



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2024.04.018

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.04.018

· 病例报告 ·

原发性心脏平滑肌肉瘤一例

孙怡然 刘存飞 杜正任 英宸 姜玉珠 魏延津

[关键词] 原发性心脏平滑肌肉瘤; 联合用药; 个体化治疗

[中图分类号] R732.1;R541

[文献标识码] B

患者,女,45岁,因“活动后胸闷伴下肢水肿1月余”于2022年1月11日就诊于临沂市人民医院心血管内科。患者1个月前无明显诱因出现活动后胸闷,伴乏力、咳嗽咳痰、食欲下降、下肢水肿,无发热、晕厥、黑蒙、腹痛腹泻等不适。曾就诊当地医院,心脏超声提示“左心房血栓、心包积液”,心包穿刺引流液抗酸染色、细菌培养均阴性,脱落细胞学检查未见肿瘤细胞。本院门诊以“心房血栓”收入院。既往体健,无相关遗传家族病史。体格检查:T 36.5℃,P 102次/分,R 20次/分,BP 127/76 mmHg,心律齐,心音遥远,未闻及明显杂音,叩诊心界稍大,肝颈静脉反流征阴性,双下肢轻度水肿。N端-B型钠利尿剂前体 210.60 pg/ml(0.00~125.00 pg/ml,括号内为正常参考值范围,以下相同),余实验室检查结果无明显异常;心电图示I~III、V1~6导联T波倒置。2022年1月12日心脏超声检查结果示局部心包增厚黏连,厚约4 mm;左心房室沟处见73×46×62 mm混合回声区,向心房及心室侧延伸并与左心房分界不清;心包积液;1月13日CT检查结果示左心房及左心耳巨大充盈缺损,范围约45×60 mm(图1);1月16日心脏MRI检查结果示心包明显强化,考虑心包间皮瘤并血栓形成。请本院心外科会诊后建议患者至上级医院进一步治疗。2022年2月北京大学人民医院氟脱氧葡萄糖-正电子发射计算机断层显像(¹⁸F-FDG PET/CT)检查结果示心包左侧壁可见不均匀氟脱氧葡萄糖(FDG)摄取增高灶(SUV_{max}17.4),最大截面范围约6.4×5.4 cm,内可见低密度区及钙化灶,与左心房分界不清。2月17日

北京协和医院心脏超声检查结果示心包腔内可见不均匀回声团块影,大小约63×49 mm,侵袭左心房壁及左室侧壁。2022年2月患者于北京协和医院行体外循环下自体心脏移植术、左心肿物切除+二尖瓣成型术、左心房重建术、左下肺静脉重建术,术后病理检查示(左心肿物)恶性梭形细胞肿瘤,形态不典型,结合免疫组化染色结果考虑为高级别平滑肌肉瘤;瘤旁淋巴结(0/2)。免疫组化结果:CD34(部分+),CD31(部分+),Fli-1(部分+),SMA(部分+),Desmin(-),Ki-67(index30%),S-100(-),AE1/AE3(-),Calretinin(-),Caldesmon(+),EMA(-),CD99(-),Myogenin(-),Myo-D1(-),SOX10(-),Vimentin(+),WT-1(-)。下一代测序技术(NGS):TP53、TERT、NOTCH3 突变,TERT 重排,CDK4、PMS2、RAC1、GLI1、CARD11 Copy 指数增加,微卫星稳定,肿瘤突变负荷1.99 mut/Mb。同年5月患者术后恢复可,行心脏彩超等检查未见明显异常,该院评估可行术后辅助化疗,遂予聚乙二醇脂质体多柔比星联合异环磷酰胺化疗,患者输注多柔比星脂质体不足1 min时突发意识丧失,立即停用化疗药物,测量血压90/60 mmHg,心电监护示最慢心率40次/分,给予胸外心脏按压1 min后,患者清醒并对答切题。2022年6月27日患者病情稳定,遂出院。该院相关资料示“结合心电图考虑患者发作性低血压、心动过缓,符合迷走神经亢进伴阿斯综合征表现,但基础心律为结性,考虑心脏器质性房室结病变为病因,药物为诱因”。复查24 h动态心电图后分析暂无永久或临时起搏器植入指征,但继续化疗风险远大

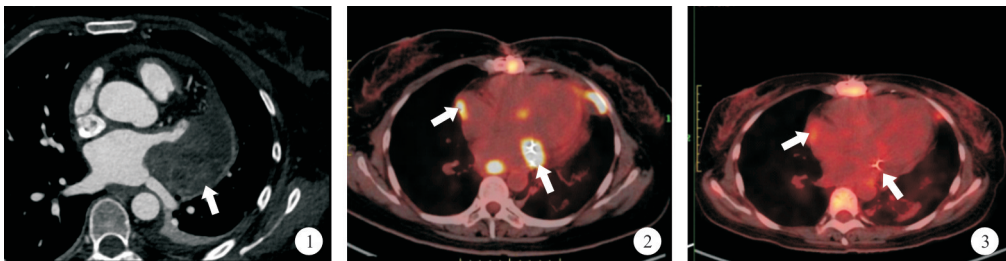


图1 2022年1月13日患者心脏CT检查结果(左心房及左心耳巨大充盈缺损,如箭头所示) 图2 2022年8月26日患者¹⁸F-FDG PET/CT检查结果(心内多发结节状软组织密度影,边界不清,如箭头所示) 图3 2023年4月24日患者¹⁸F-FDG PET/CT检查结果(原心脏散在局灶性FDG代谢增高影较前变小,如箭头所示)

基金项目:山东省自然科学基金资助项目(ZR2020MH018);临沂市人民医院研究生培养基金项目(YJS2023015)

作者单位:261000 山东潍坊,潍坊医学院临床医学院(孙怡然、英宸、姜玉珠);临沂市人民医院心血管病内科(刘存飞、杜正任、魏延津)

通讯作者:魏延津 E-mail:weiyanjin1968@126.com

于获益,该院放疗科会诊后建议咨询上海质子重离子中心辅助放疗。患者出院后于我院定期随诊,2022 年 8 月 26 日复查¹⁸F-FDG PET/CT 提示肿瘤复发并累及心包且全身多处转移(图 2)。患者无法耐受蒽环类药物,遂予靶向+中药药物治疗:安罗替尼胶囊 12 mg 每日 1 次口服,西黄胶囊 4 粒每日 2 次口服,信迪利单抗 200 mg 每 4 周 1 次静脉滴注,以上方案为 1 个周期。4 个周期后患者因消化道出血停用安罗替尼,更换为化疗+免疫药物治疗:紫杉醇(白蛋白结合型)200 mg 每 2 周 1 次静脉滴注,信迪利单抗 200 mg 每 2 周 1 次静脉滴注,患者耐受较好。至 2023 年 4 月 24 日再次复查¹⁸F-FDG PET/CT 提示胰腺、右下腹至盆腔、胃体病灶较前新发或增大,提示较前进展;心脏散在病灶、纵膈、左侧肾上腺、腹、盆腔及腹膜后病灶较前变小,提示局部治疗有效(图 3);原左颈部、左胸背部、右侧膈肌肌间隙及胸腹部皮下结节未见显示,提示局部治疗有效;全身骨骼 FDG 代谢弥漫性增高,不除外增殖性改变。4 月 25 日经肿瘤科、放疗科评估后予患者姑息性上腹部直线加速器放射治疗定位,准备于门诊进行放射治疗。计划予腹腔及腹膜后转移灶调强适形放疗 DT2Gy 20 次,至 6 月 20 日已行 13 次,并予联合化疗,后因患者无法耐受而停止放疗,仅给予多周期辅助化疗及对症治疗。患者后于 10 月 16 日行胃肿瘤穿刺活检、腹腔肿瘤化疗药物注射术;10 月 18 日行胃、腹腔肿瘤栓塞术。但术后效果不理想,仍出现间断消化道出血。家属决定出院后继续在当地医院行对症治疗。此后未再来我院进行随访及治疗。

讨 论

平滑肌肉瘤属肌纤维母细胞肉瘤,起源于平滑肌组织,多发于子宫、腹腔、腹膜后及四肢躯干等部位,原发于心脏的平滑肌肉瘤较为罕见,发病率低于 1%,好发于左心房^[1-2]。其发病与患者性别无明显关联,但与年龄呈正比,平均发病年龄为 39~45 岁,70 岁左右达高峰,有较强侵袭性,局部复发及远处转移率高,预后较差,约 50% 患者在确诊时已经处于疾病晚期,确诊后平均生存期仅约 6 个月^[3-4]。

心脏平滑肌肉瘤临床表现多样,如呼吸困难、心律失常、胸痛、晕厥、低血压等,但早期症状缺乏特异性,诊断较困难,因此需要合理运用检查手段来提升早期诊断水平^[5]。初步诊断多依靠心脏超声、CT、MRI、¹⁸F-FDG PET/CT 等影像学检查。最终确诊需通过组织学检查,结合分子遗传学检查可确定肿瘤的基因型和表型,有助于患者个体化治疗。为明确是否为原发性肿瘤,需行胸部/腹部/骨盆 CT 检查,与 MRI 检查相结合并详细询问病史,以排除其他部位的转移性肿瘤。

原发性心脏肿瘤提倡全身、个体化治疗,治疗方式因肿瘤的分期和位置而定^[6],手术切除则是首选可行的根本治疗方法。高危患者术后常需采用多种药物联合的辅助化疗,建议伤口愈合后尽早开始。蒽环类药物作为Ⅲ期患者术后或晚期复发转移患者的 I 级推荐化疗方案,已被证实能够延长无进展生存期^[7],单药或联合用药均可。心脏毒性是蒽环类药物最主要的不良反应之一,用药期间需严密监测心脏相关反应及药物累积量。联合用药方案,如多柔比星联合异环磷酰胺、表柔比星联合异环磷酰胺等在国内临床中常作为首选。曲贝替丁、达卡巴嗪等药物可作为二线化疗时的选择,用于一线化疗后进展或

不耐受蒽环类药物的患者^[8]。基于上述认识,结合本例患者的治疗意愿、具体病情,为获得更好的临床效果,首次化疗应选择给予心脏毒性较低的聚乙二醇脂质体多柔比星联合异环磷酰胺方案治疗。对于晚期无手术指征的患者以囊括化疗、靶向治疗、免疫治疗等的全身姑息性治疗为主,旨在缓解临床症状,提高生活质量,延长生存期,但患者会面临化疗药物毒性积累及多药耐药的挑战。本例患者复发后使用的盐酸安罗替尼胶囊作为我国自主研发的多靶点口服酪氨酸激酶抑制剂,具有靶向多靶点抗肿瘤血管生成和抑制肿瘤生长的作用,国内众多研究证明其在延长疾病无进展生存期及总生存期等多方面优势明显^[9],在《中国临床肿瘤学会软组织肉瘤诊疗指南》^[10]中作为 I 级推荐用于治疗晚期平滑肌肉瘤。另外值得期待的是,有研究表明,在接受尼鲁单抗和伊匹单抗治疗的平滑肌肉瘤患者中,总缓解率为 45%,中位无进展生存期为 14.4 个月^[11];还有前瞻性试验报道细胞程序性死亡-配体 1 (PD-L1) 抑制剂量伐利尤单抗与 PARP 抑制剂奥拉帕尼或与抗血管生成抑制剂西地尼布联合治疗可以使 30% 平滑肌肉瘤患者病情趋于稳定,其中部分患者病情处于长期稳定状态^[12]。

随着诊疗技术的发展、药物研发的突破、随访手段的更新,进一步提高早期诊断率、提升患者生存质量、延长患者生存时间将不再是遥远的梦想。

参 考 文 献

- [1] Blachman-Braun R, Aboitiz-Rivera CM, Aranda-Fraustro A, et al. Immunohistochemical diagnosis of primary cardiac leiomyosarcoma in a latin american patient [J]. *Rare Tumors*, 2017, 9(1): 6669.
- [2] Shapiro LM. Cardiac tumours: diagnosis and management [J]. *Heart*, 2001, 85(2): 218-222.
- [3] Lamba G, Frishman WH. Cardiac and pericardial tumors [J]. *Cardiol Rev*, 2012, 20(5): 237-252.
- [4] Lamm W, Natter C, Schur S, et al. Distinctive outcome in patients with non-uterine and uterine leiomyosarcoma [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 981.
- [5] Schaefer IM, Lundberg MZ, Demicco EG, et al. Relationships between highly recurrent tumor suppressor alterations in 489 leiomyosarcomas [J]. *Cancer*, 2021, 127(15): 2666-2673.
- [6] Campisi A, Ciarrocchi AP, Asadi N, et al. Primary and secondary cardiac tumors: clinical presentation, diagnosis, surgical treatment, and results [J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2022, 70(2): 107-115.
- [7] Judson I, Verweij J, Gelderblom H, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(4): 415-423.
- [8] Hensley ML, Patel SR, Von Mehren M, et al. Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine in patients with advanced uterine leiomyosarcoma after failure of anthracycline-based chemotherapy: Subgroup analysis of a phase 3, randomized clinical trial [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 146(3): 531-537.
- [9] 张梦瑶, 潘东风, 唐玉玲, 等. 化疗联合安罗替尼治疗鼻腔鼻窦畸胎瘤肉瘤累及眶内、颅内一例 [J]. *临床内科杂志*, 2023, 40(8): 569-570.
- [10] 中国临床肿瘤学会. CSCO 软组织肉瘤诊疗指南 2021 [M]. 北京: 人民卫生出版社. 2021. 4.
- [11] Monga V, Skubitiz KM, Maliske S, et al. A retrospective analysis of the efficacy of immunotherapy in metastatic soft-tissue sarcomas [J]. *Cancers*, 2020, 12(7): 1873.
- [12] Ayodele O, Wang BX, Pfister TD, et al. A phase II, open-label, randomized trial of durvalumab (D) with olaparib (O) or cediranib (C) in patients (pts) with leiomyosarcoma (LMS) [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15): 11522.

(收稿日期: 2023-07-03)

(本文编辑: 李昊阳)