

Antti Huuskonen, Janne J. Jokinen, Jarmo Simpanen, Anne Räisänen-Sokolowski, Aija Knuutila, Jarmo Salo ja Jari Räsänen

Sydänpussin mesoteliooma

Sydänpussin mesoteliooma on erittäin harvinainen pahanlaatuinen syöpä. Keskimääräinen elinajan odote taudin toteamisen jälkeen on tapausselostusten perusteella ollut noin 6–10 kuukautta, ja toistaiseksi pisimpään elänyt potilas oli elossa viisi vuotta kirurgisen hoidon jälkeen. Mesoteliooma esiintyy tyypillisimmin keuhkopussissa, harvoin vatsakalvolla tai kiveksen tuppikalvossa (tunica vaginalis testis). Kuvaamme tiettävästi Suomen ensimmäisen kirurgisesti osittaisella sydänpussin poistolla ja lääkehoidon yhdistelmällä hoidetun sydänpussin mesotelioomatapauksen. Sairauden kliinisestä kulusta ja hoidosta on julkaistu ainoastaan yksittäisiä tapausselostuksia tai pieniä potilassarjoja.

Sydänpussin mesoteliooman esiintyvyyden on alle 2/100 000, ja potilaiden elinajan odote on keskimäärin 6–10 kuukautta diagnoosin jälkeen (1). Sairauden harvinaisuuden vuoksi tiedot kliinisestä taudinkuvasta, sairauden kulusta ja hoidosta perustuvat ainoastaan yksittäisiin potilastapauksiin, pieniin potilasaineistoihin tai ruumiinavausaineistoihin (2,3). Toisin kuin keuhkopussin ja vatsakalvon mesotelioomissa, asbestialtistuksen merkitys on epäselvä (3). Mesoteliooman kehittyminen vaatii vuosikymmenien latenssijan asbestialtistuksesta. Osa potilaista on alle 30-vuotiaita, mikä viittaa asbestialtistuksen puuttumiseen (4). Sairauden periytymistaipumusta ei tiedetä.

Oma potilas

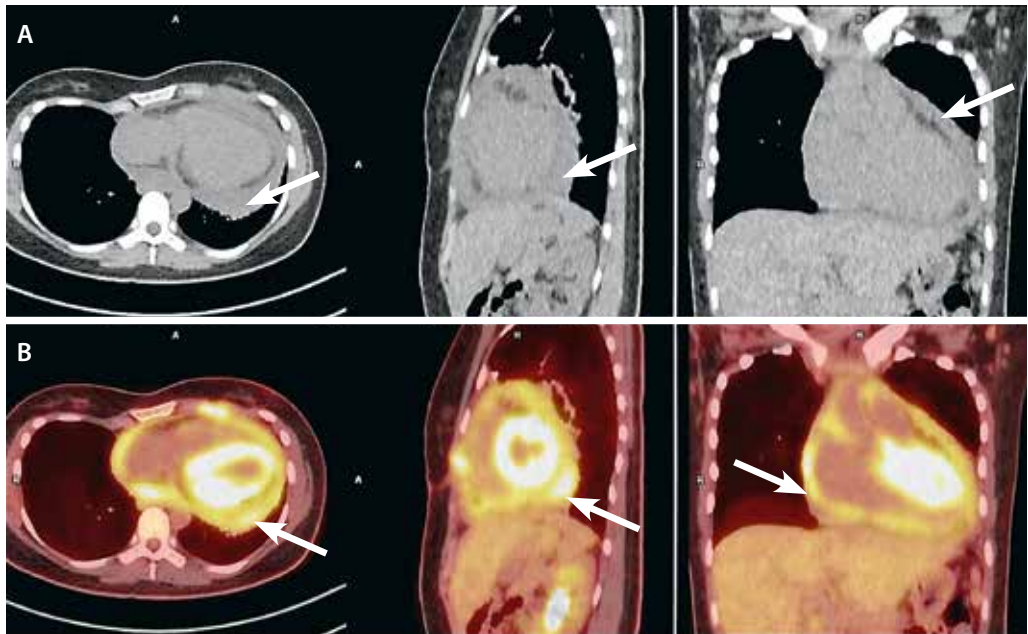
Kaksikymmentäseitsemänvuotias terve, asbestille altistumaton nainen, jonka suvussa ei ole syöpärisitettä, hakeutui tutkimuksiin kuumeen ja rintakivun vuoksi. Kaikukuvauksessa todettiin 4 cm:n paksuinen neste-kerros sydänpussissa, pretamponaatio sekä pleuranestettä vasemmalla puolella. Sydänpussista dreneerattiin 1 300 ml veristä nestettä, keuhkopussista 2 000 ml. Syöpäsoluja ei todettu sytologisissa tutkimuksissa. Tietokonetomografiassa (TT) todettiin välikarsinan yläosassa tiivistä kudosta, josta otettiin biopsiat torakoskooppisesti. Näytteessä todettiin kateenkorvakudosta, B-soluhyperplasiaa ja reaktiivisia muutoksia, jotka sopivat tu-

lehdoksen jälkitilaan. Lymfoomaepäilyn vuoksi otettiin luuydinaspiraatti, jossa havaittiin vain myeloinen reaktio ja trombosytoosia, sekä kristabiopsia, jossa ei todettu syöpään viittaavaa. Seerumin CA12-5-glykoproteiiniantigeenin pitoisuus oli lievästi suurentunut (78 kU/l), eikä löydöstä arvioitu kliinisesti merkitseväksi. Kolme kuukautta myöhemmin sydämen seurantakaikukuvauksessa todettiin normaali löydös ja seuranta päättyi. Työdiagnoosina pidettiin tulehduksen jälkitilaa.

Puolitoista vuotta myöhemmin potilas hakeutui tutkimuksiin lisääntyneen yöllisen hengenahdistuksen, kuumeilun ja ylähengitystieinfektio-oireiden vuoksi. Keuhkokuivassa sydämen varjo oli kookas (KUVA 1). Kaikukuvauksen perusteella sydänpussissa epäiltiin olevan nestettä, ja sydänpussi oli voimakkaasti paksuun-



KUVA 1. Sydämen varjo on keuhkokuivassa suurentunut.



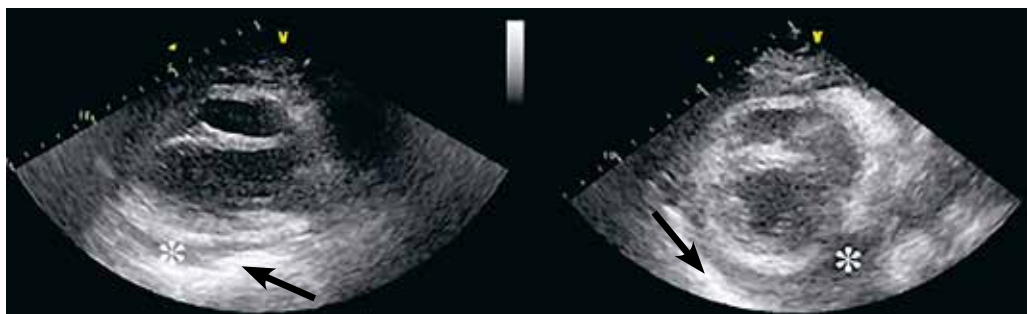
KUVA 2. A) TT:ssä sydänpussi näkyy paksuuntuneena (nuoli). B) FDG-PET-TT:ssä sydänpussin metabolinen aktiivisuus on poikkeavasti lisääntynyt (nuoli).

tunut. Sydämen vasemman kammion ejektiofraktio oli 66 %, eikä liikehäiriöitä tai läppävikoja todettu. Sydämen magneettikuvauksessa todettiin sydänpussiin rajoittuva solidi, rakkulainen kudosuutos, joka herätti syöpäepäilyä.

Vasemmanpuoleisesta minitorakotomiasta otetun sydänpussin kudonnäytteen rakenne ja immunoprofiili sopivat pahanlaatuisen epiteliaaliseen mesotelioomaan. Vartalon TT:ssä todettiin lievästi suurentuneita imusolmukkeita välikarsinassa ja vasemman rintakehän seinämävaltimon imusolmukeketjussa. Potilas lähetettiin yliopistosairaalaan jatkotutkimuksiin. Fluorideoksiglukoosi-positroniemiisiotomografia-TT:ssä (FDG-PET-TT) sydänpussiin latautui merkkiainetta, mutta viitteitä taudin leviämisestä ei todettu (**KUVA 2**). Seurannassa sydänpussin nestemäärä lisääntyi hitaasti mutta ei ai-

heuttanut uutta sydäntamponaatiota (**KUVA 3**). Potilaan vointi pysyi hyvänä. Moniammatillisessa sydän- ja rintaelinkirurgisessa ja onkologisessa työryhmässä päätettiin suosittelemaan leikkaushoitoa.

Kaksi kuukautta oireiden uusiutumisesta tehtiin leikkaus sternotomiateitse. Sydänpussi oli kova ja noin 3 cm paksu (**KUVA 4**). Kasvain infiltoi sydänlihakseen laaja-alaisesti. Vaikka potilas kytkettiin sydän-keuhkokoneeseen, ainoastaan sydänpussin anteriorinen osa oli poistettavissa. Sydämen takana kasvain infiltoi ympäröiviin kudoksiin, ja vasemman kammion päällä kasvainmassaa oli mahdotonta erottaa sydänlihaksesta. Leikkauksessa resekoitiin osa palleaa, joka korjattiin härän sydänpussilla. Molemmat palleahermot saatiin säästetyksi. Toimenpide jäi palliatiiviseksi. Paikallista hypertermistä solunsalpaajahuuhuteltua leikkauksen yhteydessä ei kat-



KUVA 3. Kaikukuvauksessa näkyy nestettä sydänpussissa (tähti) ja paksu sydänpussi (nuoli). Vasemmalla parasternaalinen pitkän akselin kuva ja oikealla parasternaalinen lyhyen akselin kuva.

sottu perustelluksi, koska jäljelle jäänyt kasvainmassa oli merkittävä.

Potilas siirtyi jatkohoitoon teho-osastolle, josta ensimmäisenä toimenpiteen jälkeisenä päivänä edelleen vuodeosastolle. Hän kotiutui yksitoista vuorokautta myöhemmin hyvävointisena. Seurantakaikukuvauksestaan todettiin vähäinen määrä nestettä sydänpussissa. Lopullinen patologistanatominen diagnoosi sydänpussin kasvainnäytteistä oli pahanlaatuinen epiteliaalinen mesoteliooma (KUVA 5).

Käden ja pään valtimorungon (truncus brachiocephalicus) vierestä otetusta (yhdessä kuudesta tutkitusta) imusolmukenäytteestä ja yläonttolaskimon vierestä otetusta kudoksesta löytyi etäpesäkkeitä. Jakautumisvaiheessa olevien solujen osuutta kuvaava Ki-67-proliferaatioindeksi oli 15 %, mikä viittasi mahdollisesti aggressiiviseen tautiin. Kasvaimen PD-L1-proteiinin (ohjelmoituneen solukuoleman ligandi 1, immunologisten hoitojen kohdeproteiini) ilmentyminen oli negatiivista.

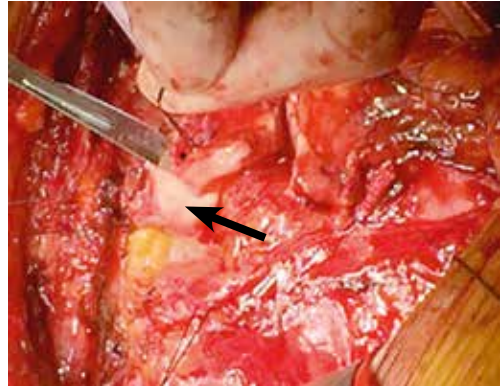
Leikkauksen jälkeen potilas sai sisplatiinin, pemetreksedin ja bevasitumabin yhdistelmähoitoa kahdeksan kuuria, minkä jälkeen siirryttiin ylläpitohoitoon pemetreksedin ja bevasitumabin yhdistelmällä. Sitä annettiin 3–4 viikon välein yli vuoden ajan, ja potilas sietoi solunsalpaajia hyvin.

Seurannassa uusia etäpesäkkeitä ei ole todettu, sydänpussin nestemäärä on pysynyt vähäisenä ja sydän toimii moitteettomasti. Viimeisimmässä FDG-PET-TT:ssä havaittiin jäljelle jääneen kasvainmuutoksen metabolisen aktiivisuuden lievästi lisääntyneen (lievä eteneminen). Sydämen osalta potilas on oireeton.

Pohdinta

Sydänpussin primaaristen pahanlaatuisten syöpien esiintyvyys toistaiseksi laajimmassa ruumiinavausaineistossa on 2/100 000, ja näistä syöivistä vain osa on mesotelioomia (5). Sydänpussin mesoteliooma on yleisin sydänpussin primaarinen syöpä, ja noin 1 % kaikista mesoteliomista on sydänpussin mesotelioomia (4–6). Muiden kasvainten etäpesäkkeet sydänpussissa ovat 40 kertaa todennäköisempiä kuin primaariset syövät. Sydämen kasvaimista 75–80 % on kuitenkin hyvänlaatuisia ja usein hoidettavissa (7). Sydänpussin mesoteliooma on yleisempi miehillä, ja sairastumisikä on keskimäärin 46 vuotta. Suurimmassa aineistossa oli 120 potilasta, ja siinä 75 % diagnooseista tehtiin kuoleman jälkeen (8). Keskimääräinen elinajan odote diagnoosin jälkeen on 6–10 kuukautta (1).

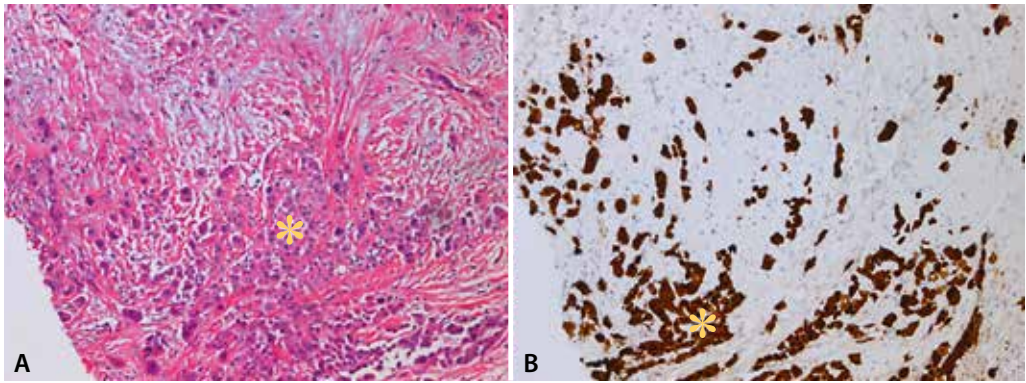
Pahanlaatuinen mesoteliooma on tyyppillisesti lähtöisin mesoteelista keuhkopussin,



KUVA 4. Leikkauksessa otetussa kuvassa näkyy mesoteliooman paksuntama sydänpussi (nuoli).

vatsakalvon tai kiveksen tuppikalvon pinnalta (7). Mesoteliooman histologiset tyypit ovat yleisyysjärjestyksessä epiteliaalinen, bifaasinen ja sarkomatoottinen (1). Eiteliaalisen mesoteliooman ennuste on paras, sarkomatoottisen huonoin. Toisin kuin keuhkopussin tai vatsakalvon mesoteliooman yhteydessä, asbestialtistuksen yhteys sydänpussin mesotelioomaan on epäselvä. Tauti voi rajoittua sydänpussiin tai infiltroida sydänlihakseen. Oireina on kuvattu hengenahdistusta, rintakipua, rytmihäiriöitä, alaraajojen turvotusta ja yskää (3). Sydänpussin nestekertymä voi aiheuttaa sydäntamponaation, ja tila muistuttaa kliinisesti sydänpussitulehdusta, kuten potilaamme tapauksessa.

Sairauden harvinaisuuden ja epäspesifisten oireiden takia diagnoosi on vaikea ja hidas ja saattaakin selvitä vasta ruumiinavauksessa. Jotkut potilaat ovatkin päätyneet leikkaukseen diagnoosinaan kurovan sydänpussitulehduksen jälkitila (constrictio pericardii) (7). Keuhkokuivassa sydämen varjo näyttää suurelta. Magneettikuvaus antaa viitteitä kasvaimen sijainnista, laajuudesta ja mahdollisesta leikattavuudesta. Levinneisyyttä voidaan selvittää lisää FDG-PET-TT:llä. Yhdessä 28 potilaan sarjassa sydänpussissa todettiin effuusio 88 %:lla potilaista, mutta vain 19 %:n sydänpussi oli poikkeavasti paksuuntunut (9). Sydänpussinesteen irtosuolutkimus on usein negatiivinen, ja diagnoosi perustuu kasvaimen histologiseen näyttöeseen (3). Histologisesta näytteestäkin erotusdiagnoosiikka hyvänlaatuisen mesotelialaisen hyperplasian, pahanlaatuisen epiteliaalisen



KUVA 5. A) Hematoksyliini-eosiinivärjäys sydänpussin näytteestä, jossa on invasiivisesti kasvavaa neoplastista solukkoa. Solukko kasvaa saarekkeina tai osin jonoina yksittäisinä soluina (tähti). Rakenne sopii epiteliaaliseen mesoteliomaan. B) Näytteestä tehtyjen immunohistokemiallisten tutkimusten perusteella kasvainsolut ovat kalretiniinipositiivisia (tähti) ja CK5/6-positiivisia sekä EP4- ja TTF-1-negatiivisia, mikä sopii pahanlaatuiseseen mesoteliomaan.

mesotelioman ja metastoittaisen adenokarsinooman välillä on vaativaa (7).

Tapausselostuksien ja keuhkopussin mesotelioman hoitokäytäntöjen perusteella päädyttiin leikkaushoitoon, jota on pidetty perusteltuna myös kasvaimen aiheuttaman sydänpussin konstriktion ja sydäntamponaation ehkäisemiseksi (7,10). Koska diagnoosiin päästään usein viiveellä, radikaali kirurginen poisto on usein mahdollinen. Yksittäiset potilaat, joiden kasvain on rajoittunut vain osaan sydänpussista ja saatu kokonaan poistetuksi, ovat eläneet jopa viisi vuotta (1). Todennäköisesti osa kasvaimista on luontaisesti hidaskasvuisempia, mikä vaikuttaa toteamisvaiheen levinneisyyteen ja elinajan odotteeseen.

Sädehoidon soveltuvuudesta taudin hoitoon ei ole näyttöä tai kokemusta. Keuhkopussin mesotelioman leikkauksen yhdistetystä paikallisesta hypertermisestä solunsalpaajahoidosta on julkaistu tutkimuksia (11). Hyksissäkin on käytetty tätä yhdistelmähoitoa. Potilaamme tapauksessa hypertermiseen kemoperfuusioon ei kuitenkaan ollut edellytyksiä, koska kasvain ei ollut kokonaan poistettavissa. Leikkauksen jälkeen pohdittiin paikallisesti levinneen taudin lääkehoitoa.

Luonnollisesti standardoituja hoitokäytäntöjä ja lääkehoidon hyötyä sydänpussin mesotelioman hoidossa ei tunneta. Raportoituista potilaista vain osa on saanut lääkehoitoja, jotka ovat perustuneet keuhkopussin mesotelioman

hoidon tutkimustuloksiin ja käytäntöihin. Ei tiedetä, edustavatko nämä mesotelioman eri kohde-elinten ilmenemismuodot samankaltaisesti hoitoihin reagoivia syöpätauteja. Pemetrekseidillä on virallinen käyttöaihe keuhkopussin mesotelioman hoitoon, ja sen onkin osoitettu yhdessä sislplatiinin kanssa pidentävän elinikää verrattuna pelkkään sislplatiiniin (12).

Leikkauksen jälkeen potilaamme lääkehoitona oli sislplatiinin, pemetrekseidin ja bevasitsumabin yhdistelmä, mikä perustui valikoitujen keuhkopussin mesoteliomaa sairastaneiden potilaiden tutkimukseen, jossa bevasitsumabin lisääminen solunsalpaajayhdistelmään toi reilun kahden kuukauden elossaoloaikahyödyn verrattuna sislplatiinin ja pemetrekseidin yhdistelmään (13). Muun muassa immunologiaa lääkkeitä, vasta-aineita ja geenihoidoa tutkitaan, mutta potilaamme tilanteeseen soveltuvia keuhkopussin mesotelioman tutkimusasetelmiä ei ollut meneillään.

Lopuksi

Tulevaisuudessa kokonaan uudet lääkeaineryhmät tai hoitomuodot toivottavasti parantavat kaikkien huonoennusteisten mesotelioman alaryhmien hoitotuloksia. Nykyisin sydänpussin mesotelioman keskeisin hoito perustuu kirurgiaan eli mahdollisuuksien mukaan joko sydänpussin poistoon kokonaan tai palliatiivisiin toimenpiteisiin. Diagnostiikka ja hoito vaativat aina usean eri erikoisalan yhteistyötä. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Fujita K, Hata M, Sezai A, ym. Three-year survival after surgery for primary malignant pericardial mesothelioma: report of a case. *Surg Today* 2014;44:948–51.
2. Restrepo CS, Vargas D, Ocasionez D, ym. Primary pericardial tumors. *Radiographics* 2013;33:1613–30.
3. Sardar MR, Kuntz C, Patel T, ym. Primary pericardial mesothelioma unique case and literature review. *Tex Heart Inst J* 2012;39:261–4.
4. Kayatta MO, Dineen SP, Sica G, ym. Primary pericardial mesothelioma in a 19-year-old presenting as pericarditis. *Ann Thorac Surg* 2013;96:680–1.
5. Gossinger HD, Siostrzonek P, Zangeneh M, ym. Magnetic resonance imaging findings in a patient with pericardial mesothelioma. *Am Heart J* 1988;115:1321–2.
6. Moore AJ, Parker RJ, Wiggins J. Malignant mesothelioma. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:34.
7. Fernandes R, Nosib S, Thomson D, ym. A rare cause of heart failure with preserved ejection fraction: primary pericardial mesothelioma masquerading as pericardial constriction. *BMJ Case Rep* 2014;2014:10.
8. Nambiar CA, Tareif HE, Kishore KU, ym. Primary pericardial mesothelioma: one-year event-free survival. *Am Heart J* 1992;124:802–3.
9. Thomason R, Schlegel W, Lucca M, ym. Primary malignant mesothelioma of the pericardium. Case report and literature review. *Tex Heart Inst J* 1994;21:170–4.
10. Butz T, Faber L, Langer C, ym. Primary malignant pericardial mesothelioma – a rare cause of pericardial effusion and consecutive constrictive pericarditis: a case report. *J Med Case Rep* 2009;3:9256.
11. Sugarbaker DJ, Gill RR, Yeap BY, ym. Hyperthermic intraoperative pleural cisplatin chemotherapy extends interval to recurrence and survival among low-risk patients with malignant pleural mesothelioma undergoing surgical macroscopic complete resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:955–63.
12. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, ym. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21:2636–44.
13. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, ym. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387:1405–13.

ANTTI HUUSKONEN, LT, erikoistuva lääkäri
HYKS, Sydän- ja keuhkokeskus, sydänkirurgian linja

JANNE J. JOKINEN, dosentti, sydän- ja rintaelinkirurgian erikoislääkäri
PHKS, kirurgian klinikka

JARMO SIMPANEN, LL, thorax- ja verisuonikirurgian erikoislääkäri
HYKS, Sydän- ja keuhkokeskus, sydänkirurgian linja

ANNE RÄISÄNEN-SOKOLOWSKI, dosentti, patologian erikoislääkäri
HYKS, HUSLAB, patologian linja

AIIJA KNUUTTILA, dosentti, keuhkosairauksien erikoislääkäri
HYKS, Sydän- ja keuhkokeskus, keuhkosairauksien linja ja Syöpäkeskus

JARMO SALO, professori, thorax- ja verisuonikirurgian erikoislääkäri

JARI RÄSÄNEN, dosentti, sydän- ja rintaelinkirurgian erikoislääkäri
HYKS, Sydän- ja keuhkokeskus, yleisthorax- ja ruokatorvikirurgian linja

SIDONNAISUDET

Kirjoittajilla ei ole artikkeliin liittyviä sidonnaisuuksia

SUMMARY

Primary pericardial mesothelioma

Primary pericardial mesothelioma is an extremely rare malignancy. According to published case reports, median survival is 6–10 months. The longest survivor has been reported to be alive five years after complete tumor resection. Malignant mesothelioma is typically found from the pleural cavity, rarely from the peritoneum or tunica vaginalis of the testicle. We present a case of primary pericardial mesothelioma treated with partial pericardial resection and chemotherapy. So far, there are only case presentations and a small series of patients published about the clinical presentation and treatment of this disease.