primary neuroendocrine tumors of the thymus: A joint analysis of the International Thymic Malignancy Interest Group and the European Society of Thoracic Surgeons databases. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 149(1): 103-109.
- Wu MH, Tseng YL, Cheng FF, et al. Thymic carcinoid combined with myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004, 127(2): 584-585.
- Nakajima J, Okumura M, Yano M, et al. Myasthenia gravis with thymic epithelial tumour: A retrospective analysis of a Japanese database. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016, 49(5): 1510-1515.
- Bordin-Wosk T, Patel SP, Horman SF. GABAB R-mediated paraneoplastic limbic encephalitis due to thymic small cell carcinoma. *J Gen Intern Med*, 2019, 34(8): 1658-1661.
- Kamp K, Alwani RA, Korpershoek E, et al. Prevalence and clinical features of the ectopic ACTH syndrome in patients with gastroenteropancreatic and thoracic neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol*, 2016, 174(3): 271-280.
- Alexandraki KI, Grossman AB. The ectopic ACTH syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*, 2010, 11(2): 117-126.
- Araki T, Sholl LM, Hatabu H, et al. Radiological features and metastatic patterns of thymic neuroendocrine tumours. *Clin Radiol*, 2018, 73(5): 479-484.
- Zhao Y, Gu H, Fan L, et al. Comparison of clinical features and survival between thymic carcinoma and thymic carcinoid patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2017, 52(1): 33-38.
- Li B, Xin YK, Xiao G, et al. Predicting pathological subtypes and

- stages of thymic epithelial tumors using DWI: Value of combining ADC and texture parameters. *Eur Radiol*, 2019, 29(10): 5330-5340.
- 23 Weissferdt A, Moran CA. Neuroendocrine differentiation in thymic carcinomas: A diagnostic pitfall: An immunohistochemical analysis of 27 cases. *Am J Clin Pathol*, 2016, 145(3): 393-400.
- 24 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.
- 25 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.
- 26 Cardillo G, Rea F, Lucchi M, *et al*. Primary neuroendocrine tumors of the thymus: A multicenter experience of 35 patients. *Ann Thorac Surg*, 2012, 94(1): 241-245.
- 27 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.
- 28 Koga K, Matsuno Y, Noguchi M, *et al*. A review of 79 thymomas: Modification of staging system and reappraisal of conventional division into invasive and non-invasive thymoma. *Pathol Int*, 1994, 44(5): 359-367.
- 29 Detterbeck 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): S1710-1716.
- 30 Detterbeck FC, Stratton K, Giroux D, *et al*. The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: Proposal for an evidence-based stage classification system for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(9 Suppl 2): S65-S72.
- 31 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.
- 32 Zhao Y, Shi J, Fan L, *et al*. Evaluation of the proposed International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)/International Thymic Malignancies Interest Group (ITMIG) staging revisions in thymic well-differentiated neuroendocrine carcinoma patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016, 49(2): 569-573.
- 33 Dinter H, Bohnenberger H, Beck J, *et al*. Molecular classification of neuroendocrine tumors of the thymus. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(8): 1472-1483.
- 34 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 4.2021. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1448>. Accessed on [2022-02-10]
- 35 Bertolaccini L, Prisciandaro E, Galetta D, *et al*. Outcomes and safety analysis in superior vena cava resection for extended thymic epithelial tumors. *Ann Thorac Surg*, 2021, 112(1): 271-277.
- 36 Mendogni P, Toker A, Moser B, *et al*. Surgical resection of Masaoka stage III thymic epithelial tumours with great vessels involvement: A retrospective multicentric analysis from the European Society of Thoracic Surgeons thymic database. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2022.
- 37 Weksler B, Holden A, Sullivan JL. Impact of positive nodal metastases in patients with thymic carcinoma and thymic neuroendocrine tumors. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(11): 1642-1647.
- 38 Cheufou DH, Valdivia D, Puhvers S, *et al*. Lymph node involvement and the surgical treatment of thymic epithelial and neuroendocrine carcinoma. *Ann Thorac Surg*, 2019, 107(6): 1632-1638.
- 39 Fang W, Wang Y, Pang L, *et al*. Lymph node metastasis in thymic malignancies: A Chinese multicenter prospective observational study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 156(2): 824-833.
- 40 Bian D, Qi M, Hu J, *et al*. The comparison of predictive factors regarding prognoses and invasion of thymic neuroendocrine tumors preoperatively and postoperatively. *J Thorac Dis*, 2018, 10(3): 1657-1669.
- 41 Corsini EM, Mitchell KG, Sceusi EL, *et al*. Multidisciplinary treatment of thymic neuroendocrine tumors: surgery remains a key component. *J Thorac Dis*, 2019, 11(8): 3391-3398.
- 42 Wen J, Chen J, Chen D, *et al*. Evaluation of the prognostic value of surgery and postoperative radiotherapy for patients with thymic neuroendocrine tumors: A propensity-matched study based on the SEER database. *Thorac Cancer*, 2018, 9(12): 1603-1613.
- 43 Wang H, Yang Y, Fan X, *et al*. Thymic neuroendocrine tumors: An analysis of 18 cases and a literature review. *Transl Cancer Res*, 2016, 5(6): 789-796.
- 44 Miyata R, Hamaji M, Omasa M, *et al*. The treatment and survival of patients with postoperative recurrent thymic carcinoma and neuroendocrine carcinoma: A multicenter retrospective study. *Surg Today*, 2020, 51(4): 502-510.
- 45 Davi MV, Cosaro E, Piacentini S, *et al*. Prognostic factors in ectopic Cushing's syndrome due to neuroendocrine tumors: Multicenter study. *Eur J Endocrinol*, 2017, 176(4): 453-461.
- 46 Cho J, Kim HS, Ku BM, *et al*. Pembrolizumab for patients with refractory or relapsed thymic epithelial tumor: An open-label Phase II trial. *J Clin Oncol*, 2019, 37(24): 2162-2170.
- 47 Giaccone G, Kim C, Thompson J, *et al*. Pembrolizumab in patients with thymic carcinoma: A single-arm, single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2018, 19(3): 347-355.
- 48 Yokoyama S, Miyoshi H. Thymic tumors and immune checkpoint inhibitors. *J Thorac Dis*, 2018, 10(Suppl 13): S1509-S1515.1509-1515.
- 49 Filosso PL, Yao X, Ruffini E, *et al*. Comparison of outcomes between neuroendocrine thymic tumours and other subtypes of thymic carcinomas: A joint analysis of the European Society of Thoracic Surgeons and the International Thymic Malignancy Interest Group. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016, 50(4): 766-771.
- 50 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.
- 51 Song Q, Zhang LL, Qi Y, *et al*. Effect of clinicopathologic features on survival of patients with thymic carcinomas and thymic neuroendocrine tumors: A population-based analysis. *Curr Probl Cancer*, 2019, 43(5): 411-420.
- 52 Ose N, Maeda H, Inoue M, *et al*. Results of treatment for thymic neuroendocrine tumours: Multicentre clinicopathological study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2018, 26(1): 18-24.
- 53 Hamaji M, Omasa M, Nakagawa T, *et al*. Survival outcomes of patients with high-grade and poorly differentiated thymic neuroendocrine carcinoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2020,

- 31(1): 98-101.
- 54 Ma K, Liu Y, Xue Z, *et al.* Treatment, prognostic markers, and survival in thymic neuroendocrine tumors. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(43): e7842.
- 55 Ströbel P, Zettl A, Shilo K, *et al.* Tumor genetics and survival of thymic neuroendocrine neoplasms: A multi-institutional clinicopathologic study. *Genes Chromosomes Cancer*, 2014, 53(9): 738-749.
- 56 Ahn S, Lee JJ, Ha SY, *et al.* Clinicopathological analysis of 21 thymic neuroendocrine tumors. *Korean J Pathol*, 2012, 46(3): 221-225.
- 57 Fang W, Filosso P L, Roden AC, *et al.* Clinicopathological features and current treatment outcomes of neuroendocrine thymic tumours. *Eur J Cardio-Thorac Surg*, 2021, 59(5): 1004-1013.

收稿日期: 2020-11-04 修回日期: 2020-12-12
本文编辑: 刘雪梅