

原发性甲状腺鳞状细胞癌 1 例并文献复习

王燕英 吴琳[△]

(复旦大学附属中山医院老年病科 上海 200032)

【摘要】 观察 1 例原发性甲状腺鳞癌患者的诊治经过,结合文献分析原发性甲状腺鳞状细胞癌的临床特征和生存相关因素。早期诊断和早期治疗对于原发性甲状腺鳞癌患者的生存质量和生存时间具有决定性的作用。甲状腺良性肿瘤长期刺激也有可能引起细胞鳞状化生和癌变,早期手术并能完整切除肿瘤是最重要的决定预后的因素,放化疗可进一步延长患者的生命。临床工作重点是早期诊断甲状腺鳞癌,甲状腺良性肿瘤的随访和处理应该更积极,治疗上首选手术,可适当辅以放化疗。

【关键词】 原发性甲状腺鳞状细胞癌; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R736.1 **【文献标识码】** B **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2019.06.020

Primary squamous cell carcinoma of thyroid and literature review

WANG Yan-ying, WU Lin[△]

(Department of Geriatrics, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

【Abstract】 The diagnosis and treatment of a case of primary thyroid squamous cell carcinoma were observed and analyzed by literature review. The clinical features and survival factors of primary thyroid squamous cell carcinoma were analyzed. Early diagnosis and treatment play a decisive role in the quality and survival time of patients with primary thyroid squamous cell carcinoma. Long-term stimulation of benign thyroid tumors may also lead to squamous metaplasia and canceration. Surgical resection of the tumor is the most important prognostic factor. Chemoradiotherapy can further prolong the life of patients. Early diagnosis of thyroid squamous cell carcinoma is the focus of clinical work. The follow-up and management of thyroid benign tumors should be more aggressive. Surgery is the first choice for treatment, which can be appropriately supplemented by chemoradiotherapy.

【Key words】 primary squamous cell carcinoma of thyroid; diagnose; therapy

病例资料 患者,男性,56岁。因“发现颈部肿块伴声音嘶哑1个月”于2015年12月就诊,行甲状腺超声检查示:甲状腺多发囊实性结节,右叶低回声区。行喉镜检查示:右侧声带运动障碍,声带麻痹。肝肾功能、电解质及甲状腺功能检查无异常。甲状腺发射型计算机断层扫描仪(emission computed tomography, ECT)示甲状腺右叶肿大伴下部冷结

节,甲状腺细针穿刺:考虑肿瘤病变,乳头状癌不能排除。于2016年1月行甲状腺癌根治术+喉返神经探查术+区域淋巴结清扫术。术中冰冻病理示甲状腺及周围软组织中见低分化癌浸润,组织学形态倾向鳞状细胞癌,右气管食管沟组织淋巴结3/6见癌转移。术后病理示右甲状腺及周围纤维组织、横纹肌中见中分化鳞状细胞癌浸润,并累及间质神经

[△]Corresponding author E-mail: wu.lin@zs-hospital.sh.cn

束,间质脉管见癌栓;甲状腺被膜及切缘见癌累及。右气管食管沟组织淋巴结4/6个见癌转移,间质脉管见癌栓。胸部CT未见异常,PET/CT未提示其余部位恶性肿瘤可能,考虑患者为原发性甲状腺鳞癌。

术后患者予甲状腺素片规则治疗+甲状腺手术区域局部放疗1个月。术后6个月随访PET/CT未见肿瘤复发及转移。但术后10个月随访PET/CT即提示出现肝脏多发占位及肺部多个结节灶,考虑为转移灶。术后14个月肺部CT提示肺部结节较前增大,行肺穿刺,病理提示:左下肺穿刺转移性低分化鳞癌。行5个周期靶向药物治疗(PD-1抑制剂200 mg,q2w)和4个周期GP方案化疗(吉西他滨1.6 g,d1,8;顺铂40 mg,d1-3),无明显疗效,肺部及肝脏的病灶进一步进展。患者在术后26个月时出现脑转移并死亡。

原发性甲状腺鳞癌的流行病学概况 原发性甲状腺鳞状细胞癌非常罕见,多为个案报道或小样本的研究。一般认为原发性甲状腺鳞状细胞癌发生年龄为50岁以上,男女比例相仿,发病率仅占所有甲状腺恶性肿瘤的1%左右,进展快,预后差^[1-2]。偶有年轻患者,发病年龄仅为26岁^[3]。但有日本学者根据尸检结果,认为其发病率并不低,可占甲状腺癌的28.4%,但可能与样本数较少相关(19/67)^[4]。本文患者起病年龄56岁,与文献报道一致。

甲状腺鳞状细胞的可能来源 由于正常甲状腺组织中不存在鳞状上皮,因此原发性甲状腺鳞癌的组织来源至今仍没有定论,仅为假说:(1)胚胎残留理论;(2)鳞状上皮化生学说。胚胎残留理论认为在胚胎发育过程中,残留的甲状舌管的鳞状上皮组织移行于腺体内,恶变形成鳞状细胞癌。胚胎发育第4周甲状腺始基(甲状舌管)下行,在甲状软骨处发育成甲状腺。胚胎第6周时此管开始退化、消失。若甲状舌管退化不完全,则残存的上皮可形成甲状舌管囊肿。有学者分析了88例患者的甲状舌管囊肿的组织,发现其中13例的囊壁上皮为鳞状上皮细胞^[5]。依据胚胎残留理论,那些合并甲状舌管囊肿的患者更容易发生恶变形成鳞状细胞癌。但文献报道中原发性甲状腺鳞状细胞癌患者并没有同时存在甲状舌管囊肿,似乎并不支持胚胎残留理论。

鳞状细胞化生学说认为在甲状腺炎症、腺瘤、乳头状癌等因素的刺激下,甲状腺滤泡上皮细胞过度增生,发生鳞状上皮化生,当鳞状细胞继续转化时,最终可导致鳞状细胞癌。陈俊等^[6]报道了1例乳头

状癌患者,随访时间长达10年,期间经历多次手术,术后病理结果显示了从乳头状癌到乳头状癌伴鳞化,进而发展为鳞癌的过程,其中从乳头状癌到鳞化的过程比较漫长,历时9年,而从鳞化进展到鳞癌则非常迅速,仅仅1年的时间。另有文献报道乳头状癌、滤泡状癌可合并存在鳞状细胞化生及鳞状细胞癌^[7-10]。甲状腺鳞癌患者可有长期甲亢和甲状腺肿大的病史^[11-13],病理显示肿瘤局部有鳞状上皮化生,提示良性的甲状腺病变也有可能引起鳞状上皮化生。Wiseman等^[14]发现在基因水平,甲状腺肿瘤细胞可以发生转变,例如乳头状癌细胞可以向未分化癌细胞转变。这些证据都倾向于支持鳞状细胞化生学说。

甲状腺鳞癌的诊治和生存因素分析 临床症状常表现为颈部肿块、声音嘶哑和呼吸困难。肿块生长快,局部浸润生长为主,易侵犯临近组织及发生局部淋巴结转移。极少数为局部肿块不明显但已经发生远处转移,患者就诊时往往已是晚期,而临床上常用的细针穿刺检查常常有漏诊。本文患者起病时已经出现声音嘶哑,细针穿刺倾向于乳头状癌,手术病理明确为甲状腺鳞癌伴淋巴结转移、间质脉管癌栓,因此,甲状腺鳞癌的早期诊断非常困难。

原发性甲状腺鳞癌需要与继发性甲状腺鳞癌相鉴别。除了CT、PET/CT等影像学手段,PAX8有助于原发性甲状腺鳞癌的诊断^[15]。

甲状腺鳞癌患者预后差,最初报道的生存期很短,一般小于1年,但随着临床医师对此病不断深入了解,甲状腺鳞癌患者的健康生存期和总生存期有所改善。早期手术且能完整切除肿瘤被认为是影响预后的最重要的因素^[16-20]。郭庆忠等^[16]报道了4例进行手术的患者,其中仅1例患者因肿瘤切除较完整而存活了1.5年,其余3例均在短期内死亡。张诤等^[17]报道的8例患者中,有1例患者因能进行肿瘤的完整切除而成功存活14年。石岚等^[18]总结了国内30余年共104例患者,其中5例存活超过5年的患者仅进行了手术完整切除肿瘤,均未进行放化疗。Cho等^[19]检索文献并结合其收集的5个临床案例(共89例患者)进行分析后认为虽然甲状腺鳞状细胞癌的预后差,中位生存期仅为9个月,但若能早期手术完全切除肿瘤,则生存率可明显增高;且在多变量分析中,肿瘤完全切除是唯一重要的预后因素。Au等^[20]根据美国国立癌症中心1973年至2012年登记的199名患者资料进行统计分析

后同样发现手术切除是患者总体生存的预后影响因素。

虽然普遍认为甲状腺鳞癌对放化疗不敏感,但也有越来越多的文献肯定术后放疗的作用。史业辉等^[21]认为手术切除和术后放疗联合治疗可显著延长患者的生存期。有报道1例患者进行术后放疗后,随访14个月肿瘤未出现复发转移^[11]。有患者获益更多,术后放疗后存活5年,且状态良好^[22]。无法手术的患者也有可能从放化疗中获益。有学者报道1例患者因肿瘤包绕左侧颈总动脉而不适合手术,采用顺铂为主的同步放化疗治疗,并如期完成47天的治疗,疗效明显:3个月第一次CT扫描即显示肿块明显缩小(从7 cm到3.1 cm),完成治疗2年无病生存^[23]。虽然本文患者手术切缘有癌组织累及、存在淋巴结转移、间质脉管癌栓,但患者仍能够无瘤生存半年,最终存活了2年,证明术后的放疗和化疗对于延长患者的生命还是有积极的作用。

其他疗法有待进一步验证。有学者报道应用手术和术后植入¹²⁵I粒子治疗1例原发性甲状腺鳞癌伴淋巴结转移的患者,存活2年^[24]。

综上所述,甲状腺鳞癌虽然罕见,但逐渐被临床工作者所熟悉。由于早期诊断、早期治疗对于患者的生存质量和生存时间具有决定性的作用,临床工作的重点应放在早期诊断上。鉴于甲状腺良性肿瘤长期刺激也有可能致细胞鳞状化生和癌变,对于甲状腺良性肿瘤的随访和处理应该更积极。治疗上首选手术,可适当辅以放化疗进一步延长患者的生命,提高生活质量。

参 考 文 献

- [1] 黄煜庆,曹君,葛明华. 原发性甲状腺鳞状细胞癌诊治研究进展[J]. 中国医药, 2018,13(1):147-149.
- [2] 尹峰燕,张晓健,张晓舟,等. 原发性甲状腺鳞癌的临床诊治与生存分析[J]. 肿瘤基础与临床, 2018,31(4):354-356.
- [3] 王锡州,陆晓旻,刘全红,等. 甲状腺原发性鳞癌二例报告及79例文献复习[J]. 河南肿瘤学杂志, 1996,9(2):136-137.
- [4] HARADA T, SHIMAOKA K, KATAGIRI M, et al. Rarity of squamous cell carcinoma of the thyroid: autopsy review [J]. *World J Surg*, 1994,18(4):542-546.
- [5] 韩新光,韩峰,熊世春. 88例甲状舌骨囊肿临床病理分析[J]. 口腔医学纵横杂志, 1998,14(2):114-116.
- [6] 陈俊,陶庆松,庞林荣,等. 原发性甲状腺乳头状癌转变为鳞癌病例报道及文献复习[J]. 实用肿瘤杂志, 2012,27(4):403-405.
- [7] KALLEL S, KALLEL R, AYADI S, et al. Primary squamous cell carcinoma of the thyroid associated with papillary thyroid carcinoma and Hashimoto's thyroiditis[J]. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2018,135(4):291-293.
- [8] 赵生炳,董凡,张鹏,等. 原发性甲状腺鳞状细胞癌合并乳头状癌1例[J]. 中国实验诊断学, 2018,22(2):247-248.
- [9] 魏余贤,厉红元,孔令泉,等. 甲状腺原发性乳头状癌合并鳞状细胞癌一例并文献复习[J]. 肿瘤研究与临床, 2016,28(12):840-842.
- [10] DONG S, SONG XS, CHEN G, et al. Mixed primary squamous cell carcinoma, follicular carcinoma, and micropapillary carcinoma of the thyroid gland: a case report [J]. *Auris Nasus Larynx*, 2016,43(4):455-459.
- [11] 孙启龙,蔡毅然,刘伟. 原发性甲状腺鳞癌1例[J]. 中国现代普通外科进展, 2005,8(1):62-64.
- [12] 王举,傅仲鹰,韩树海,等. 原发性甲状腺鳞状细胞癌的诊断与治疗(附1例典型病例报道并文献复习)[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2010,17(8):780-782.
- [13] EOM TI, KOO BY, KIM BS, et al. Coexistence of primary squamous cell carcinoma of thyroid with classic papillary thyroid carcinoma [J]. *Pathol Int*, 2008,58(12):797-800.
- [14] WISEMAN SM, LOREE TR, HICKS WL JR, et al. Anaplastic thyroid cancer evolved from papillary carcinoma: demonstration of anaplastic transformation by means of the inter-simple sequence repeat polymerase chain reaction [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2003,129(1):96-100.
- [15] BISHOP JA, SHARMA R, WESTRA WH. PAX8 immunostaining of anaplastic thyroid carcinoma: a reliable means of discerning thyroid origin for undifferentiated tumors of the head and neck[J]. *Hum Pathol*, 2011,42(12):1873-1877.
- [16] 郭庆忠,赵龙栓,吴长才. 原发性甲状腺鳞状细胞癌治疗体会[J]. 河南外科学杂志, 1998,4(4):321-322.
- [17] 张诤,曾宗渊,杨安奎. 原发性甲状腺鳞状细胞癌(附8例临床分析)[J]. 癌症, 1993,12(2):166-167.
- [18] 石岚,黄韬. 甲状腺鳞状细胞癌的诊断与治疗[J]. 实用癌症杂志, 2008,23(1):91.
- [19] CHO JK, WOO SH, PARK J, et al. Primary squamous cell carcinomas in the thyroid gland: an individual participant data meta-analysis[J]. *Cancer Med*, 2014,3(5):1396-1403.
- [20] AU JK, ALONSO J, KUANG EC, et al. Primary squamous cell carcinoma of the thyroid: a population-based analysis [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2017,157(1):25-29.
- [21] 史业辉,钱碧云. 原发性甲状腺鳞状细胞癌27例分析[J]. 中国肿瘤临床, 2004,31(8):456-458.
- [22] WYGODA A, RUTKOWSKI T, SZCZEŚNIAK-KIUSEK B, et al. Primary squamous-cell thyroid carcinoma-a successful treatment with five-year follow-up [J]. *Endokrynol Pol*, 2017,68(5):592-596.
- [23] DEL ROSARIO M, DASANU C, TSAI H, et al. Primary squamous cell carcinoma of the thyroid with complete response to radical radiotherapy and concurrent cisplatin-based chemotherapy [J]. *BMJ Case Rep*, 2017, bcr2016217143.
- [24] 齐瑞丽,王晓博,方文岩,等. ¹²⁵I粒子治疗原发性甲状腺鳞癌淋巴结转移1例[J]. 山东大学学报(医学版), 2018,56(7):90-91.

(收稿日期:2019-03-05;编辑:王蔚)