

DOI: 10.15825/1995-1191-2022-3-74-79

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА ПАЦИЕНТУ С САРКОМОЙ СЕРДЦА

А.Ю. Гончарова, Н.Н. Колоскова, В.Н. Попцов, В.М. Захаревич, Н.П. Можейко, А.Р. Закирьянов, Н.Н. Сайфуллина, К.С. Кирьяков, С.В. Готье

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Первичная саркома сердца – быстро прогрессирующая агрессивная опухоль сердца, встречающаяся весьма редко в общей популяции. Консервативное лечение данной опухоли не имеет высокой эффективности. Единственным эффективным методом лечения является радикальное хирургическое удаление злокачественного новообразования, однако при невозможности выполнения удаления саркомы единственным возможным методом лечения является трансплантация сердца. Медиана выживаемости реципиентов сердца с предоперационным диагнозом «саркома сердца» после выполнения трансплантации сердца составляет 8,5 месяца. Во всем мире такие операции выполняются в небольшом количестве. В статье представлен первый опыт трансплантации сердца пациенту с первичной саркомой сердца на территории Российской Федерации.

Ключевые слова: трансплантация сердца, первичная саркома сердца, иммуносупрессивная терапия.

HEART TRANSPLANTATION FOR PRIMARY CARDIAC SARCOMA

A.Yu. Goncharova, N.N. Koloskova, V.N. Poptsov, V.M. Zakharevich, N.P. Mojeiko, A.R. Zakiryaynov, N.N. Sayfullina, K.S. Kiryakov, S.V. Gautier

Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

Primary cardiac sarcoma is a rapidly progressive, aggressive cardiac tumor that is very rare in the general population. Conservative treatment for this tumor is not very effective. The only effective treatment is radical surgical removal of the malignancy. However, if sarcoma removal cannot be performed, heart transplantation (HT) becomes the only treatment option. The median survival of heart recipients with preoperative cardiac sarcoma is 8.5 months. Globally, such operations are performed in a small number of cases. This paper presents the first experience of HT for a patient with primary cardiac sarcoma in the Russian Federation.

Keywords: heart transplantation, primary cardiac sarcoma, immunosuppressive therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Первичные опухоли сердца встречаются в общей популяции достаточно редко, с частотой 0,001–0,02% [1, 2]. По данным литературы, заболевание имеет неблагоприятный прогноз, единственным эффективным методом лечения остается радикальное хирургическое удаление опухоли, если это представляется возможным [3]. При невозможности полного удаления саркомы сердца трансплантация сердца является единственным радикальным методом лечения [4]. В настоящее время в литературе имеются данные о небольшом количестве наблюдений пациентов с

саркомой сердца с отсутствием регионарных и отдаленных метастазов, которым была выполнена трансплантация сердца. Роль выполнения трансплантации сердца у пациентов с саркомой сердца достаточно противоречива. Так, P. Coelho et al. приводят данные клинического наблюдения пациента с саркомой сердца, которому была выполнена трансплантация сердца. Авторы обращают внимание на то, что выживаемость пациентов с саркомой сердца без хирургического лечения составляет 9–11 месяцев. Время наблюдения реципиента трансплантированного сердца в данном наблюдении составило 7 лет. Авторы пока-

Для корреспонденции: Гончарова Анна Юрьевна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (903) 110-84-95. E-mail: anuta.gon4arova2012@yandex.ru

Corresponding author: Anna Goncharova. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (903) 110-84-95. E-mail: anuta.gon4arova2012@yandex.ru

зали, что трансплантация сердца может быть успешным методом лечения пациентов с саркомой сердца без отдаленных метастазов при невозможности ее радикального иссечения [6]. Напротив, J.M. Jimenez Mazuecos et al. в своем исследовании, включающем 8 пациентов с саркомой сердца, отрицают существование каких-либо преимуществ выполнения трансплантации сердца у данной категории пациентов. Авторы не нашли достоверных различий в выживаемости в группах пациентов с саркомой сердца, которым не выполнялась трансплантация сердца, и пациентов, которым была выполнена трансплантация сердца (11 и 12 месяцев соответственно) [7]. В Российской Федерации случаев выполнения трансплантации сердца у пациентов с саркомой сердца до настоящего момента зарегистрировано не было, в связи с чем данное клиническое наблюдение является актуальным.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Исходные данные реципиента

Пациент У., 17 лет, рос и развивался соответственно возрасту. В сентябре 2019 года при проведении рентгенографии органов грудной клетки впервые было выявлено образование в области верхушки сердца. Ребенок был консультирован фтизиатром, данных за туберкулез получено не было. При прохождении медицинской комиссии в сентябре 2020 года по данным ЭКГ выявлены изменения реполяризации в виде отрицательного Т в отведениях III, aVF, V3–V6, дальнейшее дообследование не выполнялось, лекарственные препараты не назначались. В октябре 2020 года перенес новую коронавирусную инфекцию. В декабре 2020 года был осмотрен кардиологом, учитывая описанные выше изменения на ЭКГ, выставлен диагноз «острый миокардит». Пациент был госпитализирован в стационар по месту жительства. По данным ЭхоКГ: размеры камер сердца не увеличены, сократительная способность сохранена, гипертрофии стенок левого желудочка (ЛЖ) не выявлено, в области верхушки лоцируется объемное эхопозитивное образование размерами 76 × 48 × 39 мм. В качестве дообследования была выполнена МРТ сердца, по данным которой на уровне купола диафрагмы слева выявлено исходящее из миокарда ЛЖ новообразование неоднородной структуры, с четкими и ровными контурами, без перифокальной инфильтрации размерами 89 × 65 × 65 мм, каудально смещающее на 1,7 см и сдавливающее диафрагму, регионарные лимфоузлы не увеличены (рис. 1).

В январе 2021 года проходил плановое обследование в условиях стационара. По данным ЭхоКГ: объемное образование серповидной формы окружало нижне- и заднебоковую поверхность ЛЖ и заднюю стенку правого желудочка (ПЖ), неоднородное, с

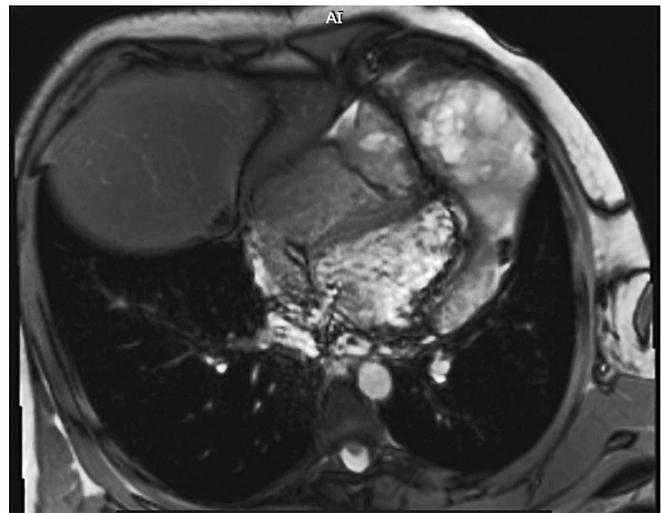


Рис. 1. Новообразование сердца на МРТ сердца у пациента У., 17 лет

Fig. 1. Cardiac tumor detected on a heart MRI in patient U., 17 years old

участками разрежения. В сравнении с исследованием в декабре 2020 года размеры опухоли незначительно увеличились и составляли 95 × 65 × 67 мм без явной васкуляризации.

В марте 2021 года госпитализирован в Центр лечения женщин, детей и молодежи с перинатальным центром и центром генетики Шарите (г. Берлин, ФРГ). 18.03.2021 года была выполнена чрескожная биопсия опухоли сердца под КТ-контролем. По данным биопсии: злокачественная веретенчатая опухоль сердца, без четкой линейной дифференциации, объем около 340 мл, инфильтрация миокарда через веретенчатую неоплазию. Проведено исследование на наличие метастазов опухоли в органах и системах, данных за метастазы получено не было.

В качестве консервативной терапии было принято решение о выполнении антинеопластической полихимиотерапии (ПХТ). Схемы и длительность проведения ПХТ представлены в табл. 1.

Учитывая невозможность радикального хирургического лечения, пациент заочно был консультирован в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» МЗ РФ, рекомендована госпитализация для решения вопроса о трансплантации сердца. В августе 2021 года проходил обследование в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова. По результатам клинико-лабораторного обследования было принято решение о постановке в лист ожидания трансплантации сердца. Пациент был включен в лист ожидания трансплантации сердца и выписан в стабильном состоянии.

После выписки по месту жительства была продолжена химиотерапия 2-й линии (блоки VIT). В связи с развившейся лейкопенией ($2,14 \times 10^9/\text{л}$) проводилась стимуляция гранулоцитопоеза (филграстим).

Таблица 1
**Схемы и длительность проведения
 антинеопластической полихимиотерапии
 Antineoplastic polychemotherapy regimens
 and duration**

№ п/п	Схема блока ПХТ	Состав блока ПХТ	Время проведения
1	I2VA (5 курсов)	Винкристин Актиномицин Инфосфамид	31.03.2021–16.06.2021 13.07.2021–14.07.2021
2	VIT	Винкристин Иринотекан Темодал	24.08.2021–16.09.2021 07.10.2021–11.10.2021 29.10.2021–02.11.2021

**Трансплантация сердца и ранний
 послеоперационный период**

27.11.2021 года пациенту (исходный вес и рост пациента – 66 кг и 182 см) была выполнена ортотопическая трансплантация сердца по бикавальной методике. Донор – женщина 48 лет (рост 170 см, вес 80 кг). Причина смерти головного мозга – острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу с прорывом в желудочки. Время ишемии трансплантата составило 317 минут, время применения искусственного кровообращения – 171 минута. Трансплантация сердца протекала типично, из особенностей – в связи с выраженным спаечным процессом между новообразованием и левой перикардиальной областью было выполнено удаление опухолевидного новообразования единым блоком с левыми отделами перикарда и сердцем реципиента (рис. 2). Экстубация трахеи была выполнена на первые послеоперационные сутки. После выполнения трансплантации сердца потребовалось проведение временной электрокардиостимуляции и использование инотропной поддержки допамином в дозе 3 мкг/кг/мин с постепенным снижением дозы на фоне разрешающейся миокардиальной недостаточности.

В качестве индукции было выполнено введение базиликсимаба соответственно принятым рекомендациям по ведению пациентов после трансплантации сердца.

Для последующего наблюдения и лечения пациент был переведен в отделение на третьи послеоперационные сутки. По данным эхокардиографии на момент перевода в отделение, глобальная систолическая функция левого желудочка удовлетворительная (ФВ ЛЖ 62%). На фоне разрешающейся правожелудочковой недостаточности постепенно снижалась доза инотропной поддержки допамином. В данном случае применялся трехкомпонентный протокол поддерживающей иммуносупрессивной терапии, включавший в себя комбинацию ингибиторов

кальциневрина (такролимус), антимиетаболиты (микофенолата мофетил), кортикостероиды (метилпреднизолон).

С целью исключения отторжения сердечного трансплантата и наличия трансмиссивного атеросклероза были выполнены коронароангиография и эндомикардиальная биопсия. По данным эндомикардиальной биопсии острого клеточного и антителоопосредованного отторжения сердечного трансплантата выявлено не было; по результатам коронароангиографии стенотического поражения коронарных артерий трансплантата не диагностировано.

После выписки из ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» МЗ РФ пациенту была начата таргетная терапия рибоциклибом в дозе 600 мг 1 раз в день циклом в 21–28 дней, всего планируется проведение шести циклов.

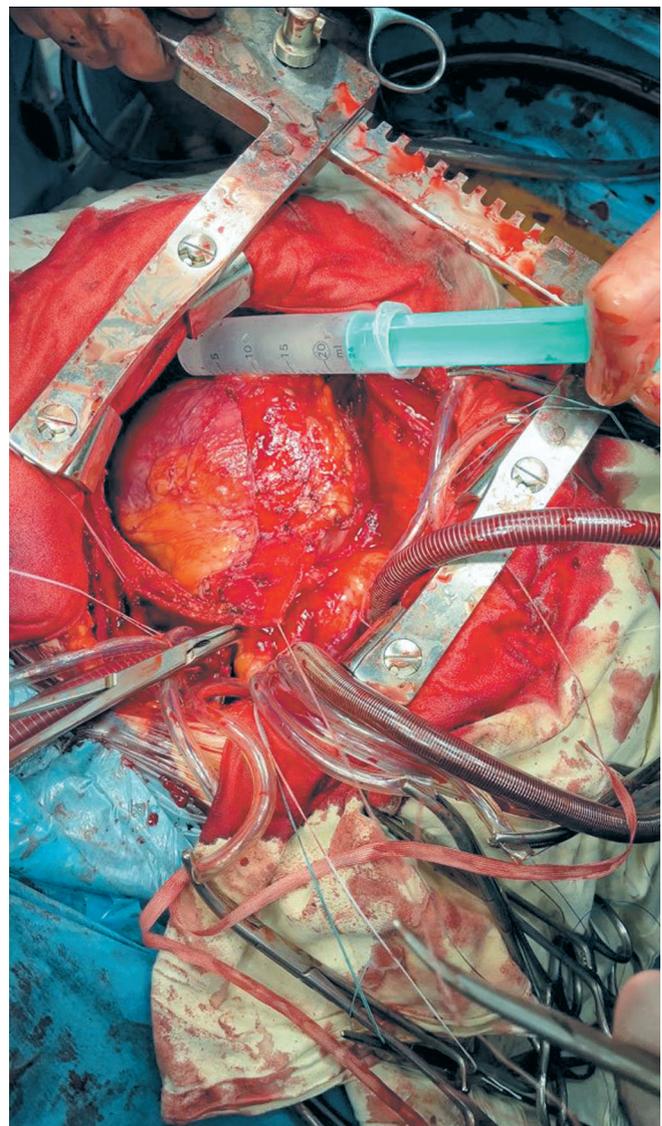


Рис. 2. Ход трансплантации сердца у пациента У., 17 лет
 Fig. 2. Heart transplantation in patient U., 17 years old

Учитывая факт наличия саркомы сердца в анамнезе у пациента, принято решение о конверсии иммуносупрессивной терапии на схему «такролимус–эверолимус–метилпреднизолон» с последующим переходом на двухкомпонентную иммуносупрессивную терапию «такролимус–эверолимус».

Через три месяца после трансплантации проведена смена протокола иммуносупрессивной терапии на схему «такролимус–эверолимус–метилпреднизолон» под контролем концентрации такролимуса и эверолимуса в крови, достигнуты целевые значения (концентрация такролимуса 5,31 нг/мл, концентрация эверолимуса 3,24 нг/мл). По данным контрольной эндомикардиальной биопсии от 23.03.2022 года острого отторжения сердечного трансплантата выявлено не было. По результатам ЭхоКГ данных

за дисфункцию сердечного трансплантата получено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Саркома сердца является одной из самых редко выявляемых злокачественных опухолей сердца, протекающей наиболее агрессивно и имеющей неблагоприятный прогноз у пациентов. Трансплантация сердца является единственным радикальным методом лечения у пациентов с саркомой сердца без отдаленных метастазов при невозможности выполнения полного удаления новообразования. Выполнение трансплантации сердца, с одной стороны, позволяет увеличить продолжительность и качество жизни пациента, однако использование иммуносупрессивной терапии является фактором риска раннего рецидива опухоли [8], а необходимость проведения химиоте-

Таблица 2

Течение послеоперационного периода и выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями сердца после трансплантации сердца в исследовании А. Gowdamarajan et al. Postoperative period and survival in patients with malignant heart tumors after heart transplantation. A. Gowdamarajan et al.

Исследование	Возраст и пол	ПХТ	Смерть	Период наблюдения, мес.
Jamieson et al.	17 лет, Ж	Нет	Да	75
Horn et al.	13 лет, М	Да (до и после ОТТС)	Да (мтс)	15
Aravot et al.	43 года, Ж	Нет	Нет	66
Aufiero et al.	31 год, Ж	Нет	Нет	12
Yuh et al.	57 лет, Ж	Да (после ОТТС)	Да (мтс)	14
Vaay et al.	34 года, М	Да (до и после ОТТС)	Нет	33
Bachet et al.	35 лет, М	Нет	Да (рецидив)	18
Demkow et al.	4 месяца, М	Нет	Нет	8
Mark et al.	2 года, Ж	Нет	Да (отторжение)	8
Crespo et al.	31 год, М	Да (до ОТТС)	Да (мтс)	8
	32 года, М	Да (до и после ОТТС)	Да (мтс)	9
Valente et al.	38 лет, Ж	Нет	Нет	36
	40 лет, Ж	Нет	Нет	28
Siebermann et al.	31 год, Ж	Нет	Да (мтс)	2
Michler	42 года, Ж	Да (до и после ОТТС)	Нет	6
	49 лет, Ж	Да (до ОТТС)	Нет	34
	26 лет, Ж	Нет	Нет	60
	49 лет, Ж	Нет	Нет	38 (мтс)
	39 лет, Ж	Да	Да	3,5
	3,5 месяца, Ж	Нет	Нет	105
Almenar	29 лет, Ж	Да (до ОТТС)	Да	2
Noirclerk	Неизвестно	Да (до ОТТС)	Нет	20
Gowdamarajan et al.	64 года, М	Нет	Да	3
	7,5 года, М	Да	Да	11,5
	28 лет, Ж	Нет	Да	11,5
	9 лет, М	Нет	Да	11,5
	61 год, Ж	Нет	Да	36
	8 лет, М	Да (после ОТТС)	Да	21

Примечание. М – мужчина; Ж – женщина; ОТТС – ортотопическая трансплантация сердца; мтс – метастазы; ПХТ – паллиативная химиотерапия.

Note. М – male; Ж – female; ОТТС – orthotopic heart transplantation; мтс – metastases; ПХТ – palliative chemotherapy.

рапии в послеоперационном периоде [9] оказывает негативное влияние на сердечный трансплантат. Продолжительность жизни пациентов после трансплантации сердца у данной категории пациентов в среднем составляет от 9 до 36 месяцев [10]. Также следует учитывать тот факт, что специальных схем терапии и клинических рекомендаций по лечению пациентов после трансплантации сердца по поводу саркомы сердца на настоящий момент не существует, и ведение таких пациентов является индивидуальным с учетом всех особенностей течения послеоперационного периода [11].

В мировой практике существует небольшое количество наблюдений пациентов с саркомой сердца без отдаленных метастазов, которым была выполнена трансплантация сердца. Так, в 2000 году А. Gowdamarajan et al. опубликовали обзор литературы, включавший 28 пациентов в возрасте от 4 месяцев до 64 лет [4]. Результаты проведенных исследований указаны в табл. 2.

В 2016 году Н. Li et al. опубликовали свое исследование, включавшее 46 пациентов с саркомой сердца (40 пациентов были включены в исследование на основании литературных источников, 6 пациентов – собственное наблюдение клиники), которым была выполнена трансплантация сердца, а также 7 пациентов с саркомой сердца, получавшие паллиативную терапию [5]. В табл. 3 представлены данные клинических наблюдений (6 реципиентов сердца) Н. Li et al.

Годовая, двухлетняя и пятилетняя выживаемость реципиентов трансплантированного сердца (n = 46) составила 61 ± 7; 44 ± 8 и 26 ± 8% соответственно. При сравнении медианы выживаемости 6 реципиентов, представленных в табл. 3, которая составила 15 месяцев (от 5 до 93 месяцев), с выживаемостью остальных 40 реципиентов, которая составила 16 месяцев (от 2 до 112 месяцев), достоверных различий получено не было (p = 0,768). В данном исследовании было показано, что неоадьювантная или адьювантная химиотерапия не давала преимуществ в выживаемости после трансплантации сердца.

Схема иммуносупрессивной терапии у пациентов в опубликованных до настоящего времени сообщениях была трехкомпонентной и включала в себя ингибиторы кальциневрина (циклоспорин, такролимус), азатиоприн/микофенолата мофетил и метилпреднизолон.

Выживаемость пациентов с саркомой сердца, которым была выполнена трансплантация сердца, во всех приведенных исследованиях значительно ниже, нежели выживаемость реципиентов после трансплантации сердца без саркомы сердца в анамнезе, что делает актуальным вопрос о необходимости выполнения трансплантации сердца пациентам с саркомой сердца [12]. Авторы зарубежных исследований указывают на возможность использования маргинальных доноров в качестве более приемлемой стратегии ведения таких пациентов [5].

Таблица 3

Течение послеоперационного периода и выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями сердца после трансплантации сердца, собственные наблюдения Н. Li et al.

Postoperative and survival in patients with malignant heart tumors after heart transplantation. Н. Li et al.

Возраст / пол	Гистология (Grade)	Расположение опухоли	Операции до ОТТС / Интервал (мес.)	ПХТ (до и после ОТТС)	Рецидив опухоли (мес.)	Выживаемость (мес.)
63 / М	Синовиальная саркома (G3)	ЛЖ, ПЖ	Частичная резекция / 7	Да (до и после ТС)	Легкие (1 мес.)	Смерть / 5 мес.
48 / М	Ангиосаркома (G3)	ПП, ПЖ	Биопсия / 3	Да (после ТС)	Печень, грудь / 3	Смерть / 5 мес.
27 / Ж	Ангиосаркома (G3)	ПП, ПЖ	Биопсия / 2	Да	Легкие / 12	Смерть / 15 мес.
49 / Ж	Недифференцированная плеоморфная саркома (G3)	ПП, ЛП, ЛЖ	Частичная резекция / 5	Да	ЛВ / 33; Печень, ЛВ / 40	Смерть / 43 мес.
49 / Ж	Недифференцированная плеоморфная саркома (G2)	ЛП, ЛЖ	Частичная резекция / 9	Нет	Нет	Смерть от острого отторжения / 18
61 / М	Миксоидная липосаркома (G2)	ПЖ	Частичная резекция / 3	Нет	Нет	Жив / 93

Примечание. М – мужчина; Ж – женщина; ОТТС – ортотопическая трансплантация сердца; ПХТ – паллиативная химиотерапия.

Note. M – male; Ж – female; ОТТС – orthotopic heart transplantation; ПХТ – palliative chemotherapy.

Однако в большинстве зарубежных исследований авторы указывают на необходимость выполнения трансплантации сердца у пациентов с саркомой сердца в зависимости от клинического статуса пациента. Ввиду отсутствия крупных рандомизированных исследований важно определить необходимость и эффективность трансплантации сердца в каждом отдельном случае. Также не существует единого мнения о необходимости проведения курсов химиотерапии после трансплантации сердца, что заставляет исследователей эмпирическим путем решать вопрос о лечении и ведении пациентов после трансплантации сердца.

К моменту написания статьи период наблюдения в нашем случае составил 10,5 месяца. Дальнейшее наблюдение и публикации данного клинического наблюдения позволят сделать выводы об эффективности проводимой терапии, функции трансплантата и отдаленных результатах у данного пациента.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Reynen K.* Frequency of primary tumors of the heart. *American Journal of Cardiology.* 1996; 77 (1): 107.
2. *Siontis BL, Zhao L, Leja M et al.* Primary Cardiac Sarcoma: A Rare, Aggressive Malignancy with a High Propensity for Brain Metastases. *Sarcoma.* 2019 Mar 10; 2019: 1960593.
3. *Hamidi M, Moody JS, Weigel TL et al.* Primary cardiac sarcoma. *Ann Thorac Surg.* 2010; 90: 176–181.
4. *Gowdamarajan A, Michler RE.* Therapy for primary cardiac tumors: Is there a role for heart transplantation? *Curr Opin Cardiol.* 2000; 15: 121–126.
5. *Li H, Yang S, Chen H et al.* Survival after heart transplantation for non-metastatic primary cardiac sarcoma. *J Cardiothorac Surg.* 2016; 11: 145.
6. *Coelho P, Banazol N, Soares RJM et al.* Long-term survival with heart transplantation for fibrosarcoma of the heart. *Ann Thorac Surg.* 2010; 90: 635–636.
7. *Jimenez Mazuecos JM, Fuentes Manso R, Segovia Cubero J et al.* Is heart transplantation for primary cardiac sarcoma a useful therapeutic option? *Rev Esp Cardiol.* 2003; 56: 408–411.
8. *Noiclerc M, Chavanon O, Borrel E et al.* Primary cardiac sarcoma treated by orthoptic cardiac transplantation. Apropos of a case. *Arch Mal Coer Vaiss.* 1997; 11: 1539–1543.
9. *Yokoyama I, Carr B, Saito H et al.* Accelerated growth rates of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Cancer.* 1991; 68: 2095–2100.
10. *Horn M, Phebus C, Blatt J.* Cancer chemotherapy after solid organ transplantation. *Cancer.* 1990; 66: 1468–1471.
11. *Siebenmann R, Jenni R, Makek M et al.* Primary synovial sarcoma of the heart treated by heart-transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990; 99: 567–568.
12. *Moreau LC, Turcotte R, Ferguson P. et al.* Myxoid/round cell liposarcoma (MRCLS) revisited: An analysis of 418 primarily managed cases. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19: 1081–1088.

*Статья поступила в редакцию 18.06.2022 г.
The article was submitted to the journal on 18.06.2022*