

Остеогенная саркома гортани: редкое клиническое наблюдение

Т.А. Акетова, Р.И. Азизян, А.М. Князев, А.А. Зотова, А.А. Жаров,
В.Ж. Бржезовский, Е.Л. Дронова, М.Б. Пак

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Толкын Аязбаевна Акетова t.aketova@yandex.ru

Представлено клиническое наблюдение остеогенной саркомы гортани — редкой и агрессивной опухоли, характеризующейся частым местным рецидивированием и появлением отдаленных метастазов. Это единственный случай остеогенной саркомы гортани в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России за период с 1988 по 2017 г.

Ключевые слова: гортань, остеогенная саркома, диагностика

Для цитирования: Акетова Т.А., Азизян Р.И., Князев А.М. и др. Остеогенная саркома гортани: редкое клиническое наблюдение. Опухоли головы и шеи 2018;8(1):67–72.

DOI: 10.17650/2222-1468-2018-8-1-67-72

Osteosarcoma of the larynx: rare clinical case

T.A. Aketova, R.I. Azizyan, A.M. Knyazev, A.A. Zotova, A.A. Zharov, V.Zh. Brzhezovskiy, E.L. Dronova, M.B. Pak

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

We present a clinical case of osteosarcoma of the larynx. It is a rare and aggressive tumor characterized by frequent local recurrence and the appearance of distant metastases. This is the only one case of osteosarcoma of the larynx in N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology for the period from 1988 to 2017.

Key words: larynx, osteosarcoma, diagnostics

For citation: Aketova T.A., Azizyan R.I., Knyazev A.M. et al. Osteosarcoma of the larynx: rare clinical case. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2018;8(1):67–72.

Введение

Злокачественные опухоли гортани можно разделить на эпителиальные и неэпителиальные. Среди последних можно выделить саркомы, которые имеют не только различное происхождение (мезенхимальные), но и различный патогенез. Саркомы гортани составляют всего 0,32–1 % от всех гортанных новообразований [1]. Наиболее распространены хондросаркомы и фибросаркомы. Остеосаркомы являются чрезвычайно редкими и очень агрессивными опухолями [2–6].

Из-за сходства клинических, гистологических и иммуногистохимических признаков остеосаркомы нередко принимаются за саркоматоидные карциномы. Для правильной идентификации первичной остеосаркомы гортани необходима тщательная клиническая, рентгенологическая и высокоспециализированная гистологическая оценка. Дифференциальная диагностика первичной

остеосаркомы гортани предполагает исключение других злокачественных веретенчатых новообразований с костеобразованием. Потенциальные диагностические сложности обусловлены трудностью получения материала для гистопатологического анализа. Опухоль твердая, имеет гладкую поверхность и обычно покрыта неизменной слизистой оболочкой гортани. Предоперационное микроскопическое исследование образцов ткани не позволяет однозначно идентифицировать эту редкую опухоль. Так, из 26 случаев, описанных в научной литературе, до операции 4 были идентифицированы неверно — как поражения, отличные от остеосаркомы. Диагностика этой опухоли затруднена также из-за вовлечения подслизистой оболочки.

Случаи первичной остеосаркомы гортани рассмотрены в очень немногих публикациях, и все эти случаи имели плохой исход. Впервые остеосаркому гортани

в 1942 г. описали С. Jackson и С. L. Jackson [7]. Всего за 1942–2014 гг. в мировой научной литературе представлено только 26 наблюдений остеогенных сарком гортани, по 1–2 в крупных онкологических клиниках [1]; например, с 1989 по 2008 г. в отделениях патологии и гистологии клиник Италии зафиксирован только 1 случай остеогенной саркомы гортани [8].

Отличие от остеосарком скелета, остеосаркомы гортани в основном встречаются у пожилых мужчин [3, 4]. Только в 2 из всех зарегистрированных 26 случаев заболевание диагностировано у женщин (соотношение мужчин и женщин 13:1) [1–8]. Средний возраст больных составляет 63,5 года, варьирует от 51 до 80 лет [1, 2, 6, 7, 9–26]. Этиологические факторы возникновения остеосаркомы гортани до конца не изучены, но наиболее часто упоминается воздействие ионизирующего излучения, ароматических углеводородов и онкогенных вирусов [1, 2]. В 1997 г. R. R. Kassir и соавт. перечислили следующие факторы: воздействие радиации в анамнезе, скелетная болезнь Педжета (в 4 случаях прослеживается связь с предшествующей лучевой терапией и в 1 случае с болезнью Педжета), фиброзная дисплазия и ретинобластомы [5, 9]. Высказано предположение, что окостенение гортани является одним из факторов риска развития остеогенной саркомы. В части случаев эти опухоли возникли из дедифференцированных хондросарком [6, 9, 10, 17]. Ученые единодушно подчеркивают отсутствие связи между курением и возникновением остеогенных сарком.

Охриплость и одышка являются наиболее распространенными клиническими симптомами. В 7 случаях отмечено поражение только правой голосовой складки или сочетание с поражением левой голосовой складки, передней комиссуры и щитовидного хряща. В 3 случаях был поражен только перстневидный хрящ. По данным рентгенологического исследования в большинстве случаев обнаружены разрушительные инфильтративные поражения щитовидного хряща, перстневидного хряща, голосовых складок. Лишь у нескольких пациентов опухоль перекрывала гортань, в этом случае экзофитная опухоль была фиксирована к надхрящнице щитовидного хряща без признаков инвазии хряща опухолью. Вероятно, опухоль в основном исходила из надхрящницы щитовидного хряща, в гистологическом строении опухоли не определялось четких границ между опухолевыми структурами и надхрящницей щитовидного хряща. Менее вероятно, что опухоль исходила из мягких тканей передней комиссуры с поражением щитовидного хряща. Во всех случаях слизистая оболочка была не инфильтрирована. При компьютерной томографии обнаруживалось деструктивное поражение гортани, часто без кальцифицированных участков [1].

Нет единого мнения и об эффективных методах лечения. Считается, что облучение или химиотерапия не улучшают прогноз. Несмотря на отсутствие про-

спективных исследований, хирургическое вмешательство является методом выбора [4–6].

Метастазирование в лимфатические узлы встречается крайне редко, поэтому профилактическое их удаление не рекомендуется [27, 28]. В зависимости от размера поражения хирургическое вмешательство может выполняться в объеме ларингэктомии или резекции гортани. В некоторых из описанных случаев возникла необходимость ларингэктомии у пациентов с местным рецидивом после проведения предыдущей операции в объеме резекции.

У больных с остеосаркомами гортани прогноз обычно плохой в связи с частыми местными рецидивами и появлением отдаленных метастазов, особенно в легких [3, 12, 29]. По данным литературы, средняя выживаемость больных составляет $12,6 \pm 3,6$ мес, при этом только у 23,5 % пациентов она достигает 2 лет [1]. Адьювантная химиотерапия была использована по аналогии с лечением скелетных остеосарком, данные литературы о ее результатах противоречивы и ненадежны [13]. В 23 из 26 описанных случаев проведено хирургическое вмешательство, в 3 — лучевая терапия. Местный рецидив возникал в среднем через 9,5 мес, отдаленные метастазы — через 11,4 мес. Около половины пациентов умерли от болезни через 3–20 мес после операции. У 1 пациента обнаружены множественные двусторонние легочные метастазы через 8 мес после операции [1].

Мы проанализировали данные о случаях саркомы гортани в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России (НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина) за 1988–2017 гг. Всего зарегистрировано 18 случаев, из них хондросаркома — в 4, рабдомиосаркома — в 5, синовиальная саркома — в 2, лейомиосаркома — в 2, ангиосаркома — в 2, плеоморфная саркома — в 2 и первичная остеогенная саркома — лишь в 1 случае. Представляем клиническое наблюдение этого случая.

Клиническое наблюдение

Пациент Н., мужчина, 33 лет, масса тела 120 кг, рост 198 см. Впервые дискомфорт в горле больной почувствовал в начале 2017 г., но за врачебной помощью обращаться не стал. Позже в связи с появившейся охриплостью пациент обратился к лор-врачу, а затем к онкологу в Тамбовский областной онкологический клинический диспансер. Проведено обследование, в том числе компьютерная томография лицевого скелета и шеи; морфологические исследования не дали результата. Пациент направлен в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина с диагнозом «новообразование гортани».

Выполнено эндоскопическое исследование (рис. 1). В области правой черпалонадгортанной складки, частично в задних отделах правой вестибулярной складки и в меж-



Рис. 1. Эндоскопическое исследование гортани до операции. Наблюдается значительное утолщение слизистой оболочки за счет расположенного под ней инфильтрата. По латеральному краю утолщения (со стороны правого грушевидного синуса) — киста желтоватого цвета размером около 0,8 см

Fig. 1. Endoscopic analysis of the larynx prior to surgery. There is a significant thickening of the mucous membrane due to the infiltrate located beneath it. On lateral edge of the specified thickening (from the right piriform sinus) is a cyst of yellowish color about 0.8 cm in size

черпаловидной области выявлено значительное утолщение слизистой оболочки и заподозрено наличие подслизисто расположенного инфильтрата. Поверхность образования неровная. Слизистая оболочка не изменена. Инфильтрации слизистой оболочки нет. По латеральному краю указанного утолщения (со стороны правого грушевидного синуса) обнаружена киста размером около 0,8 см, желтоватого цвета. Подвижность гортани ограничена справа.

На серии компьютерных томограмм лицевого скелета, шеи, гортани в области черпаловидного хряща определяется слабоваскуляризированное образование с неоднородной структурой за счет кальцинации, размерами $2,0 \times 1,8$ см, которое, возможно, исходит из черпаловидного хряща, не имеет четкой границы с верхними его отделами; при этом слизистая оболочка не изменена (рис. 2).

При ультразвуковом исследовании шеи в подчелюстной области обнаружен лимфатический узел с гиперэхогенным ободком размерами $2,5 \times 1,0$ см, с гиперплазией. Лимфатические узлы шеи справа, слева и надключичные узлы не увеличены.

Дополнительные исследования, в том числе рентгенография органов грудной клетки, не выявили поражения других органов. Неоднократные цитологические и гистологические исследования оказались неинформативными.

С учетом отсутствия морфологического диагноза произведена боковая фаринготомия справа. Обнаружено, что в области черпаловидного хряща, черпалонадгортанной складки справа, межчерпаловидной области плотность тканей, слизистая оболочка над плотным инфильтратом не изменены. Удаление опухоли не представлялось технически возможным. После создания дополнительного доступа (ларингофиссуры) выполнен разрез слизистой оболочки над опухолью. Обнажено костной плотности образование размером до 2,0 см, которое было удалено



Рис. 2. Компьютерная томография гортани в области черпаловидного хряща. Определяется слабоваскуляризированное образование неоднородной структуры размерами $2,0 \times 1,8$ см

Fig. 2. Computed tomography of the larynx in the region of the arytenoid cartilage. Poorly vascularized tumor of heterogeneous structure is detecting with dimensions of 2.0×1.8 cm

вместе с черпаловидным хрящом, частью вестибулярной и черпалонадгортанной складок (рис. 3, 4). Сформирован просвет гортани. Произведена трахеостомия, установлена трахеостомическая трубка. Послеоперационный период протекал без осложнений. Рана на передней поверхности шеи зажила первичным натяжением.

При плановом гистологическом исследовании определено, что образование имеет строение веретенноклеточной злокачественной опухоли с очагами атипического остеогенеза. Морфологическая картина соответствует остеосаркоме фибропластического варианта строения G_2 черпаловидного хряща.

Иммуногистохимическое исследование. Опухолевый узел с высокой клеточностью, без некрозов, представлен веретеновидными клетками, организованными в волнистые переплетающиеся пучки. Клетки опухоли с насыщенно-эозинофильной цитоплазмой, без четких границ, ядра клеток гиперхромные, веретеновидной и овоидной формы с мелкозернистым хроматином, в отдельных клетках — с мелкими одиночными ядрышками. В отдельных полях зрения отмечаются редкие гигантские многоядерные остеокластоподобные клетки. Митотическая активность клеток опухоли невелика — в 10 полях зрения (объектив $40/0,65$), выявлен 1 митоз с нормальной морфологией (рис. 5).

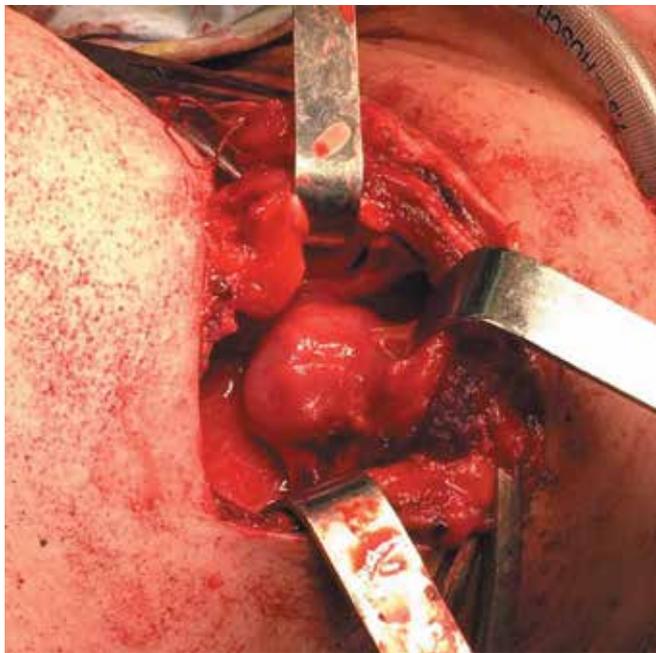


Рис. 3. Операционная рана: вскрыта гортань, обнаружена подслизисто расположенная плотная опухоль в области черпаловидного хряща и черпалонадгортанной складки с неизменной слизистой оболочкой
Fig. 3. Surgical wound: the larynx is opened, detected submucosal solid tumor located in the region of the arytenoid cartilage and aryepiglottic folds with unaltered mucosa



Рис. 4. Макропрепарат
Fig. 4. Gross specimen

На отдельных участках, занимающих до 50 % объема опухолевого узла, в ткани опухоли наблюдаются признаки прямого атипического остеогенеза — формирование скопленных остеоида с очагами минерализации и незрелой кости. Остеоид и незрелая костная ткань формируют переплетающиеся, кружевоподобные интенсивно эозинофильные трабекулы с включениями опухолевых клеток (рис. 6).

Патогистологическая картина соответствует остеогенной саркоме, фибробластический вариант G₃.

Консилиум, учитывая данные морфологического исследования, оценил хирургическое вмешательство как

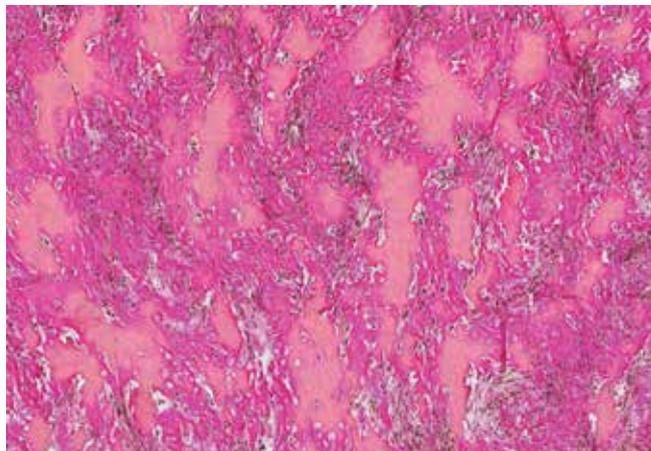


Рис. 5. Микрофото. Остеоид и незрелая костная ткань формируют переплетающиеся, кружевоподобные интенсивно эозинофильные трабекулы с включениями опухолевых клеток

Fig. 5. Microphoto. Osteoid and immature bone tissue form interwoven, lacy-like, intensively eosinophilic trabeculars with inclusions of tumor cells

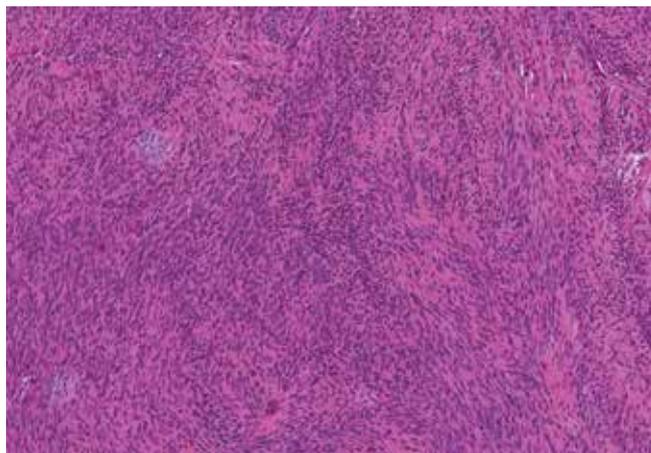


Рис. 6. Микрофото. Наблюдаются высокая клеточность, отсутствие некроза, веретеновидные клетки, организованные в волнистые переплетающиеся пучки

Fig. 6. Microphoto. There is a cellularity, without necrosis, fusiform cells, organized in wavy, lapping bundles

нерадикальное. Пациенту была предложена операция в объеме ларингэктомии, от которой он категорически отказался.

Деканулирован через 3 нед. Дыхание компенсировано, свободное, продолженного роста опухоли не наблюдалось. От любого вида лечения больной отказался. Наблюдается 7 мес без признаков рецидива и метастазов.

Заключение

Остеогенная саркома гортани — редкая и агрессивная опухоль, характеризующаяся частым местным рецидивированием и появлением отдаленных метастазов, преимущественно в легкие. Наиболее эффективным методом лечения является хирургическое вмешательство.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Mosalleum E., Afroogh A., Stofberg S. et al. A review of primary osteosarcoma of the larynx and case report. *Head Neck Pathol* 2015;9(1):158–64. DOI: 10.1007/s12105-014-0550-8.
- Sanaat Z., Mohammady G., Esmaili H. et al. Osteosarcoma of the larynx. *Arch Iran Med* 2009;12(5):499–502. PMID: 19722775.
- Lewis J.E., Barnes L., Tse L.Y., Hunt J.L. Tumours of bone and cartilage. In: *World Health Organization classification of tumours*. Eds.: L. Barnes, J.W. Eveson, P. Reichart, D. Sidransky. Lyon: IARC Press, 2005. Pp. 156–159.
- Rosai R.M., Landas S.K., Kelly D.R., Marsh W.L. Osteosarcoma of the larynx. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118:385–8. DOI: 10.1016/S0194-5998(98)70321-3.
- Kassir R.R., Rassekh C.H., Kinsella J.B. et al. Osteosarcoma of the head and neck: meta-analysis of randomised studies. *Laryngoscope* 1997;107(1):56–61. DOI: 10.1097/00005537-199701000-00013.
- Athré R.S., Vories A., Mudrovich S., Ducic Y. Osteosarcoma of the larynx. *Laryngoscope* 2005;115(1):74–7. DOI: 10.1097/01.mlg.0000150672.45484.5c.
- Jackson C., Jackson C.L. CH XXV – malignant diseases of the larynx. In: *Diseases and injuries of the larynx*. Eds.: C. Jackson, C.L. Jackson. New York: Macmillan Publishing Company, 1942. Plate XI.
- Mottola G., Cascone A.M., Cavaliere M. et al. Osteosarcoma of the larynx: a case report. *Cases J* 2008;1(1):365. DOI: 10.1186/1757-1626-1-365.
- Ulasan M., Yilmazer R., Ozluk Y. et al. Radiation-induced osteosarcoma of the larynx: case report and literature review. *Ear Nose Throat J* 2012;91(10):E22–5. PMID: 23076859.
- Sheen T.S., Wu C.T., Hsieh T., Hsu M.M. Postirradiation laryngeal osteosarcoma: case report and literature review. *Head Neck* 1997;19(1):57–62. PMID: 9030947.
- Berge J.K., Kapadia S.B., Meyers E.N. Osteosarcoma of the larynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124(2):207–10. DOI: 10.1001/archotol.124.2.207.
- Topaloglu I., İşikşaçan V., Ulusoy S., Şişman S. Osteosarcoma of the larynx. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;131(5):789–90. DOI: 10.1016/j.otohns.2004.01.016.
- Myssiorek D., Patel M., Wasserman P., Rofeim O. Osteosarcoma of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998;107(1):70–4. DOI: 10.1177/000348949810700113.
- Pinsolle J., LeCluse I., Demeaux H. et al. Osteosarcoma of the soft tissue of the larynx: report of a case with electron microscopic studies. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;102(3):276–80. DOI: 10.1177/019459989010200313.
- Marginal F.M., Godoy L.M., Daboin K.P. et al. Laryngeal osteosarcoma: a clinicopathologic analysis of four cases and comparison with a carcinosarcoma. *Ann Diagn Pathol* 2002;6(1):1–9. DOI: 10.1053/adpa.2002.30604.
- Ván Laer C.G., Helliwell T.R., Atkinson M.W., Stell P.M. Osteosarcoma of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989;98(12 Pt 1):971–4. DOI: 10.1177/000348948909801210.
- Laskin W.B., Silverman T.A., Enzinger F.M. Postirradiation soft tissue sarcomas: an analysis of 53 cases. *Cancer* 1988;62(11):2330–40. PMID: 3179948.
- Remagen W., Löhr J., von Westernhagen B. Osteosarcoma of the larynx. *HNO* 1983;31(10):366–8. [In German]. PMID: 6580287.
- Suchatlampong V., Sriumpai S., Khawcharoenporn V. Osteosarcoma of the larynx: the first case report in Thailand with ultrastructural study. *J Med Assoc Thai* 1981;64(6):301–7. PMID: 6943268.
- Gorenstein A., Neel H.B. III, Weiland L.H., Devine K.D. Sarcomas of the larynx. *Arch Otolaryngol* 1980;106(1):8–12. DOI: 10.1001/archotol.1980.00790250010003.
- Haar J.G., Chaudhry A.P., Karanjia M.D., Milley P.S. Chondroblastic osteosarcoma of the larynx. *Arch Otolaryngol* 1978;104(8):477–81. DOI: 10.1001/archotol.1978.00790080059018.
- Dahm L.J., Schaefer S.D., Carder H.M., Vellios F. Osteosarcoma of the soft tissue of the larynx: report of a case with light and electron microscopic studies. *Cancer* 1978;42(5):2343–51. PMID: 281260.
- Morley A.R., Cameron D.S., Watson A.J. Osteosarcoma of the larynx. *J Laryngol Otol* 1973;87(10):997–1005. DOI: 10.1017/S0022215100077914.
- Sprinkle P.M., Allen M.S., Brookshire P.F. Osteosarcoma of the larynx (a true primary sarcoma of the larynx). *Laryngoscope* 1966;76(2):325–33. DOI: 10.1288/00005537-196602000-00011.
- Clerf L.H. Sarcoma of the larynx; report of eight cases. *Arch Otolaryngol* 1946;44(5):517–24. DOI: 10.1001/archotol.1946.00680060540001.
- Arslan M., Orhan-Kizilkaya H., Yalcin B. et al. Larynx osteosarcoma: case report. *J BUON* 2008;13(3):437–9. PMID: 18979564.
- Saleem M., Taibah K., Gangopadhyay K. Osteogenic sarcoma metastasizing to the larynx. *J Otolaryngol* 2002;31(3):189–92. DOI: 10.2310/7070.2002.11022.
- Dellmann A., Schroeder H.G., Donhuijsen K. Destructive tumours of the larynx mimicking osteosarcoma: two cases of osteoblastoma with organ-saving resection and follow-up. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;267(1):151–4. DOI: 10.1007/s00405-009-1091-8.
- Thompson L.D.R., Wieneke L.A., Mietinen M., Heffner D.K. Spindle cell (sarcomatoid) carcinomas of the larynx. A clinicopathologic study of 187 cases. *Am J Surg Pathol* 2002;26(2):153–70. DOI: 10.1097/00000478-200202000-00002.

Вклад авторов

Т.А. Акетова: разработка дизайна исследования, проведение операции, получение данных для анализа, написание текста статьи;

Р.И. Азиян: проведение операции, написание текста статьи;

А.М. Князев: выполнение эндоскопических исследований;

А.А. Зотова: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа;

А.А. Жаров: выполнение иммуногистохимического, морфологического исследований;

В.Ж. Бржезовский: разработка дизайна исследования;

Е.Л. Дронова: выполнение рентгенологического исследования;

М.Б. Пак: анализ полученных данных.

Authors' contributions

T.A. Aketova: developing the research design, surgical treatment, obtaining data for analysis, article writing;
R.I. Azizyan: surgical treatment, article writing;
A.M. Knyzev: endoscopic analysis;
A.A. Zotova: reviewing of publications of the article's theme, obtaining data for analysis;
A.A. Zharov: immunohistochemical, morphological analysis;
V.Zh. Brzhezovskiy: developing the research design;
E.L. Dronova: computed tomography;
M.B. Pak: analysis of the obtained data.

ORCID авторов

T.A. Акетова: <https://orcid.org/0000-0002-2276-5755>
Р.И. Азизян: <https://orcid.org/0000-0002-4046-1894>
А.М. Князев: <https://orcid.org/0000-0002-1620-8207>
А.А. Зотова: <https://orcid.org/0000-0001-5012-8211>
А.А. Жаров: <https://orcid.org/0000-0003-1103-6570>
В.Ж. Бржезовский: <https://orcid.org/0000-0002-6778-8280>
М.Б. Пак: <https://orcid.org/0000-0003-4546-0011>

ORCID of authors

T.A. Aketova: <https://orcid.org/0000-0002-2276-5755>
R.I. Azizyan: <https://orcid.org/0000-0002-4046-1894>
A.M. Knyzev: <https://orcid.org/0000-0002-1620-8207>
A.A. Zotova: <https://orcid.org/0000-0001-5012-8211>
A.A. Zharov: <https://orcid.org/0000-0003-1103-6570>
V.Zh. Brzhezovsky: <https://orcid.org/0000-0002-6778-8280>
M.B. Pak: <https://orcid.org/0000-0003-4546-0011>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 28.02.18. **Принята к публикации:** 26.03.18

Article received: 28.02.18. **Accepted for publication:** 26.03.18