

Rhabdomyosarcoma embrionalne krtani – opis przypadku

Embryonal rhabdomyosarcoma of the larynx – case report

Maciej Pabiszczak, Elżbieta Waśniewska-Okupniak, Jerzy Wójtowicz, Roland Zydroń

Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Autorzy przedstawiają niezwykle rzadki przypadek mięsaka embrionalnego krtani u 24-letniego mężczyzny wywodzącego się z mięśni poprzecznie prążkowanych (RMS). U chorego po 18 latach od leczenia operacyjnego – całkowitego usunięcia krtani – stwierdzono proces rozrostowy z układu chłonnego (Hodgkin lymphoma NSII). Pierwotne rozpoznanie guza krtani ustalono, opierając się na badaniach immunohistochemicznych. Na podstawie doniesień w piśmiennictwie przeanalizowano częstość występowania RMS u dorosłych, różne formy stosowanej terapii oraz odległe wyniki leczenia nowotworu z lokalizacją w obrębie krtani.

Słowa kluczowe: rhabdomyosarcoma embrionalne, krtani, Hodgkin lymphoma.

Abstract

The authors present an extremely rare case of a 24-year-old man with embryonal rhabdomyosarcoma (RMS) of the larynx derived from striated muscle. 18 years after radical surgery involving total resection of the larynx a proliferative process of the lymphatic system appeared (Hodgkin's lymphoma NSII). The primary diagnosis of the tumor was valuated upon immunohistochemical analysis. On the basis of reports in the literature we tried to analyze the prevalence in adults, various methods of therapy and long-term outcome of treatment in patients with RMS of the larynx.

Key words: embryonal rhabdomyosarcoma, larynx, Hodgkin's lymphoma.

(*Postępy w Chirurgii Głowy i Szyi* 2013; 1: 10–13)

Wstęp

Rhabdomyosarcoma (RMS) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z mięśni poprzecznie prążkowanych, zwykle rozpoznawanym u dzieci [1]. U dorosłych nowotwór ten spotyka się stosunkowo rzadko, zwłaszcza w jego postaci embrionalnej; istnieje niewiele doniesień dotyczących jego występowania [2–4]. U dorosłych RMS stanowi mniej niż 10% wszystkich mięsaków tkanek miękkich oraz mniej niż 1% złośliwych guzów głowy i szyi [5, 6]. Najczęstszymi lokalizacjami RMS w obrębie głowy i szyi są oczodół oraz okolice okołooonowe [7].

W artykule przedstawiono niezwykle rzadki przypadek mięsaka wywodzącego się z mięśni poprzecznie prążkowanych, zlokalizowanego w krtani u osoby dorosłej. U chorego po 18 latach od leczenia operacyjnego stwierdzono proces rozrostowy z układu chłonnego (Hodgkin

lymphoma NSII). Pierwotne rozpoznanie guza krtani ustalono na podstawie badań immunohistochemicznych. Wymagało ono kilkukrotnej weryfikacji materiału histopatologicznego. Na podstawie doniesień literaturowych przeanalizowano częstość występowania RMS u dorosłych, różne formy stosowanej terapii oraz odległe wyniki leczenia nowotworu z lokalizacją w obrębie krtani.

Opis przypadku

Mężczyzna, lat 24, został przekazany do Kliniki Otolaryngologii w Poznaniu z Oddziału Laryngologicznego Szpitala Zespolonego w Koninie z podejrzeniem czerniaka krtani. Od 2 miesięcy pacjent skarżył się na osłabienie głosu, okresowo pojawiającą się chrypkę o zmiennym nasileniu, bez dolegliwości bólowych i zaburzeń przy połykaniu. W trakcie pobytu na oddziale laryngologicznym



usunięto w całości zmianę guzową w krtani oraz przesłano do badania histopatologicznego (zmiana polipowata o ciemnym zabarwieniu zlokalizowana w okolicy spoidła tylnego krtani po stronie prawej). Z powodu dużych trudności diagnostycznych preparaty histopatologiczne były konsultowane w Zakładzie Patologii i Immunologii Nowotworów Katedry Onkologii w Poznaniu (prof. dr hab. J. Bręborowicz), gdzie ustalono wstępne rozpoznanie: *Neoplasma malignum nonepitheliale*. Nowotwór o wysokim stopniu złośliwości (G3). W rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić *melanoma malignum*.

W chwili przyjęcia do Kliniki chory był w stanie ogólnym dobrym. W badaniu przedmiotowym laryngologicznym w laryngoskopii pośredniej stwierdzono obecność brunatnego guza o średnicy około 7 mm, zlokalizowanego w okolicy spoidła tylnego krtani przy zachowanej ruchomości obu fałdów głosowych przy fonacji. Węzły chłonne na szyi były palpacyjnie niewyczuwalne. W badaniu ultrasonograficznym szyi stwierdzono obecność 2 drobnych, owalnych węzłów chłonnych o średnicy 0,6–0,8 cm, o sonograficznych cechach węzła odczynowego. Ze względu na rozpoznanie histopatologiczne i szybką progresję guza (zmiana pierwotnie była usunięta w całości) chorego zakwalifikowano do całkowitego usunięcia krtani. Wykonano zabieg chirurgiczny: *Laryngectomy totalis et lymphadenectomy colli dex*. W znieczuleniu miejscowym przeprowadzono tracheotomię dolną, a następnie w znieczuleniu ogólnym dotchawiczym wyskieletowano krtani i usunięto ją w całości wraz z kością gnykową. Po rozkrojeniu krtani, w jej tylnym spoidle po stronie prawej uwidoczono guzowaty twór o ciemnym zabarwieniu obejmujący częściowo fałd przedsionkowy, kieszonkę krtaniową i tylny odcinek prawego fałdu głosowego. Pobrano wycinek z masy guza i przesłano do badania histopatologicznego. W trakcie zabiegu usunięto również 2 węzły chłonne o średnicy ok. 1 cm – węzły o prawidłowym zabarwieniu, leżące po prawej stronie szyi, pod mięśniem mostkowo-obojęczykowo-sutkowym, ku tyłowi od żyły szyjnej wewnętrznej.

Okres pooperacyjny przebiegł bez powikłań i chory w stanie ogólnym dobrym został wypisany do domu. Konsultacja obu preparatów histopatologicznych, tj. wycinka z krtani (wcześniejszy materiał) oraz wycinka z materiału pooperacyjnego, przeprowadzona w Zakładzie Patologii Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu (prof. dr hab. J. Bręborowicz) umożliwiła ustalenie ostatecznego rozpoznania histopatologicznego: *W obu badanych materiałach neoplasma malignum non epitheliale*. Nowotwór o wysokim stopniu złośliwości (G3), zwraca uwagę obecność bardzo licznych prawidłowych i atypowych figur podziału mitotycznego. Badanie immunohistochemiczne w komórkach nowotworowych nie wykazało obecności markerów nabłonkowych – cytokeratyny. W licznych komórkach obecna desmina. Podsumowanie – całościowy obraz odpowiada *rhabdomyosarcoma embryonale (typus epithelioides)*. Wyniki badania histopatologicznego usu-

niętych węzłów chłonnych szyi nie potwierdziły obecności zmian nowotworowych (*lymphonodulitis reactiva*).

Ze względu na młody wiek, radykalność zabiegu i brak przerzutów do układu chłonnego szyi, chorego nie zakwalifikowano do uzupełniającej radioterapii. Był pod ścisłą kontrolą laryngologiczną w poradni przyklinicznej, a po upływie 10 lat od zabiegu zgłaszał się na wizyty kontrolne raz w roku. W krótkim czasie zrehabilitował mowę przełykową, co umożliwiło mu powrót do pełnej aktywności zawodowej.

W trakcie wizyty ambulatoryjnej we wrześniu 2012 roku, tj. po 18 latach od zabiegu całkowitego usunięcia krtani, chory skarżył się na gorsze samopoczucie, osłabienie i okresowe stany podgorączkowe, które zaobserwował od kilku tygodni. W badaniu ultrasonograficznym układu chłonnego szyi stwierdzono w prawej okolicy nadobojczykowej obecność 2 kulistych węzłów chłonnych o średnicy 1,5 cm i 2,3 cm, zlewających się w pakiet. Wykonana w trybie pilnym tomografia komputerowa klatki piersiowej wykazała w obrębie śródpiersia górnego i środkowego obecność masy węzłowej (liczne węzły okołotchawicze o średnicy 32 mm, pakiet przyaortalny o średnicy 48 mm i pakiet węzłów przedostrogowy o średnicy 45 mm). Obraz nasuwał podejrzenie procesu rozrostowego z układu chłonnego (ryc. 1).

Chory został przyjęty do Kliniki Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w celu pobrania węzła chłonnego do badania histopatologicznego. W kontrolnym badaniu ultrasonograficznym szyi stwierdzono znaczną progresję zmian węzłowych – obustronnie w okolicy nadobojczykowej obecne były liczne kuliste węzły chłonne o średnicy 0,8–2,5 cm, układające się w pakiety. W znieczuleniu ogólnym dotchawiczym pobrano duży węzeł chłonny szyjny z okolicy nadobojczykowej po stronie prawej, który przekazano do weryfikacji histopatologicznej. Okres



Ryc. 1. Tomografia komputerowa klatki piersiowej – rozległa masa węzłowa w śródpiersiu przednim górnym



pooperacyjny przebiegł bez powikłań i chorego w 4. dobie po zabiegu wypisano do domu. Po upływie 3 tygodni otrzymano wynik badania histopatologicznego usuniętego węzła chłonnego: *Lymphoma Hodgkin, typus sclerosis nodularis* (G2). Według WHO – *classical Hodgkin's lymphoma*, NSII (prof. dr hab. A. Woźniak, prof. dr hab. G. Dworacki). Z uwagi na powyższe rozpoznanie chory został skierowany do Kliniki Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w celu leczenia onkologicznego z zastosowaniem chemioterapii. Ustalono stopień zaawansowania klinicznego IIB. Po przeprowadzeniu 4 z 6 planowanych kursów chemioterapii ABDV (dokso-rubicyna, winblastyna, bleomycyna, dakarbazyna) uzyskano częściową remisję procesu rozrostowego. W badaniu ultrasonograficznym węzłów chłonnych obwodowych stwierdzono pojedyncze drobne węzły chłonne (do 10 mm) w pachwinach, a w kontrolnej tomografii komputerowej klatki piersiowej drobne węzły chłonne śródpiersiowe do 20 mm.

Omówienie

Najczęstszym nowotworem złośliwym krtani jest rak płaskonabłonkowy [8]. Znacznie rzadziej występują guzy o odmiennej budowie histologicznej, zwłaszcza pochodzenia mezenchymalnego, w tym mięsaki z mięśni poprzecznie prążkowanych (RMS). Pierwszy przypadek RMS krtani u dorosłych opisał Glick w 1944 roku [9]. Do połowy lat 80. opisano tylko 28 przypadków guza o powyższej lokalizacji. Cady i wsp. na podstawie doniesień dotyczących 2,5 tys. guzów krtani rozpoznali tylko 8 mięsaków [10]. Gorenstein stwierdził tylko 3 przypadki RMS spośród 3100 guzów krtani [2]. Diehn i wsp. opisali 6 chorych z embrionalną postacią RMS w krtani [11]. Do 1998 roku przedstawiono tylko 9 chorych z tym rozpoznaniem w obrębie krtani [12]. Nie znaleziono natomiast doniesień dotyczących RMS krtani i ziarnicy złośliwej, rozpoznanej po wielu latach od pierwotnego leczenia chirurgicznego guza krtani.

Embrionalna postać RMS krtani w opisanych w piśmiennictwie 10 przypadkach występowała wyłącznie u mężczyzn w wieku 20–63 lat. Nie ma jednoznacznych doniesień dotyczących wpływu czynników egzogenych (palenie papierosów) na rozwój guza. Nie ustalono również w całości czynników genetycznych wpływających na rozwój i progresję formy embrionalnej guza [13]. W badaniach molekularnych ustalono, że guzy te cechują się utratą heterozygotyczności w genie 11p15.5 [14].

Objawy RMS krtani są mniej nasilone niż w innych narządach głowy i szyi [15], dlatego też guz w tej lokalizacji rozpoznawany jest zazwyczaj w zaawansowanym stadium, często z wykładnikami zagrażającej życiu ostrej duszności [16]. W krtani zwykle zlokalizowany jest w obrębie głośni, obejmując fałdy głosowe z naciekaniami przedsiionka lub okolicy podgłośniowej. Morfologicznie przybiera często postać polipowatą, co może sprawiać

trudności diagnostyczne w różnicowaniu ze zmianami nie-nowotworowymi [17]. Podobnie w przedstawionym przypadku zmiana w początkowej fazie choroby przypominała polipa krtani.

Rhabdomyosarcoma występuje w pięciu odmianach histopatologicznych: zarodkowej, groniastej, z komórek wrzecionowatych, pęcherzykowej i pleomorficznej [12]. Postać embrionalną RMS zwykle obserwuje się u dzieci, jest ona wrażliwa na chemio- i radioterapię i ma lepsze rokowanie niż inne postacie nowotworu [2, 18–20]. U dorosłych natomiast najczęściej występuje postać pęcherzykowa i pleomorficzna. Ten typ RMS wymaga postępowania chirurgicznego. Leczenie chirurgiczne z adiuwantową radioterapią jest metodą z wyboru leczenia RMS krtani [2].

Rhabdomyosarcoma daje liczne przerzuty odległe, co jest najczęstszą przyczyną niepowodzeń terapii (z wyjątkiem lokalizacji w obrębie oczodołu i przestrzeni okołooonowej) [21, 22]. Przerzuty odległe zwykle obejmują płuca, ośrodkowy układ nerwowy, kości, szpik kostny, wątrobę i tkanki miękkie [23, 24]. Przerzuty do układu chłonnego szyi obserwuje się u 3–25% chorych [23]. Pięcioletnie przeżycia u chorych z przerzutami wynoszą około 30%, natomiast po radykalnym usunięciu guza – 80% [23].

Niezwykle istotne w rozpoznaniu RMS jest wykonanie badań immunohistochemicznych. O trudnościach w ustaleniu właściwego rozpoznania świadczy fakt, że w materiale z lat 1975–2001 w grupie 190 chorych z rozpoznaniem RMS u 10 pacjentów po przeprowadzeniu dodatkowych badań immunohistochemicznych trzeba było zmienić ostateczne rozpoznanie. U chorych tych pierwotnie postawiono diagnozę *melanoma malignum* [25]. Podobnie w materiale własnym – wykluczenie pierwotnego rozpoznania czerniaka złośliwego krtani wymagało dodatkowych weryfikacji immunohistochemicznych. Komórki guza są silnie dodatnie dla desminy, wimentyny, mioglobiny oraz MyoD1, natomiast ujemne dla cytokeratyny, antygenu błon nabłonkowych, CEA, białka s-100 oraz aktyny. Białko MyoD1 RNA jest wysoce specyficzne i wrażliwe na RMS [26–28].

W latach 60. ubiegłego wieku RMS leczono tylko chirurgicznie; w wielu przypadkach konieczne było usunięcie w całości zajętego narządu, co prowadziło do deformacji kosmetycznych, zwłaszcza w obrębie twarzy. Wyniki leczenia były niesatysfakcjonujące, z wysokim wskaźnikiem wznowy oraz niską przeżywalnością, sięgającą 10–30% [11, 18, 29]. Wprowadzenie radio- oraz chemioterapii poprawiło wyniki leczenia tych nowotworów [18]. Postać embrionalna RMS jest szczególnie wrażliwa na chemioterapię. Winkrystyna daje w 59% odpowiedź na leczenie, aktynomycyna D (Act-D) w 24%, a Ifosfamid nawet w 86% [23]. Aktualnie terapia RMS opiera się na chemio- i radioterapii [23], chociaż niektóre ośrodki preferują nadal leczenie chirurgiczne [30]. Podjęcie kuracji wymaga dokładnej oceny rozległości zajętego narządu



oraz szczegółowych badań obrazowych [31]. W ostatnich latach z powodzeniem wykorzystuje się badania pozytonowej tomografii emisyjnej i pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej, które stanowią funkcjonalną diagnostykę obrazowania postępów leczenia chorych na RMS krtani. Techniki te pozwalają rozpoznać obecność przerzutów odległych na poziomie 86% [32], zwłaszcza w obrębie klatki piersiowej [33].

Wnioski

Diagnostyka postaci embrionalnych mięsaków z mięśni poprzecznie prążkowanych w krtani jest trudna. W obrazie makroskopowym bywa błędnie różnicowana z nowotworami łagodnymi, a w obrazie histopatologicznym z czerniakiem złośliwym. Terapią z wyboru RMS krtani jest leczenie chirurgiczne skojarzone z radio- lub chemioterapią. Dotychczas nie udokumentowano przypadku wystąpienia ziarnicy złośliwej u chorego leczonego chirurgicznie z powodu RMS krtani.

Piśmiennictwo

1. Barışta I, Tekuzman G, Yalçın S, et al. Treatment of advanced soft tissue sarcomas with ifosfamide and doxorubicin combination chemotherapy. *J Surg Oncol* 2000; 73: 12-6.
2. Ruske DR, Glassford N, Costello S, Stewart IA. Laryngeal rhabdomyosarcoma in adults. *J Laryngol Otol* 1998; 112: 670-2.
3. Libera DD, Falconieri G, Zanella M. Embryonal "Botryoid" rhabdomyosarcoma of the larynx: a clinicopathologic and immunohistochemical study of two cases. *Ann Diagn Pathol* 1999; 3: 341-9.
4. Abali H, Aksoy S, Sungur A, Yalçın A. Laryngeal involvement of rhabdomyosarcoma in an adult. *World J Surg Oncol* 2003; 1: 17.
5. Farhood Ai, Hajdu SI, Shiu MH, Strong EW. Soft tissue sarcomas of the head and neck in adults. *Am J Surg* 1990; 160: 365-9.
6. Tran LM, Mark R, Meier R, et al. Sarcomas of the head and neck. Prognostic factors and treatment strategies. *Cancer* 1992; 70: 169-77.
7. Freedman AM, Reiman HM, Woods JE. Soft-tissue sarcomas of the head and neck. *Am J Surg* 1989; 158: 367-72.
8. Shaha AR, Patel S, Shaha D, Harrison LB. Head and neck cancer. In: *Clinical oncology*. Lenhard RE, Osteen RT, Gansler T (eds). American Cancer Society Inc, Atlanta 2001; 297-327.
9. Rodriguez LA, Ziskind J. Rhabdomyosarcoma of larynx. *Laryngoscope* 1970; 80: 1733-9.
10. Cady B, Rippey JH, Frazell EL. Non-epidermoid cancer of the larynx. *Ann Surg* 1968; 167: 116-20.
11. Diehn KW, Hyams VJ, Harris AE. Rhabdomyosarcoma of the larynx: a case report and review of the literature. *Laryngoscope* 1984; 94: 201-5.
12. Rolski W, Kawecki A, Pietrow D, et al. Laryngeal embryonal rhabdomyosarcoma in an adult. A case report and review of the literature. *Nowotwory* 2001; 51: 599-603.
13. Jain S, Xu R, Prieto VG, Lee P. Molecular classification of soft tissue sarcomas and its clinical applications. *Int J Clin Exp Pathol* 2010; 3: 416-28.
14. Miki H, Kobayashi S, Kushida Y, et al. A case of infantile rhabdomyofibrosarcoma with immunohistochemical, electronmicroscopical, and genetic analyses. *Hum Pathol* 1999; 30: 1519-22.
15. Dikbas O, Altundag K, Abali H, et al. Embryonal rhabdomyosarcoma of the larynx. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 133: 160-2.
16. Seniukov MV, Zubov OG, Mikhaïlenko GG. Rhabdomyosarcoma of the larynx. *Vestn Otorinolaringol* 1979; 69-71.
17. Robin PE, Olofsson J. Tumours of the larynx. In: *Scott-Brown's otolaryngology*. Hibbert J (ed). Butterworth-Heinemann, Edinburgh 1997; 11-7.
18. Dodd-o JM, Wieneke KF, Rosman PM. Laryngeal rhabdomyosarcoma. Case report and literature review. *Cancer* 1987; 59: 1012-8.
19. Wolden SL, Anderson JR, Crist WM, et al. Indications for radiotherapy and chemotherapy after complete resection in rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I to III. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3468-75.
20. Pappo AS, Rodriguez-Calindo C, Dome JS, et al. Pediatric tumours. In: *Clinical oncology*. Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, et al. (eds.). Churchill Livingstone, London 2000; 2346-401.
21. Sutow WW, Lindberg RD, Gehan EA, et al. Three-year relapse-free survival rates in childhood rhabdomyosarcoma of the head and neck: report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Cancer* 1982; 49: 2217-21.
22. Pappo AS, Anderson JR, Crist WM, et al. Survival after relapse in children and adolescents with rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3487-93.
23. Donaldson SS, Breneman JC. Rhabdomyosarcoma. In: *Principles and practice of radiation oncology*. Perez CA, Brady LW. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997; 2129-44.
24. Rosier RN, Constine LS. Soft tissue sarcoma. In: *Clinical oncology. A multidisciplinary approach for physicians and students*. Rubin P (ed.). W.B. Saunders Company, Philadelphia 1993; 487-507.
25. Ferrari A, Dileo P, Casanova M, et al. Rhabdomyosarcoma in adults. A retrospective analysis of 171 patients treated at a single institution. *Cancer* 2003; 98: 571-80.
26. Dias P, Parham DM, Shapiro DN, et al. Myogenic regulatory protein (MyoD1) expression in childhood solid tumors: diagnostic utility in rhabdomyosarcoma. *Am J Pathol* 1990; 137: 1283-91.
27. Cessna MH, Zhou H, Perkins SL, et al. Are myogenin and myoD1 expression specific for rhabdomyosarcoma? A study of 150 cases, with emphasis on spindle cell mimics. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1150-7.
28. Gaffney EF, Dervan PA, Fletcher CD. Pleomorphic rhabdomyosarcoma in adulthood. Analysis of 11 cases with definition of diagnostic criteria. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 601-9.
29. Callender TA, Weber RS, Janjan N, et al. Rhabdomyosarcoma of the nose and paranasal sinuses in adults and children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 112: 252-7.
30. Kukwa W, Wojtowicz P, Jagielska B, et al. Laryngeal embryonal rhabdomyosarcoma in an adult – a case presentation in the eyes of geneticists and clinicians. *BMC Cancer* 2011; 11: 166.
31. Nemec SF, Krestan CR, Hojreh A, Hormann M. Radiological diagnostics of malignant tumors of the musculoskeletal system in childhood and adolescence. *Radiologe* 2008; 48: 962-8.
32. Tateishi U, Hosono A, Makimoto A, et al. Comparative study of FDG PET/CT and conventional imaging in the staging of rhabdomyosarcoma. *Ann Nucl Med* 2009; 23: 155-61.
33. Kleis M, Daldrop-Link H, Matthay K, et al. Diagnostic value of PET/CT for the staging and restaging of pediatric tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 23-36.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Maciej Pabiszczak
 Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej
 Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
 w Poznaniu
 ul. Przybyszewskiego 49
 60-355 Poznań
 tel.: +48 61 869 13 87
 faks: +48 61 869 16 90
 e-mail: otosk2@amp.edu.pl

