KLINIČKI, PATOLOŠKI I TERAPIJSKI TOK BOLESTI KOD PACIJENTA SA POČETNOM DIJAGNOZOM METASTATSKOG SETTLE TUMORA – PRIKAZ SLUČAJA

Nada Cicmil-Sarić, Ljiljana Vučković, Gordana Bašović-Ristić, Ljiljana Bojić, Vanja Karadinović
Klinika za onkologiju i radioterapiju, Klinički centar Crne Gore, Pogorica, Crna Gora

CLINICAL, PATHOLOGICAL AND THERAPEUTIC COURSE OF DISEASE IN PATIENT WITH INITIAL DIAGNOSIS OF METASTATIC SETTLE TUMOR – A CASE REPORT

Nada Cicmil-Saric, Ljiljana Vuckovic, Gordana Basovic Ristic, Ljiljana Bojic, Vanja Karadinovic
Clinic of Oncology and Radiotherapy, Clinical Center of Montenegro, Podgorica, Montenegro

SAŽETAK

Epitelijalni tumor vretenastih ćelija sa diferencijacijom sličnoj timusu (SETTLE) ekstremno je rijedak tumor štitaste žlijezde za koji se smatra da se razvija iz škržne brazde ili ostataka timusa i pokazuje primitivnu diferencijaciju grudne žlijezde. Termin SETTLE spomenut je 41 put do kraja juna 2015. u skladu s dostupnom literaturom. Donosimo prikaz slučaja dvadesetogodišnjeg muškarca koji je praćen 24 mjeseca. Predstavljamo slučaj fokusirajući se na patološku složenost i terapiju metastatske bolesti kod ovog rijetkog tumora. Ovo je prvi slučaj SETTLE tumora u Crnoj Gori. U trenutku postavljanja histopatološke dijagnoze SETTLE tumor je već bio u metastatskom stadijumu. Primarni tumor u štitastoj žlijezdi nikada nije pronađen.

Ključne reči: štitasta žlezda; grudna žlezda; neoplazije, žlezdane i epitelijalne.

UVOD

Epitelijalni tumor vretenastih ćelija sa diferencijacijom sličnoj timusu (SETTLE) ekstremno je rijedak tumor štitaste žlijezde za koji se smatra da se razvija iz škržne brazde ili ostataka timusa i pokazuje primitivnu diferencijaciju grudne žlijezde. Formalno su ga okarakterisali Chan i Rosai 1991. godine (1). Pojedinačni izvještaji o ovome tumorskom entitetu prethodno su objavljivani pod različitim oznakama kao što su: tumor vretenastih ćelija štitaste žlijezde sa mukoznom cistom, maligni teratom, tireoidni timom dječije dobi, neuobičajeni tireoidni tumor kod djece (2–6). Promjena je slabo rastumačena a njen potencijal za kasno metastaziranje postaje opštepriznat: iako tumor ima sklonost da razvija kasne hematogene metastaze, rizik od metastaziranja je nejasan jer prikazi slučajeva u novijoj literaturi imaju veoma kratak period praćenja. Prema podacima američkog Nacionalnog centra za biotehnoška istraživanja, naziv SETTLE spomenut je samo 26 puta u engleskoj literaturi do jula 2010. godine. Naveden je 42 puta do kraja juna 2015. u obliku pojedinačnih izvještaja i nepotpunog zbira prethodno objavljenih slučajeva (7–12). Donosimo slučaj bolesnika kod koga za razliku od svih dosad prikazanih slučajeva primarni tumor nikada nije bio

ABSTRACT

Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation (SETTLE) is an extremely rare tumor of the thyroid believed to be derived from pharyngeal pouch or thymic remnants and showing primitive thymic differentiation. It was reported 41 times ending with 15 June 2015 in accordance with the available references. Herein we report a case of SETTLE in a 23-year-old male patient with a follow-up period of 24 months. We present a case focusing on the pathologic complexity and therapy of metastatic disease of this rare tumor. The present case is the first SETTLE case reported in Montenegro. At the time of setting histopathological diagnosis SETTLE tumor disease was already in metastatic stage. The primary tumor in the thyroid gland was never found.

Key words: thyroid gland; thymus gland; neoplasms, glandular and epithelial.

pronađen. Zbog toga pacijent nije operisan. Pacijenta smo pratili dok je postojala samo klinička manifestacija oboljenja i od početka liječenja metastatske bolesti do prve ustanovljene RECIST progresije. Smatramo da bi osnivanje međunarodnog tijela za rijetke maligne tumore bilo veoma značajno.

PRIKAZ SLUČAJA

Prikazujemo slučaj SETTLE tumora kod dvadesetogodišnjeg muškarca koji je praćen 24 mjeseca: od trenutka postavljanja dijagnoze dok nije ustanovljena progresija bolesti prema RECIST kriterijumima. Ovo je prvi slučaj SETTLE tumora opisan u Crnoj Gori.

Polovinom 2011. godine kod bolesnika koji je imao 19 godina na desnoj strani vrata pojavio se bezbolan limfni čvor. Bolesnik nije imao subjektivnih tegoba. Limfni čvor bi postajao vidljiv prilikom okretanja glave na desnu stranu. Javio se stomatologu koji je objasnio da je pojava limfnog čvora posljedica rasta umnjaka i da će iščeznuti nakon što umnjak bude nikao. Izvjesno vrijeme poslije toga limfni čvor nije bio vidljiv. Kada je promjena ponovo postala uočljiva, u martu 2013, pacijent je zatražio

mišljenje drugog stomatologa. Drugi stomatolog je zaključio da limfni čvor na vratu nije povezan sa zubom, nakon čega je započela dijagnostika. U novembru 2011. urađena je biopsija limfnog čvora sa desne strane vrata.

Histopatološki pregled uzorka urdila su, nezavisno jedan od drugoga, tri patologa. Prvi patolog je dao sledeći opis biopsijskog uzorka: Na periferiji tumorskog čvora nalazi se vezivna kapsula, koja u manjem dijelu površine čvora nedostaje. Tumorsko tkivo je građeno od snopova relativno uniformnih vretenastih ćelija (slika 1) i od solidnih, papilarnih i retikularnih aranžmana (slika 2), sitnih, ovalnih, relativno uniformnih ćelija. Rezultati imunohistohemijske analize: CK, CK19 (pozitivni u vretenastoćelijskoj i epitelnoj komponenti tumora), Vimentin, S100 (pozitivni u vretenastoćelijskoj

Slika 1. Tumor vretenaste ćelijske građe, 100 x HE

Slika 2. Tumorske ćelije sa papilarnim aranžmanima, 100 x HE

komponenti), GFAP, NSE (fokalno pozitivni u vretenastoćelijskoj komponenti), CK7, EMA (pozitivni u epitelnoj komponenti). CK8, CK5/6, Actin, AFP, CEA, p53, CD15 su negativni u tumorskim ćelijama. Zaključak: na osnovu urađene analize tumorskog tkiva konstatovali smo mješovitu diferencijaciju tumorskih ćelija (epitelnu i mezenhimalnu), s obzirom na postojanje patoloških formi mitotičke aktivnosti, područja nekroze, raslojavanje i prekid kontinuiteta vezivne kapsule na površini, biološki potencijal tumorskog tkiva je procijenjen kao nejasan ili kao malignan biološki potencijal.

S obzirom na to da uz dostavljeni tumorski čvor nismo našli ostataka normalnih histoloških struktura, patohistološkom analizom nismo mogli odrediti histogenetsko porijeklo tumorskog čvora. Na osnovu analiziranog tražili smo korelaciju patohistološkog nalaza s rezultatima kliničkih i radioloških pretraga.

Drugi patolog je postavio dijagnozu hemangiopericitoma uz mogućnost postojanja hemangioendotelioma i glomus tumora u diferencijalnoj dijagnozi. Treći patolog je dijagnostikovao postojanje mioepitelioma pljuvačne žlijezde. Odsustvo kliničkih simptoma kao i neblagovremeno dostavljanje i interpretacija histopatološkog nalaza razlog su što dalja dijagnostika i liječenje pacijenta nisu sprovedeni na vrijeme. U maju 2013. pacijent počinje da gubi na tjelesnoj težini i da osjeća bolove u vratnom dijelu kičme i potiljku, kao i bol i slabost u mišićima. Javlja se urinarna infekcija. ECOG 2. Fizikalnim pregledom se nalazi uvećan limfni čvor na desnoj strani vrata i jetra koja se pipa za četiri poprečna prsta ispod desnog rebarnog luka. Nije bilo drugih patoloških promjena u opštem aspektu i na organskim sistemima pacijenta. Dopler ultrazvuk je pokazao postojanje duboke venske tromboze lijeve noge. U novembru 2013. četvrti patolog je pregledao uzorak dobijen biopsijom 2011. godine. Patološki nalaz je bio sledeći: Biološko ponašanje tumora isključuje da se radi o mioepiteliomu. Postojanje duktusa po definiciji treba da isključi mogućnost mioepitelijalnog karcinoma. Razmotriti mogućnost sinoviosarkoma ali ona mora biti citogenetski potvrđena. Preporuka da se biopsija ponovi i da se njeni rezultati uporede s nalazima prethodne biopsije.

S ciljem dijagnostike urađen je skener grudnog koša i abdomena. U oba plućna krila pronađene su multiple žarišne promjene od kojih je najveća imala promjer 1,4 cm. U I, III i IV segmentu jetre nađeno je više promjena dijametara od 1,5 do 9 cm. MRI vratne kičme pronašao je osteolizu 1, 2, 3. i 7. pršljena i umjerenu kompresiju spinalnog kanala bez mijelopatije. Urađena je epifaringoskopska pregleda koja je otkrila postojanje lezije epifaringealno lijevo. Uzeta je biopsija. Histopatološki je potvrđeno postojanje fibroznog tkiva bez znakova

maligniteta. Obimna i kompletna laboratorijska analiza (hematološka, biohemijska, mikrobiološka, serološka) pokazala je sledeće patološke rezultate: bubrežno popuštanje, povećanje serumske mokraćne kiseline i LDH, hiperbilirubinemiju, hiperkalcemiju do 4,02 mmol/L i normohromnu anemiju. Vrijednosti TSH kretale su se do 10 mIU/L. EKG je zabilježio skraćivanje QT intervala. Radi kompletiranja dijagnostike i pronalaženja primarnog tumora, urađen je PET CT. Sumnjivo nakupljanje FDG nađeno je u plućima, jetri (slika 3), predjelu vratne kičme (slika 4), orofarinksu, vratu, natključnim limfnim čvorovima, retrosternalno, i u mišićima: m. iliacus, m. psoas, m. iliopsoas. Lezija bubrežnog parenhima takođe sumnjiva na metastazu. PET CT nije odredio primarno ishodište tumora.

Slika 3. PET/CT fuzionisana slika: multiple, konfluentne jetrene metastaze

Slika 4. PET-CT fuzionisana slika: postoji osteolitička lezija C7

Da bi se postavila konačna dijagnoza kod pacijenta je urađena FNA biopsija promjene iz osmog segmenta jetre. Histopatološki nalaz: Tkivo jetre s grupisanim infiltratima vretenastih ćelija slabo proliferativnog dijelom mikroidnog malignog tumora: vretenasto epitelijalni timusu sličan tumor. Nakon obimnih dodatnih imunohistohemijskih testiranja: LT:1-A LT, I-ini1, I-desmin, I-aktin, H-he2, I-cdx2, I-chromogranin, I-cd31, I-cd34, I-s100, I-cd117, I-hhv8, I-ema, I-ckae1/ae3, I-CAM5.2, I-vimentin, I-mib1ki67, I-cd56, I-ttf1, I-caldesmon, I-b catenin, I-ck7, I-syn, postavljena je dijagnoza vretenasto epitelijalnog tumora sa timusu sličnom diferencijacijom.

Od prvih znakova bolesti do postavljanja dijagnoze prošlo je 30 mjeseci. Scintigrafija i ponavljani ultrazvuk štitaste žlijezde od kraja 2013. do danas nisu pokazali postojanje tumora. Zbog toga pacijent nije mogao biti operisan. Nakon što je dijagnoza postavljena, započeta je terapija. U početku, u svrhu konzervativne stabilizacije cervikalne kičme, plasirana je Schantzova kragna. Neki prikazi slučajeva pacijenata sa metastatskim SETTLE tumorom govore u prilog primjeni hemioterapije koja je analogna terapiji kod germinativnih tumora. Prvi ciklus terapije apliciran je po BEP protokolu. U nastavku liječenja primijenjeno je pet ciklusa hemioterapije po PEI protokolu, a nakon toga 12 ciklusa protokola EOX. Zajedno sa EOX pacijent je sve vrijeme uzimao tablete capecitabin. U maju 2014. urađena je stabilizacija i fiksacija cervikalne kičme: dorzalna spondilodeza sa spongioza plastikom, nakon čega je sprovedena radioterapija ove regije. Poslije operacije sprovedena je IMRT palijativna radioterapija: fotonima (6 MV) u predjelu cervikalne kičme: TD 30,0 Gy, DD 3,0 Gy u 10 frakcija. Hiperkalcemija je u početku tretirana bisfosfonatima a kasnije denosumabom. Duboka venska tromboza lijeve noge liječena je niskomolekularnim heparinom. Javljale su se česte epizode povišene tjelesne temperature, leukopenija, uz stalno prisutnu sideropenijsku anemiju. U skladu s indikacijama u terapiji smo primijenili granulocitni faktor rasta, eritropoetin alfa, antibiotike širokog spektra, antimikotike i transfuzije deplazmatizovanih eritrocita. RECIST evaluacija je u novembru 2015. ustanovila progresiju bolesti. Započeta je nova linija hemioterapije – CHOP protokol. Primijenjena su tri ciklusa CHOP. Time je ispunjena kumulativna doza antraciklina. Rezultati molekularnohistološke analize pokazuju jako prisustvo EGFR RAS wilde type. Ostale analize: HER2/neu, VEGFR-2, IGFR-1R, c-MET, EML4-ALK, Ki-67, Topoisomerase-II-alpha, HRAS-mutacija, u terapijskom smislu nisu značajne. Liječenje će biti nastavljeno primjenom „target“ terapije: EGFR RAS wilde type inhibitori.

DISKUSIJA

Većina članaka objavljena o SETTLE tumoru odnosi se na oblast patologije i endokrinologije. Bolest se uglavnom javlja kod djece i mladih ljudi ali se slučajevi SETTLE tumora nalaze i kod odraslih, pa čak i kod osoba starije životne dobi. Odnos obolijevanja muškaraca i žena je 1,8 : 1. Ovaj rijetki tumor se javlja kod mladih osoba u prosječnoj životnoj dobi od 17,9 godina (od 2 do 59 godina). Najstariji pacijent sa SETTLE tumorom dosad opisan u literaturi ima 59 godina. SETTLE ima indolentan tok; ipak, metastaze se mogu javiti mnogo godina nakon dijagnoze primarnog tumora (znači do 11,4 godina; prosječno pet godina). Ukupna stopa metastaziranja je 33% (5/15), ali se povećava do značajnih 71% (5/7) ako se analiziraju samo oni pacijenti koji su praćeni više od pet godina. Najčešće sjedište metastaza su pluća zajedno sa limfnim čvorovima vrata i bubrega.

SETTLE se najčešće pojavljuje kao promjena u štitastoj žlijezdi, bez prisustva metastaza u trenutku postavljanja dijagnoze. U dosadašnjoj literaturi, svi slučajevi SETTLE tumora (1, 3, 4, 5, 6, 8–14) tretirani su hirurškom intervencijom na tumoru. Adjuvantna hemioterapija i radioterapija primijenjene su u nekim slučajevima iako uloga najboljeg protokola nije jasna. I hemioterapija i radioterapija primijenjene nakon operativnog zahvata dovele su do kompletne remisije metastatske bolesti u jednom slučaju (14).

Opisani slučaj je prvi slučaj SETTLE tumora u Crnoj Gori. Ono što ga čini posebnim jeste činjenica da primarni tumor nikada nije pronađen iako je u sklopu dijagnostike urađen i PET CT. U vremenu od 2013. do danas u više navrata je urađen ultrazvuk štitaste žlijezde koji nikada nije dokazao prisustvo tumora, zbog čega tumor nije mogao da bude hirurški odstranjen. Od najranijih znakova bolesti do postavljanja dijagnoze proteklo je 30 mjeseci. U trenutku postavljanja dijagnoze bolest je već bila metastatska. Histopatološke preglede istog uzorka dobijenog biopsijom limfnog čvora uradilo je pet različitih patologa. Dijagnoza SETTLE tumora je postavljena tek u petom pokušaju. Pacijent je liječen sa više linija sistemske hemioterapije, hirurškom stabilizacijom vratne kičme i palijativnom zračnom terapijom. Kompletna reevaluacija bolesti koja je urađena krajem juna 2015. pokazala je stabilno stanje osnovne bolesti. Sredinom novembra 2015. na osnovu RECIST kriterijuma konstatovana je progresija bolesti u jetri i plućima. Ponovo je urađena biopsija jetre kod bolesnika. Uzorak je poslat na histopatološku imunohistohemijsku i molekularnohistološku analizu. Sistemska hemioterapija i „target“ terapija koja se planira u nastavku liječenja ne može biti utemeljena na ustanovljenim vodičima i terapijskim protokolima. Trenutno dostupna literatura i publikacije uglavnom govore o histopatološkoj dijagnozi tumora. Podaci o

njegovom odgovarajućem liječenju su skromni. Ne postoje ustanovljeni protokoli i adekvatna terapija za metastatski oblik bolesti. Zbog rijetke pojave ove bolesti nisu se sprovodila istraživanja u oblasti ciljanih i imunoloških liječenja. Očigledno je da se jedna ekstremno rijetka bolest može javiti i u zemljama s malim brojem stanovnika. Smatramo da bi bilo veoma značajno uspostaviti međunarodnu instituciju za rijetke maligne bolesti.

Iako krajnje rijedak, SETTLE tumor se može pojaviti kako u državama s velikom, tako i u onima s malom populacijom. Zbog ekstremno male incidence bolesti, kratkog perioda praćenja, nedostatka terapijskih protokola i vodiča, neophodno je osnovati međunarodni odbor za rijetke maligne tumore. Ovo bi omogućilo objedinjavanje pojedinačnih slučajeva u nešto veće grupe koje bi mogle biti predmet kliničkog posmatranja i istraživanja s ciljem formulisanja odgovarajućeg protokola za liječenje oboljelih od SETTLE i drugih rijetkih malignih tumora.

ZAHVALNICA

Zahvalnost dugujemo i izražavamo pacijentu na koga se odnosi prikaz slučaja, porodici pacijenta, kolegama sa ORL klinike u Beogradu i Eppendorf klinike u Hamburgu za analizu jednog dijela histopatološkog materijala i sugestije o izboru hemioterapijskog protokola za liječenje. Zahvaljujemo prof. dr Branimiru Šikiću sa Stanford univerziteta za dobru volju pri pokušaju da se pacijent uključi u neku od kliničkih studija koje su u toku pod pokroviteljstvom ove ustanove.

LISTA SKRAĆENICA

- BEP – bleomicin + etopozid + cisplatin
- CHOP – ciklofosamid + hidoksidaunorubicin + vinkristin + prednizon
- ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group
- EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor
- EKG – elektrokardiogram
- EOX – oksaliplatin + epirubicin
- FNA – Fine Needle Aspiration
- IMRT – Intensity Modulated Radiation Therapy
- RAS – bilo koji od porodice gena koji prolaze onkogenu mutaciju
- MRI – Magnetic Resonance Imaging
- PEI – cisplatin + etopozid + ifosfamid
- PET CT – Positron Emission Tomography / Computed Tomography
- RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
- TD i DD – ukupna doza zračenja i dnevna doza zračenja

LITERATURA

1. Chan JK, Rosai J. Tumors of the neck showing thymic correlated branchial pouch differentiation: a unifying concept. *Hum Pathol* 1991; 22: 349–67.
2. Harach HR, Saravia Day E, Franssila KO. Thyroid spindle-cell tumor with mucous cysts. An intrathyroid thymoma? *Am J Surg Pathol* 1985; 9: 525–30.
3. Kingsley DPE, Elton A, Bennett MH. Malignant teratoma of the thyroid: case report and a review of the literature. *Br J Cancer* 1968; 22: 7–11.
4. Levey M. An unusual thyroid tumor in a child. *Laryngoscope* 1976; 86: 1864–8.
5. Murao T, Nakanishi M, Toda K, Honishi H. Malignant teratoma of the thyroid gland in an adolescent female. *Acta Pathol Jpn* 1979; 29: 109–17.
6. Weigensberg C, Dalsley H, Asa SL, Bedard YC, Mullen JBM. Thyroid thymoma in childhood. *Endocr Pathol* 1990; 1: 123–7.
7. Hofman P, Mainguene C, Michiels JF, Pages A, Thyss A. Thyroid spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation (the SETTLE tumor). An immunohistochemical and electron microscopic study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1995; 252: 316–20.
8. Saw D, Wu D, Chess Q, Shemen L. Spindle epithelial tumor with thymus-like element (SETTLE), a primary thyroid tumor. *Int J Surg Pathol* 1997; 4: 169–74.
9. Su L, Beals T, Bernacki EG, Giordano TJ. Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation: a case report with cytologic, histologic, immunohistologic, and ultrastructural findings. *Mod Pathol* 1997; 10: 510–4.
10. Chetty R, Goetsch S, Nayler S, Cooper K. Spindle epithelial tumour with thymus-like element (SETTLE): the predominantly monophasic variant. *Histopathology* 1998; 33: 71–4.
11. Bradford CR, Devaney KO, Lee JI. Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation: a case report and review of the literature. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 120: 603–6.
12. Kirby PA, Ellison WA, Thomas PA. Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation (SETTLE) of the thyroid with prominent mitotic activity and focal necrosis. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 712–6.
13. Cheuk W, Jacobson AA, Chan JK. Spindle epithelial tumor with thymus like differentiation (SETTLE): a distinctive malignant thyroid neoplasm with significant metastatic potential. *Mod Pathol* 2000; 13: 1150–5.
14. Raffel A, Cupisti K, Rees M, et al. Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation (SETTLE) of the thyroid gland with widespread metastasis in a 13-year-old girl. *Clin Oncol* 2003; 15: 490–5.