

Pierwotne mięsaki serca to nowotwory występujące niezwykle rzadko. Często są rozpoznawane w zaawansowanym stadium choroby lub dopiero podczas badania sekcyjnego, ponieważ objawy są zazwyczaj nietypowe i niecharakterystyczne (ból w klatce piersiowej, tachykardia, arytmie, tamponada serca, prawo- lub lewostronna niewydolność serca). W przebiegu procesu nowotworowego mogą się również pojawić: utrata masy ciała, nocne poty i gorączka. Leczenie obejmuje skomplikowane zabiegi chirurgiczne oraz postępowanie uzupełniające – chemioterapia i/lub radioterapia (zależnie od sytuacji). Prowadzone są liczne badania mające na celu zoptymalizowanie schematów leczenia i weryfikację skuteczności klasycznych leków cytotoksycznych oraz nowych strategii terapeutycznych (przeciwciał monoklonalnych, inhibitorów kinaz tyrozynowych, synergistycznego efektu leków cytotoksycznych podawanych sekwencyjnie). W artykule przedstawiono opis przypadku pierwotnego mięsaka histiocytarnego włóknistego (*malignant fibrohistiocytoma*) serca u 52-letniego mężczyzny.

**Słowa kluczowe:** pierwotny mięsak serca, mięsak histiocytarny włóknisty, auto-transplantacja serca.

## Pierwotny mięsak serca – opis przypadku

*Primary sarcoma of the heart – case report*

Izabela Łasińska<sup>1</sup>, Joanna Załuska<sup>1</sup>, Piotr J. Wysocki<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Oddział Chemioterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

<sup>2</sup>Katedra Biotechnologii Medycznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

### Wstęp

Mięsaki to heterogenna grupa nowotworów wywodzących się z mezenchymy. Można podzielić je na dwie kategorie:

- mięsaki tkanek miękkich (*soft tissue sarcoma* – STS),
- pierwotne nowotwory kości.

Wielka różnorodność histologiczna warunkuje odmienne podejście terapeutyczne do każdego z nich [1]. Jednym z przedstawicieli STS jest mięsak histiocytarny włóknisty (*malignant fibrohistiocytoma* – MFH), WHO: *high grade undifferentiated pleomorphic sarcoma*). Nowotwór ten występuje zazwyczaj w 7. dekadzie życia, chociaż czasem wykrywa się go również u znacznie młodszych pacjentów. Najczęstszą lokalizacją MFH są kończyny dolne [2]. Bardzo rzadkim pierwotnym umiejscowieniem tego mięsaka jest serce. Pierwotne nowotwory serca stwierdza się u 0,002–0,28% osób poddawanych badaniu pośmiertnemu. W tej grupie chorych tylko w co czwartym przypadku ma się do czynienia z nowotworem złośliwym [3, 4]. W przypadku MFH bardzo trudno jest określić procentowe występowanie tego nowotworu, jest to bowiem nowotwór bardzo rzadki i w literaturze najczęściej spotyka się opisy pojedynczych przypadków [5–9]. W swojej publikacji Bakeen i wsp. wykazali, że wśród 27 osób operowanych w jednym ośrodku w latach 1999–2007 z powodu pierwotnych nowotworów serca tylko u 4 (14%) zdiagnozowano MFH [7]. Nowotwór ten lokalizuje się zazwyczaj w lewym przedsionku serca [8, 10]. Objawy związane z wewnątrzsercową lokalizacją MFH są często niespecyficzne: spadek masy ciała, gorączka, poty nocne. Objawy często mogą sugerować niewydolność lub chorobę niedokrwienną serca (ból zmostkowy, zaburzenia rytmu). Konsekwencją wzrostu guza wewnątrz jam serca może być zatorowość lub nagła śmierć związana z ostrą niewydolnością krążenia [7]. Podstawowym narzędziem diagnostycznym w przypadku guzów w obrębie jam serca jest przezklatkowa i przezprzetykowa echokardiografia [11, 12]. W niniejszej publikacji przedstawiono opis przypadku mężczyzny z rozpoznaniem pierwotnego MFH serca.

### Opis przypadku

Mężczyzna, lat 52, zgłosił się do szpitala z powodu utrzymującego się od 2 tygodni osłabienia, duszności, gorączki i kaszlu. Chory nie miał obciążonego wywiadu internistycznego i nie pobierał przewlekłe żadnych leków. W badaniu elektrokardiograficznym stwierdzono prawidłowy rytm zatokowy z tachykardią niewielkiego stopnia (100/min). Na podstawie obrazu rentgenowskiego klatki piersiowej stwierdzono płatowe zapalenie płuc i wdrożono antybiotykoterapię. W wyniku zastosowanego leczenia uzyskano chwilową poprawę stanu ogólnego pacjenta. W następnych dniach chory zaczął ponownie zgłaszać duszność i osłabienie. W wykonanym przezklatkowym badaniu echokardiograficznym stwierdzono skrzeplinę w lewym przedsionku, która

Primary sarcomas of the heart are extremely rare. They are often diagnosed at advanced stage or even first during autopsy, because the early symptoms are untypical and uncharacteristic (chest pain, tachycardia, arrhythmias, right-or left- side heart failure). Other symptoms of this kind of malignancy may be: weight loss, night sweats, or fever. Treatment of primary heart sarcomas involve complicated surgical resection combined with adjuvant therapy (radio-, chemotherapy or both). Many small clinical studies were aimed to analyze the efficacy of systemic treatments based on classical cytotoxic drugs, on novel targeted agents (monoclonal antibodies, tyrosine or serine-threonine kinase inhibitors). Some trials have also evaluated the efficacy of sequentially administrated cytotoxic drugs. In the following article we describe a case of a 52 year-old male patients diagnosed with primary malignant fibrohistiocytoma of the heart.

**Key words:** primary sarcoma of the heart, malignant fibrohistiocytoma, heart autotransplantation.

była obecna również w świetle lewej komory. Mężczyznę przekazano pod opiekę Kliniki Kardiologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. W przezklatkowym badaniu echokardiograficznym wykonanym w Klinice Kardiologii wykryto patologiczną masę wpuklającą się przez zastawkę mitralną do lewej komory. W lewym przedsionku stwierdzono obecność patologicznej masy wypełniającej prawie całkowicie jego światło, z zachowanym przepływem wzdłuż bocznej ściany lewego przedsionka. Frakcja wyrzutowa lewej komory wynosiła 52%. W wykonanej koronarografii nie stwierdzono patologii w obrębie tętnic wieńcowych. W trybie natychmiastowym wykonano transeptalne usunięcie guza lewego przedsionka w krążeniu pozaustrojowym. Kontrolne badanie echokardiograficzne przezklatkowe wykazało hipokinezę przegrody międzykomorowej oraz płyn w worku osierdziowym. Z rozpoznaniem wysiękowego zapalenia osierdzia pacjenta hospitalizowano w oczekiwaniu na wynik badania histopatologicznego. W badaniu mikroskopowym rozpoznano mięsaka histiocytarnego włóknistego G3 z wysoką ekspresją antygenu proliferacyjnego Ki67 > 40%. Według patologa rozpoznanie pierwotnego mięsaka serca można było ustalić tylko w sytuacji wykluczenia przerzutu do serca sarkoidalnej postaci raka nerki lub pęcherza moczowego. Z uwagi na to, że w wykonanych badaniach obrazowych i cystoskopii nie stwierdzono patologii w obrębie wyżej wymienionych narządów postawiono ostateczną diagnozę MFH serca. Z uwagi na szybki nawrót procesu nowotworowego (w ciągu 4 tygodni) chorego zakwalifikowano do unikalnego zabiegu autotransplantacji serca. W badaniu KT serca wykonanym bezpośrednio przed zabiegiem kardiochirurgicznym wykazano w lewym przedsionku policykliczną masę guzowatą o średnicy ~ 6 cm, naciekającą tylną ścianę lewego przedsionka. Guz ponownie wpuklał się przez zastawkę mitralną do lewej komory, tworząc w jej świetle masę wielkości ok. 1,5 × 3 cm. Wykonany pierwszy raz w Polsce zabieg autotransplantacji serca polegał na czasowym usunięciu serca z klatki piersiowej w celu przeprowadzenia makroskopowo radykalnego zabiegu chirurgicznego z następową plastyką lewego przedsionka i lewej komory. Operacja i rekonwalescencja przebiegły bez powikłań. W badaniu histopatologicznym stwierdzono mikroskopowo nieradykalną resekcję mięsaka serca (nacieki komórek nowotworowych w linii cięcia). Po 19 dniach od zabiegu pacjent w stanie ogólnym dobrym został zwolniony do domu. Z uwagi na wysoką dynamikę procesu nowotworowego oraz nieradykalność zabiegu operacyjnego po konsultacji z Sarcoma Center, MD Anderson Cancer Center Houston, USA (prof. Robert S. Benjamin) chory został zakwalifikowany do chemioterapii wg schematu Gem-Tax (docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> d1, gemcytabina 900 mg/m<sup>2</sup> d1,8; q3w). Chory otrzymał łącznie 6 kursów leczenia uzupełniającego, które dobrze tolerował. W dniu rozpoczęcia 7. kursu chory skarżył się na bardzo silne dolegliwości bólowe w lewej okolicy lędźwiowej. W wykonanym w trybie pilnym badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej (*positron emission tomography* – PET) zaobserwowano uogólnienie procesu nowotworowego. Zmiany nowotworowe stwierdzono w prawym przedsionku, obustronnie w nadnerczach, w wątrobie, kościach i mięśniach przykręgowych. W wyniku napromieniania zmian przerzutowych w kościach osiągnięto kontrolę bólu. Z uwagi na stwierdzoną w badaniach immunohistochemicznych ekspresję receptora (*α-type platelet-derived growth factor receptor* – PDGFR- $\alpha$ ) w tkankach guza zacydowano o próbie leczenia imatinibem w standardowej dawce 400 mg bid. Po kilku dniach od rozpoczęcia leczenia chory trafił na oddział chemioterapii z powodu znacznego osłabienia, z cechami niewydolności krążenia, neutropenią oraz zmianami zapalnymi na błonach śluzowych. Pomimo zastosowania intensywnego leczenia objawowego stan chorego szybko się pogarszał. Nasiliły się objawy ciężkiej niewydolności nerek. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej wykonanym po 2 tygodniach od rozpoczęcia leczenia imatinibem stwierdzono dalszą progresję choroby – liczne nowe ogniska przerzutowe w wątrobie i nadnerczach. W konsekwencji gwałtownego pogorszenia stanu ogólnego chory zmarł w 9. dniu hospitalizacji.

## Omówienie

Stopień zaawansowania zmiany, jej wielkość i lokalizacja guza pierwotnego warunkują wybór odpowiedniej strategii leczenia określonego typu mięsaka [1]. Ustalenie optymalnej strategii terapeutycznej w leczeniu mięsaków rozwijających się w rzadkich lokalizacjach, takich jak opisany pierwotny MFH serca, stanowi duże wyzwanie. Z uwagi na fakt, że jest to niezwykle rzadka postać choroby, nie ma praktycznie możliwości przeprowadzenia kontrolowanych badań klinicznych, które pozwoliłyby ustalić najbardziej optymalne postępowanie terapeutyczne. Dynamiczny rozwój mięsaków zlokalizowanych w sercu i wiążące się z tym gwałtowne pogarszanie stanu ogólnego chorego powodują, że jedynym postępowaniem ratującym życie jest zabieg kardiochirurgiczny. Lokalizacja serca w klatce piersiowej wiąże się z dużymi trudnościami technicznymi przeprowadzania rozległych, radykalnych zabiegów resekcji guzów nowotworowych. Jedną z najbardziej zaawansowanych metod operacji, ale wykonywanych bardzo rzadko (ok. 100 zabiegów wykonanych do tej pory na świecie), jest autotransplantacja serca. Zabieg ten pozwala na przeprowadzenie operacji na sercu „położonym” na stole chirurgicznym, co umożliwia łatwy dostęp do wszystkich struktur narządu oraz zdecydowanie zwiększa szanse przeprowadzenia radykalnego zabiegu chirurgicznego [7]. W przypadku mięsaków tkanek miękkich można zastosować chemioterapię neoadiuwantową, w monoterapii lub w skojarzeniu z hipertermią. Do tej pory brak jest jednak twardych dowodów naukowych definitywnie potwierdzających zasadność takiego postępowania [13, 14]. Stosowanie chemioterapii pooperacyjnej jest dyskusyjne, jednak metaanaliza prezentowana na ASCO 2008 wykazuje znaczącą korzyść w zakresie 5-letniego czasu przeżycia całkowitego i czasu przeżycia wolnego od choroby po zastosowaniu doksorubicyny [15]. Chemioterapia jest podstawową strategią leczenia miejscowo zaawansowanych lub przerzutowych mięsaków tkanek miękkich [16–19]. W przypadku MFH wykazano istotne korzyści kliniczne po zastosowaniu chemioterapii opartej na skojarzeniu doksorubicyny i gemcytabiny [20–22]. W różnych typach ustalonych linii komórek mięsaka wykazano wysoką skuteczność skojarzenia gemcytabiny i docetakselu zarówno podawanych jednocześnie, jak i w leczeniu sekwencyjnym. W stosunku do linii komórkowej SaOs-2 (mięsak kościopochodny) wykazano synergistyczny efekt obu leków zastosowanych w sekwencji gemcytabina → docetaxel [23–25]. Wysoka ekspresja naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (*vascular-endothelial growth factor* – VEGF) obserwowana w guzach MFH może wskazywać na potencjalną skuteczność leków ukierunkowanych na oś VEGF/VEGFR (przeciwciała monoklonalne i inhibitory kinaz tyrozynowych receptorów błonowych) [26–28]. Dane dotyczące skuteczności terapii antyangiogennych w leczeniu zaawansowanego MFH są jednak bardzo skąpe, ponieważ wyniki przedstawiano dotąd jedynie w formie nielicznych doniesień zjazdowych. Leczenie chorych z MFH musi być postępowaniem wielodyscyplinarnym w związku z zazwyczaj wysokim zaawansowaniem miejscowym oraz ryzykiem gwałtownej progresji procesu nowotworowego [29, 30]. Nadal nie

ustalono optymalnego leczenia systemowego zaawansowanych MFH. W celu poprawy efektywności terapii systemowych, w przypadku MFH i innych rzadkich nowotworów tkanek miękkich, konieczne jest określenie kluczowych celów molekularnych i szlaków transdukcji sygnału, których blokowanie może umożliwić kontrolę procesu nowotworowego. Zastosowanie większości dostępnych obecnie leków ukierunkowanych molekularnie w terapii nowotworów litych najczęściej prowadzi do stabilizacji choroby i wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji, a w rzadszych przypadkach – przeżycia całkowitego. W przypadku chorych z zaawansowanym, dynamicznie postępującym MFH nawet kilkumiesięczne wydłużenie przeżycia wolnego od progresji będzie ogromnym postępem.

## Piśmiennictwo

- Skubitz KM, D'Adamo DR. Sarcoma. Mayo Clin Proc 2007; 82: 1409-32.
- Brennan M, Singer S, Maki RG, O'Sullivan B. Sarcomas of soft tissue and bone in Cancer: Principles and Practice of Oncology. Wilkins and Wilkins, Philadelphia 2008; 1750.
- Mc Alister HA, Fenoglio JJ. Tumors of the cardiovascular system. Fascicle 15, Second Series Atlas of Tumor Pathology. Armed Forces Institute of Pathology, Washington 1987.
- Dapper F, Gorch G, Hoffman C, et al. Primary cardiac tumor-clinical experiences and late results in 48 patients. Thorac Cardiovasc Surg 1988; 36: 80-5.
- Yaliniz H, Salih KO, Tokcan A. Malignant Fibrous Histiocytoma of the heart. Tex Heart Ins J 2008; 35: 84-5.
- Fontana A, Sciuchetti JF, Boffi L, Trocino G. Unusual localization of malignant fibrous histiocytoma on the mitral valve. Eur J Echocardiogr 2010; 11: 77-9.
- Bakeen FG, Jaroszewski DE, Rice DC, et al. Outcomes after surgical resection of cardiac sarcoma in the multimodality treatment area. J Thorac Cardiovasc Surg 2009; 137: 1454-60.
- Laya MB, Mailliard JA, Bewetra C, Levin HS. Malignant fibrous histiocytoma of heart: case report and review of literature. Cancer 1987; 50: 1026-31.
- Glock Y, Binan JP, Coca F, et al. Malignant fibrous histiocytoma of the right ventricle and pulmonary artery. Apropos of a case. Review of the literature. Ann Radiol (Paris) 1991; 34: 199-203.
- Donsbeck AV, Ranchere D, Coindre JM, et al. Primary cardiac sarcomas: an immunohistochemical and grading study with long-term follow-up of 24 cases. Histopathology 1999; 34: 295-304.
- Lastuzzi C, Nicolosi GL, Mimo R, et al. Usefulness of transesophageal echocardiography in evaluation of paracardiac neoplastic masses. Am J Cardiol 1992; 70: 247-51.
- Fyke FE, Steward JB, Edwards WD, et al. Primary cardiac tumors: experience with 30 consecutive patients since the introduction of two-dimensional echocardiography. J Am Coll Cardiol 1985; 5: 1465-73.
- Gortzak E, Azzarelli A, Buesa J, et al. A randomised phase II study on neoadjuvant chemotherapy of high-risk adult soft-tissue sarcoma. Eur J Cancer 2001; 37: 1096-103.
- Issels RD, Abel-Rahman S, Wendtem C, et al. Neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia (RTH) for locally advanced primary or recurrent high-risk adult soft-tissue sarcomas (STS) of adults: Long-term results of phase II study. Eur J Cancer 2001; 37: 1599-608.
- O'Connor JM, Chacón M, Petracci FE, Chacón RD. Adjuvant chemotherapy in soft-tissue sarcoma (STS): A meta-analysis of published data. J Clin Oncol 2008; 26: (May 20 suppl; abstr 10526).
- Sajeewan JA, Babu KG, Lakshmaiah KC. Chemotherapy in adult soft tissue sarcoma. Indian J Cancer 2009; 46: 274-87.
- Lorigan P, Verweij J, Papai Z, et al. Phase III trial of two investmental schedules of ifosfamid compared with standard dose doxorubicin in advanced or metastatic soft tissue sarcoma: An European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Study Group study. J Clin Oncol 2007; 25: 3144-50.

18. Brain EG, Rezaei K, Weill S, et al. Variations in schedules of ifosfamide administration: a better understanding of its implications on pharmacokinetics through a randomized cross-over study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007; 24: 3144-50.
19. Nielsen OS, Dombernowsky P, Mouridsen H, et al. High-dose epirubicin is not an alternative to standard dose doxorubicin in the treatment of advanced soft tissue sarcomas: a study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Br J Cancer* 1998; 78: 1634-9.
20. Maki RG, Wathen JK, Patel SR, et al. An adoptively randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel versus gemcitabine alone in patients with metastatic soft-tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2755-63.
21. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of phase II trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2824-31.
22. Bay JO, Ray-Coquard I, Fayette J, et al. Docetaxel and gemcitabine combination in 133 advanced soft-tissue sarcomas: A retrospective analysis. *Int J Cancer* 2006; 119: 706-11.
23. Leu KM, Ostruszka LJ, Shewach D, et al. Laboratory and clinical evidence of synergistic cytotoxicity of sequential treatment with gemcitabine followed by docetaxel in treatment of sarcoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1706-12.
24. Theodossiou C, Cook JA, Fisher J, Teague D, Liebmann JE, Russo A, Mitchell JB. Interaction of gemcitabine with paclitaxel and cisplatin in human tumor cell lines. *Int J Oncol* 1998; 12: 825-932.
25. Zoli W, Ricotti L, Dal Susino M, et al. Docetaxel and gemcitabine activity in NSCLC cell lines and in primary cultures from human lung cancer. *Br J Cancer* 1999; 81: 609-15.
26. Potti A, Ganti AK, Tendulkar K, Sholes K, Chitajallu S, Koch M, Kargas S. Determination of vascular endothelial growth factor (VEGF) overexpression in soft tissue tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 52-6.
27. Vigli CE, Chiaporri AA, Williams CA, et al. Phase II sunitinib Malate (SM) in patients with metastatic soft tissue sarcomas (STS) other than GIST. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5560 (Abstract 10535).
28. Sleijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z, et al. Pazopanib (GW786034) in patients (pts) with relapsed or refractory soft tissue sarcoma (STS): a phase II study from EORTC STBSG (EORTC 62043). *J Clin Oncol* 2007; 25: Abstract 10031.
29. Raaf HN, Raaf JH. Sarcomas related to the heart and vasculature. *Semin Surg Oncol* 1994; 10: 374-82.
30. Odum J, Reeghal V, Laks H, Mehta U, Gishbein MC. Surgical pathology of cardiac tumors. Two decades at urban institution. *Cardiovasc Pathol* 2003; 12: 267-70.

#### Adres do korespondencji

Izabela Łasińska

Wielkopolskie Centrum Onkologii

ul. Garbary 15

61-866 Poznań

e-mail: izlas@esculap.pl