

¿Es útil el trasplante cardíaco como tratamiento del sarcoma cardíaco primario?

Jesús M. Jiménez Mazuecos, Raquel Fuentes Manso, Javier Segovia Cubero, Jorge Toquero Ramos, Juan F. Oteo Domínguez y Luis Alonso-Pulpón Rivera

Servicio de Cardiología. Clínica Puerta de Hierro. Madrid. España.

El sarcoma cardíaco primario es un tumor maligno de evolución rápida y fatal. Se desconoce en la actualidad cuál debe ser la aproximación terapéutica ideal a esta enfermedad. El trasplante cardíaco se ha utilizado ocasionalmente como tratamiento definitivo de esta entidad.

Presentamos a 8 pacientes diagnosticados de sarcoma cardíaco primario que fueron valorados para trasplante. Después del estudio de extensión, 6 pacientes fueron incluidos en lista de espera para trasplante cardíaco. En 3 pacientes, la intervención no se pudo completar al demostrarse intraoperatoriamente la extensión extracardíaca del sarcoma, y en tres pacientes el procedimiento se llevó a término. La mediana de supervivencia por intención de tratar (trasplante o intento de trasplante) fue de 8,5 meses. La mediana de supervivencia de los 3 pacientes trasplantados (12 meses) fue similar a la de los 5 pacientes no trasplantados (11 meses).

Palabras clave: *Trasplante cardíaco. Sarcoma primario cardíaco. Neoplasia cardíaca.*

Is Heart Transplantation for Primary Cardiac Sarcoma a Useful Therapeutic Option?

Primary cardiac sarcomas are rapidly progressive malignant tumors. No good therapeutic option is known. In recent years, heart transplantation has sometimes been performed in selected patients with cardiac sarcoma.

We retrospectively analyzed 8 patients with primary cardiac sarcoma referred to our center to undergo assessment for heart transplantation. After an exhaustive study of the extension of the tumor, 6 patients were added to the waiting list for heart transplantation. Heart transplantation was not performed in 3 of these patients due to evidence of extracardiac extension, but the procedure was completed in the remaining 3 patients. The median survival in «intention-to-treat» analysis (transplantation or a frustrated transplantation attempt) was 8.5 months. Overall, the median survival of the 3 patients who underwent transplantation (12 months) was similar to that of the 5 patients who did not (11 months).

Key words: *Heart transplantation. Primary cardiac sarcoma. Heart neoplasm.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La incidencia de neoplasias cardíacas primarias es baja, con tasas descritas entre 0,001 y 0,03%¹. La mayoría de estos tumores son de carácter benigno o de bajo grado de malignidad. No obstante, hasta un 25% de los tumores cardíacos son malignos², siendo los sarcomas los más frecuentes.

El trasplante cardíaco ortotópico (TxC) ha surgido como alternativa de tratamiento a estos pacientes ante los malos resultados del tratamiento convencional.

Correspondencia: Dr. J. Jiménez Mazuecos.
Clínica Puerta de Hierro.
San Martín de Porres, s/n, 28035 Madrid. España.
Correo electrónico: jimenezmazuecos@hotmail.com

Recibido el 11 de marzo de 2002.
Aceptado para su publicación el 12 de noviembre de 2002.

Presentamos una serie de pacientes diagnosticados de sarcoma cardíaco primario (SCP) que fueron valorados para TxC como opción terapéutica de su enfermedad.

RESULTADOS

Se evaluó en nuestra consulta a 8 pacientes con diagnóstico de SCP para su inclusión en el programa de TxC. Los datos demográficos y clínicos se presentan en la tabla 1.

Tras un estudio inicial de extensión se excluyó a 2 pacientes por presentar una extensión tumoral extracardíaca (un paciente, a la vena cava inferior y otro, a las venas pulmonares). El resto de los pacientes fueron incluidos en lista de espera de TxC. Se decidió, conjuntamente con el servicio de oncología, la administra-

TABLA 1. Datos demográficos y clínicos de los 8 pacientes de nuestra serie

Edad media (años)	36 ± 14,1	
Sexo (V/M)	4/4	
Sintomatología		
Derrame pericárdico	4 (50%)	
Pericarditis	3 (37,6%)	
Taponamiento	3 (37,6%)	
ICC (derecha o izquierda)	4 (50%)	
Síndrome constitucional	2 (25%)	
Retraso medio hasta el diagnóstico (meses)	4,5 ± 2,1	
Origen del tumor (derecho/ izquierdo)	6/2	
Anatomía patológica		
Angiosarcoma	5 (62,5%)	
Sarcoma pleomórfico	1 (12,5%)	
Rabdomiosarcoma	1 (12,5%)	
Histiotoma fibroso maligno	1 (12,5%)	
Diagnóstico anatomopatológico	Intento	Diagnóstico
Pericardiocentesis	4	0
Biopsia por toracotomía	8	8
Estudio de extensión		
ETT	100%	
ETE	100%	
TAC toracoabdominal	100%	
RMN	67%	
Cavografía	83%	
Gammagrafía con galio	83%	

ICC: insuficiencia cardíaca; ETT: ecocardiograma transtorácico; ETE: ecocardiograma transesofágico; RMN: resonancia magnética torácica con gadolinio.

ción de quimioterapia (QT) previa al TxC. Un paciente trasplantado a los ocho días no la recibió.

La mediana de tiempo tras el diagnóstico del tumor hasta el trasplante o intento de trasplante fue de 52 días (rango, 10-90 días). La mediana de tiempo desde su inclusión en lista de espera hasta el trasplante fue de 34 días (rango, 8-48 días). En la tabla 2 se exponen los resultados de la cirugía.

En tres de los 6 casos no pudo completarse el TxC por evidente afección extracardíaca tras la toracotomía. En el paciente 1 existía invasión de la pleura parietal derecha. En el paciente 2, la vena cava inferior estaba infiltrada, sin posibilidad de resección con márgenes para la realización de las anastomosis del injerto, y en el paciente 6 existía afección de las venas pul-

monares y del mediastino. Todas las anastomosis cardíacas fueron realizadas mediante técnica convencional (aurícula nativa a aurícula donante) con resección amplia auricular y comprobación histológica de márgenes libres de tumor por biopsia intraoperatoria.

La paciente 5, trasplantada por un rabdomiosarcoma originario del ventrículo izquierdo, sobrevivió 28 meses hasta la aparición de una recidiva local en la aurícula nativa. Tras un nuevo estudio de extensión se decidió realizar un retrasplante cardíaco. A los 7 meses apareció una segunda recidiva en la aurícula izquierda y las venas que causó la muerte de la enferma un mes más tarde.

El resto de los pacientes en que se intentó el TxC fallieron por diseminación tumoral a distancia.

Los 2 pacientes a los que no se incluyó en lista de espera para TxC por evidencia de afección extracardíaca tuvieron una supervivencia desde el diagnóstico de 11 y 18 meses. La muerte fue debida a metástasis cerebrales en uno de ellos y por invasión hepática por contigüidad en el otro. El tratamiento en ambos pacientes consistió en resección tumoral y quimioterapia.

En la figura 1 se presenta la supervivencia actual de los 6 pacientes por intención de tratamiento. La mediana de la supervivencia fue de 8,5 meses (rango, 1-36 meses). Los pacientes trasplantados fueron tratados con doble terapia inmunodepresora mientras se realizaba la QT (ciclosporina y prednisona).

DISCUSIÓN

Los sarcomas cardíacos son tumores muy agresivos. De hecho, un 80% de los pacientes presentan enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico y un 90% sobreviven menos de 9 meses tras el mismo^{3,4}. La agresividad de estos tumores limita en muchos casos la resección quirúrgica convencional, que en algunas series es sólo del 15%³, sin que este tratamiento proporcionase una mejoría en el pronóstico. La QT y la radioterapia no ofrecen mejores perspectivas⁵. Todo ello llevó a plantear el TxC como opción terapéutica en estos pacientes⁶.

Son menos de 30 los TxC referenciados en la bibliografía para el tratamiento de tumores cardíacos primarios (25% para tumores benignos no resecables y 75%

TABLA 2. Resultados de los pacientes trasplantados o con intento de trasplante cardíaco

Caso	Cirugía	QT pre-TxC	QT post-TxC	Tiempo dx-TxC	Tiempo en lista espera	Supervivencia tras TxC o intento	Causa de muerte
1	Intento TxC	1 ciclo	6 ciclos	30 días	20 días	13 meses	Metástasis cerebral
2	Intento TxC	No	No	10 días	8 días	8 meses	Metástasis pulmonar
3	TxC	4 ciclos	6 ciclos	90 días	45 días	12 meses	Metástasis cerebral
4	TxC	1 ciclo	No	45 días	33 días	9 meses	Metástasis cerebral
5	TxC	1 ciclo	5 ciclos	60 días	35 días	36 meses*	Recidiva en VVPP
6	Intento TxC	4 ciclos	No	90 días	48 días	1 mes	Metástasis cerebral

*Paciente con retrasplante cardíaco (véase texto).

TxC: trasplante cardíaco; QT: quimioterapia; Dx: diagnóstico; VVPP: venas pulmonares.

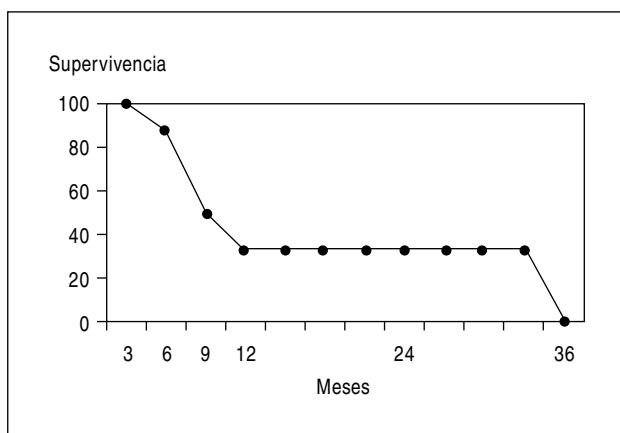


Fig. 1. Supervivencia actual por intención de trasplante.

para tumores malignos). El tumor cardíaco para el que más frecuentemente se ha empleado el TxC como tratamiento es el sarcoma⁷. Se han comunicado tasas medias de supervivencia para trasplantados por tumor benigno de 46 meses (rango, 8-105 meses), mientras que esta cifra se reduce a 12 meses para los tumores malignos (rango, 1-36 meses)⁷.

El principal problema del TxC en estos pacientes es la necesidad de confirmar la ausencia de extensión extracardíaca del tumor. En la mayoría de los trabajos, el estudio se realiza con ecocardiograma y TC toracoabdominal y de cráneo. Desde hace unos años se ha utilizado la resonancia magnética cardíaca con el objeto de caracterizar la masa intracardíaca, así como su relación con estructuras vecinas con o sin administración de gadolinio^{8,9}. A pesar de que utilizamos esta técnica en gran parte de nuestros pacientes, no se consiguió discriminar con fiabilidad la afección de las estructuras vecinas. Recientemente se ha comenzado a utilizar la tomografía con emisión de positrones en el estudio de las tumores cardíacas¹⁰. Futuros trabajos dentro de este campo, aún novedoso, ayudarán a clarificar la sensibilidad para la delimitación de la extensión tumoral.

Como se aprecia en la tabla 1, nuestro grupo realizó un estudio de extensión más exhaustivo que el llevado a cabo por la mayoría de los grupos de trasplante. A pesar de un tiempo en lista de espera relativamente corto (mediana, 34 días), encontramos afección extracardíaca al intentar el TxC en el 50% de los pacientes. Este hallazgo obligó a utilizar el injerto en un segundo receptor preparado para esta eventualidad, siguiendo la conducta recomendada por la mayoría de los grupos, que aconseja tener preparado este segundo receptor^{7,9}. Creemos que no existen en la actualidad técnicas diagnósticas suficientemente eficaces para discriminar con certeza a los pacientes que no son candidatos a TxC, evitando los riesgos de una toracotomía.

Al igual que en nuestra serie, la mayoría de las muertes en pacientes trasplantados por SCP recogidas en la bibliografía se deben a enfermedad metastásica⁹.

Se desconoce el papel que puedan desempeñar los fármacos inmunodepresores en la aparición temprana de recidiva. Por este motivo, Baay et al¹¹ realizaron un TxC en un paciente con angiosarcoma al que preoperatoriamente se había administrado QT y radioterapia y QT en el postrasplante, con lo que consiguieron una supervivencia del paciente de al menos 33 meses. Esta estrategia ha sido incorporada por la mayoría de los autores^{7,9}. Nuestro grupo realizó de manera sistemática esta aproximación, sin que consiguiéramos reproducir sus buenos resultados.

Un tema controvertido es el tipo de cirugía o anastomosis del injerto que se ha de realizar a estos pacientes. La mayoría de los autores abogan por utilizar la técnica de Dreyfus¹², en la que se resecan ambas aurículas y se anastomosan las cavas y las venas pulmonares a un casquete de aurícula izquierda. Aunque gran parte de los grupos quirúrgicos han realizado esta aproximación^{11,13-15}, otros autores llevan a cabo una resección quirúrgica auricular amplia con la comprobación histológica de bordes libres de enfermedad y anastomosis convencional^{7,16,17}. Ésta fue la técnica quirúrgica que utilizamos en los tres trasplantes. Dado que la experiencia que se tiene con estos tipos de tumores es escasa, resulta difícil definir cuál puede ser la mejor aproximación.

Michler y Goldstein⁹ comunicaron una de las mayores series descritas de TxC por tumor cardíaco. Se realizó el TxC en 6 pacientes (dos fibromas, un feocromocitoma y tres sarcomas de distinta naturaleza). De estos tres últimos pacientes se han descrito supervivencias hasta la publicación de 6 y 34 meses. El tercer paciente murió por causa desconocida antes del tercer mes postrasplante. En otra serie de 6 pacientes⁷, cinco de los cuales fueron trasplantados por SCP, la media de supervivencia fue 11,5 meses (rango, 3-36 meses).

En una reciente revisión de Rodríguez et al¹⁸ se describen tasas de supervivencia actuarial con TxC del 54 y 45% a los 12 y 24 meses, respectivamente, muy similares a las tasas de supervivencia con tratamiento convencional. Nuestro análisis por intención de tratar es más desalentador que los comunicados por estos autores, con tasas de supervivencia del 33 y 16% a los 12 y 24 meses. La mediana de supervivencia del grupo trasplantado (12 meses) es similar a la del grupo no trasplantado (pacientes en los que se intentó el trasplante o paciente no incluido en lista de espera), que es de 11 meses.

Analizando los datos de 28 pacientes trasplantados por tumor cardíaco primario (7 benignos y 21 malignos) de la revisión de Gowdamarajan et al⁷, comprobamos que siete de 21 pacientes trasplantados presentan una media de supervivencia de 27 meses (rango, 6-66 meses) y estaban, hasta la publicación de la revisión, sin evidencia de recidiva de enfermedad, por lo que no se puede desestimar de forma sistemática esta opción terapéutica. No obstante, sólo uno de estos 7 pacientes

con mejor supervivencia presentaba un angiosarcoma, que es el tipo de sarcoma más frecuente, el que más se ha trasplantado y el que conlleva peor pronóstico. Lo mismo parece confirmarse en nuestra experiencia, en la que la mediana de supervivencia de los pacientes con angiosarcoma era de 9 meses, mientras que la de los afectados por otras variedades tumorales alcanzaba 18 meses. Todo ello parece indicar que la variedad histológica del tumor puede ser un factor de gran importancia a la hora de decidir el trasplante; la existencia de un angiosarcoma sería una contraindicación, mientras que en otros sarcomas menos agresivos el TxC podría ser una opción razonable. Recientemente se ha publicado un caso de rhabdomiosarcoma con una supervivencia post-TxC de 102 meses, lo que confirma la anterior apreciación¹⁹.

CONCLUSIONES

Según nuestra experiencia y los datos poco favorables en todo el mundo, creemos que el TxC como tratamiento del SCP no ofrece ventajas sobre el tratamiento convencional. El TxC sólo debería ser valorado en pacientes altamente seleccionados con variedades histológicas diferentes del angiosarcoma. Los medios diagnósticos actuales de los que disponemos para averiguar la afección extracardíaca del tumor no son suficientes para excluir esta posibilidad, y si optamos por la opción del trasplante siempre debe existir un segundo receptor preparado. No está claro el beneficio de la quimioterapia administrada de forma previa y posterior al trasplante, por lo que esta estrategia deberá ser tomada con cautela debido a la posibilidad de que ocasione efectos secundarios e interacciones con la medicación propia del paciente trasplantado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Strauss R, Merliss R. Primary tumors of the heart. *Arch Pathol Lab Med* 1945;39:74-8.
2. Van der Salm TJ. Unusual primary tumors of the heart. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000;12:89-100.
3. Herrman MA, Shanckerman RA, Edward WD. Primary cardiac angiosarcomas: a clinic-pathologic study of six cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:655-64.
4. Janigan DT, Husain A, Robinson NA. Cardiac angiosarcomas. A review and a case report. *Cancer* 1986;57:852-9.
5. Lombart-Cussac A, Pivot X, Contesso G. Adjuvant chemotherapy for primary cardiac sarcomas: the IGR experience. *Br J Cancer* 1998;78:1624-8.
6. Crespo MG, Pulpón LA, Pradas G, Serrano S, Segovia J, Vegazo I, et al. Heart transplantation for cardiac angiosarcoma: should its indication be questioned? *J Heart Lung Transplant* 1993;12:527-30.
7. Gowdamarajan A, Michler R. Therapy for primary cardiac tumors: is there a role for heart transplantation? *Curr Opin Cardiol* 2000;15:121-6.
8. Mader MT, Poulton TB, White RD. Malignant tumors of the heart and great vessels: MR imaging appearance. *Radiographics* 1997;17:145-53.
9. Michler R, Goldstein D. Treatment of cardiac tumors by orthotopic cardiac transplantation. *Seminars Oncol* 1997;24:534-9.
10. Inoue T, Koyama K, Oriuchi N, Alyafei S, Yuan Z, Suzuki H, et al. Detection of malignant tumors: whole-body PET with fluorine 18 alpha-methyl tyrosine versus FDG. Preliminary study. *Radiology* 2001;220:54-62.
11. Baay P, Karwande SV, Kushner JP, Olsen S, Renlund DG. Successful treatment of a cardiac angiosarcoma with combined modality therapy. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:923-5.
12. Dreyfus G, Jebara V, Mihaileanu S, Carpentier AF. Total orthotopic heart transplantation: an alternative to the standard technique. *Ann Thorac Surg* 1991;52:1181-4.
13. Babatasi G, Massetti M, Agostini D, Galateau F, Saloux E, Nataf P, et al. Recurrent left-sided heart leiomyosarcoma: should heart transplantation be legitimate. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:1133-8.
14. Bachet J, Banfi C, Martinelli L, Brodaty D, Gilmet D. Heart transplantation and primary cardiac tumors [letter]. *Ann Thorac Surg* 1995;59:257-68.
15. Almenar L, Martí S, Navarro M, Roldán I, Chirivella M, Sánchez E, et al. Angiosarcoma cardíaco y trasplante cardíaco. A propósito de un caso. *Rev Esp Cardiol* 1996;49:539-41.
16. Aufiero TX, Pae WE, Clemson BS, Pawlusch DG, Davis D. Heart transplantation for tumor. *Ann Thorac Surg* 1993;56:1174-6.
17. Siebenmann R, Jenni R, Makek M, Oelz O, Turina M. Primary synovial sarcoma of the heart treated by heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:567-8.
18. Rodríguez Cruz E, Cintron-Maldonado RM, Forber TJ. Treatment of primary cardiac malignancies with orthotopic heart transplantation. *Bol Asoc Medic* 2000;92:65-71.
19. Grandmougin D, Fayad G, Decoene C, Pol A, Warembourg H. Total orthotopic heart transplantation for primary cardiac rhabdomyosarcoma: factors influencing long-term survival. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1438-41.