

甲状腺未分化癌 23 例预后分析

叶果, 陈瑜, 杨鑫

重庆大学附属肿瘤医院头颈肿瘤中心, 重庆 400030

摘要: **目的** 探讨甲状腺未分化癌的临床特征及治疗方式与预后的关系。**方法** 回顾性分析重庆大学附属肿瘤医院 2012 年 3 月至 2019 年 9 月收治的 23 例甲状腺未分化癌患者的临床及随访资料。**结果** 23 例甲状腺未分化癌患者中位生存时间 15 周, 3 个月生存率 56.5%, 6 个月生存率 39.1%, 12 个月生存率 30.4%。单因素分析显示, 入院时血小板是否正常、纤维蛋白原水平、综合治疗模式是甲状腺未分化癌生存时间的影响因素 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。多因素分析显示, 放疗剂量 ≥ 50 Gy、病灶 R0 或 R1 切除+放疗 ≥ 50 Gy 是影响甲状腺未分化癌生存预后的有利因素 ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。**结论** 甲状腺未分化癌恶性程度极高, 对有手术机会的患者尽量采取颈部病灶 R0 或 R1 切除+放疗的治疗模式, 对已失去手术机会的患者采取放疗也有可能获得相近疗效。

关键词: 甲状腺未分化癌; 综合治疗; 病灶切除; 放射治疗; 预后

中图分类号: R736.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2022)10-1415-05

Prognostic analysis of 23 cases of anaplastic thyroid carcinoma

YE Guo, CHEN Yu, YANG Xin

Head and Neck Cancer Center, Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing 400030, China

Corresponding author: YANG Xin, E-mail: 117289462@qq.com

Abstract: **Objective** To investigate the associations of clinical features and treatment with prognosis of anaplastic thyroid carcinoma (ATC). **Methods** The clinical and follow-up data of 23 ATC patients admitted to Chongqing University Cancer Hospital from March 2012 to September 2019 were retrospectively analyzed. **Results** The median survival time of 23 ATC patients was 15 weeks. The 3-month survival rate, the 6-month survival rate and the 12-month survival rate were 56.5%, 39.1% and 30.4%, respectively. Univariate analysis showed that platelet count at admission, fibrinogen level and comprehensive treatment mode were the factors affecting the survival time of ATC patients ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Multivariate analysis showed that radiotherapy doses ≥ 50 Gy, R0 or R1 resection+radiotherapy ≥ 50 Gy were the favorable factors affecting survival outcome of ATC patients ($P < 0.01$, $P < 0.05$). **Conclusion** The degree of malignancy of ATC is extremely high. R0 or R1 resection plus radiotherapy should be adopted as far as possible for ATC patients who have the opportunity of surgery. Radiotherapy may also achieve the similar effect for patients who have lost the opportunity of surgery.

Keywords: Anaplastic thyroid carcinoma; Comprehensive treatment; Lesion resection; Radiotherapy; Prognosis

Fund program: Decision Consultation and Management Innovation Project of Shapingba District of Chongqing (Jcd202120)

甲状腺未分化癌(anaplastic thyroid carcinoma, ATC)发病率低,多发生于老年患者,恶性程度极高,预后恶劣,中位生存期仅约3个月,临床上无有效治疗方法,本研究选取重庆大学附属肿瘤医院7年间收治的ATC进行回顾性分析,寻找影响预后的临床特

征及治疗方法。

1 资料与方法

1.1 临床资料 通过医院病历检索系统,查找2012年3月至2019年9月所有病理诊断为ATC的确诊

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.10.017

基金项目:重庆市沙坪坝区决策咨询与管理创新项目(Jcd202120)

通信作者:杨鑫, E-mail: 117289462@qq.com

出版日期:2022-10-20

病例,搜集临床资料,并通过电话随访,随访截止于2022年1月,共23例,其中21例已死亡。男性8例,女性15例;年龄20~87岁,中位年龄67岁。本回顾性研究经重庆大学附属肿瘤医院伦理委员会审查通过(CZLS2021291-A)。

1.2 临床表现 起病迅速、发病时间短于1月者占39.1%(9/23),入院时伴声音嘶哑、咳嗽、颈部压迫疼痛憋气等气道症状者占39.1%(9/23),原发病灶长径大于4 cm者占52.2%(12/23),伴远处转移IVc期者占21.7%(5/23)。合并心血管基础疾病43.5%(10/23),合并糖尿病21.7%(5/23),体重指数过低者占4.3%(1/23),肥胖占8.6%(2/23),入院检查白细胞总数增高者占26.1%(6/23),合并贫血56.5%(13/23),血小板增高者13.0%(3/23),纤维蛋白原增高者43.5%(10/23),术后病理Ki-67 \geq 60%者占43.5%(10/23),合并乳头状癌成分者占13%(3/23)。

1.3 治疗与分组 接受颈部病灶R0(完全切除且切缘阴性)或R1(切缘阳性)切除(无肉眼可见残留病灶)手术患者占52.2%(12/23),包括甲状腺及肿瘤切除+区域淋巴结清扫,部分手术患者接受了更大范围手术,切除了受累气管壁及喉。未接受病灶切除手术的患者占47.8%(11/23),包括入院时已失去手术机会或者因其它原因放弃治疗的,包括1例仅行气管切开患者。接受放疗 \geq 50 Gy患者占30.4%(7/23),未接受放疗者占69.6%(16/23)(含放疗无效、在放疗过程中病情迅速进展而终止放疗者3例)。接受紫杉醇+铂类化疗者占4.3%(1/23)。治疗处理模式分为4种:(1)未做治疗;(2)单纯病灶R0或R1切除;(3)单纯放疗 \geq 50 Gy;(4)病灶R0或R1切除+放疗 \geq 50 Gy。

1.4 随访时间 生存时间定义为自确诊之日至末次随访日或死亡的时间,随访至2022年1月。通过电话随访,获得患者死亡时间,至2022年1月其中21例患者已死亡,2例数据删失。

1.5 统计学方法 采用SPSS 17.0软件进行分析。生存率采用Kaplan-Meier生存曲线分析并进行log-rank检验。对于单因素分析有意义的变量引入多因素Cox回归模型从而排除变量之间的干扰因素,确立

影响预后的独立因素。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 单因素生存情况分析 23例ATC患者中位生存时间15周,3个月生存率56.5%,6个月生存率39.1%,12个月生存率30.4%。用Kaplan-Meier法对23例ATC一般资料和临床资料的不同状态之间进行3、6、12个月生存时间比较,log-rank进行检验,结果显示,血小板计数(PLT)、纤维蛋白原(FIB)检测值、治疗处理模式影响患者预后($P<0.05$, $P<0.01$)。而性别、年龄、发病时间、是否伴随声嘶咳嗽、原发病灶最大径、临床分期、体重指数、血红蛋白(Hb)、白细胞总数(WBC)以及术后病理显示是否合并甲状腺乳头状癌(PTC)、Ki-67是否 \geq 60%等,与预后无关($P>0.05$)。见表1。

2.2 多因素分析 将入院PLT、FIB检测值、综合治疗模式这3个因素为自变量引入Cox回归模型,分析结果发现,放疗剂量 \geq 50 Gy、病灶R0或R1切除+ \geq 放疗50 Gy是影响ATC生存预后的有利因素($P<0.01$, $P<0.05$);另分析结果还显示,PLT减低是影响ATC生存预后的不利因素,但与相关研究PLT增多可作为评估直肠癌患者病情进展及预后的指标^[1]的结论不一致,且考虑PLT减低仅1例患者,故该结果实际价值不大。见表2。

2.3 不同治疗方式的ATC患者生存时间的两两比较结果 不同治疗方式患者的生存时间两两单独比较:(1)仅接受病灶R0或R1切除手术患者的生存时间显著好于未接受任何治疗的患者;(2)仅接受放疗 \geq 50 Gy的患者显著好于未接受任何治疗的患者;(3)接受病灶R0或R1切除+放疗 \geq 50 Gy的患者显著好于未作治疗患者;(4)单纯放疗 \geq 50 Gy好于仅接受病灶R0或R1切除患者;(5)接受病灶R0或R1切除+放疗 \geq 50 Gy的患者好于仅做病灶R0或R1切除手术患者;以上差异有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$)。(6)仅接受放疗 \geq 50 Gy的患者与接受病灶R0或R1切除+放疗 \geq 50 Gy综合模式的患者比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表 1 影响 23 例 ATC 患者生存预后的单因素分析
Tab. 1 Univariate analysis of influencing survival prognosis of 23 ATC patients

临床资料	例数	中位 生存时间(周)	生存率(%)			χ^2 值	P 值	
			3 个月	6 个月	12 个月			
性别	男	8	19	62.5	37.5	37.5	0.357	0.550
	女	15	14	53.3	33.3	26.7		
年龄	≥60 岁	19	14	52.6	26.3	26.3	1.083	0.298
	<60 岁	4	32	75.0	75.0	50.0		
发病时间	≥1 月	14	15	57.1	35.7	28.6	0.011	0.916
	<1 月	9	14	55.6	33.3	33.3		
伴随症状	有	9	12	44.4	22.2	22.2	0.009	0.926
	无	14	19	64.3	42.9	35.7		
病灶最大径	≥4 cm	12	10	25.0	25.0	25.0	1.667	0.197
	<4 cm	11	26	90.9	45.5	36.4		
临床分期	IVa	4	32	100.0	75.0	50.0	1.803	0.406
	IVb	14	14	57.1	28.6	28.6		
	IVc	5	10	20.0	20.0	20.0		
体重指数	肥胖	2	12	50.0	50.0	0	0.118	0.990
	过重	4	10	25.0	25.0	25.0		
	标准	16	15	62.5	37.5	37.5		
	过轻	1	19	100.0	0	0		
入院 Hb	正常	10	12	50.0	30.0	30.0	0.001	0.994
	降低	13	19	61.5	38.5	30.8		
入院 WBC	增高	6	10	33.3	16.7	16.7	1.028	0.311
	正常	17	19	64.7	41.2	35.3		
入院 PLT	增高	3	6	0	0	0	6.895	0.032
	正常	19	19	68.4	42.1	36.8		
	降低	1	10	0	0	0		
入院 FIB	增高	10	11	30.0	0	0	10.540	0.005
	正常	11	32	72.7	54.5	45.5		
	降低	2	70	100.0	100.0	100.0		
合并 PTC	是	3	32	66.7	66.7	33.3	0.002	0.962
	否	20	14	55.0	30.0	30.0		
Ki-67	≥60%	10	11	50.0	30.0	20.0	2.087	0.149
	<60%	13	15	61.5	38.5	38.5		
CTM	单纯①	7	19	57.1	28.6	14.3	18.230	<0.001
	单纯②	2	169	100.0	100.0	100.0		
	①+②	5	128	80.0	80.0	80.0		
	未作治疗	9	6	33.3	0	0		

注:CTM 为综合治疗模式; ① 为病灶 R0 或 R1 切除;② 为放疗 ≥50 Gy。

表 2 影响 23 例 ATC 患者生存预后的多因素分析
Tab. 2 Multivariate analysis of influencing survival prognosis of 23 ATC patients

变量	β	SE	Wald 值	P 值	HR	95%CI	
入院 PLT	正常	Ref					
	增高	0.600	0.785	0.583	0.445	1.822	0.391~8.491
	降低	5.010	1.791	7.830	0.005	149.939	4.485~5012.305
入院纤 FIB	正常	Ref					
	增高	0.628	0.709	0.784	0.376	1.873	0.467~7.519
	降低	-1.197	1.168	1.050	0.306	0.302	0.310~2.982
CTM	未作治疗	Ref					
	单纯①	-0.829	0.690	1.442	0.230	0.436	0.113~1.689
	单纯②	-5.151	1.810	8.096	0.004	0.006	0.001~0.201
	①+②	-3.994	1.503	7.059	0.008	0.018	0.001~0.351

注:CTM 为综合治疗模式; ① 为病灶 R0 或 R1 切除;② 为放疗 ≥50 Gy。

表 3 不同治疗方式的 ATC 患者生存时间的两两比较结果

Tab. 3 Pairwise comparison of survival time of ATC patients with different treatments

治疗方式	χ^2 值	P 值
未作治疗 vs 单纯病灶 R0 或 R1 切除	5.104	0.024
未作治疗 vs 单纯放疗 ≥ 50 Gy	5.194	0.023
未作治疗 vs 病灶 R0 或 R1 切除+放疗 ≥ 50 Gy	7.596	0.006
单纯病灶 R0 或 R1 切除 vs 单纯放疗 ≥ 50 Gy	4.713	0.030
单纯病灶 R0 或 R1 切除 vs 病灶 R0 或 R1 切除+放疗 ≥ 50 Gy	4.819	0.028
单纯放疗 ≥ 50 Gy vs 病灶 R0 或 R1 切除+放疗 ≥ 50 Gy	1.235	0.266

3 讨论

ATC 预后差,多为高龄发病。本组病例中位生存期仅 15 周,1 年生存率仅约 30%,中位年龄达到 67 岁,发病时多合并高血压、糖尿病等心脑血管及代谢基础疾病,合并症较多,对治疗耐受性差,病情进展快。有报道年龄是影响 ATC 预后的最重要因素之一^[2],本组病例中不同年龄组间却未显示生存时间差异,年龄以及营养状况等全身情况的优势并未转化为生存优势,推测对于 ATC 来说,是否接受了有效的综合治疗才是改善患者预后的关键因素。

ATC 恶性程度高,肿瘤生长迅速,侵袭性强,入院时原发病灶较大,多伴有临近组织器官侵犯,临床上难以与局部晚期分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)相鉴别,穿刺细胞学检查常无法明确诊断,这为治疗的选择造成了困难。其一,对于局部晚期 DTC 患者,病灶粘连、侵犯周围的重要结构,如喉、气管、食管、颈血管和喉返神经,对其手术切除范围存在争议,但是切除肉眼可见的病灶有利于控制肿瘤局部复发以及延长患者生存,有研究显示,局部晚期 DTC 患者行 R0、R1 切除时,5 年疾病特异性生存率分别为 94.4%、87.6%,而 R2(肉眼可见病灶残留)切除时生存率明显下降,5 年疾病特异性生存率仅为 67.9%^[3]。其二,对于 ATC 尚无标准治疗方法,但是手术、放疗相互联合的综合治疗有利于延长 ATC 患者的生存期^[4-6],对于其手术范围,曾有报道指出,根治手术存活时间的延长有限,且生活质量下降^[7],然而近期又有报道称,接受了包含颈淋巴结清扫的根治手术的患者预后较好^[8]。因此,无论是哪一种类型,只要评估有机会,均首选手术治疗。由于此时甲状腺原发病灶往往与周围转移淋巴结融合成块,没有边界,所以对于手术的选择,要么做到包括淋巴结在内的完整切除(无肉眼可见残留病灶),

要么不切除,很难做到只姑息性的切除某一部分,而旷置另一部分。笔者对于怀疑 ATC 的患者都进行影像学及手术耐受能力的评估;对于颈部病灶能够被完整切除的患者,做了 R0 或 R1 切除。为了完整切除肉眼可见病灶,手术范围包括了甲状腺及肿瘤、临近肌肉、区域淋巴结,甚至有患者接受了包括气管壁、全喉等部位的切除,术后部分患者接受了放疗。另外部分没有手术切除机会的患者直接接受了放疗。

本回顾性研究发现,接受病灶 R0 或 R1 切除+放疗 ≥ 50 Gy 或者单纯接受放疗 ≥ 50 Gy 的患者,生存期较长。结合治疗模式两两比较结果,笔者推测,对于 ATC 患者,基于 R0 或 R1 切除手术,进而术后再进一步放射治疗并且剂量 ≥ 50 Gy,是最佳治疗选择,这与相关研究结果吻合^[9]。可能的原因:其一,对于 ATC 这种生长极快的肿瘤,原发病灶迅速进展压迫气道,是短期死亡的主要原因,尽快行手术切除可直接解除肿瘤对气管以及颈部大血管的物理压迫,为进一步治疗赢得时间。其二,手术后充分保障了气道安全,在此前提下局部放疗可有效控制 ATC 的浸润^[10],并且不会因放疗水肿而导致不可耐受,最终接受完整的综合治疗,从而改善预后。另外,对于部分失去了手术机会而选择单纯放疗患者,也可获得与综合治疗相近的生存期,这与相关报道吻合^[11]。但这是建立在放疗有效的前提下,部分 ATC 患者对放疗不敏感,从而病情迅速进展致短期内死亡,然而肿瘤是否对放疗敏感无法预测,放弃手术而首选放疗可能错失治疗机会。所以,对经过评估后尚有手术机会的 ATC 应尽快手术,然后进行放疗等综合治疗,而对于丧失手术机会的患者,可以选择单纯放疗,有可能获得与综合治疗相近的预后。

目前尚无针对 ATC 的标准治疗方法,但以手术+放疗为主的综合治疗有利于延长 ATC 患者的生存期,同时新的手术治疗手段如达芬奇机器人手术^[12],新的放疗模式如术前新辅助放疗^[9]、短疗程高剂量放疗^[11]等都陆续应用于临床,并取得了不错的疗效。有报道称对 ATC 患者使用含紫杉醇标准化疗安全可行并有一定疗效^[13],基于酪氨酸激酶抑制剂的靶向治疗及免疫检查点 PD-1/PD-L1 为代表的免疫治疗也可使 ATC 患者获益^[14-15],未来,这些新治疗手段可能为 ATC 患者提供更丰富的治疗策略。

另外,本研究单因素分析显示,FIB 和 PLT 升高、正常、降低的 ATC 患者间存在生存情况的差异。FIB 主要参与机体的凝血过程,其降解产物可为肿瘤提供稳定黏附和转移支架,使肿瘤细胞易于生长、转移,同

时还帮助肿瘤细胞逃避治疗药物的杀伤^[16], FIB增高与肿瘤预后不良有关。有较多研究表明 PLT 可通过多种方式促进肿瘤细胞生长、转移、逃避免疫监视, 提高侵袭能力和血管生成^[17-18]。但本研究多因素分析, 未显示 FIB 异常在患者生存预后中的统计学意义; 只显示了 PLT 减低组患者生存预后较差, 且与上述相关研究不一致, 可能是由于本病发病率极低, 能收集的病例数量太少, PLT 减少仅 1 例患者, 且该患者生存期极短, 造成结果误差可能。

综上所述, 对于 ATC 的治疗建议: (1) 临床诊断后尽快完成手术评估, 对有机会接受手术的患者, 做颈部病灶的 R0 或 R1 切除。(2) 争取术后放疗, 且 ≥ 50 Gy。(3) 对没有手术机会的患者, 采取放射治疗, 可能获得较好预后。(4) 靶向及免疫治疗可能成为新的治疗选择。

利益冲突 无

参考文献

- [1] 陈莉玲, 张礼, 李玥伶, 等. 术前血小板计数与结直肠癌患者预后的关系[J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(4): 482-487.
Chen LL, Zhang L, Li YL, et al. Association of preoperative platelet count with the prognosis of patients with colorectal cancer [J]. J South Med Univ, 2016, 36(4): 482-487.
- [2] Zivaljevic V, Tausanovic K, Paunovic I, et al. Age as a prognostic factor in anaplastic thyroid cancer [J]. Int J Endocrinol, 2014, 2014: 1-5.
- [3] Wang LY, Nixon IJ, Patel SG, et al. Operative management of locally advanced, differentiated thyroid cancer [J]. Surgery, 2016, 160(3): 738-746.
- [4] Sugitani I, Miyauchi A, Sugino K, et al. Prognostic factors and treatment outcomes for anaplastic thyroid carcinoma: ATC Research Consortium of Japan cohort study of 677 patients [J]. World J Surg, 2012, 36(6): 1247-1254.
- [5] Swaak-Kragten AT, de Wilt JHW, Schmitz PIM, et al. Multimodality treatment for anaplastic thyroid carcinoma-treatment outcome in 75 patients [J]. Radiother Oncol, 2009, 92(1): 100.
- [6] Are C, Shaha AR. Anaplastic thyroid carcinoma: biology, pathogenesis, prognostic factors, and treatment approaches [J]. Ann Surg Oncol, 2006, 13(4): 453-464.
- [7] Passler C, Scheuba C, Prager G, et al. Anaplastic (undifferentiated) thyroid carcinoma (ATC). A retrospective analysis [J]. Langenbecks Arch Surg, 1999, 384(3): 284-293.
- [8] 徐文静, 蔡尚, 田野. 甲状腺未分化癌的研究进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48(1): 30-34.
Xu WJ, Cai S, Tian Y. Research progress in anaplastic thyroid cancer [J]. Chin J Clin Oncol, 2021, 48(1): 30-34.
- [9] 韩亚骞, 刘爱忠, 吴湘玮, 等. 甲状腺未分化癌治疗策略进展 [J]. 肿瘤药学, 2015, 5(4): 251-255.
Han YQ, Liu AZ, Wu XW, et al. Advances in treatment strategies of anaplastic thyroid carcinomas [J]. Anti Tumor Pharm, 2015, 5(4): 251-255.
- [10] 廖卫国, 刘锦全, 温清泉, 等. 局部放疗对甲状腺未分化癌浸润控制的效果分析 [J]. 海南医学, 2012, 23(20): 31-32.
Liao WG, Liu JQ, Wen QQ, et al. Effect of local radiotherapy on invasion control of anaplastic thyroid carcinomas [J]. Hainan Med J, 2012, 23(20): 31-32.
- [11] Stavas MJ, Shinohara ET, Attia A, et al. Short course high dose radiotherapy in the treatment of anaplastic thyroid carcinoma [J]. J Thyroid Res, 2014, 2014: 764281.
- [12] 刘坤鹏, 邢宝平. 甲状腺恶性肿瘤外科手术治疗进展 [J]. 中国临床研究, 2020, 33(5): 697-699.
Liu KP, Xing BP. Progress in surgical treatment of thyroid malignant tumors [J]. Chin J Clin Res, 2020, 33(5): 697-699.
- [13] 郎然, 金建军, 张彭辉, 等. 紫杉醇治疗甲状腺未分化癌的安全性和有效性研究 [J]. 中国全科医学, 2018, 21(24): 2932-2937.
Lang R, Jin JJ, Zhang PH, et al. Safety and efficacy of paclitaxel in the treatment of anaplastic thyroid cancer [J]. Chin Gen Pract, 2018, 21(24): 2932-2937.
- [14] 钱晨宏, 蒋烈浩, 许世莹, 等. 甲状腺未分化癌靶向治疗研究进展 [J]. 浙江大学学报(医学版), 2021, 50(6): 685-693.
Qian CH, Jiang LH, Xu SY, et al. Advances in targeted therapy for anaplastic thyroid carcinoma [J]. J Zhejiang Univ Med Sci, 2021, 50(6): 685-693.
- [15] 卢茜璇, 包黎莎, 潘宗富, 等. 甲状腺未分化癌免疫治疗的现状及未来 [J]. 浙江大学学报(医学版), 2021, 50(6): 675-684.
Lu XX, Bao LS, Pan ZF, et al. Immunotherapy for anaplastic thyroid carcinoma: the present and future [J]. J Zhejiang Univ Med Sci, 2021, 50(6): 675-684.
- [16] Adams GN, Rosenfeldt L, Frederick M, et al. Colon cancer growth and dissemination relies upon thrombin, stromal PAR-1, and fibrinogen [J]. Cancer Res, 2015, 75(19): 4235-4243.
- [17] 董超男, 翟文萍, 王雪野. 血小板介导肿瘤细胞生长和转移的机制研究进展 [J]. 医学综述, 2020, 26(4): 695-699.
Dong CN, Zhai WP, Wang XY. Research progress in mechanism of platelet-mediated tumor cell growth and metastasis [J]. Med Recapitul, 2020, 26(4): 695-699.
- [18] 彭超, 全建峰. 凝血主要因素与恶性肿瘤相关性的研究进展 [J]. 中国临床研究, 2021, 34(2): 243-247.
Peng C, Quan JF. Research progress on the correlation between major coagulation factors and malignant tumors [J]. Chin J Clin Res, 2021, 34(2): 243-247.

收稿日期: 2022-04-07 修回日期: 2022-06-14 编辑: 王国品