

Mięsaki krtani w materiale Kliniki Otolaryngologii w Krakowie

Clinical cases of laryngeal sarcoma in the Department of Otolaryngology at the University Hospital in Krakow

AGNIESZKA MORAWSKA, JACEK SKŁADZIEN, MARIAN KURZYŃSKI

Katedra i Klinika Otolaryngologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Wprowadzenie. Mięsaki są nowotworami złośliwymi pochodzenia mezenchymalnego nienabłonkowego, należą do nowotworów występujących względnie rzadko. Częstość ich występowania szacuje się na około 1% wszystkich guzów złośliwych, co stanowi 1,35-1,40 zachorowań na 100 000 mieszkańców na rok.

Cel pracy. Ocena kliniczna chorych z mięsakiem krtani.

Materiał i metoda. Dokonano analizy dokumentacji medycznej chorych leczonych w Klinice ORL UJ w latach 1997-2007 z rozpoznaniem sarcoma laryngis i przeanalizowano postępowanie oraz wyniki leczenia.

Wyniki. W omawianym przedziale czasu operowano 9 chorych z powodu mięsaka krtani. W grupie tej stwierdzono 4 przypadki leiomyosarcoma, 3 przypadki chondrosarcoma i po 1 – angiomyxofibrosarcoma i sarcoma synoviale. Wykazano brak związku tego nowotworu z paleniem tytoniu i piciem wysokoprocentowego alkoholu.

Wnioski. Mięsaki są rzadkim nowotworami krtani i stanowią mniej niż 1% wszystkich nowotworów tego narządu. Guzy te rzadko dają przerzuty, natomiast wznowy miejscowe nie należą do rzadkości.

Słowa kluczowe: nowotwory nienabłonkowe, mięsaki, leiomyosarcoma, chondrosarcoma, sarcoma synoviale, angiomyxofibrosarcoma

Introduction. Sarcoma are rare malignant tumors of mesenchymal nonepithelial origin. Their occurrence is estimated to approximately 1% of all malignant tumors, which constitutes 1,35-1,40 cases per 100 000 a year.

Aim. Clinical evaluation of patients with sarcoma of the larynx.

Material and methods. The analysis of the medical documentation of patients with the diagnosis of sarcoma laryngis, treated in Otorhinolaryngologic Clinic of Jagiellonian University in the years 1997-2007 was performed. The procedures and effects of the therapy were analyzed.

Results. In this particular period of time 9 patients were operated because of the sarcoma of the larynx. In this group 4 cases of leiomyosarcoma, 3 cases of chondrosarcoma and 1 case of angiomyxofibrosarcoma and 1 case of sarcoma synoviale were treated. No correlation between smoking, as well as alcohol drinking and the occurrence of the sarcoma was found.

Conclusions. Sarcomas are rare laryngeal tumors they constitute less than 1% of all tumor cases. These tumors rarely metastasize, whereas local recurrences are not uncommon.

Key words: nonepithelial tumors, sarcoma, leiomyosarcoma, chondrosarcoma, sarcoma synoviale, angiomyxofibrosarcoma

© Otolaryngologia 2008, 7(2): 80-84

www.mediton.pl/orl

Nadesłano: 25.03.2008

Zakwalifikowano do druku: 29.08.2008

Adres do korespondencji / Address for Correspondence

lek. med. Agnieszka Morawska
Klinika Otolaryngologii CMUJ w Krakowie
ul. Śniadeckich 2, 31-531 Kraków
tel. (012) 424-79-00, fax (012) 424-79-25
e-mail: agnieszkamorawska@op.pl

WSTĘP

Mięsaki są nowotworami złośliwymi pochodzenia mezenchymalnego, nienabłonkowego, należą do względnie rzadko występujących nowotworów. Częstość ich występowania szacuje się na około 1% wszystkich guzów złośliwych, co sta-

nowi 1,35-1,40 zachorowań na 100 000 mieszkańców na rok.

Ze względów praktyczno-klinicznych przyjmowany jest podział na mięsaki tkanek miękkich i kości a obraz kliniczny i rodzaj leczenia zależy od postaci histologicznej nowotworu i jego umiejscowienia.

Mięsaki mogą wywodzić się z różnych typów tkanek – włóknistej, tłuszczowej, mięśniowej, naczyńotwórczej i nerwowej. Wśród ludzi dorosłych szczyt zachorowań przypada na piąta dekadę życia. U prawie 60% chorych guz pierwotny zlokalizowany jest w obrębie kończyn, u 25% w przestrzeni zaotrzewnowej, rzadziej w obrębie klatki piersiowej i regionie głowy i szyi.

Mięsaki kości są najczęstszymi pierwotnymi nowotworami tkanki kostnej. Na pierwszym miejscu występuje *osteosarcoma* z częstością występowania 1:100 000, na drugim zaś chrzęstniakomięsak (*chondrosarcoma*). Głównym miejscem występowania są kości długie i miednica, a tylko w ok. 10% zlokalizowane są w obrębie głowy i szyi. Nowotwory te sklasyfikowane są jako centralne, obwodowe lub zewnątrzkościowe, jeśli rozwijają się w tkankach miękkich. Zależnie od stopnia złośliwości histologicznej chrzęstniakomięsaki mogą albo rosnać powoli, rzadko dając przerzuty (stopień I), lub powiększać się szybko, powodując ból i wykazując w znacznym odsetku przypadków wczesne odległe wysiewy (stopień III).

Leiomyosarcoma – rzadko spotykany nowotwór wywodzący się z komórek mięśni gładkich. Około 3% wszystkich mięsaków gładkokomórkowych organizmu zlokalizowanych jest w obrębie głowy i szyi. Wśród najczęstszych miejsc występowania tego guza w tym rejonie wymienia się język, tchawicę, gardło dolne i szyjny odcinek przełyku. W obrębie krtani mięsak ten występuje niezmiernie rzadko i stanowi 0,5-1% wszystkich nowotworów złośliwych tego narządu.

Jako pierwszy cechy kliniczne i histopatologiczne oraz prezentację przypadku mięsaka gładkokomórkowego krtani opisał Jacobson w 1939 roku. W literaturze anglojęzycznej do 2005 roku opisano i udokumentowano około 50 chorych z tym nowotworem w krtani.

Sarcoma synoviale – nowotwór występujący najczęściej w obrębie kończyn (ścięgna, pochewki maziowe, torebki stawowe), rzadko w lokalizacji nietypowej, to jest w okolicach pozostających bez widocznego związku ze strukturami stawowymi. W obrębie głowy i szyi jego częstość szacuje się na około 9%.

Dokładna patogeneza mięsaków podobnie jak w przypadku innych nowotworów jest nieznaną. Wśród poznanych przyczyn wymienia się: czynniki środowiskowe karcynogenne (węglowodory policykliczne, azbest, dioksyny, dwutlenek toru), napromienianie, wirusy onkogenne, niedobory odpornościowe, leczenie immunosupresyjne, czynniki genetyczne (mutacja genu Rb na chromosomie 22).

Nowotwory nienabłonkowe w obrębie krtani występują bardzo rzadko. Wśród zmian nowotworowych krtani guzy wywodzące się z tkanki mezenchymalnej stanowią tylko 2-3% wszystkich guzów złośliwych tego narządu [1-9].

W celu określenia poszczególnych typów mięsaków wykorzystuje się badania immunohistochemiczne, w których ocenia się dodatnie odczyny w kierunku aktyny (HHF-35), desminy, wimetyny, keratyny, białka S-100. Prawidłowe rozpoznanie mięsaka jest kluczowe dla właściwego leczenia, którym z wyboru jest leczenie chirurgiczne [10,11].

MATERIAŁ I METODY

Analizą retrospektywną objęto dane uzyskane z dokumentacji medycznej chorych leczonych z powodu mięsaka krtani w latach 1997-2007 w Klinice Otolaryngologii CMUJ w Krakowie. Badanie histopatologiczne i immunohistochemiczne wszystkich guzów potwierdziło rozpoznanie nowotworu nienabłonkowego krtani. Chorzy pozostawali w pooperacyjnej kontroli laryngologicznej od kilku miesięcy do blisko 8 lat. Dodatkowo celem wyznaczenia częstości występowania mięsaków w krtani przeanalizowano grupę pacjentów z rakiem w tym narządzie zdiagnozowanych i leczonych w ciągu tego samego odcinka czasu.

WYNIKI

W omawianym przedziale czasu operowano 9 chorych z powodu mięsaka krtani. W grupie tej stwierdzono 4 przypadki *leiomyosarcoma*, 3 przypadki *chondrosarcoma* i po 1 – *angiomyxofibrosarcoma* i *sarcoma synoviale*. W grupie tej było 8 mężczyzn i 1 kobieta (tab. I).

Wśród chorych z rozpoznaniem mięsakiem gładkokomórkowym krtani było 3 mężczyzn

Tabela I. Guzy nienabłonkowe krtani w materiale Kliniki ORL CMUJ w latach 1997-2007

Rozpoznanie histopatologiczne	Liczba przypadków	Rodzaj zabiegu operacyjnego
leiomyosarcoma	4	laryng. partialis hemilaryngectomy laryng. partialis laryng. partialis
chondrosarcoma	3	laryng. totalis laryng. partialis laryng. subtotalis
sarcoma synoviale	1	laryng. totalis
angiomyxofibrosarcoma	1	hemilaryngectomy

i 1 kobieta w wieku od 47 do 71 lat (średnia 54 lat). U 3 chorych guz zlokalizowany był w głośni, u jednego chorego nowotwór obejmował nagłośnię i głośnię. Wiodącym wspólnym objawem była chrypka trwająca od 3 miesięcy do 7 lat; 2 pacjentów zgłaszało okresowe zaburzenia połknięcia oraz uczucie ciała obcego w gardle dolnym. Guz wszędzie zajmował tkanki podśluzówkowe i tylko głębokie wycinki decydowały o prawidłowym rozpoznaniu.

Wszyscy chorzy z rozpoznaniem mięsakiem gładkokomórkowym leczeni byli chirurgicznie. W jednym przypadku zabieg operacyjny poszerzony został o jednostronną operację węzłową. W ocenie histopatologicznej nie stwierdzono przerzutów nowotworu do układu chłonnego. U dwóch pacjentów po 4 i 7 latach wystąpiła wznowa miejscowa wymagając reoperacji i wykonano operację całkowitego usunięcia krtani. W okresie pooperacyjnym nie stosowano chemio i radioterapii.

W analizowanym przedziale czasu stwierdzono 3 przypadki chrzęstniakomięsaka krtani. Wszystkie przypadki dotyczyły mężczyzn w przedziale wiekowym od 54 do 83, średnia wieku 64,6. Głównym objawem jaki zgłaszali pacjenci była chrypka oraz okresowo zaburzenia połknięcia. Chorzy zakwalifikowani zostali do operacji usunięcia guza. Reperację z usunięciem guza z pozostawieniem funkcji krtani wykonano u 2 pacjentów, u których stwierdzono ponowne pojawienie się ogniska chrzęstniakomięsaka w krtani po 13 i 18 latach od częściowej operacji krtani. W jednym przypadku wykonano operację całkowitego usunięcia krtani. W kilkuletniej obserwacji nie stwierdzono wznowy procesu nowotworowego.

Przypadek *sarcoma synoviale* krtani dotyczył mężczyzny, lat 58, przyjętego do Kliniki w trybie planowym z powodu narastającej duszności. W badaniu pośrednim krtani stwierdzono w obrębie spoidła przedniego oraz 1/3 obu fałdów głosowych egzofityczny guz przysłaniający szparę głośni. Po weryfikacji histopatologicznej pacjent zakwalifikowany został do laryngektomii totalnej oraz obustronnej operacji węzłowej. W ocenie histopat nie stwierdzono przerzutów nowotworu do układu chłonnego. Po 6 miesiącach wystąpiła wznowa. Ze względu na naciekanie dużych naczyń szyjnych oraz penetracji procesu nowotworowego do śródpiersia chory zakwalifikowany został do chemioterapii. Po 3 miesiącach w wyniku postępującej choroby nowotworowej pacjent zmarł. *Angiomyxofibrosarcoma*. Pojedynczy przypadek tego typu nowotworu nienabłonkowego stwier-

dzono u 65 letniego pacjenta. Chory przyjęty do Kliniki z powodu trwającej od 3 miesięcy chrypki, początkowo okresowej a od miesiąca stałej. W ocenie pośredniej krtani stwierdzono guz o średnicy 2 cm wychodzący z 1/3 przedniej lewego fałdu głosowego. Wykonano hemilaryngektomię lewostronną a następnie wykonano rekonstrukcję lewej połowy krtani wypreparowanym płatem tarczycy. Rewizja układu chłonnego szyi nie wykazała obecności przerzutowych węzłów chłonnych. W ocenie 5-letniej nie stwierdzono wznowy procesu nowotworowego.

Równolegle w analizowanym przedziale czasowym stwierdzono 697 przypadków raka krtani. Na podstawie tych danych stwierdzono, iż częstość występowania wszystkich typów mięsaka w krtani wynosi $1,29 \pm 0,01\%$.

Na podstawie wywiadu ustalono, że tylko w 2 przypadkach pacjenci podawali równoczesne nadużywanie alkoholu i palenie papierosów, 3 chorych narażonych było na wpływ dymu tytoniowego przez krótki okres czasu (palacze czynni, bierni).

DYSKUSJA

Mięsaki stanowią pod względem histoklinicznym bardzo niejednorodną grupę nowotworów złośliwych o złym rokowaniu. Rzadkość występowania tych nowotworów w obrębie głowy i szyi, znajduje swoje odzwierciedlenie w nielicznych metaanalizach jak również braku prac prospektywnych dotyczących wyników leczenia. W większości opracowań omówione zostały dane z poszczególnych ośrodków, w których nie było leczonych więcej niż 2 chorych rocznie. Wysoka liczba prezentowanych chorych z mięsakami krtani w pojedynczych pracach wynika z połączenia danych z kilku ośrodków.

Przeważający procent doniesień literaturowych dotyczy chorych z mięsakami kończyn, stanowiących najistotniejszą liczebnie grupę. Zidentyfikowane w tych badaniach czynniki prognostyczne w większości nie mogą być uznane za powszechnie obowiązujące dla innych lokalizacji, takich jak głowa i szyja. Mimo tych różnic, wynikających głównie z dużej heterogenności patoklinicznej i terapeutycznej porównywanych grup można wyodrębnić grupę czynników, których wartość prognostyczna jest powszechnie uznawana dla całej populacji chorych na mięsaki. Należy tutaj stopień zróżnicowania nowotworu, wielkość guza pierwotnego, umiejscowienie, margines operacyjny, zaawansowanie. Wpływ stopnia zróżnicowania guza na rokowanie chorych z nowotworami nienabłon-

kowymi potwierdzają wyniki badań Mundta i wsp., Lewisa i wsp. Mundt podaje w grupie chorych o wysokim (G1) oraz średnim (G2) i niskim (G3) odpowiednio 100%, 55,4% i 49,3% bezobjawowych przeżyć, przy częstości przerzutów 0%, 24,3%, 26,1% [12-15].

Dodatni margines operacyjny jest bardzo niekorzystnym czynnikiem rokowniczym u chorych z mięsakami, szczególnie do wyleczalności miejscowej. W materiale Feina i wsp. 5-letnie wyleczenie miejscowe, w przypadku marginesu wolnego od nacieku wyniosło 100% oraz 56% z marginesem dodatnim [16]. Pisters i wsp oraz LeVay i wsp. również podkreślają ścisły związek pomiędzy mikroskopową doszczętnością zabiegu a prawdopodobieństwem wystąpienia wznowy miejscowej. W naszej analizie jeden przypadek szybkiej wznowy po 6 miesiącach operacji dotyczył pacjenta z rozpoznaniem sarcoma synoviale. Wznowa wystąpiła pomimo makroskopowej radykalności zabiegu, braku obecności nacieku nowotworu w marginesach operacyjnych i układzie chłonnym [17-20].

Opracowana w tutejszej Klinice wcześniejsza analiza częstości występowania nowotworów nie nabłonkowych krtani opublikowana została w 1991 roku i obejmowała lata 1966-1985. Na podstawie materiału ustalono, iż częstość występowania nowotworu o innym utkaniu niż rak wynosi 4‰. Obecnie na przełomie 10 lat częstość ta w Klinice Krakowskiej wzrosła i wynosi 1,29% co stanowi 12,9‰ [21]. Uzyskana wartość jest porównywalna z wynikami w innych ośrodkach.

Należy zwrócić uwagę na fakt, że typową cechą omawianych guzów krtani jest brak większych zmian błony śluzowej, która co najwyżej jest zgrubiała, zaczerwieniona. Pobieranie wycinka jest utrudnione i w warunkach pierwszego badania, zabieg taki obejmuje tylko powierzchowne warstwy błony śluzowej i tylko głębokie wycinki w większości przypadków decydują o prawidłowym rozpoznaniu.

Piśmiennictwo

1. Paczona R, Jori J, Tiszlavicz L, Czigner J. Leiomyosarcoma of the larynx. Review of the literature and report of two cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108: 677-82.
2. Thomson LD, Gannon FH. Chondrosarcoma of the larynx: A clinicopathologic study of 111 cases with a review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 836-51.
3. Rinaldo A, Howard DJ, Perlito A. Laryngeal chondrosarcoma: A 24-year experience at the Royal National Throat, Nose and Ear Hospital. *Acta Otolaryngol* 2000; 120: 680-8.
4. Mackenzie DH. Synovial sarcoma. A review of 58 cases. *Cancer* 1966; 19: 169-80.
5. Moore DM, Berke GS. Synovial sarcoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 113: 311-3.
6. Goldberg SH, Hanf K, Ossakow SJ. Pathological quiz case I. Leiomyosarcoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 114: 1330-2.
7. Josephson RL, Blair RL, Bedard YC. Leiomyosarcoma of the nose and paranasal sinuses. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1985; 93: 270-4.
8. Tewary AK, Pahor AL. Leiomyosarcoma of the larynx: Emergency laryngectomy. *J Laryngol Otol* 1991; 105: 134-6.

W Klinice Otolaryngologii w Krakowie zabieg operacyjny pozostaje nadal podstawowym sposobem leczenia chorych z mięsakiem krtani.

Na podstawie wyników leczenia stwierdziliśmy, iż w części przypadków oszczędzający zabieg chirurgiczny umożliwił całkowite usunięcie nowotworu z zachowaniem funkcji krtani a wykonana u części chorych operacja węzłowa nie potwierdziła obecności przerzutu nowotworu do układu chłonnego.

Nasze własne – pozytywne doświadczenia w tej mierze pozwala nam stwierdzić, iż operacje oszczędzające głos polegające na częściowej laryngektomii powinny być zawsze brane pod uwagę, równoległe z zawężeniem wskazań do operacji węzłowych szyi.

Nawrotowość choroby w grupie pacjentów z mięsakami jest nieunikniona i to wskazuje na konieczność okresowych kontroli lekarskich, co obserwowaliśmy w naszym materiale klinicznym [22-24].

WNIOSKI

1. Mięsaki są rzadkimi nowotworami krtani i stanowią w naszym materiale mniej niż 1% wszystkich nowotworów tego narządu.
2. Stwierdzono brak związku tego nowotworu z paleniem tytoniu i piciem wysokoprocentowego alkoholu.
3. Operacje oszczędzające głos, polegające na częściowej laryngektomii, powinny być zawsze brane pod uwagę w leczeniu tych nowotworów, a wybierając metodę leczenia należy kierować się wielkością guza, stopniem naciekania tkanek sąsiednich oraz dojrzałości histologicznej.
4. Mięsaki krtani rzadko dają przerzuty, natomiast wznowy miejscowe nie należą do rzadkości, dlatego pacjenci muszą być poddawani okresowym badaniom kontrolnym.

9. Mindell RS, Calcaterra TC, Ward PH. Leiomyosarcoma of the head and neck: A review of the literature and report of two cases. *Laryngoscope* 1975; 85: 904-10.
10. Lockey MW. Rare tumors of the ear, nose and throat: Synovial sarcoma of the head and neck. *South Med J* 1976; 69: 316-20.
11. Dei Tos AP, Dal Cin P, Sciot R, Furlanetto A, Da Mosto MC, Giannini C et al. Synovial sarcoma of the larynx and hypopharynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998; 107(12): 1080-5.
12. Marioni G, Bertino G, Mariuzzi L. Laryngeal leiomyosarcoma. *J Laryngol Otol* 2000; 114:398-401.
13. Chen JM, Nivick WH, Logan CA. Leiomyosarcoma of the larynx. *J Otolaryngol* 1991; 20: 345-8.
14. Kahn J, Korol H. Leiomyosarcoma of the nasal cavity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 115: 114-4, 117.
15. Mundt AJ, Awan A, Sibley GS, Simon M, Rubin SJ, Samuels B et al. Conservative surgery and adjuvant radiation therapy in the management of adult soft tissue sarcoma of the extremities: clinical and radiobiological results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 977-85.
16. Fein DA, Lee WR, Lanciano RM, Corn BW, Herbert SH, Hanlon AL et al. Management of extremity soft tissue sarcomas with limb-sparing surgery and postoperative irradiation: do total dose, overall treatment time, and the surgery-radiotherapy interval impact on local control? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 969-76.
17. Lewis JJ, Leung D, Casper ES, Woodruff J, Hajdu SI, Brennan MF. Multifactorial analysis of long-term follow-up of primary extremity sarcoma. *Arch Surg* 1999; 134: 190-4.
18. Dijkstra MD, Balm AJ, Gregor RT, Hilgers FJ, Loftus BM. Soft tissue sarcomas of the head and neck associates with surgical trauma. *J Laryngol Otol* 1995; 109: 126-9.
19. Patel SG, See AC, Williamson PA, Archer DJ, Evans PH. Radiation induced sarcoma of the head and neck. *Head Neck* 1999; 21: 346-5.
20. Pisters PW. Combined modality treatment of extremity soft tissue sarcomas. *Ann Surg Oncol* 1998; 5:464-72.
21. Składzień J, Olszewski E, Trąbka-Zawicki P. Nienabłonkowe nowotwory złośliwe krtani. *Otolaryngol Pol* 1991; 4: 253-5.
22. Le Vay J, O'Sullivan B, Catton C, Bell R, Fornasier V, Cummings B et al. Outcome and prognostic factors in soft tissue sarcoma in the adult. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 1091-9.
23. Patel SC, Silbergleit R, Talati SJ. Sarcomas of the head and neck. *Top Magn Reson Imaging* 1999; 10: 362-75.
24. Morawska A, Składzień J. Leiomyosarcoma krtani w materiale klinicznym ORL w Krakowie. *Otolaryngol Pol* 2008; 1: 27-9.