

# Solitární fibrózní tumor štítné žlázy: kazuistika

Jiří Dušek

Oddělení patologie, Nemocnice Jindřichův Hradec a.s.

## SOUHRN

Solitární fibrózní tumor je poměrně vzácný měkkotkáňový fibroblastický nádor, tvořící přibližně 2 % nádorů měkkých tkání. Primárně byl popsán jako nádor pleurální dutiny, nicméně až 70 % případů se vyskytuje extrapleurálně téměř v jakékoliv anatomické lokalizaci, z toho důvodu může být jeho diagnostika obtížná. Pokud je na tuto diagnózu pomýšeno, je v současnosti k dispozici protilátka STAT6, která vykazuje vysokou senzitivitu i specificitu. V této práci popisujeme případ 72-leté pacientky, několik let dispenzarizované a léčené ambulantním endokrinologem pro polynodózní eufunkční strumu. Z důvodu kompletní nodózní přestavby levého laloku štítné žlázy a sonografickému nálezů několika menších uzlů v pravém laloku štítné žlázy, byla pacientce doporučena totální thyroidektomie. Operace byla provedena na ORL oddělení Nemocnice Jindřichův Hradec. Materiál z operace byl následně zaslán k histopatologickému vyšetření. V pravém laloku štítné žlázy bylo mikroskopicky zastiženo několik hyperplastických koloidních uzlů a drobný onkocytární adenom. V levém laloku bylo na řezu zastiženo nepřesně ohraničené, šedobělavé ložisko velikosti 2 x 1,8 x 1,5 cm. Mikroskopicky šlo o nepřesně ohraničený nádor, tvořený větvenitými buňkami v ložiskově hyalinizovaném stromatu. V imunohistochemickém vyšetření nádorové buňky reagovaly pozitivně s protilátkou CD34, negativní reakce byla s protilátkami proti thyreoglobulinu, širokospektrým cytokeratinům (CK AE1/AE3) a S100 proteinu. Další imunohistochemická vyšetření (Bcl2, CD99, STAT6) s pozitivním výsledkem byla doplněna konzultačně na vyšším pracovišti. Na základě morfologie a výsledků provedených imunohistochemických vyšetření byl nádor hodnocen jako solitární fibrózní tumor štítné žlázy. V této lokalizaci se jedná o poměrně neobvyklý nález, dle literárních údajů bylo popsáno pouze několik desítek případů.

**Klíčová slova:** solitární fibrózní tumor – SFT - extrapleurální – štítná žláza – STAT6

## Solitary fibrous tumor of thyroid: Case report

### SUMMARY

Solitary fibrous tumour is a relatively rare soft tissue fibroblastic tumour, accounting for approximately 2% of soft tissue tumours. It has been described primarily as a tumour of the pleural cavity; however, up to 70% of cases occur elsewhere, in any anatomical location, which can make diagnosis difficult. If this is the diagnosis being considered, the STAT6 antibody is currently available with high sensitivity and specificity. In this paper we describe the case of a 72-year-old female patient, followed up and treated by an outpatient endocrinologist for a multinodular euthyroid goitre for several years. Due to complete nodular remodelling of the left lobe of the thyroid gland and sonographic findings of several small nodules in the right lobe of the thyroid gland, total thyroidectomy was recommended to the patient. The operation was performed at the ENT department in Jindřichův Hradec Hospital. Material from the operation was subsequently sent for histopathological examination. Several hyperplastic colloid nodules and a small oncocytic adenoma were detected microscopically in the right lobe of the thyroid gland. In the left lobe, an imprecisely delineated, greyish-white lesion measuring 2 x 1.8 x 1.5 cm was observed on the section. Microscopically, the tumour consisted of spindle-shaped cells in a focally hyalinised stroma. In the immunohistochemical examination, tumour cells reacted positively with the CD34 antibody, and negatively with antibodies against thyroglobulin, cytokeratins (CK AE1/AE3) and S100 protein. Further immunohistochemical examinations (Bcl2, CD99, STAT6) with positive results were supplemented upon consultation at a higher facility. Based on morphology and the results of the immunohistochemical examinations, the tumour was diagnosed as a solitary fibrous tumour of the thyroid gland. This is a relatively unusual finding in this location; according to literature, only a few dozen cases have been described.

**Keywords:** solitary fibrosis tumor – SFT - extrapleural – thyroid gland – STAT6

*Cesk Patol 2024; 60(2): 120–123*

Solitární fibrózní tumor (SFT) je fibroblastický mezenchymální nádor s typicky prominentními, větvičnými se tzv. paroznatými cévami a v molekulárně genetickém vyšetření s genovou fúzí NAB2-STAT6, způsobenou paracentrickou inverzí na chromozomu 12q13, která je pro SFT patognomická. Jeho histologický obraz může být nicméně poměrně variabilní (1-3). Jedná se o vzácný nádor, tvořící přibližně 2 % všech nádorů měkkých tkání. SFT, ačkoliv primárně popsán jako nádor pleury, se může vyskytnout téměř v jakékoliv anatomické lokalizaci. Pleurální nádory tvoří přibližně 30 % případů, následuje oblast mozkových plen s 27 %. Z dalších extrapleurálních a extrame-

ningeálních lokalit jsou poměrně časté měkké tkáně končetin, retroperitoneum a orbity (4). Oblast hlavy a krku reprezentuje pouze 10-15 % extrapleurálně se nacházejících SFT (3,5). V této anatomické lokalitě jsou SFT poměrně dobře dokumentované, s nejčastějším výskytem v sinonazálním traktu, orbitě a dutině ústní. Primární výskyt ve štítné žláze tvoří méně než 1 %, v dostupné literatuře jsou popsány převážně pouze jednotky, maximálně nízké desítky případů (5,6). Diferenciální diagnóza extrapleurálně se vyskytujícího SFT ve štítné žláze je poměrně široká, zahrnuje reaktivní větvenobuněčné proliferace, benigní i maligní mezenchymální nádory primární či metastatické, medulární karcinom, fasciitis-like papilární karcinom a anaplastický karcinom. Vlastní diagnostika SFT ve štítné žláze může být pro svoji neobvyklou poměrně obtížná, přítomnost typických mikroskopických znaků společně s imunohistochemickým vyšetřením protilátkou STAT6 a její jadernou pozitivitou, která je v tomto případě vysoce specifická, případně dalšími protilátkami jako CD34, bcl-2 a CD99 jsou v diferenciální diagnóze velmi nápomocné (7-9).

### ✉ Adresa pro korespondenci:

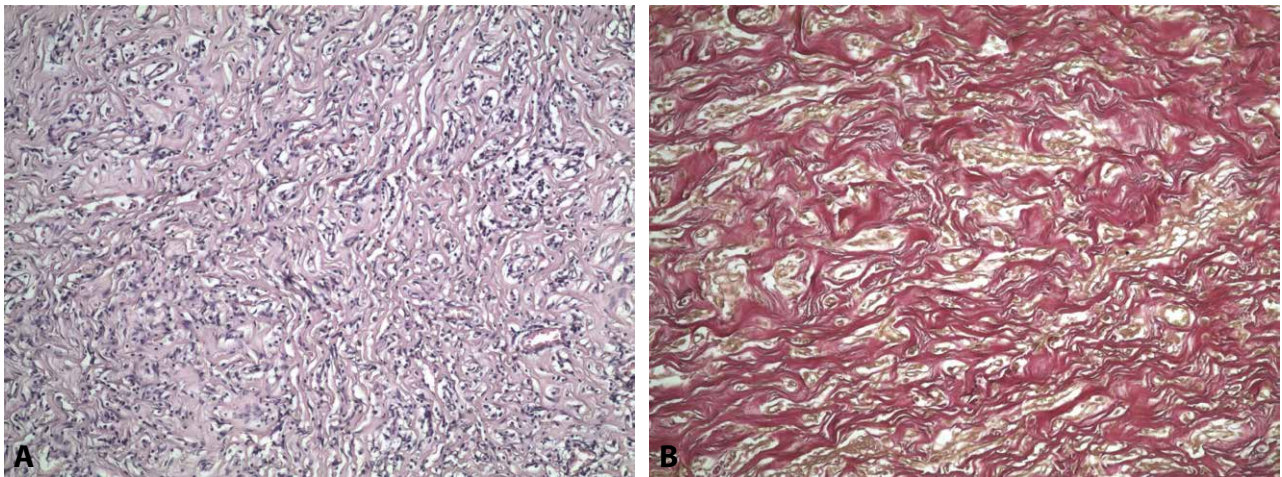
MUDr. Jiří Dušek

Oddělení patologie, Nemocnice Jindřichův Hradec a.s.

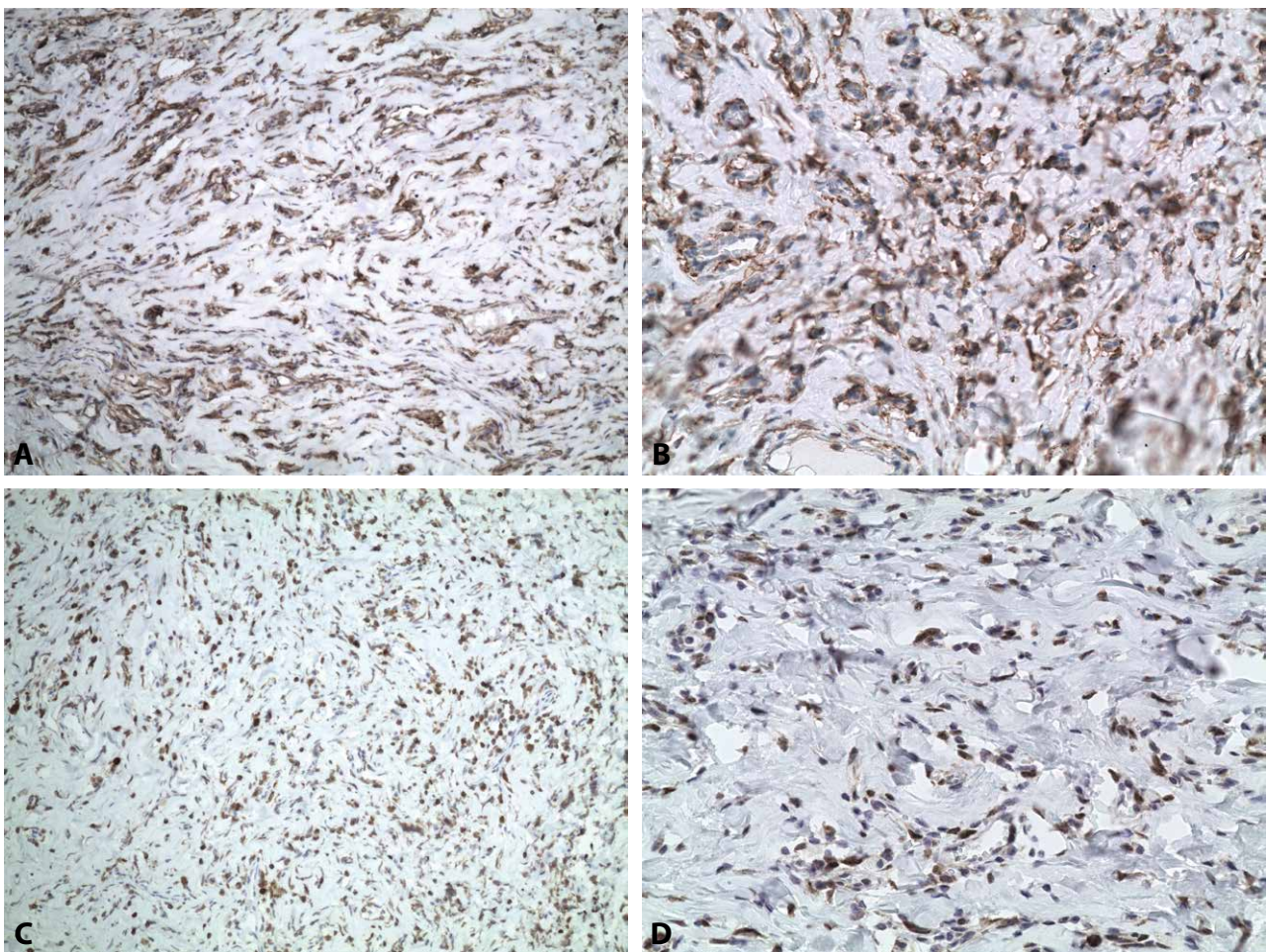
U Nemocnice 380/III, 37701 Jindřichův Hradec

tel.: +420 607 267 695

e-mail: [patologie@hospitaljh.cz](mailto:patologie@hospitaljh.cz)



**Obr. 1. A:** Mikroskopický obraz vřetenobuněčného tumoru štítné žlázy s nápadnou hyalinizací v intersticiu (HE, 100x). **B:** Barvení na přítomnost vaziva (Weigert van Gieson, 100x).



**Obr. 2. A:** Pozitivita nádorových buněk v imunohistochemickém barvení protilátkou CD34 (100x). **B:** Pozitivita s protilátkou CD99 (200x). **C:** Pozitivita s protilátkou Bcl-2 (100x). **D:** Jaderná pozitivita nádorových buněk s protilátkou STAT6 (200x).

## KLINICKÝ NÁLEZ

V námi prezentovaném případě se jednalo o 72-letou ženu, u které byla při běžném krevním vyšetření zjištěna snížená hladina  $ft_4$  a zvýšená hladina TSH. Nález lékař diagnostikoval jako primární hypotyreózu, následně byla pacientka pro tuto diagnózu přibližně 3 roky dispenzarizována a léčena endokrinologem. Klinicky se hypotyreóza projevovala pouze nápadněji suchou

kůží na předloktích. V rámci dispenzarizace indikoval endokrinolog sonografické vyšetření štítné žlázy, které zastihlo zvětšení levého laloku a jeho kompletní uzlovitou přestavbou izo- a hypoechogenními ohraničenými ložisky bez přítomnosti tekutiny či kalcifikací v ložiscích. V pravém laloku štítné žlázy bylo vyšetřením detekováno několik drobných uzlovitých ložisek benigního charakteru. Sonograficky vyšetřené krční lymfatické uzliny nebyly zvětšené. Sonografický nález kompletní uzlovité

přestavby levého laloku štítné žlázy indikoval pacientku k hemithyroidektomii, vzhledem k nálezu dalších uzlů v druhostranném laloku byla pacientce doporučena totální thyroidektomie. Totální thyroidektomie byla provedena na ORL oddělení Nemocnice Jindřichův Hradec. Peroperačně odeslal operatér drobnou paravertebrální lymfatickou uzlinu k rychlému histologickému vyšetření. Mikroskopicky jsme zastihli aktivovanou lymfatickou uzlinu s tvorbou sekundárních germinálních center. Operace proběhla bez komplikací, operatér kompletně odstranil uzlovitě přestavěnou štítnou žlázu. Po standardním laboratorním zpracování byla štítná žláza mikroskopicky vyšetřena. V pravém laloku štítné žlázy jsme zastihli drobný onkocytární folikulární adenom a vícečetné hyperplastické uzly v terénu chronické lymfoplazmocytární thyroidity. V levém laloku bylo již při zpracování materiálu makroskopicky patrné nepřesně ohraničené šedobělavé tužší ložisko velikosti 2 x 1,8 x 1,5 cm. Mikroskopicky mělo toto ložisko charakter vřetenobuněčného tumoru, který byl místy buněčnější, místy spíše hyalinizovaný a prorůstající mezi thyreoidální folikuly. Při větším zvětšení byly nádorové buňky poměrně pravidelné, s mírně hyperchromními, protaženými jádry, mitózy nebyly spolehlivě zastíženy. (Obr. 1A, 1B). Ve speciálním imunohistochemickém barvení byly nádorové buňky thyreoglobulin, CK AE1/ AE3 a S100 protein negativní, pozitivně reagovala v nádorových buňkách protilátka CD34 (Obr. 2A). Z důvodu omezeného imunohistochemického panelu na pracovišti jsme materiál ve formě bločku odeslali na konzultační dovyšetření na vyšší pracoviště. Zde byla doplněna imunohistochemická vyšetření protilátkami CD99, bcl-2 a STAT6, všechna s pozitivní reakcí v nádorových buňkách. (Obr. 2B, 2C, 2D). Proliferační aktivita tumoru (Ki-67) byla maximálně 1-2 %. Molekulárně genetické vyšetření konzultující patoložka vzhledem k morfologii nádoru a výsledkům imunohistochemických vyšetření, včetně velmi specifické jaderné positivity nádorových buněk s protilátkou STAT6, neindikovala. Nádor byl hodnocen jako solitární fibrozní tumor štítné žlázy s nízkou mírou rizika agresivního chování a metastatického potenciálu.

## DISKUZE

Solitární fibrozní tumor byl poprvé popsán jako pleurální nádor Klempererem a Rabinem již v roce 1931 (3). Jedná se o vzácně se vyskytující nádor, ve štítné žláze jde o nádor přímo raritní. Witkin a Rosai v roce 1991 popsali sérii extrapleurálně se vyskytujícího SFT v oblasti hlavy a krku na sérii 6 případů (10), následně v roce 1993 byly popsány 3 případy SFT štítné žlázy, klinicky se prezentující jako nodózní struma (11). Doposud bylo dle literatury dokumentováno pouze 38 případů s mírně narůstající frekvencí v posledních letech. (12). SFT ve štítné žláze se obvykle chová asymptomaticky. Může se nacházet v terénu nodózní struma jako nebolestivý, dle zobrazovacích vyšetření tzv. studený uzel. Jeho odhalení je tedy, stejně jako v námi prezentovaném případě, často spíše náhodné. Ojedinele se při větší velikosti může prezentovat příznaky z útlaku okolních struktur, nejčastěji respiračními symptomy při útlaku trachey. Věk pacientů se pohybuje od 20 do 70 let s mediánem 50 let. Obě pohlaví jsou postižena přibližně stejně často (13,14). Histologicky se jedná o vřetenobuněčný nádor s variabilní celularitou bez jednoznačně definované architektiky. Typické jsou prominentní větvené cévy, označované jako paroženaté. Nádorové stroma je fibrozní, v některých případech

mohou mít vazivové snopce až keloidní charakter. (1,15). Histologické varianty zahrnují lipomatózní typ, obsahující různé velkou příměs vyzrálé tukové tkáně, obrovskobuněčný typ, dříve popisovaný jako obrovskobuněčný angiofibrom, který má charakter klasického SFT s přítomností obrovských vícejaderných buněk, a typ myxoidní. Obrovskobuněčný a myxoidní typ zatím ve štítné žláze nebyly popsány. Vzácně se může vyskytnout dediferencovaný typ, vyznačující se přechodem z klasického SFT do high grade sarkomu, často s heterologní komponentou charakteru například rhabdomyosarkomu či osteosarkomu (1,2,5). V diagnostice je velmi nápomocná imunohistochemická protilátka STAT6, detekující přítomnost genové fúze NAB2-STAT6. Dle literárních údajů se senzitivita i specifita této protilátky blíží 100 % (16,17). Ojedinele, především v případě dediferencovaných SFT, může exprese STAT6 chybět. V takovém případě lze provést molekulárně genetické vyšetření pro detekci fúze NAB2-STAT6, jako optimální se jeví využití metody masivního paralelního sekvenování (next generation sequencing; NGS) (2,9). Možnosti predikce agresivního chování SFT byly specifikované ve 3-stupňovém a následně modifikovaném 4-stupňovém systému, který zahrnuje věk pacienta, počet mitóz, velikost tumoru a rozsah nekrózy v tumoru. Na základě kombinace uvedených údajů lze SFT stratifikovat do skupin s nízkou, střední a vysokou mírou rizika ve vztahu k agresivnímu chování a vzniku metastáz (18,19). Jako jeden z posledních studovaných faktorů v rámci mutačního statutu SFT je zmiňována mutace TERT promotoru. Tato je častěji zachycena u objemnějších tumorů s nekrózou u pacientů vyššího věku. Mutace TERT promotoru nemá prognostický vliv u SFT s nízkým a vysokým rizikem, nicméně v kategorii středního rizika má potenciál identifikovat tumory, které mají vyšší riziko vzniku metastáz (20).

## ZÁVĚR

V diferenciální diagnóze vřetenobuněčných tumorů štítné žlázy je potřeba, i přes jeho nízkou četnost, na SFT pomyslet. Pro vysokou specifitu i senzitivitu se v diagnostice jako optimální jeví použití výše zmíněné imunohistochemické protilátky STAT6. Za optimální léčebnou metodu je v současné době považováno chirurgické odstranění nádoru, v případě štítné žlázy hemithyroidektomie či totální thyroidektomie, s dlouhodobě příznivými výsledky. V námi popsaném případě je pacientka po kompletním odstranění štítné žlázy bez subjektivních obtíží, dle klinických kontrol bez známek lokální recidivy či vzniku metastáz 2 roky po operaci. Vzhledem k riziku lokální recidivy, případně metastatického rozsevu u nádorů se střední a vysokou mírou rizika i v poměrně dlouhém časovém horizontu od operace, je nutné pacienty s diagnózou solitárního fibrozního tumoru dlouhodobě sledovat.

## PODĚKOVÁNÍ

Tímto bych chtěl poděkovat za spolupráci pracovníkům Hlavova ústavu patologie v Praze, zvláště prof. MUDr. Jaroslavě Duškové, CSc., při diagnostice tohoto neobvyklého případu.

## PROHLÁŠENÍ

Autor práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

## LITERATURA

1. **Lindberg Matthew R, Lucas D, Gardner JM, et al.** Diagnostic pathology: Soft tissue tumors (2nd edition). Elsevier: Philadelphia; 2016: 176-183.
2. **Demicco EG, Fritchie KJ, Han A.** WHO classification of tumours. Soft tissue and bone tumours (5th edition). Lyon: IARC; 2020. Solitary fibrous tumor; pp. 104-108
3. **Davanzo B, Emerson RE, Lisy M, Koniaris LG, Kays JK.** Solitary fibrous tumor. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 94.
4. **Ronchi A, Cozzolino I, Zito Marino F, et al.** Extrapleural solitary fibrous tumor: A distinct entity from pleural solitary fibrous tumor. An update on clinical, molecular and diagnostic features. *Ann Diag Pathol* 2018; 34: 142-150.
5. **Thompson LDR, Wei C, Rooper LM, Lau SK.** Thyroid Gland Solitary Fibrous Tumor: Report of 3 Cases and a Comprehensive Review of the Literature. *Head Neck Pathol* 2019; 13(4): 597-605.
6. **Cox DP, Daniels T, Jordan RC.** Solitary fibrous tumor of the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 110(1): 79-84.
7. **Negură I, Ianole V, Dănilă R, Ungureanu MC, Apostol DGC.** Primary solitary fibrous tumor of the thyroid gland: A review starting from a case report. *Arch Clin Cases* 2021; 8(4): 97-105.
8. **Santeusano G, Schiaroli S, Ortenzi A, Mulè A, Perrone G, Fadda G.** Solitary fibrous tumour of thyroid: report of two cases with immunohistochemical features and literature review. *Head Neck Pathol* 2008; 2(3): 231-235.
9. **Michal M.** Vybrané novinky v imunohistochemii a molekulární genetice nádorů měkkých tkání. *Cesk Patol* 2021; 57(1): 19-29.
10. **Witkin GB, Rosai J.** Solitary fibrous tumor of the upper respiratory tract: a report of six cases. *American Journal of Surgical Pathology* 1991; 15(9): 842-848.
11. **Taccagni G, Sambade C, Nesland J, Terreni MR, Sobrinho-Simoes M.** Solitary fibrous tumour of the thyroid: clinicopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of three cases. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1993; 422(6): 491-497.
12. **Suh YJ, Park JH, Jeon JH, Bilegsaikhhan SE.** Extrapleural solitary fibrous tumor of the thyroid gland: A case report and review of literature. *World J Clin Cases* 2020; 8(4): 782-789.
13. **Topaloglu O, Ucan B, Demirci T, et al.** Solitary fibrous tumor of neck mimicking cold thyroid nodule in 99m tc thyroid scintigraphy. *Case Rep Endocrinol* 2013; 2013: 805745.
14. **Song Z, Yu C, Song X, Wei L, Liu A.** Primary solitary fibrous tumor of the thyroid - report of a case and review of the literature. *J Cancer* 2011; 2: 206-209.
15. **Nifikorov Y, Biddinger PW, Thompson LDR.** Diagnostic pathology and molecular genetics of the thyroid: a comprehensive guide for practicing thyroid pathology (3rd edition). Wolters Kluwer: Philadelphia; 2020: 437-440.
16. **Cheah AL, Billings SD, Goldblum JR, Carver P, Tanas MZ, Rubin BP.** STAT6 rabbit monoclonal antibody is a robust diagnostic tool for the distinction of solitary fibrous tumour from its mimics. *Pathology* 2014; 46(5): 389-395.
17. **Yoshida A, Tsuta K, Ohno M, et al.** STAT6 immunohistochemistry is helpful in the diagnosis of solitary fibrous tumors. *Am J Surg Pathol* 2014; 38(4): 552-559.
18. **Demicco EG, Park MS, Araujo DM, et al.** Solitary fibrous tumor: a clinicopathological study of 110 cases and proposed risk assessment model. *Mod Pathol* 2012; 25(9): 1298-1306.
19. **Demicco EG, Wagner MJ, Maki RG, et al.** Risk assessment in solitary fibrous tumors: validation and refinement of a risk stratification model. *Mod Pathol* 2017; 30(10): 1433-1442.
20. **Demicco EG, Wani K, Ingram D, et al.** TERT promoter mutations in solitary fibrous tumour. *Histopathology* 2018; 73(5): 843-851.



### ■ PATOLOGIE CNS

#### ... null cell PitNETy / adenómy hypofýzy pravdepodobne neexistujú

Klasifikácia PitNETov / adenómov hypofýzy je založená predovšetkým na expresii pituitárnych hormónov a pituitárnych transkripčných faktorov. Cieľom diagnostiky je vyhľadávanie agresívnych foriem PitNETov / adenómov, ktoré si vyžadujú odlišný manažment pacienta. Jedným z agresívnych typov je aj null cell PitNET / adenóm. Je definovaný absenciou expresie všetkých hypofyzárnych hormónov a transkripčných faktorov, pri vylúčení iných neadenohypofyzárnych nádorov (napr. paraganglióm či metastatický NET z inej lokality). WHO klasifikácia z roku 2022 však neposkytuje návod, ako nakladať s nádormi so slabou alebo nejednoznačnou pozitívitou transkripčných faktorov.

Autori práce vyšetrili 74 PitNETov / adenómov hypofýzy, ktoré boli negatívne na pituitárne hormóny. Na základe expresie transkripčných faktorov ich rozdelili na štyri skupiny: gonadotropné, kortikotropné, Pit1 pozitívne a null cell tumory (NCT). NCT boli ďalej vyšetrené globálnou metylačnou analýzou. Epigenetické profily boli porovnané s referenčnými nádormi pomocou UMAP (Uniform Manifold Approximation and Projection plotting) a metylačného klasifikátora. Transkripčné faktory definitívne

identifikovali príslušnú líniu v 59 zo 74 prípadov (79.7%). Zo zvyšných 15 prípadov, 13 vykázalo minimálnu alebo nejednoznačnú expresiu SF1 alebo TPIT (5 a 8 prípadov). Dva NCT boli úplne negatívne. UMAP a metylačný klasifikátor ukázali, že nádorom s minimálnou SF1 či TPIT expresiou bola priradená gonadotropná či kortikotropná línia. Dva úplne imunonegatívne nádory boli pomocou UMAP priradené blízko kortikotropným nádorom a metylačný klasifikátor ich nedokázal priradiť k existujúcim skupinám.

Z výsledkov práce vyplýva, že aj slabá expresia SF1 alebo TPIT v ojedinelých bunkách silne indikuje príslušnú adenohypofyzárnu líniu. Pri slabej alebo nepresvedčivej expresii SF1 podporuje gonadotropnú líniu expresia GATA3 (pri vylúčení paragangliómu). Zapojenie transkripčných pituitárnych faktorov významne zredukovalo kategóriu NCT. Do budúca sa zapojením citlivejších protilátok a epigenetiky bude táto kategória pravdepodobne ďalej znižovať smerom k nule.

Zdroj:

Dottermusch M et al. Unveiling the identities of null cell tumours: Epigenomics corroborate subtle histological cues in pituitary neuroendocrine tumour/adenoma classification. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2023; (1): e12870.

- B. Rychlý -