

51 例 Masaoka III ~ IV 期胸腺癌临床特征及预后分析

张 博 桂 鑫 张 凯 秦晓冰 韩正祥

摘 要 **目的** 通过总结 Masaoka III ~ IV 期胸腺癌患者的临床特征及综合治疗方式,探讨影响 Masaoka III ~ IV 期胸腺癌患者预后的相关因素。**方法** 回顾性收集 2012 年 3 月 ~ 2021 年 2 月徐州医科大学附属医院收治的 51 例 Masaoka III ~ IV 期胸腺癌患者的临床资料,采用 Kaplan - Meier 法计算生存率,单因素分析采用 Log - rank 检验,多因素分析采用 COX 比例风险回归模型。**结果** 随访截止日期为 2022 年 10 月,随访时间为 2 ~ 98 个月,中位随访时间为 40 个月,3 年和 5 年总体生存率分别为 60.8% 和 54.4%。单因素分析结果显示,Masaoka 分期(III、IV 期)、是否手术(手术、未手术)、嗜酸性粒细胞计数($\leq 0.03 \times 10^9/L$ 、 $> 0.03 \times 10^9/L$)及 ki - 67 阳性率($\leq 60\%$ 、 $> 60\%$)与 Masaoka III ~ IV 期胸腺癌患者的生存预后有关($P < 0.05$),COX 多因素分析结果显示,是否手术及 ki - 67 阳性率是影响 Masaoka III ~ IV 期胸腺癌患者预后的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** 是否手术及 ki - 67 阳性率是影响 Masaoka III ~ IV 期胸腺癌患者预后的独立因素,ki - 67 阳性率 $\leq 60\%$ 、行手术治疗的患者预后较好。

关键词 胸腺癌 手术治疗 Masaoka 分期 ki - 67 预后

中图分类号 R73 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.03.021

Clinical Characteristics and Prognostic Analysis of 51 Patients with Masaoka III - IV Stage Thymic Carcinoma. ZHANG Bo, GUI Xin, ZHANG Kai, et al. Oncology Department and Thoracic Surgery, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu 221000, China

Abstract **Objective** By summarizing the clinical characteristics and comprehensive treatment of patients with Masaoka III and IV stage thymic carcinoma, the related factors affecting the prognosis of patients were discussed. **Methods** The clinical data of 51 patients with Masaoka III and IV stage thymic carcinoma admitted to the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from March 2012 to February 2021 were collected retrospectively, the survival rate was calculated by Kaplan - Meier method, Log - rank test was adopted for the univariate analysis, and COX proportional risk regression model was adopted in the multivariate prognostic analysis. **Results** The follow - up deadline was set in October 2022, follow - up time was 2 - 98 months, median follow - up time was 40 months, and the 3 - year and 5 - year overall survival rates were 60.8% and 54.4%, respectively. Univariate analysis showed the prognosis of patient with Masaoka III and IV stage thymic carcinoma was related to Masaoka stage (III or IV stage), operative treatment (operative or unoperative), eosinophil count ($\leq 0.03 \times 10^9/L$ or $> 0.03 \times 10^9/L$) and ki - 67 positive rate ($\leq 60\%$ or $> 60\%$) ($P < 0.05$); COX multivariate analysis showed that operative treatment and ki - 67 positive rate were independent factors affecting the prognosis of patient with Masaoka III and IV stage thymic carcinoma ($P < 0.05$). **Conclusion** Operative treatment and ki - 67 positive rate were independent factors affecting the prognosis of patient with Masaoka III and IV stage thymic carcinoma. The ki - 67 positive rate $\leq 60\%$, and the patients undergoing surgical treatment had a better prognosis.

Key words Thymic carcinoma; Surgery; Masaoka stage; ki - 67; Prognosis

胸腺是人体重要的免疫器官,胸腺肿瘤多起源于胸腺上皮细胞,主要包括胸腺瘤和胸腺癌^[1]。国际上报道的胸腺肿瘤发生率为 1.3/100 万 ~ 3.2/100 万,亚裔中发生率(2.5/100 万)高于白人(1.0/100

万)发生率^[2,3]。胸腺癌占胸腺肿瘤发生率的 10% ~ 15%,具有发生率低、恶性程度高、临床罕见等特点,易侵及周围组织器官并有远处转移的风险,预后较差^[4]。对于可手术胸腺癌优先推荐手术完整切除,术后予以放化疗等综合治疗。对于无法手术切除的胸腺癌患者,治疗则以放化疗为主,但是目前缺乏标准的一、二线治疗方案。Masaoka I ~ II 期胸腺癌由于侵犯周围组织器官较少,大多可以手术切除,预后较好,而 Masaoka III ~ IV 期胸腺癌发现时大多处于疾病晚期,侵犯周围组织器官及远处转移较多,失去最

基金项目:江苏省高层次卫生人才“六个一工程”拔尖人才科研项目(LGY2020006)

作者单位:221000 徐州医科大学附属医院肿瘤内科(张博、张凯、秦晓冰、韩正祥);221000 徐州医科大学附属医院胸外科(桂鑫)

通信作者:韩正祥,博士,主任医师,硕士生导师,电子信箱:cnhzyq@163.com

佳手术时机或无法完整切除肿瘤,预后较差。由于胸腺癌发生率较低,国内外的报道相对较少,因此,本研究对 51 例 Masaoka Ⅲ ~Ⅳ期胸腺癌患者的临床资料进行回顾性分析,以便更好地认识 Masaoka Ⅲ ~Ⅳ期胸腺癌的临床特征及预后影响因素。

对象与方法

1. 研究对象:回顾性收集 2012 年 3 月 ~2021 年 2 月徐州医科大学附属医院收治的 51 例 Masaoka Ⅲ ~Ⅳ期胸腺癌患者的临床资料。纳入标准:①初治的经手术切除或活检病理确诊的原发性胸腺癌;②未合并其他原发性肿瘤;③Masaoka 分期为Ⅲ ~Ⅳ期。排除标准:①未经病理确诊或 Masaoka 分期为Ⅰ ~Ⅱ期胸腺癌;②非原发性胸腺癌或合并其他恶性肿瘤;③合并血液系统、免疫系统疾病。Masaoka 分期标准:Ⅰ期:肿瘤包膜完整且镜下无包膜浸润;Ⅱ期:肿瘤镜下包膜浸润或侵犯周围胸膜或脂肪组织;Ⅲ期:肿瘤侵犯临近器官组织,如心包、大血管或者肺;Ⅳ期:肿瘤发生胸膜、心包播散,或者出现淋巴系统、血液系统远处转移。本研究为回顾性研究,符合《赫尔辛基宣言》的基本原则,按照徐州医科大学附属医院医学伦理学委员会政策要求对相关临床资料进行分析。

2. 观察指标:总生存期(overall survival, OS),生存状态,治疗方案,是否手术,是否完整切除,病理类型,发病年龄,性别,ki-67 阳性率,手术患者肿瘤直径,有无重症肌无力(myasthenia gravis, MG),细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1),手术前或穿刺前 2 周内血液学指标[乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、血小板计数(platelet, PLT)、嗜酸性粒细胞计数、单核细胞计数、淋巴细胞计数、中性粒细胞计数],淋巴细胞计数与单核细胞计数比值(lymphocyte to monocyte ratio, LMR),中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR),血小板计数与淋巴细胞计数比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)。

3. 随访:随访内容包括预后情况、死亡时间及原因,生存时间按月记录。OS 定义为自患者病理确诊胸腺癌之日至死亡或随访截止日期,随访截止日期为 2022 年 10 月。

4. 统计学方法:应用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行统计分析。计数资料以相对数描述。采用 Kaplan-Meier 法计算生存率,关于预后的影响因素,单因素分析采用 Log-rank 检验,多因素分析采用

COX 比例风险回归模型,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料:51 例胸腺癌患者中,Masaoka Ⅲ期 23 例,Ⅳ期 28 例;其中男性 32 例,女性 19 例,男女比例为 1.68:1;患者发病年龄为 22 ~83 岁,中位发病年龄为 58.0 岁,平均发病年龄为 55.4 ± 13.2 岁,性别及年龄分布与胸腺瘤相关报道基本一致^[5]。21 例行穿刺未手术,其中单纯化疗或放疗 17 例,化疗联合放疗 4 例。30 例行手术切除,完整切除(R0)12 例,非完整切除(R1/2)18 例,术后未行辅助治疗 4 例,术后化疗或放疗 11 例,术后化疗联合放疗 15 例,手术患者术前均未行抗肿瘤治疗。

2. 预后分析结果:随访时间为 2 ~98 个月,中位随访时间为 40 个月,3 年和 5 年总体生存率分别为 60.8% 和 54.4%。死亡患者 22 例,均为胸腺癌持续进展导致死亡,至随访截止日期存活 29 例,无失访患者。单因素分析结果显示,Masaoka 分期(Ⅲ、Ⅳ期)、是否手术(手术、未手术)、嗜酸性粒细胞计数($\leq 0.03 \times 10^9/L$ 、 $> 0.03 \times 10^9/L$)及 ki-67 阳性率($\leq 60\%$ 、 $> 60\%$)与 Masaoka Ⅲ ~Ⅳ期胸腺癌患者生存预后有关($P < 0.05$,表 1)。COX 多因素分析结果显示,是否手术及 ki-67 阳性率是影响 Masaoka Ⅲ ~Ⅳ期胸腺癌患者预后的独立危险因素($P < 0.05$,表 2、图 1 ~图 3)。

表 1 51 例 Masaoka Ⅲ ~Ⅳ期胸腺癌患者的单因素分析

项目	<i>n</i>	5 年 生存率(%)	χ^2	<i>P</i>
性别			0.081	0.776
男性	32	50.9		
女性	19	63.2		
发病年龄(岁)			3.795	0.051
≤ 60	29	41.4		
> 60	22	72.7		
病理类型			0.552	0.457
鳞状细胞癌	47	55.2		
非鳞状细胞癌	4	50.0		
Masaoka 分期			4.630	0.031
Ⅲ期	23	71.7		
Ⅳ期	28	39.8		
LDH(U/L)			3.643	0.056
≤ 275	30	54.5		
> 275	7	28.6		
是否手术			12.046	0.001
否	21	33.3		
是	30	69.3		

续表 1			
项目	<i>n</i>	5 年 生存率(%)	χ^2 <i>P</i>
手术切除状态			0.677 0.411
R0	12	83.3	
R 1/2	18	62.2	
肿瘤直径(mm)			1.976 0.160
≤70	24	76.4	
>70	6	44.4	
PLT(×10 ⁹ /L)			3.679 0.055
≤270	44	58.2	
>270	7	28.6	
中性粒细胞计数(×10 ⁹ /L)			0.416 0.519
≤5.55	42	57.8	
>5.55	9	41.7	
淋巴细胞计数(×10 ⁹ /L)			0.133 0.715
≤2.45	44	57.3	
>2.45	7	30.0	
嗜酸性粒细胞计数(×10 ⁹ /L)			4.458 0.035
≤0.03	6	16.7	
>0.03	45	59.3	
单核细胞计数(×10 ⁹ /L)			2.579 0.108
≤0.705	44	58.6	
>0.705	7	28.6	
合并 GM			0.130 0.718
是	4	50.0	
否	47	55.2	
NLR			0.299 0.585
≤6.0	41	55.0	
>6.0	10	50.0	
PLR			0.033 0.855
≤240	33	55.1	
>240	18	53.5	
LMR			3.542 0.060
≤3.35	27	42.8	
>3.35	24	67.5	
手术组术后治疗			0.293 0.588
单纯化疗或放疗	11	58.2	
化疗联合放疗	15	68.6	
未手术组治疗			1.191 0.275
单纯化疗或放疗	17	29.4	
化疗联合放疗	4	50.0	
ki-67 阳性率(%)			4.644 0.031
≤60	23	67.2	
>60	6	33.3	
CYFRA21-1(ng/ml)			3.771 0.052
≤5	17	76.5	
>5	17	37.8	

表 2 51 例 Masaoka III ~ IV 期胸腺癌患者的 COX 多因素分析

项目	β	SE	Wald	<i>P</i>	HR(95% CI)
Masaoka 分期	-0.776	0.759	1.047	0.306	0.460(0.104~2.035)
是否手术	2.503	0.859	8.484	0.004	12.222(2.268~65.964)
嗜酸性粒细胞计数	1.408	1.345	1.096	0.295	4.087(0.293~57.015)
ki-67 阳性率	-1.665	0.755	4.860	0.027	0.189(0.043~0.831)

讨 论

目前胸腺肿瘤公认的分期标准为 Masaoka 分期及 TNM 分期。2017 年美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)提出了第 8 版胸腺肿瘤 TNM 分期,该分期将肿瘤局部侵犯、淋巴结转移及远处转移对预后的影响加以区分,但是胸腺肿瘤主要以局部侵犯为主,远处转移较少,所以 TNM 分期并没有很好地反映出与预后的关系。目前广泛采用的是 Masaoka 分期,Masaoka 分期更符合胸腺肿瘤易局部侵犯的特点,以侵犯包膜、临近组织器官及远处转移为划分标准,更能反映出与预后的关系。但是 Weissferdt 等^[6]研究显示,胸腺癌的预后与 Masaoka 分期无关,而仅与肿瘤直径及淋巴结转移有关。在本研究中,Masaoka III ~ IV 期胸腺癌患者 5 年生存率分别为 71.7%、39.8%,Ⅲ期患者预后好于Ⅳ期患者($P=0.031$),但 COX 多因素分析结果显示,分期不是影响患者预后的独立因素($P=0.306$)。目前仍有部分研究者认为 Masaoka 分期系统过于简单,对指导胸腺癌各期治疗及判断预后指导意义不强。

51 例 Masaoka III ~ IV 期胸腺癌患者中,男性 32 例,女性 19 例,男女性别比例为 1.68:1;患者发病年龄为 22~83 岁,中位发病年龄为 58.0 岁,平均发病年龄为 55.4±13.2 岁,性别及年龄分布与胸腺瘤相关报道基本一致^[5];119 例胸腺瘤患者中男性 67 例,女性 52 例,男女性别比例 1.29:1,患者发病年龄为 20~81 岁,平均年龄为 56±12 岁,中位年龄为 55 岁。可以看出,晚期胸腺癌中,男性发生率较女性高,同时发病年龄高峰集中在 55 岁左右。

胸腺癌最常见的病理类型为鳞状细胞癌,其次为淋巴上皮癌和未分化癌。关于胸腺癌病理类型对患者预后的影响,目前还存在争议。徐凌^[7]在对 71 例胸腺癌患者的预后分析中发现,鳞癌患者比腺癌患者预后较好,其 5 年生存率分别为 55.1% 和 28.6% ($P=0.047$)。本研究中鳞状细胞癌 47 例,其他病理类型 4 例(未分化癌 2 例、黏液腺癌 1 例、不典型类癌 1 例),5 年生存率分别为 55.2% 和 50.0% ($P=0.552$)。魏勇等^[8]报道过 39 例胸腺鳞癌及

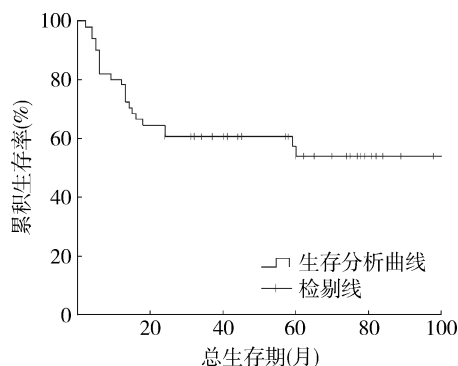


图1 51例 Masaoka III ~ IV期胸腺癌患者总生存曲线

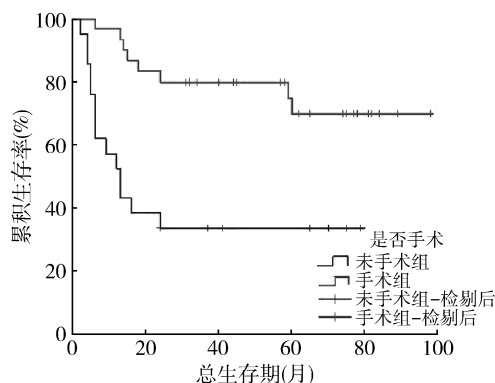


图2 手术组与未手术组患者生存曲线

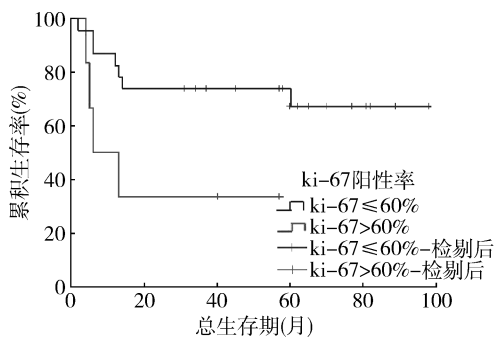


图3 低 ki-67 阳性率与高 ki-67 阳性率患者生存曲线

7例胸腺神经内分泌癌,术后5年生存率分别为78.6%和50.0% ($P=0.374$),显示病理类型与胸腺癌的生存预后无关。由于胸腺癌发生率较少,关于胸腺癌病理类型对预后的意义还需开展多中心、大样本量的研究予以进一步证实。

LDH是糖酵解过程中一种重要的酶,肿瘤细胞倾向于通过无氧酵解来获取能量,因此,LDH在一定程度上可反映出人体内肿瘤负荷,目前在食管癌及非小细胞肺癌中发现LDH与肿瘤增殖有关。在本研究中,LDH ≤ 275 U/L的胸腺癌患者预后好于LDH $>$

275U/L的患者,5年生存率分别为54.5%及28.6%,但差异无统计学意义($P=0.056$)。其他研究发现,在晚期胸腺癌中,LDH < 240 U/L的患者比LDH ≥ 240 U/L的患者预后好,5年生存率分别为81.6%及50.0% ($P=0.009$),同时LDH也是晚期胸腺癌患者独立预后因素($P=0.045$)^[9]。因此LDH水平较高的胸腺癌患者预后可能较差。

多数研究认为,是否手术是影响胸腺癌患者预后的重要因素^[10]。本研究中手术患者和未手术患者5年生存率分别为69.3%和33.3%,手术患者预后明显好于未手术患者($P=0.001$),同时COX多因素分析结果显示,是否手术是影响Masaoka III~IV期胸腺癌患者的独立预后因素($P=0.004$)。进一步分析发现,在手术患者中,R0切除12例,R1/2切除18例,5年生存率分别为83.3%和62.2%,差异无统计学意义($P=0.411$),提示Masaoka III~IV期胸腺癌,尽可能行手术治疗比追求完整切除更为重要。由于研究入组标准不同,对于R0及R1/2切除是否为胸腺癌预后因素还存在争议,魏勇等^[8]在对46例可手术胸腺癌患者的研究中发现,R0切除与R1/2切除患者5年生存率分别为83.0%和37.5%,同时也是其独立预后因素($P=0.029$)。如果条件许可应尽量考虑手术切除,即便是姑息手术,仍然有可能改善患者预后,对于无法手术切除的患者,可考虑术前行放化疗后再次评估手术切除的可能性。

在多数实体肿瘤中,肿瘤大小是影响患者预后的关键因素。Safieddine等^[11]对262例手术切除的胸腺瘤患者研究中发现肿瘤最大直径 > 70 mm的患者预后更差。Bian等^[12]研究发现,肿瘤直径是影响胸腺瘤患者OS的独立预后因素,肿瘤直径 > 50 mm,特别是当直径 > 90 mm时,发生远处转移的概率增大。在本研究中对于手术患者,肿瘤最大直径 ≤ 70 mm与 > 70 mm的患者5年生存率分别为76.4%和44.4%,差异无统计学意义($P=0.160$),这可能与未纳入早期可手术胸腺癌进行分析有关。

MG是胸腺肿瘤患者最常见的自身免疫性疾病,20%~25%的胸腺瘤患者合并MG,反之MG患者半数以上有胸腺疾病。但是在胸腺癌患者中合并MG的例数要远低于胸腺瘤患者。在本研究中,胸腺癌合并MG共有4例(7.8%),未合并MG共有47例(92.2%),5年生存率分别为50.0%及55.2% ($P=0.718$),MG不是影响Masaoka III~IV期胸腺癌患者预后的因素。目前对于合并MG的胸腺癌患者研究

较少,但合并 MG 的患者可较早发现及诊断,更可能接受完整的手术切除,从而延长患者生存期。

在肿瘤细胞的发生及发展过程中,炎性反应起到重要作用,其中嗜酸性粒细胞可以抑制效应 T 细胞反应,诱导抑制性免疫。目前嗜酸性粒细胞在胸腺癌中的作用研究较少,可供参考的文献不多。本研究发现,嗜酸性粒细胞计数 $> 0.03 \times 10^9/L$ 的患者比 $\leq 0.03 \times 10^9/L$ 的患者预后更好,5 年生存率分别为 59.3% 及 16.7% ($P = 0.035$),但 COX 多因素分析结果显示嗜酸性粒细胞计数不是影响患者预后的独立因素 ($P = 0.295$)。由于血常规指标在临床中获取方便、经济、结果可靠,所以进一步明确嗜酸性粒细胞在胸腺癌中的作用具有重要的临床意义。

ki-67 是细胞增殖期出现的核抗原,代表了细胞增殖的活跃程度,肿瘤生长越快,组织分化能力越差,其阳性率就越高。既往研究显示,在乳腺癌及前列腺癌中 ki-67 高表达的患者预后较差^[13]。刘晓琪等^[14]报道过在 64 例胸腺肿瘤患者中 ki-67 高表达组与低表达组,5 年生存率分别为 61.5% 和 92.1%,ki-67 低表达组预后较好 ($P = 0.001$),同时也是影响预后的独立因素 ($P = 0.045$)。在本研究中,Masaoka III ~ IV 期胸腺癌中 ki-67 阳性率 $\leq 60\%$ 的患者预后好于 ki-67 阳性率 $> 60\%$ 的患者,5 年生存率分别为 67.2% 及 33.3% ($P = 0.031$),同时也是影响患者预后的独立因素 ($P = 0.027$)。对于胸腺癌患者,推荐常规检测 ki-67 阳性率,在确定治疗方案时可考虑 ki-67 阳性率对预后的影响。

鉴于胸腺癌发生率较少,有关胸腺癌的综合治疗模式尚未得到很好的建立。研究表明,胸腺癌对化疗的反应率仅为 25% ~ 50%,国内研究者发现胸腺癌在行完整手术切除后,术后接受化疗组与未接受化疗组 5 年生存率比较,差异无统计学意义 ($P = 0.332$)^[15,16]。中国胸腺肿瘤研究协作组曾报道过在接受手术切除的 329 例胸腺癌患者中,术后放疗与术后未放疗两组患者的 5 年生存率分别为 75.3% 和 44.8% ($P < 0.001$),术后放疗提高了患者预后^[17]。Ma 等^[18]一项针对 19 个临床中心的 Meta 分析显示,Masaoka II ~ III 期胸腺癌患者术后放疗组的复发率与术后未放疗组无明显差异。魏勇等^[8]对 46 例可手术胸腺癌的研究中发现,术后化疗组与未化疗组的 5 年生存率分别为 70.0% 及 85.7% ($P = 0.575$),术后放疗组与未放疗组的 5 年生存率分别为 78.7% 及

66.7% ($P = 0.499$),术后辅助化疗或放疗均不能改善患者预后。本研究中手术组患者中术后辅助化疗或放疗 11 例,术后化疗联合放疗 15 例,5 年生存率分别为 58.2% 及 68.6% ($P = 0.588$),未手术组患者中单纯化疗或放疗 17 例,化疗联合放疗 4 例,5 年生存率分别为 29.4% 及 50.0% ($P = 0.275$),化疗联合放疗较单纯放疗或化疗未能显著改善患者预后。总之,手术治疗是基石,胸腺癌的辅助治疗作用尚未定论,目前仍无统一及公认的治疗方案。

本研究仍存在一定的局限性,如样本量较小,部分临床观察指标有缺失。今后有待于扩大样本量,开展多区域及前瞻性的临床研究进一步明确相关因素与胸腺癌患者预后的关系,进而更好地指导治疗。

参考文献

- 1 中国医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会. 中国胸腺上皮肿瘤临床诊疗指南(2021 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(4): 395-404
- 2 Engels EA. Epidemiology of thymoma and associated malignancies[J]. J Thorac Oncol, 2010, 5(10suppl 4): S260-S265
- 3 De Jong WK, Blaauwgeers JL, Schaapveld M, et al. Thymoma epithelial tumors: a population-based study of the incidence, diagnostic procedures and therapy[J]. Eur J Cancer, 2004, 44(1): 123-130
- 4 Scorsetti M, Leo F, Trama A, et al. Thymoma and thymic carcinomas[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2016, 99: 332-350
- 5 张博, 韩正祥, 秦晓冰, 等. 119 例胸腺瘤临床特征分析[J]. 徐州医科大学学报, 2021, 46(6): 403-407
- 6 Weissferdt A, Moran CA. Thymic carcinoma, part 1: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 65 cases[J]. Am J Clin Pathol, 2012, 138(1): 103-114
- 7 徐凌. 胸腺癌预后因素分析及治疗模式的探讨[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2015: 1-61
- 8 魏勇, 张玉海, 孟少林, 等. 46 例可手术胸腺癌临床病理及预后分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(21): 1632-1636
- 9 姜晨晨. 局部晚期胸腺癌患者预后因素分析[D]. 青岛: 青岛大学, 2019: 1-58
- 10 Fang W, Fu J, Shen Y, et al. Management of thymic tumors - consensus based on the chinese alliance for research in thymomas multi-institutional retrospective studies[J]. J Thorac Dis, 2016, 8(4): 641-647
- 11 Safieddine N, Liu G, Cuningham K, et al. Prognostic factors for cure, recurrence and long-term survival after surgical resection of thymoma[J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(7): 1018-1022
- 12 Bian D, Zhou F, Yang W, et al. Thymoma size significantly affects the survival, metastasis and effectiveness of adjuvant therapies: a population based study[J]. Oncotarget, 2018, 9(15): 12273-12283

- 9 Hasegawa K, Mansbach JM, Bochkov YA, *et al.* Association of rhinovirus C bronchiolitis and immunoglobulin E sensitization during infancy with development of recurrent wheeze [J]. *JAMA Pediatr*, 2019, 173(6): 544–552
- 10 Bergroth E, Aakula M, Elenius V, *et al.* Rhinovirus type in severe bronchiolitis and the development of asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020, 8(2): 588–595
- 11 Raita Y, Camargo CA Jr, Bochkov YA, *et al.* Integrated – omics endotyping of infants with rhinovirus bronchiolitis and risk of childhood asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(6): 2108–2117
- 12 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 1276–1277
- 13 Mansbach JM, Hasegawa K, Geller RJ, *et al.* Bronchiolitis severity is related to recurrent wheezing by age 3 years in a prospective, multi-center cohort[J]. *Pediatr Res*, 2020, 87(3): 428–430
- 14 Dumas O, Hasegawa K, Mansbach JM, *et al.* Severe bronchiolitis profiles and risk of recurrent wheeze by age 3 years[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(4): 1371–1379
- 15 Guo J, Zhu W, Wang H, *et al.* Risk factors and prognosis of recurrent wheezing in Chinese young children: a prospective cohort study [J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2019, 15: 38
- 16 Chen S, Gu W, Wu M, *et al.* Risk factors for recurrent wheezing after bronchiolitis in infants: 2 – year follow up in China[J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21(1): 250
- 17 陈赛男, 王宇清, 郝创利, 等. 儿童毛细支气管炎反复喘息的发生情况及危险因素分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34(9): 660–664
- 18 Garcia – Garcia ML, Gonzalez – Carrasco E, Bracamonte T, *et al.* Impact of prematurity and severe viral bronchiolitis on asthma development at 6 – 9 years[J]. *J Asthma Allergy*, 2020, 13: 343–353
- 19 Fedele G, Schiavoni I, Nenna R, *et al.* Analysis of the immune response in infants hospitalized with viral bronchiolitis shows different Th1/Th2 profiles associated with respiratory syncytial virus and human rhinovirus[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2018, 29(5): 555–557
- 20 Bozaykut A, Paketci A, Sezer RG, *et al.* Evaluation of risk factors for recurrent wheezing episodes [J]. *J Clin Med Res*, 2013, 5(5): 395–400
- 21 Abo – Zaid G, Sharpe RA, Fleming LE, *et al.* Association of infant eczema with childhood and adult asthma: analysis of data from the 1958 birth cohort study[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15(7): 1415
- 22 Nicolai A, Frassanito A, Nenna R, *et al.* Risk factors for virus – induced acute respiratory tract infections in children younger than 3 years and recurrent wheezing at 36months follow – up after discharge [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2017, 36(2): 179–183
- 23 Meireles – Neto I, Pimentel AM, Parreira JN, *et al.* Recurrent wheezing, allergic rhinitis, and maternal asthma as predictors of asthma in children[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2020, 41(3): 204–209
- 24 Rinawi F, Kassir I, Tamir R, *et al.* Bronchiolitis in young infants: is it a risk factor for recurrent wheezing in childhood? [J]. *World J Pediatr*, 2017, 13(1): 41–48
- 25 Alfonso J, Pérez S, Bou R, *et al.* Asthma prevalence and risk factors in school children: the RESPIR longitudinal study[J]. *Allergol Immunopathol*, Madr, 2020, 48(3): 223–231
- 26 Owora AH, Zhang Y. Childhood wheeze trajectory – specific risk factors: a systematic review and Meta – analysis[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2021, 32(1): 34–50

(收稿日期: 2022 – 04 – 14)

(修回日期: 2022 – 04 – 28)

(接第 101 页)

- 13 Luporsi E, André F, Spyrtos F, *et al.* Ki – 67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 132(3): 895–915
- 14 刘晓琪, 徐美林, 王菁, 等. Gli – 2 在胸腺肿瘤组织中的表达及其与 Ki – 67 的关系[J]. *中国肿瘤临床*, 2015, 10: 525–529
- 15 Loehrer PJ Sr, Jirutek M, Aisner S, *et al.* Combined etoposide, ifosfamide, and cisplatin in the treatment of patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an intergroup trial[J]. *Cancer*, 2001, 91(11): 2010–2015
- 16 Ma K, Gu Z, Han Y, *et al.* The application of postoperative chemotherapy in thymic tumors and its prognostic effect[J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(4): 696–704
- 17 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[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(2): 619–625
- 18 Ma J, Sun X, Huang L, *et al.* Postoperative radiotherapy and tumor recurrence after complete resection of stage II/III thymic tumor: a Meta – analysis of cohort studies[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 4517–4526

(收稿日期: 2022 – 03 – 08)

(修回日期: 2022 – 11 – 07)