

手术联合放化疗对IVC期甲状腺未分化癌患者总体生存的影响分析

李会芳* 王云龙 曾宪清

南阳医学高等专科学校第一附属医院甲状腺乳腺外科(河南 南阳 473000)

【摘要】目的 探讨手术联合放化疗对IVC期甲状腺未分化癌患者总体生存的影响。**方法** 采用回顾性队列研究方法, 选取2021年1月至2024年12月于本院收治并经病理学确诊的IVC期甲状腺未分化癌患者92例。根据术后实际接受的治疗方式分为对照组(单纯手术治疗, 46例)和观察组(手术联合放化疗, 46例)。比较两组患者总体生存期(OS)及无进展生存期(PFS), 并检测术前、术后1周及术后3个月的凝血与纤溶指标[D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(FIB)、纤维蛋白(原)降解产物(FDP)]、炎症免疫指标[中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、系统免疫炎症指数(SII)]及血液可溶性PD-L1水平。**结果** 观察组患者OS和PFS均高于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。术后3个月, 观察组D-D、FIB、FDP、NLR、SII及可溶性PD-L1水平均低于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 手术联合放化疗可延长IVC期甲状腺未分化癌患者的生存时间, 并有助于改善凝血与纤溶功能异常、减轻炎症免疫反应及降低血液可溶性PD-L1水平, 具有一定的临床应用价值。

【关键词】 甲状腺未分化癌; IVC期; 手术治疗; 放化疗; 总体生存期; 炎症免疫指标

【中图分类号】 R736.1

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2026.2.015

Analysis of the Effect of Surgery Combined with Radiotherapy and Chemotherapy on Overall Survival of Patients with IVC Stage Undifferentiated Thyroid Carcinoma

LI Hui-fang*, WANG Yun-long, ZENG Xian-qing.

Department of Thyroid and Breast Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, Nanyang 473000, Henan Province, China

Abstract: Objective To investigate the impact of surgical resection combined with chemoradiotherapy on overall survival in patients with stage IVC undifferentiated thyroid carcinoma. **Methods** A retrospective cohort study was conducted, enrolling 92 patients with stage IVC undifferentiated thyroid carcinoma who were pathologically confirmed and treated at our hospital from January 2021 to December 2024. Patients were divided into a control group (surgical resection alone, n=46) and an observation group (surgical resection combined with chemoradiotherapy, n=46) based on the actual postoperative treatment received. The overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were compared between the two groups, and coagulation and fibrinolysis markers [D-dimer (D-D), fibrinogen (FIB), fibrinogen degradation product (FDP)], inflammatory and immune markers [neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), systemic immune inflammatory index (SII)], and soluble PD-L1 levels were measured preoperatively, at 1 week postoperatively, and at 3 months postoperatively. **Results** The observation group showed significantly higher OS and PFS compared to the control group ($P<0.05$). At 3 months postoperatively, the levels of D-D, FIB, FDP, NLR, SII, and soluble PD-L1 in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Surgical resection combined with chemoradiotherapy can prolong the survival of patients with stage IVC undifferentiated thyroid carcinoma, improve coagulation and fibrinolysis dysfunction, reduce inflammatory and immune responses, and lower soluble PD-L1 levels, demonstrating clinical value.

Keywords: Thyroid Anaplastic Carcinoma; Stage IVC; Surgical Treatment; Chemoradiotherapy; Overall Survival; Inflammatory Immune Markers

甲状腺未分化癌是一种高度侵袭性、进展迅速的恶性肿瘤, 虽在甲状腺癌中发病率较低, 但相关死亡率极高, 多数患者确诊时已出现局部广泛侵犯或远处转移。根据美国癌症联合委员会(AJCC)第8版分期标准, 存在远处转移者被分期为IVC期^[1], 其预后极差, 中位生存期通常仅为数月, 是甲状腺恶性肿瘤中预后最不良的类型之一^[2]。对于IVC期甲状腺未分化癌的治疗策略, 目前国内外指南及专家共识普遍认为该疾病已具有系统性进展特征, 单纯手术治疗难以有效控制肿瘤进展, 其对总体生存的改善作用有限^[3]。即使在肿瘤具备一定可切除性的情况下, 手术更多发挥减瘤或缓解局部并发症的作用, 难以单独改变疾病的自然病程。基于甲状腺未分化癌的高度侵袭性及早期转移特征, NCCN^[4]、美国甲状腺协会(ATA)^[5]等多项指南均强调多学科、多模式综合治疗的重要性, 提出在患者体能

状态允许的前提下, 手术联合放疗或放化疗可能较单一治疗获得更好的局部控制, 并有助于延长生存时间。本研究采用回顾性队列研究方法, 对比单纯手术与手术联合放化疗在IVC期甲状腺未分化癌患者中的生存结局, 旨在估综合治疗策略的临床价值, 为临床实践提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用回顾性队列研究方法, 选取2021年1月至2024年12月于本院收治并经病理学明确诊断的IVC期甲状腺未分化癌患者作为研究对象。共纳入患者92例。根据患者术后实际接受的治疗方式进行分组: 术后仅接受手术治疗者纳入对照组46例; 术后在手术基础上接受放化疗者纳入观察组46例。对照组: 男25例, 女21例; 年龄45~82岁, 平均年龄

【第一作者】 李会芳, 女, 住院医师, 主要研究方向: 甲状腺乳腺外科方向。E-mail: 19838716909@163.com

【通讯作者】 李会芳

(67.41±8.94)岁；肿瘤最大径3.2~8.9cm，平均(6.13±1.45)cm；肿瘤局限于甲状腺18例，侵犯周围组织28例；颈部淋巴结转移34例；远处转移部位以肺转移为主(29例)，其次为骨转移(9例)及多部位转移(8例)；术前体能状态评分(ECOG)1分14例，2分20例，3分12例。观察组：男26例，女20例；年龄43~80岁，平均年龄(66.67±9.29)岁；肿瘤最大径3.5~9.2cm，平均(6.34±1.67)cm；肿瘤局限于甲状腺20例，侵犯周围组织26例；颈部淋巴结转移36例；远处转移部位以肺转移为主(31例)，其次为骨转移(8例)及多部位转移(7例)；术前ECOG评分1分16例，2分21例，3分9例。两组患者上述资料的差异具有可比性($P>0.05$)。

纳入标准：年龄≥18岁；参考相关指南^[4]，经细针穿刺活检、粗针活检或手术病理明确诊断为甲状腺未分化癌；依据美国癌症联合委员会(AJCC)第8版分期标准确诊为IVC期；于本院完成原发灶手术治疗；临床资料及随访资料完整；术前ECOG评分≤3分。排除标准：合并其他部位原发性恶性肿瘤者；既往接受过甲状腺恶性肿瘤相关放疗、化疗、靶向或免疫治疗者；合并严重心、肝、肾功能不全，无法耐受手术或后续治疗者；术后30d内死亡且非肿瘤进展相关者；随访资料缺失或生存结局不明确者。

1.2 治疗方法

1.2.1 对照组 对照组患者仅接受手术治疗。术前均完善影像学评估，包括颈部增强CT或MRI、胸部及腹部影像学检查，以明确原发肿瘤侵犯范围及远处转移情况，必要时行喉镜检查评估声带及气道受累情况。手术原则以最大限度切除原发肿瘤及可切除病灶为目标。根据肿瘤侵犯范围行近全或全甲状腺切除术；对影像学或术中证实存在颈部淋巴结转移者，同期行治疗性中央区及(或)侧颈淋巴结清扫术。对于肿瘤局限于单侧腺叶且患者全身状况较差者，可酌情行甲状腺叶切除术。手术过程中一般不为追求切缘而常规行喉、气管或食管等超范围切除。对存在明显气道受压或呼吸困难风险者，根据病情需要行预防性或紧急气管切开术。术后给予常规对症及支持治疗。

1.2.2 观察组 观察组患者在接受与对照组相同的手术治疗基础上，术后联合实施放疗及化疗。(1)放射治疗：患者术后病情稳定后(一般于术后2~4周内)开始放射治疗，采用调强放射治疗(IMRT)或三维适形放射治疗技术，照射范围包括原发肿瘤床及颈部高危淋巴引流区。放疗总剂量为50~66Gy，常规分割，每周5次。(2)化学治疗：放疗同期或序贯给予化疗，方案以含紫杉类或铂类药物为主，常用药物包括紫杉醇联合顺铂或卡铂，具体剂量及疗程根据患者年龄、体能状态及器官功能进行

个体化调整。治疗期间密切监测血常规、肝肾功能及不良反应。放化疗期间均给予积极支持治疗，包括营养支持、止吐、抗感染及黏膜保护等措施。

1.3 观察指标 (1)总体生存期(OS)及无进展生存期(PFS)。(2)凝血与纤溶功能指标：所有患者于术前、术后1周、术后3个月，采集外周静脉血，采用真空抗凝采血管取血，送本院检验科统一检测。D-二聚体(D-D)采用免疫比浊法检测，纤维蛋白原(FIB)采用凝固法检测，纤维蛋白(原)降解产物(FDP)：采用免疫比浊法检测。检测仪器及试剂均由本院检验科常规质控合格的全自动凝血分析系统完成，严格按照试剂说明书及操作规范进行。所有样本均在采集后规定时间内完成检测。(3)炎症免疫指标：于上述相同时间点采集外周静脉血，使用自动血液分析仪进行血常规检测，记录以下指标：中性粒细胞计数(NEUT)、淋巴细胞计数(LYM)、血小板计数(PLT)。根据检测结果计算：中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)=NEUT/LYM；系统免疫炎症指数(SII)=PLT×NEUT/LYM。血液样本采集、保存及检测流程均按照本院检验科标准操作流程执行。(4)可溶性程序性死亡配体1(PD-L1)：采集外周静脉血，离心分离血清或血浆，采用酶联免疫吸附试验法测定可溶性PD-L1水平，具体操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.4 随访方法 所有患者均通过门诊复查、住院病历系统及电话随访等方式进行随访。随访内容包括患者生存状态、疾病进展情况以及死亡时间等。随访截止时间为2025年3月或患者死亡。

1.5 统计学方法 采用SPSS 26.0软件进行统计分析。计量资料符合正态分布者以($\bar{x} \pm s$)表示，组间比较采用独立样本t检验；多时间点重复测量资料采用重复测量方差分析。计数资料以例数或百分比表示，组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线，组间比较采用log-rank检验。所有统计检验均为双侧检验，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生存结局比较 观察组患者OS、PFS均高于对照组($P<0.05$)。如表1、见图1~图2。

2.2 凝血与纤溶功能指标 术后3个月，观察组D-D、FIB、FDP水平均低于对照组($P<0.05$)。如表2。

2.3 炎症免疫指标 术后3个月，观察组NLR、SII均低于对照组($P<0.05$)。如表3。

2.4 血液可溶性PD-L1水平 术后3个月，观察组可溶性PD-L1低于对照组($P<0.05$)。如表4。

表1 生存结局比较

组别	例数	OS(月)	PFS(月)
对照组	46	4.1(3.5~4.8)	2.6(2.1~3.1)
观察组	46	6.4(5.6~7.2)	4.3(3.7~4.9)
χ^2		8.403	19.000
P		0.004	<0.001

表4 两组可溶性PD-L1比较(pg/mL)

组别	例数	术前	术后1周	术后3个月
对照组	46	296.53±84.87	310.85±108.52	289.28±98.34
观察组	46	290.24±81.18	293.43±115.78	225.32±61.03 ^{bc}
t		0.363	0.745	3.748
P		0.717	0.459	<0.001

注：与术后1周比较，^b $P<0.05$ ；与对照组比较，^c $P<0.05$ 。

表2 凝血与纤溶指标比较

组别	例数	D-D(mg/L)			FIB(g/L)			FDP(mg/L)		
		术前	术后1周	术后3个月	术前	术后1周	术后3个月	术前	术后1周	术后3个月
对照组	46	2.18±0.67	3.25±0.98 ^a	2.96±0.88 ^{ab}	4.64±0.81	5.25±0.88 ^a	4.94±0.83 ^a	18.33±6.84	28.38±9.55 ^a	23.52±8.69 ^{ab}
观察组	46	2.17±0.66	3.15±0.87 ^a	1.88±0.66 ^{bc}	4.52±0.80	5.16±0.92 ^a	4.19±0.73 ^{bc}	17.15±6.99	27.23±10.17 ^a	15.09±6.11 ^{bc}
t		0.072	0.518	6.659	0.715	0.479	4.602	0.818	0.559	5.382
P		0.943	0.606	<0.001	0.477	0.632	<0.001	0.415	0.578	<0.001

注：与术前比较，^aP<0.05；与术后1周比较，^bP<0.05；与对照组比较，^cP<0.05。

表3 炎症免疫指标比较

组别	例数	NLR			SII(109/L)		
		术前	术后1周	术后3个月	术前	术后1周	术后3个月
对照组	46	5.22±1.89	7.05±2.34 ^a	6.16±2.12 ^{ab}	1782.35±639.68	2404.52±781.72 ^a	2128.51±704.87 ^{ab}
观察组	46	4.95±2.01	6.79±2.53 ^a	4.41±1.72 ^{bc}	1702.61±666.82	2315.67±789.94 ^a	1546.64±585.73 ^{bc}
t		0.664	0.512	4.348	0.585	0.542	4.306
P		0.509	0.610	<0.001	0.560	0.589	<0.001

注：与术前比较，^aP<0.05；与术后1周比较，^bP<0.05；与对照组比较，^cP<0.05。

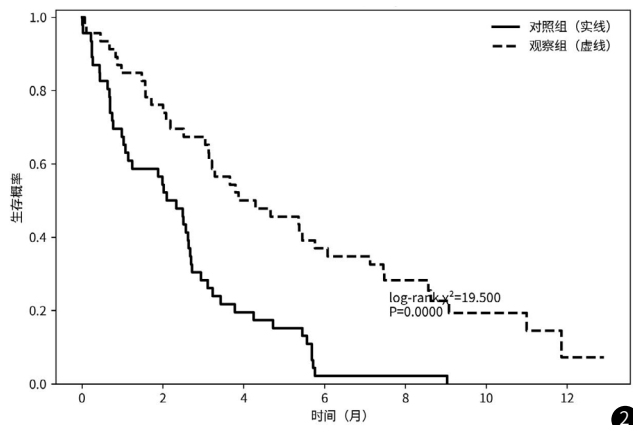
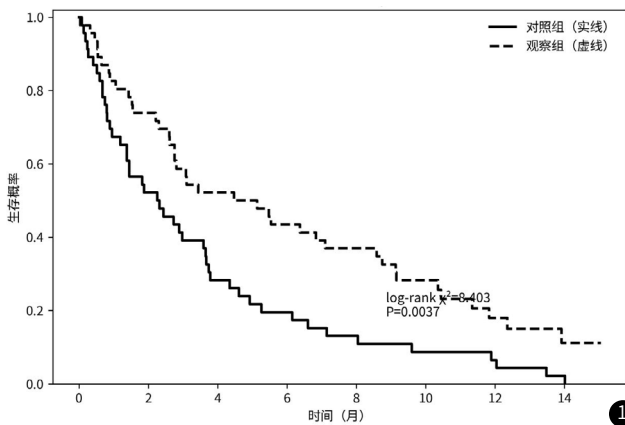


图1 两组总体生存(OS)Kaplan-Meier曲线。图2 两组无进展生存(PFS)Kaplan-Meier曲线。

3 讨论

IVC期甲状腺未分化癌在诊断时已呈系统性播散特征，肿瘤细胞生物学行为高度恶性、增殖迅速、侵袭性强，远处微转移灶往往在影像学可见前即已存在。既往研究^[6-7]表明，甲状腺未分化癌在去分化过程中伴随多种促侵袭及促转移相关分子异常表达，从而显著增强其生物学恶性程度。单纯手术虽可解除局部压迫、改善气道或吞咽症状并降低原发灶肿瘤负荷^[8]，但对循环肿瘤细胞及远处微转移灶缺乏直接控制手段，因此更易出现早期进展，PFS和OS改善有限。相比之下，术后联合放疗可加强原发灶床及颈部高危淋巴引流区的局部控制，减少局部快速复发所致的气道事件与感染等致死性并发症；同期或序贯化疗则以系统治疗方式抑制亚临床转移灶增殖，延缓疾病整体进展^[9]。放化疗所形成的“局部控制+系统抑制”双通路干预模式，更符合IVC期甲状腺未分化癌的疾病本质，因此更

可能带来OS与PFS的同步改善。本研究结果显示，观察组PFS和OS均高于对照组，提示手术联合放化疗在减少早期进展事件、延缓疾病进展的同时，亦可能通过降低局部并发症风险及肿瘤负荷相关的恶病质与感染风险，从而改善总体生存结局。恶性肿瘤相关高凝状态是肿瘤生物学行为的重要组成部分。甲状腺未分化癌进展迅猛，常伴随肿瘤组织坏死、炎症细胞浸润、血管内皮损伤及凝血系统激活^[10]；同时，肿瘤细胞可通过释放促凝因子、激活血小板及凝血级联反应，导致纤维蛋白原升高及纤维蛋白生成与降解增强，从而表现为D-D和FDP水平升高。肿瘤相关高凝状态不仅是疾病进展的结果，还可促进肿瘤细胞黏附、血行播散及转移灶形成，构成“高凝—转移—更高凝”的正反馈循环。本研究中，两组患者术后1周凝血与纤溶指标较术前升高，符合手术创伤及应激反应所致的短期凝血系统激活；而在术后3个月，观察组D-D、FIB及FDP水平均低

于对照组,提示综合治疗在降低肿瘤负荷、减弱持续促凝刺激及炎症驱动方面具有更持久的效应,从而使高凝状态得到一定程度的缓解。

NLR与S II反映了外周血中促肿瘤炎症与免疫抑制成分与抗肿瘤免疫效应成分之间的平衡状态。甲状腺未分化癌具有显著的炎症微环境特征,肿瘤相关炎症可促进中性粒细胞募集并释放炎症介质和蛋白酶,从而增强肿瘤侵袭性和血管生成;血小板则可包裹循环肿瘤细胞,帮助其逃避免疫清除并促进远处定植;而淋巴细胞减少通常提示细胞免疫效应受损^[11]。因此,NLR和S II升高常与肿瘤侵袭性增强及不良预后相关。本研究中,两组患者术后1周NLR和S II较术前升高,符合围手术期应激与炎症反应;术后3个月观察组NLR和S II水平均低于对照组,提示联合放化疗在控制肿瘤进展的同时,可减弱肿瘤驱动的慢性炎症反应,降低中性粒细胞和血小板的促炎、促转移作用,并在一定程度上有利于免疫功能的恢复,使整体炎症免疫状态向更有利于抗肿瘤的方向调整。

PD-L1/PD-1通路是肿瘤免疫逃逸的重要机制之一。除组织层面的PD-L1表达外,外周血中可检测到可溶性PD-L1,其来源可能与肿瘤细胞及免疫细胞表达释放、外泌体携带及蛋白剪切等过程相关^[12]。可溶性PD-L1可被视为反映肿瘤负荷、炎症状态及免疫抑制程度的综合指标。本研究结果显示,术后3个月观察组可溶性PD-L1水平低于对照组,提示联合放化疗在降低肿瘤相关免疫抑制方面可能更具优势。一方面,放化疗可减少残留肿瘤细胞及转移灶活性,从而降低PD-L1相关释放来源;另一方面,当肿瘤负荷下降、系统炎症减轻时,PD-L1轴被动激活的压力亦随之降低,可溶性PD-L1水平可能出现回落^[13]。鉴于PD-L1通路受多种因素影响,其动态变化仍需更大样本及更长随访中进一步验证。

本研究仍存在一定局限性。首先,本研究为回顾性设计,治疗方案并非随机分配,尽管两组基线资料具有可比性,仍可能存在选择偏倚及残余混杂因素;其次,放化疗方案、剂量及疗程存在一定异质性;此外,术后1周检测时点易受手术创伤及围手术期处理影响,可能掩盖部分治疗效应;同时,近年来IVC期甲状腺未分化癌的靶向及免疫治疗快速发展,若研究期间部分患者接受后线治疗,亦可能对OS产生影响^[14]。未来可通过扩大样本量、采用多因素Cox回归、倾向评分匹配或加权分析等方法,提高因果推断的可靠性。

综上所述,手术联合放化疗可延长IVC期甲状腺未分化癌患者的生存时间,并有助于改善凝血与纤溶功能异常、减轻炎症免疫反应及降低血液可溶性PD-L1水平,具有一定的临床应用价值。

参考文献

- [1] 邱杰,孙莎莎,孙彦.美国癌症联合委员会第8版甲状腺癌[J].山东大学耳鼻喉眼学报,2017,31(6):12-16.
- [2] 卜剑,宁康,于永超,等.甲状腺未分化癌患者远期生存的影响因素及免疫治疗效果分析[J].中华肿瘤杂志,2025,47(8):756-762.
- [3] 王平,付鲜花,谢秋萍,等.甲状腺未分化癌治疗进展[J].中国实用外科杂志,2025,45(9):1050-1055.
- [4] Haddad I R, Bischoff L, Applewhite M, et al. NCCN Guidelines® Insights: Thyroid Carcinoma, Version 1.2025. [J]. Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN, 2025, 23(7): 0033.
- [5] Amanda K S, J A I, Marc P, et al. The American Thyroid Association (ATA) integrates molecular testing into its framework for managing patients with anaplastic thyroid carcinoma (ATC): Update on the 2021 ATA ATC guidelines. [J]. Cancer cytopathology, 2021, 130(3): 174-180.
- [6] 卢茜璇. Hn1通过表观遗传抑制CTCF表达促进甲状腺未分化癌去分化[D]. 浙江省医学科学院, 2023.
- [7] 李鹏. tRNA m5C甲基转移酶NSUN2参与甲状腺未分化癌发生发展的机制研究[D]. 中南大学, 2023.
- [8] 王云平. 大蒜素靶向整合素 $\alpha 2 \beta 1$ 抑制甲状腺未分化癌细胞转移的机制研究[D]. 江南大学, 2023.
- [9] Schmieid M, Lettmaier S, Semrau S, et al. Radio(chemo)therapy in anaplastic thyroid cancer—high locoregional but low distant control rates—a monocentric analysis of a tertiary referral center. Strahlenther Onkol. 2022, 198(11): 994-1001.
- [10] 程亭亭, 杨磊, 高倩. 内镜黏膜下剥离术治疗未分化型早期胃癌的临床效果观察[J]. 医药论坛杂志, 2023, 44(22): 30-33.
- [11] Zhang L, Luo H, Wang L, et al. Diagnostic and prognostic value of preoperative systemic inflammatory markers in anaplastic thyroid cancer[J]. J Surg Oncol, 2020, 122(5): 897-905.
- [12] Scirocchi F, Strigari L, Di Filippo A, et al. Soluble PD-L1 as a prognostic factor for immunotherapy treatment in solid tumors: systematic review and meta-analysis[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(22): 14496.
- [13] 俞建华. REG γ 对甲状腺未分化癌生物学行为以及放疗抵抗的调控作用和机制研究[D]. 沈阳医学院, 2023.
- [14] 殷德涛, 刘维豪. 甲状腺未分化癌的靶向治疗进展[J]. 肿瘤防治研究, 2024, 51(8): 617-624.

(收稿日期: 2025-12-12)

(校对编辑: 韩敏求)