

儿童胸腔巨大肿瘤临床特点及预后因素分析

李红云 沈立 张儒舫

摘要 目的 探讨儿童胸腔巨大肿瘤临床特点及影响预后的相关因素。**方法** 回顾性分析上海交通大学附属儿童医院心胸外科2009年1月~2015年6月收治的76例经手术治疗的原发性胸腔巨大肿瘤患者的临床病理资料,采用Kaplan-Meier法行单因素生存分析。**结果** 本组良性肿瘤35例,以神经节细胞瘤多见(12例),其次为脉管瘤(9例),畸胎瘤(8例);恶性肿瘤41例,以神经母细胞瘤多见(13例),其次为神经节母细胞瘤(7例)和淋巴瘤(7例)。参与随访的70例胸腔巨大肿瘤患者5年生存率>75%;39例胸腔巨大恶性肿瘤患者5年生存率>50%。Kaplan-Meier法单因素分析显示,患者性别、肿瘤胸腔内原发部位等与神经源性肿瘤预后无相关性($P > 0.05$),而患者年龄、肿瘤临床分期、肿瘤病理类型、术后是否化疗则与神经源性肿瘤预后有相关性($P < 0.05$)。**结论** 手术切除是胸腔巨大良性肿瘤预后相关因素;胸腔巨大恶性肿瘤复发率、转移率高,预后差,术后结合化疗/放疗可延长患者生存时间;儿童胸腔巨大肿瘤以神经源性肿瘤多见,患者性别、肿瘤胸腔内原发部位等与神经源性肿瘤预后无相关性,而患者年龄、肿瘤临床分期、肿瘤病理类型、是否辅助化疗是神经源性肿瘤预后相关因素。

关键词 胸腔巨大肿瘤 儿童 神经源性肿瘤 预后因素 生存

中图分类号 R72 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.01.010

Prognostic Analysis of Postoperative Children with Gigantic Thoracic Tumors. Li Hongyun, Shen Li, Zhang Rufang. Department of Cardiothoracic Surgery, Shanghai Jiaotong University, Shanghai Children's Hospital, Shanghai 200062, China

Abstract Objective To investigate the clinical features and prognostic factors of children with gigantic thoracic tumors. **Methods** Clinical data were collected from the database of Cardiothoracic Surgery, Shanghai Children's Hospital between January 2009 and June 2015. The analyses were mainly focused on the clinical data of 76 cases of thoracic giant tumor that underwent surgical treatment, Univariate survival analysis was performed with Kaplan Meier method. **Results** Pathological results showed that 35 cases were benign tumors and 41 cases were malignant tumors. For benign tumors, the main pathological classification were ganglioneuroma in 12 cases, vascular tumors in 9 cases, germ cell tumors in 8 cases. For malignant tumors, the main pathological classification were neuroblastoma in 13 cases, ganglioneuroblastoma in 7 cases and lymphoma in 7 cases, etc. After surgical resection 31 cases of benign tumors were long-term survival. The 5 year survival rates of 70 patients with gigantic thoracic tumors was more than 75%, 39 patients with malignant tumors were more than 50%. Single factor in Kaplan Meier analysis showed that gender, location of primary tumor were not associated with neurogenic tumor prognosis ($P > 0.05$). The age of patients, tumor stage, tumor pathological type, whether chemotherapy are associated with prognosis of neurogenic tumors the difference has statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion** Surgical resection is a prognostic factor for patients with benign thoracic giant tumor. The recurrence and metastasis rates of malignant tumor is high. Its prognosis is poor. The survival time of patients with postoperative chemotherapy or radiotherapy can be prolonged. The most common children gigantic thoracic tumors are neurogenic tumors, There is no correlation between the prognosis of neurogenic tumors and sex or primary site. While age, tumor stage, pathology and whether with chemotherapy are associated with neurogenic tumor prognosis.

Key words Gigantic thoracic tumor; Child; Neurogenic tumor; Prognostic factor; Survival

胸腔巨大肿瘤(giant thoracic tumors)是心胸外科一种常见病,确切发生率暂无明确统计,目前临床诊断尚无统一标准,有研究将直径>10cm或体积占据

一侧胸腔40%以上称为胸腔巨大肿瘤^[1]。李国庆等^[2]报道将直径超过10cm或占据一侧胸腔体积1/3以上定义为胸腔巨大肿瘤。许绍发等^[3]将肿瘤占据胸腔1/2以上的肿瘤称为胸腔巨大肿瘤。本研究将直径>10cm或体积占据一侧胸腔1/2以上的肿瘤称为胸腔巨大肿瘤。胸腔包含有心肺大血管等重要器官,胸腔内巨大肿瘤手术风险极大,关于胸腔巨大肿瘤预后因素报道较少,且既往报道的病例多为个案报

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81371449)

作者单位:200062 上海交通大学附属儿童医院、上海市儿童医院心胸外科

通讯作者:沈立,电子信箱:shenlee2003@hotmail.com

道,本研究对不同肿瘤预后因素进行综合分析。

对象与方法

1. 研究对象:回顾性分析上海交通大学附属儿童医院心胸外科 2009 年 1 月~2015 年 6 月收治的 76 例原发性胸腔巨大肿瘤患者的临床资料。所有患者均有胸部 CT 和术中标本证实,均接受每 3~6 个月 1 次的随访(至医院复诊或经电话随访)。

2. 入组条件:患者年龄 <18 岁;经胸部 CT 或术中证实为原发性胸腔巨大肿瘤;经手术治疗,临床及病理资料完整。

3. 治疗方法:依据肿瘤位置决定手术方案,对占据整个胸腔的胸内肿瘤采取胸部正中切口,处理肺门或分离肿瘤;而其他累及一侧肺或后纵隔的肿瘤则常规采取后外侧切口行肿瘤切除术;对于前纵隔肿瘤可采取胸部正中切口或前外侧切口。肿瘤的切除原则为完全肉眼切除,对无法完全切除患者行活检术以获取病理结果。

4. 统计学方法:应用 SPSS 20.0 统计学软件进行统计分析,计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$),采用 χ^2 检验对影响预后因素行单因素分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基本资料:76 例患者中男性 42 例,女性 34 例;患者年龄 2 个月~13 岁,平均年龄 4.76 ± 3.75 岁,肿瘤最大径为 5.6~25.0cm,平均最大径 11.51 ± 3.82 cm。临床主要表现为发热伴咳嗽(18 例),胸闷、胸痛(18 例),局部肿物(14 例),活动后气促、喘息(14 例),呼吸困难(4 例),皮温减低(2 例)等。良性肿瘤 35 例,以神经节细胞瘤多见(12 例),其次为脉管瘤(9 例)、畸胎瘤(8 例,失随访 1 例)、神经鞘瘤(2 例)、朗格汉斯细胞增生症(1 例,失随访)、气管囊肿(1 例)、纤维瘤(1 例,失随访)、副神经节瘤(1 例,失随访)。恶性肿瘤 41 例,以神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB)多见(13 例),其次为神经节母细胞瘤(ganglioneuroblastoma, GNB)(7 例,失随访 1 例)和淋巴瘤(7 例)、原始神经外胚叶瘤(primitive neuroectodermal tumor, PNET)(3 例,失随访 1 例)、胸膜肺母细胞瘤(pleuropulmonary blastoma, PPB)(3 例)、炎性肌纤维母细胞性肿瘤(2 例)、恶性胸腺瘤(2 例)、恶性混合性生殖细胞肿瘤(2 例)、淋巴上皮瘤样癌(1 例)、横纹肌肉瘤(1 例),详见图 1。

2. 生存情况:生存情况定义为首次发现胸腔肿瘤至死亡或末次随访时间。总体失随访 6 例,参与统计

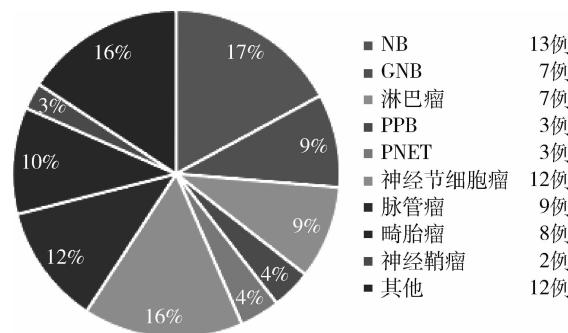


图 1 76 例胸腔肿瘤构成比

者男性 39 例,女性 31 例,随访时间 9~86 个月,中位随访时间 36 个月,5 年生存率 >75% (图 2)。(1)良性肿瘤生存情况:胸腔巨大良性肿瘤患者 35 例,失随访 4 例,参与随访的 31 例患者均经手术治疗,短期并发症包括复张性肺水肿 1 例,胸腔积液 2 例、心包积液 1 例,所有患者出院时症状消失。随访过程中 1 例淋巴管瘤患者复发,经再手术治疗后无复发,随访 31 例良性肿瘤患者均长期生存。(2)恶性肿瘤生存情况:①恶性肿瘤生存状况描述:胸腔巨大恶性肿瘤患者 41 例,失随访 2 例,参与随访患者中,5 例因经济等原因仅行手术治疗,随访过程中 1 例死亡,1 例半年后复发再手术;30 例行手术 + 化疗(其中 1 例行手术 + 化疗 + 放疗)综合治疗,随访过程中死亡 10 例;另 4 例因肿瘤巨大,行活检术后化疗(其中 1 例行化疗 + 放疗),随访过程中死亡 3 例(表 1);②恶性肿瘤生存情况:统计 39 例恶性肿瘤患者 5 年生存率 >50% (图 3)。

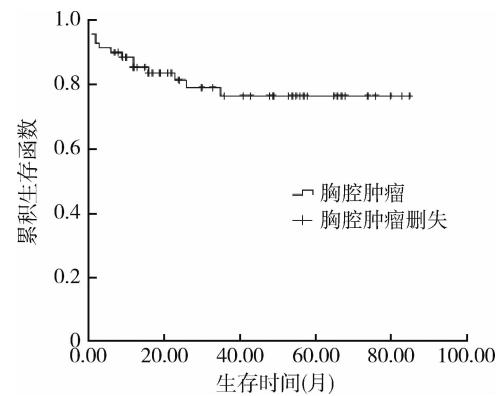


图 2 70 例胸腔肿瘤患者生存曲线

3. 神经源性肿瘤生存情况:Kaplan-Meier 法单因素分析显示,患者性别、肿瘤胸腔内原发部位与神经源性肿瘤预后无相关性;而患者年龄、肿瘤临床分期、肿瘤病理类型、是否辅助化疗则与神经源性肿瘤

表1 39例恶性胸腔肿瘤治疗及预后(n)

病理类型	n	治疗方案	n	预后			
				复发	转移	死亡	健康
NB	13	①	3	1	2	1	1
		②	10	0	3	1	6
GNB	6	②	6	0	2	1	3
		③	5	1	0	3	2
淋巴瘤	7	③	2	1	1	1	0
		①	1	0	0	0	1
PPB	3	②	1	0	0	1	0
		③	1	0	0	1	0
PNET	2	②	2	0	0	1	1
炎性肌纤维母细胞	2	①	1	0	0	0	1
性瘤	2	②	1	0	1	0	0
恶性胸腺瘤	2	②	2	1	0	1	0
生殖细胞瘤	1	②	1	0	0	1	0
小圆细胞恶性瘤	1	②	1	0	1	1	0
淋巴上皮瘤样瘤	1	③	1	1	1	1	0
横纹肌肉瘤	1	②	1	0	0	0	1
		①	5	1	2	1	3
小计		②	30	1	8	10	13
		③	4	1	1	3	0
总计(N')	39			3	11	14	16

①. 仅手术切除,未化疗;②. 手术切除+化疗/放疗;③. 活检+化疗;健康. 无复发、死亡或转移

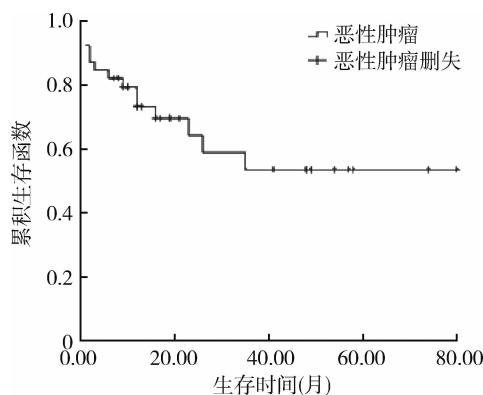


图3 39例胸腔恶性肿瘤患者生存曲线

预后相关,差异有统计学意义($P < 0.05$)。因神经源性肿瘤中PNET仅2例,故不参与统计分析(表2)。

讨 论

1. 儿童胸腔巨大肿瘤临床特点:胸腔巨大肿瘤体积大、解剖关系复杂,增加手术难度及并发症。结合文献,本研究将肿瘤直径>10cm或体积占据一侧胸腔1/2以上者定义为胸腔巨大肿瘤。胸腔巨大肿瘤早期发病隐匿,随肿瘤增大临床主要表现为发热、咳嗽,胸闷、胸痛,呼吸困难,活动后气促、喘息等症状。不同类型胸腔肿瘤好发部位亦有区别:神经源性肿瘤多发于后纵隔,脉管瘤多发于前纵隔,淋巴瘤多发于前上纵隔,畸胎瘤可发生于前中后纵隔,但是胸腔巨

大肿瘤有时很难判断其发源,这为手术前的诊断治疗增加难度。儿童胸腔巨大肿瘤以神经源性肿瘤、生殖源性肿瘤、脉管瘤多见。儿童胸腔良性巨大肿瘤一旦诊断均需尽早手术治疗;儿童胸腔巨大恶性肿瘤转移率、复发率较高,预后较差。

2. 良性肿瘤相关预后:Hayat等^[4]报道手术治疗良性肿瘤预后良好。任何良性神经源性肿瘤完整手术切除后生存率均可达100.0%,局部复发率几乎为0^[5]。本研究统计31例良性肿瘤患者,均经手术切除,且远期效果较好,故手术切除是胸腔巨大良性肿瘤患者预后的相关因素。

3. 恶性肿瘤相关预后:胸腔恶性肿瘤生长迅速,由于肿瘤膨胀性生长的特点,常压迫或侵犯心包、肺脏、大血管、食管等部位而产生一系列严重临床症状。恶性肿瘤侵犯周围器官组织,必要时可仅行肿瘤活检术,方便后期化疗/放疗^[6]。Liu等^[7]报道肿瘤术前栓塞可使肿瘤供血血管闭塞,减少术中出血,降低肿瘤剥离难度,便于手术切除。关于胸腔巨大恶性肿瘤患者,不同病理类型预后亦有差别。

(1) 神经母细胞瘤相关预后:NB是儿童最常见的颅外实质性恶性肿瘤,年发生率约为3/100万~10/100万,近20年来许多儿童肿瘤的预后得到了很大的改善,但大年龄晚期儿童NB预后仍很恶劣,长

表 2 31 例神经源性肿瘤预后相关因素分析

因素	n	生存期(年)					χ^2	P
		<1	1	3	5			
性别								
女性	16	16	13	10	4		5.213	0.152
男性	15	15	12	6	3			
年龄(月)								
≤12	8	8	4	3	2		7.576	0.044
>12	23	23	21	9	5			
临床分期								
I ~ II 期	12	12	10	4	2		7.285	0.038
III 期	2	2	0	0	0			
IV 期	5	5	3	1	0			
病理类型								
神经母细胞瘤	13	13	7	3	2		12.636	0.023
神经节母细胞瘤	6	6	6	2	0			
神经节细胞瘤	12	12	12	7	5			
肿瘤位置								
纵隔内	28	28	22	11	5		1.288	1.000
纵隔外	3	3	3	1	0			
化疗								
是	16	16	11	3	1		13.434	0.001
否	3	3	3	2	1			

期无瘤生存率不足 30%^[8,9]。本研究中统计的 13 例 NB 患者 1、3、5 年生存率分别为 61.54%、30.77% 和 15.38%。按国际神经母细胞瘤分期系统 NB 分为 I、II、III、III 及 IV S 期,临床分期除 I 期局部肿瘤之外的其他分期,处于相同临床分期的患者,年龄 <1 岁的无病生存率显著高于其他年龄患者^[10]。本组 13 例 NB 患者,8 例 <1 岁,其中 1 例因化疗后感染仅存活 3 个月;5 例 2~8 岁,均行综合治疗,其中 1 例因复发转移仅存活 2 个月,4 例到目前随访时间为 8~17 个月。本研究采用 Kaplan-Meier 法行单因素生存分析显示患者发病时年龄($P = 0.044$)、肿瘤临床分期($P = 0.038$)与胸腔巨大神经源性肿瘤预后有相关性。根据 Schwannian 细胞周围基质组织病理将 NB 分为 4 类:神经母细胞瘤,神经节母细胞瘤(中间型),神经节母细胞瘤(结节型)和神经节细胞瘤,其病理类型是临床分期中 1 个独立的预后因素^[11]。

本研究统计 13 例 NB,2 例死亡,GNB7 例,死亡 1 例,12 例神经节细胞瘤均长期生存,本研究采用 Kaplan-Meier 法行单因素生存分析显示病理类型与 NB 预后有相关性($P = 0.023$)。化疗在 NB 的治疗中至关重要,化疗把不能切除的瘤体变为可能,同时化疗可使部分 NB 的性质发生改变,对于远处有转移无法直接手术的患者可先化疗^[12]。本研究采用 Kaplan-Meier 法行单因素生存分析显示辅助化疗与 NB 预后

有相关性($P = 0.010$)。另外,文献报道肿瘤标志物,MYCN 基因扩增等与 NB 的预后直接相关,本研究未做统计分析,故无对比性^[13,14]。

(2) 淋巴瘤相关预后:原发性纵隔淋巴瘤首选化疗/放疗,手术目的是获取病理结果、指导后期治疗。有研究者认为,孤立性纵隔淋巴瘤诊断较困难,应予以完整切除,既可明确诊断,又可局部控制,术后辅以放化疗可取的较好疗效^[5,15]。本组 7 例淋巴瘤患者,2 例发生转移,均行活检后化疗,其中 1 例存活 2 个月,另 1 例目前仍在继续化疗中;5 例孤立性淋巴瘤患者均行手术切除后化疗,其中 3 例分别存活 9、26、35 个月;2 例目前随访时间分别为 48、58 个月。

(3) 生殖源性肿瘤相关预后:良性畸胎瘤可经手术切除治愈,几乎无复发。非精原生殖细胞肿瘤恶性程度高,转移早,首选以铂类为基础的多药联合化疗,手术可切除缩小的残留病变。据报道,纵隔非精原细胞瘤预后较差,5 年生存率为 30%~48%^[16]。本组 6 例成熟性畸胎瘤、1 例未成熟性畸胎瘤经手术切除后完全愈合;1 例恶性混合性生殖细胞肿瘤,经综合治疗,仅存活 12 个月。

(4) 原始神经外胚叶瘤相关预后:儿童 PNET 临床表现多样,恶性程度高,长期生存率低^[17]。PNET 常见发病部位不确定,多见于胸腔、腹腔、脊柱旁、四肢软组织,文献报道发病于肢体软组织、腹壁等表浅

PNET 生存率较高^[18];而胸腔、脊柱旁等部位的肿瘤由于易转移、肿瘤残留等因素导致疗效不佳^[17]。本研究统计 3 例胸腔 PNET, 均经手术+化疗综合治疗, 1 例失随访, 1 例仅存活 6 个月, 1 例到目前随访 13 个月健康生存。其他胸腔巨大恶性肿瘤由于样本量较少, 需进一步增加样本量、随访明确肿瘤预后情况。

本研究发现手术切除是胸腔巨大良性肿瘤预后相关因素。胸腔巨大恶性肿瘤复发率、转移率高, 预后差, 术后结合化疗/放疗可延长患者生存时间;儿童胸腔巨大肿瘤以神经源性肿瘤多见, 患者性别、肿瘤胸腔内原发部位等与神经源性肿瘤预后无相关性, 而患者年龄、肿瘤临床分期、肿瘤病理类型、是否辅助化疗是神经源性肿瘤预后相关因素。由于本研究样本量小, 病种较多, 胸腔巨大肿瘤组织学复杂, 难于做到理想的前瞻性统计学分析, 需继续扩大样本量或多中心合作进一步加强研究。分别统计分析不同胸腔巨大肿瘤的相关预后因素, 在临床疾病的诊断和治疗中给予指导。

参考文献

- 1 Furukawa N, Hansky B, Niedermeyer J, et al. A silent gigantic solitary fibrous tumor of the pleura: case report [J]. J Cardiothorac Surg, 2011, 29(6):122.
- 2 李国庆, 王磊, 钟斌, 等. 儿童原发性胸部巨大肿瘤的外科处理 [J]. 临床小儿外科杂志, 2010, 9(2):101-103.
- 3 许绍发, 刘志东, 秦明, 等. 胸腔巨大肿瘤的外科治疗 [J]. 肺外科学, 2010;99-100.
- 4 Hayat J, Ahmed R, Alizai S, et al. Giant ganglioneuroma of the posterior mediastinum [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2011, 13(3):344-345.
- 5 付浩, 陈克能, 梁震, 等. 单一医生组原发性纵隔肿瘤外科治疗的长期随访 [J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(7):456-460.
- 6 孙楠. 手术治疗纵隔肿瘤的临床分析 [J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(13):47-48.

- 7 Liu FY, Wang MQ, Duan F, et al. Combined embolization and surgical resection of a giant mediastinal tumor [J]. Thorac Cardiovasc Surg, 2014, 62(3):265-269.
- 8 Louis CU, Shohet JM. Neuroblastoma: molecular pathogenesis and therapy [J]. Annu Rev Med, 2015, 66:49-63.
- 9 杨合英, 王艳娜, 高建, 等. 小儿神经母细胞瘤的临床分析 [J]. 中华小儿外科杂志, 2014, 35(2):100-103.
- 10 张晓红, 石军. 小儿神经母细胞瘤相关预后因素研究进展 [J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2015, 20(2):107-109.
- 11 Peuchmaur M, d'Amore ES, Joshi VV, et al. Revision of the international neuroblastoma pathology classification: confirmation of favorable and unfavorable prognostic subsets in ganglioneuroblastoma, nodular [J]. Cancer, 2003, 98(10):2274-2281.
- 12 高建. 80 例神经母细胞瘤的临床治疗及预后影响因素分析 [D]. 郑州: 郑州大学, 2013.
- 13 张国锋, 侯广军, 耿宪杰, 等. 45 例儿童神经母细胞瘤预后因素分析 [J]. 中国实用医药, 2014, 9(21):8-9.
- 14 Canete A, Gerrard M, Rubie H, et al. Poor survival for infants with MYCN - amplified metastatic neuroblastoma despite intensified treatment: the International Society of Paediatric Oncology European Neuroblastoma Experience [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(7):1014-1019.
- 15 杨异, 陈吉. 原发于纵隔的淋巴瘤外科治疗分析 [J]. 中华胸心血管外科杂志, 2002, 18(5):315.
- 16 Sarkaria IS, Bains MS, Sood S, et al. Resection of primary mediastinal non-seminomatous germ cell tumors: a 28-year experience at memorial sloan-kettering cancer center [J]. J Thorac Oncol, 2011, 6(7):1236-1241.
- 17 林如峰, 方拥军, 陆勤, 等. 儿童原始神经外胚叶瘤的临床分析 [J]. 医学研究生学报, 2015, 12(28):1280-1282.
- 18 Orr WS, Denbo JW, Billups CA, et al. Analysis of prognostic factors in extraosseous Ewing sarcoma family of tumors: review of St. Jude Children's Research Hospital experience [J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(12):3816-3822.

(收稿日期: 2017-04-09)

(修回日期: 2017-04-15)

乳腺癌差异表达 miRNA 在预后中的意义

马跃 高英静 何浪

摘要 目的 运用生物信息学方法研究复发转移乳腺癌组织中的差异表达 MicroRNAs, 预测其在乳腺癌预后中的分子调控网络。**方法** 从 GEO 数据库中获取乳腺癌组织 MiRNA 表达谱, 包括 131 例 10 年内无远处转移复发者, 79 例 10 年内有复发者。GEO2R 在线分析工具筛选差异表达 MiRNA, 靶基因预测验证数据库预测 miRNA 靶基因, 使用 DAVID 工具的基因功能注释

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81201702); 国家级创新性实验项目(201313705009)

作者单位: 610500 成都医学院基础医学院(马跃、高英静); 成都医学院生物医学系(何浪)

通讯作者: 何浪, 副教授, 电子信箱: helang79@sohu.com