

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-2-44-49> CC BY 4.0

ПАПИЛЛЯРНЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ФИБРОМАТОЗОПОДОБНОЙ СТРОМОЙ

Матвеева Д. А.¹, Дербугув Д. Н.¹, Абросимов А. Ю.², Гриневич В. Н.^{1,3}

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

²ГНЦ РФ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; Россия, 117292 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11;

³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Матвеева Дарья Александровна dariamatveeva@gmail.com

Папиллярный рак щитовидной железы с фиброматозоподобной стромой встречается крайне редко и составляет менее 1 % случаев папиллярного рака щитовидной железы. Данный подтип папиллярного рака обладает особыми морфологическими чертами и представлен сочетанием двух компонентов – эпителиального в виде классического папиллярного рака и стромального, сходного с десмоидным фиброматозом, нодулярным фасциитом либо другими миофибробластическими опухолями. Отсутствие признаков анапластического рака и ядерная экспрессия β-катенина в стромальном компоненте опухоли позволяют поставить диагноз папиллярного рака щитовидной железы с фиброматозоподобной стромой. Стромальный компонент в большинстве описанных в литературе случаев является преобладающим и может занимать до 80 % площади опухолевого узла. В представленном случае стромальный компонент занимал 30 % площади опухолевого узла. Нестандартность морфологической картины папиллярного рака щитовидной железы с фиброматозоподобной стромой и его редкая встречаемость могут вызывать трудности в дифференциальной диагностике, в том числе с более агрессивными опухолями щитовидной железы.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, фиброматоз, β-катенин

Для цитирования: Матвеева Д. А., Дербугув Д. Н., Абросимов А. Ю., Гриневич В. Н. Папиллярный рак щитовидной железы с фиброматозоподобной стромой. Онкопатология 2024;7(2):44–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-2-44-49>

Papillary thyroid carcinoma with fibromatosis-like stroma

Matveeva D. A.¹, Derbugov D. N.¹, Abrosimov A. Yu.², Grinevich V. N.^{1,3}

¹A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – a branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;

²National Medical Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of Russia; 11 Dmitriya Ulianova St., Moscow 117292, Russia;

³P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinsky Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Matveeva Darya Aleksandrovna dariamatveeva@gmail.com

Papillary thyroid carcinoma with desmoid-type fibromatosis is a rare morphological subtype of papillary thyroid carcinoma with reported incidence less than 1 % of all papillary thyroid cancer. This subtype of papillary thyroid cancer has particular morphological features: a combination of two components – epithelial, represented by classic papillary cancer, and stromal component resembling desmoid fibromatosis, nodular fasciitis or other myofibroblastic tumors. No features of anaplastic carcinoma and nuclear expression of β-catenin in the stromal component of the tumor should help in arriving at the correct diagnosis of papillary thyroid carcinoma with fibromatosis-like stroma. The stromal component in most of the described cases was predominant and occupied up to 80 % of the tumor node. In our case, the stromal component occupied 30 % of the tumor node. The unusual morphological appearance of papillary thyroid cancer with fibromatosis-like stroma and its rare occurrence can lead to diagnostic misinterpretation. The most important differential diagnosis to exclude is more aggressive thyroid cancer.

Keywords: thyroid cancer, fibromatosis, β-catenin

For citation: Matveeva D.A., Derbugov D.N., Abrosimov E.Yu., Grinevich V.N. Papillary thyroid carcinoma with fibromatosis-like stroma. *Onkopatologiya = Oncopathology* 2024;7(2):44–9. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-2-44-49>

ВВЕДЕНИЕ

Папиллярный рак является наиболее частой злокачественной опухолью щитовидной железы (ЩЖ) [1]. В бета-версии классификации Всемирной организации здравоохранения от 2022 г. эндокринных и нейроэндокринных опухолей эксперты предложили заменить используемые в ранее изданных классификациях гистологические варианты папиллярного рака на подтипы [2] с учетом разнообразной гистологической картины, клинического течения и прогноза [3, 4].

Папиллярный рак ЩЖ с фиброматозоподобной стромой является редким подтипом папиллярного рака и составляет менее 1 % всех случаев папиллярного рака ЩЖ, что делает его диагностику сложной для врача-патологоанатома [5]. Также следует отметить, что опухоль имеет бифазную структуру, отличающую ее от других, более распространенных, подтипов папиллярного рака. В связи с малым количеством случаев, описанных в литературе, нет достоверных данных о том, отличается ли по прогнозу и течению от классического папиллярного рака подтип с фиброматозоподобной стромой. В большинстве известных случаев прогноз и течение были схожими [6].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Женщина, 1975 г.р., при обследовании в правой доле ЩЖ был выявлен плотный узел диаметром 15 мм. При объективном осмотре ЩЖ не увеличена, неоднородна по структуре, лимфатические узлы шеи не пальпируются. Пациентке выполнено ультразвуковое исследование ЩЖ и проведена тонкоигольная аспирационная биопсия узла правой доли. По результатам цитологического исследования поставлен диагноз папиллярного рака ЩЖ, 6-я категория по системе Bethesda (2017).

Пациентке была выполнена операция в объеме тиреоидэктомии, селективной шейной лимфодиссекции (уровень VI).

При макроскопическом исследовании операционного материала в правой доле ЩЖ был обнаружен субкапсулярный узел неправильной формы, с нечеткими границами, белого цвета, размерами 15 × 9 × 18 мм. На остальном протяжении ткань ЩЖ темно-коричневая, однородная.

По данным микроскопического исследования операционного материала опухолевый узел имеет дольчатое строение и окружен фиброзной капсулой с участками инвазии опухоли в нее. Опухоль была представлена двумя компонентами — эпителиальным и мезенхимальным. Эпителиальный компонент опухоли формировал сосочковые, фолликулярные и трабекулярные структуры, в которых присутствовали все ядерные признаки, ха-

рактерные для папиллярного рака ЩЖ: увеличение и напластование ядер, внутриядерные борозды и включения, просветление хроматина (рис. 1). Структуры папиллярного рака были окружены мезенхимальным компонентом (рис. 2, 3). Последний был представлен вытянутыми, веретеновидными клетками, формирующими пересекающиеся пучки, с наличием небольших ядрышек и единичных типичных фигур митоза (рис. 4). Соотношение эпителиального и мезенхимального компонентов составило 70 : 30.

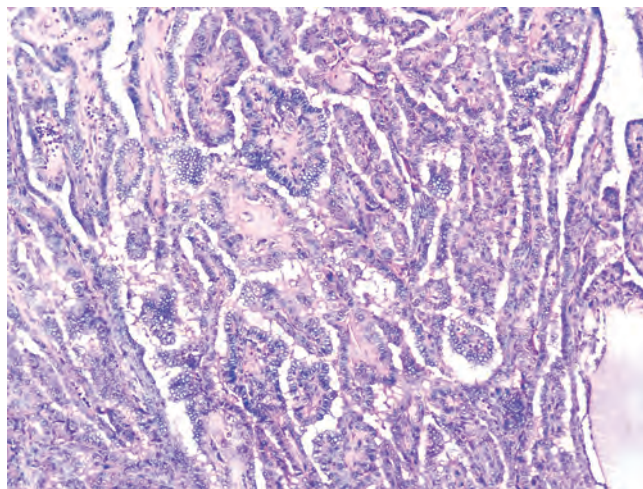


Рис. 1. Участки папиллярного рака, имеющего классическое сосочковое строение, ×10, окраска гематоксилином и эозином

Fig. 1. Areas of papillary cancer having a classic papillary structure, ×10, hematoxylin and eosin staining

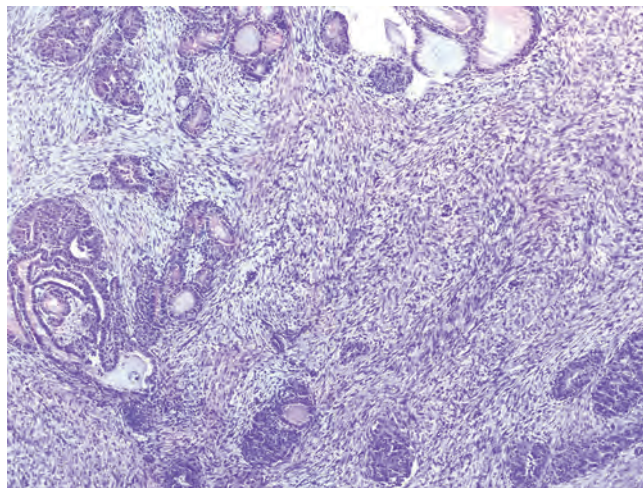


Рис. 2. Веретеноклеточная строма папиллярного рака, ×5, окраска гематоксилином и эозином

Fig. 2. Spindle cell stroma of papillary cancer, ×5, hematoxylin and eosin staining

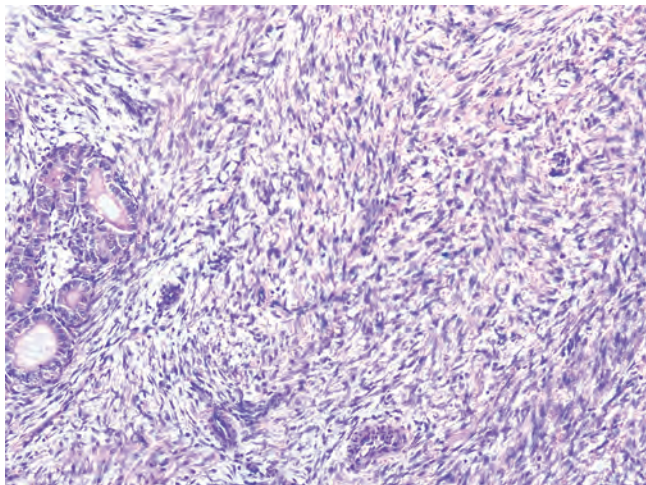


Рис. 3. Пересекающиеся пучки веретеновидных клеток стромы, $\times 10$, окраска гематоксилином и эозином

Fig. 3. Crisscrossing bundles of spindle-shaped stroma cells, $\times 10$, hematoxylin and eosin staining

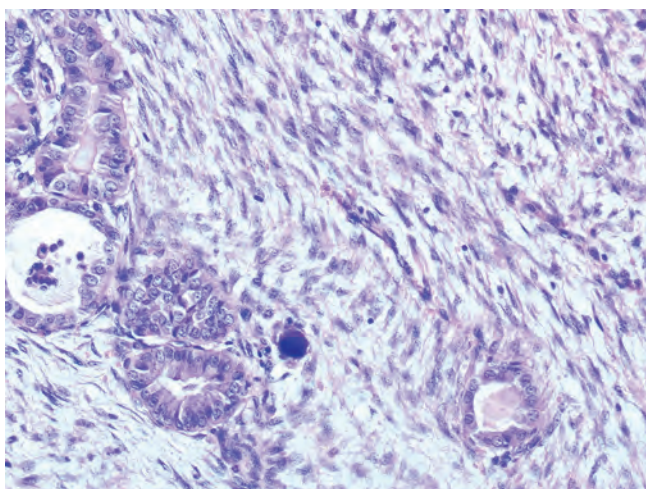


Рис. 4. Слабо выраженный полиморфизм веретеновидных клеток стромы, $\times 20$, окраска гематоксилином и эозином

Fig. 4. Mild-expressed polymorphism of spindle-shaped stroma cells, $\times 20$, hematoxylin and eosin staining

При иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании эпителиальный компонент опухоли диффузно и ярко экспрессировал панцитокератин (AE1/AE3) (рис. 5), TTF-1 (рис. 6), тиреоглобулин. Мезенхимальный компонент не экспрессировал панцитокератин (см. рис. 5), TTF-1 (см. рис. 6), тиреоглобулин. В эпителиальном компоненте опухоли определялась диффузная выраженная мембранная экспрессия β -катенина, в то время как в мезенхимальном ее компоненте – диффузная выраженная ядерная экспрессия β -катенина (рис. 7). Экспрессии кальцитонина не было выявлено ни в эпителиальном, ни в мезенхимальном компонентах опухоли.

С учетом проведенного ИГХ-исследования был поставлен диагноз папиллярного рака ЩЖ с фиброматозоподобной стромой.

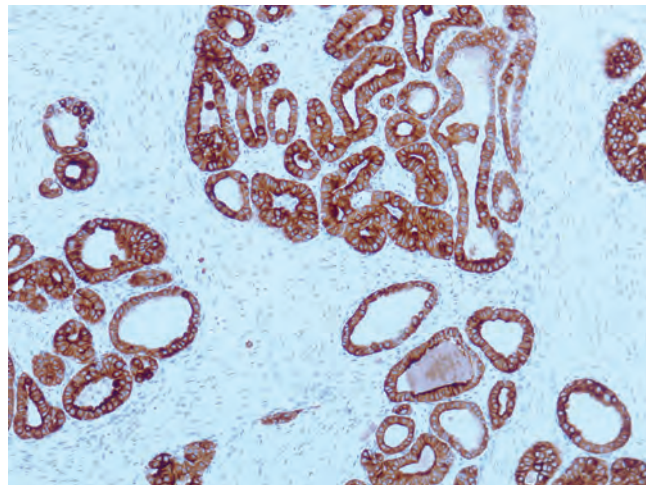


Рис. 5. Интенсивная диффузная иммуноэкспрессия панцитокератина (AE1/AE3) клетками папиллярного рака, отсутствие экспрессии панцитокератина (AE1/AE3) клетками стромального компонента опухоли, $\times 10$

Fig. 5. Intensive diffuse immunoreactivity of pan-cytokeratin (AE1/AE3) by papillary cancer cells, lack of expression of pan-cytokeratin (AE1/AE3) by tumor stromal component cells, $\times 10$

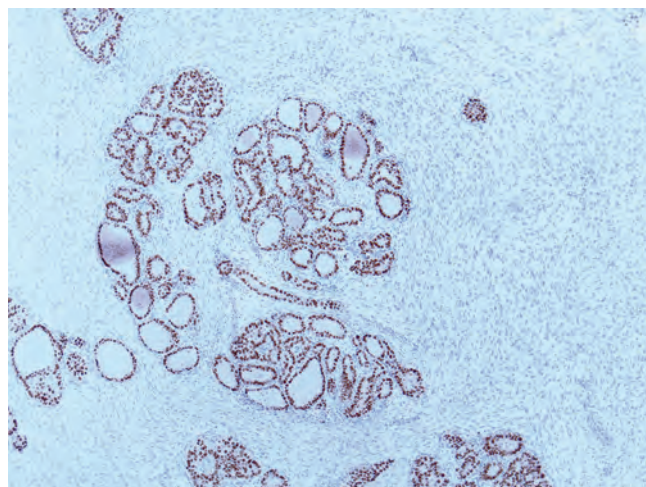


Рис. 6. Интенсивная диффузная ядерная иммуноэкспрессия TTF-1 клетками папиллярного рака, отсутствие экспрессии TTF-1 клетками стромального компонента опухоли, $\times 5$

Fig. 6. Intensive diffuse nuclear immunoreactivity of TTF-1 by papillary cancer cells, lack of TTF-1 expression by cell of tumor stromal component, $\times 5$

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе описано около 50 случаев папиллярного рака ЩЖ с фиброматозоподобной стромой. Средний возраст пациентов составил 47 лет, среди них преобладали женщины (2,2 : 1) [7].

Патогенез развития папиллярного рака ЩЖ с фиброматозоподобной стромой остается неизвестным. По предположению J.K. Chan и соавт., подобные изменения имеют ятрогенную природу, а к разрастанию стромального компонента опухоли приводит чрезмерная реакция на повреждение. В то же время авторы ставят эту теорию под сомнение по следующим

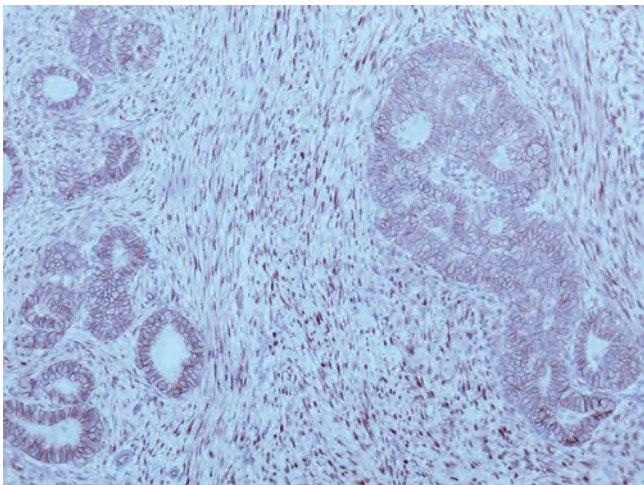


Рис. 7. Интенсивная ядерная иммуноэкспрессия β -катенина клетками стромального компонента опухоли, интенсивная диффузная мембранно-цитоплазматическая иммуноэкспрессия β -катенина клетками папиллярного рака, $\times 10$

Fig. 7. Intensive nuclear immunoreexpression of β -catenin by tumor stromal component cells, intensive diffuse membrane-cytoplasmic immunoreexpression of β -catenin by papillary cancer cells, $\times 10$

причинам: обнаружение данного подтипа папиллярного рака ЩЖ у пациентов, не подвергавшихся тонкоигольной аспирационной биопсии; отсутствие временной зависимости между проведенной биопсией, сроком оперативного вмешательства и морфологическими изменениями; обширность стромального компонента опухоли, которая не позволяет отнести его к ответу на процедуру биопсии [8].

Молекулярно-генетические исследования показали, что эпителиальный и мезенхимальный компоненты опухоли содержат различные соматические мутации. Мутация *BRAF* (V600E) обнаруживалась в эпителиальном компоненте опухоли и не обнаруживалась в ее стромальном компоненте. Активирующая мутация *CTNNB1* обнаруживалась в мезенхимальном компоненте опухоли [9, 10].

Кроме молекулярных особенностей, папиллярный рак ЩЖ с фиброматозоподобной стромой обладает особыми морфологическими чертами, отличающими его от других подтипов папиллярного рака, а именно сочетанием двух компонентов — эпителиального и стромального. Эпителиальный компонент представлен классическим папиллярным раком и может формировать сосочковые и фолликулярные структуры, тяжи и трабекулы. Для эпителиальных клеток характерны ядерные признаки папиллярного рака. Стромальный компонент может быть разной степени клеточности, содержать участки миксоидных изменений и быть гистологически сходным с десмоидным фиброматозом, нодулярным фасциитом и другими миофибробластическими опухолями. Необходимо отметить, что ядерных признаков папиллярного рака в стромальном компоненте быть не должно. Фиброматозоподоб-

ный компонент может быть доминирующим и занимать до 80 % площади опухолевого узла. На данный момент отсутствует пороговое значение для стромального компонента, необходимое для постановки диагноза. В случаях практически полного отсутствия эпителиального компонента морфологический диагноз может быть затруднен на этапе как цитологического, так и патологоанатомического исследования [11, 12].

Ядерная экспрессия β -катенина при ИГХ-исследовании обнаруживается в большинстве случаев, что делает этот маркер важным в диагностике папиллярного рака ЩЖ с фиброматозоподобной стромой [11]. Ядерная экспрессия SOX11 может быть альтернативным диагностическим методом в случаях сомнительной экспрессии β -катенина [13].

Дифференциальный ряд включает другие опухоли: анапластический рак ЩЖ, веретенноклеточный папиллярный рак ЩЖ, а также опухоли ЩЖ, обладающие бифазным строением, в которых один из компонентов может иметь веретенноклеточную морфологию. Кроме того, изменения, обусловленные проведенной тонкоигольной аспирационной биопсией, в свою очередь, могут вызывать изменения, затрудняющие интерпретацию.

Анапластический рак ЩЖ является крайне агрессивной эпителиальной злокачественной опухолью. Для него характерны выраженная атипия и полиморфизм опухолевых клеток, многочисленные митозы, обширные некрозы, часто наблюдается сосудистая инвазия. При ИГХ-исследовании в опухолевых клетках выявляется экспрессия цитокератинов широкого спектра (AE1/AE3) в 80 % случаев, в то время как экспрессия маркеров тиреоидного эпителия (TTF1, тиреоглобулин) обнаруживается только в единичных случаях [14, 15].

Веретенноклеточный папиллярный рак ЩЖ относится к редким подтипам папиллярного рака ЩЖ и составляет менее 1 % всех подтипов папиллярного рака. Веретеновидные клетки в папиллярном раке ЩЖ обнаруживаются крайне редко. Для постановки диагноза веретенноклеточного папиллярного рака ЩЖ необходимо более 50 % веретенообразных клеток с ядерными признаками папиллярного рака ЩЖ. Ядерные признаки папиллярного рака в веретенноклеточном компоненте могут быть менее выраженными, чем в классическом папиллярном раке. Некрозы и высокая митотическая активность не должны присутствовать. ИГХ-исследование помогает в постановке диагноза: опухолевые клетки экспрессируют маркеры тиреоидного эпителия (тиреоглобулин, TTF1, PAX8) и цитокератины [16].

Веретенноклеточная эпителиальная опухоль с тимикоподобной дифференцировкой (Spindle Epithelial Tumor with Thymus Like Elements, SETTLE) является первичной злокачественной опухолью ЩЖ, встречающейся в основном у молодых пациентов и детей [17].

Полагают, что данная опухоль развивается из жаберных щелей или интратиреоидных остатков жаберных щелей. SETTLE — дольчатого вида опухоль, которая обычно ограничена капсулой с фиброзными перегородками. Данная опухоль состоит из тонких веретенообразных клеток и эпителиальных (эпителиоидных) клеток, которые могут формировать тубулопапиллярные структуры с муцинозными кистами, трабекулы или поля вида плоского эпителия. Наиболее часто опухоль имеет бифазное строение, однако описаны и монофазные варианты, представленные только веретенообразными клетками. При ИГХ-исследовании в веретенклеточном компоненте определяется экспрессия низко- и высокомолекулярных цитокератинов, p63, виментина и CD99. Тиреоглобулин, кальцитонин и TTF1 обычно негативны в обоих компонентах. Для дифференциальной диагностики SETTLE с синовиальной саркомой возможно проведение цитогенетического исследования для исключения перестройки t(X,18), характерной для синовиальной саркомы [18].

Изменения, обусловленные пункцией ЩЖ, достаточно разнообразны и включают кровоизлияния, разрастания грануляционной ткани, фиброз и инфильтрацию гемосидерофагами, что может затруднять интерпретацию изменений при исследовании операционного материала ЩЖ [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Редкие подтипы папиллярного рака ЩЖ могут вызывать трудности в диагностике даже у тех патологоанатомов, которые специализируются на данной патологии. Несмотря на то что уникальная морфология папиллярного рака ЩЖ с фиброматозоподобной стромой не оказывает существенного влияния на его прогноз и течение, которые остаются схожими с классическим подтипом папиллярного рака [6], важно правильно и точно установить диагноз. Это необходимо как для проведения дифференциальной диагностики с другими более агрессивными подтипами, так и для накопления данных о раке ЩЖ и открытия возможных вариантов персонализированной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kitahara C.M., Sosa J.A. Understanding the ever-changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2020;16(11): 617–8. DOI: 10.1038/s41574-020-00414-9
2. Jung C.K., Bychkov A., Kakudo K. Update from the 2022 World Health Organization classification of thyroid tumors: a standardized diagnostic approach. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2022;37(5):703–18. DOI: 10.3803/EnM.2022.1553
3. Coca-Pelaz A., Shah J.P., Hernandez-Prera J.C. et al. Papillary thyroid cancer-aggressive variants and impact on management: a narrative review. *Adv Ther* 2020;37(7):3112–28. DOI: 10.1007/s12325-020-01391-1
4. Shafique K., Baloch Z. Risk stratification of papillary thyroid carcinoma and its variants; from clinicopathologic features to molecular profiling. *Diagn Histopathol* 2019;25(5):143–53. DOI: 10.1016/j.mpdhp.2019.02.001
5. Lam A.K., Lo C.Y., Lam K.S. Papillary carcinoma of thyroid: a 30-yr clinicopathological review of the histological variants. *Endocr Pathol* 2005;16(4):323–30. DOI: 10.1385/ep:16:4:323
6. Wu Z., Chu X., Fan S. et al. Papillary thyroid carcinoma with fibromatosis-like stroma: a case report and review of the literature. *Oncol Lett* 2013;5(1):215–7. DOI: 10.3892/ol.2012.993
7. Roukain A., La Rosa S., Bongiovanni M. et al. Papillary thyroid carcinoma with desmoid-type fibromatosis: review of published cases. *Cancers (Basel)* 2021;13(17):4482. DOI: 10.3390/cancers13174482
8. Chan J.K., Carcangiu M.L., Rosai J. Papillary carcinoma of thyroid with exuberant nodular fasciitis-like stroma. Report of three cases. *Am J Clin Pathol* 1991;95(3):309–14. DOI: 10.1093/ajcp/95.3.309
9. Rebecchini C., Nobile A., Piana S. et al. Papillary thyroid carcinoma with nodular fasciitis-like stroma and β -catenin mutations should be renamed papillary thyroid carcinoma with desmoid-type fibromatosis. *Mod Pathol* 2017;30(2):236–45. DOI: 10.1038/modpathol.2016.173
10. Takada N., Mussazhanova Z., Hirokawa M. et al. Immunohistochemical and molecular analyses focusing on mesenchymal cells in papillary thyroid carcinoma with desmoid-type fibromatosis. *Pathobiology* 2018;85(5–6):300–3. DOI: 10.1159/000492117
11. Suster D., Michal M., Nishino M. et al. Papillary thyroid carcinoma with prominent myofibroblastic stromal component: clinicopathologic, immunohistochemical and next-generation sequencing study of seven cases. *Mod Pathol* 2020;33(9):1702–11. DOI: 10.1038/s41379-020-0539-7
12. Hu J., Wang F., Xue W., Jiang Y. Papillary thyroid carcinoma with nodular fasciitis-like stroma — an unusual variant with distinctive histopathology: a case report. *World J Clin Cases* 2023;11(24):5797–803
13. Wong S.B.J., Nga M.E., Michal M. et al. SOX₁₁ expression in a case of papillary thyroid carcinoma with fibromatosis/fasciitis-like stroma containing BRAF c.1799_1801delTGA and CTNNB1 c.133T>C mutations. *Virchows Arch* 2019;475(4):519–25. DOI: 10.1007/s00428-019-02619-4
14. Deeken-Draisey A., Yang G.Y., Gao J., Alexiev B.A. Anaplastic thyroid carcinoma: an epidemiologic, histologic, immunohistochemical, and molecular single-institution study. *Hum Pathol* 2018;82:140–8. DOI: 10.1016/j.humpath.2018.07.027
15. Xu B., Fuchs T., Dogan S. et al. Dissecting anaplastic thyroid carcinoma: a comprehensive clinical, histologic, immunophenotypic, and molecular study of 360 cases. *Thyroid* 2020;30(10):1505–17. DOI: 10.1089/thy.2020.0086
16. Ma X., Xia C., Liu H., Zhu W. Primary thyroid spindle cell tumors: spindle cell variant of papillary thyroid carcinoma? *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(10):13528–31
17. Recondo G.Jr., Busaidy N., Erasmus J. et al. Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation: a case report and comprehensive review of the literature and treatment options. *Head Neck* 2015;37(5):746–54. DOI: 10.1002/hed.23634
18. Cameselle-Teijeiro J.M., Eloy C., Sobrinho-Simões M. Pitfalls in challenging thyroid tumors: emphasis on differential diagnosis and ancillary biomarkers. *Endocr Pathol* 2020;31(3):197–217. DOI: 10.1007/s12022-020-09638-x
19. Polyzos S.A., Patsiaoura K., Zachou K. Histological alterations following thyroid fine needle biopsy: a systematic review. *Diagn Cytopathol* 2009;37(6):455–65. DOI: 10.1002/dc.21055

Вклад авторов

Матвеева Д. А.: обзор публикаций по теме статьи, анализ научной работы, написание текста рукописи;
Дербугов Д. Н., Абросимов А. Ю.: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;
Гриневич В. Н.: разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Contribution of the authors

Matveeva D. A.: reviewing of publications of the article's theme, analysis of scientific work, writing the article;
Derbugov D. N., Abrosimov A. Yu.: analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content;
Grinevich V. N.: development of the concept of scientific work, analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

ORCID авторов / ORCID of authors

Матвеева Д. А. / Matveeva D. A.: <https://orcid.org/0009-0003-1235-7445>
Дербугов Д. Н. / Derbugov D. N.: <https://orcid.org/0000-0002-4275-4842>
Абросимов А. Ю. / Abrosimov A. Yu.: <https://orcid.org/0000-0001-8284-9996>
Гриневич В. Н. / Grinevich V. N.: <https://orcid.org/0000-0003-1908-2256>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.