“精准诊疗”管理甲状腺癌

DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003122

甲状腺乳头状癌合并鳞癌1例并文献复习

刘玉婷[1]，陈　婕[1]，饶　丹[2]，吕　毕[3]，宝　荣[4]，方　超[1]，谭兴容[1]
（1. 重庆市第九人民医院内分泌科，重庆　400799；2. 重庆市高新区曾家医院普外科，重庆　401331；
3. 重庆市第九人民医院超声科，重庆　400799；4. 重庆市第九人民医院病理科，重庆　400799）

Primary thyroid papillary carcinoma combined with squamous cell carcinoma: report of one case and review of literature

Liu Yuting[1], Chen Jie[1], Rao Dan[2], Lü Bi[3], Bao Rong[4], Fang Chao[1], Tan Xingrong[1]
(1. Department of Endocrinology, The Ninth People's Hospital of Chongqing; 2. Department of General Surgery, Zengjia Hospital of Chongqing High-tech Zone; 3. Department of Ultrasound, The Ninth People's Hospital of Chongqing; 4. Department of Pathology, The Ninth People's Hospital of Chongqing)

【中图分类号】R736.1　　【文献标志码】B　　【收稿日期】2022-06-01

甲状腺癌是近10年发病率增长最快的内分泌肿瘤之一，在所有恶性肿瘤中占比约3%[1]。其中，原发性甲状腺鳞状细胞癌（primary squamous cell carcinoma thyroid，PSCCT）临床极少见，占所有甲状腺癌的0.2%~1%[2]。但其恶性程度高、进展快、易转移、预后差，中位生存期仅6个月左右，目前暂无标准化治疗指南[3]。而甲状腺原发性乳头状癌（primary papillary thyroid carcinoma，PTC）并鳞癌更为罕见，现报道1例重庆市第九人民医院PTC并PSCCT病例，并复习相关文献，为提高诊断水平及制定个体化治疗方案提供更多临床依据。

1　临床资料

1.1　一般资料

患者女，30岁，因“发现甲状腺结节半年，增大8 d”入院。半年前体检超声检查结果提示左侧甲状腺结节，约0.3 cm×0.2 cm，2个月后复查彩超无变化，未特殊处理。入院8 d前自觉左颈前区增大，无疼痛、发热、声嘶、吞咽困难等症状。查体：甲状腺左叶扪及一直径约1.0 cm肿物，质硬，边界欠清，无压痛，随吞咽上下活动，未触及肿大淋巴结。超声造影显示：甲状腺左叶中极见低回声结节，大小约1.4 cm×0.8 cm，未见明显包膜，边界欠清，其内可见点线状血流信号，可见0.05~0.06 cm细小光点。考虑：①左侧甲状腺内病灶为交界性可能大，TI-RADS：IVa类；②左侧颈部淋巴结周边可见血供。甲状腺细针穿刺活检：查见癌细胞。颈部增强计算机断层扫描（computer tomography，CT）示：甲状腺左侧叶低密度结节影，边界欠清，约7.2 mm×12 mm，增强强化欠均匀，甲状腺左侧叶包膜欠连续。结论：甲状腺左侧叶低密度结节，甲状腺Ca待排，建议进一步检查（图1）。实验室检查：甲功：促甲状腺素（thyroid stimulating hormone，TSH）1.73 μIU/mL，血清游离甲状腺素（free thyroxine，FT4）1.15 ng/dL，游离三碘甲状腺原氨酸（free triiodothyronine，FT3）2.84 pg/mL，抗甲状腺球蛋白抗体（anti-thyroglobulin antibodies，TgAb）2.88 IU/mL，甲状腺过氧化物酶抗体（thyroid peroxidase antibody，TPOAb）13.7 IU/mL，癌胚抗原（carcinoembryonic antigen，CEA）、降钙素（human calcitonin，hCT）等正常。胸片、喉镜及鼻咽镜未见异常（表1）。

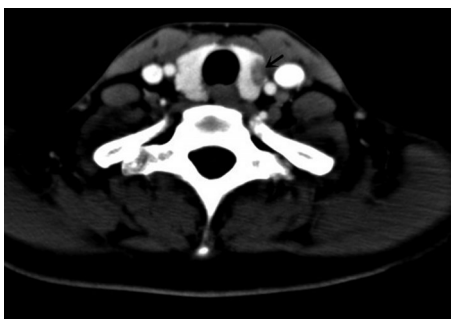


图1　CT示甲状腺左侧叶低密度结节影

1.2　手术探查

全麻下行左侧甲状腺全切+甲状腺峡部切除术+左侧3、4、6区域淋巴结清扫术+左侧喉返神经探查术+左侧甲状旁腺切除术。术中完整切除左侧甲状腺+甲状腺峡部，取出1.2 cm×1 cm椭圆形实性包块，质地较硬，剖开后呈灰白色，送冰冻病理检查，包块位于左侧甲状腺中上部，靠近外侧，部分左侧胸骨甲状肌、甲状舌骨肌与左侧甲状腺紧密粘连，游离左侧胸锁乳突肌内侧缘筋膜，游离并切除与左侧甲状腺粘连的胸骨舌骨肌和胸骨甲状肌（图2）。术中冰冻切片病理

作者介绍：刘玉婷，Email：358255368@qq.com，
研究方向：甲状腺疾病、糖尿病及并发症。
通信作者：谭兴容，Email：447929013@qq.com。
优先出版：https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20221114.0910.010.html（2022-11-15）

表1 临床检验及检查结果

项目		结果
检验	TSH/(μIU·mL^{-1})	1.73
	FT3/(pg·mL^{-1})	2.84
	TT3(ng·mL^{-1})	0.95
	FT4/(ng·dL^{-1})	1.15
	TT4/(μg·dL^{-1})	6.53
	TPOAb/(IU·mL^{-1})	13.7
	TgAb/(IU·mL^{-1})	2.88
	hCT/(pg·mL^{-1})	<0.5
	CEA/(ng·mL^{-1})	1.66
检查	甲状腺超声造影	左侧甲状腺内病灶为交界性可能大，TI-RADS：IVa类；左侧颈部淋巴结周边可见血供
	胸片	胸部平片未见明显异常
	电子纤维喉镜	咽后壁、舌根部数个淋巴滤泡增生
	电子纤维鼻咽镜	鼻咽部少许分泌物
	颈部平扫+增强CT	甲状腺左侧叶低密度结节，甲状腺Ca待排，建议进一步检查
	术后甲状腺彩超	甲状腺左叶切除术后，原左叶区域未见明显积液；双侧颈部淋巴结肿大
	妇科彩超	盆腔少许积液，子宫附件未见占位性病变
	胸部平扫+增强CT	胸部CT扫描+增强未见异常；左侧甲状腺切除术后

诊断结果：甲状腺恶性肿瘤，具体分型见免疫组化。术后手术样本病理检查结果：（左侧）PTC伴鳞状细胞癌（其中鳞癌成分占70%）（图3~图5），合并3、4、6区淋巴结转移。免疫组化结果：CK19（3+）、Galectin-3（3+）、CD56（-）、P16（鳞癌成分3+）、Ki-67（>20%）、P53（>30%）、TTF-1（3+）、TG（2+）、CK18（3+）、CEA（-）、HCK（3+）、P63（3+）（图6）。淋巴结病检结果：左侧中央区淋巴结（14/18），左侧3区淋巴结（1/6），左侧4区淋巴结（2/14）。

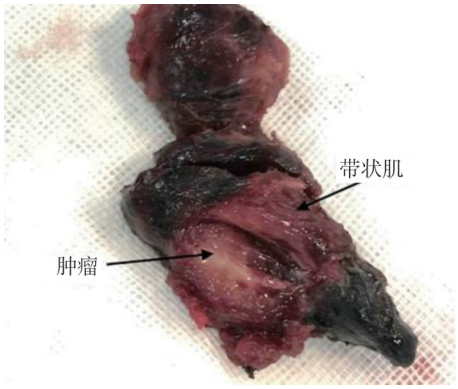


图2 甲状腺肿瘤侵及表面的带状肌

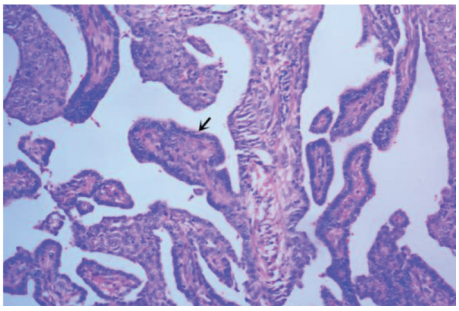


图3 病理示甲状腺滤泡上皮乳头样生长（HE，100×）

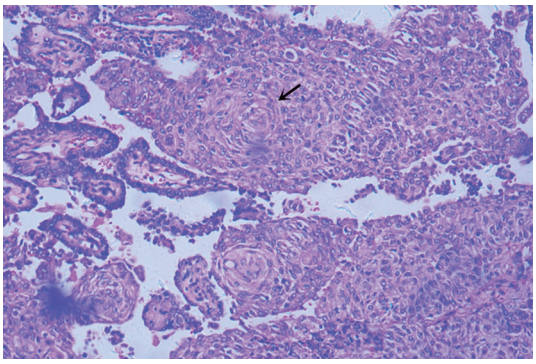


图4 病理示部分瘤细胞排列呈片状或巢状，见角化现象（HE，100×）

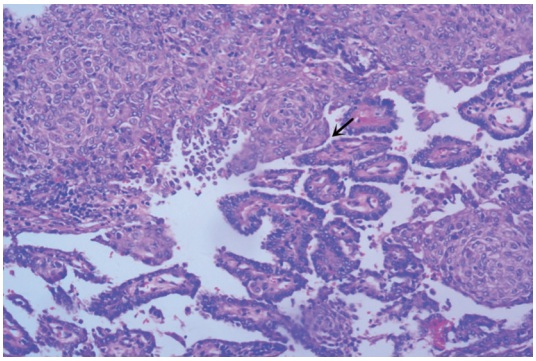


图5 病理示甲状腺原发性乳头状癌与鳞癌混合生长（HE，100×）

1.3 术后随访

术后复查甲功、甲状腺彩超，并完善妇科彩超、胸部增强CT等检查均未见异常。因患者病理检查结果为罕见癌，故将手术标本送至上级医院病理科会诊，结果与本院一致，建议进一步完善左侧2区淋巴结清扫及右侧甲状腺切除术，术

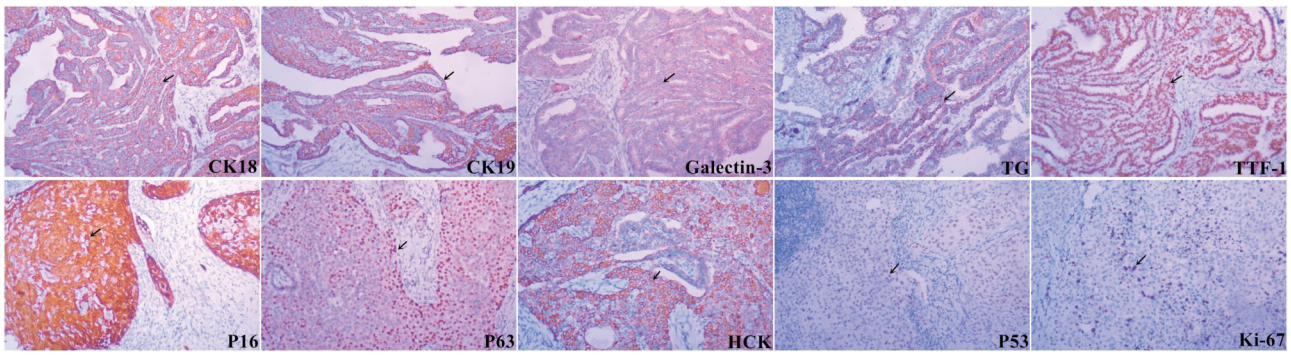


图6 术中冰冻切片免疫组织化学检查结果（IHC，100×）

后评估是否进一步放、化疗，但患者拒绝，后在北京某医院随访，长期服用“优甲乐”TSH 抑制治疗，近期电话随访患者，其术后半年、1年、2年复查彩超及CT均无复发及转移征象，甲状腺球蛋白、降钙素、肿瘤标志物等指标无明显变化。

2 讨 论

PSCCT并PTC在国内外的报道中均极少。因正常的甲状腺组织中缺乏鳞状上皮组织，故PSCCT的组织来源尚不明确，现有以下几种假说：①胚胎性残留理论，胚胎发育后残留在甲状腺舌管、后腮体或腮弓等残体组织中的鳞状细胞恶变形成；②化生理论，即甲状腺滤泡上皮的鳞状转化或化生；③去分化理论，即现有的乳头状、滤泡状、髓样和未分化癌（undifferentiated carcinoma，ATC）等去分化而成，多数研究者更支持第二种观点[4]。

PSCCT以女性患者多发，平均发病年龄为50~60岁，早期无明显临床症状，常以颈部包块、声嘶及呼吸或吞咽困难等为首发表现就诊。包块多呈局部浸润生长，易与周围组织粘连、侵犯周围器官及发生淋巴结转移，有恶性程度高、进展快、预后差的特点。本例患者以颈部结节增大为主要表现，无咯血、颈部疼痛、发热、声嘶及呼吸困难等症状；术前完善甲状腺超声造影、颈部增强CT及甲状腺细针穿刺活检均提示甲状腺癌可能，进一步完善胸片、喉镜及鼻咽镜后未发现除甲状腺外的病灶；术中可见包块侵及表面的带状肌，术中冰冻切片病理检查提示为甲状腺恶性肿瘤；术后病理活检结果提示PTC伴鳞癌，其中鳞癌成分占70%，合并3、4、6区淋巴结转移；免疫组化提示CK19、P16、Ki-67、P53、P63等均呈阳性，完善妇科彩超及胸部增强CT等提示全身转移依据不足。该患者为女性，短期内出现肿块侵及周围肌群伴淋巴结转移，符合鳞癌临床特点，结合病理及免疫组化结果，故最终诊断为PSCCT合并PTC。

CK19、Galectin-3呈阳性表达，CD56呈阴性表达是用于诊断PTC比较理想的一组抗体组合[5]，P16、P53、P63及Ki-67在鳞状细胞癌中多呈强阳性表达，其中P63作为鳞癌标志物的敏感性高达90%以上，有学者认为P63的表达可能触发非鳞状上皮干细胞的鳞状分化[6]。P53在PTC中表达阴性，在鳞癌中表达阳性是提示预后差的重要因子[7-8]，以上研究结果均与本例免疫组化结果相符，结合患者病理及免疫组化结果，且伴局部浸润、淋巴结转移等特点，故PSCCT合并PTC诊断明确。Vatsyayan A等[9]报道了头颈部鳞状细胞癌转移至甲状腺，形成继发性甲状腺鳞状细胞癌，本例中鼻咽镜、喉镜、胸片及CT等检查均未发现鼻咽部、喉部、肺等其他部位原发病灶，不支持别处转移情况。甲状腺中存在的内胚层起源的胚胎残留物镜下形态学特征多为立方形或柱状细胞排列，胞浆呈嗜酸性，核呈圆形或椭圆形[10]，但本例患者的病检切片中未发现具有上述特征的细胞，故胚胎残留理论依据不足。陈俊等[11]报道了1例PTC转变为PTC伴鳞状化生，最终发展为鳞癌的病例。Kallel S等[7]报道了1例PSCCT合并PTC及桥本甲状腺炎的病例，其在桥本甲状腺炎病灶中发现了鳞状化生灶，而在被纤维包裹且与鳞癌不相连的PTC病灶中未观察到化生，已有研究表明某些良性疾病如结节性甲状腺肿、慢性淋巴细胞性甲状腺炎及包括PTC在内的恶性甲状腺肿瘤均可能出现鳞状化生[12]，以上研究均符合化生理论。本病例在本院及上级医院的病理检查结果均提示PSCCT合并PTC，多次阅片未发现病灶中存在鳞状上皮化生改变，化生理论尚需更多佐证。有研究报道高细胞型PTC与鳞状细胞癌共存的病例，提出部分高细胞型PTC有去分化为梭形细胞型鳞癌的趋势，且可能以未分化癌的形式向后者转变[13]。PTC去分化为鳞癌、未分化癌等的机制目前尚不明确，有学者认为可能与放射性碘引起P53突变有关，也有文献报道部分患者无颈部射线暴露史及放射性碘治疗史，但仍出现PTC转变为鳞癌。本病例中P53为阳性，且病检切片见PSCCT与PTC混合生长，未见鳞状化生等其他病理改变，故考虑PSCCT为PTC去分化形成可能性大，但去分化理论仍需更多研究进一步证实。

PSCCT生长迅速，恶性程度高，预后极差，有研究结果显示中位生存期为6个月左右，1年和2年生存率分别为22.7%和0%[14]，因发病率低，缺乏大型临床研究，目前仍无公认的

治疗 PSCCT 的指南及专家共识。Sarda AK 等[15]报道的 8 例患者因病情原因均不适宜行根治性手术治疗，对放、化疗也没有显著效果，所有人均在短期内死亡。有研究结果显示鳞状细胞对碘没有亲和力，因为其细胞内缺乏 TSH 受体，因此放射性碘治疗及 TSH 抑制治疗对鳞癌治疗效果差[16]。但 Cook A 等[17]的研究却报道行甲状腺全切术及放疗的患者生存率高于仅行甲状腺全切术及行部分切除术或未行甲状腺切除且未行放疗的患者，因 PSCCT 早期易发生转移，仅选择手术很难彻底清除病灶，术后放疗可进一步清除残存病变组织。PSCCT 的化疗药物包括顺铂、氟尿嘧啶、多柔比星、吉西他滨、博来霉素等，但部分学者认为鳞癌对化疗不敏感，副反应大，且并未被证实可以提高生存率，故术后是否应联合化疗仍存在争议[3]。目前多数学者认为早期手术治疗辅以术后放疗是延长 PSCCT 患者生存期及提高生活质量的首选治疗方法，病变组织清除的彻底程度与患者的远期生存率相关[18]。本病例行甲状腺部分切除术及淋巴结清扫术，术后予以 TSH 抑制治疗，未行放、化疗，患者无瘤生存 2 年后复查仍未出现复发及远处转移，考虑与患者发现肿瘤早、病灶切除较彻底相关，故早期发现并选择适宜的治疗方案是提高生存率的关键。但本病例在诊疗过程中仍存在一定局限，例如未进行与甲状腺癌诊断及临床预后预测的相关分子检测，如 BRAF 突变等，不利于制定个体化的诊疗方案，在今后的临床工作中应注意。

参 考 文 献

[1] Siraj AK, Hussain AR, Al-Rasheed M, et al. Demethylation of TMS1 gene sensitizes thyroid cancer cells to TRAIL-induced apoptosis [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(1): E215-E224.

[2] Wygoda A, Rutkowski T, Szcześniak-Kłusek B, et al. Primary squamous-cell thyroid carcinoma: a successful treatment with five-year follow-up[J]. Endokrynologia Polska, 2017, 68(5): 592-596.

[3] Sapalidis K, Anastasiadis I, Panteli N, et al. Primary squamous cell carcinoma of the thyroid gland[J]. J Surg Case Rep, 2014, 2014(12): rju133.

[4] Yasumatsu R, Sato M, Uchi R, et al. The treatment and outcome analysis of primary squamous cell carcinoma of the thyroid[J]. Auris Nasus Larynx, 2018, 45(3): 553-557.

[5] Griffith OL, Chiu CG, Gown AM, et al. Biomarker panel diagnosis of thyroid cancer: a critical review[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2008, 8(9): 1399-1413.

[6] Preto A, Cameselle-Teijeiro J, Moldes-Boullosa J, et al. Telomerase expression and proliferative activity suggest a stem cell role for thyroid solid cell nests[J]. Mod Pathol, 2004, 17(7): 819-826.

[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] Lam KY, Lo CY, Liu MC. Primary squamous cell carcinoma of the thyroid gland: an entity with aggressive clinical behaviour and distinctive cytokeratin expression profiles[J]. Histopathology, 2001, 39(3): 279-286.

[9] Vatsyayan A, Mandlik D, Patel P, et al. Metastasis of squamous cell carcinoma of the head and neck to the thyroid: a single institution's experience with a review of relevant publications[J]. Br J Oral Maxillofac Surg, 2019, 57(7): 609-615.

[10] Gao YH, Sun PL, Yao M, et al. Foci of spindle cell proliferation in multinodular goiter of thyroid: epithelial-mesenchymal transformation or embryonic remnants?[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2018, 11(4): 2148-2154.

[11] 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.
Chen J, Tao QS, Pang LR, et al. Squamous cell carcinoma of thyroid transformed from papillary carcinoma: one case report and literature review[J]. J Pract Oncol, 2012, 27(4): 403-405.

[12] Chintamani, Kulshreshtha P, Singh J, et al. Is an aggressive approach justified in the management of an aggressive cancer: the squamous cell carcinoma of thyroid?[J]. Int Semin Surg Oncol, 2007, 4: 8.

[13] Gopal PP, Montone KT, Baloch Z, et al. The variable presentations of anaplastic spindle cell squamous carcinoma associated with tall cell variant of papillary thyroid carcinoma[J]. Thyroid, 2011, 21(5): 493-499.

[14] Shrestha M, Sridhara SK, Leo LJ, et al. Primary squamous cell carcinoma of the thyroid gland: a case report and review[J]. Head Neck, 2013, 35(10): E299-E303.

[15] Sarda AK, Bal S, Arunabh, et al. Squamous cell carcinoma of the thyroid[J]. J Surg Oncol, 1988, 39(3): 175-178.

[16] Raggio B, Barr J, Ghandour Z, et al. Primary squamous cell carcinoma of the thyroid[J]. Ochsner J, 2019, 19(3): 290-292.

[17] Cook A, Vini L, Harmer C. Squamous cell carcinoma of the thyroid: outcome of treatment in 16 patients[J]. Eur J Surg Oncol, 1999, 25(6): 606-609.

[18] 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.

（责任编辑：唐秋姗）