

SRDEČNÍ TRANSPLANTACE U PACIENTKY S MALIGNÍM TUMOREM SRDCE

Helena Bedáňová¹, Jan Černý¹, Erik Petrikovits¹, Pavel Studeník¹, Jiří Ondrášek¹, Petr Němec¹, Alžběta Sirotková², Vladimír Spurný³

¹Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno

²I. patologicko–anatomický ústav Nemocnice u sv. Anny, Brno

³Oddělení klinické a radiační onkologie Nemocnice u sv. Anny, Brno

Primární srdeční sarkomy jsou velmi vzácné a jejich léčba pomocí transplantace srdce (TS) je kontroverzní. Literární údaje z této oblasti jsou poměrně chudé a názory nejednoznačné. Předmětem naší kazuistiky je průběh nemoci 38leté pacientky s maligním tumorem srdce. Podobný případ indikace k TS jsme na našem pracovišti řešili pouze jednou z 309 dosud provedených srdečních transplantací.

Klíčová slova: transplantace srdce, sarkom, metastázy, adriamycin.

Onkologie, 2008; 2(3): 193–195

Úvod

Primární maligní srdeční nádory jsou velmi vzácné, objevují se v 0,002–0,3 % pitevnických studií (1). Maligní onemocnění se přitom manifestuje jen u 20–30 % za života těchto pacientů a nádory jsou téměř vždy sarkomatózní povahy (1, 2). Chirurgická léčba, pokud je vůbec možná, musí být co nejradikálnější. Ojedinele může být doporučena srdeční transplantace pacientům bez vzdálených metastáz (3).

Popis případu

Osmatřicetiletá žena (matka 3 malých dětí), která nebyla nikdy vážněji nemocná, byla přijata v září 2001 s infarktem myokardu dolní stěny do spádové nemocnice. Po zjištění tumorózních útvarů v srdci byla přeložena k podrobnému vyšetření a léčbě na naše pracoviště. Koronarografie dokumentovala dlouhému embolu podobný útvar v pravé věnčité tepně (ACD) (obrázek 1) a patologické vaskularizace v oblasti koronárního sinu a ve stěně levé komory (LK). Echokardiografické vyšetření ukázalo jednak vlnící provázkovité struktury v levé komoře, jednak z koronárního sinusu vyrůstající tumor v pravé síni. Bezprostředně následující srdeční operace

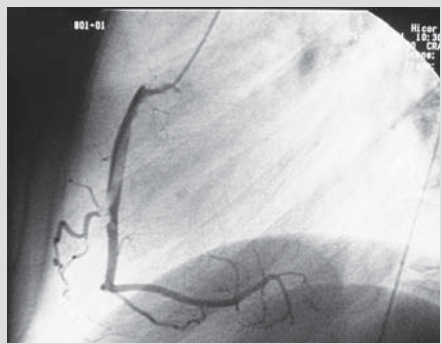
prokázala komplexní srdeční tumor sestávající jednak ze špagetovitých útvarů (obrázek 2) v levé komoře vycházejících ze závěsného aparátu mitrální chlopně, z nichž jeden embolizoval do ACD (obrázek 3), dále ze solidní masy v oblasti koronárního sinusu a další masy v zadní stěně LK. Byla provedena subtotalní extirpace tumoru, který byl histologicky klasifikován jako nediferencovaný vřetenobuněčný sarkom.

Zvažovali jsme následující terapeutické možnosti: radioterapii, chemoterapii a transplantaci srdce. Radioterapie byla zamítnuta pro dávky nepřijatelné pro cílový orgán. Cytostatická terapie rovněž nebyla doporučena pro předpoklad minimálního a přechodného účinku. Jako poslední možnost tedy byla zvolena transplantace srdce, po vyloučení metastáz všemi dostupnými metodami. Volbu srdeční transplantace podporoval i věk nemocné.

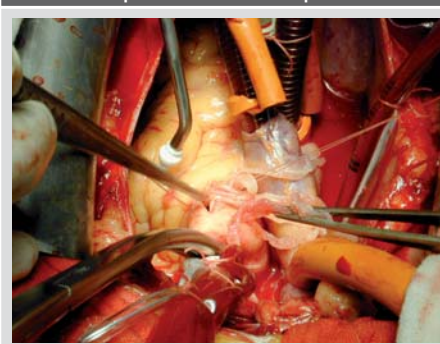
Vzdálené metastázy prokázány nebyly a pacientka byla v říjnu 2001 zařazena na listinu čekatelů (WL) do urgentního pořadí. V mezidobí do transplantace byla nemocná pravidelně – jednou měsíčně kontrolována klinicky a echokardiografickým vyšetřením, při kterém nebyla prokázána žádná předpokládaná progresse zbytků tumoru. Znovu proto byly přezkoumávány vzorky z extirpovaného

tumoru. Nádor byl opět zařazen k sarkomům, ale spíše do skupiny gigantocelulárního fibrohistiocytomu s low grade aktivitou. To nás ještě více utvrdilo v oprávněnosti indikace TS. Ta byla provedena v dubnu roku 2002. Vzhledem k avizovanému antitumoróznímu účinku sirolimu byla nemocná léčena kombinací sirolimu (v dávce 3–4 mg denně s terapeutickou hladinou kolem 10 µg/l), tacrolimu (v dávce 4–6 mg denně s terapeutickou hladinou kolem 15 µg/l) a kortikosteroidy 60 mg denně. I přes tuto medikaci však již při první endomyokardiální biopsii (EMB) byla diagnostikována akutní celulární rejekce těžkého stupně (grade 3A ISHLT klasifikace), která si vynutila léčbu pulzní dávkou methylprednisolonu (500 mg denně po dobu 3 dnů) a monoklonální protilátkou daclizumab (80 mg). Opakované výsledky dalších biopsií nebyly zcela bez rejekce (grade 1B ISHLT klasifikace) a nutily nás k udržování vyšších hladin imunosupresivních léků, než bychom si u pacientky s tumorem představovali, ale vzhledem k základní diagnóze jsme se s výsledkem 1B spokojili a nemocná byla v uspokojivém stavu propuštěna 32. potransplantační den domů. Během dalšího šestiměsíčního sledování byla nemocná v dobrém stavu, CT vyšetření hrudníku, břicha, ani kostní scan nevykazovaly známky metastáz. CT mozku jsme neprováděli z důvodu v literatuře uváděného faktu, že metastázy do mozku jsou málo časté a většinou

Obrázek 1. Koronarogram pravé věnčité tepny (ACD) s embolem – projasnění v kontrastní náplni



Obrázek 2. Špagetovité útvary vycházející ze závěsného aparátu mitrální chlopně



Obrázek 3. Extirpované tumorózní útvary



Obrázek 4. Metastáza v horní čelisti



se objevují současně nebo spíše až po objevení se metastáz v plicích (4).

Po 7 měsících od transplantace vznikla první závažná komplikace primárního onemocnění – metastáza do CNS, projevující se cévní mozkovou příhodou s pravostrannou symptomatikou. CT vyšetření potvrdilo solidní metastázu v levém parietálním laloku velikosti 25 × 17 × 25 mm. Byla snížena imunosuprese a ve spolupráci s neurochirurgy plánováno řešení Lexelovým gama nožem.

Vznikla však další komplikace – souběh bronchopneumonie a rejekce (grade 3A ISHLT klasifikace). Obojí bylo zvládnuto, rejekce zvýšením imunosuprese a bronchopneumonie antibiotickou terapií. Následovalo ozáření mozkové metastázy gama nožem s uspokojivým časným efektem a bylo plánováno celohlavové ozáření k prevenci dalších mozkových metastáz.

Objevily se však další metastázy: v alveolárním výběžku horní čelisti (obrázek 4), v bederní krajině, nad lopatkou vlevo a v pravém lýtku. Všechny byly paliativně ozářeny, metastáza v dutině ústní byla snesena laserem. Během kúry radioterapie však nejevily metastázy žádné známky regrese.

Byla proto zahájena chemoterapie antracyklinovými cytostatiky adriamycinem v počáteční dávce 80 mg a následujících 5 dávkách 50 mg každé 3 tyd-

ny. Při této léčbě došlo ke zhojení nálezu v dutině ústí, vymizení metastázy nad lopatkou, zmenšení metastáz v bederní krajině a na pravém bérce. I přes ústup metastáz v těchto viditelných oblastech však docházelo k jejich rozsevu ve vnitřních orgánech – v plicích, játrech a objevila se další ložiska v mozku. Pacientka kachektizovala a koncem října 2003, tedy za rok a půl od transplantace, zemřela.

Diskuze

Stejně jako u jiných solidních nádorů znamenají sarkomy problém ve dvou oblastech. Je to lokalizace tumoru a prevence vzdálených metastáz. Iniciální příznaky jsou závislé na místě srdce, kde vznikají, mohou být velmi chudé a nespecifické: selhávání pravé komory, plicní embolizace, akutní infarkt myokardu (5, 6). Neinvazivní metody jako echokardiografie, CT, nukleární magnetická rezonance podají většinou první a exaktní informaci o lokalizaci tumoru. Poskytují rovněž informace o infiltraci tumoru do okolních struktur a o přítomnosti vzdálených metastáz. To je důležité pro strategii volby nejvhodnější léčby. Z chirurgického hlediska je nejdůležitější radikální odstranění tumoru do zdravé tkáně (7, 8). To u naší pacientky vzhledem k lokalizaci ve stěně LK nebylo technicky možné. Ale právě tato oblast je dobře echokardiograficky přístupná a pravidelné kontroly neprokázaly progresi zbytku tumoru.

Otázkou zůstává zařazení pacientky na WL do urgentního pořadí, které by mělo být rezervováno výlučně pro nemocné hemodynamicky nestabilní. Domnívali jsme se, že pokud má pacientka nějakou naději na delší přežití po TS, pak pouze tehdy, podstoupí-li transplantaci co nejdříve od primární operace, dokud nedojde ke generalizaci nádorového procesu.

Pacienti s diagnózou srdečního sarkomu mají v naprosté většině případů nepříznivou prognózu. Průměrná doba přežití těchto pacientů je 3 měsíce

až 1 rok (9). Doba průměrného přežívání těchto pacientů po TS se zatím výrazněji neliší od přežívání při konzervativním postupu – 14–78 měsíců (10, 11, 12), ale na rozdíl od konzervativně léčených nemocných, kteří zmirávají na základní tumor všichni, jsou popisovány ojedinělé případy i dlouhodobého přežívání bez vzniku metastáz (3, 11, 13).

Některé práce poukazují na prodloužení doby přežití bez transplantace (14) i po transplantaci při adjuvantní chemoterapii doxorubicinem (10, 11, 15). Naše pacientka byla doxorubicinem léčená až v době, kdy měla řadu metastáz, z nichž některé na léčbu zareagovaly dobře, jiné se však objevily v životně důležitých orgánech. Je možné, že chyba byla právě v tomto nedostatečně agresivním léčebném postupu, že kdyby nemocná podstoupila léčbu dříve, v časném období po transplantaci, měla by větší šanci na delší život. Je však také možné, že chybu jsme udělali již v primární indikaci takového pacientky k transplantaci v době, kdy se potýkáme s trvalým nedostatkem dárcovských orgánů a literární údaje z této oblasti nebyly příliš povzbudivé.

Závěr

I přes nepříznivý osud naší pacientky doufáme, že u nemocných s takovýmto onemocněním nebude transplantace srdce definitivně vyloučená. Transplantologie a onkologie přináší stále nové léčebné možnosti a je pravděpodobné, že dlouhodobé přežívání bez metastáz se v budoucnu může zvýšit na optimističtější míru (16).

MUDr. Helena Bedánová, Ph.D.

CKTCH Brno

Pekařská 53, 656 91 Brno

e-mail: helena.bedanova@ckctch.cz

Literatura

1. Silverman NA. Primary cardiac tumors. *Ann Surg* 1980; 191: 127–138.
2. Neragi-Miandoab S, Kim J, Vlahakes G. Malignant tumor of the heart: a review of tumour type, diagnosis and therapy. *Clin Oncol* 2007; 19(10): 748–756.
3. Aravot DJ, Banner NR, Madden B et al. Primary cardiac tumors—is there a place for cardiac transplantation? *Eur J Cardiothorac Surg*. 1989; 3: 521–524.
4. Wronski M, Arbit E, Burt M et al. Resection of brain metastases for sarcoma. *Ann Surg Oncol* 1995; 2(5): 392–399.
5. Putman JB, Sweeney MS, Colon R et al. Primary cardiac sarcomas. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 906–910.
6. Murinello A, Mendosca P, Abreu A et al. Cardiac angiosarcoma—a review. *Rev Port Cardiol* 2007; 26(5): 577–584.
7. Issels RD. Soft tissue sarcomas—What is currently being done. *Eur J Surg Oncol* 1995; 21: 471–474.
8. Murphy MC, Sweeney AS, Putnam JB et al. Surgical treatment of cardiac tumors: a 25-year experience. *Ann Thorac Surg* 1990; 49: 612–618.
9. Butany J, Nair V, Naseemuddin A et al. Cardiac tumors: diagnosis and management. *Lancet Oncol* 2005; 6(4): 219–228.
10. Jimenez Mazuecos JM, Fuentes Manso R, Segovia Cubero Toquero Ramos J et al. Is heart transplantation for primary cardiac sarcoma a useful therapeutic option? *Rev Esp Cardiol* 2003; 56(4): 408–411.
11. Michler RE, Goldstein DJ. Treatment of cardiac tumors by orthotopic cardiac transplantation. *Semin Oncol* 1997; 24(5): 534–539.
12. Goldstein DJ, Oz MC, Rose EA et al. Experience with heart transplantation for cardiac tumors. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14(2): 382–386.
13. Grandmougin D, Fayad G, Decoene C et al. Total orthotopic heart transplantation for primary cardiac rhabdomyosarcoma: factors influencing long-term survival. *Ann Thorac Surg* 2001; 71(5): 1438–1441.
14. Kodali D, Seetharaman K. Primary cardiac angiosarcoma. *Sarcoma* 2006; 2006: 39130.
15. Llombart-Cussac A, Pivot X, Contesso G et al. Adjuvant chemotherapy for primary cardiac sarcomas: the IGR experience. *Br J Cancer* 1998; 78(12): 1624–1628.
16. Catton C. The management of malignant cardiac tumors: clinical considerations. *Semin Diagn Pathol* 2008; 25(1): 69–75.