

Analysis of Primary Squamous Cell Carcinoma of Thyroid

Jeong-Seok Choi¹, Jae-Yol Lim¹, Young Chae Chu², Sun U. Song³ and Young-Mo Kim¹

¹Departments of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, ²Pathology, Inha University School of Medicine, Incheon; and

³Clinical Research Center, Inha University Hospital, Incheon, Korea

갑상선에 생긴 원발성 편평세포암에 관한 고찰

최정석¹ · 임재열¹ · 주영채² · 송순욱³ · 김영모¹

인하대학교 의과대학 이비인후과학교실, ¹ 병리학교실, ² 인하대학교병원 임상시험센터³

Received October 5, 2011

Revised November 25, 2011

Accepted November 28, 2011

Address for correspondence

Young-Mo Kim, MD, PhD
Department of Otorhinolaryngology-
Head and Neck Surgery,
Inha University School of Medicine,
7-206 Sinheung-dong 3-ga,
Jung-gu, Incheon 400-711,
Korea

Tel +82-32-890-3472

Fax +82-32-890-3580

E-mail ymk416@inha.ac.kr

Background and Objectives Squamous cell carcinoma of thyroid is uncommon and accounts for less than 1% of all primary thyroid malignancies. Clinical features mimic the natural course of anaplastic carcinoma. This study reviewed the clinical course of six cases of primary squamous cell carcinoma of thyroid.

Subjects and Method We diagnosed six cases of primary squamous cell carcinoma of thyroid diagnosed from 1999 to 2006 at the College of Medicine Department of Pathology. Clinical data, treatment modality, and pathologic test results from medical records were retrospectively analyzed.

Results We found five women and one man (with the mean age of 52.1 years) with squamous cell carcinoma of thyroid. The main presenting features were abruptly enlarging neck swelling and obstructive symptom. Pre-operative needle aspiration biopsy revealed papillary carcinoma in five cases. Only one patient was diagnosed as squamous cell carcinoma through pre-operative needle aspiration biopsy. Three patients had massive adjacent organ invasion, and four patients had lymph node metastasis according to the pathology review. There were no cases of distant metastasis at the time of treatment. All patients received surgery and adjuvant therapy (radiation therapy, chemotherapy, radioiodine therapy). Three patients are still alive with a mean follow up period of 47.3 months (range, 44–49 months). The other three patients died within one year post-operatively.

Conclusion Primary squamous cell carcinoma of thyroid should be considered in patients diagnosed with papillary carcinoma and who exhibit aggressive clinical behavior. Complete tumor resection and radiotherapy should be performed if thyroid squamous cell carcinoma is confirmed.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2012;55:26-9

Key Words Thyroid · Squamous cell carcinoma · Aspiration biopsy.

서 론

갑상선 편평세포암은 전체 갑상선암의 1% 미만을 차지하는 매우 드문 암이다.¹⁻⁶⁾ 갑상선 편평세포암의 발생기전은 많은 가설이 있는데, 갑상선의 여포세포(follicular cell)에서 화생(metaplasia)에 의해 발생한다는 가설, 발생 과정에서 갑상선 조직의 잔여물(remnant thyroid embryologic squamous cells)로부터 유래한다는 가설, 갑상선의 분화암(well-differentiated

thyroid cancer)으로부터 편평세포암으로 직접 발생한다는 가설 등이 제시되고 있다.^{1-3,5,7)}

갑상선 미분화암처럼, 갑상선 편평세포암은 이미 가지고 있던 갑상선 종양에서 갑작스럽게 커지거나, 종양의 크기로 인하여, 삼킴 장애, 호흡 곤란 등으로 나타나는 경우가 많다. 대부분의 경우 수술적 치료는 불가능한 경우가 많은데, 수술적 치료가 가능하다면, 광범위한 수술적 절제와 술 후의 방사선 치료가 고려되어야 한다. 그러나 방사선 치료, 항암 치료, 방사성

요요드 치료와 같은 단독 치료는 효과가 없는 것으로 알려져 있다.^{1,3,5,6,8,9)} 갑상선 편평세포암의 예후는 매우 불량하여, 평균 생존기간은 대개 진단 후 1년 미만이다.^{1,8,9)}

저자는 좀 더 나은 원발성 갑상선 편평세포암 치료의 계획을 수립하기 위하여 갑상선에 생긴 편평세포암 6예를 후향적으로 분석하였다.

대상 및 방법

1999년부터 2006년까지 병원 이비인후과에서 진단된 6예의 갑상선 편평세포암을 분석하였다. 임상적 자료(진단 당시의 나이, 성별, 술 전 세침흡인생검 결과, 종양의 크기, 주위조직으로의 침범 여부, 임파선 전이, 치료 방법, 최종 병리 결과)를 병록지 및 방사선학적 소견, 이비인후과적 검사 결과로부터 확인하였다.

모든 환자는 기본적인 치료로 수술을 시행받았고, 술 후 치료로 방사성요오드 치료, 방사선 치료, 방사선 및 항암 치료 등을 시행받았다. 염색(haematoxylin and eosin staining)을 통하여 모든 환자에서 세포간 다리(intercellular bridge)와 케라틴(keratin) 형성을 보이는 전형적인 갑상선 편평세포암을 진단하였다(Fig. 1). 병리소견에서 편평세포암이 다른 장기로부터 전이된 증거는 보이지 않았다. 각 종양의 편평세포 성분의 정도는 세계보건기구 분류(World Health Organization classification)에 의하여 분화가 좋음(well), 분화가 중간 정도임(moderately), 분화가 좋지 않음(poorly differentiated)의 3단계로 평가되었다.

결 과

총 6명의 환자가 원발성 갑상선 편평세포암으로 진단받았다. 환자의 성비는 남자 1명(16.6%), 여자 5명(83.4%)이었고, 평균 나이는 52.1세(24~84세)였다.

모든 환자는 최근 갑작스럽게 커진 전측 경부 종물을 주소로 내원하였다. 3명의 환자(증례 2, 3, 5)에서 갑작스러운 목소리 변

화와 호흡곤란이 동반되었다. 종물의 크기는 1.3×1.0~8.0×7.0 cm까지 다양하였다. 6예 중 5예에서 종양의 크기는 2.0×2.0 cm 이상이었다(Table 1). 이러한 소견은 다른 갑상선암보다 편평세포암에서 진단 당시 종양의 크기가 크다고 한 다른 연구와 일치하였다. 술 전 세침흡인생검상 1예에서는 갑상선 편평세포암으로 진단되었고, 다른 5예에서는 유두상암으로 진단되었다. 유두상암으로 진단되었던 5예 모두에서 수술 중 시행하였던 동결절편검사 상 편평세포암으로 진단되었다. 큰 종물은 기도나 갑상연골, 하인두, 식도 등의 주위조직을 침범하였다(Table 1). 모든 환자에게 갑상선 전절제술과 선택적 경부청소술(level VI)이 시행되었다(Table 2). 술 전 방사선학적 소견과 신체검사상 임파선 전이가 의심되는 경우에는 경부청소술이 시행되었다. 증례 1의 경우에는 편측의 경부청소술이 시행되었고, 증례 2, 4의 경우에는 양측의 경부청소술이 시행되었다. 증례 4의 경우 확장된 수직 인후두절제술(extended vertical pharyngolaryngectomy)과 요골 전완 유리관판술(radial forearm free flap)을 이용한 재건술이 시행되었고, 증례 5의 경우는 주위조직의 침습이 심했지만 갑상선 전절제술과 선택적 경부청소술(level VI)만을 시행하였다. 두 증례에서만 수술시 깨끗한 절제 변연을 얻었다. 증례 1, 3의 경우는 술 후 방사성요오드 치료를 받았고 증례 2, 5의 경우는 방사선 치료를 받았으며, 증례 4에서는 방사선 치료와 항암치료를 받았다.

6명의 환자 중 3명은 평균 47.3개월(44~49개월) 동안 재발없

Table 1. Clinical characteristics of the six patients

Case	Age	Sex	NAB	Size (cm)	Adjacent organ invasion
1	24	F	P	2×2	None
2	84	F	P	5×3.2	LX, HPX, ESP, TC
3	41	M	P	3.2×2.5	None
4	55	F	P	8×7	LX, HPX, ESP, TC, CA
5	76	F	S	6×3	LX, HPX, ESP, TC
6	33	F	P	1.3×1.1	None

M: male, F: female, P: papillary carcinoma, S: squamous carcinoma, LX: larynx, HPX: hypopharynx, ESP: esophagus, TC: trachea, CA: carotid artery, NAB: needle aspiration biopsy

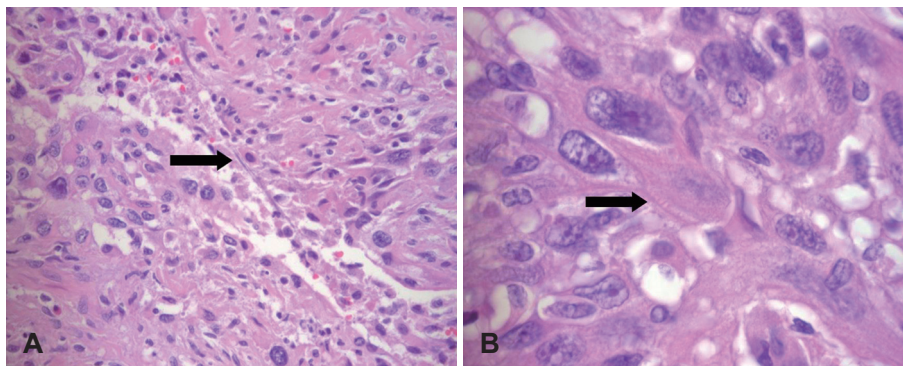


Fig. 1. Histopathologic findings of thyroid mass in case 3. Cytoplasmic keratinization indicated by arrow (×400, H&E: cytoplasmic keratinization)(A). Intercellular bridge indicated by arrow (×1000, H&E: intercellular bridge)(B).

Table 2. Treatment and progression data

Case	Surgery	Clear resection margin	Adjuvant treatment	FP	Current status
1	TT, ipSND (II, III, IV, VI)	×	RiTx	49	NED
2	TT, ipSND (II, III), conSND (II, III), TS, ES	×	RTx	5	DOD
3	TT, SND (VI)	○	RiTx	49	NED
4	TT, ipMRND, conRND, PP, HL, TS, ES	×	RTx, CTx	10	DOD
5	TT, SND (VI)	×	RTx	4	DOD
6	TT, SND (VI)	○	None	44	NED

FP: Follow-up Periods (months), TT: total thyroidectomy, ipSND: ipsilateral selective neck dissection, conSND: contralateral selective neck dissection, MRND: modified neck dissection, RND: radical neck dissection, PP: partial pharyngectomy, HL: hemilaryngectomy, TS: tracheal shaving, ES: esophageal shaving, RiTx: Radioiodine therapy, RTx: Radiation therapy, CTx: chemotherapy, NED: no evidence of disease, DOD: died of disease

Table 3. Pathologic results

Case	Growth pattern	Combined lesion	Ipsilateral LN	Contralateral LN
1	Focal SCC	P, H	Level III, VI	None
2	SCC island (1.5×1 cm)	P	Level II, III	Level II, III
3	SCC island (0.4×0.3 cm)	P	Level VI	None
4	SCC island (4×3 cm)	P	Level IV, VI	Level I, III, IV, V
5	Mainly SCC	P, I, H	None	None
6	SCC island (0.6×0.5 cm)	P	None	None

LN: lymph node, P: papillary carcinoma, H: Hashimoto's thyroiditis, I: insular carcinoma, SCC: squamous cell carcinoma

이 지내고 있으며, 나머지 3명은 술 후 1년 이내에 기도폐쇄, 패혈증, 다발성 전이로 사망하였다. 술 후 병리소견상으로 편평세포암으로 진단과 더불어, 작은 부분이나마 유두상암의 소견을 보이는 경우도 있었고, 그 반대의 경우도 있었다(Table 3). 한 증례(16.6%)에서 부분적인 편평세포암의 침습이 있었고, 네 증례(66.6%)에서는 편평세포암이 독립적인 섬을 이루고 있었으며 나머지 한 증례(16.6%)에서는 대부분이 편평세포암의 고립된 종양으로 나타났다(Table 3). 모든 증례에서 병리소견상 유두상암이 혼재하였다. 증례 1과 5(33.3%)에서는 하시모토 갑상선염이 동반되어 있었으며, 증례 5(16.6%)의 경우는 섬암종(insular carcinoma)의 소견도 동반하고 있었다. 총 4명의 환자(66.6%)에서 임파선 전이가 있었다.

고 찰

세계보건기구의 정의에 의하면 대부분의 갑상선 편평세포암은 세포 간 다리와 케라틴 형성을 가지고 있다.²⁾ 갑상선 편평세포암은 갑상선 유두상암과 미분화성암, 점액표피양암(mucoepidermoid cancer), 급성 또는 아급성 갑상선염, 다른 장기에서 갑상선으로 전이된 편평세포암과 감별 진단되어야 한다. 편평상피세포는 약 45%의 유두상암에서 발견된다. 그러나 이는 예후와는 관련이 없는 것으로 알려져 있다.²⁻⁴⁾ 편평상피세포는 미분화암에서도 발견된다.^{2,3)} 차이점은 세포학적 비정형성(cytologic atypia), 점액성 물질 결여와 선성분의 부재, 유두상암의 특징이 없다는 점 등이다.⁷⁾

갑상선 편평세포암의 경우 대개 환자의 나이(평균 65세)가 많고,⁸⁾ 대부분의 경우 갑작스러운 종양의 크기 증가가 주증상이며,^{2,8)} 다발성 종양이 단독 종양보다 흔하다.³⁾ 본 6예에서는 갑작스러운 종양의 크기 증가가 모든 환자에게 나타났으나, 평균 나이가 52세, 다발성 종양이 3예, 단독 종양이 3예로 다른 연구와 차이를 보였다. 편평세포암은 유두상암과 같이 분화가 잘 된 암에서 우연히 발견될 수도 있다.¹⁰⁾ 임상 양상은 미분화암과 비슷하며, 대부분 공격적이고 진단 당시 위주조직으로의 침습이 있을 만큼 진행된 경우가 많다.^{3,5,8)} 종양은 기도, 식도, 대혈관을 누르거나 직접적으로 침입할 수 있다. 많은 경우에 있어서 폐, 뼈, 간, 심장, 신장 등의 다른 장기로의 전이가 존재하는 경우가 많다.^{5,6)}

본 6명의 증례 대부분은 임상양상이 공격적이어서 환자의 절반이 1년 이내에 사망하였다. 세 명의 환자는 여전히 생존하고 있지만 지속적인 추적관찰이 필요할 것으로 생각된다. 6예 모두 원발성 전이는 없었다.

술 전 세침흡인생검상 6예 중 1예에서만 편평세포암으로 진단이 되었고, 5예에서는 유두상암으로 진단이 되었는데, 세침흡인생검의 결과는 조직의 불균일(heterogeneous)이나, 섬유조직형성 병변(desmoplastic lesion), 편평화생과 편평세포암의 감별이 어려움을 고려하여 해석하여야 한다.²⁾ 최종 병리 검사 결과상 병변의 상당 부분이 편평세포암의 소견을 보였다. 병리학적 소견상 갑상선의 편평세포암은 세포 간 다리와 케라틴 물질을 가지고 있는데, 모든 증례에서 세포 간 다리가 확인되었고, 다각형모양에서 방추사 모양을 지닌 병변에 이르기까지 다

양한 모양을 지니고 있었으며, 부분적인 괴사의 소견도 보였다.

갑상선 편평세포암의 치료는 광범위한 갑상선 및 병변의 절제와 경부청소술, 술 후 방사선 치료가 가장 좋은 치료라고 알려져 있다.^{3,5,10)} 완벽한 종양의 절제는 매우 중요하다. 한 연구에 의하면, 완전한 종양 제거와 술 후 방사선 치료를 한 환자들의 75%에서 평균 70~257개월의 생존율을 보였다.³⁾ 또 다른 연구는 완전한 수술적 절제 변연을 가진 환자의 33%에서 평균 4년 이상의 생존율을 얻을 수 있었다고 보고하고 있다.⁵⁾ 그러므로 갑상선 편평세포암의 치료는 조기 진단과 완전한 수술적 절제가 중요하다고 볼 수 있다. 물론 완전한 절제가 불가능하다면 이후의 보존적 치료나 고식적 치료도 고려해 볼 수 있다. 저자들은 갑상선 편평세포암의 치료를 위한 수술적 술식으로 갑상선 전절제술, 침윤된 주위 조직의 제거, 기도의 면도식 절제(tracheal shaving), 식도의 면도식 절제(esophageal shaving) 등을 시행하였다. 네 명의 환자에서 깨끗한 수술적 절제 변연은 얻을 수 없었고, 이러한 4명의 환자 중 3명이 사망하였다. 한 명은 불완전한 수술적 절제에도 불구하고 생존하였는데, 이 환자의 수술적 절제 변연은 병리조직상 유두상암이었다. 편평세포암이 완전하게 수술적으로 절제되었다면 남은 유두상암은 방사성요오드로 치료할 수 있고, 이로써 장기 생존을 기대할 수 있을 것이다. 증례 3과 6의 경우 깨끗한 수술적 경계를 얻었고 이로 인하여 환자들은 질병이 없는 장기 생존을 기대할 수 있었다. 일부 경우에 있어서 지나친 종양의 위조직으로의 침습과 다발성 임파선 전이로 인하여 과도한 수술적 절제연과 경부청소술을 필요로 하였다.

술 후 부가요법(adjunctive therapy)으로 방사성요오드 치료, 방사선 치료, 항암 치료를 시행하였다. 본 연구에서 부가요법과 생존율 간의 연관성은 없었다. 3명의 환자는 공격적인 수술적 치료에도 불구하고 술 후 1년 이내 사망하였다. 갑상선 편평세포암은 상대적으로 방사선 치료에 반응하지 않는 암으로,⁶⁾

방사선 치료만으로는 부분적인 반응이 있거나 반응이 없는 경우가 대부분이며, 환자들은 대개 1년 이내(평균 6.5개월)에 사망한다.^{3,8)} 갑상선 편평세포암은 수술적 치료만으로도 역시 그 결과가 좋지 않으며, 대부분의 환자는 2년 이내에 재발을 경험하게 된다.³⁾ 단독 항암요법이나 방사성요오드 치료 역시 결과가 좋지 않다.^{1-3,9)}

Acknowledgement

This study was supported by a grant of the Korean Health Technology R & D project, Ministry for Health, Welfare and Family affairs, Republic of Korea (A101330).

This study was supported by Inha University Research grants.

REFERENCES

- 1) Sniezek JC, Holtel M. Rare tumors of the thyroid gland. *Otolaryngol Clin North Am* 2003;36(1):107-15.
- 2) Sahoo M, Bal CS, Bhatnagar D. Primary squamous-cell carcinoma of the thyroid gland: new evidence in support of follicular epithelial cell origin. *Diagn Cytopathol* 2002;27(4):227-31.
- 3) Cook AM, Vini L, Harmer C. Squamous cell carcinoma of the thyroid: outcome of treatment in 16 patients. *Eur J Surg Oncol* 1999;25(6):606-9.
- 4) Tsuchiya A, Suzuki S, Nomizu T, Yamaki Y, Abe R, Katayama S. Squamous cell carcinoma of the thyroid--a report of three cases. *Jpn J Surg* 1990;20(3):341-5.
- 5) Simpson WJ, Carruthers J. Squamous cell carcinoma of the thyroid gland. *Am J Surg* 1988;156(1):44-6.
- 6) Zimmer PW, Wilson D, Bell N. Primary squamous cell carcinoma of the thyroid gland. *Mil Med* 2003;168(2):124-5.
- 7) Mai KT, Yazdi HM, MacDonald L. Fine needle aspiration biopsy of primary squamous cell carcinoma of the thyroid gland. *Acta Cytol* 1999;43(6):1194-6.
- 8) Korovin GS, Kuriloff DB, Cho HT, Sobol SM. Squamous cell carcinoma of the thyroid: a diagnostic dilemma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989;98(1 Pt 1):59-65.
- 9) Austin JR, el-Naggar AK, Goepfert H. Thyroid cancers. II. Medullary, anaplastic, lymphoma, sarcoma, squamous cell. *Otolaryngol Clin North Am* 1996;29(4):611-27.
- 10) Kebapci N, Efe B, Kabukcuoglu S, Akalin A, Kebapci M. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma with primary squamous cell carcinoma. *J Endocrinol Invest* 2002;25(8):730-4.