

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.<sup>1</sup>, Дербугув Д. Н.<sup>1</sup>, Абросимов А. Ю.<sup>2</sup>, Гриневич В. Н.<sup>1,3</sup>

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

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

<sup>3</sup>Московский 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](mailto: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 фасцитом 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.<sup>1</sup>, Derbugov D. N.<sup>1</sup>, Abrosimov A. Yu.<sup>2</sup>, Grinevich V. N.<sup>1,3</sup>*

<sup>1</sup>A.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;

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

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

**Contacts:** Matveeva Darya Aleksandrovna [dariamatveeva@gmail.com](mailto: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

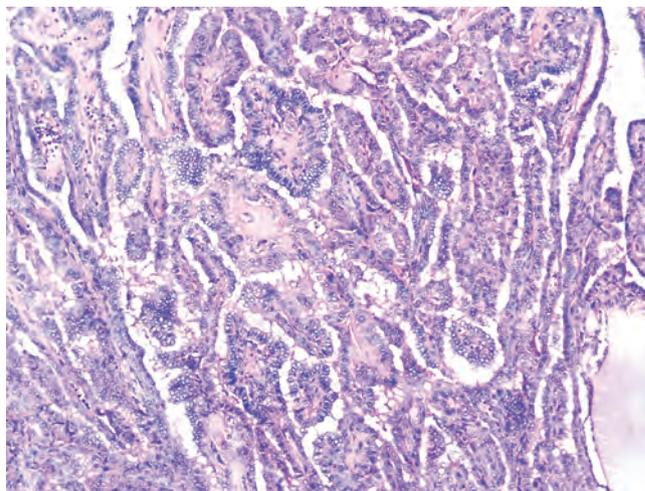
**Женщина, 1975 г.р.,** при обследовании в правой доле ЩЖ был выявлен плотный узел диаметром 15 мм. При объективном осмотре ЩЖ не увеличена, неоднородна по структуре, лимфатические узлы шеи не пальпируются. Пациентке выполнено ультразвуковое исследование ЩЖ и проведена тонкоигольная аспирационная биопсия 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.

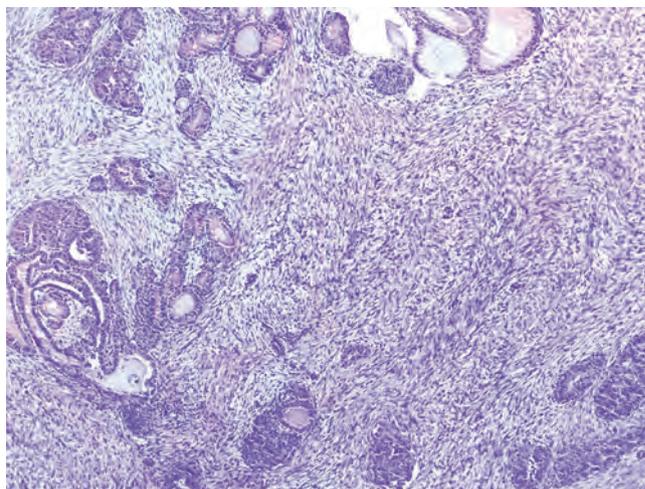
По данным микроскопического исследования операционного материала опухолевый узел имеет дольчатое строение и окружен фиброзной капсулой с участками инвазии опухоли в нее. Опухоль была представлена двумя компонентами — эпителиальным и мезенхимальным. Эпителиальный компонент опухоли формировал сосочковые, 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.



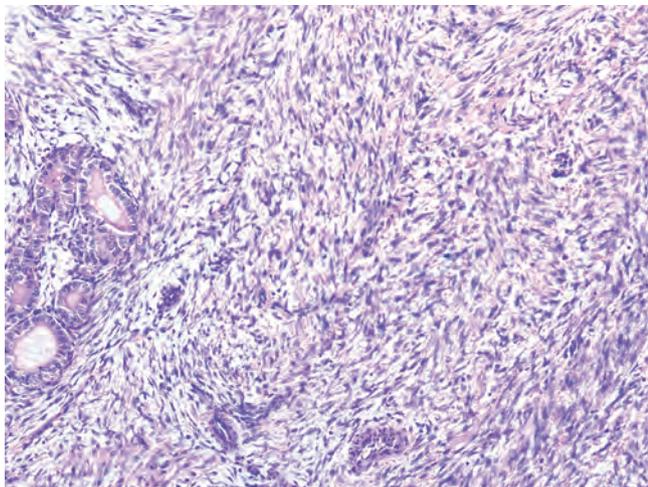
**Рис. 1.** Участки папиллярного рака, имеющего классическое сосочковое строение, ×10, окраска гематоксилином и эозином

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



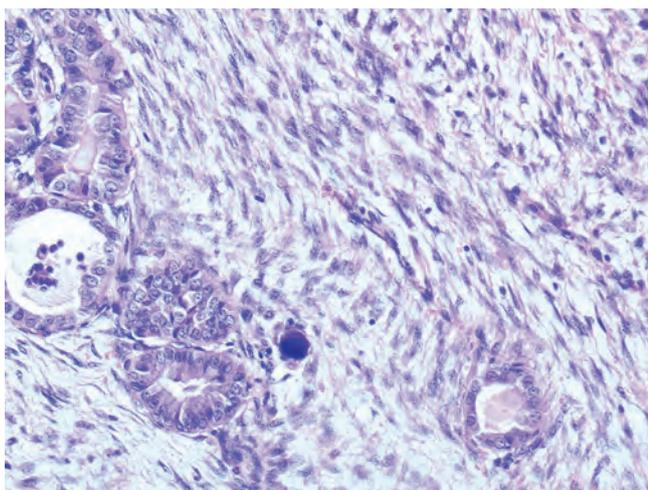
**Рис. 2.** Веретеноклеточная строма папиллярного рака, ×5, окраска гематоксилином и эозином

**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

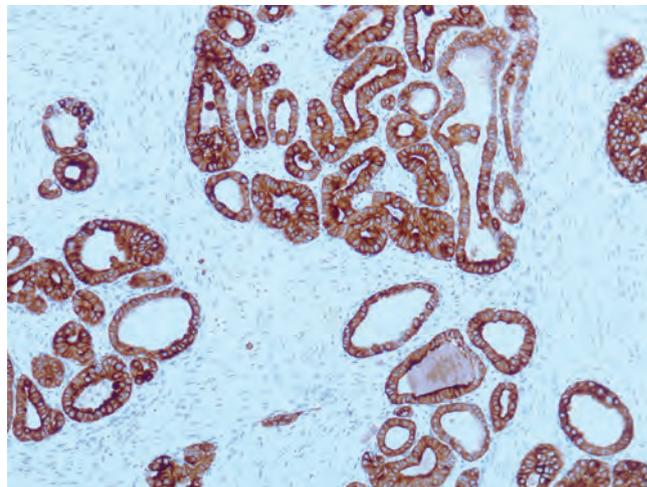


**Рис. 4.** Слабо выраженный полиморфизм веретеновидных клеток стромы,  $\times 20$ , окраска гематоксилином и эозином

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

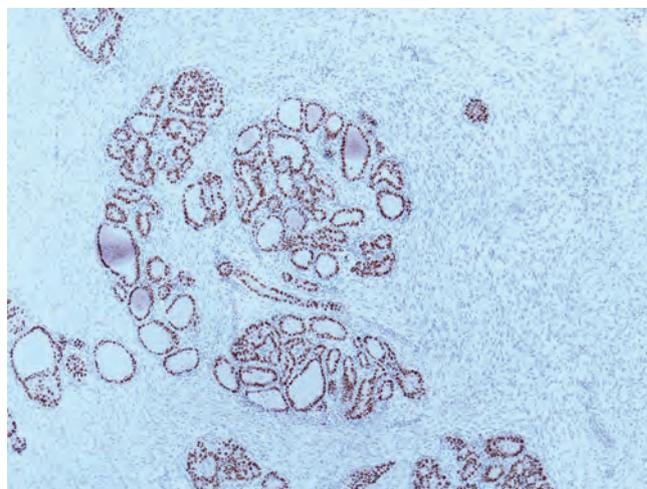
При иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании эпителиальный компонент опухоли диффузно и ярко экспрессировал панцитокератин (AE1/AE3) (рис. 5), TTF-1 (рис. 6), тиреоглобулин. Мезенхимальный компонент не экспрессировал панцитокератин (см. рис. 5), TTF-1 (см. рис. 6), тиреоглобулин. В эпителиальном компоненте опухоли определялась диффузная выраженная мембранная экспрессия  $\beta$ -катенина, в то время как в мезенхимальном ее компоненте – диффузная выраженная ядерная экспрессия  $\beta$ -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 immunorepression of pancytokeratin (AE1/AE3) by papillary cancer cells, lack of expression of pancytokeratin (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 immunorepression 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

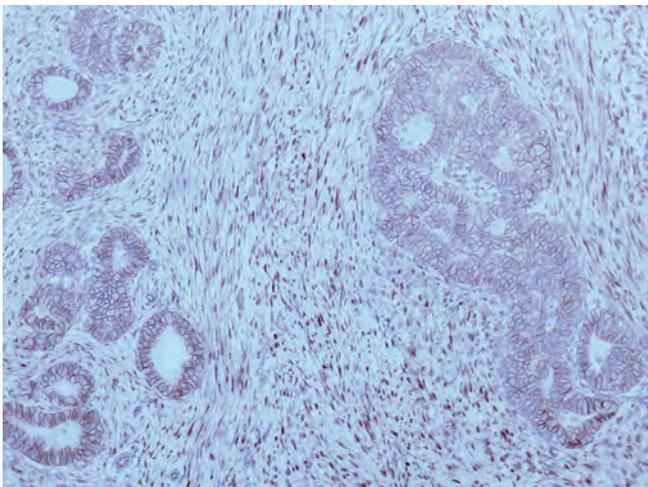


Рис. 7. Интенсивная ядерная иммуноэкспрессия  $\beta$ -катенина клетками стромального компонента опухоли, интенсивная диффузная мембранно-цитоплазматическая иммуноэкспрессия  $\beta$ -катенина клетками папиллярного рака,  $\times 10$

Fig. 7. Intensive nuclear immunoreexpression of  $\beta$ -catenin by tumor stromal component cells, intensive diffuse membrane-cytoplasmic immunoreexpression of  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -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. SOX<sub>11</sub> 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.humphath.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.